

ALS-Grundlagenforschung

aktuelle Entwicklungen

ALS-Tag an der Charité 2018
Christopher Secker



Hilfe für ALS-krank Menschen

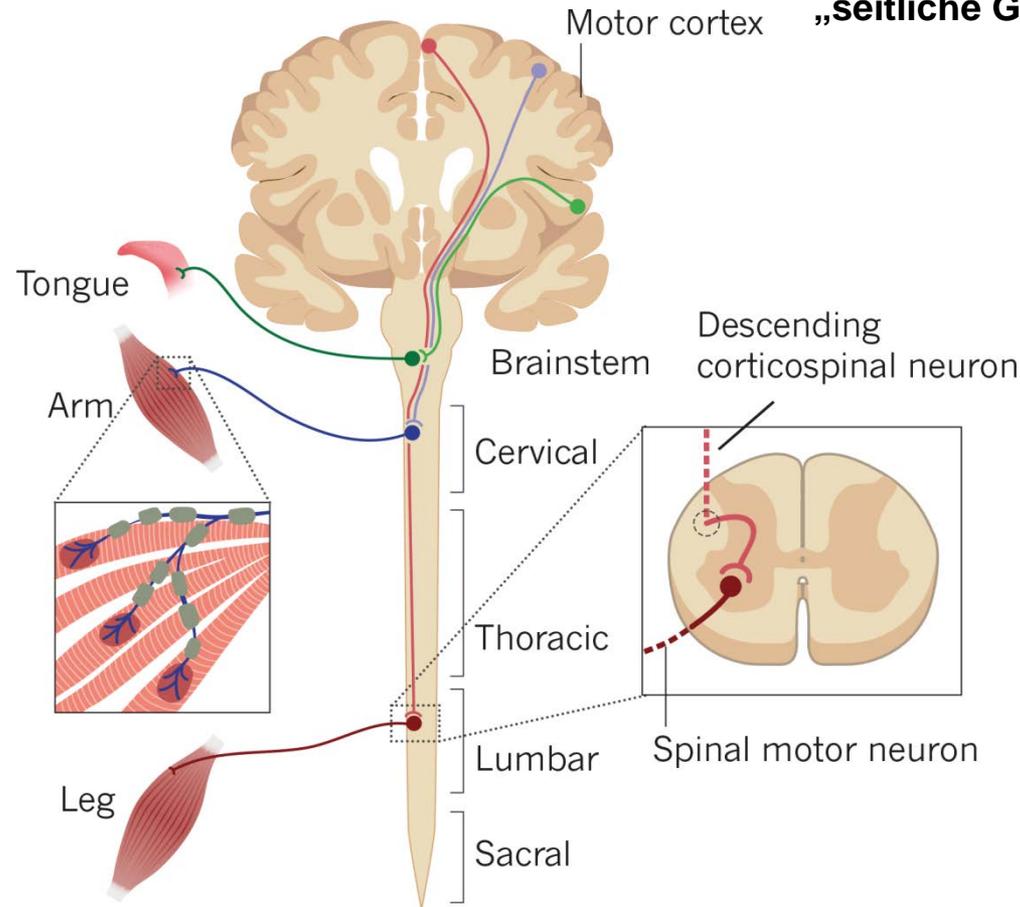
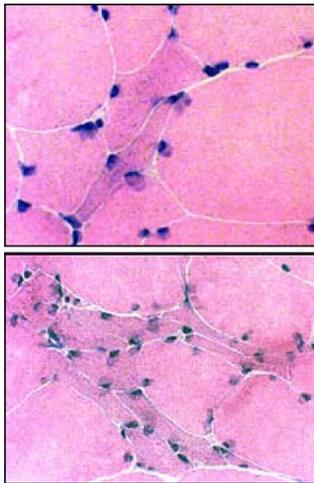


MDC MAX-DELBRÜCK-CENTRUM
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

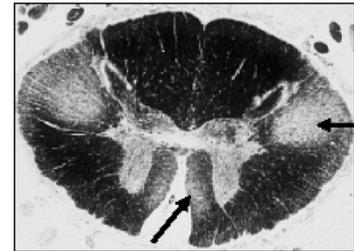


Charakteristische Schädigung des 1. und 2. Motoneurons

A-myotrophie (Myo-trophie):
„Muskelschwund“



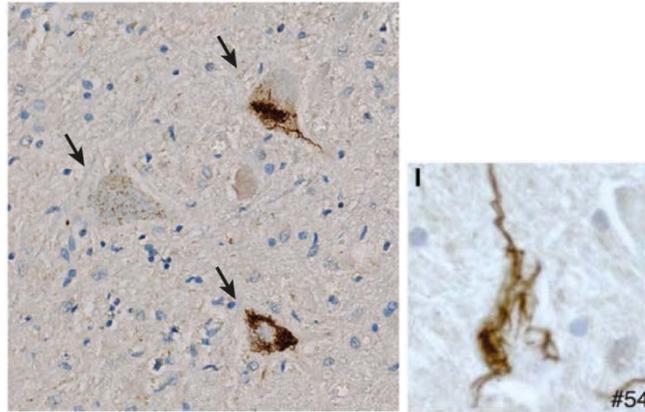
Lateral-sklerose:
„seitliche Gewebeverhärtung“



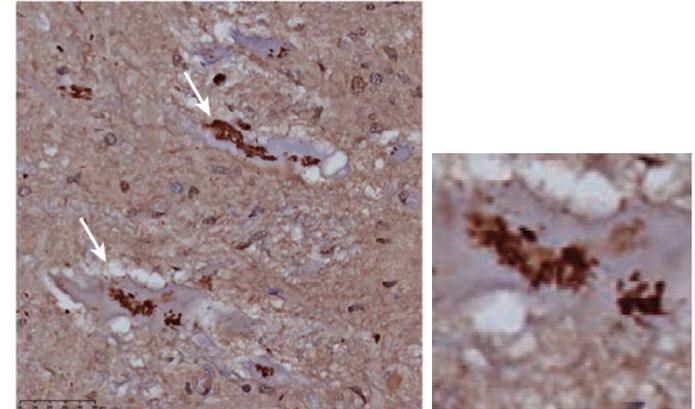
Neuronale Proteineinschlüsse in betroffenen Zellen bei der ALS

