



Genetische Defekte der Myelinbildung: Molekulare Pathogenese der Charcot-Marie-Tooth Neuropathie (CMT1A)

Gerd Meyer zu Hörste und Michael W. Sereda

Zusammenfassung

Erbliche Neuropathien sind genetisch bedingte Erkrankungen des peripheren Nervensystems. In dieser Krankheitsgruppe führt ein zugrundeliegender genetischer Defekt häufig zur Fehlfunktion von myelinisierenden Schwannzellen. Neben der Dys- und Demyelinisierung der Nerven ist die Degeneration der betroffenen Axone und der denervierten Muskelfasern der wichtigste Grund für die charakteristische Muskelschwäche bei dieser Krankheit. Die mit Abstand häufigste Neuropathie wird durch eine 1.5Mb große Duplikation auf Chromosom 17 hervorgerufen (CMT1A). Die Überexpression eines in dieser Region enthaltenen Gens für ein Strukturprotein der Myelinscheide ist für die Demyelinisierung und für sekundäre axonale Schäden verantwortlich. Dies lässt sich durch Tiermodelle mit transgener Überexpression des PMP22 Gens formal beweisen. Solche Tiermodelle sind nicht nur für die Analyse des Krankheitsmechanismus wichtig. Sie sind, wie jetzt gezeigt, auch für erste experimentelle Therapien der CMT1A unverzichtbar.

Abstract

Genetic defects of myelination: molecular pathogenesis of the Charcot-Marie-Tooth disease (CMT1A).

Hereditary neuropathies comprise a heterogenous group of genetic disorders of the peripheral nervous system. Among the underlying defects, the malfunction of myelin-forming Schwann cells is most common and associated with dys- and demyelination of peripheral nerves. However, clinically important is the secondary degeneration of affected axons and denervated muscle fibres, both of which underlie the characteristic muscle weakness in this disease. The most frequent hereditary neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A), is caused by a 1.5Mb genomic duplication within chromosome 17. Overexpression of a structural myelin protein gene (PMP22) contained in this region leads to demyelination and axonal loss. This has been formally proven by overexpression of PMP22 in transgenic disease models. Such models are not only important for analysing pathomechanisms of the disease. They have also proven as invaluable tools to explore novel experimental therapies for CMT1A.

Keywords: myelin proteins, PMP22, Charcot-Marie-Tooth neuropathy, transgenic disease models, anti-progesterone therapy

Die Charcot-Marie-Tooth Neuropathie

Als periphere Neuropathie wird eine Erkrankung des peripheren Nervensystems bezeichnet. Periphere Neuropathien zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt, wobei besonders diabetische und toxische Formen verbreitet sind. Hereditäre, also vererbliche, Formen machen einen eher kleinen Teil aus. In diesem Bereich konnten in den letzten Jahren jedoch große Fortschritte bei der Aufdeckung der verantwortlichen Mutationen und der

zugrunde liegenden Pathophysiologie erzielt werden.

Die hereditären Neuropathien erscheinen als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Ihr gemeinsames Merkmal ist die Tatsache, dass ein Gendefekt zu einem Schaden der peripheren Nerven führt, wobei ganz unterschiedliche Gene und Strukturen beeinträchtigt sein können. Sie wurden vor der Aufklärung ihrer genetischen Grundlagen eingeteilt nach dem hauptsächlich betroffenen Nervenfasertyp und nach ihren klinischen Charakteristika (Dyck und Lambert

1968) (Tabelle 1). Die häufigste Form wird dabei nach ihren Erstbeschreibern „Charcot-Marie-Tooth“-Erkrankung (CMT) genannt. Von Neurologen wird sie bevorzugt auch als „hereditäre motorisch sensible Neuropathie“ (HMSN) bezeichnet. Die Prävalenz der hereditären Neuropathie wird mit bis zu 1:2500 angegeben (Skre 1974).

Symptome der CMT

Klinisches Hauptmerkmal der CMT ist eine über Jahre hinweg von distal nach proximal progrediente, symmetrische Muskelatrophie vor allem der unteren Extremitäten. Zunächst zeigt sich eine schwächer werdende Muskulatur im Bereich der Unterschenkel und Füße mit Betonung der „kleinen“ Fußmuskeln sowie der Peroneasmuskelgruppe, was klinisch als so genannter „Steppergang“ auffällt. Die Atrophie der Unterschenkel kann das Bild der Storchbeine hervorrufen (Dyck 1993). Anamnestisches Erstsymptom können die sich häufig ausbildenden Fußdeformitäten wie Hohlfuß, Pferd Fuß und Hammerzehen sein. Patienten geben initial Schwierigkeiten beim Schuhkauf und leichte Gehbehinderungen an. Bei manchen Patienten kommt eine Atrophie der intrinsischen Handmuskulatur dazu. Die Sensibilitätsausfälle treten anfänglich in den Hintergrund, können aber später bei genauer Prüfung objektiviert werden (Dyck 1993).

Die Klinik der CMT-Erkrankung ist durch eine starke Variabilität zwischen verschiedenen Patienten gekennzeichnet. Das Alter beim Auftreten erster vom Patienten wahrnehmbarer Symptome variiert zwischen 10 und 40 Jahren (Dyck 1993). Auch der Schweregrad der Erkrankung unterscheidet sich zwischen einzelnen Patienten. Teilweise werden die Symptome vom Patienten trotz genetisch gesicherter Diagnose einer Subform der CMT nicht wahrgenommen (Birouk et al. 1997). Andererseits kommen Fälle starker körperlicher Behinderung vor, so dass manche Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Interessanterweise bestehen auch zwischen Geschwistern und sogar einiigen Zwillingen klinische Unterschiede (Garcia et al. 1995). Die Ursache dieser Variabilität ist bisher unbekannt.

