

**Press release****Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch****Barbara Bachtler**

03/21/2014

<http://idw-online.de/en/news578684>Research results, Scientific Publications  
Biology, Medicine  
transregional, national**MDC-Forscher gewinnen neue Erkenntnisse über Epilepsie**

So wie einzelne Orchestermusiker zum Klang eines Musikstücks beitragen, gestalten unterschiedliche Nervenzelltypen in unserem Gehirn die Sinfonie unseres Bewusstseins. Sie regulieren und koordinieren die Aktivität von Nervenzellgruppen, die Teilinformationen repräsentieren und gegebenenfalls an andere Hirnareale weiterleiten. Gerät dieses System aus dem Gleichgewicht, können Krankheiten entstehen. Prof. Jochen Meier vom Max-Delbrück-Centrum (MDC) untersucht solche Prozesse. Er hat jetzt mit seinen Kollegen neue Erkenntnisse über die Epilepsie gewonnen und gezeigt, weshalb es zu unterschiedlichen Symptomen der Erkrankung kommen kann ([Journal of Clinical Investigation, doi:10.1172/JC171472](https://doi.org/10.1172/JC171472))\*.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht der so genannte Glycinrezeptor. Er ist als hemmender Neurotransmitter-Rezeptor aus früheren Studien der Rückenmarkforschung bekannt. Vor einigen Jahren konnte die Forschergruppe des Neurobiologen zeigen, dass dieser Rezeptor bei Patienten mit therapieresistenter Temporallappenepilepsie, einer der häufigsten Formen der Epilepsie, molekular verändert ist. Der veränderte Rezeptor kommt verstärkt im Hippocampus vor, einer Region im Gehirn, die bei den meisten Patienten im späteren Krankheitsverlauf Anfälle auslöst.

Prof. Meier, der am MDC eine Helmholtz-Nachwuchsgruppe leitet, erklärt, dass Epilepsie nicht ausschließlich vererbt wird, also nicht unbedingt genetisch bedingt sein muss. Tatsächlich weist eine Vielzahl neuerer Forschungsdaten darauf hin, dass verschiedene Umweltfaktoren, einschließlich chronischem Stress, epileptische Anfälle auslösen können. Möglicherweise ändern dabei molekulare und zelluläre Mechanismen die Anpassungsfähigkeit (Plastizität) von Nervenzellen derart, dass das betroffene Gewebe nicht mehr in der Lage ist, den Normalzustand wieder herzustellen, wodurch sich die chronische Krankheit Epilepsie ausprägen kann. Das mag auch ein Grund dafür sein, dass diese Erkrankung von Patient zu Patient unterschiedlich verläuft.

Die molekulare Veränderung des Glycinrezeptors im geschädigten Gewebe von Epilepsiepatienten kommt durch einen Prozess zustande, den die Forschung als „RNA-Editierung“ bezeichnet. Dabei werden beim Umschreiben der in den Genen enthaltenen DNA-Textbausteine in RNA einzelne Buchstaben durch andere ersetzt. Verantwortlich für diese Textveränderung (Editieren/Redigieren) sind Enzyme. Das Ergebnis ist, dass der in DNA verfasste Ursprungstext nicht mehr deckungsgleich mit der RNA ist, der Sprache, die den Code für die Textbausteine der Proteine enthält. Das Protein, in diesem Fall der Glycinrezeptor, wird so verändert, dass er einen Funktionszugewinn erfährt, also wesentlich effektiver arbeitet als sein nicht-editiertes Pendant.

Um herauszufinden, was dieser veränderte Glycinrezeptor an welchen Nervenzellen bewirkt, haben Dr. Aline Winkelmann und Prof. Meier zusammen mit Kollegen aus Israel und verschiedenen deutschen Universitäten ein neues Tiermodell der Epilepsie entwickelt. Damit konnten sie diesen Rezeptor gezielt in ausgewählten Nervenzelltypen des Hippocampus anschalten und untersuchen, wie er sich auf kognitive Fähigkeiten und Gemütszustände auswirkt.

