

## Streik bei der zellulären Müllabfuhr

*Greifswalder Publikation in der Fachzeitschrift Nature Communications*

**Wenn die zelluläre Abbaumaschine im menschlichen Körper nicht mehr funktioniert, hat das gravierende Folgen für das Gehirn. Ein internationales Forschungsteam unter Leitung der Greifswalder Professorin Elke Krüger hat herausgefunden, dass bestimmte genetische Veränderungen in der Proteinabbaumaschine der Zelle, genannt Proteasom, schwere neuronale Entwicklungsstörungen verursachen können.**

Diese seltenen Erkrankungen treten bereits im frühen Säuglingsalter auf. Was die neuen Erkenntnisse für die Diagnostik und Therapien solcher Störungen bedeuten und inwiefern sie sich auch auf andere Erkrankungen übertragen lassen, veröffentlichten die Forschenden nun in der renommierten Fachzeitschrift Nature Communications.

Das Proteasom sorgt in jeder Zelle dafür, dass überflüssige oder fehlerhafte Eiweiße erkannt und abgebaut werden – ähnlich wie eine gut organisierte Müllabfuhr. „So, wie unsere Mülltonnen beklebt werden, gibt es auch eine Markierung jener Proteine, die entsorgt werden sollen“, beschreibt Prof. Elke Krüger, Direktorin des Instituts für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, den Prozess. So zeige das kleine Protein Ubiquitin an, dass zu viel vorhanden oder etwas kaputt ist. Auf diese Weise entsteht ein Gleichgewicht der Proteine im menschlichen Körper.

Wenn dieser Prozess jedoch gestört ist, sammelt sich „Proteinmüll“ an, der Zellen schädigt. Die Folge: neuronale Entwicklungsstörungen. „Hierbei handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die bereits im Alter von etwa vier Monaten Probleme verursachen kann“, erklärt Krüger. So reagieren die Betroffenen zum Beispiel auf Signale nur verzögert. Im weiteren Verlauf zeigen sich Motorik- und Lernschwierigkeiten. „Es können auch andere Störungen, etwa bei der Organentwicklung oder im Blut- und Immunsystem, auftreten“, stellt die Professorin klar.

Zusammen mit der Universität Nantes in Frankreich konnte das Greifswalder Forschungsteam nun erstmals zeigen, dass genetische Defekte im Proteasom ursächlich für solche neuronalen Entwicklungsstörungen sind. Anhand von 44 Patientinnen und Patienten weltweit ließen sich 26 verschiedene Genveränderungen identifizieren, die direkt die Entwicklung des Nervensystems beeinflussen. „Diese Veränderungen führen dazu, dass Nervenzellen ihre Verbindungen nicht richtig ausbilden können – die Grundlage für Lernen, Bewegung und geistige Entwicklung“, so Krüger. Zudem stellte das Forschungsteam Störungen in der Energieversorgung der Zelle und in wichtigen Signalwegen des Immunsystems fest. Alle Ergebnisse wurden nun im Fachjournal Nature Communications veröffentlicht.

Die Erkenntnisse helfen, neuronale Entwicklungsstörungen besser zu verstehen. „Sie eröffnen damit auch neue Ansätze für die Diagnostik und möglicherweise für zukünftige Therapien“, erzählt Elke Krüger. Zudem stehen solche Störungen nicht nur im Zusammenhang mit seltenen genetischen Erkrankungen. „Das verfehlte Wegräumen von Proteinmüll in Zellen ist nämlich auch bei Neurodegenerationen zu finden – etwa bei Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson oder bei altersbedingter Entzündung“, erklärt sie. Vor dem Hintergrund der alternden Gesellschaft sei Proteinabbau ein zunehmend wichtiges Forschungsfeld, das bereits im gemeinsamen

Graduiertenkolleg RTG-PRO von Universität und Universitätsmedizin Greifswald fest verankert ist.

„Diese Studie untersuchte seltene Erkrankungen, die in nicht einmal einem Fall von 100.000 in der Bevölkerung vorkommen“, so Prof. Karlhans Endlich, Wissenschaftlicher Vorstand der Unimedizin Greifswald, „und dennoch konnte sie 44 Patientinnen und Patienten einschließen – das ist eine bemerkenswert große Kohorte“. Zudem liefere sie neue Anknüpfungspunkte für die Übertragung auf weitere Erkrankungen, die bedeutend häufiger auftreten. „Neben den Neurodegenerationen kann eine solche fehlerhafte Müllentsorgung auch bei Krebserkrankungen auftreten“, so Endlich. Die Studie ebne somit den Weg für künftige Forschungsaktivitäten in verschiedenen Fachbereichen, aber auch mit interdisziplinären Ansätzen.

**Originalpublikation:**

Investigating the neuronal role of the proteasomal ATPase subunit gene PSMC5 in neurodevelopmental proteasomopathies

Nature Communications, Published: 26 November 2025

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-65556-8>