Elektrophysiologie und Pathologie der CMT

Für die korrekte Funktion der peripheren Nerven sind neben den Nervenzellfortsätzen (Axonen) auch die Gliazellen des peripheren Nervensystems (Schwannzellen) essentiell. Diese umhüllen die Axone mit einer



Tab. 1: Klassifikation hereditärer Neuropathien. Hereditäre Neuropathien werden nach der Klinik und den beteiligten Nervenfasertypen klassifiziert.

Klasse	Gruppe	Merkmale
CMT	CMT1 / HMSN1	demyelinisierende, neurale Form
	CMT2 / HMSN2	axonale, neuronale Form
	CMT3 / HMSN3	Dejeriene-Sottas-Syndrom
	CMT4 / HMSN4	M. Refsum
	CMT5 / HMSN5	spastische Paraplegie mit Amyotrophie
	CMT6 / HMSN6	CMT mit optischer Atrophie
	CMT7 / HMSN7	CMT mit Retinitis pigmentosa
Sonderformen	CHN	kongenitale Hypomyelinisierung
	HNPP	hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen
dHMN	dHMN-2 bis dHMN-7	rein motorische Ausfälle
HSAN	HSAN-1 bis HSAN-6	reine Sensibilitätsausfälle, autonome Störungen

Myelinscheide, die für die schnelle, saltatorische Signalweiterleitung notwendig ist.

Trotz molekularer Diagnostik stellt die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) in Kombination mit morphologisch-biopsischen Befunden bei der CMT heute noch das wichtigste diagnostische Kriterium dar. Mit Hilfe der Elektrophysiologie werden grundsätzlich zwei Formen der CMT unterschieden. Bei deutlich verlangsamter NLG ist die Funktion der myelinbildenden Schwannzellen beeinträchtigt. Man spricht von der demyelinisierenden CMT Typ 1. Bei normaler oder nur leicht verzögerter NLG handelt es sich um die axonale CMT Typ 2. Dabei gilt eine NLG des N. medianus von 38 m/s als Trennlinie (Harding und Thomas 1980). Die CMT Typ 1 ist die häufigste Form der CMT und wird daher hier ausführlich behandelt.

Trotz der klinischen Variabilität ist die NLG der motorischen und sensiblen Fasern bei der CMT1 regelmäßig reduziert und bleibt im Verlauf des Lebens reduziert (Kilian et al. 1996). Elektromyographisch finden sich Zeichen eines chronischen Denervierungsprozesses mit Spontanaktivität. Diese neurophysiologischen Befunde sprechen dafür, dass der axonale Verlust und damit die Denervierung entsprechender Muskelgruppen die Klinik der CMT1 verursacht, obwohl es sich um eine primär demyelinisierende Neuropathie handelt.

Zu den histologischen Befunden der CMT1 gehören eine segmentale Demyelinisierung von vornehmlich großkalibrigen motorischen Axonen und die so genannten „Zwiebelschalenformationen“ (Dyck 1993). Axone werden nicht von jeweils einer myelinisierenden Schwannzelle umgeben, sondern von mehreren Lagen konzentrisch angeordneter Zellen und ihren Fortsätzen. Diese Zellen zeigen Merkmale undifferenzierter, promyelinisierender Schwannzellen (Guenard et al. 1996). Dies könnte die Folge eines parallel ablaufenden Prozesses von De- und Remyelinisierung sein. Diese neuropathologischen Prozesse lassen Nerven von CMT1-Patienten gelegentlich verdickt erscheinen (Dyck 1993). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es infolge der Demyelinisierung zu einem Untergang großer, motorischer Axone (Lewis et al. 2003). Dies bedingt die dargestellte Muskelatrophie und die klinische Behinderung der Patienten. Eine ursächliche Therapie der Erkrankung ist nicht möglich.

Genetische Grundlagen der CMT

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Mutationen beschrieben, die die CMT verursachen können (Tabelle 2). Eine regelmäßig aktualisierte Liste ist verfügbar unter: <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm>. Die klinisch orientierte Einteilung hereditärer peripherer Neuropathien wurde daher in den letzten Jahren erweitert durch Erkenntnisse der Molekularbiologie und Genetik. Es wurde deutlich, dass klinisch vergleichbare Symptome durch Mutationen in ganz unterschiedlichen Genen verursacht werden können. Umgekehrt können Mutationen im gleichen Gen eine sehr unterschiedliche Klinik hervorrufen. Daher muss derzeit eine adäquate Klassifikation der CMT nach sowohl klinischen, als auch genetischen Kriterien erfolgen (Tabelle 2).

Pathomechanismen der CMT

Eine Vielzahl von Gendefekten wurde mit CMT-Formen assoziiert. Es können Myelinproteine mutiert sein, wie das Periphere Myelin Protein-22 (PMP22), das Myelin Protein Zero (MPZ / P0) und Connexin-32 (Cx32). Außerdem führen Veränderungen des Tran-

skriptionsfaktors Early Growth Response (EGR2) sowie axonaler Proteine (NEFL, G- α q, KIF1B β) zu verschiedenen Formen der CMT.

Eine Reihe kürzlich identifizierter Mutationen erlaubt interessante Einblicke in mögliche Pathomechanismen der CMT. Das Protein Dynactin ist am schnellen retrograden Transport im Axon beteiligt. Die Mutation des Dynactin-Gens (DCTN1) führt zu einer längenabhängigen axonalen Degeneration (Puls et al. 2003) und zu einer hereditären Neuropathie (dHMN).

