

Proteinansammlung schädigt Nervenzellen in der Multiplen Sklerose

Nervenzellen reagieren auf eine Entzündung mit der Anhäufung von schädlichen Proteinaggregaten im Zellkörper. Dies haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) mit Hilfe von zellspezifischen Genexpressionsanalysen herausgefunden. Ihre Forschungsergebnisse, die einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt in der Multiplen Sklerose liefern könnten, sind jetzt in der Fachzeitschrift Nature Neuroscience veröffentlicht worden.

Die Multiple Sklerose (MS) ist durch eine Entzündung im Hirngewebe gekennzeichnet, die zu einer fortschreitenden Schädigung der Nervenzellen führt. „Wie genau die Nervenzellen auf eine Entzündung reagieren, war bisher schwierig zu untersuchen“, erläutert Prof. Dr. Manuel Friese, Direktor des Instituts für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose des UKE, der sich mit den Mechanismen des Nervenzelluntergangs bei MS beschäftigt. Erst neue molekularbiologische Methoden ermöglichten es dem Team von Prof. Friese, einen Einblick in die Reaktionsmuster von Nervenzellen zu erhalten, die einem entzündlichen Stress ausgesetzt sind. Dabei beobachteten die Forscher Veränderungen in einer Reihe von genetischen Programmen.

„Eine zentrale Reaktion der Nervenzellen war die Aktivierung der zelleigenen Maschinerie zur Abfallbeseitigung“, sagt Dr. Dr. Jan Broder Engler, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, der die bioinformatischen Analysen durchführte. Diese wird benötigt, um Ansammlungen von beschädigten oder fehlgefalteten Proteinen abzubauen, die andernfalls zu einer Zellschädigung führen können. Dazu passend beobachteten die Forscher eine Ansammlung des Proteins Bassoon in den Nervenzellkörpern. Zwar kommt Bassoon auch natürlicherweise in Nervenzellen vor, eine Entzündung führte jedoch zu einer Umverteilung und massiven Anhäufung des Proteins. „Ähnliche toxische Proteinanhäufungen waren bereits in neurogenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson bekannt“, so Dr. Benjamin Schattling, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose. Solche Veränderungen nun auch in der MS zu finden, war für das Team überraschend und eröffnete gleichzeitig einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt.

„Unser Ziel war es, die toxischen Proteinaggregate zu beseitigen“, sagt Prof. Friese. Dies gelang schließlich mit einer Substanz, die die Entsorgung von zum Abbau markierten Proteinen verbessert und die Nervenzellen so vor dem Untergang bewahrt. Mit den gewonnenen neuen Erkenntnissen erhoffen sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des UKE, neue Behandlungsmethoden in der Multiplen Sklerose entwickeln zu können. Diese werden insbesondere in der späten Phase der Erkrankung benötigt, in der gängige Immuntherapien nicht mehr wirksam sind. Beteiligt waren neben dem UKE auch das Leibniz-Institute für Neurobiologie in Magdeburg, die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, die Georg-August-Universität Göttingen und die Universität Genf.

Originalpublikation:

Bassoon proteinopathy drives neurodegeneration in multiple sclerosis. Benjamin Schattling*, Jan Broder Engler*, Constantin Volkmann, Nicola Rothhammer, Marcel S. Woo, Meike Petersen, Iris Winkler, Max Kaufmann, Sina C. Rosenkranz, Anna Fejtova, Ulrich Thomas, Aparajita Bose, Simone Bauer, Simone Träger, Katharine K. Miller, Wolfgang Brück, Kent E. Duncan, Gabriela Salinas, Peter

Soba, Eckart D. Gundelfinger, Doron Merkler and Manuel A. Frieze. Nature Neuroscience. 2019.

*both authors contributed equally.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0385-4>