Gene
Frequent
C9orf72*
FUS*
SOD1*
TARDBP**
Less frequent
ALS2*, CHMP2B*, UNC13A ⁵ and VAPB*
ANG*, ATXN2, SETX*, ELP3 ⁵
HNRNPA1/A2/B1 and MATR3
C21ORF2 and NEK1
CCNF, FIG4, OPTN*, SIGMAR1, SQSTM1, UBQLN2*, TBK1* and VCP*
CHCHD10
DAO
DCTN1, NEFH, PRPH, TUBA4A, SPG11* and PFN1*
GLE1

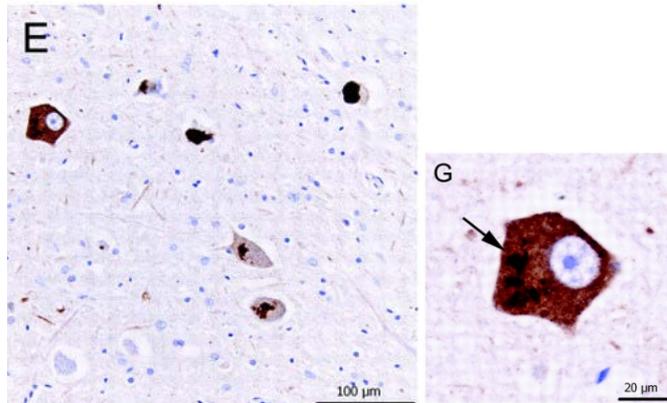
TDP-43



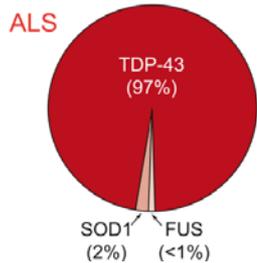
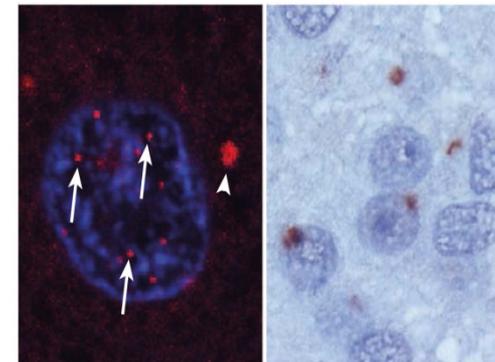
SOD1



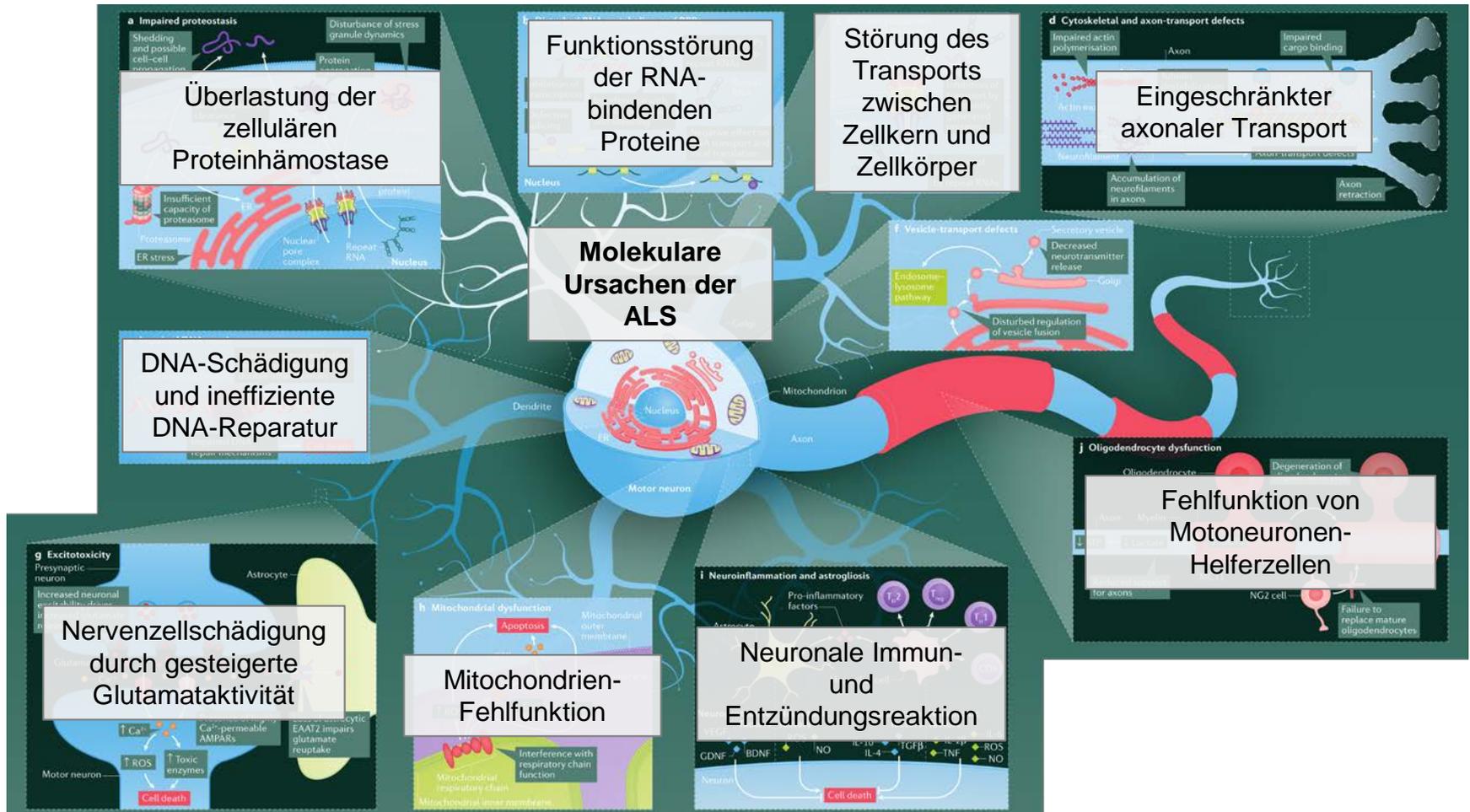
FUS



C9orf72 RNA und Dipeptide



Potentielle Ursachen der ALS auf zellulärer Ebene



Axonaler Transport: Funktionsverlust des Motorproteins Kinesin (KIF5A)

