

Zusammenfassung

Claire Cannet

Dr. sc. hum.

Targeted and untargeted analysis for the diagnosis, monitoring and even prediction of inborn errors of metabolism using NMR technology

Fach/Einrichtung: Pathochemie

Doktorvater: Prof. Dr. Jürgen G. Okun

Zusammenfassend verdeutlicht diese Dissertation, dass durch die Anwendung gezielter und ungezielter standardisierter metabolomischer Ansätze unter Verwendung der NMR-Spektroskopie die Bereiche der Diagnostik, des Monitoring und der Vorhersage von angeborenen Stoffwechselstörungen (IEMs) erheblich vorangebracht wird.

Das Hauptziel der Arbeit besteht darin, kritische Lücken in der klinischen Versorgung zu schließen, indem robuste, reproduzierbare und nicht-invasive Instrumente, insbesondere bei der Verwendung von Urinproben, eingesetzt werden, um die Genauigkeit und praktische Anwendbarkeit des IEM-Managements zu verbessern.

Die Integration von gezielten und nicht gezielten standardisierten NMR-Metabolomics Ansätzen war wichtig, um die verschiedenen Ziele zu erreichen. Erstens hat sich gezeigt, dass die Standardisierung für die Erzeugung reproduzierbarer Spektren im Laufe der Zeit und zwischen verschiedenen Laboren unerlässlich ist. Dies erleichtert den Datenaustausch zwischen Forschungsgruppen und ermöglicht die Wiederverwendung von Kontrollgruppendaten für mehrere Projekte. Zweitens wurde gezeigt, dass die NMR-basierte Metabolomics zur Verbesserung der frühzeitigen und präzisen Diagnose von IEMs gut geeignet ist, da es möglich ist, wichtige Biomarker automatisch und gleichzeitig zu identifizieren und zu quantifizieren. Beispiele für die automatische und gleichzeitige Quantifizierung einer Vielzahl von Metaboliten zur Analyse von Stoffwechselzuständen bei Phenylketonurie (PKU) und Spinaler Muskelatrophie (SMA) haben sich bewährt.

Ansonsten war die Entwicklung von Vorhersagemodellen für die Diagnose, den Schweregrad und das Fortschreiten der Krankheit ein wichtiger Schwerpunkt. Diese Modelle basieren auf umfassenden metabolomischen Signaturen, anstatt sich nur auf einzelne Biomarker zu stützen. In der Dissertation wurde gezeigt, dass diese metabolischen Fingerabdrücke, die mit unüberwachten Methoden analysiert wurden, zwischen verschiedenen Krankheitsphänotypen und -schweregraden differenzieren können. So können beispielsweise mehrere IEM-Kategorien in verschiedene Gruppen wie organische Azidurien, lysosomale Speicherkrankheiten, Störungen des Harnstoffzyklus und Aminosäureurien eingeteilt werden, oder es kann nur eine einzige Störung betrachtet und zwischen Krankheitsphänotypen wie klassischer und milder PKU sowie zwischen verschiedenen SMA-Phänotypen unterschieden werden.

Darüber hinaus unterstreicht die Studie, wie wichtig es ist, die biochemischen Auswirkungen therapeutischer Interventionen bei IEM durch eine dynamische Analyse der metabolischen Veränderungen im Laufe der Zeit zu überwachen, sobald Vorhersagemodelle erstellt wurden. Dieser Ansatz umfasste nicht nur die gezielten Metaboliten, sondern auch den gesamten metabolischen Fingerabdruck, wobei die Reproduzierbarkeit der NMR-Spektroskopie genutzt wurde. Bei der Überwachung der PKU-Behandlung wurde beispielsweise die Auswirkung von Phenylalanineinschränkungen in der Ernährung durch den Vergleich von Stoffwechselprofilen mit einem zuvor entwickelten Modell bewertet. In ähnlicher Weise wurde bei SMA der Therapieverlauf überwacht und die Wirksamkeit der Behandlung bewertet. Die Möglichkeit, die Behandlung in Echtzeit auf der Grundlage individueller Stoffwechselreaktionen anzupassen, wurde als ein entscheidender Aspekt der personalisierten Medizin hervorgehoben, obwohl sie noch nicht praktiziert wird.