

Mechanismen für den Wiederaufbau der Myelinhülle nach Verletzung oder bei multipler Sklerose entschlüsselt

Forschungsarbeit zeigt möglichen Weg zur Behandlung von multipler Sklerose - Theophyllin aktiviert Histon-Deacetylase und ermöglicht dadurch Wiederaufbau von Myelinscheide

Das Team der Neurobiologin Prof. Dr. Claire Jacob hat einen wichtigen Mechanismus aufgedeckt, der die Wiederherstellung der Myelinhülle nach einer Verletzung durch ein Trauma oder eine degenerative Erkrankung reguliert. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden geschädigte Myelinscheiden bei Mäusen durch die Behandlung mit dem Wirkstoff Theophyllin regeneriert und so die Funktion der Nervenzellen wiederhergestellt. Die bahnbrechenden Erkenntnisse beruhen auf Forschungsarbeiten, die an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU) und der schweizerischen Université de Fribourg durchgeführt wurden.

Nervenzellen enthalten Axone, das sind lange, faserartige Fortsätze, die Signale an andere Zellen übermitteln. Viele von ihnen sind von einer Myelinscheide umgeben, einer dicken, fetthaltigen Schicht, die dem Schutz und der schnellen Weiterleitung von Reizen dient. Ohne Myelin funktioniert die Nervenzelle und damit das Nervensystem nur eingeschränkt und es besteht die Gefahr, dass Nervenzellen degenerieren. Eine Erkrankung, die auf einen Abbau der Myelinhülle zurückgeht, ist die multiple Sklerose. Sie entsteht durch aufeinanderfolgende Schübe, bei denen Multiple-Sklerose-Patienten nach und nach ihre Nervensystemfunktionen verlieren. Durch den Wiederaufbau der Myelinscheide kann dieser Verlust verhindert werden.

Ziel ist die Wiederherstellung der Ummantelung der Axone mit Myelin

Gesunde Myelinhüllen sind eine Grundvoraussetzung für ein funktionierendes peripheres oder zentrales Nervensystem. Erfolgt eine Schädigung im peripheren Nervensystem, zum Beispiel durch einen Unfall an Armen oder Beinen, können sich die Axone und die Myelinummantelung der Axone relativ gut erholen. „Das periphere Nervensystem ist in dieser Hinsicht recht effizient, es könnte aber noch verbessert werden“, sagt Claire Jacob mit einem Hinweis darauf, dass selbst bei jungen Menschen keine hundertprozentige Regeneration erfolgt.

Im Zentralnervensystem liegt der Fall anders: Hier findet nach einer Läsion keine effiziente Wiederherstellung der Axone und der Myelinhülle statt. Daher führen Verletzungen zu permanenter Lähmung – ebenso bei multipler Sklerose. Multiple Sklerose ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems und geht auf den Abbau der Myelinhüllen von Neuronen zurück. Durch wiederholte Läsionen kann ein permanenter Verlust der Funktion eintreten, wenn die Wiederherstellung der Ummantelung mit Myelin fehlschlägt. Diese Fähigkeit zur Wiederherstellung, als Remyelinisierung bezeichnet, nimmt mit dem Alter dramatisch ab. „Damit wir den Wiederaufbau von Myelin unterstützen können, müssen wir den Prozess verstehen, der den Mechanismus steuert“, erklärt Jacob.

In der neuen Studie hat ihre Arbeitsgruppe untersucht, wie die Remyelinisierung sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem von Mäusen erfolgt. „Wir wollten zunächst den Prozess verstehen, der die Myelinisierung verhindert. Im zweiten Schritt ging es uns dann darum,

wie man dieser Verhinderung oder Blockade begegnen kann.“ Jacob und die beteiligten Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftler identifizierten das Protein eEF1A1 als zentralen Faktor in dem Geschehen: Ist eEF1A1 durch Acetylierung aktiviert, wird der Prozess zur Remyelinisierung unterbunden. Ist eEF1A1 durch Deacetylierung deaktiviert, kann die Myelinschicht wieder aufgebaut werden. Sozusagen gestoppt wird eEF1A1 durch die Histon-Deacetylase HDAC2. Dieses Enzym macht durch Deacetylierung von eEF1A1 dessen Funktion im Zellkern unwirksam.

Theophyllin fördert den Myelinaufbau sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem

„Nachdem wir diesen Prozess verstanden hatten, wollten wir ihn modulieren, indem wir die Aktivität und die Synthese von HDAC2 in den Zellen erhöhen“, erläutert Jacob. Dies wird mit dem Wirkstoff Theophyllin erreicht, der unter anderem in Teeblättern vorkommt und schon lange in der Therapie von Asthma eingesetzt wird. Mäuse, die während vier Tagen mit Theophyllin behandelt wurden, zeigten deutliche Verbesserungen. Die Wiederherstellung der Myelinscheide war im peripheren Nervensystem besonders beeindruckend und die Neurone erholten sich vollständig. Auch im zentralen Nervensystem verlief die Regeneration viel besser, sodass sowohl bei jungen als auch bei alten Mäusen nach einem Monat ein schneller und effizienter Aufbau der Myelinhülle festzustellen war. Dabei genügte eine niedrige Dosis des Wirkstoffs, um die Verbesserungen in Gang zu setzen – ein großer Pluspunkt im Hinblick auf die bekannten Nebenwirkungen von Theophyllin, die bei höheren Dosen auftreten.

„Dieser Studie zufolge erscheint Theophyllin als ein sehr vielversprechendes Präparat, um es in künftigen translationalen Studien zu testen, damit die Remyelinisierung nach einer traumatischen Verletzung oder im Zusammenhang mit Demyelinisierungserkrankungen beschleunigt und gefördert wird“, schreiben die Autorinnen und Autoren in einem Beitrag in Nature Communications. Die Finanzierung für entsprechende klinische Studien an Patienten wird noch gesucht, ein Patent wurde bereits angemeldet.

Claire Jacob erforscht seit 16 Jahren die Entwicklung von Myelin, Axonverletzungen und ihre Regeneration – seit Oktober 2018 als Leiterin der Gruppe Zelluläre Neurobiologie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, zuvor an der Université de Fribourg in der Schweiz.

Weiterführende Links:

<https://www3.unifr.ch/bio/en/groups/jacob/> – Arbeitsgruppe Claire Jacob, Université de Fribourg

Lesen Sie mehr:

https://www.uni-mainz.de/presse/aktuell/8987_DEU_HTML.php – Pressemitteilung „Erste Schritte zur Selbstreparatur im Zentralnervensystem“ (27.06.2019)

http://www.uni-mainz.de/presse/aktuell/6411_DEU_HTML.php – Pressemitteilung „Neurobiologin Claire Jacob erhält IRP Schellenberg Forschungspreis“ (11.10.2018)

Originalpublikation:

Mert Duman et al.

EEF1A1 deacetylation enables transcriptional activation of remyelination

Nature Communications, 9. Juli 2020

DOI: 10.1038/s41467-020-17243-z

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-17243-z>