Frühe ALS-Symptome durch Sphingolipid-Überproduktion

Eine genetisch bedingte Überproduktion von Sphingolipiden kann bereits im Kindesalter zu Krankheitssymptomen führen, die denen einer amyotrophen Lateralsklerose (ALS) stark ähneln – für die es aber eine mögliche Behandlung gibt. Das hat ein Forscherteam vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke in Bethesda/Maryland nun herausgefunden und die Erkenntnisse in *Nature Medicine* publiziert.

Bei insgesamt 11 Patientinnen und Patienten fanden die Forscher Veränderungen im gleichen Abschnitt des *SPLTC1*-Gens. *SPLTC1* kodiert das Enzym Serin C-Palmitoyltransferase (SPT), welches an der Sphingolipid-Biosynthese beteiligt ist. Wie die Forscher in Zellkultur nachweisen konnten, führt die entdeckte Genvariante zu einer gesteigerten SPT-Aktivität und damit zu einer Überproduktion von Sphingolipiden. Dies wiederum führt zu einem allmählichen Absterben von Motoneuronen und bedingt so die ALS-typischen Symptome.

Anders als bei der ALS gibt es hier einen möglichen Therapieansatz: durch eine Blockade des *SPLTC1*-Gens mittels RNA-Interferenz könnte die Sphingolipid-Überproduktion und damit unter Umständen das Absterben der Motoneurone unterbunden werden. Zu diesem Zeitpunkt sind allerdings noch weitere Daten und klinische Studien nötig, um zu untersuchen, ob das den Verlauf der Erkrankung tatsächlich beeinflussen könnte.

Quelle: Mohassel P et al (2021) *Childhood amyotrophic lateral sclerosis caused by excess sphingolipid synthesis*. *Nat Med*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01346-1>

DGNeurologie 2021 • 4 (5): 330–331
<https://doi.org/10.1007/s42451-021-00371-1>
Online publiziert: 11. August 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

▲ Zur optimalen Therapieeinleitung bei einer Multiplen Sklerose-Erkrankung ist eine möglichst frühe Diagnose essentiell

Frühe Symptome zur besseren Diagnose der Multiplen Sklerose identifizieren

Die korrekte und frühe Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose (MS) ist eine Schwierigkeit, die viele auch erfahrene Ärztinnen und Ärzte kennen. Bereits seit Längerem ist bekannt, dass sich MS-Betroffene in den Jahren vor der Diagnose deutlich häufiger ärztlich vorstellen als gesunde Personen – dies wurde bislang als mögliche sogenannte Prodromalphase bewertet, die der eigentlichen Erkrankung vorausgeht.

Eine kürzlich in *Neurology* publizierte deutsche Studie hat die Tatsache der häufigen frühen Patientenvorstellungen nun bestätigt – allerdings mit einer anderen Interpretation. Für die in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns durchgeführten Studie wurden ambulante Versorgungsdaten

mehrerer Tausend Personen ausgewertet. Laut den Autoren wurden hierbei bei späteren MS-Betroffenen vermehrt Beschwerden festgestellt, die auf erste Symptome einer MS hinweisen und, anders als bisher angenommen, durch die bereits bestehende Erkrankung selbst verursacht werden könnten.

Es soll nun genauer untersucht werden, welche frühen Symptome der MS unter Umständen übersehen werden. Dieses Wissen könnte helfen, eine MS-Erkrankung zukünftig noch früher zu erkennen und die entsprechende Therapie möglichst früh einzuleiten.

Quelle: Gasperi C et al (2021) *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012074>

Komplikationen nach COVID-19-Impfung: globale Gerinnungsstörung nicht die Ursache

Wie und warum es nach einer COVID-19-Impfung in seltenen Fällen zu Koagulopathien, insbesondere zu zerebralen Sinus- bzw. Hirnvenenthrombosen (CSVT), kommen kann ist Gegenstand aktueller Forschung.

Eine kürzlich publizierte Studie der Universität Padua, in der die Gerinnungsprofile von 190 gesunden Probanden nach erfolgter COVID-19-Impfung auf Hinweise auf eine Hyperkoagulabilität hin untersucht wurden, legt nun nahe, dass die beobachteten Komplikationen nicht Folge einer globalen Gerinnungsstörung sind.

Wahrscheinlicher Grund ist die bereits im Vorfeld beschriebene so benannte Vakzine-induzierte immunogene thrombotische Thrombozytopenie (VITT), die auf der Bildung von Autoantikörpern gegen Thrombozyten als Reaktion auf bestimmte Impfstoffe bei einigen Betroffenen beruht. Eine Therapie mit Immunglobulinen ist bei diesem autoimmunologischen Prozess wirksam.