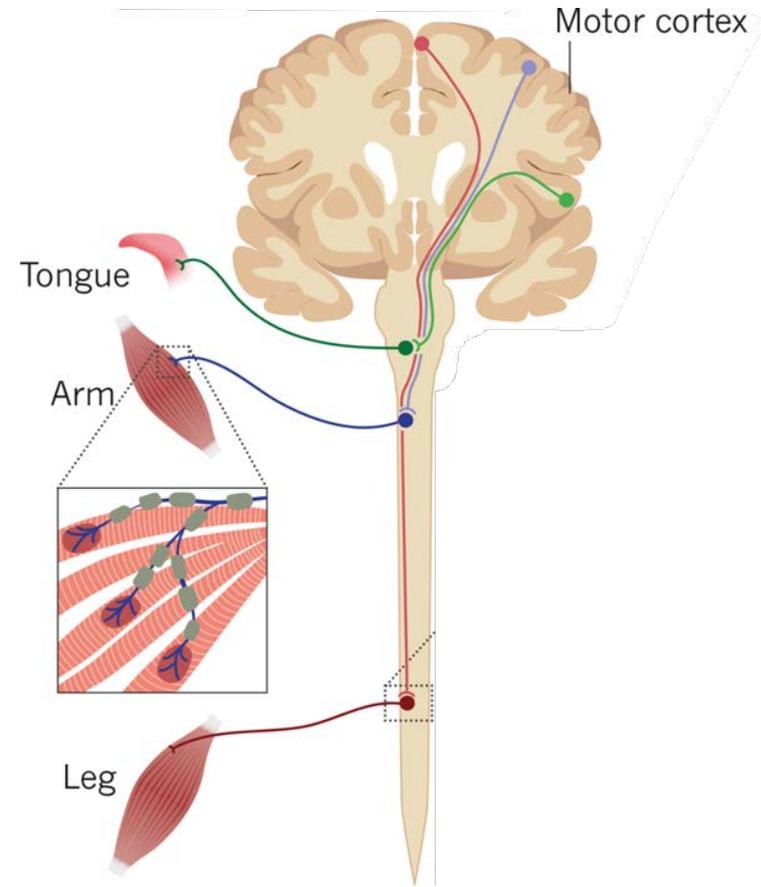
doi:10.1093/brain/awx370

BRAIN 2018; 141; 688–697 | 688

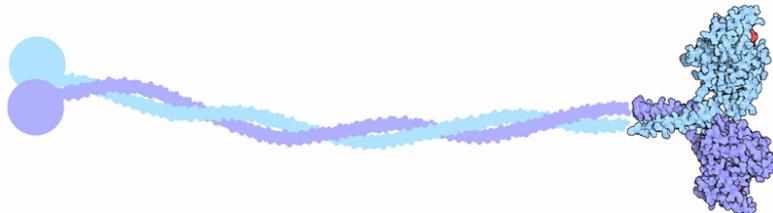
BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Hot-spot *KIF5A* mutations cause familial ALS

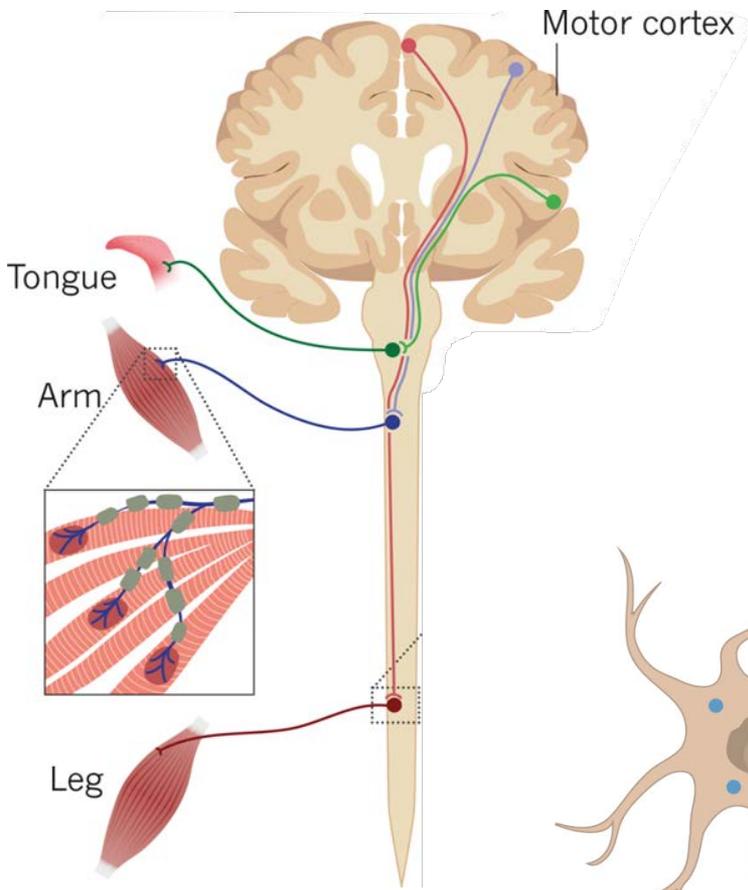
David Brenner,¹ Rüstem Yilmaz,¹ Kathrin Müller,¹ Torsten Grehl,² Susanne Petri,³ Thomas Meyer,⁴ Julian Grosskreutz,⁵ Patrick Weydt,^{1,6} Wolfgang Ruf,¹ Berthold Schrank,¹⁴ Berit Jordan,¹⁵ Antje Knehr,¹ Kornelia Günther,¹ Annemarie Hübers,¹ Daniel Zeller,¹⁶ The German ALS network MND-NET,^{*} Christian Kubisch,^{17,18} Sibylle Jablonka,¹⁹ Michael Sendtner,¹⁹ Thomas Klopstock,^{20,21,22} Mamede de Carvalho,^{8,23} Anne Sperfeld,¹⁵ Guntram Borck,¹⁷ Alexander E. Volk,^{17,18} Johannes Dorst,¹ Joachim Weis,¹⁰ Markus Otto,¹ Joachim Schuster,¹ Kelly Del Tredici,¹ Heiko Braak,¹ Karin M. Danzer,¹ Axel Freischmidt,¹ Thomas Meitinger,^{24,25} Tim M. Strom,^{24,25} Albert C. Ludolph,¹ Peter M. Andersen^{1,9} and Jochen H. Weishaupt¹



