

Heimer-Stiftung half bei der Entdeckung und Charakterisierung einer neuen Muskelerkrankung

Muskelerkrankungen sind für die betroffenen Patienten häufig schicksalhaft. Sie bedeuten meist unaufhaltsam fortschreitende Einschränkungen, die schließlich sogar zum Tod führen können. Mittlerweile sind weit über 100 verschiedene Myopathien bekannt. Dennoch sind sie insgesamt selten – häufig zu selten, um das Interesse der Pharmaindustrie an der Entwicklung von innovativen Therapieansätzen zu wecken. Für Mediziner bedeuten sie Detektivarbeit, denn sie sind äußerst vielgestaltig. Findet man die verursachende Genveränderung, kann man auf die Suche nach Therapiemöglichkeiten gehen. Nach jahrelangen Studien haben Prof. Vorgerd und Dr. Kley von der Neurologischen Universitätsklinik in Bochum in Zusammenarbeit mit Forschern aus Dresden, Bonn und Erlangen im Rahmen des wissenschaftlichen Netzwerkes zur Erforschung von Muskeldystrophien (MD-NET) eine neue Muskelerkrankung und die dazugehörige Mutation entdeckt. Mit Unterstützung auch der Heimer-Stiftung gelang es Ihnen, die Veränderungen in der Muskulatur der Patienten zu charakterisieren und wesentliche Mechanismen der Krankheitsentstehung aufzuklären.

Es begann damit, dass sich 1994 ein damals 52-jähriger Patient in der Muskelsprechstunde der Neurologischen Universitätsklinik Bergmannsheil in Bochum vorstellte. Seit seinem 45. Lebensjahr litt er unter einer zunehmenden Muskelschwäche, die sich zunächst beim Gehen und Treppensteigen bemerkbar gemacht hatte. Im Verlauf hatte die Kraft in den Beinen und Armen immer weiter abgenommen. In der Familie des Patienten litten mehrere Frauen und Männer aus unterschiedlichen Generationen unter ähnlichen Beschwerden. Zur weiteren diagnostischen Abklärung wurden gezielt kleine Proben aus der Muskulatur der Patienten entnommen, die unter dem Mikroskop untersucht wurden. Dabei fanden sich deutliche Hinweise auf eine krankhafte Ablagerung von Proteinen innerhalb der Muskelfasern. Die Ursache dieser Veränderungen blieb jedoch lange Zeit unklar.

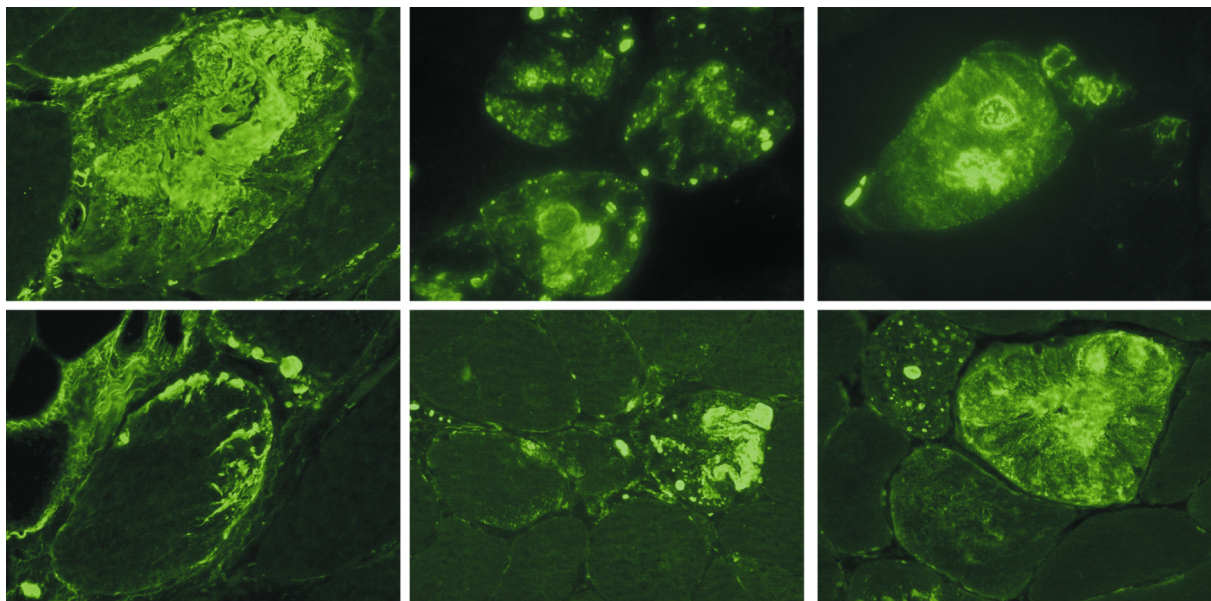
Im Laufe der folgenden Jahre machte die Genetik große Fortschritte. Durch Vergleich des genetischen Materials von betroffenen und nicht-betroffenen Familienmitgliedern konnte die Stelle im Erbgut, an der die krankheitsverursachende Mutation zu erwarten war, immer weiter eingegrenzt werden. Schließlich fanden die Forscher bei allen Erkrankten eine zuvor unbekannte Mutation in einem Gen, das den Bauplan für die Herstellung eines Proteins mit dem Namen Filamin C enthält. Sie hatten damit eine neue Muskelerkrankung entdeckt, die in Anlehnung an das mutierte Protein Filaminopathie getauft wurde. Nach der Erstbeschreibung der Filaminopathie im Jahre 2005 wurden auch bei weiteren Patienten aus Deutschland, den USA und Australien Mutationen im Filamin C-Gen nachgewiesen.

