

Pressemitteilung

Universität Hamburg

Abteilung 2

03.09.2021

<http://idw-online.de/de/news775160>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Chemie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin
überregional



Studie an Fruchtfliegen- und Mausmodellen: Transfer-RNAs (tRNAs) verhindern Nervenerkrankung

Ein internationales Forschungsteam unter Beteiligung des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg hat den molekularen Mechanismus entschlüsselt, welcher der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (CMT) zugrunde liegt. Die neuen Erkenntnisse lassen auf einen neuen tRNA-basierten Therapieansatz für diese unheilbare Krankheit schließen und wurden in der Fachzeitschrift „Science“ veröffentlicht.

Die Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (CMT) ist eine erbliche Erkrankung, bei der die Unterschenkelmuskulatur immer schwächer wird und schwindet. Ursache ist ein Gendefekt, der dafür sorgt, dass der Nervenzellfortsatz (Axon) oder die einen Nerv ummantelnde Myelinschicht geschädigt werden, so dass neuronale Impulse gestört werden. Dies führt dazu, dass Nervenimpulse aus dem Gehirn nur unzureichend weitergeleitet werden. Etwa 20 bis 30 von 100.000 Personen erkranken an CMT, aktuell existiert keine wirksame Behandlung. Bekannt ist, dass die CMT-Krankheit von Mutationen in sechs verschiedenen Genen, welche so genannte tRNA-Synthetasen kodieren, ausgelöst wird. Die molekularen Mechanismen, die dieser Krankheit zugrunde liegen, waren bisher nur unvollständig geklärt.

Ein internationales Forschungsteam, zu dem auch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Zoya Ignatova vom Fachbereich Chemie der Universität Hamburg gehört, hat nun herausgefunden, dass transfer-RNAs (tRNAs) in den mutierten Formen der tRNA-Synthetasen festgehalten und nicht freigesetzt werden. In der Folge wird die Proteinentstehung abgebrochen.

tRNAs sind ein wichtiger Baustein bei der Entstehung neuer Proteine: Sie liefern Aminosäuren, aus denen sich Proteine aufbauen lassen, zum Ort der Proteinentstehung an den Ribosomen. Dabei sorgen die tRNA-Synthetasen dafür, dass die tRNAs mit entsprechenden Aminosäuren beladen werden. „In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass mutierte Formen einer dieser tRNA-Synthetasen (die Glycyl-tRNA-Synthetase) zwar noch in der Lage ist, die tRNA zu beladen, diese aber nicht mehr freisetzen kann“, sagt Prof. Dr. Zoya Ignatova. „Infolgedessen stoppt das Ribosom die Proteinsynthese und eine zelluläre Stressreaktion wird ausgelöst.“

In Fruchtfliegen- und Mausmodellen erhöhten die Forschenden den Glycyl-tRNA-Spiegel künstlich. Die Folge: Die periphere Neuropathie konnte verhindert werden. „Die Erhöhung des Glycyl-tRNA-Spiegels bei Patientinnen und Patienten mit dieser Form von CMT könnte daher ein neuer therapeutischer Ansatz für diese unheilbare Krankheit sein“, sagt Prof. Ignatova.

An der Studie waren neben der Universität Hamburg auch Forschende der Radboud University in Nijmegen (Niederlande), des Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, des Jackson Laboratory aus Bar Harbor (Maine, USA) beteiligt.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Prof. Dr. Zoya Ignatova

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie
Tel.: +49 40 42838-2332
E-Mail: zoya.ignatova@uni-hamburg.de

Originalpublikation:

Amila Zuko, Moushami Mallik, Robin Thompson, Emily L. Spaulding, Anne R. Wienand, Marije Been, Abigail L.D. Tadenev, Nick van Bakel, Céline Sijlmans, Leonardo A. Santos, Julia Bussmann, Marica Catinozzi, Sarada Das, Divita Kulshrestha, Robert W. Burgess, Zoya Ignatova, Erik Storkebaum (2021): tRNA overexpression rescues peripheral neuropathy caused by mutations in tRNA synthetase. *Science*, 373, 1161-1166
<https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.abb3356>

URL zur Pressemitteilung:

<http://www.min.uni-hamburg.de/ueber-die-fakultaet/aktuelles/2021/0903-trnas-verhindern-nervenerkrankung.html> -
Link zur Pressemitteilung