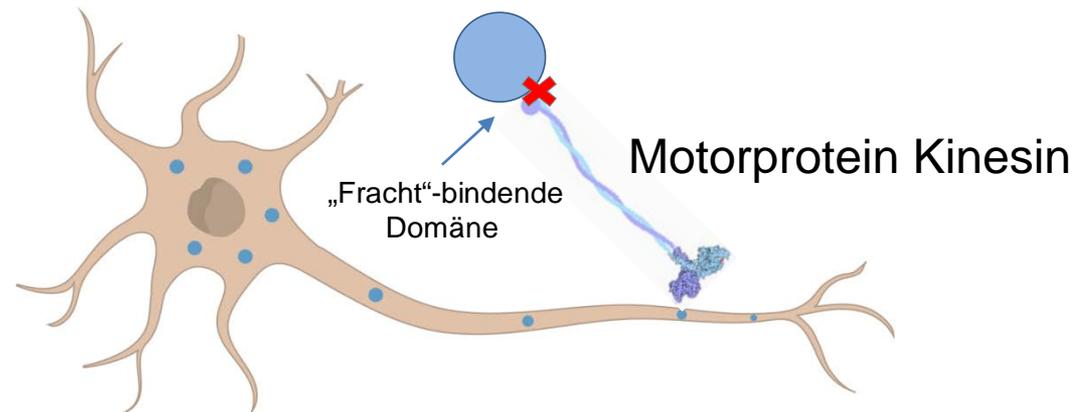
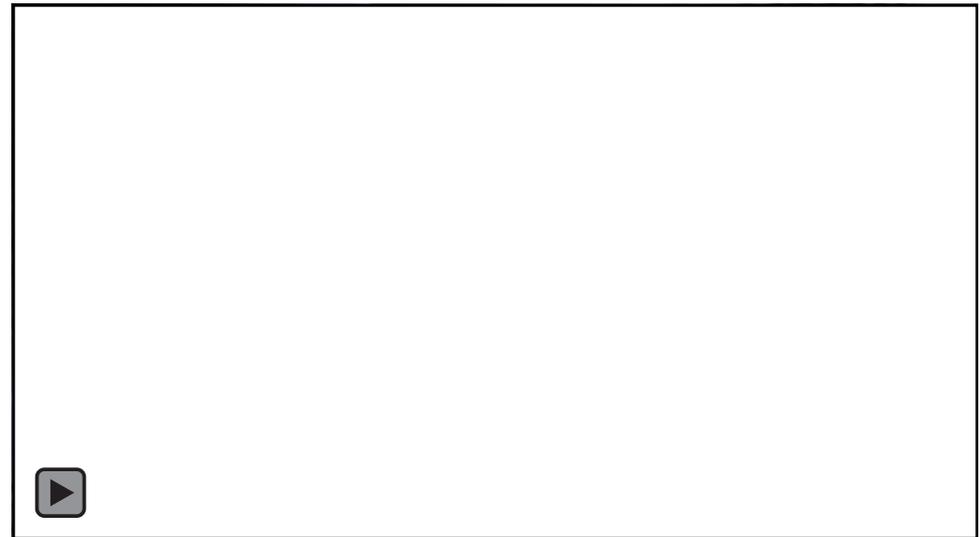
Genetische Analysen von >400 ALS Patienten und >6000 nicht betroffenen Individuen identifiziert *KIF5A* als ALS-assoziiertes Gen



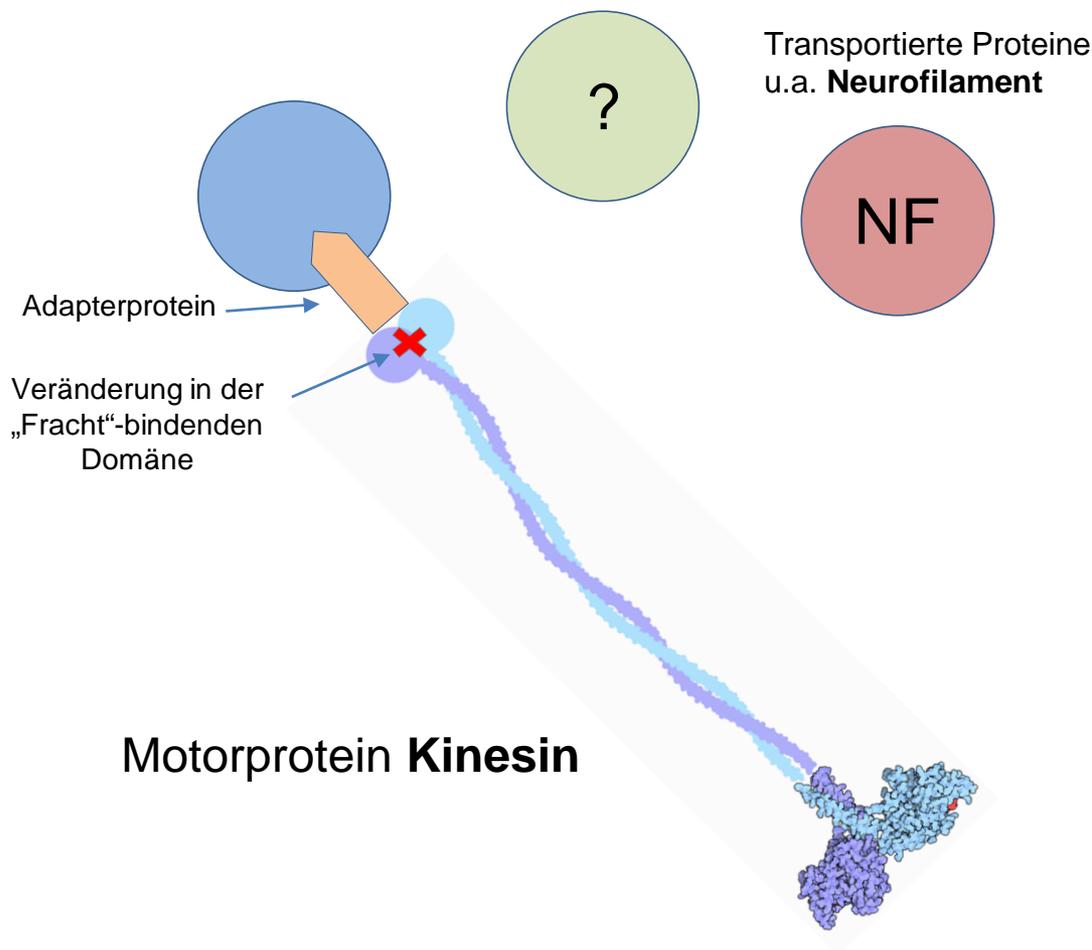
Eingeschränkter Transport entlang der Nervenzellfortsätze



