

Defekte Immunzellen im Gehirn lösen Alzheimer aus

Mutationen des Gens TREM2 können das Risiko, an Alzheimer zu erkranken, erheblich erhöhen. Im Normalfall dagegen aktiviert TREM2 Immunzellen des Gehirns dazu, vor allem im frühen Krankheitsstadium toxische Ablagerungen zu beseitigen.

Ein Kennzeichen der Alzheimer-Erkrankung ist die Bildung toxischer Ablagerungen, sogenannter Plaques, im Gehirn. Spezialisierte Immunzellen, genannt Mikroglia, schützen eigentlich das Gehirn, indem sie es von Plaques reinigen. Bei der Aktivierung dieser Zellen ist TREM2 ist der zentrale Schalter - und damit ein wichtiges Zielmolekül für neue therapeutische Ansätze. Um diese Möglichkeiten weiter auszuloten, untersuchten Forscher um den Münchner Alzheimer-Experten Christian Haass den genauen Krankheitsverlauf in Mäusen, die funktionstüchtiges TREM2-Gen trugen, und solchen, die es nicht hatten.

Früh im Krankheitsverlauf sammeln sich in Mäusen mit intaktem TREM2 Mikroglia-Zellen um kleine Plaques und verhinderten so, dass sie sich vergrößern oder ausbreiten. „Wir konnten zeigen, dass Mikroglia gezielt von Amyloid-Plaques angezogen wird. Die Zellen umzingeln einzelne Plaques und zerlegen diese dann Stück für Stück“, erklärt Studienleiter Christian Haass, Inhaber des Lehrstuhls für Stoffwechselbiochemie an der LMU und Sprecher des Münchner Standorts des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Fehlte den Mäusen hingegen TREM2, konnte die Mikroglia diese wichtige Aufgabe nicht korrekt ausführen. Eine therapeutische Aktivierung von TREM2 im frühen Krankheitsstadium könnte demnach helfen, der Plaque-Bildung entgegenzuwirken.

Die Studienergebnisse zeigen jedoch auch, dass bei solchen Therapieansätzen Vorsicht geboten ist. Während TREM2 im frühen Krankheitsstadium die Plaquebildung verhindert, scheint das Molekül in einem späteren Stadium eine entgegengesetzte Wirkung zu haben. Im späteren Krankheitsverlauf wuchsen die Plaques bei Mäusen mit TREM2 schneller als bei Mäusen ohne TREM2. Auch hierfür fanden die Wissenschaftler eine Erklärung: TREM2 sorgt in der Mikroglia für die Produktion eines Stoffes namens ApoE, der die Aggregatbildung verstärkt. „Unsere Studie zeigt, dass man enorm vorsichtig sein und einen neuen Therapieansatz in Tiermodellen genau untersuchen muss, bevor man ihn an Menschen testet“, sagt Haass. „Nach unseren Ergebnissen könnte es dramatische Folgen haben, wenn wir über das Ziel hinausschießen und die Mikroglia überaktivieren.“

„In der Zukunft wird es wichtig sein, dass man die Krankheit stadienspezifisch behandelt“, sagt Haass. Eine Aktivierung der Mikroglia über TREM2 wäre beispielsweise eine Strategie, mit der man nach den aktuellen Studienergebnissen in einer frühen Phase der Erkrankung ansetzen sollte. Haass und seine Kollegen arbeiten bereits an der Entwicklung von Antikörpern, die TREM2 stabilisieren und so zu einer Aktivierung der Mikroglia führen. In mehreren Tiermodellen und mit verschiedenen experimentellen Ansätzen testen die Wissenschaftler nun mögliche therapeutische Strategien und Kombinationstherapien mit anderen Medikamenten.

„Alle wichtigen Genveränderungen, die mit einem erhöhtem Risiko für Alzheimer verbunden sind, führen zu Veränderungen der Plaque-Bildung“, betont Haass. Das legt nahe, dass diese Proteinaggregate die Alzheimerkrankheit verursachen. Die aktuelle Studie stützt die Hoffnung, dass es möglich ist, dieser Plaque-Bildung mit einer Aktivierung von TREM2 entgegenzuwirken und zeigt gleichzeitig, auf welche möglichen Risiken Wissenschaftler bei einem solchen Ansatz achten müssen.

(DZNE/LMU)

[Nature Neuroscience](#)