

Edaravone reduziert die Akkumulation von TDP-43 und modifiziert die pathologische Genexpression im ALS-Zellkulturmodell

Der freie Radikalfänger Edaravone ist für die Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zugelassen, wobei der genaue Wirkmechanismus bis dato nicht bekannt ist. Die folgende Arbeit von Mikuriya et al.¹ liefert entscheidende neue Erkenntnisse zum möglichen Wirkmechanismus des Arzneimittels.

Die Pathogenese der ALS wird von einer Reihe genetischer, epigenetischer Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst. Besonders Genmutationen wie *Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)*, *Chromosom-9-offener-Leserahmen-72 (C9orf72)*, *TAR-DNA-bindendes-Protein (TARDBP)* und *Fused-in-Sarcoma (FUS)* tragen wesentlich zur Entwicklung familiärer und sporadischer ALS bei. Für *SOD1* und *C9orf72* ist bekannt, dass sie an Stressreaktionen beteiligt sind, freie Radikale zerstören bzw. für Stressgranula essenziell sind.^{2,3} *TARDBP* ist auch bekannt für seine Rolle bei der frontotemporalen Demenz (FTD), bei der das Protein TDP-43 akkumuliert.⁴ Für ALS wurden ähnliche Ablagerungen in den Motoneuronen beschrieben.⁵ Zudem ist das Gen ebenfalls für Stressgranula und die Homöostase der Mitochondrien relevant. *FUS* ist das jüngste bekannte Gen auf dieser Liste und führt ebenfalls zu pathologischen

Ablagerungen in den Motoneuronen.^{6,7} Ob und inwiefern krankheitsmodifizierende Therapien für ALS diese pathologischen Prozesse beeinflussen, war bisher ungeklärt. Eine neue Studie des NeuroDiscovery Lab von Mitsubishi Tanabe Pharma in Cambridge/USA mit Daten aus Stammzellen, die aus dem Gewebe von ALS-Patient:innen gewonnen wurden, liefert hierzu neue Hinweise.

Antioxidative und anti-inflammatorische Eigenschaften schützen Neuronen

Bei *SOD1*-positiven Patient:innen sind Zellen durch eine hohe Vulnerabilität gegenüber oxidativem Stress gekennzeichnet. Hier zeigt Edaravone signifikante Neuroprotektion durch antioxidative und anti-inflammatorische Eigenschaften. Konkret reduziert der Radikalfänger reaktive Sauer-

stoffspezies (ROS), die Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten sowie die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.

Auch in einer Patientin mit einer *TARDBP-A382T*-Mutation führte die Behandlung über 24 Stunden hinweg zu einer dosisabhängigen Erhaltung der Neuritstruktur und -länge in ALS-Zellen sowie zu einer damit einhergehenden Reduktion der Neurodegeneration. Interessanterweise wurde dieser Effekt mit dem wasserlöslichen Antioxidans Vitamin C nicht beobachtet. Die Autor:innen gehen daher davon aus, dass Edaravone zusätzliche Effekte auf die Zellen ausübt und damit die Neurodegeneration verhindert.

Edaravone korrigiert TDP-43-Fehlverlagerung

Ein wichtiges Kennzeichen in 97% der sporadischen ALS stellt die Fehlverlage-

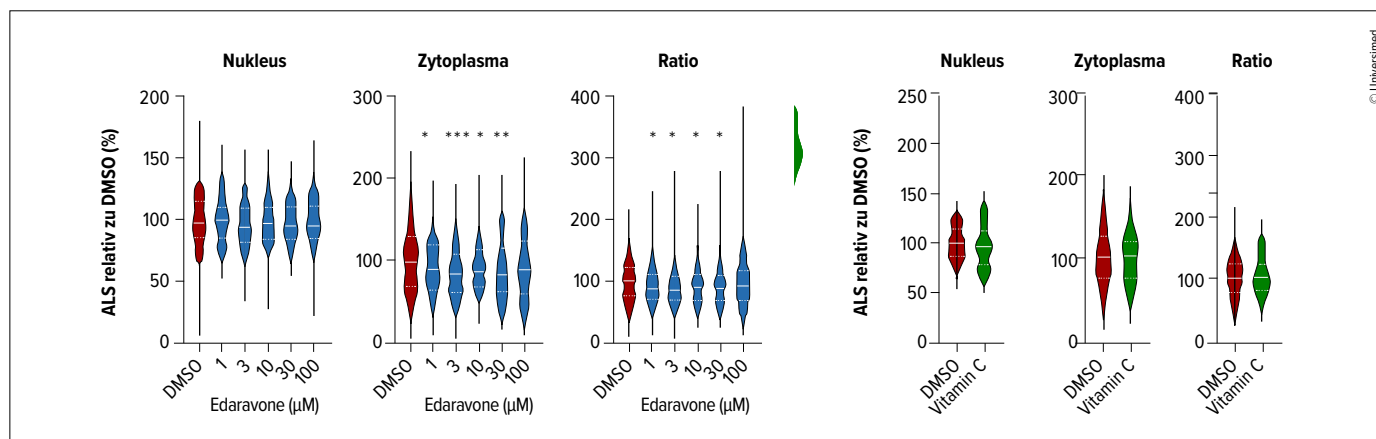


Abb. 1: Dosisabhängiger Effekt von Edaravone auf TDP-43-Fehlverlagerungen bei ALS (modifiziert nach Mikuriya et al.¹)

