

**Bitte Sperrfrist beachten: Sonntag 10. März, 19:00 Uhr**

10. März 2013

## **Mutiertes Gen lässt Nervenzellen sterben**

*Forscher identifizieren neuen Mechanismus für Entstehung unheilbarer Nervenkrankheit*

Der britische Astrophysiker Stephen Hawking ist der wohl bekannteste Patient mit der Diagnose amyotrophe Lateralsklerose (ALS), auch bekannt als Lou-Gehring-Syndrom, einer fortschreitenden Erkrankung des Nervensystems, die unweigerlich zum Abbau der Körpermuskulatur und in fast allen Fällen zum Tod führt. Forscher am Wiener Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) haben nun einen völlig neuen Mechanismus für die Entstehung von Erkrankungen der Motoneuronen identifiziert. Ihre Erkenntnisse könnten der Grundstein zur Entwicklung möglicher Therapien für diese bisher unheilbaren Erkrankungen sein.

### **Genfunktion erstmals im lebenden Organismus nachgewiesen**

Die IMBA Wissenschaftler rund um Josef Penninger und Javier Martinez haben in Zusammenarbeit mit einer internationalen Forschergruppe einen völlig neuen, fundamentalen Mechanismus entdeckt, wie sogenannte Motoneuronen – Nervenzellen, die für die Reizweiterleitung und Stimulierung der Muskulatur verantwortlich sind, absterben. Der Verlust dieser Motoneuronen in Mäusen, welche eine genetische Mutation in einem Gen namens CLP11 haben, führt zu schweren, fortschreitenden Muskellähmungen und eventuell zum Tod.

„Wir arbeiten seit langer Zeit daran, die Funktion des CLP1 Gens in einem lebenden Organismus aufzuklären. Um dies zu tun, entwickelten wir Mausmodelle, in denen die Funktion von CLP1 genetisch inaktiviert wurde. Völlig unerwartet haben wir entdeckt, dass eine Inaktivierung von CLP1 Zellen anfälliger für oxidativen Stress<sup>2</sup> macht, was zu einer erhöhten Aktivität des Proteins p533 und in Folge zur unwiderruflichen Zerstörung von Motoneuronen führt“, erklärt Toshikatsu Hanada, Postdoc bei Josef Penninger und, gemeinsam mit Stefan Weitzer, Erstautor der Studie.

### **Stephen Hawking als berühmtester Patient**

Erkrankungen der Motoneuronen (Motor Neuron Diseases-MNDs), wie amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder spinale Muskelatrophie (SMA), sind chronische Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Dabei kommt es zu einer Schädigung der motorischen Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark. Die Nerven regen die Muskeln nicht mehr zur Bewegung an. Der Abbau der Nervenzellen äußert sich in erster Linie als Muskelschwäche und Muskelschwund, sowie in Schluck- und Sprachproblemen. Stephen Hawking erhielt die Diagnose bereits vor 50 Jahren. Aber nicht alle Patienten mit ALS leben so lange mit der Erkrankung. Für ALS Patienten gibt es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten. Fast alle Patienten sterben nach einigen Jahren an einer Lähmung der Atemmuskulatur.

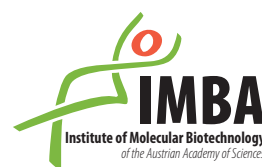
### **Völlig neuer Krankheitsmechanismus**

Die Wissenschaftler rund um den IMBA Gruppenleiter und Mitautor der Studie Javier Martinez sind Spezialisten auf dem Gebiet der Erforschung von Ribonukleinsäure (RNA) und hatten in einer früheren Studie das Gen CLP1 entdeckt (publiziert in Nature 2007). Die genaue Funktion von CLP1 in RNA Biologie war bisher unklar. „Durch die Inaktivierung von CLP1 haben wir eine bis dato unbekannte RNA Spezies entdeckt“, beschreibt Javier Martinez die wissenschaftliche Relevanz der Arbeit. „Die Ansammlung dieser RNA ist eine Folge von erhöhtem oxidativen Stress in der Zelle. Wir betrachten dies als einen Auslöser für den Abbau der motorischen Nervenzellen, wie er bei ALS und anderen Nervenkrankheiten vorkommt. Unsere Erkenntnisse beschreiben dadurch einen völlig neuen Entstehungsmechanismus neuronaler Erkrankungen.“



