

Was geschieht im Körper von ALS-Patienten?

Wissenschaftler der TU Dresden finden Wege, um das Absterben von Nervenzellen zu verringern und erforschen Therapieansätze zur Behandlung von ALS

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine unheilbare Erkrankung des zentralen Nervensystems. Nicht selten verläuft ALS nach der Diagnose innerhalb kürzester Zeit tödlich. Nur wenige Menschen können wie der Astrophysiker Steven Hawking Jahrzehnte mit der Krankheit leben.

Doch was geschieht im Körper von ALS-Patienten? Die Muskulatur und damit die Bewegung des Körpers werden von speziellen Nervenzellen, den Motoneuronen, gesteuert. Diese sterben im Verlauf der Erkrankung nach und nach ab. Mit Fortschreiten der ALS leiden die Patienten zunehmend an Muskelschwäche und Lähmungserscheinungen, die zu Sprach-, Bewegungs- und Schluckstörungen führen und das alltägliche Leben der Patienten stark beeinträchtigen.

Welche Prozesse führen zum Tod der Nervenzellen? Die Ursachen, die zum Absterben der Nervenzellen führen, sind nicht vollständig bekannt. Erforscht ist jedoch, dass verändertes Verhalten bestimmter Proteine im direkten Zusammenhang mit ALS stehen. Eines dieser Proteine ist das RNA-bindende Protein FUS (FUsed in Sarcoma), welches innerhalb der Zellen eine entscheidende Rolle spielt: Es reguliert genetische Botenstoffe und beeinflusst das Zusammenspiel verschiedener Proteine. Mutationen im FUS-Protein führen zu Ablagerungen und Verklumpung des FUS-Proteins im Zytoplasma, wodurch eine der aggressivsten ALS-Varianten entsteht.

Lara Marrone und Jared Sternecker vom Zentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) der Technischen Universität Dresden (TUD) haben gemeinsam mit anderen Wissenschaftlern aus Deutschland, Italien, den Niederlanden und den USA herausgefunden, dass die Wechselwirkungen zwischen den RNA-bindenden Proteinen stärker zur Entstehung der ALS-Erkrankung beitragen, als bisher bekannt war. In ihrer kürzlich veröffentlichten Arbeit zeigte das Forscherteam, dass die Interaktionen geschädigter FUS-Proteine mit anderen Eiweißen das Gleichgewicht (Homöostase) der RNA-bindenden Proteine stören, was entscheidend zur Degeneration der Nervenzellen beiträgt. Die Wissenschaftler zeigten auch, dass ein mit Medikamenten herbeigeführter Abbau von zelleigenen Proteinen (Autophagie) die pathologischen Prozesse bremst, die ihre Ursache im fehlerhaft angehäuften FUS-Protein haben können. Durch die herbeigeführte Autophagie werden nicht nur die RNA-bindenden Proteine gerettet, sondern auch das Absterben der Nervenzellen verringert. Diese Verbesserung wurde von den Wissenschaftlern in Zellkultur-Experimenten mit reprogrammierten Stammzellen (iPS-Zellen) von Patienten entwickelt und im Modellorganismus der Fruchtfliege bestätigt.

Lara Marrone, Promotionsstudentin am CRTD, und Hauptautorin der Studie, erklärt: „Fehlerhaft angesammeltes FUS-Protein beeinträchtigt die Proteinabbaumaschine, so dass sich FUS im Zytoplasma der Zellen anhäuft. Dies löst einen Teufelskreis aus, der die zellulären Qualitätskontrollsysteme für Proteine, welche für die Aufrechterhaltung des Protein-Gleichgewichts verantwortlich sind, weiter behindert. Wir vermuteten deshalb, dass eine Verstärkung der Autophagie auch die Situation anderer RNA-bindenden Proteine verbessern könnte.“ Inwieweit eine verstärkte Autophagie einen möglichen Therapieansatz für ALS-Patienten darstellt, werden die Forscher der Sternecker-Gruppe am CRTD nun untersuchen. Ein weiteres Ziel ihrer Forschung ist es, RNA-bindende Proteine in Patientenproben als Biomarker für die ALS-Erkrankung zu verwenden.

Die Wissenschaftler veröffentlichten ihre Forschungsergebnisse im renommierten Wissenschaftsmagazin Acta Neuropathologica. Ihre Studie wurde durch die TUD/CRTD, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das EU-Programm "Neurodegenerative Disease Research", das Robert Packard Center for ALS Research, das Bundesministerium für Bildung und Forschung, das US National Institute of Health, die Max-Planck-Gesellschaft, den Europäischen Forschungsrat, die Muscular Dystrophy Association, die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., die Initiative Therapieforschung ALS e.V., die Petermax-Müller-Stiftung, die Hans und Ilse Breuer-Stiftung und die Alexander-von-Humboldt-Stiftung finanziert. Sie entstand in Kooperation mit Universitäten und Forschungsinstituten in Europa (Aachen, Amsterdam, Dresden, Hannover, Mailand, Münster) und den USA (Pittsburgh, San Francisco). Die Studie wurde unterstützt durch das Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB) an der TUD.

Jared Sternecker und sein Team nutzen induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen), um neurodegenerative Erkrankungen wie ALS und Parkinson zu erforschen. Sie arbeiten am CRTD, wo Spitzenforscher aus mehr als 30 Ländern die Prinzipien der Zell- und Geweberegeneration entschlüsseln und deren Nutzung zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten ergründen. Das CRTD verknüpft Labor und Klinik, vernetzt Wissenschaftler mit Ärzten, nutzt Fachwissen in Stammzellforschung, Genom-Editierung und Geweberegeneration für das eine Ziel: die Heilung von neurodegenerativen Erkrankungen wie ALS, Alzheimer und Parkinson, hämatologischen Krankheiten wie Leukämie, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes sowie Augen- und Knochenerkrankungen mittels neuer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten.

Originalpublikation:

Acta Neuropathologica: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-019-01998-x>