

Pressemitteilung

Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Anke Schlee

02.06.2023

<http://idw-online.de/de/news815412>

Forschungsergebnisse
Biologie, Medizin, Psychologie
überregional



Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen wirkt je nach Geschlecht unterschiedlich

FKBP₅₁ gilt als Risikofaktor für psychiatrische Erkrankungen. Neue Forschungsergebnisse zeigen nun erstmals auch positive Effekte: Statt ängstlich zu machen oder die Denkleistung zu beeinträchtigen, kann das Protein das Gegenteil bewirken und damit Resilienz fördern. Welche Wirkung es entfaltet, hängt davon ab, in welcher Art von Zellen es aktiv wird. Außerdem spielt das Geschlecht eine entscheidende Rolle: Weibliche Modelltiere reagierten ängstlich oder mutig, männliche waren kognitiv geschwächt oder gestärkt. Die Ergebnisse machen die Entwicklung eines Medikaments nicht leichter. Sie zeigen aber umso mehr, wie wichtig Grundlagenforschung und Geschlechter-spezifische Studien sind.

Dass FKBP₅₁ ein Risikofaktor für das Auftreten stressbedingter psychiatrischer Erkrankungen ist, haben nicht zuletzt umfangreiche Forschungen des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in den vergangenen Jahren immer wieder gezeigt. Die Forschenden gehen immer weiter ins Detail, nun legen sie eine Studie vor, die den Schluss nahelegt, dass FKBP₅₁ in seiner Wirkung komplexer ist als bisher gedacht.

Das Team um Forschungsgruppenleiter Mathias Schmidt hat die Funktion des Proteins in zwei verschiedenen Zellpopulationen untersucht. In glutamatergen Zellen, die exzitatorisch, also anregend auf Nervenzellen wirken und in GABAergen Zellen, die sich inhibitorisch, also hemmend auswirken. Darüber hinaus haben die NeurowissenschaftlerInnen auch nach dem Geschlecht der Versuchstiere unterschieden. Denn Erkrankungen wie zum Beispiel Depressionen kommen bei Frauen circa doppelt so häufig vor wie bei Männern. Doch Studien, die geschlechtsspezifische Unterschiede untersuchen, sind selten. Als Modellorganismus für diese Grundlagenforschung diente ihnen die Maus.

Die Ergebnisse sind erstaunlich: Die Effekte sind entgegengesetzt. Das „Risikogen“ FKBP₅₁ manipuliert bei Frauen die Angst, bei Männern wirkt es sich auf die Denkleistung aus. Betrachtet man die unterschiedlichen Zelltypen, so sind auch da die Effekte entgegengesetzt. Wird FKBP₅₁ in GABAergen Zellen blockiert, so reagierten weibliche Mäuse weniger ängstlich, männliche zeigten sich kognitiv besser. In glutamatergen Zellen geschah genau das Gegenteil, die Weibchen waren ängstlicher und Männchen kognitiv stärker beeinträchtigt.

Das „Risikogen“ FKBP₅₁ hat also auch seine positiven Seiten, das weist die Studie erstmals nach. Abhängig von dem Wirkort und dem Geschlecht kann es stressbedingte psychiatrische Erkrankungen hervorrufen, es kann aber eben auch Resilienz-fördernd wirken. „Das überrascht mich nicht völlig“, gesteht Schmidt, „FKBP₅₁ kommt an so vielen Stellen im Körper vor – wenn es so schädlich wäre, hätte sich das im Laufe der Evolution runterreguliert.“

Neben der Verhaltensebene sahen die Forschenden sich auch die strukturelle Ebene an. Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren konnten sie nachweisen, dass bei den weiblichen Mäusen eine Hirnregion verändert war, die ängstliches Verhalten steuert. Bei den männlichen Tieren war der Hippocampus verändert, über den kognitive Fähigkeiten ablaufen. Diese Ergebnisse passen also genau zu den geschlechtsspezifischen Verhaltensveränderungen und wurden zusätzlich

durch Befunde auf der Ebene der Genexpression in diesen Regionen gestärkt.

FKBP₅₁ ist also komplizierter als angenommen. Pharmakologen arbeiten bereits an Wirkstoffen, um den Risikofaktor auszuschalten. Vor dem Hintergrund der neuen Studie dürfte dies noch diffiziler werden, ein klassischer Verlauf bei der Entwicklung von Medikamenten. „Unsere Ergebnisse zeigen, wie wichtig es ist, grundsätzliche Effekte vor allem auch geschlechtsspezifisch zu untersuchen“, resümiert Schmidt.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

PD Dr. Mathias Schmidt, Forschungsgruppenleiter
mschmidt@psych.mpg.de

Originalpublikation:

<https://doi.org/10.1073/pnas.2300722120>