

Role of G3BP Stress Granule Assembly Factor 1 (G3BP1) in Huntington's disease

Inaugural-Dissertation

Zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln



vorgelegt von

Ricardo Gutierrez

aus Los Angeles, Chile

Köln 2022

Berichterstatter: Dr. David Vilchez

Prof. Dr. Aleksandra Trifunovic

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2022

ABSTRACT

Huntington's disease is a neurodegenerative disorder that affects a specific type of neurons. Huntingtin (HTT) mutations induce the collapse of mechanisms that control Proteostasis, forming aggregates. However, the molecular mechanisms of aggregate formation remain unclear. To understand the progression of the disease is necessary to study the protein interactions of huntingtin to define new and earlier progresses that contribute to the disease. Here, we examined the interactome of HTT and mutant HTT in human striatal neurons derived from iPSCs. We observed the interaction with ribonuclear binding proteins (RBPs) involved in RNA granule formation, such as G3BP1. Notably, G3BP1 levels decline during differentiation, and the high levels of this protein in stem cells prevent mutant huntingtin aggregation. Also, the silencing of the *g3bp1* orthologue (*gtbp-1*) induces neuronal aggregation in *C. elegans*. The polyglutamine aggregation was not limited to the nervous system, affecting other tissues such as muscles and the intestine. However, the interaction mHTT-G3BP is interrupted under stress conditions where G3BP1 plays a role in the stress granule formation. Under non-stress conditions, the ectopic expression of G3BP1 protects cells from protein aggregation. This protective effect persists in G3BP1 mutant, which cannot form stress granules. Thus, the anti-aggregate effect of G3BP1 is independent of the stress granule formation and can contribute to the progressing of Huntington's Disease.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Huntington-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die eine bestimmte Art von Neuronen betrifft. Huntingtin (HTT)-Mutationen induzieren den Zusammenbruch von Mechanismen, die die Proteostase kontrollieren, und bilden Aggregate. Die molekularen Mechanismen der Aggregatbildung bleiben jedoch unklar. Um das Fortschreiten der Krankheit zu verstehen, ist es notwendig, die Proteininteraktionen von Huntingtin zu untersuchen, um neue und frühere Fortschritte zu definieren, die zur Krankheit beitragen. Hier untersuchten wir das Interaktom von HTT und mutiertem HTT in menschlichen striatalen Neuronen, die von iPSCs abgeleitet wurden. Wir beobachteten die Interaktion mit ribonuklearen Bindungsproteinen (RBPs), die an der RNA-Granula-Bildung beteiligt sind, wie G3BP1. Bemerkenswerterweise nehmen die G3BP1-Spiegel während der Differenzierung ab, und die hohen Spiegel dieses Proteins in Stammzellen verhindern die Aggregation von mutiertem Huntingtin. Außerdem induziert die Stilllegung des g3bp1-Orthologen (gtbp-1) eine neuronale Aggregation in *C. elegans*. Die Polyglutamin-Aggregation war nicht auf das Nervensystem beschränkt und betraf andere Gewebe wie Muskeln und Darm. Die Interaktion mHTT-G3BP wird jedoch unter Stressbedingungen unterbrochen, bei denen G3BP1 eine Rolle bei der Stressgranulabildung spielt. Unter Nicht-Stress-Bedingungen schützt die ektopische Expression von G3BP1 die Zellen vor Proteinaggregation. Dieser Schutzeffekt bleibt in der G3BP1-Mutante bestehen, die keine Stressgranula bilden kann. Somit ist die Anti-Aggregat-Wirkung von G3BP1 unabhängig von der Stress-Granula-Bildung und kann zum Fortschreiten der Huntington-Krankheit beitragen.