

Paper of the month, July 2018

Targeting myelin lipid metabolism as a potential therapeutic strategy in a model of CMT1A neuropathy

Fledrich R, Abdelaal T, Rasch L, Bansal V, Schütza V, Brügger B, Lüchtenborg C, Prukop T, Stenzel J, Rahman RU, Hermes D, Ewers D, Möbius W, Ruhwedel T, Katona I, Weis J, Klein D, Martini R, Brück W, Müller WC, Bonn S, Bechmann I, Nave KA, Stassart RM and Sereda MW

Nature Communications, doi: 10.1038/s41467-018-05420-0 (2018)

Die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung 1A, kurz CMT1A, ist die häufigste vererbliche Erkrankung des peripheren Nervensystems, gilt aber mit einer Häufigkeit von 1:5000 als seltene Erkrankung. Aufgrund eines Gendefektes (der Verdopplung des Gens für "PMP22") entwickeln Patienten eine langsam fortschreitende Nervenschädigung, die über Gehschwierigkeiten und Sensibilitätsstörungen bis hin zur Rollstuhlgebundenheit führen kann. Die CMT1A Erkrankung ist bisher nicht heilbar, da die grundlegenden Erkrankungsmechanismen wenig verstanden sind.

Die Fortsätze von Nervenzellen im peripheren Nervensystem, die Axone, sind über ihre gesamte Länge von sogenannten Schwannzellen umgeben. Diese ummanteln die Axone mit einer isolierenden fettreichen Schicht, dem Myelin, das eine schnelle Weiterleitung elektrischer Impulse ermöglicht. Mit Hilfe von genetisch veränderten Nagetiermodellen konnte nun gezeigt werden, dass Schwannzellen in der CMT1A Erkrankung während der Entwicklung einen gestörten Fettstoffwechsel aufweisen, der zu einer beeinträchtigten Myelinisierung führt. In der aktuellen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Netzwerkverbundes "CMT-NET" geförderten Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine therapeutische Verabreichung von Lecithin womöglich die beeinträchtigte Fettproduktion der Schwannzellen umgehen und somit die Myelinisierung in der CMT1A Erkrankung verbessern könnte. Lecithin ist ein aus Soja oder Eigelb gewonnener Mix aus sogenannten Phospholipiden, ein harmloses Nahrungsergänzungsmittel und zudem ein Hauptbestandteil des Myelins. Zunächst konnte in Zellkulturexperimenten sowie in einem genetisch veränderten Tiermodell der menschlichen CMT1A Erkrankung ("transgene CMT1A Ratten") beobachtet werden, dass zugesetzte Phospholipide von Schwannzellen aufgenommen und für die Myelinproduktion genutzt werden können. Durch mehrere Therapiestudien von CMT1A Ratten mit Lecithin in unterschiedlichen Dosen und Behandlungszeiträumen gelang es in der Folge nicht nur zu zeigen, dass eine Phospholipidtherapie die Myelinisierung in der CMT1A Erkrankung fördert, sondern auch maßgeblich den Krankheitsverlauf lindert, und zwar unabhängig vom Behandlungsbeginn.

Weiterführende Studien konzentrieren sich nun darauf, die neu gewonnenen Erkenntnisse für CMT1A Patienten in klinische Studien zu translätieren.

Kommentar von: Dr. Robert Fledrich

Paper of the month, July 2018

Targeting myelin lipid metabolism as a potential therapeutic strategy in a model of CMT1A neuropathy

Fledrich R, Abdelaal T, Rasch L, Bansal V, Schütza V, Brügger B, Lüchtenborg C, Prukop T, Stenzel J, Rahman RU, Hermes D, Ewers D, Möbius W, Ruhwedel T, Katona I, Weis J, Klein D, Martini R, Brück W, Müller WC, Bonn S, Bechmann I, Nave KA, Stassart RM and Sereda MW

Charcot-Marie-Tooth disease 1A (CMT1A) is the most common inherited neuropathy. With a prevalence of 1 in 5000, however, CMT1A meets the definition of a rare disease. The underlying genetic defect, a duplication of the gene encoding the peripheral myelin protein of 22kDa (*PMP22*) triggers a slowly progressive malfunction of peripheral nerves, thereby leading to walking disabilities and sensory symptoms that, in some cases, force patients to use a wheelchair. For CMT1A disease, no curative treatment is available yet, also because the underlying disease mechanisms are poorly understood.

The axons of the peripheral nervous system are enwrapped by specialized glia cells. Those so called Schwann cells provide axons with an insulating sheath, the myelin, that facilitates fast propagation of electrical impulses. By taking advantage of transgenic rodent models for CMT1A it now could be demonstrated that Schwann cells in CMT1A fail to adequately mount the lipid biosynthetic program required for myelination. As a result, many nerve fibers remain without myelin which impairs nerve function. In the present study that was supported by the German Ministry of Education and Research (BMBF) within the network CMT-NET, special focus was given to the hypothesis that supplemented lecithin may circumvent the impaired ability of diseased Schwann cells to produce myelin lipids. Lecithin comprises a mix of phospholipids that is derived from soy or egg yolk, is widely used as a food supplement and constitutes a major compound of the insulating myelin sheath. Within the present study, it could be observed in cell culture as well as in a rat model for CMT1A ("CMT rats") that supplemented phospholipids are taken up by the Schwann cells and are utilized for myelination. In a next step, several therapeutic trials in CMT rats with lecithin in different dosages and treatment windows it could be demonstrated that lecithin not only improves the impaired myelination in CMT1A, but also leads to a strong improvement of the neuropathic symptoms.

Further studies now focus on the translation of the new findings into clinical practice to treat patients with CMT1A.

Comment by Dr. Robert Fledrich