Punktmutationen im Mitofusin-Gen (MFN2) und in einem Kinesin-Gen (KIF1B β) wurden mit der CMT2A assoziiert (Zhao et al. 2001; Zuchner et al. 2004). Beide Gene werden in Neuronen exprimiert. Die Mutation des Mitofusin-Gens beeinträchtigt die Morphologie und den Transport der Mitochondrien am Zytoskelett entlang (Chen et al. 2003). Diese Bewegung der Mitochondrien an den Mikrotubuli ist Teil des schnellen anterograden Transports im Axon. Das intrazelluläre „Motorprotein“ KIF1B β transportiert Vorläufer synaptischer Vesikel und Mitochondrien im Axon (Zhao 2001). Es wird vermutet, dass die Transportbehinderung von Mitochondrien zu einem Mangel in der Energieversorgung des distalen Axons und zu dessen Degeneration führt.

In Nerven von „trembler“-Mäusen, die eine natürlich vorkommende PMP22-Mutation tragen, konnte eine verminderte Phosphorylierung von Neurofilamenten und eine gesteigerte Neurofilamentdichte im Axon gezeigt werden (de Waegh et al. 1992). In Xenotransplantationsversuchen konnte gezeigt werden, dass Schwannzellen von CMT1A-Patienten die Struktur „gesunder“ Axone verändern (Sahenk et al. 1999). Axone zeigten im Abschnitt, der von pathologischen Schwannzellen umgeben war, eine erhöhte Neurofilamentdichte und distal davon eine Degeneration.

Interessanterweise wurde ein ähnliches Phänomen in den myelinbildenden Gliazellen des zentralen Nervensystems (Oligodendrozyten) beschrieben. In nullmutanten Mäusen ist der axonale Transport für das zentrale Myelinproteins „Proteolipid Protein“ (PLP) beeinträchtigt und es kommt zu einer längenabhängigen axonalen Degeneration (Edgar et al. 2004). Auch primäre Defekte der Gliazellen können folglich die Ultrastruktur und den intrazellulären Transport des Axons stören. Dieser Pathomechanismus erscheint als gemeinsames Merkmal verschiedener Formen hereditärer Neuropathien, wobei die molekularen Mechanismen der Axon-Glia-Interaktion unverstanden sind.

Tab. 2: Die genetische Klassifikation der hereditären Neuropathien: AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, LITAF lipopolysaccharide induced TNF factor, EGR2 Early Growth Response 2, GDAP1 ganglioside-induced differentiation-associated protein 1, MTMR2 myotubularin related protein 2, SBF2 SET binding factor 2, NDRG1 N-myc downstream regulated gene 1, PRX Periaxin, KIF1B β kinesin family member 1B, MFN2 Mitofusin 2, RAB7 member RAS oncogene family 7, GARS glycyl-tRNA synthetase, NEFL neurofilament light polypeptide 68kDa, HSP27 heat shock protein 27kDa, LMNA lamin A/C transcript variant 1, Cx32/GJB1 Connexin 32kDa, XD X-chromosomal-dominant, XR X-chromosomal-rezessiv,

