

PAPER OF THE MONTH 01/2024

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
und Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der Charité

Multi-level profiling unravels mitochondrial dysfunction in myotonic dystrophy type 2.

Kleefeld F, Horvath R, Pinal-Fernandez I, Mammen AL, Casal-Dominguez M, Hathazi D, Melchert S, Hahn K, Sickmann A, Muselmann-Genschow C, Hentschel A, Preuße C, Roos A, Schoser B, Stenzel W.

Acta Neuropathol. 2024 Jan 19;147(1):19. doi: 10.1007/s00401-023-02673-y.
PMID: 38240888

Die Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2) (Synonym: proximale myotone Myopathie, PROMM) ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung mit den Kernsymptomen proximale Muskelschwäche, Muskelatrophie, Myotonie, Myalgien sowie okulären, endokrinologischen und kardiologischen Manifestationen. Die Erkrankung wird durch eine Tetranukleotidexpansion im *CNBP*-Gen auf Chromosom 3 verursacht und ist aktuell nicht kausal behandelbar. Die Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen bei der Myotonen Dystrophie Typ 1 (DM1; Curschmann-Steinert-Erkrankung), einer Trinukleotidexpansionserkrankung, hat in den vergangenen Jahren neue Erkenntnisse über Krankheitsmechanismen bei Expansionserkrankungen erbracht und unter anderem die Korrektur von Dysfunktionen der Mitochondrien als mögliches therapeutisches Ziel identifiziert.

Es war allerdings unklar, ob ähnliche pathophysiologische Mechanismen der DM2 zugrunde liegen und, wenn ja, ob sie auch als potenzielle therapeutische Ziele dienen könnten.

In dieser Querschnittsstudie untersuchten wir insgesamt 48 Muskelbiopsien von DM2-Patient*innen auf proteomischer, transkriptomischer und morphologischer sowie ultrastruktureller (elektronenmikroskopischer) Ebene. Darüber hinaus wurden ergänzende Untersuchungen zur mitochondrialen Funktion (Atmungskettenanalyse, mtDNA Kopienzahlbestimmung, mtDNA Deletionsanalyse) durchgeführt. Proteomische und transkriptomische Analysen zeigten eine Herunterregulierung essentieller mitochondrialer Proteine und ihrer entsprechenden RNA-Transkripte, insbesondere von Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe I, III und IV (z. B. mt-CO1, mt-ND1, mt-CYB, NDUFB6) und assoziierter Translationsfaktoren (TACO1). Licht- und elektronenmikroskopisch imponierten ausgeprägte mitochondriale Veränderungen (z. B. eine altersunangemessene Anzahl an COX-defizienten Fasern, subsarkolemme Ansammlungen, Veränderungen der mitochondrialen Matrix) in den meisten Biopsien. Immunofluoreszenzstudien mit Co-lokalisierung von Autophagie (p62, LC-3) und

mitochondrialen Markern (TOM20, COX-IV), sowie Immunhistochemie für den Mitophagie-Marker BNIP3, zeigten Hinweise auf einen möglicherweise zugrundeliegenden Mitophagiedefekt. In dieser ersten, umfassenden, pathophysiologisch orientierten Studie zu DM2 konnten wir somit erstmals aufzeigen, dass die Erkrankung durch eine mitochondriale Dysfunktion gekennzeichnet ist, die zukünftig ein potenzielles therapeutisches Target darstellen könnte.



Dr. med. Felix Kleefeld ist Assistenzarzt der Klinik für Neurologie am Campus Charité Mitte. Er wird vom Clinician Scientist Program des Berlin Institute of Health (BIH) gefördert.



Prof. Dr. med. Werner Stenzel ist Oberarzt im Institut für Neuropathologie der Charité mit dem klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt neuromuskuläre Erkrankungen und Neuroinflammation.