

## Hoffnung für Kinder mit seltenem Gendefekt

Goethe-Uni und Harvard Medical School beginnen Screening für Wirkstoffe zur Behandlung der juvenilen NCL

**Nach vier Jahren intensiver Forschung hat die Gruppe von Dr. Mika Ruonala die molekularen Auswirkungen eines seltenen Gendefekts soweit aufgeklärt, dass ein umfangreiches Screening nach geeigneten Medikamenten beginnen kann. Zusammen mit der Harvard Medical School in Boston, USA, sucht er unter den bereits zugelassenen Wirkstoffen nach einer Therapie für eine bislang unheilbare Krankheit.**

Das erste Symptom tritt etwa zur Zeit der Einschulung auf: eine Sehschwäche, die innerhalb von zwei bis drei Jahren zur vollständigen Erblindung führt. Aufgrund einer fortschreitenden Zerstörung der Gehirnzellen kommt es im weiteren Verlauf zu Halluzinationen, epileptischen Anfällen, Demenz und schließlich zum Versagen sämtlicher motorischer Fähigkeiten. In diesem letzten Stadium müssen die bewegungsunfähigen Patienten künstlich beatmet werden. Die an Juveniler Neuroner Ceroid-Lipofuszinose (JNCL) Erkrankten sterben im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt.

»Die Voraussetzung für eine großflächige Suche nach Wirkstoffen ist, dass man versteht, welche Auswirkung der Gendefekt auf das

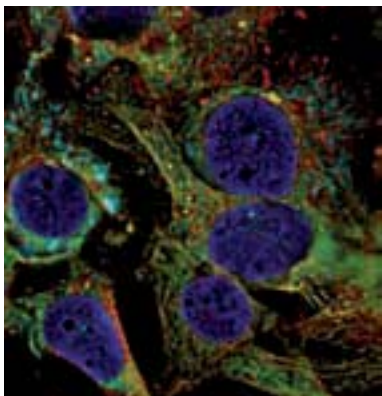
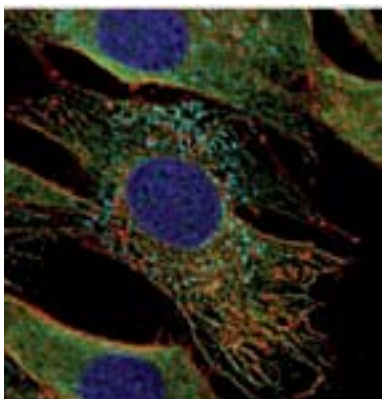
komplexe Netzwerk der Proteine in der Zelle hat«, erklärt Dr. Mika Ruonala vom Center for Membrane Proteomics der Goethe-Universität seinen Forschungsansatz. »Ein Wirkstoff, der an einer Stelle ein Problem behebt, kann im Netzwerk an anderen Stellen unerwünschte Nebenwirkungen haben. Deshalb ist es wichtig, die Auswirkungen einer Medikation an so vielen Angriffspunkten wie möglich zu überprüfen.« Möglich ist das mithilfe der Multi-Epitop-Ligand-Kartografie (MELK), einer innovativen Mikroskopietechnik, die es erlaubt, dreidimensionale »Momentaufnahmen« von der Anordnung dutzender Proteine in der Zelle zu machen. »Inzwischen wissen wir beispielsweise, dass Proteine, die sich in einer gesunden Nervenzelle niemals treffen würden, bei der JNCL Kontakt haben, aber auch, dass Kontakte krankheitsbedingt verloren gehen«, so Anton Petcherski. Während seiner Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Dr. Ruonala verwendete er MELK und fand mehrere Auffälligkeiten in der Proteinkonstellation von Zellen aus dem Gehirn von Mäusen mit JNCL. Im Folgenden arbeitete er die besonders signifikanten Abweichungen heraus. Diese Abweichungen, auch »Biomarker« genannt, dienen nun als Grundlage für das Screening.

An der Harvard Medical School in Boston erforscht eine Arbeitsgruppe seit mehreren Jahren die NCL. Sie hat auch bereits ein

Hochdurchsatz-Screening für Wirkstoffe zur Behandlung der Krankheit gemacht – allerdings waren damals nur wenige Biomarker bekannt. »Da es bei der JNCL viele Anomalien im Zusammenspiel der Proteine gibt, muss sich das Krankheitsbild nicht bessern, wenn es uns gelingt, an einer Stelle korrigierend einzugreifen«, so Ruonala. »Es ist auch eine Frage der Hierarchie im Protein-Netzwerk. Einige Proteine sind wichtiger für den Zusammenhalt des gesamten Netzwerks als andere.«

