

Morbus Huntington: disrupt the fatal attraction

Die Bildung unlöslicher intra- oder extrazellulärer Proteinaggregate ist ein morphologisches Merkmal vieler neurodegenerativer Erkrankungen. Solche Aggregationen finden sich beispielsweise bei der Alzheimer-Krankheit, den Prionenerkrankungen, der amyotrophen Lateralsklerose, gewissen Formen des M. Parkinson, und bei der Krankheitsgruppe mit sogenannten «Polyglutamin-Repeats». Deren prominentestes Mitglied ist der M. Huntington. Das Protein Huntingtin, das in seiner mutanten Form die Krankheit auslöst, enthält am N-Terminus eine lange Reihe von hintereinander geschalteten Glutaminresten. Sind davon mehr als 38 im Molekül, wird die Krankheit manifest, und zwar desto früher, je länger der Glutamin-«Repeat» ist. Histologisch werden im ZNS von Huntington-Patienten nukleäre und zytoplasmatische Proteinaggregate gefunden. Obwohl theoretisch sowohl das mutante Protein *per se* als auch die Aggregate zytotoxisch wirken können, sprechen frühere Daten für eine kausale Rolle der letzteren in der Pathogenese des M. Huntington (Abb. 1a). Die Mechanismen der Zytotoxizität sind dabei weitgehend unklar. Die Hypothese toxischer Aggregationen hat jetzt

eine amerikanische Forschergruppe aus dem MIT und Irvine, Kalifornien, getestet [1]. Wenn es gelingt, die Aggregatbildung zu verhindern, müsste das neuronale Gewebe vor dem Zelltod geschützt sein. Die Forscher gingen davon aus, dass der Polyglutamin-«Repeat» eine Bindungsfläche darstellt für Interaktionen zwischen Huntingtinmolekülen untereinander und auch mit zusätzlichen Partnern, wie nukleären Transkriptionsfaktoren, Teilen der zytosolmatischen und nukleären Maschinerie für den Proteinabbau (dem sogenannten Proteasom), und «Chaperones» genannten Proteinen, welche bei der korrekten Faltung neu synthetisierter Eiweisse behilflich sind. Solche Proteine werden zusammen mit Huntingtin in den Aggregaten sequestriert (Abb. 1a). Zur sterischen Behinderung der Aggregation wurden in Zellkultur nebst Huntingtin mit sehr langen Polyglutamin-Sequenzen auch Suppressormoleküle exprimiert, die selbst zwei Polyglutamin-Abschnitte enthalten (Abb. 1b). Die Gruppe konnte zeigen, dass dadurch tatsächlich die Aggregatbildung wenn nicht gänzlich verhindert, so doch signifikant verzögert und gehemmt wird. Dabei interferieren die Suppres-

Abbildung 1a.

Die Bildung von Proteinaggregationen (blau) im Kern und Zytoplasma führt zum neuronalen Zelltod. Ein einzelnes Aggregat ist vergrössert dargestellt. Es besteht aus dichtgepackten mutanten Huntingtinmolekülen (rosa), welche einen langen N-terminalen Polyglutamin-«Repeat» (dunkelblau) enthalten, sowie weiteren Proteinen, die durch die Aggregatbildung sequestriert werden (s. Text für mehr Details).

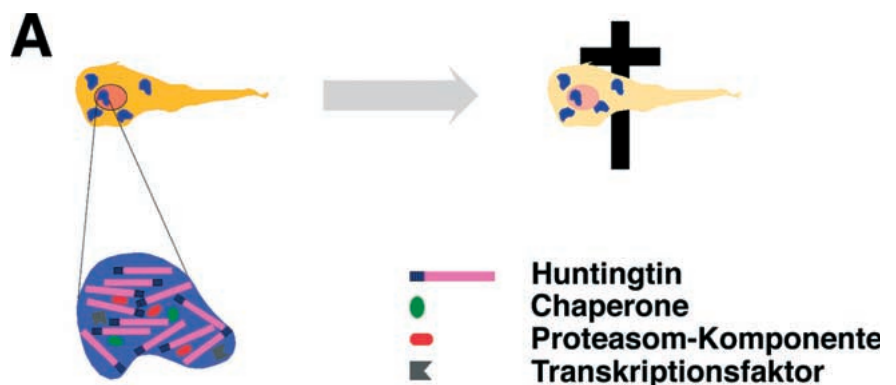
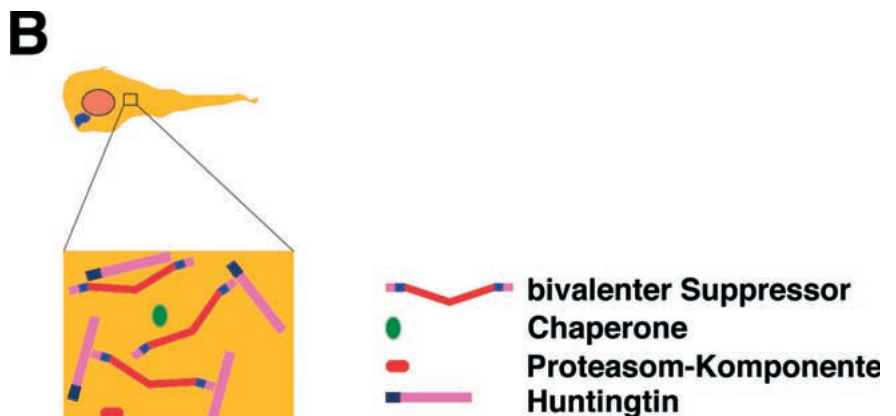


Abbildung 1b.

Expression eines Suppressorproteins verzögert und vermindert die Aggregatformation quantitativ. Die Wirkung des Suppressors im Zytoplasma ist schematisch dargestellt. Das Molekül enthält zwei polyglutaminreiche Domänen (blau) sowie kurze Abschnitte des Huntingtins (rosa). Der zentrale «Spacer» (rot) besteht aus Sequenzen eines Transkriptionsfaktors. Der Suppressor behindert sterisch die Interaktion zwischen Huntingtinmolekülen und anderen Bestandteilen der Aggregate. Die Zelle überlebt viel länger als in Abwesenheit des Suppressors.



soren mit den Bindungsinteraktionen der Aggregat-formenden Huntingtinmoleküle. Wird ein derartiger Suppressor in sämtlichen Neuronen von Polyglutamin-transgenen Drosophila-Fliegen exprimiert, sinkt die Letalität der Larven von 99% auf etwa 50%. Die Expression des Suppressors in der Retina schützt die Tiere vor der Degeneration ihrer Photorezeptoren, wobei die Bildung der toxischen Aggregate verzögert und quantitativ vermindert auftritt. Dabei korreliert die protektive Wirkung des Suppressors mit seiner Fähigkeit, die Aggregatbildung zu hemmen.

Diese Daten weisen auf eine potentielle thera-

peutische Strategie bei einer Krankheit, deren Verlauf bisher nicht beeinflusst werden kann. Die Autoren spekulieren, dass ein kombinierter Therapieansatz – Hemmung der fatalen Aggregatbildung und Ersatz von in Aggregaten verlorengegangenen wichtigen Proteinen – in Zukunft erfolgsversprechend sein könnte.

1 A. Kazantsev, et al. A bivalent huntingtin binding peptide suppresses polyglutamine aggregation and pathogenesis in Drosophila. *Nature Genetics* 2002;30:367-76.

<http://www.nature.com>

Jonas Rutishauser, Basel