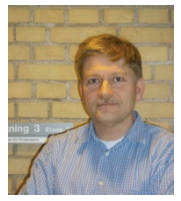




Erstatningsterapi og funktionel karakterisering af proteinet NPC2

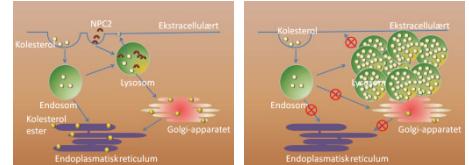
Christian W. Heegaard, Laboratorium for Proteinkemi, cwh@mb.au.dk



Øvrige deltagere: Lektor Torben E. Petersen, TAP Margit Skriver Rasmussen, ph.d. stud. Gitte Krogh Nielsen og kandidatstud. Lone Fuglsang Petersen, MBI, AU. Prof. Thomas G. Jensen og lektor Niels Frederik Dagnæs-Hansen, Inst. f. Human Genetik, AU

Molekylærbiologi: Ja
Molekylær medicin: Ja
Bioteknologi: Ja

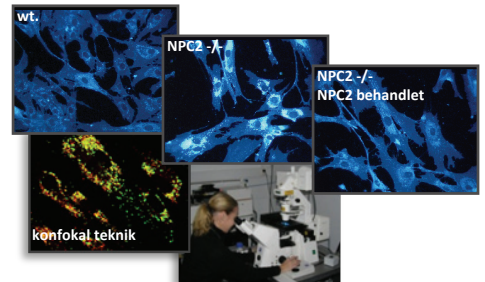
Baggrund: Niemann-Pick type C2 er en dødelig lysosomal aflejringssygdom, som skyldes en sjælden defekt i det sterol bindende protein NPC2. På celleniveau er sygdommen karakteriseret ved en progressiv ophobning af kolesterol i lysosomet. Hos patienterne findes symptomer som aftagende intellektuelle færdigheder, fremadskridende organforstørrelse og tab af muskelkoordination. Der eksisterer endnu ikke nogen behandling, der forebygger eller helbreder sygdommen. Vi har isoleret og strukturelt karakteriseret NPC2, der naturligt findes i mælk. *In vitro* undersøgelser viser, at det oprensede protein optages i lysosomet og genetablerer kolesterol balancen i dyrkede celler isoleret fra Niemann-Pick type C2 patienter.



Normal cellulær-fænotype NPC2 -/- fænotype

NPC2 har en nøglefunktion i den intracellulære kolesteroltransport. Den cellulære fænotype hos NPC2 deficiente patienter er karakteriseret ved, at internaliseret LDL kolesterol ophobes i lysosomet.

Teknikker: Generelt benytter vi molekylærbiologiske og proteinkemiske teknikker til at isolere og strukturelt karakterisere proteiner, hvis biologiske potentiale ikke er klarlagt. Med baggrund i de strukturelle data søges proteinets biologiske aktivitet belyst i relevante cellekulturer og dyremodeller.



På NPC2 projektet arbejder vi på at belyse, hvorledes og i hvilket omfang NPC2 kan afhjælpe patologisk kolesterol ophobning. Hertil anvendes bl.a. protein-protein interaktions analyse, celler udtaget fra Niemann-Pick type C2 patient og knockout mus. NPC2 inducerede effekter i celler og væv testes biokemisk, cyto- og histokemisk. NPC2 behandlingens betydning for adfærd, levedygtighed og anden manifestation af Niemann-Pick type C2 sygdom hos mus udforskes.

Celleydring kombineret med forskellige mikroskopiske teknikker (fluorescens og konfokal laser scanning) viser, at ekstracellulært NPC2 optages i lysosomet og bortskaffer det ophobede kolesterol i NPC2 deficiente celler.

Projekter: Som et del af vores NPC2 team, vil du kunne bidrage til at belyse følgende spørgsmål:

Hvorledes påvirker NPC2 erstatningsterapi Niemann-Pick type C2 sygdomsudviklingen *in vivo*? Der anvendes biokemiske, molekylær- og dyreeksperimentelle teknikker.

Hvad er mekanismen bag NPC2's opretholdelse af cellens kolesterol balance og hvilke andre komponenter indgår i NPC2's håndtering af kolesterol? Her arbejdes primært med biokemiske og cellebiologiske metoder.