CMT Form	typische Charakteristika	Vererbung	Prävalenz	Locus	mutiertes Gen
CMT1	hypertroph demyelinisierende CMT (mNLG < 38 m/s)	AD			
CMT1A	typische CMT1, Beginn in der 2. Lebensdekade variabler Beginn	AD	häufig	17p11.2	PMP22 Duplikation / Punktmutation
HNPP	wiederkehrende schmerzlose Druckpareesen, histologisch: Tomaculae,	AD	häufig	17p11.2	PMP22 Deletion
CMT1B	wie CMT1A aber schwerere Ausprägung	AD	häufig	1q22-q23	PO / MPZ
CMT1C	typische CMT1	AD	selten	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1/CMT1D	wie CMT1A aber oft schwerere und frühere Ausprägung	AD	selten	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT4	rezessiv hypertroph demyelinisierende CMT (mNLG < 38 m/s)	AR			
CMT4A	schwere Neuropathie, Beginn in der 1. Lebensdekade, tunesische Familien	AR	selten	8q13-q21	GDAP1
CMT4B1	fokal gefaltetes Myelin, Beginn im Kindesalter, italienische Familien	AR	selten	11q23	MTMR2
CMT4B2	fokal gefaltetes Myelin, Beginn in 1. oder 2. Lebensdekade, tunesische Familien	AR	selten	11p15	SBF2
CMT4 (C)	CMT1 ähnliche Klinik, Beginn in 1. oder 2. Lebensdekade, algerische Familien	AR	selten	5q23-q33	unbekannt
CMT4D (HMSN-L)	progressive Taubheit, Beginn in 1. Lebensdekade, bulgarische Familien	AR	selten	8q24	NDRG1
CMT4E (CHN)	schwere Neuropathie, Hypomyelinisierung, Beginn schon bei Geburt	AR	selten	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT4F (DSS)	schwere Neuropathie, Hypomyelinisierung, Beginn in früher Kindheit	AR	selten	19q13.1-q13.3	PRX
CCFDN	kongenitale Katarakte, faciale Dysmorphien, Neuropathie	AR	selten	18q23-qter	unbekannt
HMSN-R	schwere Neuropathie, Beginn in 1. oder 2. Lebensdekade, bulgarische Familien	AR	selten	10q23	unbekannt, EGR2
DI-CMT	dominant vererbte Zwischenformen, mNLG um 38 m/s	AD			
DI-CMTA	typische CMT, axonale und Myelinpathologie, mNLG um 38 m/s, Beginn in 1. Lebensdekade	AD	selten	10q24.1-q25.1	unbekannt
DI-CMTB	typische CMT, axonale und Myelinpathologie, mNLG um 38 m/s, Beginn in 1. Lebensdekade	AD	selten	19p12-p13.2	unbekannt
HMSN-P	proximale CMT, mNLG um 38 m/s, Beginn in 3. Lebensdekade, rapider Verlauf	AD	selten	3q14.1-q13	unbekannt
CMT2	autosomal dominant vererbte CMT, mNLG > 38 m/s	AD			
CMT2A (1)	ähnlich der klassischen CMT, Beginn im Erwachsenenalter	AD	selten	1p35-p36	KIF1B β
CMT2A (2)	ähnlich der klassischen CMT, Beginn im Erwachsenenalter	AD	selten	1p35-p36	MFN2
CMT2B	v.a. sensorische Neuropathie, akrale Ulzerationen, Beginn in 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	3q13-q22	RAB7
CMT2D	motorische Neuropathie der oberen Extremität, Beginn 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	7p14	GARS
CMT2E	typische CMT, mNLG um 38 m/s, Beginn in 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	8p21	NEFL
CMT2F	ähnlich der klassischen CMT, trophische Veränderungen, 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	7q11-21	HSP27
CMT2	Hörverlust, Pupillendysfunktion, Beginn in 4. oder 5. Lebensdekade	AD	selten	1q22-q23	PO / MPZ
CMT4C/AR-CMT2	autosomal rezessive Formen der CMT2	AR			
CMT4C1 (AR-CMT2A)	schwere Neuropathie mit prox. Muskelbeteiligung, Beginn in 2. Lebensdek., marokkanische Familien	AR	selten	1q21.2-q21.3	LMNA
CMT4C2	Beteiligung des 1. Motoneurons, Beginn in 1. Lebensdekade, (entspr. evtl. CMT4C4 oder CMT4A)	AR	selten	8q21.3	unbekannt
CMT4C3	typische CMT, Beginn in der 4. Lebensdekade	AR	selten	19q13.3	unbekannt
CMT4C4	schwere Neuropathie, Beginn in der Kindheit, Stimmbandlähmung	AR	selten	8q21	GDAP1
CMTX	X-chromosomale Formen der CMT, meist mit mNLG um 38 m/s	XR und XD			
CMTX oder CMT1X	klassische X-chromosomale CMT, Frauen weniger stark betroffen	XR/XD	häufig	Xq13.1	Cx32 / GJB1
CMT2X	schwere Behinderungen, Taubheit, mentale Retardierung, früher Beginn	XR	selten	Xq24-q26	unbekannt
CMT3X	mentale Retardierung, früher Beginn	XR	selten	Xp22.2	unbekannt
CMT4X	Pyramidenbahnzeichen, Beginn in 2. Lebensdekade	XR	selten	Xq26-q28	unbekannt
distale HMN	hereditäre Motoneuropathien, keine sensorischen Ausfälle, normale NLG	AD und AR	selten		
HSAN / HSN	hereditäre sensorische und autonome Neuropathie	AR	selten		

Der Gendefekt kann also primär sowohl das Axon als auch die Schwanzzelle betreffen. Möglicherweise wird die Energieversorgung des Axons durch mangelhafte Transportvorgänge beeinträchtigt. In wie weit dies bei weiteren Neuropathieformen eine Rolle spielt, ist Gegenstand laufender Forschungsbemühungen.

Das PMP22-Protein und die CMT1A

Der mit ca. 60-70% am häufigsten vorkommende Gendefekt (Ionasescu 1995; Morocutti et al. 2002) aller CMT-Erkrankungen ist eine stabile Tandem-DNA-Duplikation von 1,5 Millionen Basenpaaren Länge auf dem huma-

nen Chromosom 17p11.2-p12 (Lupski et al. 1991). In diesem Fall spricht man von der autosomal-dominanten CMT Typ 1A. Die Duplikation entsteht in fast allen Fällen durch ungleiches „Crossing-Over“ während der Spermatogenese (Palau et al. 1993). Die betroffene Region wird auf beiden Seiten durch hochgradig homologe Wiederholungssequenzen flankiert (CMT1A-REP), die das ungleiche „Crossing-Over“ während der Meiose begünstigen. Es handelt sich um einen so genannten Mutations-Hot-Spot“, an welchem *de novo*-Mutationen bevorzugt auftreten. Dies begründet die hohe Prävalenz der Duplikation.

Unter den in dieser Duplikationsregion enthaltenen Loci wurde das Gen für das Pe-

riphere Myelin Protein-22 (PMP22) als das verantwortliche Gen für die CMT1A identifiziert (Lupski et al. 1991; Raeymaekers et al. 1991). Das Gentranskript für PMP22 wurde ursprünglich in verschiedenen Zusammenhängen identifiziert. Als strukturelles Myelinprotein des peripheren Nervensystems (PNS) und als Growth-Arrest Gene 3 (gas-3) in wachstumsarretierten Fibroblasten. Es ist ein hydrophobes Protein mit vier Transmembrandomänen (Abbildung 1b) und trägt mit 3-5% zu der Gesamtmenge der Proteine des Myelins bei (Suter und Scherer 2003). Zu den anderen Proteinen des peripheren Myelins zählen das Myelin Protein Zero (MPZ / P0), Myelin Basic Protein

