

Frankfurt am Main, den 14. März 2019

Sperrfrist: 14. März 2019, 14:00 Uhr

Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises 2019 an Dr. Dorothee Dormann

Ausgesperrt – wie der Ausschluss zweier Proteine aus dem Zellkern die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen fördert

Bei Erkrankungen des Nervensystems landen Proteine nicht selten am falschen Ort und verklumpen. Dr. Dorothee Dormann hat diese fatale Entwicklung bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und der Frontotemporalen Demenz (FTD) untersucht. Sie hofft, dadurch Zielmoleküle für die Therapie zu finden.

Bei einigen Krankheiten ist die Medizin machtlos. In solchen Situationen kann sie den Betroffenen nur die Linderung der Symptome anbieten – mehr nicht. ALS und FTD gehören zu dieser Kategorie. Bei beiden ist das Gehirn betroffen. Bei der ALS gehen motorische Nervenzellen zugrunde, was zu einer zunehmenden Lähmung führt. Die Krankheit ist komplex. Bei der FTD, einer seltenen, häufig noch vor dem 65. Lebensjahr auftretenden Demenz, verändern sich Persönlichkeit, Sozialverhalten und Sprachfähigkeit. Patienten mit ALS und FTD sterben in der Regel wenige Jahre nach der Diagnose. Der berühmteste ALS-Patient war der Astrophysiker Stephen Hawking, der allerdings an einer sehr langsam verlaufenden juvenilen Form litt. Die ALS war auch wegen einer ungewöhnlichen Spendenkampagne in den Medien, der "Ice Bucket Challenge". Wer die ALS-Forschung unterstützen wollte, sollte sich einen Eimer mit kaltem Wasser über den Kopf gießen und mindestens drei Personen benennen, die dies ebenfalls tun. Viele Prominente beteiligten sich an dieser Aktion, auch in Deutschland.

Obwohl beide Krankheiten ganz unterschiedliche Symptome zeigen, weisen sie ähnliche Proteinablagerungen in den betroffenen Zelltypen des Gehirns auf. Die Krankheiten haben auch sonst einige Gemeinsamkeiten. Etwa zehn Prozent der ALS-Patienten entwickeln auch

eine Frontotemporale Demenz. Die diesjährige Nachwuchspreisträgerin Dr. Dorothee Dormann vom Biomedizinischen Centrum der Ludwig-Maximilians-Universität München ist der Frage nachgegangen, wie die typischen Ablagerungen entstehen. Sie fand heraus, dass bei beiden Erkrankungen – neben vielen weiteren pathologischen Veränderungen – auch zwei Proteine aus dem Zellkern ausgesperrt werden und sich im Zytoplasma anhäufen. Gerät die Zelle in eine Stresssituation, etwa durch Sauerstoffmangel oder durch schädliche Substanzen, landen beide Proteine in sogenannten Stress-Granula, wo sie distinkte Tropfen bilden, aus denen dann stabile Proteinablagerungen werden.

Krank durch defekte Adresse

Die ausgesperrten Proteine heißen FUS und TDP-43. Beide Eiweiße sind normalerweise im Zellkern aktiv und beteiligen sich dort am Ablesen der genetischen Information und dem Zurechtschneiden der Botenribonukleinsäuren. Beide pendeln zudem zwischen Zellkern und Zytoplasma hin und her, ohne dass man derzeit den genauen Grund für diesen Pendelverkehr kennt. Dormann hat hauptsächlich das FUS-Protein erforscht. Ihre Erkenntnisse lassen sich allerdings auch auf das verwandte TDP-43-Protein übertragen. Im Jahr 2009 wurde bekannt, dass das FUS-Gen bei einigen ALS-Patienten mutiert ist. Dormann zeigte bereits wenige Monate später, dass die Mutation den Bereich betrifft, der das Eiweiß in den Zellkern dirigiert. Die Veränderungen führen also dazu, dass der Transporter, der FUS in den Zellkern chauffieren soll, das Protein nicht mehr erkennt und links liegen lässt. Einige ALS-Erkrankungen beginnen also mit einer defekten molekularen Adresse.

Wie wird das FUS-Protein aber bei Patienten ohne mutierte Adresse aus dem Zellkern ausgesperrt? Die diesjährige Nachwuchspreisträgerin fand heraus, dass der Transport auch durch eine fehlerhafte Nachbearbeitung des FUS-Proteins gestört werden kann. Der Transporter braucht offensichtlich nicht nur eine korrekte molekulare Adresse, sondern auch Methylgruppen am FUS-Protein, sonst lässt er das Protein nicht mehr los. Einigen FTD-Patienten ohne mutierte Adresse fehlt diese Methylierung. Die Nachwuchspreisträgerin ist für diese Arbeiten 2014 mit dem Heinz Maier-Leibnitz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft geehrt worden. Dieser Preis gilt als eine der bedeutendsten Auszeichnungen für den wissenschaftlichen Nachwuchs in Deutschland.

