

Science-Publikation: Schlüsselprotein mit Bedeutung für Virusinfektionen und Erbkrankheit entdeckt

Professorin Sabrina Jabs vom Exzellenzcluster PMI klärt in internationaler Kooperation die Funktion eines neuen Krankheitsgens auf.

Ausgangspunkt der Forschung war die Suche nach Wirtsfaktoren, ohne die RNA-Viren wie zum Beispiel SARS-CoV-2 sich nicht vermehren können. Dazu wurde mittels genomweiten CRISPR-Cas-Knockout-Screens in menschlichen Zellkulturen untersucht, welche Zellen nach Infektion mit bestimmten Viren überleben. „Das heißt, wir haben in der Zellkultur praktisch jedes Gen im Genom mindestens einmal ausgeschaltet und anschließend analysiert, bei welchem Gen-Knockout die Zellen trotz Virusinfektion überleben, weil die Viren sich nicht vermehren können“, erklärt Professorin Sabrina Jabs vom Institut für klinische Molekularbiologie (IKMB) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel. Auf diesem Weg hat Jabs gemeinsam mit Arbeitsgruppen der Stanford University School of Medicine, USA, und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf nicht nur wichtige Wirtsfaktoren für Virusinfektionen gefunden, sondern auch ein bis dahin unbekanntes Protein – genannt LYSET – entdeckt. Es ist für die ordnungsgemäße Funktion der Lysosomen entscheidend und ermöglicht Einblicke in die Entstehung einer seltenen lysosomalen Speichererkrankung. Die Studie ist jetzt im renommierten Fachmagazin *Science* gemeinsam mit einer weiteren Arbeit erschienen, die ausgehend von einer anderen Fragestellung das gleiche Gen gefunden hat. „Wir haben vor etwa einem Jahr von der anderen Studie unter Federführung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg erfahren, Daten ausgetauscht und beschlossen, die Arbeiten lieber gemeinsam bei *Science* einzureichen, als zu versuchen, in Konkurrenz zueinander die Entdeckung als Erste zu veröffentlichen. Die Publikationen ergänzen sich, daher erschien eine koordinierte Publikation sinnvoll“, sagt Jabs, die auch Co-Autorin der zweiten Publikation ist.

LYSET ist unverzichtbar für den Transport von löslichen Enzymen zum Lysosom

Lysosomen sind wichtige Abbauorte in der Zelle. Sie enthalten eine Vielzahl von Enzymen, um zellfremdes und zelleigenes Material zu „verdauen“. Eine Fehlfunktion führt dazu, dass sich (Speicher-) Materialien in der Zelle anreichern. Das ist die Ursache für schwere klinische Schäden bei Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten, einer Gruppe von erblich bedingten Stoffwechselerkrankungen. „Unsere Arbeit identifiziert LYSET als unverzichtbaren Regulator für einen grundlegend wichtigen Transportweg innerhalb der Zelle. Mutationen im LYSET-Gen werden mit einer seltenen lysosomalen Speicherkrankheit in Verbindung gebracht“, so Jabs. In Zellen, in denen LYSET fehlt, sei der Transport von Enzymen zu den Lysosomen stark gestört. Neben dem Funktionsverlust der Lysosomen verhindere aber der Knockout von LYSET auch, dass bestimmte Viren in der Zelle Schaden anrichten. Die Entdeckung dieser neuen Komponente eines zellbiologisch wichtigen Transportweges bietet grundlegende Einblicke in die Zellphysiologie, die relevant für menschliche Erbkrankheiten und gleichzeitig für Virusinfektionen sind. In der zweiten Science-Publikation von Arbeitsgruppen aus Heidelberg und Wien wurde darüber hinaus die Bedeutung von LYSET für das Wachstum von Tumorzellen nachgewiesen.

Ausgangspunkt für weitere Forschungen

Da das Protein LYSET bisher nicht charakterisiert war, bieten sich zukünftig eine Reihe von Studien an, um dessen Funktionsweise weiter zu ergründen. Eine Fragestellung ist zum Beispiel, ob eine Mutation im LYSET-Gen tatsächlich ursächlich für eine schwere erbliche Stoffwechselerkrankung, die Mukopolipidose, ist. Bei etwa 10 Prozent der klinisch als Mukopolipidose diagnostizierten Kinder ist das Krankheitsgen nicht bekannt. Jabs: „Bioproben von diesen Patienten könnte man jetzt dahingehend analysieren, ob hier eine Mutation im LYSET-Gen vorliegt. Uns interessieren außerdem strukturelle Eigenschaften von LYSET, die helfen können, dessen Funktionsweise besser zu verstehen. Die temporäre Hemmung von LYSET und des lysosomalen Enzymtransportweges könnte als Therapieansatz genutzt werden, um das Wachstum bestimmter Tumore zu unterdrücken und Virusinfektionen zu verhindern.“

Über Sabrina Jabs

Sabrina Jabs ist seit 2020 Juniorprofessorin für Funktionelle Genomik und Einzelzellanalyse an der Medizinischen Fakultät der CAU, Mitglied im Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) und Leiterin eine Schleswig-Holstein Excellence-Chair Nachwuchsgruppe am IKMB. Zuvor war sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut Pasteur in Paris. Nach dem Biochemie-Studium in Leipzig, Hamburg und Lyon promovierte sie 2012 an der Freien Universität Berlin, am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin sowie am Leibniz Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie. Schwerpunkt ihrer Forschung innerhalb des Exzellenzclusters PMI sind Wirts-Mikroben-Interaktionen und wie diese zu Entzündungskrankheiten führen. Dabei forscht die Zellbiologin insbesondere in dem noch relativ jungen Gebiet der Epitranskriptomik. Das heißt, sie untersucht Modifikationen auf Ebene der Botenmoleküle mRNA, die für die Übertragung der Erbinformation zuständig sind.

Originalpublikationen

- Christopher M. Richards*, Sabrina Jabs*, Wenjie Qiao* et al. The human disease gene LYSET is essential for lysosomal enzyme transport and viral infection. *Science* (2022). Published online first on September 8, 2022.
[DOI: 10.1126/science.abn5648](https://doi.org/10.1126/science.abn5648)
* Diese Autorinnen und Autoren trugen gleichermaßen zur Arbeit bei.
- Catarina Pechincha, et al. Lysosomal enzyme trafficking factor LYSET enables nutritional usage of extracellular proteins. *Science* (2022). Published online first on September 8, 2022.
[DOI: 10.1126/science.abn5637](https://doi.org/10.1126/science.abn5637)