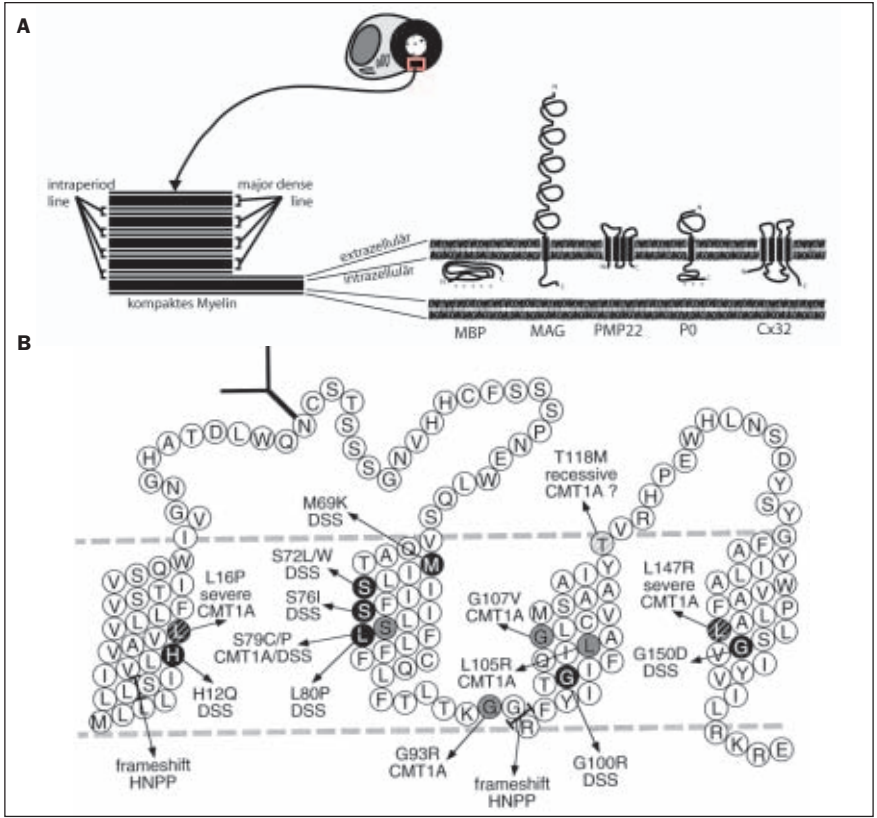


Abb. 1: Myelinproteine des peripheren Nervensystems. A) Schematische Darstellung von Myelinproteinen des PNS. Im kompakten Myelin sind die Proteine MPZ / P0, PMP22 und MBP lokalisiert (mod. nach Werner et al.). B) PMP22 bildet vier transmembrane Domänen und zwei extrazelluläre Schleifen aus. Markiert sind Punktmutationen, die die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT), das Dejerine-Sottas-Syndrom (DSS), bzw. die „hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen“ (HNPP) verursachen (mod. nach Naef et Suter 1998).

(MBP), Myelin Assoziiertes Glykoprotein (MAG) und Connexin-32 (Cx32) (Abbildung 1a) (Werner et al. 1998). Es ist bisher nicht gelungen, die physiologische Rolle von PMP22 aufzuklären. Sowohl eine Aufgabe in der Wachstumsregulation von Schwannzellen als auch eine strukturelle Funktion im

Myelin werden diskutiert (Suter und Scherer 2003).

Die CMT1A als Gendosiserkrankung

Entscheidend für das Verständnis der CMT1A-Genetik ist die Tatsache, dass die Art

und Schwere der Neuropathie von der Anzahl der genomischen PMP22-Kopien abhängig ist. Der Verlust eines PMP22-Allels führt zu einer verminderten PMP22-Genosis (0,5-fach) und zum Krankheitsbild der „hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen“ (HNPP) im Menschen (Stogbauer et al. 2000) (Abbildung 2). Eine 1,5-fach erhöhte PMP22-Kopienanzahl verursacht die CMT1A. Eine auf beiden Allelen vorhandene PMP22-Duplikation verschlechtert den Krankheitsverlauf. Die PMP22-Genosis korreliert also mit der Schwere der CMT1A.

Die genomische Duplikation erhöht die PMP22 mRNA Expression. Tatsächlich konnte in Nervenbiopsien von CMT1A-Patienten eine PMP22-Überexpression auf mRNA- und Proteinebene gezeigt werden (Yoshikawa et al. 1994; Vallat et al. 1996). Ein normales Gen wird allein durch erhöhte Kopienanzahl und mRNA-Überexpression zum „Krankheitsgen“. Dies wird als Gendosiseffekt bezeichnet.

Es wurden verschiedene Hypothesen entwickelt, warum die Überexpression eines Gens ausreicht, um eine demyelinisierende Neuropathie auszulösen (Abbildung 3) Das PMP22-Protein interagiert mit dem „Myelinprotein Zero“ (MPZ / P0) (D’Urso et al. 1999; Hasse et al. 2004). Möglicherweise verändert die PMP22-Überexpression das Verhältnis beider Proteine im Myelin und destabilisiert auf diese Weise die Myelinscheide.

PMP22 wurde mit verschiedenen intrazellulären Sortierungsprozessen assoziiert. In Zellkulturexperimenten akkumuliert das PMP22-Protein nach Überexpression in späten Endosomen (Chies et al. 2003). Ein gestörter Plasmamembrantransport wurde im gleichen Zusammenhang beschrieben. Im zentralen Nervensystem führt die Überexpression des „Proteolipid Proteins“ (PLP) zu einer Anhäufung des Proteins in Lysosomen (Simons et al. 2002). PMP22 und PLP haben strukturelle Ähnlichkeiten. Außerdem bilden PMP22 überexprimierende Zellen Aggregate des übermäßig produzierten Proteins („Aggresome“), die als Zeichen der Überladung des proteinabbauenden Systems interpretiert wurden (Notterpek et al. 1999).

