



# Labor: Mechanismus erforscht

Wichtiger Mechanismus neurodegenerativer Erkrankungen entdeckt - Eiweißablagerungen lassen Nervenzellen absterben.

## Eiweißablagerungen als Krankheitsursache

Seit Jahren wird in der Wissenschaft nach Möglichkeiten gesucht, um Erkrankungen des Nervensystems, die auf dem fortschreitenden Verlust von Nervenzellen beruhen, zu behandeln. Eine internationale ForscherInnengruppe unter Beteiligung der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Medizinischen Universität Graz hat nun einen grundlegenden Mechanismus aufgeklärt, der für die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen von zentraler Bedeutung ist. Diese Arbeit wurde aktuell in der renommierten Zeitschrift *Cell* publiziert.

## Neurodegenerative Erkrankungen: Protein-Ablagerungen als Ursache

Viele neurodegenerative Erkrankungen haben als gemeinsame Krankheitsursache, dass es in den Nervenzellen zu pathologischen Ablagerungen von Proteinen kommt. Dies führt wiederum zum Absterben der Nervenzellen und dadurch zum Krankheitsbild. In der Folge treten massive Beeinträchtigungen der geistigen und körperlichen Fähigkeiten auf, die immer mehr zunehmen. „Ein Großteil neurodegenerativer Erkrankungen ist dabei nach wie vor nicht behandelbar. Während einige dieser Krankheiten sporadisch auftreten, zeigt sich bei anderen eine starke erbliche Komponente“, erklärt Assoz.-Prof. PD Mag. Dr. Tobias Madl, Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie am Gottfried Schatz Forschungszentrum der Med Uni Graz.

Beispiele für diese Erkrankungen sind die Alzheimer Erkrankung, Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose (ALS, eine chronisch-degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems) und die frontotemporale Demenz (FTD, Abbau von Nervenzellen zunächst im Stirn- und Schläfenbereich). ALS und FTD haben unheilbare pathologische Ablagerungen des Proteins Fused-in-Sarcoma FUS gemeinsam, wodurch es zum Absterben von Motoneuronen (ein Motoneuron ist eine Nervenzelle des zentralen Nervensystems, die Kontrolle über einen Muskel ausübt) und tödlichen Lähmungen bzw. Neuronen im Gehirn und Demenz kommt. FTD ist die zweithäufigste Form der Demenz (nach Alzheimer) bei Menschen unter 65 Jahren.

Molekularer Prozess als Grundlage für mögliche Therapie

Die Forschungsgruppe von Tobias Madl an der Med Uni Graz untersucht die molekularen Grundlagen von durch Ablagerungen verursachte Krankheiten, inklusive neurodegenerativer Erkrankungen. In einer neuen Studie, die zusammen mit der Forschungsgruppe von Dr.in Dorothee Dormann an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurde, konnten die WissenschaftlerInnen feststellen, dass die Ansammlung des Proteins Fused-in-Sarcoma bei den Erkrankungen ALS und FTD auf grundlegend ähnliche molekulare Mechanismen zurückzuführen ist.

Der Schlüssel dazu ist die Bildung von Fused-in-Sarcoma Proteintröpfchen in der Zelle. „Diese Tröpfchen entstehen als Antwort der Zelle auf Stress und werden durch Ribonukleinsäure RNA stabilisiert“, erklärt Tobias Madl. Die RNA spielt eine wichtige Rolle bei der Synthese von Proteinen. Sind diese Tröpfchen zu stabil, können sie nicht wieder aufgelöst werden. Dies führt in weiterer Folge zur pathologischen Protein Ablagerung und damit zur Entstehung von Erkrankungen. Die WissenschaftlerInnen haben entdeckt, dass das Import Protein Transportin-1 an FUS bindet und dadurch diese Tröpfchen in der Zelle auflöst. Bei den Erkrankungen amyotrophe Lateralsklerose und frontotemporale Demenz kommt es zu einer Störung dieses Prozesses, wodurch Transportin-1 die Proteintröpfchen nicht mehr effizient auflösen kann. „In weiterer Folge bilden die Proteine gelartige Klumpen, was wiederum zu unlöslichen Ablagerungen führt“, beschreibt Tobias Madl.

In drei weiteren Artikeln in derselben Ausgabe von Cell konnten internationale Forscherteams zeigen, dass ähnliche Mechanismen auch für andere neurodegenerative Erkrankungen zutreffen. Die ForscherInnen hoffen, dass damit neue Strategien zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen ermöglicht werden. Die Entwicklung eines Medikaments, das die Bildung von stabilen Proteintröpfchen verhindert, ist dabei im Fokus der WissenschaftlerInnen.

Tobias Madl forscht als Leiter der Arbeitsgruppe Integrative Strukturbiologie und Metabolomik am Gottfried Schatz Forschungszentrum für zelluläre Signaltransduktion, Stoffwechsel und Altern der Medizinischen Universität Graz.

Weitere Informationen:

Assoz.-Prof. PD Mag. Dr. Tobias Madl

Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie

Gottfried Schatz Forschungszentrum

Medizinische Universität Graz

Tel.: +43 316 385 71972

tobias.madl(at)medunigraz.at

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418302848?via%3Dihub>

Presse-Information

*Monday, 11. June 2018*