**ÖAW**

Österreichische Akademie  
der Wissenschaften



## ***Bahnbrechende Erkenntnis für Erkrankungsentstehungen***

Josef Penninger, wissenschaftlicher Direktor am IMBA und Mitautor der Studie, ist von der Erkenntnis seiner Forscher begeistert: „Die Rolle von CLP1 bei der Entstehung von Erkrankungen der Motoneuronen stellt ein völlig neues Prinzip dar, wie Erkenntnisse aus der RNA Forschung bisher unbekannte biologische Reaktionen auf oxidativen Stress aufdecken können. Fast alle genetischen Mutationen, die bisher in ALS Patienten gefunden wurden, betreffen entweder den RNA Metabolismus oder oxidativen Stress. Unsere Arbeit könnte den langgesuchten ‚Missing Link‘ entdeckt haben, wie diese beiden biologischen Systeme kommunizieren und bei Veränderungen unheilbare Erkrankungen wie ALS auslösen“.

Stefan Weitzer sieht in den Ergebnissen großes Potenzial für die Zukunft: „Wir haben einen neuartigen Mechanismus entdeckt, der zu neuronalem Zellsterben führt. Möglicherweise kann man dieses Prinzip auch in anderen Krankheiten finden und mit den gewonnenen Erkenntnissen die Entwicklung von Therapien für bisher unheilbare Erkrankungen vorantreiben. In unserer Arbeit beschreiben wir auch, dass das Protein p53 den Verlust von Motoneuronen reguliert. Eine Inaktivierung von p53 rettet CLP1-mutierte Mäuse vor dem sicheren Tod“. Gelingt es, diese Erkenntnis auf Menschen zu übertragen, hätten die Forscher eventuell einen Therapieansatz entdeckt, um ALS und ähnliche Erkrankungen zu heilen. Dazu brauche es zukünftig aber noch zusätzliche Studien, betonen die Autoren.

Die Studie entstand in Zusammenarbeit mit Forschergruppen der Medizinischen Universitäten Wien und Innsbruck, des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, der Harvard Medical School, des Harvard Stem Cell Instituts, des Boston Children's und Massachusetts General Hospitals, der Keio University School of Medicine (Tokyo), der Oita Universität (Japan) und des Weizmann Institute of Science in Rehovot (Israel). Ein besonderer Dank geht an Ruth Herbst vom Zentrum für Hirnforschung der Medizinischen Universität Wien.

Die Arbeit „CLP1 links tRNA metabolism to progressive motor-neuron loss“ wurde heute, am 10. März 2013, als Full Article

in „Nature“ online publiziert. DOI: 10.1038/nature11923

## ***Erklärungen:***

- 1) CLP1: = Cleavage and Polyadenylation Factor 1; Eine Kinase (Enzym – zuständig für die Weiterleitung von Signalen in Zellen), die für den Anhang von Phosphatresten an transfer RNAs (Schnittstellen zwischen Erbgut und Proteinen) verantwortlich ist.
- 2) oxidativer Stress: Führt zu einer Schädigung der Zellen und des Erbguts und ist an Alterungsprozessen beteiligt. Die normale Reparatur- und Entgiftungsfunktion der Zellen wird überfordert.
- 3) p53: Ein Protein, das in vielen Typen von entarteten Zellen (z.B. bei Krebs) mutiert ist. Es spielt eine Rolle im Bremsen des Zellzyklus und beim Einleiten des Zelltodes.

## ***Toshikatsu Hanada***

absolvierte sein Doktorat in Medizin an der Oita Universität (Japan) und forschte einige Jahre an der Kyushu Universität in Japan im Gebiet der Immunologie. 2005 begann er als Postdoc im Labor von Josef Penninger, wo er biologische Modelle zur Erforschung von Krankheiten entwickelt. Seit 2012 arbeitet er als Associate Professor an der Kyoto Universität (Japan).

