

# Testung der Wirksamkeit eines Mikrotubuli-modifizierenden Wirkstoffes in induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSZ) von SPAST-Patienten und in dem Zebrafisch *Danio rerio* als Modelorganismus für HSP-Typ 4



**Prof. Dr. med.  
Beate Winner**

**Stammzellbiologische Abteilung**  
Universitätsklinikum Erlangen,  
Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg. 91054 Erlangen



**Dr. rer. nat  
Tania Rizo**

Der Begriff „Hereditäre Spastische Paraplegie“ (kurz HSP) beschreibt eine Gruppe von Motoneuronerkrankungen, die durch Veränderungen in der DNA des Patienten verursacht werden. Im Falle der HSP-Typ 4 wird die Krankheit durch Veränderungen in einem Gen namens SPAST verursacht, aus dem das Protein Spastin gebildet wird. Wenn diese DNA-Veränderungen auftreten, ist bei betroffenen Patienten weniger von diesem Protein vorhanden. Was wir bereits über Spastin wissen, ist, dass es ein Protein ist, das zelluläre Strukturen namens Mikrotubuli zerschneidet. Diese Mikrotubuli bilden die Schienen für den zellulären Transport, der besonders in Nervenzellen von zentraler Bedeutung ist. Wenn diese Strukturen nicht richtig reguliert werden, kommt es zu einer Anhäufung von Proteinen und Zellbestandteilen, was letztlich zu einem Absterben von Nervenzellen führen kann.

Eine mögliche Antwort auf die Behandlung von HSP-Typ 4 wäre eine zielgerichtete Regulierung der Spaltung der Mikrotubuli, doch haben Studien gezeigt, dass eine direkte Stabilisierung oder Destabilisierung der Mikrotubuli schwer zu regulieren ist und unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen kann.

In unserer früheren Arbeit, die vom Förderverein für HSP Forschung e.V. unterstützt wurde, haben wir einen vielversprechenden Wirkstoff gefunden, der die Anhäufung von Proteinen in menschlichen Neuronen, die von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSZ) stammen, rückgängig machen kann. Ziel ist es nun, diesen Wirkstoff besser zu charakterisieren und zu prüfen, ob er tatsächlich für die Behandlung von HSP-Typ 4 in Frage kommt.

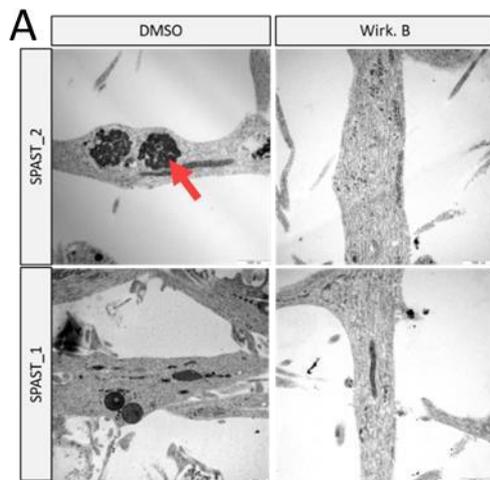


Abbildung 1A) Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Nervenzellen, die aus SPAST-iPSZn abgeleitet wurden, behandelt mit Wirkstoff B oder DMSO als Kontrolle. Der rote Pfeil zeigt auf eine akkumulierte Membranstruktur innerhalb einer Nervenfortsatzschwellung.

Um zu verstehen, wie dieser Wirkstoff auf einen ganzen Organismus wirkt, haben wir beschlossen, den Wirkstoff an einem kleinen Fisch namens Zebrafisch oder *danio rerio* zu testen. Diese Fischart wird von Wissenschaftlern gern als Modell für verschiedene Krankheiten, einschließlich HSP-Typ 4, verwendet, da sie leicht zu beobachten ist und sich schnell entwickelt. Wissenschaftler haben zudem verschiedene Tests entwickelt, um die Fähigkeiten der Fische bezüglich ihrer Beweglichkeit zu untersuchen, beispielsweise wie gut sie auf eine leichte Berührung reagieren und schwimmen können.

In Hinsicht auf den von uns für die Behandlung von HSP-Typ 4 vorgeschlagenen Wirkstoff können wir diese Fische verwenden, um zu verstehen, ob dieser die motorischen Fähigkeiten in einem lebenden Organismus mit HSP-Typ 4 steigern könnte.

Wir werden insbesondere die folgenden Fragen stellen:

- 1) Ist der Wirkstoff in der Lage, die Mikrotubuliveränderungen in iPSZ von Patienten mit HSP-Typ 4 wiederherzustellen?
- 2) Kann der Wirkstoff den Transport von Zellbestandteilen in iPSZ- abgeleiteten Nervenzellen von Patienten mit HSP-Typ 4 verbessern?
- 3) Wie beeinflusst der Wirkstoff die Regulation von Proteinen und RNA in der Zelle?
- 4) Welche Konzentration des Wirkstoffs ist im Zebrafisch verträglich?
- 5) Ist der Wirkstoff in der Lage, die Schwimmfähigkeit von HSP-Typ 4-Zebrafischen wiederherzustellen?