

## Abstract

Die Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen (NCL) stellen die häufigste Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen im Kindesalter dar. Genetisch und klinisch lassen sich mindestens 8 Formen unterscheiden, deren zugrunde liegender Pathomechanismus weitgehend unbekannt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Varianten der NCL mit Defekten im *CLN6*-Gen bzw. in der lysosomalen Protease Cathepsin D (CtsD) untersucht. Beide autosomal-rezessiv vererbten Gendefekte führen zu einer lysosomalen Speicherkrankheit mit spezifischen ZNS-Veränderungen.

Im Hirngewebe und kultivierten Fibroblasten von *CLN6*-Patienten, sowie in den Geweben des Southhampshire-Schafes, eines natürlich vorkommenden Tiermodells dieser Erkrankung mit ähnlichem Phänotyp (*OCL6*), konnte ein 4,4- bis 20-facher Anstieg der Proteinmenge der mitochondrialen Mangan-abhängigen Superoxiddismutase (MnSOD) nachgewiesen werden. Die Aktivität der MnSOD liegt 2- bis 3-fach über der in Kontrollen. Die Quantifizierung der MnSOD mRNA zeigte, daß der Anstieg der MnSOD-Proteinmenge auf eine erhöhte Synthese und nicht auf verminderten Abbau zurückzuführen ist. Auch die Speicherung der MnSOD in den Lysosomen konnte durch Doppel-Immunfluoreszenz-Analysen an kultivierten Fibroblasten als auch durch immunhistochemische Färbungen an Hirnschnitten ausgeschlossen werden. Expressionsstudien mit Wildtyp und mutierten *CLN6*p-Formen weisen auf eine ER-Lokalisation des in *CLN6* betroffenen Proteins hin.

Analyse des Proteinmusters von Lysosomenfraktionen, die aus Hirngewebe von Kontroll- und CtsD-defizienten Mäusen gewonnen wurden, weisen auf eine veränderte Expression von GTP-bindenden Proteinen hin. Die  $\alpha$ -Untereinheit des heterotrimeren  $G_z$ -Proteins und drei weiterer kleiner, monomerer GTP-bindender Proteine sind in CtsD-defizienten Mäusen in ihrer Konzentration verändert.