

## **Die Rolle der Ubiquitinligase Cullin 3 in der Nierenfibrose**

Die Inhibition von Nierenfibrose könnte die Progression der chronischen Niereninsuffizienz verlangsamen. Jedoch sind die Entstehungsmechanismen der Nierenfibrose noch teilweise unverstanden und es existiert keine spezifische Therapie für Nierenfibrose und chronische Niereninsuffizienz. Culline (Cullin 1 bis 7) sind zelluläre Proteine und koordinieren den Abbau von ca. 20% aller zellulären Proteine in zahlreichen Prozessen wie Signaltransduktion, Transkription und Zellzyklus. Hierzu werden die Cullin-Zielproteine mit Ubiquitin markiert, welches als Signal für den kontrollierten Abbau durch das Proteasom dient. Mutationen in z.B. Cullin 3 (Cul3) führen zur Akkumulation von diversen Zielproteinen und können Nierenkrebs oder neurodegenerative Erkrankungen auslösen.

Schon lange besteht die Hypothese, dass Signale aus dem proximalen Tubulus entscheidend sind für die Aktivierung von interstitiellen Zellen im Sinne eines tubulo-interstitiellen *Crosstalks* und der Entstehung der Nierenfibrose. Der Antragsteller konnte in Vorarbeiten zeigen, dass eine genetische Cul3 Deletion spezifisch im gesamten Tubulusepithel der Mausniere mit einer akuten Schädigung des proximalen Tubulus und Nierenfibrose einhergeht. Zudem konnte der Antragsteller zeigen, dass eine akute oder chronische Nierenschädigung in Wild-Typ Kontrollmäusen und humanen Nierengeweben auch mit einer niedrigen Expression von Cul3 assoziiert ist. Die Vorarbeiten weisen somit darauf hin, dass Cul3 ein potentielles Schlüsselsignal im Rahmen des tubulo-interstitiellen *Crosstalks* der Fibrose darstellt und möglicherweise therapeutisch beeinflusst werden kann.

Der Mechanismus, warum eine reduzierte Cul3 Expression im proximalen Tubulus zur Nierenfibrose führt, ist noch unklar. Das hier beschriebene Projektvorhaben zielt darauf ab, diesen Mechanismus aufzuklären und therapeutisch nutzbar zu machen. Hierzu werden in verschiedenen in-vivo und in-vitro Ansätzen (u.a. Transcriptomics, Proteomics, Zytokine-assays, CRISPR/Cas9) die zellulären Signalwege in Folge einer Cul3 Deletion untersucht. Die Identifikation von Cul3-abhängigen Signalwege und Substrate könnte neue vielversprechende Therapieoptionen zur Verlangsamung der Fibrose aufdecken. Die zu erwartenden Ergebnisse haben ein hohes Potential für die Generierung von neuen Forschungsfragen, da Culline ubiquitär vorkommen und essentiell sind für eine normale Zellfunktion.