## ***Stefan Weitzer***

hat Mikrobiologie an der Universität Wien studiert. Im Zuge seiner Dissertation forschte er am Cancer Research UK (CRUK) in London an biochemischen Fragestellungen auf dem Gebiet der Chromosomenbiologie. Seit 2004 arbeitet er als Postdoc am IMBA in der Arbeitsgruppe von Javier Martinez an der Aufklärung von Funktionsweisen von RNA prozessierenden Proteinen.

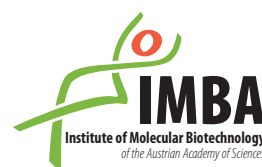
## ***Javier Martinez***

1965 in Argentinien geboren, promovierte in Buenos Aires in Biologie und forschte danach an der Universität Uppsala in Schweden, am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen sowie an der Rockefeller University in New York. Seit Mai 2004 ist er Gruppenleiter am IMBA. Sein Spezialgebiet ist die biochemische und biologische Erforschung von RNA in Säugetierzellen.



**OAW**

Österreichische Akademie  
der Wissenschaften



# IMBA Presseinformation

## **Josef Penninger**

Der österreichische Genetiker forscht auf dem Gebiet der Molekularen Medizin und ist seit 2002 wissenschaftlicher Direktor am IMBA in Wien. Zu Penninger's Forschungsleistungen zählen bahnbrechende Erkenntnisse über die molekulare Basis von Knochenschwund und Brustkrebs, sowie die Erforschung von Autoimmunkrankheiten und Herz- und Lungenerkrankungen. Penninger ist Autor und Mitautor von mehr als 380 wissenschaftlichen Arbeiten, von denen eine große Zahl in führenden Journalen wie „Nature“ und „Science“ publiziert wurde. Zu seinen wichtigsten Auszeichnungen zählen der Descartes-Preis als höchster Wissenschafts-Preis der EU, der Ernst Jung-Preis für medizinische Spitzenforschung, die Carus-Medaille der Deutschen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der ERC Advanced Grant. Außerdem erhielt Penninger vor Kurzem den mit 7.4 Mill \$ dotierten Innovator Award für Brustkrebsforschung aus den USA.

## **IMBA:**

Das IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie ist ein international anerkanntes Forschungsinstitut mit dem Ziel, molekulare Prozesse in Zellen und Organismen zu erforschen und Ursachen für die Entstehung humaner Erkrankungen aufzuklären. Unabhängige wissenschaftliche Arbeitsgruppen arbeiten an biologischen Fragestellungen aus den Bereichen Zellteilung, Zellbewegung, RNA-Interferenz und Epigenetik, ebenso wie an unmittelbaren medizinischen Fragestellungen aus den Gebieten Onkologie, Stammzellforschung und Immunologie. Das IMBA ist eine 100% Tochtergesellschaft der ÖAW. [www.imba.oeaw.ac.at](http://www.imba.oeaw.ac.at)

## **ÖAW:**

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW) ist die führende Trägerin außeruniversitärer akademischer Forschung in Österreich. Die mehr als 60 Forschungseinrichtungen betreiben anwendungsorientierte Grundlagenforschung in gesellschaftlich relevanten Gebieten der Natur-, Lebens- und Technikwissenschaften sowie der Geistes-, Sozial- und Kulturwissenschaften. [www.oeaw.ac.at](http://www.oeaw.ac.at)

## **Pressefotos zum Download:**

<http://de.imba.oeaw.ac.at/Presse-Foto>

## **Rückfragehinweis:**

DI (FH) Elena Bertolini, MA  
Communications Manager  
Dr. Bohr-Gasse 3  
1030 Wien  
Tel: +43 (1) 797 30-3824  
[elena.bertolini@imba.oeaw.ac.at](mailto:elena.bertolini@imba.oeaw.ac.at)

## **Wissenschaftlicher Kontakt:**

Stefan Weitzer, PhD (Group Martinez)  
Dr. Bohr-Gasse 3  
1030 Wien  
Tel.: +43 (1) 790 44 - 4858  
[Stefan.weitzer@imba.oeaw.ac.at](mailto:Stefan.weitzer@imba.oeaw.ac.at)



**ÖAW**

Österreichische Akademie  
der Wissenschaften