zung des TAR-DNA-«binding» Proteins 43 (TDP-43) dar. Dieses wird bei der Erkrankung aus dem Nukleus in das Zytoplasma transportiert, erfährt dort pathologische posttranslationale Modifikationen und aggregiert zu unlöslichen, neurotoxischen Zelleinschlüssen.

Immunhistochemische Untersuchungen an Neuronen aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSN) belegten, dass eine Behandlung mit Edaravone zu einer signifikanten Reduktion von TDP-43 im Zytoplasma und einer Normalisierung des entsprechenden Zytoplasma/Nukleus-Verhältnisses führte. Ein ähnlicher Effekt wurde bei Vitamin C nicht beobachtet, sodass dieser Mechanismus nicht über antioxidative Eigenschaften des Arzneimittels erklärt werden konnte (Abb. 1).

Edaravone modifiziert Genexpression

Um die Mechanismen der Neuroprotektion und der Korrektur der TDP-43-Fehlverlagerung aufzuklären, führten Mikuriya et al.¹ eine RNA-Sequenzierung durch, um die Genexpression vor und nach einer Edaravone-Behandlung zu evaluieren. Ein Vergleich mit historischen Genexpressionsmustern von ALS-Patient:innen lieferte dabei Hinweise, dass jene Gene, die in die oxidativen Stressantwort, den Wnt-Signalwegs, die posttranslationalen Modifikation und in das Ubiquitin-Proteasom-System involviert waren, am stärksten durch Edaravone beeinflusst wurden.

Interessanterweise werden diese Signalwege durch ein zentrales Gen namens *X-Box-bindendes-Protein-1-Gen* (*XBP1*) reguliert. Mikuriya et al.¹ fanden in ALS-iPSN signifikant höhere Expressionen von *XBP1* und seiner gespleissten Isoform (*sXBP1*) im Vergleich zu gesunden Zellen. Nach einer Behandlung mit dem Radikalfänger normalisierte sich die *XBP1*-Expression, jene der gespleissten Isoform jedoch nicht, sodass Edaravone seinen Effekt über Umwege auf *XBP1* ausüben muss. Tatsächlich zeigte ein Quervergleich der Genexpressionsmuster, dass nur Sirtuin 1 (*SIRT1*) sowohl *XBP1* als auch TDP-43 beeinflusst und wesentlich für die Deacetylierung und Deaktivierung von *sXBP1* verantwortlich ist. Die Behandlung mit Edaravone führte zu einer signifikanten Hochregulierung von *SIRT1* nach

sechs Stunden und übt so einen Effekt auf die *XBP1*-Expression aus, schlossen die Autor:innen.

Fazit

Die Studie von Mikuriya et al.¹ liefert erstmals Hinweise darauf, dass Edaravone über seine antioxidativen Eigenschaften hinaus gezielt in zentrale pathologische Mechanismen der ALS eingreift. Der Wirkstoff korrigiert die Fehlverlagerung von TDP-43 und moduliert krankheitsrelevante Genexpressionsmuster, insbesondere durch seinen Einfluss auf *sXBP1* durch die Hochregulierung von *SIRT1*. Damit eröffnet sich ein neues Verständnis des neuroprotektiven Potenzials von Edaravone bei ALS. ■

Bericht:

Dipl.-Ing. Dr. techn. Manuel Spalt-Zoidl

■03

Literatur:

- 1 Mikuriya S et al.: Edaravone mitigates TDP-43 mislocalization in human amyotrophic lateral sclerosis neurons with potential implication of the SIRT1-XBP1 pathway. *Free Radic Biol Med* 2025; 230: 283-93
- 2 Eleutherio ECA et al.: SOD1, more than just an antioxidant. *Arch Biochem Biophys* 2021; 697: 108701
- 3 Maharjan N et al.: C9ORF72 regulates stress granule formation and its deficiency impairs stress granule assembly, hypersensitizing cells to stress. *Mol Neurobiol* 2017; 54(4): 3062-77
- 4 Ho PC et al.: TDP-43 proteinopathy in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis: from pathomechanisms to therapeutic strategies. *Ageing Res Rev* 2024; 100: 102441
- 5 Rimmers J et al.: TDP-43 seeding induces cytoplasmic aggregation heterogeneity and nuclear loss of function of TDP-43. *Neuron* 2025; 113(10): 1597-1613.e8
- 6 Kwiatkowski TJ et al.: Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009; 323(5918): 1205-8
- 7 Vance C et al.: Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009; 323(5918): 1208-11