Quelle: Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, <https://dgn.org/presse/pressemitteilungen>

© Firstsignal / Getty Images / iStock

▲ Glioblastome gehören zu den aggressivsten und behandlungsresistentesten Hirntumoren. Neue Forschungsergebnisse lassen nun auf einen möglichen wirksamen Therapieansatz hoffen

Glioblastome: Entdeckung von Blutstammzellen im Tumorgewebe birgt Hoffnung für neue Immuntherapien

Bei Glioblastomen handelt es sich um die häufigsten bösartigen und mit um die aggressivste Art von Hirntumoren bei Erwachsenen, deren Verlauf in der Regel schwer ist und meist tödlich endet. Weder chirurgische, chemo- und strahlentherapeutische Behandlungen noch Immuntherapien zeigen bislang nennenswerte Erfolge und schlagen so gut wie nicht an. Die Gründe hierfür sind bislang weitestgehend ungeklärt.

Wissenschaftler der Universität Duisburg-Essen sowie des DKTK (Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung)-Partnerstandorts Essen/Düsseldorf haben in einer vergleichenden Analyse von Gewebeproben aus Glioblastomen und gesundem Gehirngewebe nun erstmals Blutstammzellen und Vorläuferzellen des blutbildenden Systems im bösartigen Gehirngewebe gefunden, die in den gesunden Gewebeproben nicht vorkamen. Für die Analyse untersuchten die Forscher mehrere hundert Gewebeproben von Glioblastom-Patienten – die Blutstammzellen, die normalerweise im Knochenmark angesiedelt sind, wurden in allen Proben gefunden. Im wei-

teren Verlauf fanden die Forscher heraus, dass diese Blutstammzellen die Teilung der Krebszellen fördern und gleichzeitig die Immunabwehr gegen den Tumor unterdrücken. Dass Glioblastome unter anderem immunsuppressive Botenstoffe produzieren, war den Forschern bereits bekannt; dass aber – zumindest in den Zellkultur-Testsystemen – die Teilungsaktivität der Krebszellen durch die Blutstammzellen noch gesteigert wird, sei ein neu entdeckter Zusammenhang.

Die Entdeckung birgt die Hoffnung, wirksamere Immuntherapien gegen die Hirntumoren zu entwickeln zu können. Man sehe nun erstmals die Möglichkeit, im Rahmen weiterer Forschungsvorhaben modulierend in den Differenzierungsprozess der gliomassoziierten Blutstammzellen einzugreifen und auf diese Weise die tumorbedingte Immunblockade zu umgehen.

Quelle: Lu I-N et al (2021) Tumor-associated hematopoietic stem and progenitor cells positively linked to glioblastoma progression. Nat Commun. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23995-z>

Basentausch als Therapieansatz bei Muskeldystrophien?

Beim sogenannten *Base Editing* handelt es sich um eine modifizierte Form der auch als „Genschere“ bezeichneten CRISPR/Cas-Methode – die Besonderheit beim *Base Editing*: die DNA-Stränge werden zwar aufgespalten, nicht aber durchtrennt. Hierdurch treten kaum Insertionen oder Deletionen auf. Mit Hilfe eines Enzyms können dann gezielt einzelne Basen in der DNA-Sequenz verändert werden.

Ein Team aus Wissenschaftlern verschiedener Einrichtungen der Charité hat die noch relativ neue Methode nun in einer kürzlich publizierten Studie mit Hilfe von Muskelstammzellen eines Muskeldystrophie-Patienten (*limb-girdle 2D/R3*) im Mausmodell getestet. Muskeldystrophien umfassen eine Gruppe von erblich bedingten Muskelerkrankungen, die auf verschiedenen Mutationen verschiedener Gene beruhen.

Für die Studie wurden Muskelstammzellen aus dem Muskelgewebe des 10-jährigen Patienten isoliert und *in vitro* vermehrt. Anschließend wurden die mutierten Genabschnitte mittels *Base Editing* korrigiert und die so editierten Stammzellen in Mausmuskeln injiziert. Das erfreuliche Ergebnis: die Zellen vermehrten sich im Nagerorganismus weiter und differenzierten sich zum größten Teil zu Muskelfasern aus.

Im nächsten Schritt nach weiteren Tests soll der Patient seine veränderten Stammzellen dann auch selbst zurück-erhalten. Perspektivisch wäre es laut den Studienautoren denkbar, *Base Editing* direkt im Patientenkörper durchzuführen.

Quelle: Escobar H et al (2021) JCI Insight. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.145994>

© libre de droit / Getty Images / iStock

▲ Beim *Base Editing* werden einzelne Basen in der DNA-Sequenz verändert