Taylor JP et al., 2016

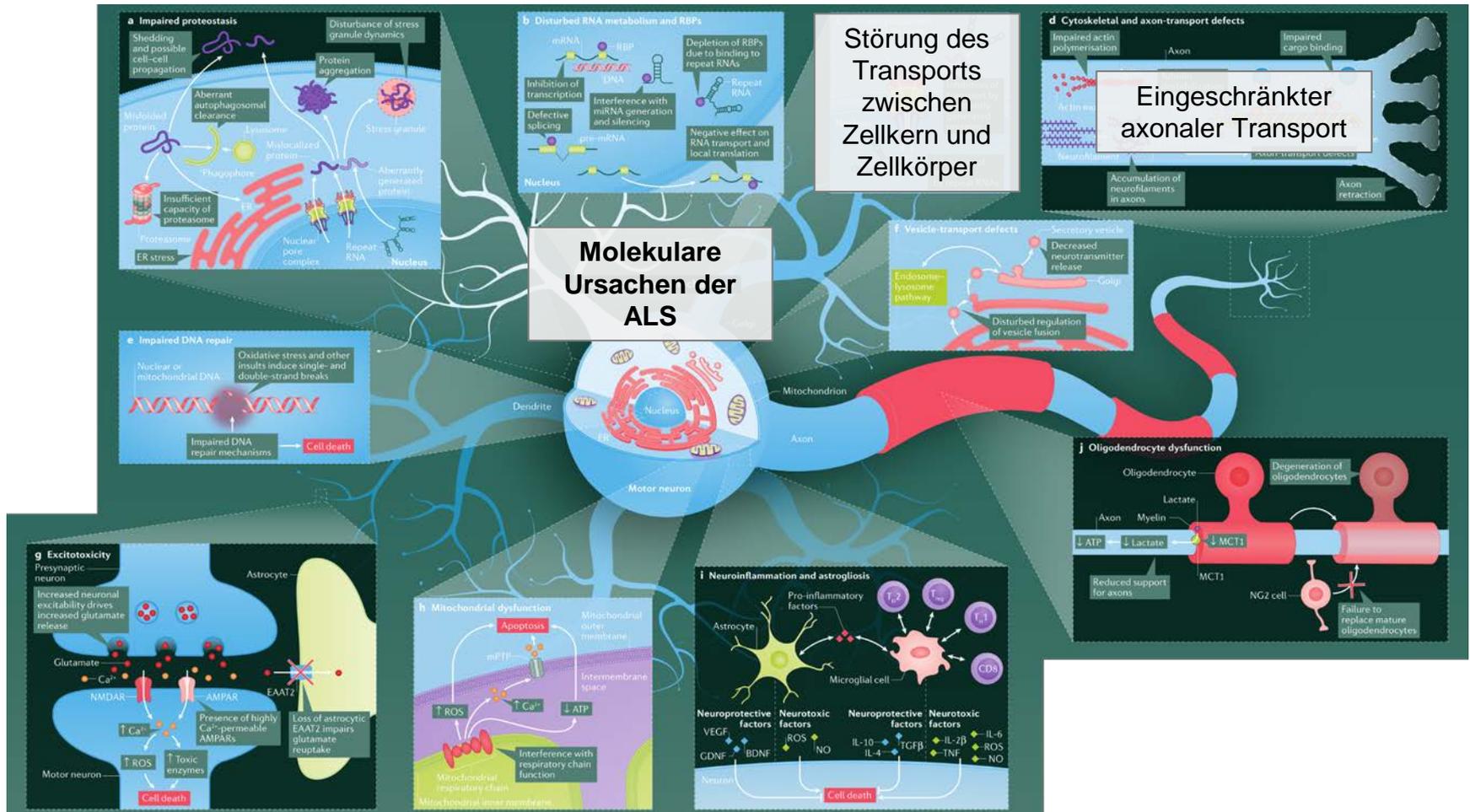


Wie wirken sich diese Veränderungen auf den Transport aus?