Nun werden die beiden Arbeitsgruppen ihre Kräfte bündeln: Als Bestandteil seiner Doktorarbeit geht Anton Petcherski für ein Jahr nach Boston, um in den dortigen Sammlungen von Wirkstoffen nach einem geeigneten Medikament für die JNCL zu suchen. Die Forscher beschränken ihre Suche auf bereits zugelassene Medikamente, weil dies die Zeit bis zur klinischen Versuchsphase erheblich abkürzt. Einen Wirkstoff, der den Krankheitsfortschritt bei Mäusen aufhält, hat die Frankfurter Gruppe bereits im eigenen Labor gefunden. Dieser Wirkstoff wird seit Langem bei der Behandlung anderer Krankheiten verwendet, darf aber erst genannt werden, wenn die zugehörige Publikation veröffentlicht ist. Dr. Ruonala verrät nur, dass demnächst klinische Studien im Ausland beginnen.

Seit 2004 wird die Arbeit von Dr. Ruonala von der (privaten) finnischen NCL-Stiftung (Foundation for JNCL Research) gefördert. Der Forschungsaufenthalt von Anton Petcherski an der Harvard Medical School wird durch die Förderung der R+W Stiftung ermöglicht, die dank der deutschen NCL-Stiftung



Mithilfe einer innovativen Mikroskopietechnik gelingt es, Proteine in der Zelle durch sequenzielle Färbung sichtbar zu machen. Im Vergleich zu den gesunden Zellen des Wildtyps (oben) wirken die Zellen von JNCL-kranken Mäusen (unten) kleiner, und die Verteilung der Proteine erscheint »unordentlich«. Strukturen sind teils verloren gegangen, teils wirken sie krankhaft aufgebläht, wie an den grün gefärbten Strukturen zu sehen. Während die Zellen des Wildtyps eine regelmäßige Färbung aufweisen, sind in den Mutanten große runde Einlagerungen zu sehen.

für das Projekt gewonnen werden konnte. Die R+W Antriebselemente GmbH aus Klingenberg in der Nähe von Frankfurt ist Hersteller von Kupplungen für Servo- und Schrittmotoren. Die Erlöse der R+W Stiftung fließen in Hilfsprojekte für Kinder und unterstützen die For-

schung an Hochschulen in Deutschland. Die gemeinnützige Stiftung National Contest for Life (NCL-Stiftung) wurde 2002 von Dr. Frank Husemann gegründet, dessen Sohn von NCL betroffen ist. Da mit der Erforschung der seltenen Krankheit kein Gewinn erwirtschaftet werden

kann und die Pharmaindustrie deshalb nicht investiert, mobilisiert die NCL-Stiftung Forschungsgelder, leistet gezielte Öffentlichkeits- und Aufklärungsarbeit und bildet ein Netzwerk zur Koordination der Wissenschaftler und Mediziner. ♦

Dr. Anne Hardy

## Neuer Signalweg des Immunsystems aufgeklärt

Forschungsergebnisse werfen Licht auf chronische Dermatitis

**Einen neuen molekularen Signalweg, der an der Steuerung der Immunantwort und an Entzündungen beteiligt ist, hat ein internationales Team von Wissenschaftlern unter Federführung der Goethe-Universität entdeckt. Durch einen interdisziplinären Zugang konnten die Forscher biochemische, strukturelle und genetische Beweise für die bedeutende Rolle eines neuen Typs von Ubiquitin-Ketten finden.**

Ubiquitin ist ein in der Zelle allgegenwärtiges Signalmolekül, das die Gruppe von Prof. Ivan Dikic am Institut für Biochemie II schon seit vielen Jahren erforscht. In der Fachzeitschrift »Nature« berichteten die Forscher unlängst über eine weitere Funktion dieses vielseitigen Moleküls.