Es leitet sich aus diesem pathophysiologischen Konzept ab, dass eine mögliche Therapie der CMT1A auf eine Normalisierung der PMP22-Expression ausgerichtet sein sollte.

Tiermodelle der CMT1A

Tiermodelle menschlicher Erkrankungen helfen, deren Pathomechanismen auf zellulärer Ebene besser zu verstehen. Sie erlauben auch, mögliche neue Therapien vor ihrer Anwen-

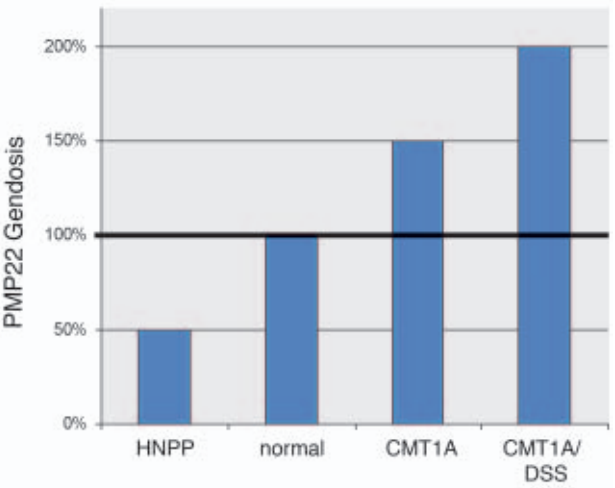


Abb. 2: Gendosiseffekt der PMP22 Duplikation und Deletion. Eine verminderte Gendosis von PMP22 (Deletion) führt zur „hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckparesen“ (HNPP). Umgekehrt führt eine erhöhte PMP22 Genosis zur CMT1A. Die PMP22 Gendosis korreliert mit der Schwere der Erkrankung bis zu einem Dejerine-Sottas-Syndrom (DSS) ähnlichen Phänotyp.

derung im Menschen auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit zu überprüfen. Es wurden PMP22 transgen überexprimierende Mäuselinien (Huxley et al. 1996; Magyar et al. 1996; Huxley et al. 1998) und eine Rattenlinie (Sereda et al. 1996; Niemann et al. 1999) als Tiermodelle der CMT1A entwickelt.

Tiermodelle mit einer geringen Überexpression von PMP22 weisen Symptome auf, die denen von CMT1A-Patienten vergleichbar sind (Huxley et al. 1998; Sereda et al. 1996). Besonders stark überexprimierende Tiermodelle hingegen bilden fast kein Myelin (Magyar et al. 1996) und sind eher Modelle für das Dejerine-Sottas-Syndrom (DSS). Im Modell der PMP22 transgenen Ratten („CMT-Ratten“) kommt es bei einer 1,5-fachen Überexpression von PMP22 in Schwanzzellen zu einer Demyelinisierung (Sereda et al. 1996). Es bilden sich „Zwiebelschalen“-Formationen als histologische Charakteristika der CMT aus (siehe oben) (Abbildung 4b, c). Es folgen ein axonaler Verlust und eine distal betonte Muskelatrophie der Tiere (Abbildung 4a) (Sereda et al. 1996). Trotz identischer Transgenendosizis variiert der klinische Phänotyp der CMT-Ratten, der mit der PMP22 mRNA Expression korreliert (Sereda et al. 1996). Dieser Ablauf ist der menschlichen CMT1A sehr ähnlich, so dass die CMT-Ratte für die Analyse des Pathomechanismus und die Evaluation neuer Therapieoptionen besonders geeignet ist.

Mögliche Therapien der CMT1A

Das Steroidhormon Progesteron wird in Schwanzzellen synthetisiert und stimuliert autokriner die Myelinenexpression über den Progesteronrezeptor (Neurosteroid) (Schumacher et al. 2001). Es wird vermutet, dass die intrazelluläre Signalvermittlung über den Transkriptionsfaktor EGR2 vermittelt wird. Dessen Expression in Schwanzzellen wird durch Progesteron erhöht (Guennoun et al. 2001) (Abbildung 5).

In Schwanzzellkulturen wurde eine Stimulation der Promotoren von zwei wichtigen Myelinen nach Progesterongabe gezeigt (Desarnaud et al. 1998). Progesteron erhöht die Expression von PMP22 und MPZ / P0 in kultivierten Schwanzzellen (Notterpek et al. 1999). Werden Ratten oder Mäuse mit Progesteron behandelt, zeigen sie eine vermehrte Expression von PMP22 und von MPZ / P0 im peripheren Nervensystem (Melcangi et al. 1999). Daraus wurde die Arbeitshypothese entwickelt, dass eine Blockade der Progesteronrezeptoren die Expression von PMP22 senken und dadurch die CMT1A positiv beeinflussen könnte (Abbildung 5)

