NACHRICHTEN AG

18. April 2025

Durchbruch in der ALS-Forschung: Neues Protein könnte Verklumpung stoppen!

Die Forschung an der Uni Frankfurt zeigt, wie manipuliertes TDP-43 Protein Aggregationen bei ALS und Alzheimer verhindern kann.

Goethe-Universität Frankfurt, 60323 Frankfurt am Main, Deutschland - Ein Forschungsteam der Goethe-Universität hat vielversprechende Fortschritte in der Bekämpfung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) erzielt. Diese fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die jährlich in Deutschland bei etwa 2500 neuen Fällen diagnostiziert wird, führt zum schmerzhaften Verlust motorischer Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark, was schließlich zu Muskellähmungen und einer drastisch reduzierten Lebensqualität führt. Ein zentrales Problem bei ALS ist die Aggregation des defekten Proteins TDP-43, das auch mit anderen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht wird. Laut [puk.uni-frankfurt.de] ist die Prävention von TDP-43-Verklumpungen entscheidend für die

Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Das TDP-43-Protein, das im RNA-Stoffwechsel der Zelle aktiv ist, sollte ursprünglich in gelöster Form im Zellkern vorkommen. Bei ALS-Patient*innen jedoch bildet es schwer lösliche Aggregate außerhalb des Zellkerns, die Nervenzellen schädigen. Diese Aggregation beeinträchtigt essentielle zelluläre Prozesse wie den Transport von RNA-Molekülen und die axonale Integrität, was zur Schwächung der motorischen Funktion führt. Ein besseres Verständnis dieser Beziehungen ist entscheidend für gezielte Therapieansätze, wie in [biologyinsights.com] dargelegt.

Innovative Ansätze zur Bekämpfung von TDP-43-Aggregaten

Die Wissenschaftler*innen setzten Zellen unter Stress, beispielsweise durch erhöhte Temperaturen, was zur Ansammlung von TDP-43 in Stressgranula führte. Stressgranula dienen als temporäre Schutzräume für wichtige Proteine. Durch die Kopplung von TDP-43 an das Protein SUMO konnte das Team den Austritt von TDP-43 aus dem Zellkern verhindern. SUMO spielt eine entscheidende Rolle, indem es TDP-43 zu zellulären Werkstätten, sogenannten Kernkörperchen, dirigiert. Dort können schädliche Formen des Proteins korrigiert oder abgebaut werden. Dies stellt einen innovativen Ansatz dar, um dem Fortschreiten von ALS entgegenzuwirken, wie die Publikation der Studie „Induced proximity to PML protects TDP-43 from aggregation via SUMO–ubiquitin networks“ in *Nature Chemical Biology* zeigt.

TDP-43 ist ein DNA/RNA-bindendes Protein, das unter normalen Bedingungen zwischen Zellkern und Zytoplasma transportiert wird. Bei ALS jedoch kommt es zu Fehlortungen, die die zellulären Funktionen erheblich stören. Aggregate aus TDP-43 korrelieren mit defektem RNA-Transport und einer verminderten Expression von Proteinen, die für die synaptische Stabilität notwendig sind. Dieser Prozess ist nicht nur auf ALS beschränkt,

sondern ähnelt auch den Mechanismen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie frontotemporaler Demenz und Alzheimer, wo TDP-43 ebenfalls eine Rolle spielt, wie in [nature.com] beschrieben.

Auswirkungen und mögliche therapeutische Wege

Die TDP-43-Pathologie breitet sich über neuronale Netzwerke aus, was zu einem beschleunigten Krankheitsverlauf führt. Diese neuronale Transmission zeigt prionähnliche Eigenschaften, bei denen falsch gefaltete Proteine ihre Fehlfaltung auf nativem TDP-43 in neuen Wirtszellen induzieren. Dies hat schwerwiegende Auswirkungen auf die axonale Integrität und die synaptische Signalübertragung. Die Forscher*innen betonen, dass das Verständnis dieser Mechanismen für die Entwicklung effektiver Therapien von entscheidender Bedeutung ist.

Die Ergebnisse dieser Forschung eröffnen neue Möglichkeiten zur Entwicklung von medizinischen Wirkstoffen, die SUMO und TDP-43 synergistisch kombinieren. Diese therapeutischen Ansätze könnten nicht nur ALS, sondern auch anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die mit TDP-43-Aggregationen in Verbindung stehen, zugutekommen.

Details	
Vorfall	Sonstiges
Ort	Goethe-Universität Frankfurt, 60323 Frankfurt am Main, Deutschland
Quellen	• **www.puk.uni-frankfurt.de** • **biologyinsights.com** • **www.nature.com**

Besuchen Sie uns auf: n-ag.de