

## Hirnliga - Forschungspreis 2008

### PD Dr. Manuela Neumann

Ludwig-Maximilians-Universität München  
Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung



### **“Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis”**

Neumann et al. (2006): Science 314, 130-133

Die Frontotemporale Demenz (FTD) ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste Demenzform bei Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Frontotemporal steht hierbei für die Bereiche des Gehirns, die vorrangig vom neuronalen Untergang betroffen sind. Die betroffenen Areale sind unter anderem für Emotionen, das erlernte Sozialverhalten und das Sprachvermögen zuständig. Demzufolge gehören zu den vorrangigen Symptomen bei FTD ausgeprägte Veränderungen der Persönlichkeit und starke Beeinträchtigung des sozialen Verhaltens. Letztlich entwickeln sich häufig Sprachstörungen, die sich in Wortfindungsstörungen, Sprachverständnisstörungen bis hin zum vollständigen Verstummten äußern. Bei der häufigsten Form der FTD treten pathologische Einschlusskörperchen im Gehirn der Patienten auf, die sich mit dem unspezifischen Marker Ubiquitin anfärben lassen (FTLD-U). Das eigentliche Protein, das bei FTLD-U in den Nervenzellen verklumpt, war bislang nicht bekannt. Ohne allerdings zu wissen, was eigentlich im Gehirn dieser Patienten abgelagert wird, kann letztendlich auch der pathologische Prozess, der zum Nervenzelluntergang bei FTD führt, nicht verstanden bzw. gezielt verhindert werden. Wir haben deshalb aus postmortalen Gehirnproben von Patienten mit FTLD-U die Einschlüsse angereichert und in Mäuse injiziert, in der Hoffnung, dass die Tiere Antikörper gegen die Proteinklumpen bilden. Mehr als 50.000 Antikörper wurden dann daraufhin getestet, ob sie die Einschlüsse in erkrankten Gehirnen mit FTLD-U erkennen.

Alle positiven Antikörper erkannten ein einziges Protein, das wir als TDP-43 identifizierten. Überraschenderweise konnten wir zeigen, dass TDP-43 nicht nur eine entscheidende Rolle bei sporadischen und familiären Formen der FTLD-U spielt, sondern auch bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), der häufigsten neuromuskulären Erkrankung, wo es zu einem selektiven Verlust von motorischen Nervenzellen kommt. Hier finden sich TDP-43 positive pathologische Einschlüsse in den Nervenzellen des motorischen Nervensystems, womit erstmals belegt werden konnte, dass es sich bei FTLD-U und ALS um zwei Varianten eines klinisch-pathologischen Spektrums an Erkrankungen handelt, denen derselbe Pathomechanismus zugrunde liegt.

Die genauen Mechanismen, die zur Ablagerung von TDP-43 führen sind derzeit noch nicht bekannt. Wir konnten jedoch zeigen, dass TDP-43 im Krankheitsprozess stark verändert vorliegt. So wird es etwa in der Mitte gespalten, mehrfach chemisch modifiziert (z. B. durch Anhängen von Phosphatgruppen und Ubiquitin) und liegt statt wie normal im Zellkern nun im Zellleib vor, wo es letztlich die pathologischen Einschlüsse ausbildet. Auch die normale

Funktion von TDP-43 ist bislang nur unzureichend bekannt, es scheint jedoch eine Rolle bei der Verarbeitung von mRNA zu haben. RNA ist eine dem Erbmolekül verwandte Nukleinsäure und trägt in Form der mRNA genetische Information aus dem Zellkern in den Zelleib, wo diese dann in Proteine umgesetzt wird. Möglicherweise kommt es durch die Umverteilung bzw. Modifikationen von TDP-43 zu einer Störung der mRNA-Verarbeitung, die dann zu einem Verlust von wichtigen Proteinen in der Nervenzelle führt und im Zelltod resultiert. Weiterhin ist es möglich, dass die veränderten TDP-43 Proteine selbst toxisch für die Zelle sind.

Die Identifizierung von TDP-43 als krankheitsassoziiertes Protein hat ein komplett neues Feld auf dem Gebiet der Neurodegenerationsforschung eröffnet. Da neueste Untersuchungen ergaben, dass auch bei etwa 20-30% der Patienten mit Alzheimer-Demenz zusätzlich TDP-43 Pathologie vorhanden ist (Dickson et al. Vortrag AD/PD Kongress 2007, eigene unveröffentlichte Ergebnisse), wird die Erforschung von TDP-43 vermutlich nicht nur zur Aufklärung der pathologischen Prozesse und zur Entwicklung von Therapieansätzen bei FTD und ALS dienen, sondern auch zum besseren Verständnis anderer neurodegenerativer und dementieller Erkrankungen führen.