Was geschieht mit den ausgesperrten Proteinen im Zytoplasma? Zunächst einmal nichts. Kritisch wird es in Stresssituationen. Dorothee Dormann konnte zeigen, dass FUS und TDP-43 dann in sogenannte Stress-Granula hineingezogen werden. Stress-Granula sind dynamische Strukturen, in denen die Zelle diverse Moleküle speichert, die nicht unmittelbar zur Bewältigung der Krise beitragen. Dazu gehören vor allem Botenribonukleinsäuren, deren Verwendung erst einmal ausgesetzt wird, weil die Bewältigung der Stresssituation Vorrang hat. Ist die Krise vorbei, werden die Granula wieder aufgelöst und der Inhalt weiterverwendet. Die Zelle sorgt auf diese Weise dafür, dass sie den Stress möglichst unbeschadet übersteht.

Kritische Phasentrennung

Wie es in den Stress-Granula zu den typischen Ablagerungen kommt, hat Dormann für das FUS-Protein näher untersucht. Seine Eigenschaften sorgen offensichtlich dafür, dass es sich in den Stress-Granula vom Rest des Inhalts absetzt. Dormann spricht von Phasentrennung. So wie sich Wasser und Öl voneinander absetzen und zwei getrennte Phasen bilden, bildet auch FUS in den Granula eine getrennte Phase. Löslich bleiben die FUS-Tropfen durch die Bindung an den Kerntransporter. Diese Bindung ist aber bei ALS-Patienten mit defekter

molekularer Adresse gestört. Bei FTD-Patienten bilden sich die distinkten Tropfen aufgrund der fehlenden Methylierung.

Dorothee Dormann konzentriert sich heute auf drei Fragestellungen. Sie untersucht zum einen, ob die erhöhte Konzentration von FUS und TDP-43 im Zytoplasma einzig und allein durch den fehlenden Import in den Zellkern verursacht wird. Da die beiden Proteine fortwährend zwischen Zellkern und Zytoplasma hin und her pendeln, könnte die Anreicherung am falschen Ort auch durch einen verstärkten Export aus dem Zellkern bedingt sein. Die Nachwuchsträgerin interessiert sich deshalb für mögliche Exportfaktoren, obwohl ihre bisherigen Experimente nahelegen, dass die beiden Proteine den Zellkern passiv und ohne Hilfe eines Transporters verlassen.

Mögliche Ziele für die Therapie

Dormann interessiert sich zudem für weitere Modifizierungen. Außer den bereits erwähnten Methylgruppen können auch Phosphat- oder andere chemische Gruppen an die FUS- oder TDP-43-Proteine angehängt werden. Dormann möchte wissen, ob solche Veränderungen die Eigenschaften der Proteine verändern. Es könnte zum Beispiel sein, dass gewisse Modifizierungen dafür sorgen, dass die Proteine rascher in die Stress-Granula hingezogen werden und sich dort auch schneller zu unlöslichen Ablagerungen weiterentwickeln. Solche Modifizierungen wären dann mögliche Angriffspunkte für eine Behandlung.

Der dritte Fragenkomplex, den Dormann bearbeitet, hat mit der Verallgemeinerung ihrer Ergebnisse zu tun. Auf den ersten Blick scheinen ALS und FTD zwei völlig unterschiedliche Erkrankungen zu sein, trotzdem gibt es ähnliche molekulare Störungen. Die Nachwuchspreisträgerin möchte daher wissen, ob ein gestörter Transport zwischen Zellkern und Zytoplasma oder die mit der Phasentrennung verbundene Tropfenbildung in den Stress-Granula auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit pathologischen Proteinablagerungen eine Rolle spielen. Dormann sucht also nach Schnittmengen zwischen den neurodegenerativen Erkrankungen.

ALS und FTD sind vielschichtige Erkrankungen. Bei der ALS sind bislang mehr als zwanzig relevante Gendefekte identifiziert worden, darunter auch Mutationen in einem Gen zur Beseitigung von oxidativem Stress, dem SOD1-Gen. Die diesjährige Nachwuchspreisträgerin hat mit dem Nachweis, dass FUS und TDP-43 wegen ihrer Neigung zur Phasentrennung und aufgrund fehlender Schutzfaktoren in den Stress-Granula verklumpen einen wichtigen Beitrag zu diesem vielschichtigen und hochkompetitiven Arbeitsfeld geliefert.

Weitere Informationen

Alle Unterlagen der Pressemappe sowie Fotos von Frau Dr. Dormann sind unter www.paul-ehrlich-stiftung.de zur Verwendung hinterlegt. Der Abdruck ist kostenfrei. Den ausführlichen Lebenslauf, ausgewählte Veröffentlichungen und die Publikationsliste erhalten Sie bei Dr. Hildegard Kaulen, Telefon: +49 (0) 6122/52718, E-Mail: h.k@kaulen.wi.shuttle.de