Wissenschaftspreis 2018 der DGfMM

Funktionelle Charakterisierung seltener RAB12-Varianten und deren Rolle bei der Musikerdystonie und anderen Dystonieformen

Friederike Borngräber [1,2,3,◆], Eva Hebert [1,◆], Alexander Schmidt [1,2,3], Aleksandar Rakovic [1], Ingrid Brænne [4], Anne Weissbach [1], Jennie Hampf [1], Eva-Juliane Vollstedt [1], Leopold Grösser [5], Susen Schaake [1], Michaela Müller [4], Humera Manzoor [1,6], Hans-Christian Jabusch [7], Daniel Alvarez-Fischer [1], Meike Kasten [1,8], Vladimir S. Kostic [9], Thomas Gasser [10], Kirsten E. Zeuner [11], Han-Joon Kim [12], Beomseok Jeon [12], Peter Bauer [13], Eckart Altenmüller [14], Christine Klein [1], Katja Lohmann [1]

[1] Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Deutschland
[2] Kurt-Singer-Institut für Musikphysiologie und Musikergesundheit, Hans-Eisler Hochschule für Musik Berlin und Universität der Künste Berlin, Deutschland
[3] Berliner Centrum für Musikermedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
[4] Institut für integrative und experimentelle Genomik, Universität zu Lübeck, Deutschland
[5] Klinik für Dermatologie, Universität Regensburg, Deutschland
[6] School of Biological Sciences, University of the Punjab, Quaid-i-Azam Campus, Lahore, Pakistan
[7] Institut für Musikermedizin, Hochschule für Musik Carl Maria von Weber Dresden, Deutschland
[8] Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität zu Lübeck, Deutschland
[9] Department of Neurodegenerative Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
[10] Klinik für Neurologie, Universität Tübingen, Deutschland
[11] Klinik für Neurologie, Universität Kiel, Deutschland
[12] Department of Neurology, Movement Disorder Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
[13] Centogene AG, Rostock, Deutschland
[14] Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin, Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover, Deutschland

◆ geteilte Erstautorenschaft

Zusammenfassung

Die Musikerdystonie (MD) ist eine fokale, tätigkeitsspezifische Bewegungsstörung, bei der es zum Verlust der willkürlichen motorischen Kontrolle während des Instrumentalspiels kommt. Etwa 20% der Patienten berichten eine positive Familienanamnese für fokale Dystonien, was eine zugrundeliegende genetische Ursache vermuten lässt. Mithilfe des Next-generation sequencing konnte eine seltene *missense*-Variante (c.586A>G; p.Ile196Val) im *RAB12*-Gen bei 2 von 3 MD-Familien gefunden werden. In einem nächsten Schritt wurden 916 Patienten mit anderen Dystonien, 512 Parkinson-Patienten und 461 gesunde Kontrollen auf Veränderungen im *RAB12*-Gen untersucht. Dabei fanden sich 10 weitere Träger seltener Varianten bei Dystonie-Patienten (1,1%), jedoch nur ein Träger in der Gruppe der nicht-dystonen Individuen (0,1%; p=0,005). Um den Effekt der gefundenen Varianten auf die Funktion des RAB12-Proteins zu untersuchen, wurden Fibroblasten der MD-Patienten mit p.Ile196Val- bzw. p.Gly13Asp-Mutation gewonnen und in einem Zellmodell untersucht. Dabei zeigte sich eine erhöhte Aktivität der Guanosintriphosphat (GTP)-Hydrolase, der sog. GTPase, sowie eine veränderte lysosomale Verteilung innerhalb der Zelle. Zusätzlich wiesen alle p.Ile196Val-Träger reduzierte Spiegel des löslichen Transferrin Rezeptors 1 im Blut auf. Zusammenfassend konnte eine Anreicherung von *RAB12*-Varianten bei Dystonie-Patienten im Vergleich zu den nicht-dystonen Kontrollkohorten gezeigt werden. Die funktionelle Charakterisierung erbrachte eine veränderte Enzymaktivität und lysosomale Verteilung der RAB12-Mutanten verglichen mit dem Wildtyp, was eine pathogenetische Beteiligung der *RAB12*-Varianten sowohl an der MD als auch anderen Dystonien vermuten lässt.

Schlüsselwörter

Musikerdystonie, RAB12, GTPase, Transferrin-Rezeptor, lysosomale Degradation