

Die Organisation des Mikrotubuli-Zytoskeletts als Biomarker für die Entwicklung neuer therapeutischer Perspektiven bei der hereditären spastischen Paraplegie Typ 4.

Die hereditäre spastische Paraplegie Typ 4 (HSP-SPG4) ist eine neurodegenerative Erkrankung, deren Symptome und genetische Ursachen von Person zu Person stark variieren. HSP-SPG4 wird durch Mutationen im SPG4-Gen verursacht, das ein Protein namens Spastin produziert. Das Spastin-Protein ist sehr wichtig für die Regulierung der Dynamik von Mikrotubuli (MT), Proteinen, die für die Organisation des zellulären Zytoskeletts unverzichtbar sind. Das Ziel dieses Projekts ist es, neue Biomarker für HSP-SPG4 zu finden, indem eine Methode zur Untersuchung der peripheren Blutzellen von Patienten angewendet wird. Der erste Teil der Studie besteht darin, eine Methode zur Messung des Abstands zwischen dem Zentrum des Zellkerns und dem Zentrum der Zelle (dcnc) zu testen und zu validieren. Dieser Parameter kann Unterschiede in der Organisation des Zytoskeletts zwischen SPG4-Zellen und gesunden Spenderzellen (HD) erkennen, wie in Sardina et al., 2023, berichtet. Wir führten die Analyse an einer Gruppe von 48 SPG4-Patienten mit verschiedenen Arten von SPG4-Varianten durch, deren klinische Informationen vollständig annotiert waren, sowie an 21 HD. Der dcnc konnte den Unterschied im Zytoskelett zwischen SPG4- und HD-Zellen erkennen und kann als Diagnosewerkzeug dienen. Für alle 48 Proben unserer Bio-Sammlung haben wir die klinischen Merkmale detailliert beschrieben und eine Korrelationsanalyse zwischen dem dcnc und den klinischen Parametern durchgeführt. Die Analyse deutet auf einen Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf hin, und wir untersuchen dies derzeit, indem wir dcnc über einen bestimmten Zeitraum messen. Parallel dazu haben wir die Auswirkungen von Spastinerhöhenden Medikamenten wie MLN4924, NSC1892 und Valproinsäure (VPA) bewertet. Diese Medikamente stellen den Spastinspiegel in Zellen wieder her, die verkürzte Mutationen aufweisen, die mit einer geringen Spastin-Proteinexpression verbunden sind, und induzieren eine Wiederherstellung der MT-Organisation, die zu Defekten im Zytoskelett führt. Unsere Ergebnisse zeigten, dass dcnc verwendet werden kann, um die Auswirkungen von Spastinerhöhenden Medikamenten in peripheren Blutzellen von SPG4-Patienten zu testen. Dies könnte ein nützlicher Weg sein, um schnell und nicht-invasiv erste Ergebnisse für neue therapeutische Behandlungen zu erhalten.

Microtubule cytoskeleton organization as biomarker to develop new therapeutic perspectives for Hereditary Spastic Paraplegia type 4

Hereditary spastic paraplegia type 4 (HSP-SPG4) is a neurodegenerative disease whose symptoms and genetic causes vary greatly between individuals. HSP-SPG4 is caused by mutations in the SPG4 gene, which produces a protein called spastin. The spastin protein is very important for the regulation of microtubule (MT) dynamics, proteins that are indispensable for the organisation of the cellular cytoskeleton. The aim of this project is to find new biomarkers of HSP-SPG4 using a method to examine the peripheral blood cells of patients. The first part of the study is to test and validate a method for measuring the distance between the centre of the nucleus and the centre of the cell (dcnc). This parameter can detect differences in cytoskeleton organisation between SPG4 cells and healthy donor (HD) cells, as reported in Sardina et al., 2023. We performed the analysis on a group of 48 SPG4 patients carrying diverse type of SPG4 variant with clinical information fully annotated and 21 HD. The dcnc was able to detect the cytoskeleton difference between SPG4 and HD cells and can be a diagnostic tool. For all 48 samples of our bio-collection, we detailed the clinical characteristics and performed correlation analysis between the dcnc and the clinical parameters. The analysis suggests a link with disease progression, and we are currently investigating this by measuring dcnc over time.

In parallel, we evaluated the effects of spastin-elevating drugs, such as MLN4924, NSC1892, and valproic acid (VPA). These drugs restore spastin levels in cells carrying truncating mutations associated with low spastin protein expression and induce a recovery of MT organisation that leads to cytoskeleton defects.

Our results revealed that the dcnc can be used to test the effects of spastin-elevating drugs in peripheral blood cells of SPG4 patients. This could be a useful way to have a fast noninvasive first outcome for new therapeutic treatments.