

## Morbus Huntington: Wie beschädigte Huntingtin-Proteine abgebaut werden

**Für die Huntington-Erkrankung gibt es bislang keine Heilung: Durch eine genetische Veränderung bilden sich schadhafte Proteine, die sich ansammeln und zu den typischen Symptomen führen. Ein Team der Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum hat gezeigt, welche Rolle eine gezielte Ubiquitin-Markierung an zwei Positionen des mutierten Huntingtin-Proteins für dessen Abbau und Verteilung in der Zelle spielt. Die Erkenntnisse könnten einen Ansatz für ein künftiges therapeutisches Eingreifen bieten.**

Das Bochumer Team um Prof. Dr. Huu Phuc Nguyen arbeitete zusammen mit dem israelischen Forscher Prof. Dr. Aaron Ciechanover, der für seine Arbeiten zum Abbausystem von Proteinen 2004 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde. Die Zeitschrift Proceedings of the National Academy of Sciences berichtet in der Ausgabe vom 8. Januar 2026.

### **Schadhafte Proteine müssen beseitigt werden**

Die Huntington-Erkrankung ist eine seltene, aber schwere erbliche Erkrankung. Ihre Ursache liegt in einer Mutation des Huntingtin-Gens. Durch diese Veränderung wird das in dem Gen kodierte Huntingtin-Protein in veränderter Form hergestellt. „Es enthält verlängerte Glutaminketten, die dazu führen, dass das Protein fehlgefaltet wird und somit seine Funktion nicht korrekt ausüben kann“, erklärt Huu Phuc Nguyen. Fehlgefaltete Proteine stellen für den Körper eine Gefahr dar und müssen abgebaut werden. Das veränderte Huntingtin-Protein wird aber nicht effizient beseitigt, sondern häuft sich an. Dadurch kommt es bei Patientinnen und Patienten früher oder später zu Symptomen wie Bewegungsstörungen, Demenz und psychischen Auffälligkeiten. „Es gibt für die Huntington-Erkrankung bislang keine Heilung. Alle Betroffenen sterben irgendwann daran“, sagt Huu Phuc Nguyen.

Mit seinem Team und internationalen Partnern untersucht der Humangenetiker die Grundlagen der Erkrankung und versucht, die zugrundeliegenden Mechanismen aufzudecken. In der aktuellen Arbeit haben die Forschenden sich den Abbau der beteiligten Proteine genau angeschaut. „Bevor ein beschädigtes oder fehlgefaltetes Protein abgebaut werden kann, wird es zunächst markiert und zum Abbaukomplex in der Zelle transportiert“, erläutert Nguyen. „Beim Huntingtin-Protein spielt eine Ubiquitin-Markierung an zwei bestimmten Stellen, den Positionen K6 und K9, eine entscheidende Rolle für den Abbau und die Verteilung des Proteins in der Zelle“. Einmal markiert, werden die Proteine zum sogenannten Proteasom, dem zentralen Protein-Abbausystem der Zelle, transportiert und dort beseitigt.

### **Blockade der Markierungsposition verschlimmert die Erkrankung**

Diesen Prozess konnten die Forschenden in einer früheren Arbeit bereits in Zellkultur beobachten. In der aktuellen Arbeit ersetzten die Forschenden in einem speziellen Knock-in-Mausmodell das Maus-Huntingtin-Gen durch eine menschliche, krankheitsverursachende Variante. In einer weiteren Mauslinie wurden zusätzlich die Bindestellen K6 und K9 des Huntingtin-Proteins so verändert, dass dort keine Ubiquitin-Markierung mehr möglich ist. „Wir konnten beobachten, dass das die Symptomatik der Huntington-Erkrankung deutlich verschlimmerte“, berichtet Huu Phuc Nguyen.

„Die Anzeichen der Erkrankung setzten auch früher ein als bei Mäusen, die nur die Huntingtin-Mutation trugen.“

Die Forschenden hoffen, durch diese Erkenntnis einen Ansatzpunkt für ein therapeutisches Eingreifen gegen die Erkrankung gefunden zu haben. „Die Kenntnis der maßgeblichen Orte für die Markierung könnte es ermöglichen, den Abbauprozess für beschädigtes Huntingtin-Protein zu stimulieren“, sagt Nguyen. „Wir vermuten, dass das mutierte Protein dem Abbauprozess entgeht, weil die krankheitsbedingte Strukturveränderung und eine gestörte Ubiquitin-Markierung an entscheidenden Positionen seinen Abbau beeinträchtigen.“

## **Förderung**

Die Arbeit wurde gefördert durch die Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum (Innovationsforum, Projektnummer: IF-012N-22).

## **Das Huntington-Zentrum NRW**

Seit über 25 Jahren besteht das Huntington Zentrum NRW in Bochum als Kooperation der Klinik für Neurologie im St. Josef-Hospital und der Abteilung für Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum. Es ist eines der weltweit größten Zentren, die sich mit der Erforschung der genetischen Erkrankung befassen.

Webseite des Zentrums: [https://www.ruhr-uni-bochum.de/mhg/hz\\_nrw.php](https://www.ruhr-uni-bochum.de/mhg/hz_nrw.php)

## **Originalpublikation:**

Pengfei Qi, Libo Yu-Taeger, Hezhou Han, Junbo Zhou, Elisabeth Singer-Mikosch, Nicolas Casadei, Olaf Riess, Noam E. Ziv, Aaron Ciechanover, Hoa Huu Phuc Nguyen: Prevention of Ubiquitination at K6 and K9 in Mutant Huntingtin Exacerbates Disease Pathology in a Knock-in Mouse Model, in: PNAS 2026, DOI: 10.1073/pnas.2527258122, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2527258122>