

Lieferengpass stört Nervenfunktion

Bei Krankheiten wie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) sind wichtige Transportprozesse in den Nervenzellen gestört. Würzburger Forscher haben jetzt zentrale Akteure in diesem Geschehen identifiziert.

Zwei Partner müssen zueinander finden, damit sie in speziellen Nervenfasern Stoffe bis an die entlegenen Enden dieser Fasern transportieren und damit deren Funktion sichern können. Ist diese Partnerbildung gestört, gehen die Zellen im schlimmsten Fall zugrunde; die Betroffenen entwickeln neurodegenerative Krankheiten wie die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder die Spinale Muskelatrophie.

Das ist das zentrale Ergebnis einer neuen Studie, die in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) erschienen ist. Dafür verantwortlich sind die Wissenschaftler vom Institut für Klinische Neurobiologie am Universitätsklinikum Würzburg Professor Michael Sendtner und sein Mitarbeiter Dr. Michael Briese.

Forschung an Motoneuronen

Sogenannte Motoneuron-Erkrankungen stehen im Blickpunkt der Forscher am Institut für Klinische Neurobiologie. Motoneurone sind Nerven, deren Impulse Muskeln in Aktion treten lassen. Sind diese Neurone geschädigt, kommt es zu Muskelschwund, Lähmungen und am Ende zum Funktionsverlust der Muskulatur. Davon sind in der Regel auch die Atemmuskeln betroffen. Die Krankheiten sind bislang nicht heilbar.

„Aus früheren Studien ist bekannt, dass bei Krankheiten wie der Amyotrophen Lateralsklerose und der Spinalen Muskelatrophie Defekte in der Signalübertragung von Motoneuronen zum Muskel eine zentrale Rolle spielen“, erklärt Michael Briese, Erstautor der jetzt veröffentlichten Arbeit. Auslöser dieser Defekte sind Störungen beim Transport spezieller Moleküle – sogenannter Messenger-RNAs oder kurz mRNAs – bis in die langen Endigungen der Motoneurone, der Axone.

Mangel in den Axonen

Was das Fehlen der mRNAs so fatal macht: Die „Boten-RNAs“ tragen Informationen mit sich, die die Nervenzelle benötigt, um neue Proteine zu synthetisieren. „Fehlen die mRNAs, können diese Proteine in diesem für die Funktion der Nervenzellen wichtigen Zellkompartiment nicht mehr synthetisiert werden“, erklärt Michael Briese. Der Zelle fehlen somit Proteine, die unentbehrlich sind, um die Funktion der Axone aufrecht zu erhalten.

Die Zusammensetzung der für den Transport dieser mRNAs notwendigen Partikel ist bisher unbekannt. In der jetzt veröffentlichten Arbeit hat die Arbeitsgruppe um Michael Briese, Lena Saal-Bauernschubert und Michael Sendtner gezeigt, dass auch eine nichtkodierende RNA maßgeblich an diesen Transportkomplexen beteiligt ist. Ihr Name: 7SK.

Die Forscher haben dafür neue Zellkultursysteme entwickelt, mit denen es möglich ist, die Funktion solcher mRNA-Partikel für den Transport von mRNAs ins Axon zu untersuchen. Damit konnten sie zeigen, dass 7SK zusammen mit dem RNA-bindenden Protein hnRNP R an Transportkomplexen für

funktionell wichtige mRNAs beteiligt ist. Fehlt einer der beiden Partner, werden diese Transportkomplexe gestört mit den bereits beschriebenen Folgen: ein verminderter Transport der assoziierten mRNAs und dadurch ein reduziertes Axonwachstum.

Neue Möglichkeiten für die Pharma-Forschung

Nach Ansicht der Wissenschaftler eröffnen ihre Ergebnisse neue Möglichkeiten für die Pharma-Forschung. „Damit können möglicherweise neue Therapien, die bereits jetzt mit großem Erfolg in der Klinik bei der Behandlung der Spinalen Muskelatrophie eingesetzt werden, noch weiter verbessert werden, indem Optionen geschaffen werden, mit denen die Zusammensetzung und die Regulation solcher RNA-Transportkomplexe in Axonen von Motoneuronen beeinflusst werden kann“, hofft Michael Briese.

Gleichzeitig ist ihr Wunsch, dass durch die neuen Ergebnisse die Rolle des mRNA-Transports für die Funktion von Motoneuronen und dessen Störungen bei neurodegenerativen Erkrankungen vermehrt in den Blickpunkt der Forschung rücken. Briese und Sendtner wollen auf alle Fälle in einem nächsten Schritt untersuchen, inwiefern die neu identifizierten Transportpartikel bei Motoneuron-Erkrankungen gestört sind und dadurch zu der Degeneration der Motoneurone beitragen.

“hnRNP R and its main interactor, the noncoding RNA 7SK, coregulate the axonal transcriptome of motoneurons”. Michael Briese, Lena Saal-Bauernschubert, Changhe Ji, Mehri Moradi, Hanaa Ghanawi, Michael Uhl, Silke Appenzeller, Rolf Backofen, and Michael Sendtner.

www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1721670115