

Immunzellen im Gehirn teilen sich die Arbeit auf

Bei Mutationen, die zu Parkinson-Erkrankung führen können, ist diese Kooperation beeinträchtigt

Um toxische Proteine schneller abzubauen, können sich Immunzellen im Gehirn bei Bedarf zu Verbänden zusammenschließen. Das zeigt eine gemeinschaftliche Studie der Universität Bonn, des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und des Institut François Jacob in Frankreich. Bei bestimmten Mutationen, die zur Parkinson-Erkrankung führen können, ist diese Zusammenarbeit hingegen beeinträchtigt. Die Ergebnisse sind in der renommierten Fachzeitschrift *Cell* erschienen.

Das Protein Alpha-Synuclein (abgekürzt aSyn) erfüllt in den Nervenzellen des Gehirns wichtige Aufgaben. Unter bestimmten Umständen können aSyn-Moleküle jedoch miteinander verklumpen und unlösliche Aggregate bilden. Diese schädigen die Neuronen; man findet sie zum Beispiel typischerweise im Gehirn von Parkinson-Erkrankten oder von Betroffenen mit Lewy-Körperchen-Demenz.

Die Immunzellen des Gehirns, die Mikrogliazellen, versuchen daher, die aSyn-Aggregate abzubauen und zu entsorgen. Dieser Prozess ist nicht nur zeitaufwändig; er kann auch dazu führen, dass die Mikrogliazellen selbst zugrunde gehen. „Wir haben nun einen Mechanismus identifiziert, der beide Probleme adressiert“, erklärt Prof. Dr. Michael Heneka. Der Wissenschaftler ist Direktor der Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie am Universitätsklinikum Bonn und forscht dort sowie am DZNE zu neurodegenerativen Krankheiten wie Parkinson und Alzheimer.

Arbeitsteilung verhindert Überlastung

Demnach können sich die Mikrogliazellen spontan zusammenschließen, um der Gefahr besser Herr zu werden. Sie bilden dazu schlauchähnliche Fortsätze, die an benachbarte Mikrogliazellen andocken. Durch diese Verbindungen werden die aSyn-Aggregate dann unter den Partnern des Netzwerks verteilt. Ohne diese Arbeitsteilung müssten einzelne Immunzellen einen Hauptteil der Abbauarbeit schultern und würden überlastet.

Der Zusammenschluss verhindert das. Die Verbindungsschläuche erfüllen aber auch noch einen weiteren Zweck: Über sie können Mikrogliazellen ihre Nachbarn aufpäppeln, wenn diese zu stark in Bedrängnis oder gar in Lebensgefahr geraten. „Sie verschicken dann Mitochondrien an die Nachbarzellen, die gerade mit dem Abbau der Aggregate beschäftigt sind“, erklärt Henekas Mitarbeiterin Dr. Hannah Scheiblich. „Mitochondrien funktionieren wie kleine Kraftwerke; sie liefern den bedrängten Zellen also zusätzliche Energie.“

Bei bestimmten Mutationen, die sich gehäuft bei Parkinsonkranken finden, ist sowohl der Transport des aSyns als auch der Mitochondrien beeinträchtigt. Ähnliches trifft auch auf eine andere Erkrankung zu, bei der der Abbau von aSyn gestört ist: der Lewy-Körperchen-Demenz. Die Forschenden haben aus Blutproben von Betroffenen bestimmte Immunzellen isoliert, die Makrophagen. Diese lassen sich mit Hilfe spezifischer Steuerungsmoleküle in Mikroglia-ähnliche Zellen umwandeln. „Diese konnten sich im Labor zwar noch vernetzen. Der Transport von aSyn durch die Verbindungsschläuche war jedoch stark beeinträchtigt“, sagt Heneka, der auch Mitglied

des Exzellenzclusters Immunosensation² und des transdisziplinären Forschungsbereichs „Leben & Gesundheit“ ist.

Befund eröffnet womöglich neue therapeutische Perspektiven

Dass sich Mikrogliazellen zusammenschließen können, war bislang nicht bekannt. „Wir haben die Tür zu einem Feld aufgestoßen, das die Forschung sicher noch viele Jahre beschäftigen wird“, betont Heneka. Möglicherweise eröffnen sich damit mittelfristig auch neue therapeutische Perspektiven für neurologische Störungen wie Parkinson oder auch Demenz-Erkrankungen.

Beteiligte Institutionen und Förderung:

An der Studie waren neben der Universität Bonn und dem DZNE das Institut François Jacob (Frankreich) und die University of Massachusetts (USA) beteiligt. Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG/Exzellenzcluster Immunosensation), das EU Joint Program on Neurodegenerative Diseases (JPND), das Horizon 2020 Research and Innovation Program der EU, die European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), die Gemeinnützige Hertie-Stiftung in Deutschland und Parkinson UK gefördert.

Publikation: Hannah Scheiblich, Cira Dansokho, Dilek Mercan, Susanne V. Schmidt, Luc Bousset, Lena Wischhof, Frederik Eikens, Alexandru Odainic, Jasper Spitzer, Angelika Griep, Stephanie Schwartz, Daniele Bano, Eicke Latz, Ronald Melki und Michael T. Heneka: Microglia jointly degrade fibrillar alpha-synuclein cargo by distribution through tunneling nanotubes; Cell; DOI: 10.1016/j.cell.2021.09.007