

Michael Werner Sereda  
Dr. med.

## **Ein transgenes Tiermodell für die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung**

Geboren am 31.05.1968 in Weidenau  
Reifeprüfung am 29.06.1988 in der Internatsschule Landheim Schondorf am Ammersee  
(Oberbayern)  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1997  
Physikum am 13.03.1992 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in London, Basel und Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 23.10.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie/Molekulare Genetik  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H.M. Meinck/Prof. Dr. rer. nat. K.-A. Nave

Die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT) ist die häufigste vererbare Neuropathie des Menschen und ist mit einer partiellen Duplikation des Chromosoms 17 assoziiert (CMT1A). In dieser Arbeit ist der experimentelle Beweis dafür geliefert worden, daß CMT durch die erhöhte Expression des Gens für das periphere Myelin Protein-22 (PMP22, *gas3*) bedingt ist, indem ein transgenes Rattenmodell dieser Krankheit generiert wurde. Durch die Kombination aus genetischen, verhaltensbiologischen, morphologischen und elektrophysiologischen Kriterien wird gezeigt, daß die PMP22 überexprimierende Ratte eine periphere Neuropathie entwickelt, die CMT sehr nahe kommt. PMP22-transgene Ratten entwickeln Gangunsicherheiten, die durch eine periphere Hypomyelinisierung, Schwanzzellhypertrophie mit Zwiebschalenformationen ("onion bulbs") und Muskelschwäche bedingt ist. Die verringerten Nervenleitgeschwindigkeiten in diesen Tieren sind den Werten von CMT-Patienten sehr ähnlich. Tiere, die für das PMP22 Transgen homozygot sind, bilden überhaupt kein Myelin im peripheren Nervensystem (PNS). Neben der Etablierung der "CMT Ratte" konnten neue Erkenntnisse über die Rolle von überexprimiertem PMP22 in der Pathophysiologie von CMT gewonnen werden. Heterozygote PMP22 transgene Ratten überexprimieren PMP22 auf der mRNA- und auch auf der Proteinebene. Es konnte dabei eine Korrelation zwischen der mRNA Expressionshöhe und dem Phänotyp festgestellt werden. Dieses könnte die individuellen Unterschiede in der klinischen Ausprägung von CMT mitbeeinflussen. PMP22 wird nicht, wie von der Trembler Mutante bekannt, im Endoplasmatischen Reticulum zurückgehalten. Vielmehr scheint in den erwachsenen transgenen Tieren der endosomal/lysosomale Transportweg hochreguliert zu sein, vergleichbar mit der Situation in der TremblerJ Maus. In "pulse-chase" Experimenten konnte in den transgenen Tieren eine erhöhte Proteinsynthese festgestellt werden, womöglich als Reaktion auf die fehlende Myelinisierung. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Überexpression von PMP22 intrazelluläre Transportprobleme bedingt, die die Myelinisierung hemmen und daß es sich bei CMT um eine "traffikonopathy" handelt. Sekundär kommt es durch die axonale Mitbeteiligung zu der klinischen Symptomatik.

Das CMT Rattenmodell wird zur Identifizierung der zellulären Pathophysiologie wichtige Beiträge leisten und einer möglichen Therapie den Weg bereiten.