

Fettsäuremangel an Serotoninrezeptoren kann Depressionen auslösen

MHH-Forscher: Palmitat offenbar für Regulation von Serotoninrezeptoren im Gehirn wichtig / Veröffentlichung im Journal Nature Communications

Depression ist eine häufig unterschätzte, schwere seelische Erkrankung. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit etwa 350 Millionen Menschen betroffen. In Deutschland leiden etwa 5,4 Millionen Menschen unter depressiven Störungen, fühlen sich niedergeschlagen, erschöpft und antriebslos. Viele Untersuchungen deuten darauf hin, dass bei Depressionen typische Veränderungen im Gehirn vorliegen. Dabei scheinen bestimmte Botenstoffe, so genannte Neurotransmitter wie etwa Serotonin, aus dem Gleichgewicht geraten zu sein. Die genauen molekularen Abläufe im Gehirn Betroffener sind bislang jedoch nur unzureichend erforscht.

Ein Team um Professor Dr. Evgeni Ponimaskin vom Institut für Neurophysiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) hat jetzt gezeigt, dass die Fettsäure Palmitat offenbar eine entscheidende Rolle spielt. „Fehlt die Fettsäure, funktioniert ein wichtiger Serotoninrezeptor nicht mehr richtig“, sagt Professor Ponimaskin. Die MHH-Forscherinnen und -Forscher haben nicht nur das zuständige Enzym gefunden, das Palmitat auf den Serotonin-Rezeptor überträgt. Sie konnten auch die Steuerungsmechanismen identifizieren, die für eine genaue Diagnose und Therapie entscheidend sein könnten. Die Forschungsergebnisse der internationalen Studie sind jetzt in der Fachzeitschrift „Nature Communications“ erschienen. Erstautorin ist Dr. Nataliya Gorinski, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Team.

„Bisher ist die Behandlung von Depressionen leider sehr unspezifisch“, sagt Professor Ponimaskin. Medikamente, die den Serotoninspiegel erhöhen, zeigen bei etwa 40 Prozent der Patientinnen und Patienten gar keine Wirkung und haben oft schwere Nebenwirkungen. Mitunter verstärken sie das Krankheitsbild sogar. Und das ist gefährlich, denn ein sehr häufiges Symptom bei Depression sind Suizidgedanken. „In Deutschland sterben jährlich etwa 10.000 Menschen durch Selbsttötung, wobei die Zahl der Suizidversuche schätzungsweise 15- bis 20-mal höher ist“, sagt Professor Ponimaskin.

Um den fatalen Folgen depressiver Störungen auf die Spur zu kommen, haben die Neurophysiologen die Rolle des Palmitats und der dazugehörigen Steuermechanismen nicht nur in Zellkulturen sowie im Gehirn von Mäusen und Ratten untersucht. Dank einer Kooperation mit einer Psychiatrischen Klinik in den USA konnten sie auch Gehirnproben von Suizidopfern analysieren, die unter Depressionen litten.

„In unserer Studie haben wir gezeigt, dass die natürlich vorkommende Modifikation des Serotoninrezeptors 5-HT_{1A}Rs mit der Fettsäure Palmitat für die physiologischen Rezeptorfunktionen unbedingt notwendig ist“, erklärt der Neurophysiologe. Wenn diese Modifikation fehlt, kann der Rezeptor nicht mehr aktiviert werden. Auch das zuständige Enzym, welches Palmitat auf den Rezeptor überträgt, haben die MHH-Forscher identifiziert. In zwei verschiedenen Nagetiermodellen konnten sie eine verringerte Expression dieses Enzyms sowie eine stark abgeschwächte Modifikation des 5-HT_{1A}AR mit dem Palmitat nachweisen. Wird das Enzym etwa im Vorderhirn von Mäusen selektiv ausgeschaltet, entwickeln die Tiere spontan ein sehr starkes depressionsähnliches Verhalten.

Auf der Suche nach Mechanismen, die die genetische Umsetzung des Palmitat-übertragenen Enzyms steuern, hat das Forscherteam in Kooperation mit Professor Dr. Dr. Thomas Thum, Leiter des MHH-Instituts Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, einige regulatorische Moleküle – sogenannte MicroRNAs – identifiziert. Diese waren im Gehirn von suizidalen Opfern deutlich häufiger zu finden als bei Gesunden, während gleichzeitig die Expression des Palmitat-übertragenden Enzyms sowie der Grad der Modifikation des 5-HT1ARs mit dem Palmitat verringert waren.

„Als nächstes hoffen wir einen passenden Biomarker zu finden, um suizidales Verhalten früh identifizieren zu können“, sagt Professor Ponimaskin. In Zusammenarbeit mit Professor Dr. Kai Kahl, Geschäftsführender Oberarzt an der MHH-Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, soll ein Bluttest entwickelt werden, der suizidale Neigungen bei depressiven Patienten frühzeitig zu erkennen hilft. Langfristig wollen Professor Ponimaskin und sein Team außerdem eine MicroRNA-basierte Therapie entwickeln, mit deren Hilfe Depressionen künftig spezifisch und erfolgreich behandelt werden können.

Originalpublikation:

Die Originalpublikation finden Sie unter <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11876-5> .