

Pressemitteilung**Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn****Johannes Seiler**

23.01.2015

<http://idw-online.de/de/news621849>Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Medizin
überregional**Rasterfahndung nach Epilepsie-Genen**

Einen neuen Weg in der Erforschung der Ursachen der Epilepsie hat ein internationales Wissenschaftlerteam unter Beteiligung des Bonner Universitätsklinikums beschritten: Die Forscher erfassten die Netzwerke der aktiven Gene und suchten wie bei einer Rasterfahndung mit einem Computermodell nach den „Haupttätern“. Dabei entdeckten sie als zentralen Schalter das Molekül Sestrin-3. In Tiermodellen konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass eine Hemmung von Sestrin-3 zu einer Reduzierung der Krampfanfälle führt. Die Ergebnisse werden nun im renommierten Fachjournal „Nature Communications“ vorgestellt.

Während eines epileptischen Anfalls kommen viele Nervenzellen aus ihrem gewohnten Takt und wechseln in einen schnellen Rhythmus. Die Folge sind Krampfanfälle bis hin zur Bewusstlosigkeit. Am häufigsten sind die Schläfenlappen im Gehirn die Region, in der solch synchrone Entladungen stattfinden. „Nur etwa bei zwei Drittel der Patienten mit einer Schläfenlappenepilepsie zeigen Medikamente die gewünschte Wirkung“, sagt Prof. Dr. med. Albert Becker vom Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Bonn. Nützt keine medikamentöse Therapie, wird als letztes Mittel der Anfallsherd mit den aus dem Rhythmus geratenen Nervenzellen operativ entfernt. Die Epileptologen und Neurochirurgen des Universitätsklinikums Bonn sind spezialisiert auf solche Eingriffe, um den Patienten zu helfen.

Das dabei entfernte Gehirngewebe gibt der Wissenschaft die Chance, mehr über die Ursachen und neue Therapiemöglichkeiten von Schläfenlappenepilepsien zu erfahren. „Ohne solche Gewebeproben hätten wir unsere groß angelegte Untersuchung zu den Netzwerken aus Genen und Signalketten überhaupt nicht durchführen können“, sagt Prof. Becker. Zusammen mit ihren Kollegen aus Großbritannien, den USA, Australien, Finnland und Belgien untersuchten die Wissenschaftler operativ entfernte Gewebeproben aus den Schläfenlappen von insgesamt 129 Epilepsiepatienten.

Sestrin-3 regelt Gehirn- und Immunzellen hoch

Die Forscher des Bonner Universitätsklinikums erfassten, welche Gene in den erkrankten Nervenzellen und weiteren unterstützenden Gehirnzellen aktiv waren. Diese „Verdächtigen“ gaben die Wissenschaftler um Erstautor Dr. Enrico Petretto vom Imperial College London (England) in ein Computermodell ein. Wie bei einer Rasterfahndung kann damit nach Zusammenhängen zwischen dem Kommandostand und den dadurch angestoßenen Signalketten gesucht werden. Wie schließlich der Täter aufgrund bestimmter Fahndungszusammenhänge im Raster der Polizei hängenbleibt, stießen die Wissenschaftler bei ihren Analysen ganz ähnlich auf einen wichtigen Schalter: Sestrin-3.

Von dem Molekül ist bekannt, dass es unter anderem in Gehirnzellen und auch in Immunzellen eine aktivierende Funktion hat. „Unsere Daten zeigen: Sestrin-3 ist an der Ausbildung und dem Fortschreiten von Schläfenlappenepilepsien zentral beteiligt“, erläutert Dr. Katharina Pernhorst, Bioinformatikerin bei Prof. Becker. Das bewiesen die Wissenschaftler an Mäusen und Zebrafischen, deren Gehirne Veränderungen wie bei einer menschlichen Epilepsie aufwiesen. Wurde das Gen für „Sestrin-3“ stummgeschaltet oder gehemmt, reduzierte sich auch die Schwere und Häufigkeit der epileptischen Anfälle.

Ansatzpunkt für neuartige Therapien

Die Wissenschaftler sehen in ihrer neuartigen Methode eine Plattform für weitergehende Untersuchungen. „Diese Methode weitet den Blick von einzelnen Gen-Wirkungs-Beziehungen zu einer systematischen Betrachtung des gesamten Netzwerkes“, sagt Prof. Becker. Damit ließen sich die Schlüsselpositionen im Zusammenspiel von Signalketten und Genen sowie mit dem Immunsystem besser entdecken. Darüber hinaus zeigen die Resultate vielversprechende Ansatzpunkte für neuartige Therapien. Herkömmliche Epilepsiemedikamente greifen regulierend auf die Ionenkanäle der erkrankten Nervenzellen ein.

„Aber bei vielen Patienten wirken diese Medikamente nicht, weil sie Resistenzen entwickeln“, berichtet Prof. Becker. „Sestrin-3“ sei nicht an der Signalweiterleitung über Ionenkanäle beteiligt, sondern fahre bei Stresseinwirkung die Erregbarkeit der Nervenzellen und auch die Aktivierung der Immunzellen hoch. Die fehlgeleitete Regulation des „Sestrin-3“, das zur Ausprägung einer Epilepsie führt, lasse sich vermutlich durch geeignete Hemmstoffe in Schach halten, ohne zu einer Medikamentenresistenz bei den Patienten zu führen. „Es besteht aber noch erheblicher Forschungsbedarf, bis vielleicht ein geeignetes Medikament gefunden wird“, sagt Prof. Becker.