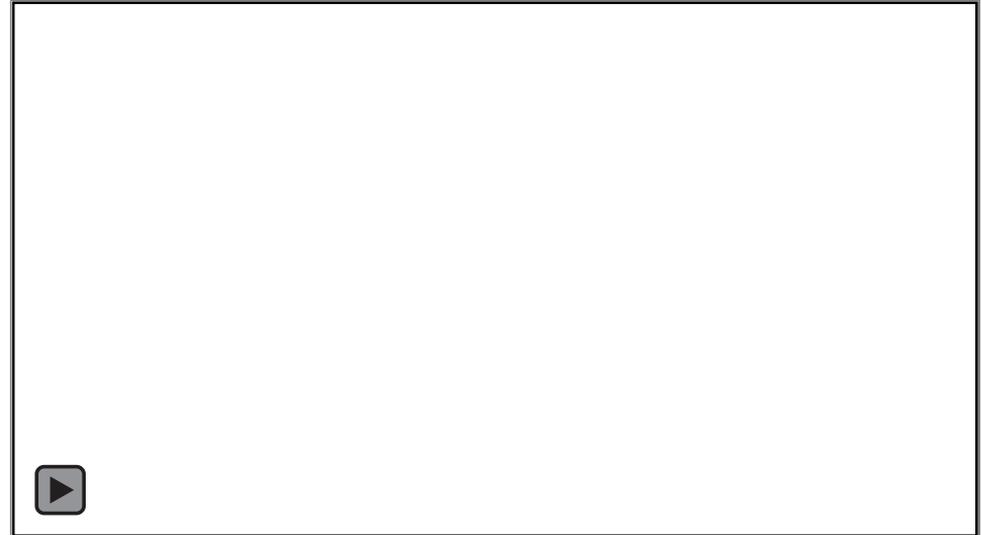
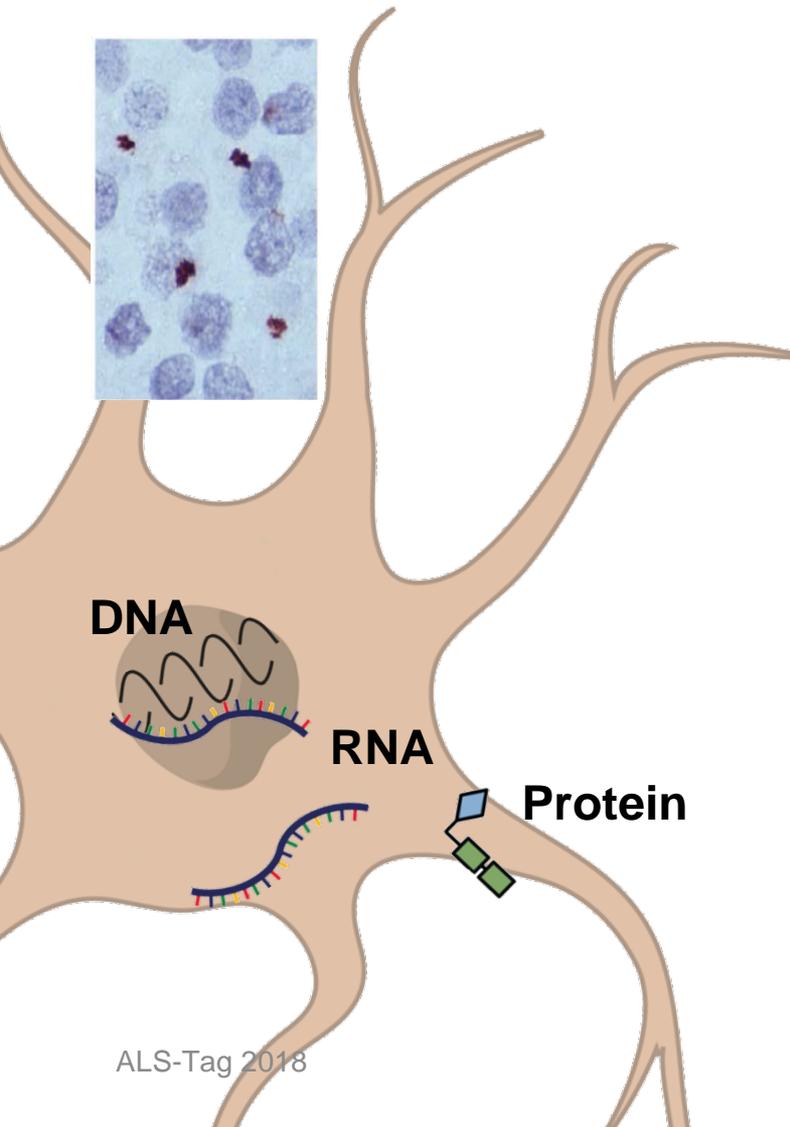


- Welche Bausteine/Proteine/RNA Moleküle werden transportiert?
- Wie wirken sich die Veränderungen bei ALS Patienten auf die Bindung an Kinesin aus?
- Wie kann dem entgegengewirkt werden?

Potentielle Ursachen der ALS auf zellulärer Ebene



Veränderungen ALS-assoziierter Proteine verhindern deren Transport



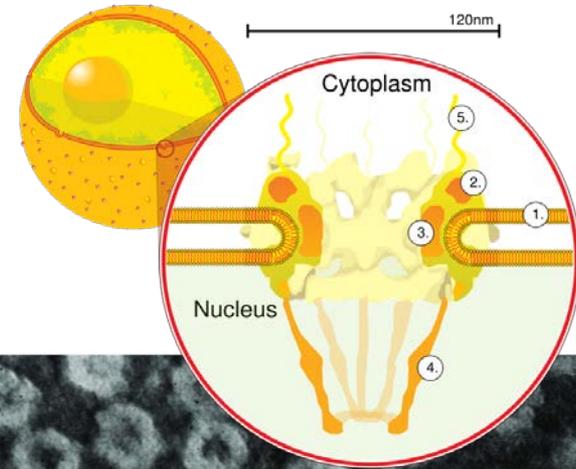
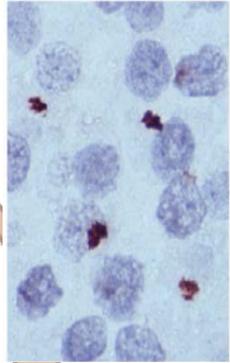
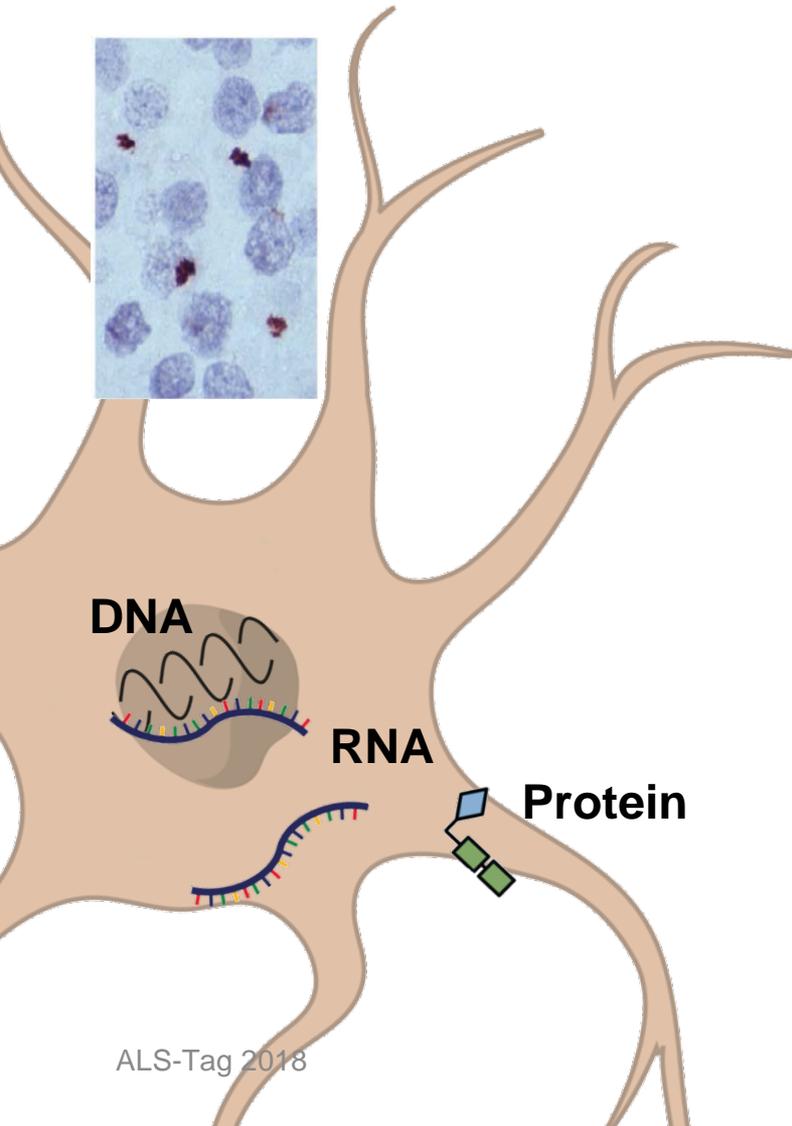
Animation: BiozentrumBasel