Durch eine Kooperation der Muskelzentren in Bochum, Freiburg, Halle und Bonn gelang es, über 30 Filaminopathie-Patienten systematisch zu untersuchen und das Erscheinungsbild der Erkrankung eingehend zu charakterisieren. Um zu untersuchen, wie sich der Filamin-Defekt letztlich direkt auf die Skelettmuskulatur auswirkt und welche geweblichen Kennzeichen dieser Erkrankung sich erkennen lassen, wurden zahlreiche Muskelgewebsproben ausgewertet. Dabei wurde ein spezielles Fluoreszenz-Mikroskop eingesetzt, das von der Heimer-Stiftung eigens dafür finanziert wurde. Dieses Mikroskop ermöglicht eine bis zu 1000fache Vergrößerung des untersuchten Materials. Dadurch konnten auch kleinste Veränderungen in den Muskelfasern der Patienten nachgewiesen und fotografiert werden. Darüber hinaus waren mit diesem Mikroskop auch Immunfluoreszenz-Analysen möglich. Bei diesem Verfahren werden Antikörper eingesetzt, die gezielt an

bestimmte Proteine binden. Diese Antikörper sind mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert, die bei Anregung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge beginnen zu leuchten. Dadurch konnten einzelne Proteine in den Muskelfasern der Patienten sichtbar gemacht und vom umgebenden Gewebe abgegrenzt werden.

Die mikroskopischen Untersuchungen haben wesentlich zur Charakterisierung der Filaminopathie beigetragen. Es konnte gezeigt werden, wie sich die Muskulatur im Krankheitsverlauf verändert. Zudem gelang der Nachweis von diversen Proteinen in den krankhaften Eiweißablagerungen, die sich in den Muskelfasern der Patienten bilden. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden mittlerweile in einer der international bedeutendsten neurologischen Fachzeitschriften englischsprachig veröffentlicht. Der Beitrag der Heimer-Stiftung wurde in dieser Arbeit im Danksagungsteil eigens hervorgehoben.

Dr. med. Rudolf A. Kley
Prof. Dr. med. Matthias Vorgerd
Muskelzentrum Ruhrgebiet
Neurologische Universitätsklinik
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil
Ruhr-Universität Bochum



Immunfluoreszenz-Analysen bei der Filaminopathie. In zahlreichen Muskelfasern finden sich vielgestaltige krankhafte Eiweißablagerungen (hellgrün leuchtende Stellen in den Muskelfasern).

Literaturhinweise

Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertseifer V, Löwe T, Kley RA, Schröder R, Lochmüller H, Himmel M, Köhler K, Fürst DO, Hübner A. A mutation in the dimerization domain of filamin C causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet* 2005;77(2):297-304.

Löwe T, Kley RA, van der Ven PF, Himmel M, Hübner A, Vorgerd M, Fürst DO. The pathomechanism of filaminopathy: altered biochemical properties explain the cellular phenotype of a protein aggregation myopathy. *Hum Mol Genet* 2007;16(11):1351-8.

Kley RA, Hellenbroich Y, van der Ven PFM, Fürst DO, Hübner A, Bruchertseifer V, Peters SA, Heyer CM, Kirschner J, Schröder R, Fischer D, Müller K, Tolksdorf K, Eger K, Germing A, Brodherr T, Reum C, Walter MC, Lochmüller H, Ketelsen UP, Vorgerd M. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. *Brain* 2007;130:3250-3264.