

**Press release****Goethe-Universität Frankfurt am Main****Dr. Markus Bernards**

04/17/2025

<http://idw-online.de/en/news850909>Research results  
Biology, Chemistry, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing  
transregional, national**Nervenkrankheit ALS: Zellulärer Pannendienst könnte Proteinverklumpung vermeiden****Forschende der Goethe-Universität, der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel entdecken möglichen Weg zur Vermeidung von Proteinaggregaten – Forschungsprojekt des Zukunftsclusters PROXIDRUGS**

Amyotrophe Lateralsklerose ist mit 2500 Neuerkrankungen pro Jahr eine verhältnismäßig seltene, aber sehr schwere Erkrankung des Nervensystems. Eine Heilung ist bisher nicht möglich. Durch ALS werden langsam die motorischen Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark zerstört, die die Muskeln steuern. Die Folge ist eine fortschreitende Muskellähmung, sodass viele Patient\*innen auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Im späteren Verlauf fällt es ihnen schwer, zu sprechen und zu schlucken, schließlich ist auch die Atemmuskulatur betroffen.

In den motorischen Nervenzellen treten bei ALS schwer lösliche Proteinverklumpungen auf. Solche Aggregate bestehen unter anderem aus dem Protein TDP 43, das im RNA-Stoffwechsel der Zelle verschiedene wichtige Funktionen erfüllt. Während TDP 43 in gesunden Zellen hauptsächlich in gelöster Form im Zellkern zu finden ist, bildet es bei ALS-Patient\*innen schwer lösliche Aggregate, die sich vorwiegend außerhalb des Zellkerns ansammeln. Diese führen dazu, dass TDP 43 seine Funktionen nicht mehr erfüllen kann und es letztlich zum Absterben der motorischen Nervenzellen kommt.

Im Rahmen des vom Bundesforschungsministerium (BMBF) geförderten Zukunftsclusters PROXIDRUGS haben Forschende der Universitäten Frankfurt, Mainz und Kiel jetzt einen Weg gefunden, wie – in kultivierten Zellen – die Bildung der schädlichen TDP 43-Aggregate verhindert werden kann. Dazu setzten die Wissenschaftler\*innen um Kristina Wagner, Dr. Jan Keiten-Schmitz und Prof. Stefan Müller vom Institut für Biochemie II der Goethe-Universität die Zellen unter Stress, etwa durch eine erhöhte Temperatur oder eine chemische Substanz. Dadurch gelangte eine gewisse Menge an TDP 43 aus dem Zellkern in den Zellinnenraum und sammelte sich dort in sogenannten Stressgranula.

„Die Bildung solcher Stressgranula ist ein normaler Vorgang und dient der Zelle als eine Art temporärer Schutzraum für wichtige Proteine, damit diese der Zelle nach Abklingen des Stresses direkt wieder zur Verfügung stehen“, erklärt Keiten-Schmitz. „Wenn TDP 43 mutiert ist wie in den Zellen vieler ALS-Patient\*innen, lösen sich die Stressgranula jedoch nicht auf, verfestigen sich immer weiter und schädigen schließlich die Nervenzellen.“

Den Wissenschaftler\*innen gelang es zu verhindern, dass TDP 43 bei Stress aus dem Zellkern austritt, indem sie es vom Pannendienst der Zelle abschleppen ließen. Sie koppelten TDP 43 an ein Protein namens SUMO, das TDP 43 zur zellulären „Werkstatt“ – sogenannten Kernkörperchen – dirigierte. „So bleibt TDP 43 löslich, und die Kernkörperchen sorgen – wie eine Werkstatt – dafür, dass schädliche Formen von TDP 43 korrigiert oder in einem zelleigenen Recycling-System abgebaut werden“, sagt Kristina Wagner, eine Erstautorin der Studie. Unlösliche Verklumpungen, die die Zelle krank machen, würden damit erst gar nicht entstehen können.

Derzeit sind die Forschenden auf der Suche nach medizinischen Wirkstoffen, die SUMO und TDP 43 zusammenbringen – einige mögliche Kandidaten haben sie bereits gefunden. Arbeitsgruppenleiter Müller erläutert: „Unsere Zellkulturexperimente haben gezeigt: Das Prinzip funktioniert, Zellen dabei zu helfen, krankheitsfördernde TDP-43-Proteine selber unschädlich zu machen. Auch wenn der Weg zu einem möglichen Medikament gegen ALS noch sehr weit ist, lohnt es sich auf jeden Fall, diesen Ansatz weiterzuverfolgen. Denn TDP 43 Verklumpungen finden sich auch bei anderen neurodegenerativen Krankheiten, etwa bei der Frontotemporalen Demenz oder bei etwa der Hälfte aller Alzheimer-Patient\*innen.“

