

Förderprojekt „Krankheitsmechanismen autosomal-rezessiver HSPs - Axon-spezifische Transkriptom- und Proteomanalyse in humanen Neuronen“



Prof. Dr. Ludger Schöls

Dr. Stefan Hauser

Dr. Julian Alecu

Neurologische Klinik und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Hoppe-Seyler Str. 3

72076 Tübingen

Das neue Förderprojekt am Universitätsklinikum Tübingen untersucht krankheitsrelevante Prozesse in Nervenzellausläufern bei drei häufigen autosomal-rezessiven HSPs: SPG7, SPG11 und SPG15. Im Mittelpunkt steht die Frage, welche molekularen Veränderungen in den langen Nervenzellausläufern – den sogenannten Axonen – stattfinden, die bei der HSP besonders früh und stark betroffen sind.

Bei der HSP kommt es durch genetische Veränderungen zu einer fortschreitenden Schädigung dieser Axone. Sie sind entscheidend für die Kommunikation zwischen Nervenzellen und damit auch für die Steuerung von Bewegungen. Wird diese Funktion gestört, führt dies zu den typischen Symptomen der HSP, einer Spastik und zunehmenden Gangstörung. Obwohl inzwischen viele genetische Ursachen der Erkrankung bekannt sind, ist bislang nur unzureichend verstanden, was genau in den Axonen passiert und letztlich zum Funktionsverlust der Nervenzellen führt.

Genau hier setzt das vorliegende Projekt an. Die Tübinger Forscher nutzen moderne Stammzelltechnologien, um menschliche Nervenzellen im Labor herzustellen, die die SPG7, SPG11 und SPG15-typischen genetischen Veränderungen aufweisen. In einem speziell entwickelten System können anschließend Axone und Zellkörper voneinander

getrennt untersucht werden. Dadurch wird es erstmals möglich, krankheitsrelevante Prozesse direkt im Axon zu analysieren.

Mithilfe modernster molekularer Methoden werden sowohl die Aktivität von Genen als auch die Konzentration von Proteinen in den Axonen bestimmt. Diese Analysen ermöglichen einen detaillierten Einblick in die frühen Veränderungen, die im Verlauf der Erkrankung auftreten.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, zentrale Krankheitsmechanismen besser zu verstehen.

Gleichzeitig können daraus neue Ansatzpunkte für Therapien entwickelt werden.

Der Projekt hat eine Laufzeit von zwei Jahren.

Die Arbeiten werden am Universitätsklinikum Tübingen in den Arbeitsgruppen von Dr. Stefan Hauser und Prof. Dr. Ludger Schöls primär von Dr. Julian Alecu durchgeführt.