

Drill&Practice: CDG

Bearbeiten Sie den allgemein gehaltenen Text zu CDG aus dem Unimagazin der Universität Zürich, Heft4, 2006, S.16-17. Fügen Sie in der rechten, leeren Spalte die Detailinformationen aus dem gesamten Kapitel ein. Verwenden Sie kurze Sätze in Fachsprache und einfache Zeichnungen.

FORSCHUNG

WENN ZUCKERKETTEN KRANK MACHEN

Etwa die Hälfte der Proteine im menschlichen Körper sind Glykoproteine. Wenn sie falsch zusammengebaut werden, verursacht das Krankheiten. Der Biologe Thierry Hennet erforscht diese Vorgänge.

Von Susanne Haller-Brem

Thierry Hennet skizziert sein Forschungsobjekt auf ein Blatt Papier und erklärt: «Als Rückgrat müssen Sie sich ein Protein vorstellen. Daran sind Seitenketten aus Zuckermolekülen angeheftet, deren Struktur an einen verästelten Baum erinnert.» Der Professor für Humanbiologie befasst sich seit 1996 mit der Glykosylierung – so wird in der Fachsprache der Vorgang genannt, bei dem in der Zelle Zuckereinheiten an Proteinmoleküle angehängt werden. Hennet und sein Team charakterisieren Gene und Enzyme, die am Aufbau von Zucker-Protein-Strukturen beteiligt sind, und untersuchen eine Gruppe von genetischen Krankheiten, die durch eine gestörte Glykosylierung verursacht werden.

RÄSELHAFTE KRANKHEIT

Vor 25 Jahren beschrieb der belgische Kinderarzt Jaak Jaeken erstmals ein bisher unbekanntes Krankheitsbild bei Zwillingen. Die beiden Mädchen zeigten eine verlangsamte körperliche und geistige Entwicklung, schielten, hatten nach innen gewölbte Brustwarzen und eigenartige Fettpolster am Gesäss. Ausserdem waren zwei Proteinwerte abnorm. Jaeken fand heraus, dass es sich dabei um Glykoproteine handelte, doch diese Verbindungen waren damals noch wenig untersucht. Die Erforschung dieser rätselhaften Erkrankung ging deshalb nur schleppend voran. Dass Jaeken und andere Mediziner in den Jahren darauf weitere Patienten mit abnormen Glykoprotein-Werten und etwas anderen Symptomen als bei den Zwillingsschwestern fand, machte die Sache nicht einfacher. Schliesslich gab man dieser Gruppe von Krankheiten den Namen CDG, eine Abkürzung von «Congenital Disorders of Glycosylation», auf Deutsch «angeborene Störungen der Glykosylierung». Die genaue Natur der Glykoproteine wurde erst in den letzten zwanzig Jahren entdeckt. Inzwischen sind rund 250 Gene respektive Enzyme bekannt, die bei der Herstellung von Glykoproteinen eine Rolle spielen. Mittels dieser Enzyme wird an bestimmten Orten in der Zelle Schritt für Schritt ein verästelter Baum aus Zuckermolekülen zusammengebaut. Heute weiss man, dass etwa die Hälfte der Proteine im menschlichen Körper Glykoproteine sind. «Das gleiche Protein kann unterschiedlich grosse Zuckeranteile und auch ganz verschiedene Zucker-Bausteine enthalten. Dadurch gewinnen die gleichen Proteine neue Eigenschaften, die ihre Funktion in vivo beeinflussen», erklärt Thierry Hennet. Die Zuckerketten bringen also eine zusätzliche funktionelle Vielfalt in die Biologie. Bekannte Beispiele für Zuckerketten sind etwa die menschlichen ABO-Blutgruppen. Nur ein winziger Zuckeranteil entscheidet, ob jemand die Blutgruppe A, B, AB oder Null hat. «Zucker können also nicht nur Energiebausteine sein, sondern auch Informationsmoleküle», sagt Hennet. Bei der Erforschung des CDG-Syndroms arbeiten Ärzte und Grundlagenforscher aus verschiedenen Ländern eng zusammen. Heute weiss man, dass Glykoproteine bei sehr vielen Lebensvorgängen eine wichtige Rolle spielen, so zum Beispiel bei der Zelldifferenzierung, der Organentwicklung, der Signalübertragung, der Immunabwehr, bei Stress und Entzündungen oder der Entstehung von Krebs. Dadurch wird auch verständlich, weshalb die Symptome von CDG-Patienten so unterschiedlich sein können. Biochemisch gesehen liegt allen Formen des CDG-Syndroms eine Störung der Glykosylierung von Proteinen zugrunde. Im Laufe der letzten Jahre konnten viele neue Defekte identifiziert werden, und es

Sinn und Ziel dieser Aufgabe ist es, noch einmal durch das ganze Kapitel durchzugehen, die einzelnen Inhalte zu vernetzen und miteinander zu verbinden, um ein Gesamtbild zu erkennen.

