

Verklumpte Proteine lassen Blutgefäße des Gehirns versteifen

Ein neuer Risikofaktor für vaskuläre Demenz rückt in den Fokus.

Tübingen, 9. September 2020. **Ablagerungen eines Proteins namens „Medin“, die praktisch bei allen älteren Erwachsenen vorkommen, verringern die Elastizität von Blutgefäßen und sind daher ein Risikofaktor für vaskuläre Demenz. Fachleute des DZNE und des [Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung \(HIH\)](#) an der Universität Tübingen berichten darüber im Wissenschaftsjournal PNAS. Die Forschenden sehen diese Ablagerungen als Ansatzpunkte künftiger Therapien. Ihre Befunde beruhen auf Studien an Mäusen und der Analyse menschlicher Gewebeproben.**

Nahezu alle Menschen ab dem Alter von 50 Jahren weisen in den Wänden ihrer Blutgefäße bekanntermaßen winzige Klumpen des Proteins Medin auf. „Diese Ablagerungen sind offenbar eine Begleiterscheinung des Alterungsprozesses. Man findet sie vorwiegend in der Aorta und anderen Blutgefäßen des Oberkörpers, einschließlich des Gehirns. Im Rahmen unserer Studie war es nun besonders überraschend, dass wir Medin-Ablagerungen nicht nur in Hirngewebeproben verstorbener Menschen, sondern auch in alten Mäusen nachweisen konnten, obwohl Mäuse eine sehr beschränkte Lebensspanne haben“, so [Dr. Jonas Neher](#), Leiter der Studie und Wissenschaftler am DZNE-Standort Tübingen und am HIH.

Medin gilt als problematisch, denn es zählt zu den „Amyloiden“, eine Gruppe von Molekülen, die häufig mit krankhaften Vorgängen einhergehen – wie zum Beispiel das „Amyloid-Beta“, das an der Alzheimer-Erkrankung beteiligt ist. „Es wird schon länger angenommen, dass sich Medin-Aggregate ungünstig auf die Funktion von Blutgefäßen auswirken und zu Gefäßerkrankungen beitragen können. Zu dieser Vermutung passen jüngste Befunde. Demnach finden sich bei älteren Erwachsenen mit vaskulärer Demenz mehr Medin-Ablagerungen im Vergleich zu gesunden Personen“, sagt Neher.

Träge Gefäße

Allerdings gab es trotz dieser Verdachtsmomente bislang keine klaren Belege dafür, dass die Eiweißklumpen tatsächlich schädlich sind. Einem Team von Forschenden um Neher ist dieser Nachweis nun gelungen – ermöglicht durch ihre Erkenntnis, dass auch Mäuse mit dem Alter Medin-Ablagerungen ausbilden. Ihre Studie beruht auf einer Kooperation mit Fachleuten aus Frankfurt, München, Liverpool und London. „Wir haben untersucht, wie schnell sich Blutgefäße des Gehirns ausdehnen können. Dazu haben wir normale Mäuse mit solchen verglichen, die genetisch bedingt kein Medin herstellen und daher auch keine Medin-Ablagerungen entwickeln“, so Neher. Am Menschen seien solche Studien schwer durchführbar, meint er: „Fast alle älteren Erwachsenen haben Medin-Aggregate. Deshalb gibt es kaum Möglichkeiten, annähernd gleichaltrige Personen mit und ohne Aggregate zu vergleichen.“

Das Team um Neher beobachtete, dass normale Mäuse – analog zum Menschen – mit zunehmendem Alter immer größere Mengen an Medin-Partikeln in den Blutgefäßen aufweisen. „Insofern scheint die Maus die Situation beim Menschen in angemessener Weise nachzubilden“, sagt Neher.

An Mäusen stellten die Forschenden außerdem fest, dass wenn das Gehirn aktiv wird und mehr

Blutzufuhr benötigt, sich Gefäße mit Medin-Ablagerungen langsamer ausdehnen als solche ohne Medin. „Hirngefäße mit Medin scheinen weniger elastisch zu sein und reagieren deswegen träger.“ Die Fähigkeit der Gefäße, sich rasch auszuweiten, sei jedoch wichtig, um den Blutfluss zu regulieren und das Gehirn optimal mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen, so der Forscher. „Ist diese Fähigkeit beeinträchtigt, kann das weitreichende Folgen für die Organfunktion haben.“ Medin-Ablagerungen scheinen also dazu beizutragen, dass im höheren Alter die Blutgefäße schlechter funktionieren. „Und das ist wahrscheinlich nicht nur im Gehirn so, denn die Ablagerungen treten ja auch in anderen Blutgefäßen des Körpers auf und könnten somit nicht nur zur vaskulären Demenz sondern auch zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen.“

Über welche Mechanismen die Medin-Partikel auf die Blutgefäße einwirken, kann Neher nicht mit Bestimmtheit sagen. Er hat jedoch eine Vermutung: „In der Gefäßwand verlaufen Fasern, die es den Blutgefäßen erlauben, sich zu dehnen und zusammenzuziehen. Da die Protein-Ablagerungen in der Gefäßwand stecken, stören sie möglicherweise die Funktion dieser elastischen Fasern.“

Therapeutisches Ziel

Medin geht auf noch ungeklärte Weise aus einem größeren Protein hervor, das unter anderem an der Gefäßbildung beteiligt ist. „Würde es gelingen, dieses Vorläufermolekül mit Medikamenten zu stabilisieren, könnte man die Produktion von Medin beeinflussen. Alternativ dazu könnte man auch den Abbau der Medin-Aggregate stimulieren. Das könnte helfen, die Gesundheit der Gefäße und des Gehirns im Alter zu bewahren. Derlei Wirkstoffe gibt es bislang aber nicht“, so Neher. „Wichtig ist daher, dass man Medin als Risikofaktor sieht, den beinahe jeder älterer Erwachsener in sich trägt. Obwohl Medin einen wirklich großen Teil der Bevölkerung betrifft, findet es in der Therapie-Forschung bisher nur wenig Beachtung. Unsere Daten deuten darauf hin, dass es mehr in den Fokus rücken sollte.“

Über das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Das DZNE erforscht sämtliche Aspekte neurodegenerativer Erkrankungen (wie beispielsweise Alzheimer, Parkinson und ALS), um neue Ansätze der Prävention, Therapie und Patientenversorgung zu entwickeln. Durch seine zehn Standorte bündelt es bundesweite Expertise innerhalb einer Forschungsorganisation. Das DZNE kooperiert eng mit Universitäten, Universitätskliniken und anderen Institutionen auf nationaler und internationaler Ebene. Das DZNE ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft.

Originalveröffentlichung

Medin aggregation causes cerebrovascular dysfunction in aging wildtype mice, Karoline Degenhardt, Jessica Wagner et al., PNAS – Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2020), DOI: [10.1073/pnas.2011133117](https://doi.org/10.1073/pnas.2011133117)