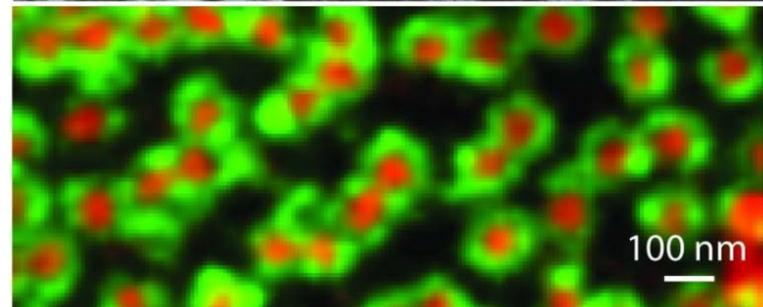
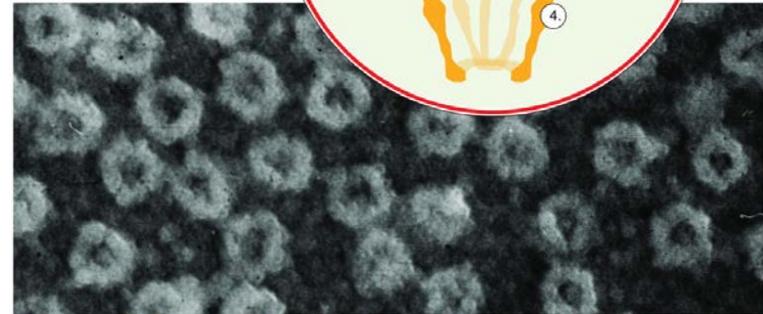
ALS-assozierte Veränderungen im FUS Protein verhindern den Import in den Zellkern

→ Proteinakkumulation im Zellkörper

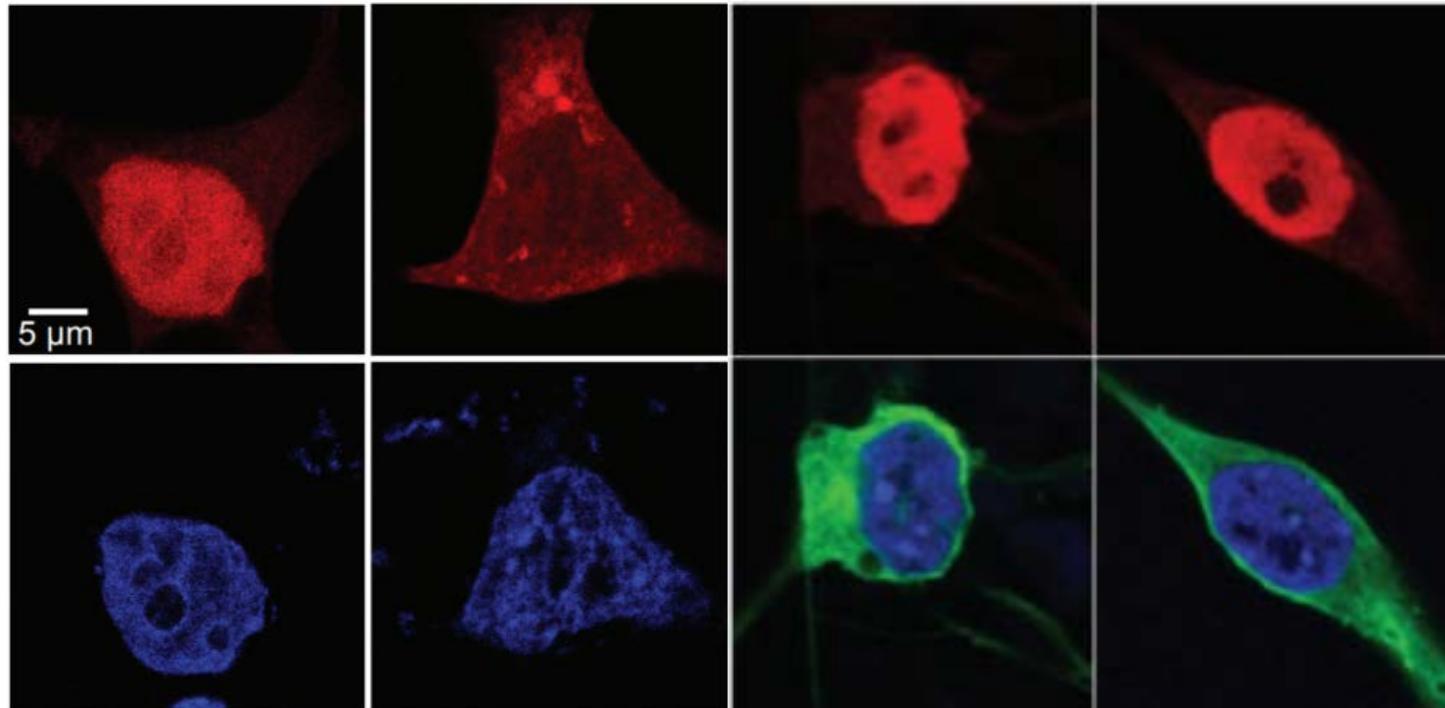
Akkumulierte Proteine stören die Funktion der Zellkernporen



