

TDP-43-Metabolism Interplay in Neurodegenerative Disorders

Ismail Gbadamosi

Abstract

Cytoplasmic aggregation and nuclear depletion of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) represent key pathological features in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Since TDP-43 is a critical regulator of RNA processing and metabolism, its dysfunction contributes to cellular stress through both loss- and gain-of-function mechanisms. Interestingly, metabolic conditions commonly linked to poor systemic health, including type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, and elevated body mass index (BMI), are associated with prolonged survival in ALS. Conversely, high levels of physical activity have been linked to increased ALS risk, suggesting a complex interplay between metabolism and TDP-43-mediated neurodegeneration.

This study systematically investigates the impact of TDP-43 dysfunction—via knockdown or M337V mutation—on cellular energy metabolism and metabolic sensing, with a focus on motor neuron vulnerability. Using NSC34 motor neuron-like cells, TDP-43 knockdown induced a hypermetabolic state characterized by increased glycolysis, oxidative phosphorylation, and ATP production, accompanied by persistent activation of AMP-activated protein kinase (AMPK). In contrast, mutant TDP-43 disrupted AMPK regulation primarily under metabolic stress, leading to prolonged AMPK activation during recovery phases. Comparative analyses in BV2 microglia and N2A neuroblastoma cells highlighted distinct cell-specific metabolic responses to TDP-43 perturbation.

To explore how systemic metabolic status influences TDP-43-associated metabolic changes, we treated TDP-43-deficient NSC34 motor neuron-like cells with serum from mice subjected to voluntary exercise (VE) or a high-fat diet (HFD), revealing a sex-dependent modulation of those metabolic alterations. Female-derived serum more strongly regulated glycolytic and mitochondrial responses in both motor neurons and microglia. Finally, integration of patient-derived transcriptomic datasets from ALS and FTLD postmortem tissues with NSC34 RNA-seq data identified both common and disease-specific metabolic dysregulation. ALS transcriptomes were enriched for lipid metabolism and insulin signaling pathways, while FTLD transcriptomes showed predominant alterations in RNA processing and translation.

Collectively, these findings demonstrate that TDP-43 dysfunction disrupts cellular metabolism in a cell-type- and context-dependent manner, with motor neurons displaying heightened vulnerability. The data further suggest that systemic metabolic states modulate TDP-43-driven metabolic stress, providing insights into potential metabolic targets for therapeutic intervention in ALS and FTLD.

Keywords: TDP-43; amyotrophic lateral sclerosis; frontotemporal lobar degeneration; energy metabolism; AMPK; motor neurons; metabolic sensing; systemic metabolism.

Streszczenie

Agregacja cytoplazmatyczna oraz zmniejszenie obecności białka wiążącego DNA TAR (TDP-43) w jądrze komórkowym stanowią kluczowe cechy patologiczne stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) oraz otępienia czołowo-skroniowego (FTLD). Ponieważ TDP-43 jest krytycznym regulatorem procesów RNA i metabolizmu, dysfunkcja TDP-43 przyczynia się do stresu komórkowego zarówno poprzez utratę funkcji, jak i toksyczne działanie nabytej funkcji. Co ciekawe, stany metaboliczne powszechnie związane z pogorszeniem zdrowia ogólnego, takie jak cukrzyca typu 2 (T2DM), dyslipidemia oraz podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI), korelują z wydłużonym czasem przeżycia w ALS. Z kolei intensywna aktywność fizyczna została powiązana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ALS, co sugeruje złożoną interakcję pomiędzy metabolizmem a neurodegeneracją zależną od TDP-43.

Celem niniejszego projektu była systematyczna ocena wpływu dysfunkcji TDP-43 — poprzez wyciszenie ekspresji genu lub wprowadzenie mutacji M337V — na metabolizm energetyczny komórek oraz mechanizmy czujników metabolicznych, ze szczególnym uwzględnieniem wrażliwości motoneuronów. Wykorzystując komórki podobne do motoneuronów NSC34, wykazano, że wyciszenie TDP-43 indukuje stan hipermetaboliczny charakteryzujący się zwiększoną glikolizą, fosforylacją oksydacyjną i produkcją ATP, przy jednoczesnej trwałej aktywacji kinazy AMPK. W przeciwieństwie do tego, mutacja TDP-43 prowadziła do zakłócenia regulacji AMPK głównie w warunkach stresu metabolicznego, z utrzymującą się aktywacją AMPK w fazie regeneracji. Analizy porównawcze przeprowadzone w liniach komórkowych BV2 (mikroglej) i N2A (neuroblastoma) ujawniły odmienną, zależną od typu komórki odpowiedź metaboliczną na zaburzenia TDP-43.

W celu oceny wpływu systemowego stanu metabolicznego zastosowano surowicę pobraną od myszy poddanych dobrowolnej aktywności fizycznej (VE) lub żywionych dietą wysokotłuszczową (HFD). Wyniki wykazały zależną od płci modulację zmian metabolicznych związanych z TDP-43, przy czym surowica pochodząca od samic silniej regulowała odpowiedzi glikolityczne i mitochondrialne zarówno w motoneuronach, jak i mikrogleju. Następnie integracja zestawów danych transkryptomicznych pochodzących z tkanek pośmiertnych pacjentów z ALS i FTLD z danymi RNA-seq NSC34 ujawniła zarówno wspólne, jak i specyficzne dla choroby zaburzenia metaboliczne. Transkryptomy ALS były wzbogacone w szlaki związane z metabolizmem lipidów i sygnalizacją insulinową, natomiast transkryptomy FTLD charakteryzowały się głównie zmianami w procesach przetwarzania RNA i translacji.

Podsumowując, przedstawione wyniki wskazują, że dysfunkcja TDP-43 zaburza metabolizm komórkowy w sposób zależny od typu komórki i kontekstu, przy czym motoneurony wykazują szczególną podatność na stres metaboliczny wywołany przez TDP-43. Dane sugerują również, że stany metaboliczne organizmu mogą modulować ten stres, wskazując na metabolizm jako potencjalny cel terapeutyczny w ALS i FTLD.

Słowa kluczowe: TDP-43; stwardnienie zanikowe boczne; otępienie czołowo-skroniowe; metabolizm energetyczny; AMPK; motoneurony; czujniki metaboliczne; metabolizm systemowy.