

10. März 2020

Leichtketten-Amyloidose: Mutationen in Plasmazellen ursächlich

Plasmazellen im Knochenmark produzieren Antikörper. Diese bestehen aus 2 längeren und 2 kürzeren Proteinketten. Eine krankhafte Vermehrung der Plasmazellen kann zu einer Überproduktion kürzerer Ketten führen. Diese lagern sich in Organen ab. Ein tödliches Organversagen ist die Folge. Ein Forschungsteam der Technischen Universität München (TUM) und der Universität Heidelberg hat nun in einer Patientin die krankheitsauslösende Mutation entdeckt.

Antikörper sind überlebenswichtig für den menschlichen Organismus. Typischerweise bestehen sie aus 2 längeren und damit schwereren sowie 2 leichteren Aminosäureketten. In seltenen Fällen vermehren sich die Plasmazellen übermäßig und überschwemmen den Körper mit den leichten Antikörperketten.

Meist tödlicher Verlauf

Erkrankt ein Mensch an Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), lagern sich diese leichten Ketten dann in Form von Amyloid-Fibrillen in Gewebe oder in Organen ab. Oft wird die Erkrankung erst erkannt, wenn die Ablagerungen die Funktion der Organe spürbar einschränken. Meist endet sie tödlich. „Bisher war über die genaue Ursache dieser Amyloidose wenig bekannt“, sagt Johannes Buchner, Professor für Biotechnologie an der TU München. „Je nachdem, welches Organ betroffen ist, variieren die Symptome erheblich. Außerdem produziert jeder Patient unterschiedliche Varianten von Antikörpern. Die Krankheit ist daher im frühen Stadium nur schwer zu diagnostizieren.“

Auslöser: Mutation

Mit verschiedenen analytischen und datenbankgestützten Verfahren gelang es dem Wissenschaftsteam, 11 Mutationen im krankheitsbedingt veränderten Antikörper einer Patientin mit fortgeschrittener AL-Amyloidose zu identifizieren. Weitere Untersuchungen zeigten, dass genau eine Mutation für die Bildung der krankmachenden Amyloid-Fibrillen verantwortlich war. Diese Mutation hat zur Folge, dass die instabile leichte Kette nach dem Bruch in 2 Proteinfragmente ihre Struktur verliert, was dann die Bildung der tödlichen Amyloid-Fibrillen auslöst. „Unsere Untersuchung zeigt, dass Mutationen, die zu instabilen leichten Ketten führen, einen wesentlichen Faktor für das Auftreten einer Amyloidose darstellen“, sagt Pamina Kazman, die den Großteil der Messungen durchgeführt hat. „Langfristig hoffen wir, dass diese und weitere Untersuchungen zu neuen, früher greifenden Diagnosemethoden und eventuell sogar zu neuen Behandlungsmöglichkeiten führen.“

Quelle: Technische Universität München

Literatur:

*Pamina Kazman et al. Fatal amyloid formation in a patient's antibody light chain is caused by a single point mutation
eLife, online: 10.03.2020 - <https://doi.org/10.7554/eLife.52300>*