#### Hintergrundinformation:

Deutsche Hirnstiftung zu ALS: <https://hirnstiftung.org/alle-erkrankungen/amyotrophe-lateralsklerose-als/>

#### Bilder zum Download:

<https://www.uni-frankfurt.de/170901495>

Die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen zeigen Kerne kultivierter menschlicher Zellen: Links ist das Protein TDP 43 (grün) sichtbar verteilt im Zellkern gemeinsam mit Kernkörperchen (rot), die als Reparaturwerkstätten fungieren. Ist durch Stress oder Mutationen geschädigtes TDP-43 mit SUMO-Proteinen gekoppelt (rechtes Bild), wird es zu den Kernkörperchen transportiert (Pfeile) und so vor Verklumpung geschützt (Aufnahme: Dr. Jan Keiten-Schmitz).

#### contact for scientific information:

Goethe-Universität Frankfurt  
Institut für Biochemie II

Prof. Dr. Stefan Müller  
Gruppenleiter SUMO Signaling  
+49 (0)69 6301-83647  
[ste.mueller@em.uni-frankfurt.de](mailto:ste.mueller@em.uni-frankfurt.de)  
<https://biochem2.com/people/mueller-stefan>

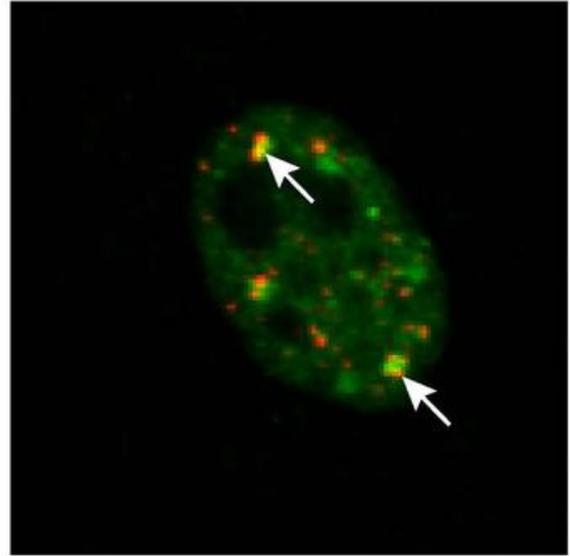
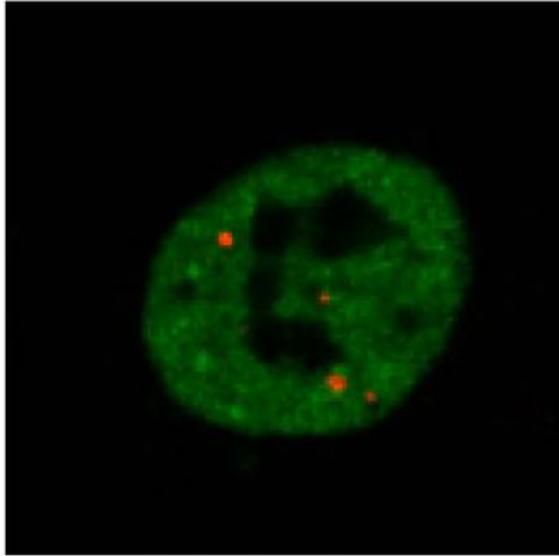
Dr. Jan Keiten-Schmitz  
Tel. +49 (0)69 6301-6698  
[keiten-schmitz@em.uni-frankfurt.de](mailto:keiten-schmitz@em.uni-frankfurt.de)  
<https://biochem2.com/people/keiten-schmitz-jan>

Bluesky: [@goetheuni.bsky.social](https://bsky.app/profile/goetheuni.bsky.social) [@ibc2-gu.bsky.social](https://bsky.app/profile/ibc2-gu.bsky.social)  
Linkedin: [@Goethe-Universität Frankfurt](https://www.linkedin.com/company/goethe-universitaet-frankfurt)

#### Original publication:

Kristina Wagner, Jan Keiten-Schmitz, Bikash Adhikari, Upayan Patra, Koraljka Husnjak, François McNicoll, Dorothee Dormann, Michaela Müller-McNicoll, Georg Tascher, Elmar Wolf and Stefan Müller: Induced proximity to PML protects TDP-43 from aggregation via SUMO–ubiquitin networks. *Nature Chemical Biology* (2025), 10.1038/s41589-025-01886-4.

<https://www.nature.com/articles/s41589-025-01886-4>



Die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen zeigen Kerne kultivierter menschlicher Zellen: Links ist das Protein TDP 43 (grün) sichtbar verteilt im Zellkern gemeinsam mit Kernkörperchen (rot), die als Reparaturwerkstätten fungieren. Ist durch Stress oder Muta  
Dr. Jan Keiten-Schmitz