Ausserdem soll die Aufgabe zeigen, dass das Thema nichts an Aktualität eingebüsst hat. Ganz im Gegenteil.

Es gibt bei dieser Aufgabe keine richtigen oder falschen Antworten, denn hierbei steht der Prozess des *Sich-im-Ganzen-damit-Beschäftigen* im Vordergrund.

Damit gibt es auch keine Musterantwort.

kommen laufend neue dazu. «Der Zuckeranteil fehlt bei den Patienten nie vollständig, die Zuckerketten an den Proteinen sind entweder nur leicht verändert, oder aber die Verzuckerung ist nur bei einem Teil der Moleküle gestört», sagt Thierry Hennet. In der Regel wird das CDG-Syndrom mit Hilfe eines einfachen Bluttests diagnostiziert. Als Leitprotein dient Transferrin, das im Körper Eisen transportiert und dessen Zuckeranteil bei CDG-Patienten ebenfalls einen Defekt aufweist. Dadurch verändert sich seine elektrische Ladung, was sich einfach nachweisen lässt. Allerdings ist es nicht möglich, mit dem Transferrin-Test die genaue Art der Glykosylierungsstörung zu bestimmen. Vor allem für jenen Typ, der sich durch die Einnahme des Zuckers Mannose therapieren lässt, ist eine genaue Diagnose enorm wichtig.

UNVOLLSTÄNDIGE MEHRFACHZUCKER

Um die Art der Glykosylierungsstörung herauszufinden, führt Hennets Arbeitsgruppe zusätzliche Tests mit Hautproben von Patienten durch. Dafür verwenden sie Fibroblasten, das heisst Bindegewebszellen, die sich im Labor gut vermehren lassen, und füttern diese Zellen mit radioaktiv markierten Zuckern und verfolgen dann die Synthese von Mehrfachzuckern in den Zellen. Stellt man eine Anhäufung von unvollständig ausgebildeten Mehrfachzuckern in den Fibroblasten fest, deutet dies auf einen Fehler im Glykosylierungs-Stoffwechsel hin. Indem die Aktivität bestimmter Enzyme gemessen wird, können Reaktionen, die unzureichend oder gar nicht ablaufen, identifiziert werden. Aufgrund dieser Forschung wäre die Entwicklung einer Enzymersatztherapie denkbar, bei der dem Körper das fehlerhafte Glykosylierungsenzym künstlich zugeführt wird. Doch solche Therapien sind noch in weiter Ferne, unter anderem auch deshalb, weil die Glykosylierung in Zellkompartimenten stattfindet, die nur schwer zugänglich sind. Die Synthese von Zucker-Protein-Komplexen ist ein sehr konservativer Prozess. Die ersten paar Schritte der Glykosylierung laufen in der menschlichen Zelle und in den einzelligen Hefepilzen gleich ab. Deshalb können bestimmte Erkenntnisse, die am Modell Hefe gewonnen werden, direkt auf menschliche Zellen übertragen werden. Hefezellen bieten den Vorteil, dass sie ohne grossen Aufwand im Labor gezüchtet werden können. Ausserdem lassen sie sich einfach genetisch manipulieren. Zahlreiche verschiedene Hefemutanten mit unterschiedlichen Defekten im Glykosylierungs-Stoffwechsel dienen deshalb den Forschern und Forscherinnen als eine Art Referenz. Hautproben von CDG-Patienten können dann mit diesen Hefemutanten verglichen werden. Als Referenz für die Glykosylierung arbeiten die Fachleute mit Mutanten der Taufliege *Drosophila* oder mit Mäusen. Solche Untersuchungen könnten konkrete Hinweise liefern, um neue Formen von CDG zu identifizieren, hofft Hennet.

ENTLASTUNG FÜR BETROFFENE



Auch wenn bislang die Behandlungsmöglichkeiten von CDG in den meisten Fällen sehr begrenzt sind, ist die Diagnosestellung wichtig, darin sind sich die Fachleute einig. Einerseits beendet sie eine häufig lange Suche nach der Ursache und bringt endlich Ruhe in das Leben der betroffenen Familie. Und erst die Diagnose macht eine genetische Beratung und eventuell eine pränatale Diagnostik bei einer weiteren Schwangerschaft möglich. Die Er-

kenntnisse über die Glykosylierung zeigen, dass selbst auf molekularer Ebene Lebewesen mehr als eine Zusammensetzung von Genen und Proteinen sind. Die Komplexität und Vielfalt der Glykoproteine lässt vermuten, dass viel Arbeit nötig sein wird, um den Bauplan des Menschen exakt zu kennen. Die Aufklärung des menschlichen Genoms war nur ein Schritt in diese Richtung. KONTAKT Prof. Thierry Hennet, Physiologisches Institut der Universität Zürich, thennet@access.unizh.ch