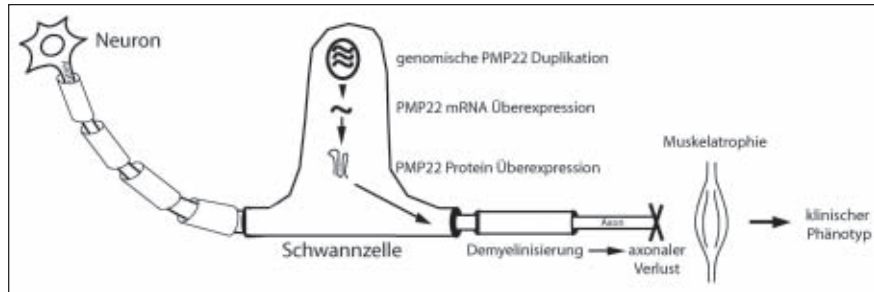


Abb. 3: Schematische Darstellung der CMT1A. Die DNA Duplikation verursacht eine PMP22 mRNA Überexpression. Es folgen Demyelinisierung, axonaler Verlust, Muskelatrophie und der klinische Phänotyp.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde die CMT-Ratte (s.o.) mit dem selektiven Progesteronrezeptorantagonisten Onapriston behandelt (Edwards et al. 1995). Die PMP22 mRNA Überexpression und der axonale Verlust wurde in den behandelten Ratten vermindert. Die der CMT1A ähnlichen klinischen Symptome des Tiermodells entwickelten sich weniger schnell und weniger stark (Sereda et al. 2003). Offensicht-

lich senkte Onapriston die PMP22-Expression ausreichend unter einen putativen Schwellenwert, welcher bei der CMT1A überschritten wird. Andererseits erhöhte eine Progesterongabe die PMP22 mRNA Expression und verschlechterte den klinischen Phänotyp des Tiermodells (Sereda et al. 2003). Weitere präklinische und klinische Studien werden derzeit durchgeführt, um die Langzeitwirkung und Verträglichkeit einer

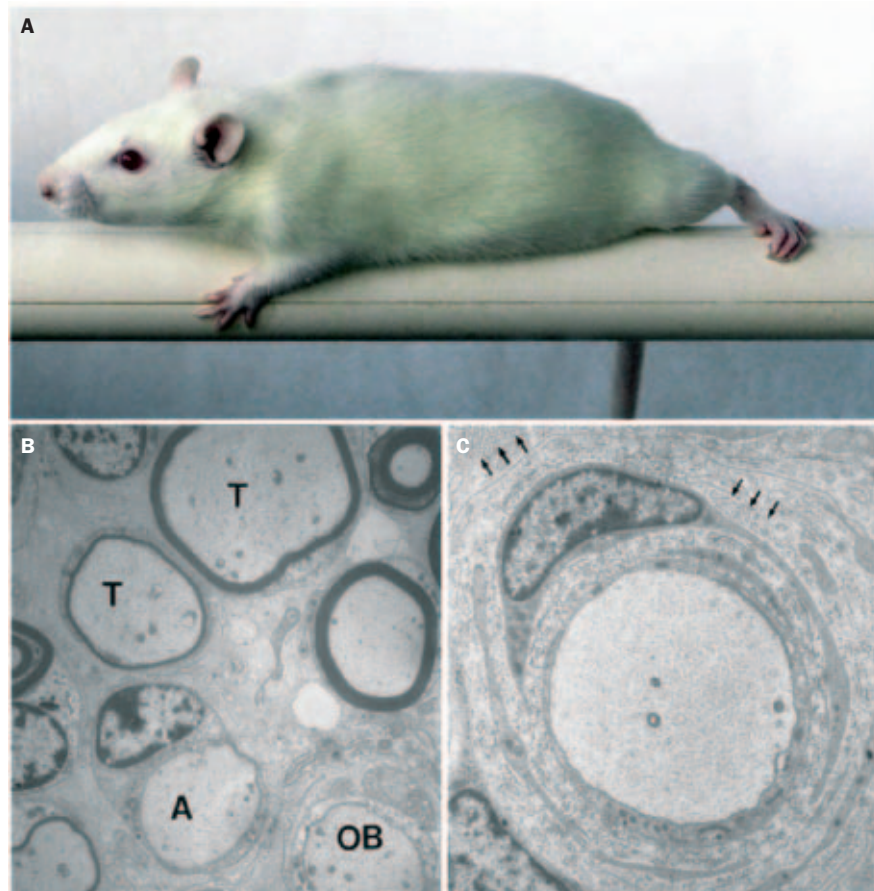


Abb. 4: Das transgene Rattenmodell der CMT1A. A) Eine transgene CMT-Ratte mit klinischen Zeichen der Muskelschwäche, B) Hypomyelinisierte (T) und amyelinisierte Axone (A), sowie „Zwiebelschalen“-formationen (OB) im peripheren Nerven von CMT-Ratten, C) Sogenannte „Zwiebelschalenformation“ (Mod. Sereda et al. 1996).

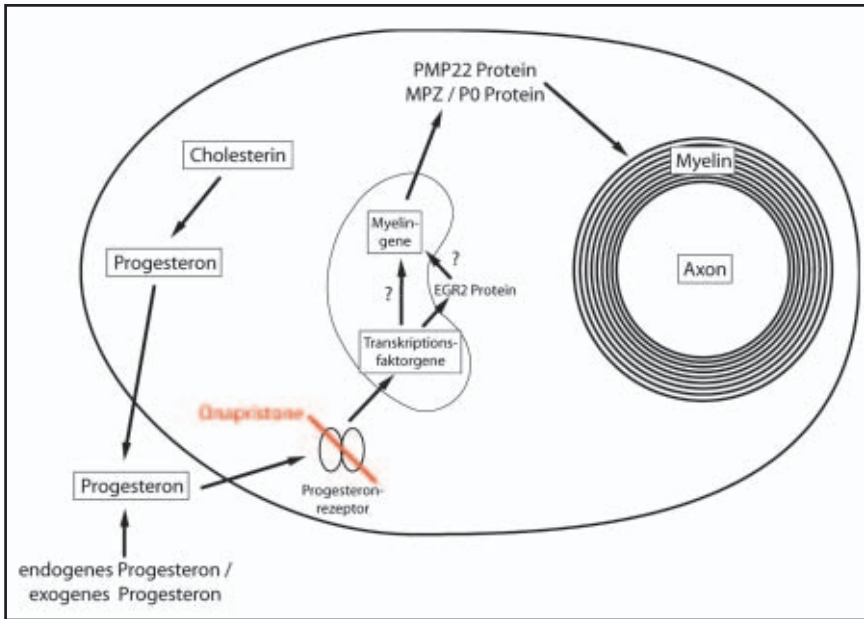


Abb. 5: Progesteron in Schwannzellen. Endogenes und exogenes Progesteron aktiviert die Transkription in Schwannzellen. Unter anderem der Transkriptionsfaktor „early growth response“ (EGR2) und die Myelinproteine „Peripheres Myelin Protein 22“ (PMP22) und „myelin protein zero“ (MPZ / PO) werden vermehrt exprimiert. Die intrazelluläre Signalkaskade ist unbekannt.

