

Paper of the month, Juni 2018

Targeted deletion of the AAA-ATPase *Ruvbl1* in mice disrupts ciliary integrity and causes renal disease and hydrocephalus.

Dafinger C, Rinschen MM, Borgal L, Ehrenberg C, Basten SG, Franke M, Höhne M, Rauh M, Göbel H, Bloch W, Wunderlich FT, Peters DJM, Tasche D, Mishra T, Habbig S, Dötsch J, Müller RU, Brüning JC, Persigehl T, Giles RH, Benzing T, Schermer B, Liebau MC.
Exp Mol Med. 2018 Jun 28;50(6):75. doi: 10.1038/s12276-018-0108-z.

Zilien sind hochkonservierte sensorische Organellen, die sich auf der Zelloberfläche finden und antennenartig in das extrazelluläre Milieu vorstoßen. Dabei gibt es zwei Arten von Zilien: Während primäre Zilien als einzelständige Organellen v.a. sensorische und regulatorische Aufgaben haben, sind motile Zilien meist in Gruppen auf der Zelloberfläche zu finden, wo sie sich aktiv und koordiniert bewegen. Unter dem Begriff Ziliopathien fasst man heutzutage eine heterogene Gruppe hereditärer Erkrankungen zusammen, denen pathophysiologisch eine Störung ziliärer Funktionen oder Strukturen zugrunde liegen. Zu den Ziliopathien werden u.a. erbliche Zystennierenerkrankungen und die primäre ziliäre Dyskinesie gerechnet.

In einem aktuellen Projekt des NEOCYST-Konsortiums konnte ein Protein identifiziert werden, das für die Funktion sowohl primärer als auch motiler Zilien entscheidend ist. Die hochkonservierte AAA - ATPase *Ruvbl1*, auch bekannt als Pontin, wurde als Bestandteil wichtiger ziliärer Proteinkomplexe identifiziert. Die gezielte konstitutive oder induzierte Deletion von *Ruvbl1* im Nierentubulus der Maus zeigt, dass *Ruvbl1* essentiell für die korrekte Entwicklung und für den Erhalt des renalen Tubulusepithels ist. Der Verlust von *Ruvbl1* führt zu dilatierten Nierentubuli mit einer reduzierten Anzahl von Zilien. Die induzierte Deletion von *Ruvbl1* in multizilierten Zellen der Maus wiederum führte zu einem Hydrocephalus und zu strukturellen Veränderungen motiler Zilien mit fehlerhafter Lokalisation essentieller ziliärer Proteine.

Die Daten deuten zusammengefasst auf eine essentielle Funktion von *Ruvbl1* beim korrekten intrazellulären Aufbau ziliärer Proteinkomplexe sowohl bei primären als auch bei motilen Zilien hin. Derzeit arbeitet das Kölner Team daran, die zugrundeliegenden Mechanismen weiter zu entschlüsseln.

Kommentar von:

Max C. Liebau, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Zentrum für Molekulare Medizin, Uniklinik Köln
Bernhard Schermer, Klinik II für Innere Medizin und Zentrum für Molekulare Medizin, Uniklinik Köln

Paper of the month, Juni 2018

Targeted deletion of the AAA-ATPase *Ruvbl1* in mice disrupts ciliary integrity and causes renal disease and hydrocephalus.

Dafinger C, Rinschen MM, Borgal L, Ehrenberg C, Basten SG, Franke M, Höhne M, Rauh M, Göbel H, Bloch W, Wunderlich FT, Peters DJM, Tasche D, Mishra T, Habbig S, Dötsch J, Müller RU, Brüning JC, Persigehl T, Giles RH, Benzing T, Schermer B, Liebau MC.
Exp Mol Med. 2018 Jun 28;50(6):75. doi: 10.1038/s12276-018-0108-z.

Cilia are highly-conserved sensory organelles, that can be found on the cell surface and protrude into the extracellular milieu. Two main groups of cilia can be distinguished. While immotile primary cilia as isolated organelles are mainly involved in sensory and regulatory function, motile cilia can be found in groups and move actively in a coordinated way. Ciliopathies encompass a heterogeneous group of hereditary diseases that result from dysfunction of primary or motile cilia. Prominent examples include polycystic kidney disease and primary ciliary dyskinesia.

In a project of the NEOCYST consortium a crucial protein for primary and motile ciliary function could be identified. The highly conserved-AAA ATPase *Ruvbl1*, also known as Pontin, was identified as a common component of important ciliary protein complexes. Constitutive and induced targeted deletion of *Ruvbl1* in murine kidney tubules revealed that *Ruvbl1* is essential for both development and maintenance of renal tubular epithelium. Loss of *Ruvbl1* leads to dilated renal tubuli with a reduced number of ciliated cells. The induced deletion of *Ruvbl1* in murine multiciliated cells results in hydrocephalus and structural changes of motile cilia with altered localization of essential ciliary proteins.

In summary the data suggest an essential role of *Ruvbl1* in the correct intracellular preassembly of ciliary protein complexes both for primary and motile cilia. The team in Cologne is currently following up on these findings to further decipher the underlying molecular mechanism.

Comment by:

Max C. Liebau, Department of Pediatrics and Center for Molecular Medicine, University Hospital of Cologne
Bernhard Schermer, Department of Internal Medicine II and Center for Molecular Medicine, University Hospital of Cologne