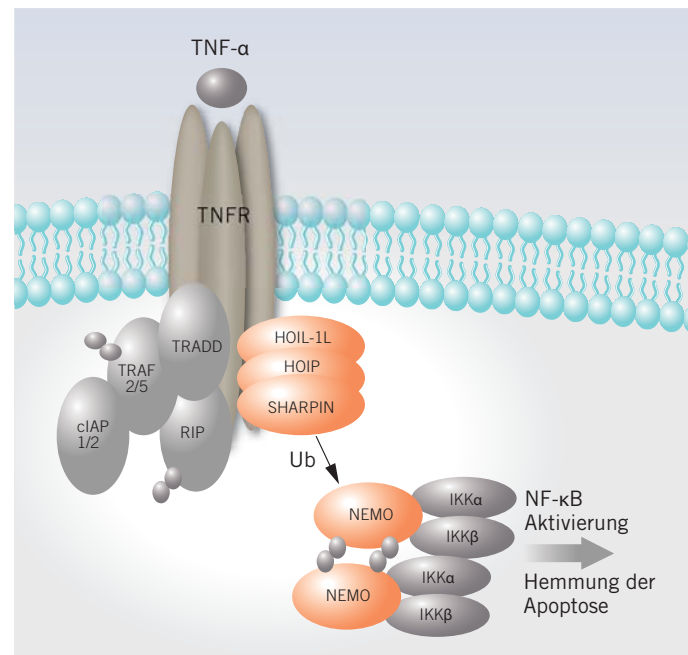
Bei der neu entdeckten Ubiquitin-Kette sind die Proteine so angeordnet, dass Kopf und Schwanz benachbarter Ubiquitin-Moleküle verbunden sind. Wie die Forscher zeigen konnten, sind diese Ketten an einer Signalkaskade beteiligt, die durch Zytokin-Rezeptoren in der Zellmembran ausgelöst wird. Zytokine sind wichtige Signalmoleküle im Körper, die unter anderem die Immunantwort regulieren – zu ihnen gehört beispielsweise der Tumornekrosefaktor Alpha. Er wird hauptsächlich von den Fresszellen (Makrophagen) ausgeschüttet und ist an lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt.

Wenn ein Zytokin an Rezeptoren auf der Zelloberfläche ankoppelt, setzt es damit in vielen Zelltypen eine Signalkaskade in Gang, die sich bis zum Zellkern fortsetzt. Am Anfang dieser Kaskade, die zu einer Immunantwort führt, steht der lineare Ubiquitin-Ligase-Komplex (LUBAC). Dieses Enzym verknüpft Ubiquitin zu linearen Ketten mit Kopf-Schwanz-Anordnung. Außerdem aktiviert es Transkriptionsfaktoren des Nuklear-Faktors kappaB (NF-kappaB), der wiederum die Expression wichtiger Gene

der Immunantwort koordiniert, einschließlich der Produktion von Antikörpern. Doch wie die Moleküle dieser Kaskade im Detail funktionieren, welche Strukturen aneinander binden, ist noch Gegenstand der Forschung. Das internationale Forscherteam unter der Leitung von Dikic hat einen weiteren Baustein dieses Puzzles gefunden: Sharpin, eine Proteinsequenz, die schon seit einigen Jahren als Ubiquitin-bindende Domäne bekannt war und selbst Ubiquitin-ähnliche Eigenschaften hat, stellt offenbar eine Schlüsselkomponente des linearen Ubiquitin-Ligase Komplexes dar.

Wie die Forscher im Tierexperiment zeigen konnten, leiden Mäuse, denen Sharpin fehlt, an schweren Entzündungen in mehreren Organen und insbesondere der Haut (chronisch proliferative Dermatitis). Offenbar führt das Fehlen von Sharpin zum Absterben der hornbildenden Zellen in der Epidermis (Keratinocyten) und infolgedessen zu sekundären Entzündungen der Haut mit den charakteristischen Symptomen der chronisch proliferativen Dermatitis. Zwei weitere Berichte in der gleichen Ausgabe von »Nature« von Kazu Iwai von der Universität Osaka und Henning Walczak vom Imperial College in London bestätigen diese Ergebnisse.

Daraus ergeben sich auch neue Überlegungen zur Entstehung der chronisch proliferativen Dermatitis bei Menschen. Ebenso lassen sich neue therapeutische Interventionsmöglichkeiten in den TNF-alpha Si-



SHARPIN ist ein neuer und entscheidender Entzündungsmediator. Das Protein bildet einen Komplex mit dem entzündungsfördernden Zytokin TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) und modifiziert das weiter unten in der Signalkaskade auftretende Molekül NEMO, indem dieses mit linearen Ubiquitin-Ketten verknüpft wird. Durch diesen Wirkmechanismus ist SHARPIN ein unverzichtbarer Mediator der TNF-Signalkaskade, welche die Transkription von NF-kappaB aktiviert und den programmierten Zelltod durch Apoptose verhindert.

Signalweg ableiten. Eine mögliche Ursache der chronisch proliferativen Dermatitis könnte darüber hinaus eine Mutation in der Schlüsselregion des linearen Ubiquitin-Ligase-Komplexes sein. »Es würde sich anbieten, bei Kranken, die an einer chronisch proliferativen Dermatitis mit unklarer Ursache leiden, gezielt nach einem Gendefekt in LUBAC zu suchen«, empfiehlt Dikic. ♦

Dr. Anne Hardy

### Literatur

Ikeda et al: *SHARPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF-kappaB activity and apoptosis*, Nature, Bd. 471, S. 637–641 (31. März 2011); doi:10.1038/nature09814.