R. S. Shaw



Wiederherstellung des Transports zwischen Zellkern- und Zellkörper



Zhang K. et al., 2018

Normalzustand

Import durch die Kernpore möglich

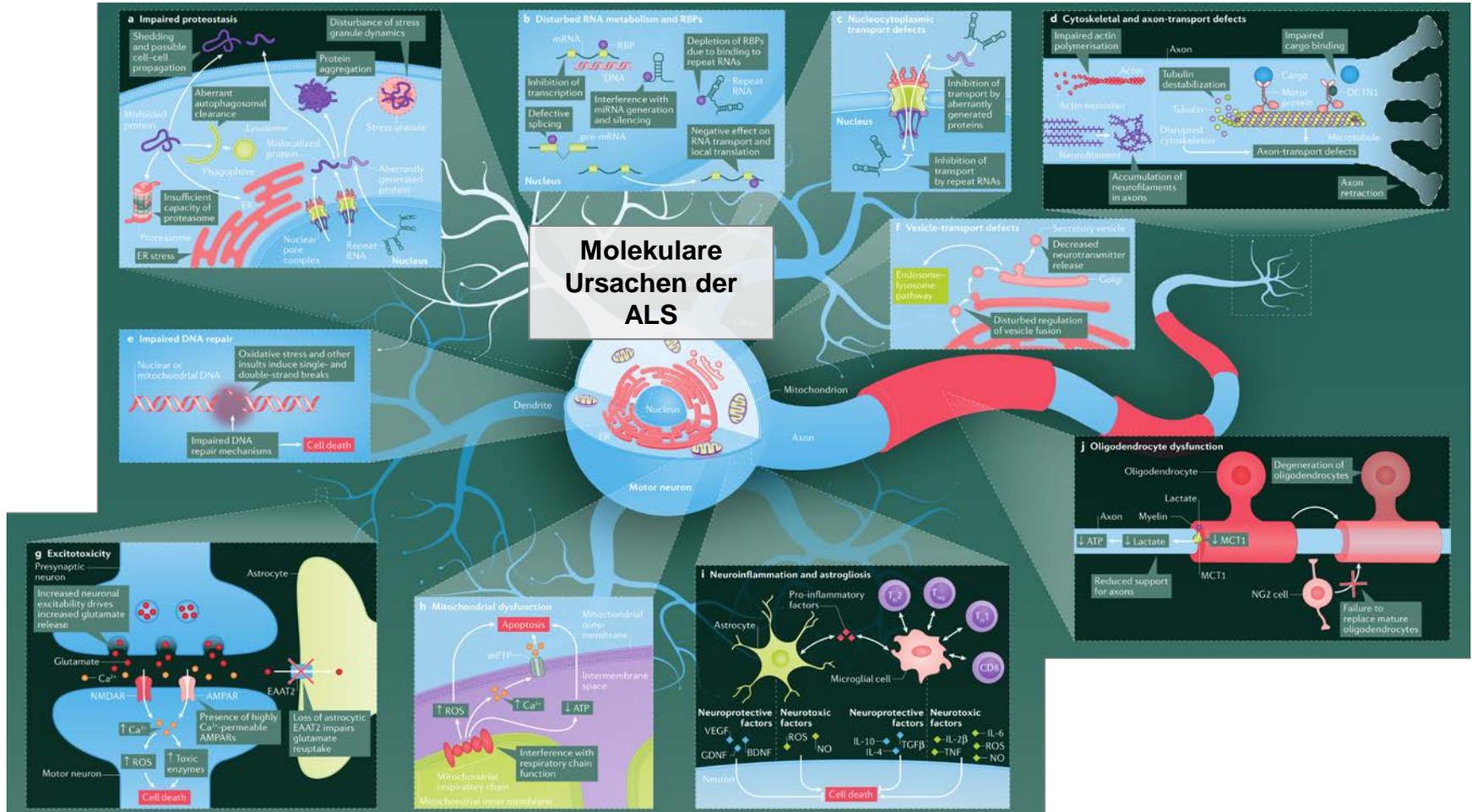
ALS-„Zellmodell“

Akkumulation der Proteine außerhalb des Zellkerns

Behandlung mit Wirkstoffkandidaten

Transport zwischen Zellkörper und Zellkern (teilweise) wiederhergestellt

Potentielle Ursachen der ALS auf zellulärer Ebene



ALS-Forschung ist Teamarbeit



**CharitéCentrum für
Neurologie,
Neurochirurgie und
Psychiatrie**

Prof. Dr. Matthias Endres
Prof. Dr. Thomas Meyer
PD Dr. Harald Prüss, AG Prüss
Team der ALS Ambulanz

The logo for the Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC). It consists of a blue rectangular background. On the left, the letters 'MDC' are written in a large, white, bold, sans-serif font. To the right of 'MDC', the full name of the center is written in a smaller, white, sans-serif font, stacked in three lines: 'MAX-DELBROCK-CENTRUM', 'FÜR MOLEKULARE MEDIZIN', and 'IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT'.

**MDC - AG Wanker
,Neuroproteomics‘**

Prof. Dr. Erich Wanker
MSc. Hannah Niederlechner
BSc. Mirjam Groh
Dr. Alex Buntru
Dr. Philipp Trepte
MSc. Simona Kostova

Hilfe für ALS-krankte Menschen



**Initiative
,Hilfe für ALS-krankte
Menschen‘**

Dr. Martin Herrenknecht

Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!