Veröffentlicht auf Presseportal Schweiz - Presse und Medienmitteilungen (https://www.presseportal-schweiz.ch)

29.06. 2017

Überaktive Fresszellen könnten geistigen Verfall bei Alzheimer bewirken

Von PPS

(Zürich)(PPS) **Forschende der Universität Zürich zeigen erstmals eine überraschende Wirkung von Fresszellen im Gehirn: Fehlt ihnen das Protein TDP-43, entfernen sie nicht nur die Alzheimer Plaques, sondern auch Synapsen. Vermutlich führt diese Synapsen-Entfernung zum Abbau von Nervenzellen bei Alzheimer und anderen neurodegenerativen Krankheiten.**

Gemeinsam mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen ist der Alzheimer-Krankheit, dass sich die kognitiven Fähigkeiten von Betroffenen laufend verschlechtern. Grund dafür ist der zunehmende Verlust von Synapsen, den Kontaktstellen der Nervenzellen, im Gehirn. Bei Alzheimer stehen bestimmte Eiweissfragmente, die β-Amyloid-Peptide, in Verdacht, das Absterben der Nervenzellen zu bewirken. Diese Proteinbruchstücke verklumpen und bilden die für die Krankheit charakteristischen Plaques.

Gefrässige Mikrogliazellen zerstören Gehirn-Synapsen

Nun zeigt Lawrence Rajendran vom Institut für Regenerative Medizin der UZH zusammen mit Forschenden aus Grossbritannien und den USA, dass funktionsgestörte Mikrogliazellen bei Alzheimer und anderen neurodegenerativen Krankheiten zur Zerstörung von Synapsen beitragen. Diese Fresszellen überwachen im Gehirn normalerweise die Funktion der Nervenzellen, indem sie während der Entwicklung überzählige Synapsen oder schädliche Proteinverbindungen entfernen. Ihre Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen ist bislang umstritten.

In einem ersten Schritt erforschten die Wissenschaftler, welche Auswirkung bestimmte Risikogene für Alzheimer auf die Produktion des β-Amyloid-Peptids haben. Doch in Neuronen fanden sie keinen Effekt. Dann untersuchten sie die Funktion dieser Risikogene in Mikrogliazellen – und wurden fündig: Schalteten sie in den Fresszellen den genetischen Bauplan für das Eiweiss TDP-43 aus, beseitigten diese das β-Amyloid sehr effizient. Das Fehlen dieses Proteins führte bei den Mikrogliazellen zu einer gesteigerten Fressaktivität, Phagocytose genannt.

Das Protein TDP-43 reguliert die Aktivität der Fresszellen

Im nächsten Schritt verwendeten die Forschenden Mäuse, die als Krankheitsmodell für Alzheimer dienen. Auch hier schalteten sie in den Mikrogliazellen TDP-43 aus und beobachteten wiederum, dass die Zellen das β-Amyloid verstärkt beseitigten. Überraschenderweise führte die gesteigerte Fressaktivität der Mikrogliazellen in den Mäusen zugleich zu einem signifikanten Verlust an Synapsen.

Und sogar bei Mäusen, die kein menschliches Amyloid produzieren, zeigte sich diese SynapsenZerstörung. Alterungsprozesse im Hirn, so die Vermutung der Wissenschaftler, könnten ähnliche Effekte auslösen. «Möglicherweise bewirkt der Nährstoffentzug oder eine Art ‹Hunger-Mechanismus› während des Alterns eine gesteigerte Phagocytose-Aktivität der Mikrogliazellen, was zum Abbau von Synapsen führt», schätzt Lawrence Rajendran

Direkte Rolle in der Neurodegeneration

Die Ergebnisse zeigen, dass die Rolle der Mikrogliazellen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer unterschätzt wurde. Sie beschränkt sich nicht, wie bisher angenommen, auf die Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Entzündungsreaktionen und der Freisetzung von neurotoxischen Molekülen. Stattdessen können sie aktiv die Degeneration von Nervenzellen verursachen. «Fehlfunktionen der Mikrogliazellen dürften ein wichtiger Grund sein, weshalb viele Alzheimer-Medikamente in klinischen Versuchen zwar die Amyloid-Plaques reduzierten, bei den Patienten aber zu keiner Verbesserung der kognitiven Funktionen führten», sagt Rajendran.

Diese Arbeit wurde finanziert vom Schweizerischen Nationalfonds, der Velux Stiftung, der Stiftung Synapsis, des Cure Alzheimer Fund und dem Forschungskredit der Universität Zürich.

Literatur:

Rosa C. Paolicelli, Ali Jawaid, Christopher M. Henstridge, Andrea Valeri, Mario Merlini, John L. Robinson, Edward B. Lee, Jamie Rose, Stanley Appel, Virginia M.-Y. Lee, John Q. Trojanowski, Tara Spires-Jones, Paul E. Schulz, and Lawrence Rajendran. TDP-43 Depletion in Microglia Promotes Amyloid Clearance but Also Induces Synapse Loss. Neuron. 29 June 2017.
doi:.1016/j.neuron.2017.05.037

Pressekontakt:

Media Relations
Universität Zürich
Seilergraben 49
8001 Zürich

Kategorie
Medizin & Gesundheit

Source URL: *https://www.presseportal-schweiz.ch/pressemeldungen/ueberaktive-fresszellen-koennten-geistigen-verfall-alzheimer-bewirken*