Einblick in molekulare Mechanismen von ALS

Neu entdeckte Subtypen und Unterschiede zwischen Geschlechtern schaffen Ansätze für Medikamente

Amyotrophe Lateralsklerose, kurz ALS, ist eine rätselhafte neurodegenerative Erkrankung, die fast immer tödlich verläuft. Ein Konsortium um Forschende der Technischen Universität München (TUM) hat die molekularen Hintergründe von ALS systematisch untersucht. Das Team fand unter anderem heraus, dass sich ALS in Subtypen unterteilen lässt. Je nach Subtyp könnten daher unterschiedliche Medikamente wirksam sein. Deutliche Unterschiede bei den molekularen Vorgängen gibt es auch zwischen Männern und Frauen.

Die molekularen Prozesse im Körper, die dazu führen, dass ALS-Patientinnen und -Patienten zunehmend die Kontrolle über motorische Funktionen verlieren, sind nach wie vor schlecht verstanden. Bisherige Studien haben sich auf einzelne Aspekte der molekularen Vorgänge beschränkt. Ein Konsortium unter der Leitung von Prof. Paul Lingor, Neurologe an der TUM, hat ALS mit einem sogenannten „Multi-Omics“-Ansatz untersucht. Dabei kartierten die Forschenden gleichermaßen codierende und nicht-codierende RNA-Moleküle und die Gesamtheit der Proteine.

Vier Subtypen identifiziert

Eine zentrale Erkenntnis der Studie ist, dass sich die ALS-Erkrankung grob in vier Subtypen unterteilen lassen. „Anhand der klinischen Symptome der Erkrankung kann man diese Varianten nicht unterscheiden“, sagt Paul Lingor, der wie zahlreiche andere beteiligte Forschende im Exzellenzcluster SyNergy neurodegenerative Erkrankungen erforscht. „Auf molekularer Ebene passieren aber sehr unterschiedliche Dinge. Dadurch könnte ein Wirkstoff, der bei einem ALS-Subtyp wirkungslos ist, bei einem zweiten durchaus hilfreich sein. Bisherige klinische Studien konnten die Auswirkungen nur über alle Typen hinweg betrachten und haben dadurch möglicherweise effektive Substanzen gar nicht erkannt.“

Während bei einem häufigen Subtyp Gene betroffen waren, die mit Entzündungsprozessen und Immunantworten verbunden sind, gab es bei einem anderen vor allem Störungen bei der Transkription von DNA in RNA-Moleküle. Bei zwei weiteren ließen sich unterschiedliche Anzeichen für oxidativen Stress in den Zellen feststellen. Die Forschenden nehmen an, dass sich der ALS-Subtyp im Laufe einer Erkrankung auch ändern kann.

Erfolgversprechendes Medikament identifiziert

Männer erkranken etwa 1,2-mal häufiger als Frauen an ALS. Die Aufschlüsselung der molekularen Prozesse zeigte auch deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Während die vier Subtypen bei beiden offenbar gleichermaßen häufig auftreten, stellten die Forschenden bei Männern eine deutlich größere Zahl an veränderten Genprodukten fest. Das könnte aus Sicht der Forschenden bedeuten, dass Männer und Frauen künftig unterschiedlich behandelt werden müssen.

Durch die Multi-Omics-Analyse haben die Forschenden zudem einen Signalweg identifiziert, der ein besonders geeignetes Ziel für neue Medikamente gegen ALS sein könnte. „Dieser Signalweg, MAPK, ist neurobiologisch gut erforscht und spielt für verschiedene, wenn auch längst nicht für alle,

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Abläufe bei ALS eine Rolle“, sagt Prof. Stefan Bonn, Co-Letztautor der Studie und Direktor des Instituts für Medizinische Systembiologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE). Aus Sicht der Forschenden wäre es deshalb vielversprechend, ein bereits zugelassenes Krebsmedikament, das auf MAPK einwirkt, auch gegen ALS zu einzusetzen.

Grundlage für zukünftige Studien

Grundlage für die Studie sind Gewebeproben von verstorbenen ALS-Patientinnen und Patienten und zusätzliche Untersuchungen anhand von Mausmodellen der Erkrankung. „Ein wichtiger nächster Schritt ist es, einen Weg zu finden, den ALS-Subtyp von Patientinnen und Patienten zu Lebzeiten festzustellen – daran arbeiten wir aktuell“, sagt Paul Lingor. „Wir sind überzeugt, dass wir mit unserer Studie eine wichtige Grundlage für die Suche nach Ursachen und Therapien für ALS gelegt haben. Mit unseren Erkenntnissen sind wir einer stärker personalisierten und damit effektiveren Therapie ein gutes Stück nähergekommen.“

Publikationen

Caldi Gomes, L., Hänzelmann, S., Hausmann, F. *et al.* “Multiomic ALS signatures highlight subclusters and sex differences suggesting the MAPK pathway as therapeutic target”. Nat Commun 15, 4893 (2024). DOI:10.1038/s41467-024-49196-y

Weitere Informationen und Links<

- Prof. Paul Lingor ist Associate Investigator im Exzellenzcluster SyNergy.
- Exzellenzcluster an der TUM
- Die TUM als Exzellenzuniversität

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de