„Kabelschwund“ im Gehirn - Genregulator NF-κB lässt bei Stress die Isolierschicht der Nerven schwinden

Bei Schlaganfällen, Schädel-Hirn-Traumata oder einfach beim Älterwerden nimmt weiße Hirnmasse ab – und damit das geistige, motorische und sensorische Vermögen. Wie genau dies passiert, ist bislang nicht hinreichend bekannt. Ein Team um die Ulmer Biochemiker und Molekularmediziner Professor Thomas Wirth und PD Dr. Bernd Baumann hat nun die Rolle des Genregulators NF-κB bei solchen Prozessen untersucht. Von diesem Protein war bislang angenommen worden, dass es eine optimale Nervenfunktion garantiert, da es dem altersbedingten Absterben der Nervenhüllen, einer schützenden Isolierschicht, entgegenwirkt. Doch die Ergebnisse des Projektes, die jüngst in der Fachzeitschrift „Molecular Neurodegeneration“ veröffentlicht wurden, weisen hingegen auf schädliche Stresseffekte hin.

„In der Studie haben wir herausgefunden, dass NF-κB vermittelte Stressreaktionen eine entscheidende Rolle beim Verlust der weißen Substanz spielen, und so auch kritisch in die Ausbildung von Demenz eingreifen kann“, erklärt Professor Thomas Wirth. Der Leiter des Instituts für Physiologische Chemie an der Universität Ulm ist einer der beiden Koordinatoren der Studie. „NF-κB ist ein sogenannter Transkriptionsfaktor. Er steuert die Aktivität von Genen, die insbesondere bei der Regulation von Entzündungsprozessen eine Schlüsselrolle spielen“, erklärt Co-Koordinator PD Dr. Bernd Baumann, dessen Laborgruppe an Wirths Institut zu diesem besonderen Genschalter forscht. Auch in verschiedenen Gehirnzellen dirigiert NF-κB zahlreiche molekulare und zellulare Vorgänge. So sorgt der Genschalter für das Überleben der Zellen, kann aber auch Entzündungsprozesse und Stressreaktionen auslösen. Die Wissenschaftler haben nun erforscht, wie NF-κB neurophysiologische Prozesse beeinflusst. Der Transkriptionsfaktor moduliert unter anderem die Produktion von Myelin in spezifischen Glia-Zellen, den Oligodendrozyten. „Myelin ist ein wesentlicher Bestandteil der weißen Hirnmasse und sorgt als eine Art Zell-Isolator für optimale Nervenleitung“, so Wirth. Ursprünglich hatten die Ulmer Wissenschaftler erwartet, dass sich die Aktivierung von NF-κB positiv auf die Vitalität dieser Oligodendrozyten und damit auch günstig auf die Neuronenfunktion auswirken würde.

Um diese Grundannahme zu prüfen, hatte das Ulmer Team NF-κB in den Oligodendrozyten von Mäusen angeregt. Dadurch wird eine chronische, niederschwellige Entzündung, wie sie als sogenanntes „Inflammaging“ auch beim natürlichen Alterungsprozess im Gehirn auftritt, simuliert. Über ein Jahr lang wurden die Tiere beobachtet, ihr Verhalten und ihre Motorik analysiert. Zudem untersuchte das Forscherteam per Magnetresonanz-Verfahren Veränderungen in der weißen Hirnmasse der Mäuse, führte ultrastrukturelle Analysen am Elektronenmikroskop durch und beleuchtete mit molekularbiologischen und immunhistologischen Methoden genetische Prozesse. „Im Zuge des Projekts konnten wir außerdem eine Methode etablieren, um effizient spezialisierte Glia-Zellen aus dem adulten Mausgehirn zu isolieren. Dies gab uns mittels RNA-Sequenzierung einen tieferen Einblick in ihr Genexpressionsprofil“, so Judith Schlett und Melanie Mettang, die beiden Erstautorinnen der Studie.

Weitreichende Stressreaktionen

Wie nun in der Zeitschrift Molecular Neurodegeneration veröffentlicht, machten die Forschenden dabei im Hinblick auf reife, sich also nicht mehr teilende Oligodendrozyten wichtige Erkenntnisse. „Bei angeregtem NF-κB kommt es zu bestimmten Stressreaktionen, die post-mitotische Seneszenz (PoMiCS) der Zellen bewirkt, also eine Art altersbedingtes Ruhestadium auslöst“, so Baumann. Dies führt wiederum dazu, dass die Oligodendrozyten die Myelinproteine nicht mehr ausreichend synthetisieren konnten. Es kommt vielmehr zu einer Demyelinisierung der Mausgehirne, also zum Verlust von weißer Hirnmasse. Entsprechend zeigten die Tiere zunehmend motorische und kognitive Einschränkungen. „Bislang war diese molekulare Verknüpfung zwischen NF-κB, Stress und Myelinverlust bei reifen Oligodendrozyten nicht bekannt gewesen“, ergänzt Professor Wirth. „Unsere Ergebnisse zeigen also, dass NF-κB eine wesentliche Rolle bei der Regulierung stressinduzierter Seneszenz in postmitotischen Oligodendrozyten spielt.“ Darüber hinaus habe man in der Studie PoMICS nicht nur als eine wichtige Triebkraft für den beim Altern auftretenden Verlust weißer Hirnmasse ausgemacht, sondern auch für Myelin-Defekte, die durch Schädel-Hirn-Traumata verursacht werden.

Die neuen Ergebnisse der Forschenden könnten daher für die Entwicklung künftiger Therapien bei Schädel-Hirn-Trauma oder Schlaganfall relevant sein. Bei beiden wird als Spätfolge in MRT-Untersuchungen oft der Verlust von Myelin beobachtet, was mit verstärkten neurologischen Defiziten bei den Patienten einhergeht. Die Befunde könnten zudem Wege zu neuen

Behandlungsoptionen beim Verlust der weißen Substanz des Gehirns ebnen – insbesondere, da vorklinisch bereits Medikamente getestet werden, die die spezifische Stressantwort in Oligodendrozyten hemmen können. „Das genaue Verständnis der molekularen Grundlagen bei der altersbedingten Demenz ist gerade aufgrund der demographischen Entwicklung von großer Bedeutung“, sagt Dr. Baumann. „Unsere Erkenntnisse könnten daher auch Relevanz bei der künftigen Erforschung von Interventionsmöglichkeiten für ein gesundes Altern haben.“

Bei dem aktuellen Projekt kooperierte das Institut für Physiologische Chemie mit weiteren Instituten und zentralen Einrichtungen der Universität und des Uniklinikums Ulm. Gefördert wurde es im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 1149 „Gefahrenantwort, Störfaktoren und regenerative Potential nach akutem Trauma“ von der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Publikation:
Schlett, J., Mettang, M., Skaf, A., Schweizer, P., Errerd, A., Mulugeta, E.A., Hein, T.M., Tsesmelis K., Tsesmelis, M., Büttner, U.G.F., Wendt, H., Abaei, A., Rasche, V., Prex, V., Nespoli, E., Alami, N.O., Tews, D., Walther, P., Yilmazer-Hanke, D., Oswald, F., Dimou, L., Wirth, T. & Baumann, B. NF-κB is a critical mediator of post-mitotic senescence in oligodendrocytes and subsequent white matter loss. Molecular Neurodegeneration. 18, 24 (2023). DOI: https://doi.org/10.1186/s13024-023-00616-5

Pressemitteilung

02.06.2023
Quelle: Universität Ulm

Weitere Informationen

- Universität Ulm