

Zwei Proteine als mögliche Ziele zur Verbesserung der Symptome bei ALS identifiziert

Forscher*innen der Universität zu Köln haben herausgefunden, dass das Protein Histon H1.2 und das Enzym PARP1 potenzielle therapeutische Ziele sein könnten, um die Degeneration des Nervensystems bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) zu verringern / Veröffentlichung in „Cell Reports“

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Krankheit, die unheilbar ist. Bei ALS kommt es zu einer selektiven Schädigung der Motoneuronen in der motorischen Hirnrinde sowie der Motoneuronen im Hirnstamm und Rückenmark. In 90 Prozent der Fälle ist die Ursache unbekannt, da keine familiäre Vorbelastung für die Krankheit vorliegt. Diese Fälle werden als sporadische ALS bezeichnet. Es gibt Hinweise darauf, dass sporadisch auftretende ALS auf komplexe Wechselwirkungen zwischen genetischer Anfälligkeit und Alterung zurückzuführen ist.

Die verbleibenden 10 Prozent der ALS-Fälle sind erblich bedingt und stehen in Zusammenhang mit Mutationen in einem von über 30 Genen, die an verschiedenen zellulären Prozessen beteiligt sind. Es gibt schwere Fälle, in denen die Krankheit sehr früh auftritt oder Jugendliche betroffen sind. Die meisten dieser Fälle werden durch Mutationen im FUS-Gen verursacht. Das FUS-Protein kommt in allen Geweben vor und spielt bei verschiedenen Schritten der DNA- und RNA-Verarbeitung eine Rolle, einschließlich der DNA-Reparatur und dem Transport von RNA innerhalb einer Zelle. Mutationen in diesem Protein wirken sich bei ALS insbesondere auf die Motoneuronen aus.

Das Team um Professor Dr. David Vilchez vom Exzellenzcluster für Altersforschung CECAD der Universität zu Köln hat zwei Proteine identifiziert, die mit einer ALS-verursachenden FUS-Variante (FUS P525L) interagieren. Dafür untersuchten sie Motoneuronen, die aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) gewonnen wurden. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hemmung dieser interagierenden Proteine ein mögliches therapeutisches Ziel in Fällen familiärer ALS sein könnte, die durch Mutationen des FUS-Proteins verursacht werden. Die Studie „ALS-FUS mutations cause abnormal PARylation and histone H1.2 interaction, leading to pathological changes“ wurde in Cell Reports veröffentlicht.

Bei den beiden Proteinen, die mit dem mutierten FUS-Protein interagieren, handelt es sich zum einen um das Enzym PARP1, das die Poly(ADP-Ribosylierung) (PARylierung) fördert – eine Modifikation, die Proteine auf unterschiedliche Weise verändern kann. Das zweite Protein, Histon H1.2, spielt eine Rolle bei der Verpackung der zellulären DNA in die bekannte Chromosomenform. In weiteren Experimenten mit den iPSC Motoneuronzellen fanden die Forscher*innen heraus, dass die Hemmung der PARylierung oder die Senkung des H1.2-Spiegels ALS-bedingte Veränderungen wie die Anhäufung des mutierten FUS-Proteins und die Neurodegeneration abschwächen.

Anschließend konnten sie im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* zeigen, dass die Anhäufung des mutierten FUS-Proteins und die Neurodegeneration ebenfalls zurückgehen, wenn die Gene ausgeschaltet wurden, die bei den Würmern den menschlichen Proteinen PARP1 und H1.2 entsprechen. Die Forschungsgruppe beobachtete auch, dass ALS-bedingte Veränderungen verstärkt werden, wenn diese beiden Proteine in *C. elegans* übermäßig vorhanden sind. „Unter Berücksichtigung aller unserer Daten deuten die Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen

PARylierung, H1.2 und FUS hin, der Auswirkungen auf die Behandlung von ALS haben könnte“, sagt Dr. Hafiza Alirzayeva, Erstautorin der Studie.

Den Forscher*innen zufolge ist die Pathologie der familiären ALS, auf die sich diese Studie konzentrierte, und der sporadischen ALS sehr ähnlich: In einigen familiären Fällen ist das FUS mutiert, doch in manchen sporadischen Fällen kommt es zu einer ähnlichen Ansammlung von nicht mutiertem FUS-Protein. Professor Dr. David Vilchez, Leiter der Forschungsgruppe am CECAD, ergänzt: „Die Grundlagenforschung konzentriert sich meistens auf die mutierten Gene, die familiäre ALS verursachen, weil wir diese Gene zumindest kennen. Wir hoffen jedoch, in weiteren Studien zeigen zu können, dass unsere Erkenntnisse auch für die sporadische ALS von Bedeutung sein könnten, da diese Form die überwiegende Mehrheit der Patient*innen betrifft.“

In künftigen Arbeiten werden die Autor*innen untersuchen, ob diese Proteine auch an ALS-bedingten Veränderungen beteiligt sein könnten, die mit anderen krankheitsauslösenden Genen zusammenhängen, beispielsweise mit TDP-43 und C9orf72, sowie mit denen der sporadischen ALS.

Originalpublikation:

[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(24\)00976-8](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(24)00976-8)