

Kai Christian Thiemann

Dr. Sc. hum.

Untersuchung zu einem Mausmodell mit doppelter Phosphomannomutasen-Defizienz

Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Christian Thiel

Die N-Glykosylierung von Proteinen gehört zu den wichtigsten posttranslationalen Proteinmodifikationen. Die zytosolische Phosphomannomutase 2 (PMM2) katalysiert die Umsetzung von Mannose-1-phosphat (Man-1-P) zu Mannose-6-phosphat (Man-6-P). Patienten mit einem Defekt in der Phosphomannomutase 2 leiden unter PMM2-CDG, einer schweren Stoffwechselkrankheit, für die bisher weder Heilung noch eine Therapie zur Bekämpfung des Krankheitsverlaufes existiert. Phosphomannomutase 1 (PMM1) ist das Isoenzym der PMM2, dessen physiologische Funktion bis heute nicht vollständig geklärt ist.

Das Ziel dieser Studie war die Etablierung und Charakterisierung eines neuen hypomorphen Phosphomannomutasenmausmodells mit pathologischem Phänotyp, da bisherige Mausmodelle entweder embryonal letal oder frei von Auffälligkeiten waren.

Es wurden zwei etablierte, phänotypfreie C57/Bl6-Mauslinien miteinander gekreuzt, eine Linie mit Pmm1-Knockout und eine Linie mit der hypomorphen p.F118L Mutation im *Pmm2*-Gen. Die *Pmm1*^{-/-}, *Pmm2*^{F118L/F118L} Maus verstarb zu 50 % verfrüht postpartal an Tag 30 und zeigte Balance- und Koordinationsstörungen, Krämpfe und Ataxie. Die Tiere sind im Vergleich zu ihren Wurfgeschwistern wachstumsretardiert und nicht fertil. Um die physiologische Funktion der *Pmm1* und die metabolische Balance beider Phosphomannomutasen näher zu untersuchen, wurden zusätzlich auch die *Pmm1*^{-/-} und *Pmm2*^{F118L/F118L}- Linien in diese Studie integriert. Untersuchungen des Skeletts und die Histologie der untersuchten Organe zeigten keine sichtbaren Unterschiede zwischen den vier Genotypen auf. Verhaltensuntersuchungen wiesen auf einen zerebralen und hippocampalen Defekt im *Pmm1*^{-/-}, *Pmm2*^{F118L/F118L} Modell hin. Quantitative Untersuchungen der Glykanstrukturen zeigten einen Abfall vom Wildtyp, zu *Pmm1*^{-/-}, zu *Pmm2*^{F118L/F118L}, zu *Pmm1*^{-/-}, *Pmm2*^{F118L/F11L} an. Weiterhin wurden die Aminosäure- und Acylcarnitinkonzentrationen in verschiedenen Organen gemessen. Dabei stellte sich heraus, dass der physiologische Anteil bei den Konzentrationsveränderungen der gemessenen Metabolite zu einem wesentlich größeren Teil auf Seiten der *Pmm1*- als bei der *Pmm2*-Mutation lag.

Das Ergebnis dieser Studie ist das $Pmm1^{-/-}$, $Pmm2^{F118L/F118L}$ Mausmodell, das PMM2-CDG typische Pathologien aufweist und neue Einsichten in die metabolische Tragweite von Pmm1 ermöglichte.