Publikation: Systems-Genetics identifies Sestrin 3 as a proconvulsant gene network regulator in human epileptic Hippocampus, “Nature Communications”, DOI: 10.1038/ncomms7031

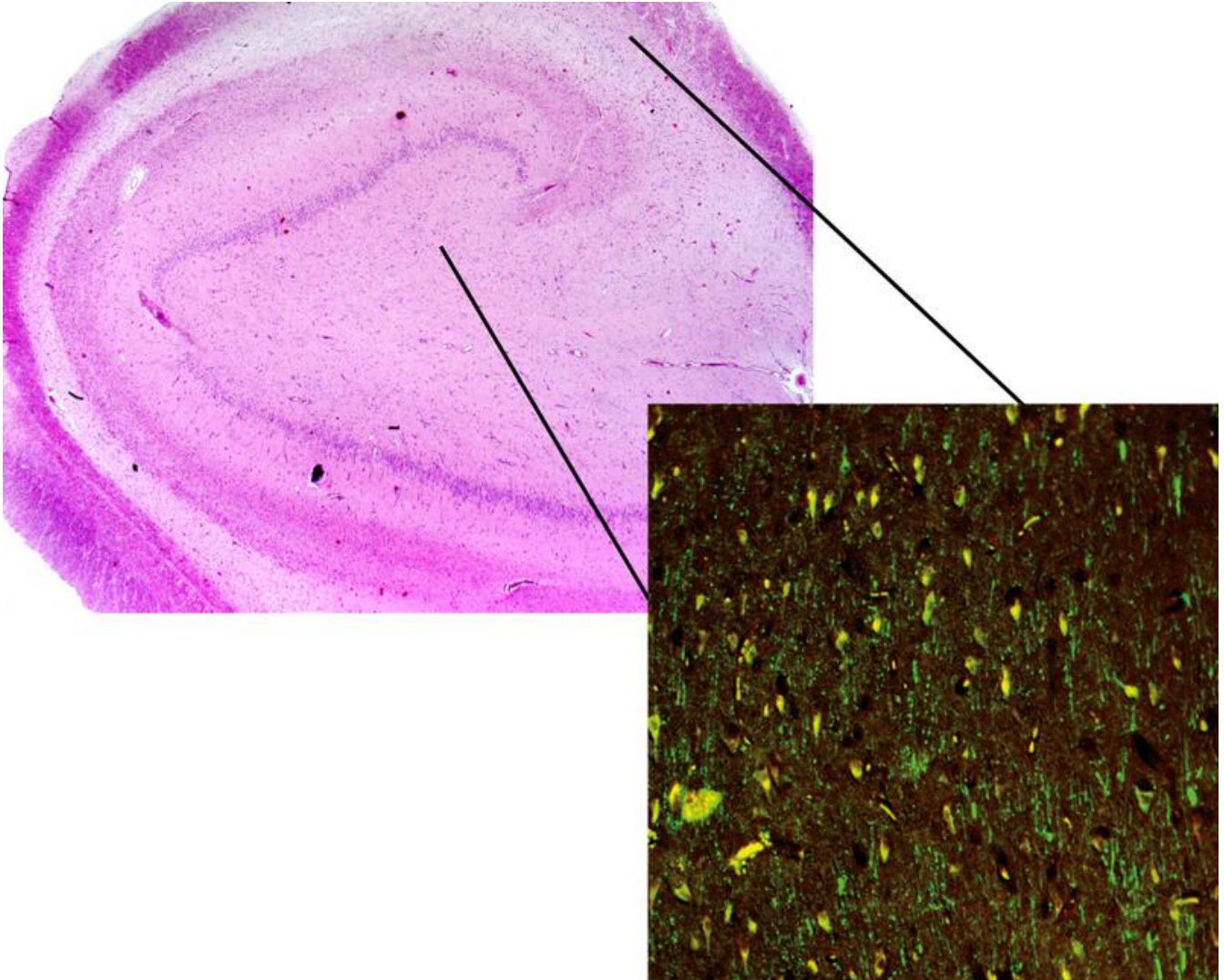
Kontakt für die Medien:

Prof. Dr. med. Albert Becker
Institut für Neuropathologie
Universitätsklinikum Bonn
Tel. 0228/28711352
E-Mail: Albert.Becker@uni-bonn.de



Prüfen Gehirnschnittpräparate: Prof. Dr. Albert Becker, Dr. Katharina Pernhorst und Prof. Dr. Susanne Schoch McGovern.

© Foto: Rolf Müller/UKB



Operationspräparat eines gegen Antiepileptika resistenten Patienten mit Schläfenlappenepilepsie, das einen einzigartigen Zugang zu menschlichem Gehirngewebe darstellt (oben links).

(c) Foto: Arbeitsgruppe Albert Becker/UKB