Anti-Progesteron Therapie bei der CMT1A zu evaluieren.

Ascorbinsäure (Vitamin C) ist für die Myelinisierung in Zellkultur notwendig. Sie ist für die Kollagensynthese der Extrazellulärmatrix erforderlich und wirkt als intrazelluläres Antioxidanz zum Schutz der Membranlipide vor Oxidation (Podratz et al. 2004). Ohne Extrazellulärmatrix ist keine Myelinbildung möglich (Podratz et al. 2001).

Bei Behandlung von PMP22 transgenen Mäusen mit hohen Dosen von Ascorbinsäure konnte deren PMP22-Überexpression auf ein Zehntel vermindert werden. Der zugrunde liegende Mechanismus dieser Wirkung ist unverständlich. Die Pathologie der peripheren Nerven wurde gemildert und der Phänotyp der Tiere wurde verbessert. Die Überlebenszeit der Tiere wurde verdoppelt (Passage et al. 2004). Eine verminderte Lebenserwartung ist jedoch kein Symptom der menschlichen CMT1A. Ascorbinsäure könnte als gut verträgliche Substanz eine einfache und risikolose Therapie für die menschliche CMT1A darstellen, sofern sich die Ergebnisse aus der Mäuselinie in Patienten bestätigen lassen.

Es wurde der experimentelle Beweis in Tiermodellen geliefert, dass eine Beeinflussung der CMT1A möglich ist. Jetzt muss geprüft werden, ob die gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen werden

können. So kann die Grundlagenforschung Voraussetzungen für neue Therapieansätze schaffen.

Fazit

Die Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ IA wird durch eine genetisch bedingte Störung des Aufbaus der Myelinscheiden hervorgerufen. Ihr liegt ursächlich eine Duplikation des Gens des Peripheren Myelin Proteins (PM22) zugrunde. Da drei anstelle von zwei Allelen des Gens vorliegen, spricht man von einer Gendosiserkrankung. In den Schwannzellen wird PM22 überexprimiert und führt zu einer Demyelinisierung, einem axonalen Verlust und zu einer Muskelatrophie.

Tiermodelle der CMT1A helfen, deren molekulare Pathogenese zu verstehen und mögliche Therapien auf Wirksamkeit zu überprüfen. Verschiedene Substanzen mit einem Einfluss auf die Myelinisierung wurden als mögliche Kandidaten einer Therapie der CMT1A identifiziert. In präklinischen Studien verminderte der Progesteron-antagonist Onapriston die PMP22-Expression und verbesserte den Phänotyp eines Rattenmodells der CMT1A. Die Anwendung von Ascorbinsäure konnte die Symptome eines transgenen Mausmodells der CMT1A vermindern. Für diesen Weg von „bench to bedside“ ermöglichen Tiermodelle wichtige Vorarbeiten.

Kurzbiographien

Michael W. Sereda: geboren in Weidenau 1968; Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg und London 1990-1997; DFG Forschungsstipendiat an der Humboldt-Universität Berlin 1998; Promotion zum Dr. med. am ZMBH Heidelberg (K.-A. Nave) 1999; Postdoktorand in der Abt. Neurogenetik (K.-A. Nave) am MPI für experimentelle Medizin in Göttingen seit 1999; gleichzeitig Facharztausbildung Neurologie, Abt. Neurologie der Universität Göttingen (M. Bähr) seit 1999.

Gerd Meyer zu Hörste: geboren in Georgsmarienhütte 1978; Studium der Humanmedizin an der Universität Göttingen seit 1998; Promotion in der Abt. Neurogenetik am MPI für experimentelle Medizin in Göttingen (K.-A. Nave) seit 2000.

Literatur

- Dyck, P.C., Lebo, R; Carney, J.A. (1993): Hereditary Motor and Sensory Neuropathy. *Peripheral Neuropathy*. T. P. Dyck PJ. Philadelphia, Saunders. 2: 1094-1136.
- Sereda et al. 1996, E., Norreel, J.C. et al. (2004): Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 10 (4): 396-401.
- Schumacher, M., Guennoun, R. et al. (2001): Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Rev* 37 (1-3): 343-359.
- Sereda, M.W., Meyer zu Horste, G. et al. (2003): Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 9 (12): 1533-1537.
- Suter, U. and Scherer, S.S. (2003): Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci* 4 (9): 714-726.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Korrespondenzadressen

Gerd Meyer zu Hörste
 Abteilung Neurogenetik
 Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin
 Hermann-Rein-Straße 3, D-37075 Göttingen

Michael W. Sereda
 Abteilung für Neurologie
 Universitätsklinikum Göttingen
 Robert-Koch-Str. 40, D-37075 Göttingen

Tel.: + 49 (0) 551 3899-732/ -745
 Fax.: + 49 (0) 551 3899-753
 e-mail: sereda@em.mpg.de