

Hauptbetreuer: Prof. Dr. Michael Sereda

Titel des Projektes: Die Rolle von Glukosetransportern und Enzymen der Glykolyse in der gestörten Energieversorgung peripherer Axone durch Schwannsche Zellen in der CMT1A

Projektbeschreibung:

Die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) 1A ist die häufigste erbliche periphere Neuropathie mit einer Prevalenz von 1/5000. CMT1A wird durch eine genetische Duplikation verursacht, die zur Überexpression des Peripheren Myelinproteins 22 kDa (PMP22) in Schwannschen Zellen des peripheren Nervensystems (PNS) führt. Die Patienten leiden unter einer langsam fortschreitenden, motorisch betonten Neuropathie mit Fußdeformitäten, Gangstörungen und Areflexie. Elektrophysiologisch zeigt sich eine Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit und auch eine fortschreitende Reduktion muskulärer Summenaktionspotentiale, der ein im Krankheitsverlauf zunehmender Axonverlust zugrundeliegt.

Mithilfe einer Reihe genetisch veränderter, *Pmp22* überexprimierender Nagermodelle (1 & 2) wurde ein Teil der Pathogenese von CMT1A bereits aufgeklärt und vielversprechende Therapieansätze etabliert. Über die Ursache des Axonverlusts ist jedoch wenig bekannt. Eine Hypothese geht davon aus, dass die Versorgung der Axone mit Metaboliten durch Schwannsche Zellen gestört ist. RNA-Sequenzanalysen von Ischiasnerven der CMT-Ratte haben dramatische Veränderungen in der Expression von Genen mit Bedeutung für den Stoffwechsel gezeigt (5). Tatsächlich konnten wir in einer Metabolomanalyse außerdem Veränderungen der Konzentrationen von Energiemetaboliten feststellen (Linhoff et al., unpubliziert). Periphere Axone der CMT1-Ratten weisen zudem vergrößerte Mitochondrien auf. Insgesamt deuten unsere bisherigen Daten auf eine schwere Beeinträchtigung der metabolischen Versorgung der Axone durch den genetischen Defekt der Schwannschen Zellen hin.

Dieses Projekt zielt auf die Erweiterung unseres Verständnisses der metabolischen Beziehung zwischen Schwannschen Zellen und Axonen. Wir wollen dazu die Zelltypspezifische Funktion von Glukosetransportern (GLUT) in einem CMT1A-Mausmodell

untersuchen (6). Vornehmlich in Schwannschen Zellen (GLUT1) und Neuronen (GLUT3) exprimierte Glukosetransporter sollen zu diesem Zweck in verschiedenen Zellkulturmodellen spezifisch in den jeweiligen Zelltypen und vor dem Hintergrund von CMT1A bzw. Wildtyp ausgeschaltet und die Auswirkungen dieser Eingriffe auf den zellulären und molekularen Phänotyp der Zellen untersucht werden. Da wir bereits Hinweise haben, dass bei CMT1A die Expression wichtiger Enzyme der Glykolyse verändert ist (z.B. PFK/FBPase-4), wollen wir deren Einfluss ebenfalls untersuchen. Als genetische Vektoren wollen wir Adeno-assoziierte Viren (AAV) verwenden. Alle für das Projekt notwendigen Methoden sind in unserer Arbeitsgruppe bereits etabliert und erprobt.

1. Sereda M, Griffiths I, Pühlhofer A, Stewart H, Rossner MJ, Zimmermann F, et al. A Transgenic Rat Model of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Neuron*. 1996;16(5):1049-60.
2. Fledrich R, Stassart RM, Sereda MW. 2012b. Murine therapeutic models for Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *British medical bulletin* 102: 89-113
3. Prukop T, Stenzel J, Wernick S, Kungl T, Mroczek M, et al. 2019. Early short-term PXT3003 combinational therapy delays disease onset in a transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT1A). *PloS one* 14: e0209752
4. Prukop T, Wernick S, Boussicault L, Ewers D, Jäger K, et al. 2020. Synergistic PXT3003 therapy uncouples neuromuscular function from dysmyelination in male Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A) rats. *Journal of neuroscience research* 98: 1933-52
5. Fledrich R, Akkermann D, Schütza V, Abdelaal TA, Hermes D, Schäffner E, et al. NRG1 type I dependent autocrine stimulation of Schwann cells in onion bulbs of peripheral neuropathies. *Nature communications*. 2019;10(1):1467.
6. Huxley C, Passage E, Robertson AM, Youl B, Huston S, et al. 1998. Correlation between varying levels of PMP22 expression and the degree of demyelination and reduction in nerve conduction velocity in transgenic mice. *Human molecular genetics* 7: 449-58