

Dr. Celia Kassmann
Abteilung Neurogenetik
Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Strasse 3
37075 Göttingen
Deutschland

Tel.: +49-551 3899-784
E-mail: kassmann@em.mpg.de

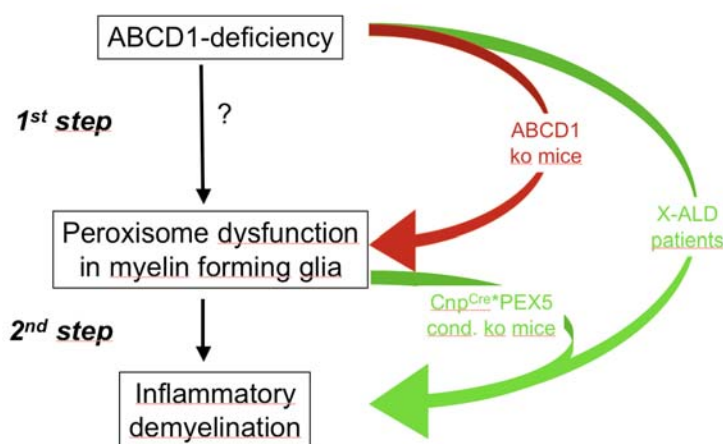


Forschungsbericht:
„Sekundäre Peroxisomendefekte
als Folge von *Abcd1*-Defizienz
– Möglicher zellulärer Mechanismus von X-ALD“

Möglicher zellulärer Mechanismus von X-ALD

Mutationen im ABCD1 Gen sind Ursache der X-ALD bei Menschen. Die Inaktivierung des homologen Gens in der Maus verursacht allerdings keine vergleichbare Krankheit (Forss-Petter et al., 1997). Eine zelltypspezifische Mutation (nur in myelinbildenden Zellen) hingegen, die zur Inaktivierung aller peroxisomalen Funktionen führt, lieferte ein Mausmodell mit axonaler Degeneration und progressiver subcortikaler Demyelinisierung. Darüber hinaus war die peroxisomale Dysfunktion in Oligodendrozyten für ein starkes proinflammatorisches Milieu mit Infiltration von B- und T-Zellen in die Läsionen des Gehirns verantwortlich (Kassmann et al., 2007). Der Phänotyp dieser *Cnp-Cre*Pex5* konditionalen knockout Mäuse ist mit dem von Patienten der zerebralen X-ALD vergleichbar. Aus dem Grund ist es naheliegend, dass auch in humanen zerebralen X-ALD Gehirnen eine oligodendrogliale (nicht neuronale oder astrogliale) Dysfunktion von Peroxisomen vorliegt, die dann zu axonalem Sterben und inflammatorischer Demyelinisierung führt.

Wir verfolgen daher experimentell die Hypothese eines Zwei-Stufen-Modells der Krankheit, bei dem der *Abcd1*-Defekt als primärer Defekt, sekundär (und damit zeitlich verzögert) weitere peroxisomale Schädigungen hervorruft, die ihrerseits wiederum besonders die Funktion von myelinbildenden Zellen und adrenalen Drüsenzellen beeinträchtigt, während andere Zelltypen weitgehend unversehrt bleiben. Dazu untersuchen wir vergleichend die Peroxisomen in Gehirnen alter und junger Mäuse mit und ohne ABCD1 Mutation. Außerdem versuchen wir in Zellkulturexperimenten die genauere Ursache für den vermuteten sekundären Peroxisomendefekt zu detektieren. Erste *in vivo* und *in vitro* Analysen weisen in der Tat auf eine altersabhängige stärkere Schädigung der Peroxisomen bzw. der Zellen mit ABCD1 Mutation hin. Um mehr über den zellulären Krankheitsverlauf zu lernen, konzentrieren sich unsere aktuellen Analysen deshalb nun auf Mechanismen, die diese Effekte verstärken können. Als Therapieansatz suchen wir gleichzeitig Substanzen, die solche Alterungseffekte von Peroxisomen gezielt abschwächen.



Zwei-Stufen Modell der X-ALD

Im Gehirn könnte primäre *Abcd1*-Defizienz sekundär und "zelltypspezifisch" zu erweiterten peroxisomalen Defekten führen, so dass hauptsächlich myelinisierende Gliazellen betroffen sind. Der umfangreiche Verlust peroxisomaler Funktion würde dann eine inflammatorische Demyelinisierung verursachen. Während der erste Schritt dieses Krankheitsmodells bislang noch nicht bewiesen ist (worauf rote Pfeile und das Fragezeichen hinweisen), ist der zweite Schritt durch den Phänotyp der *Cnp-Cre*Pex5* knockout Mäuse bereits gezeigt (unterer grüner Pfeil). Auch der Zusammenhang der *ABCD1*-Defizienz mit der inflammatorischen Demyelinisierung ist von cALD Patienten her schon bekannt (großer grüner Pfeil).

Originalliteratur:

1. Forss-Petter S, Werner H, Berger J, *et al.* Targeted inactivation of the X-linked Adrenoleukodystrophy gene in mice. *J Neurosci Res* 1997; 50:829-843.
2. Kassmann CM, Lappe-Siefke C, Baes M, *et al.* Axonal loss and neuroinflammation caused by peroxisome-deficient oligodendrocytes. *Nat Genet* 2007; 39:969-976.