

Pressemitteilung

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Barbara Bachtler

15.10.2007

<http://idw-online.de/de/news230262>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Chemie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Informationstechnik, Medizin
überregional

MDC MAX-DELBRÜCK-CENTRUM
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
BERLIN-BUCH

IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT e.V.

Ursache für Untergang von Nervenzellen bei Rückenmarksverletzungen in Mäusen ausgeknockt

Bei einer Rückenmarksverletzung oder bei einem Schlaganfall gehen massiv Nervenzellen im Gehirn zugrunde, auch gesunde. Forscher des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch und der Universität Aarhus, Dänemark, haben den Mechanismus aufgeklärt, der den Zelltod der Nervenzellen auslöst. Jetzt gelang es ihnen im Tierversuch zu zeigen, dass der Untergang von Nervengewebe begrenzt werden kann, wenn das Gen für einen der Mitspieler bei diesem Prozess stillgelegt wird. Die Forschungsergebnisse von Prof. Thomas E. Willnow (MDC) und Prof. Anders Nykjaer (Universität Aarhus) hat die Fachzeitschrift Nature Neuroscience vorab online (DOI: 10.1038/nn2000)* veröffentlicht. Jetzt arbeiten die Forscher an der Entwicklung von Medikamenten, die das Absterben von Nervenzellen nach Verletzungen einschränken.

Schuld an dem Untergang vieler Nervenzellen ist ein Faktor, den die verletzten Zellen ausschütten, das proNGF. (Die engl. Abkürzung proNGF steht für pro-nerve growth factor - Vorläufer des Nervenwachstumsfaktors.) ProNGF bindet an einen Oberflächenrezeptor, den Forscher Sortilin nennen, und der auf allen Nervenzellen, auch den gesunden, sitzt. Bindet proNGF an Sortilin, löst es damit ein Signal aus, das die tödliche Kaskade ins Rollen bringt. Das erklärt auch, weshalb nicht nur die ursprünglich geschädigten Nervenzellen sondern auch das umliegende gesunde Nervengewebe untergehen.

Was für die Embryonalentwicklung unabdingbar ist, ist für den erwachsenen Organismus verhängnisvoll. Der durch proNGF ausgelöste Zelltod sorgt im Embryo dafür, dass sich das Nervensystem gezielt und kontrolliert ausbildet ohne auszufern. Im erwachsenen Organismus führt dieser "Todesfaktor" jedoch dazu, dass bei Verletzungen im Gehirn immer auch massiv gesundes, und nicht nur geschädigtes Nervengewebe abstirbt. "Das heißt, die Nervenzellen gehen nicht etwa nur durch den ursprünglichen Schaden, wie zum Beispiel den Mangel an Sauerstoff beim Schlaganfall zu Grunde, sondern ganz wesentlich durch die Bindung von proNGF an Sortilin", erläutert Prof. Willnow.

Die Forscher hatten nach der jetzt mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Methode zum Ausschalten von Genen knock-out Mäuse gezüchtet, denen der Rezeptor Sortilin fehlt. Es zeigte sich, dass bei den Mäusen, die kein Sortilin auf ihren Nervenzellen tragen, wesentlich mehr Nervenzellen bei einer Rückenmarksverletzung überleben, als bei Mäusen, die noch über die Sortilin-Bindungsstelle verfügen. Letztere verlieren bis zu 40 Prozent der betroffenen Nervenzellen.

Ziel: Oberflächenrezeptor mit Medikamenten zu blockieren

"ProNGF und Sortilin sind eine ideale Zielscheibe für die Entwicklung von Medikamenten", ist Prof. Willnow überzeugt. "Gelänge es, den Rezeptor Sortilin mit einem Medikament zu blockieren und damit zu verhindern, dass proNGF daran binden kann, wäre es möglich, zum Beispiel Patienten mit Rückenmarksverletzungen zu behandeln und die Schädigung des Nervengewebes zu begrenzen", sagt er.

Es wird vermutet, dass proNGF bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen wie Schlaganfall, Multipler Sklerose, Alzheimer und Parkinson den Zelltod von Nervenzellen auslöst. Diese Krankheiten könnten deshalb nach Ansicht von Prof. Willnow ebenfalls für solch eine Behandlungsstrategie in Frage kommen. "Allerdings gibt es für diese Erkrankungen im Mausmodell noch keinen Nachweis dafür, dass die Ausschaltung des Sortilins den Untergang von Nervengewebe reduziert. Aber wir arbeiten daran".

Der von Prof. Willnow und Prof. Nykjaer jetzt erbrachte Beweis, wonach die Blockade von Sortilin den neuronalen Zelltod bei Rückenmarksverletzungen verringert, ist das Ergebnis einer für wissenschaftliche Verhältnisse relativ kurzen Zeitspanne. Erst 2001 hatten Forscher in den USA proNGF als Verursacher für das Absterben von Nervenzellen identifiziert, der Mechanismus war aber unklar. 2004 bereits hatten dann Prof. Willnow und Prof. Nykjaer zeigen können, dass proNGF seine tödliche Wirkung auf Nervenzellen über den Oberflächenrezeptor Sortilin ausübt.

*Distinct apoptotic roles for the proneurotrophin receptor sortilin in neuronal development, ageing and brain injury

Pernille Jansen¹, Klaus Giehl^{1,2}, Jens R. Nyengaard³, Kenneth Teng⁴, Oleg Lioubinski⁵, Susanne S. Sjoegaard¹, Tilman Breiderhoff⁵, Michael Gotthardt⁵, Fuyu Lin¹, Andreas Eilers⁵, Claus M. Petersen¹, Gary R. Lewin⁵, Barbara L. Hempstead⁴, Thomas E. Willnow^{5,*} and Anders Nykjaer^{1,*}.

¹MIND Center, Department of Medical Biochemistry, Aarhus University, Denmark;

²Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA;

³MIND Center, Stereology and Electron

Microscopy Research Laboratory, Aarhus University, Denmark;

⁴Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA;

⁵Max-Delbrueck-Center For Molecular Medicine, Berlin, Germany.

Barbara Bachtler

Pressestelle

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Robert-Rössle-Straße 10

13125 Berlin

Tel.: +49 (0) 30 94 06 - 38 96

Fax: +49 (0) 30 94 06 - 38 33

e-mail: presse@mdc-berlin.de

http://www.mdc-berlin.de/ueber_das_mdc/presse/index.htm

URL zur Pressemitteilung: <http://www.nature.com/neuro/journal/vaop/ncurrent/index.html>

URL zur Pressemitteilung: <http://www.mdc-berlin.de/willnow/>

URL zur Pressemitteilung: <http://www.newmind-center.dk/index.html>



Prof. Thomas E. Willnow, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
(Photo: David Ausserhofer/Copyright: MDC)



Prof. Anders Nykjaer, Universität Aarhus, Dänemark
(Photo: privat)