

Ursache einer tödlichen, pränatalen Herzerkrankung aufgeklärt

Dr. Barbara Burwinkel, ab März Leiterin der Helmholtz-Nachwuchsforschergruppe „Molecular Epidemiology of Cancer“ am Deutschen Krebsforschungszentrum, klärte die genetischen Ursachen einer tödlich verlaufenden Glykogen-Speicherkrankheit des Herzens auf.

Die unheilbare Glykogen-Speicherkrankheit (Glykogenose) lässt das Herz der neugeborenen Patienten bis zur fünffachen Größe anschwellen. Die Kinder sterben in den ersten Lebenswochen an Herzversagen oder Komplikationen bei der Atmung. Viele Formen der Glykogenose lassen sich auf einen Defekt des Enzyms Phosphorylase-Kinase zurückführen, das beim Abbau von Energiereserven beteiligt ist. Burwinkel und ihre Kooperationspartner erkannten allerdings eine Mutation in einem anderen Enzym des Energie-Stoffwechsels als Auslöser für die Herzerkrankung. Die AMP-abhängige Protein-Kinase PRKAG2 trägt bei Patienten unterschiedlicher Herkunft dieselbe Mutation, die immer neu entsteht und eine schwerwiegende Beeinträchtigung des Enzyms bewirkt.

Die Glykogenose ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung, die den Blutzuckerspiegel beeinträchtigt. Während bei Diabetes durch den Mangel an Insulin der Blutzucker nicht ausreichend gesenkt werden kann, sind die Organe bei der Glykogenose nicht in der Lage, den gespeicherten Zucker bei Bedarf wieder ins Blut zu entlassen. Verantwortlich dafür ist ein genetischer Defekt in einem der Enzyme, die den Speicherstoff Glykogen wieder in Glucose umwandeln. Das Glykogen häuft sich in den Körperzellen an und beeinträchtigt diese in ihrer Funktion. Das am häufigsten von einer Glykogenose betroffene Organ ist die Leber. Glykogenosen von Herz oder Niere führen aufgrund der besonders schweren Beeinträchtigungen in den ersten Lebensmonaten bis –jahren zum Tod.

Ein Viertel aller Glykogenosen werden durch einen Mangel an intakter Phosphorylase-Kinase, einem Enzym des Glykogenabbaus, verursacht. Dies galt lange auch für die beschriebene Glykogenoseform. Burwinkel et al. lokalisierten den Defekt aber nicht in diesem Protein, sondern in der durch AMP aktivierten Protein-Kinase PRKAG2, ebenfalls einem Enzym des Energie-Stoffwechsels. Bereits bekannte Mutationen in diesem Protein lösen eine mildere Herzerkrankung im frühen Erwachsenenalter, das Wolff-Parkinson-White Syndrom aus. Verschiedene Fälle der tödlichen Glykogenose des Herzens trugen exakt dieselbe Mutation, die eine deutlich stärkere Schädigung der PRKAG2 mit sich bringt als beim Wolff-Parkinson-White Syndrom.

Die Ergebnisse sind laut Burwinkel wichtig für die genetische Beratung betroffener Eltern. Die Eltern erkrankter Kinder sind immer mutationsfrei, d. h. die kritische Mutation entsteht in der Regel bei der tödlichen Glykogenose neu. Ein zweites Kind mit derselben Erkrankung zur Welt zu bringen ist demnach sehr unwahrscheinlich. Darüber hinaus haben die funktionellen Untersuchungen an der AMP-Kinase Nutzen in der Entwicklung von Wirkstoffen, die bei anderen Erkrankungen zum Einsatz kommen können. So ist die AMP-Kinase auch beim Typ II Diabetes und beim Herzinfarkt beteiligt und daher ein potenzielles Zielmolekül für die Therapieentwicklung.

Die Arbeit wurde im American Journal of Human Genetics veröffentlicht.

Burwinkel B, Scott JW, Bühner C, van Landeghem FKH, Cox GF, Wilson C, Hardie DG Kiliman MW. „Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency“.

Am J Hum Genet. 2005 Jun; **76**(6):1034-49.

www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15877279

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Julia Rautenstrauch
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968