Sie fanden heraus, dass der durch RNA-Editierung veränderte Rezeptor an den Präsynapsen, also den synaptischen Endknöpfchen, die elektrische Impulse durch die Freisetzung eines Neurotransmitters an andere Nervenzellen weitergeben, gebildet wird. Dadurch verstärkte sich die Funktion der ausgewählten Nervenzelltypen, wodurch das

ganze System der neuronalen Kommunikation aus dem Gleichgewicht geriet. Je nachdem ob erregend oder hemmend wirkende Nervenzellen den Rezeptor anschalteten, waren die Mäuse in ihren kognitiven Fähigkeiten einschließlich Gedächtnisbildung eingeschränkt oder zeigten vermehrt Angstzustände.

„Unser neues Tiermodell legt nahe, dass dasselbe Molekül zu den vielseitigen Symptomen – kognitive Dysfunktion (Beeinträchtigung der Hirnleistung) oder Angst – von Epilepsiepatienten beitragen kann, je nachdem in welchem Nervenzelltyp es vorkommt“, erläutert Prof. Meier. Er und seine Kollegen haben damit einen Krankheitsmechanismus aufgedeckt, von dem sie hoffen, dass er neue Wege für die Entwicklung gezielter Therapien für Epilepsiepatienten eröffnet. „Wir müssen jedoch auch noch den Dirigenten der verstimmten molekularen Komponenten des zellulären Orchesters ausfindig machen, der den veränderten Rezeptor bei Epilepsiepatienten anschaltet und damit die Krankheitssymptome letztlich verursacht“, betont Prof. Meier.

\*Changes in neural network homeostasis trigger neuropsychiatric symptoms

Aline Winkelmann,<sup>1,2</sup> Nicola Maggio,<sup>3</sup> Joanna Eller,<sup>4</sup> Gürsel Caliskan,<sup>5</sup> Marcus Semtner,<sup>2</sup> Ute Häussler,<sup>6</sup> René Jüttner,<sup>7</sup> Tamar Dugladze,<sup>4</sup> Birthe Smolinsky,<sup>8</sup> Sarah Kowalczyk,<sup>8</sup> Ewa Chronowska,<sup>9</sup> Günter Schwarz,<sup>8</sup> Fritz G. Rathjen,<sup>7</sup> Gideon Rechavi,<sup>10</sup> Carola A. Haas,<sup>6,11</sup> Akos Kulik,<sup>9,12</sup> Tengis Gloveli,<sup>4,13</sup> Uwe Heinemann,<sup>5</sup> and Jochen C. Meier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FU-Berlin, Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie, Berlin, Germany. <sup>2</sup>RNA editing and Hyperexcitability Disorders Helmholtz Group, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany. <sup>3</sup>Talpiot Medical Leadership Program, Department of Neurology and the J. Sagol Neuroscience Center, The Chaim Sheba Medical Center, Tel HaShomer, Israel. <sup>4</sup>Cellular and Network Physiology Group, Institute of Neurophysiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. <sup>5</sup>CC2 Zentrum für Physiologie, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany. <sup>6</sup>Experimental Epilepsy Research, Department of Neurosurgery, Neurocenter, University of Freiburg, Freiburg, Germany. <sup>7</sup>Developmental Neurobiology, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany. <sup>8</sup>Institute of Biochemistry, University of Cologne and Center for Molecular Medicine, Cologne, Germany. <sup>9</sup>Department of Physiology II, University of Freiburg, Freiburg, Germany. <sup>10</sup>Sheba Cancer Research Center, The Chaim Sheba Medical Center and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel. <sup>11</sup>BrainLinks-BrainTools, Cluster of Excellence and <sup>12</sup>BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, University of Freiburg, Freiburg, Germany. <sup>13</sup>Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin, Berlin, Germany.

Kontakt:

Barbara Bachtler

Pressestelle

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch  
in der Helmholtz-Gemeinschaft

Robert-Rössle-Straße 10

13125 Berlin

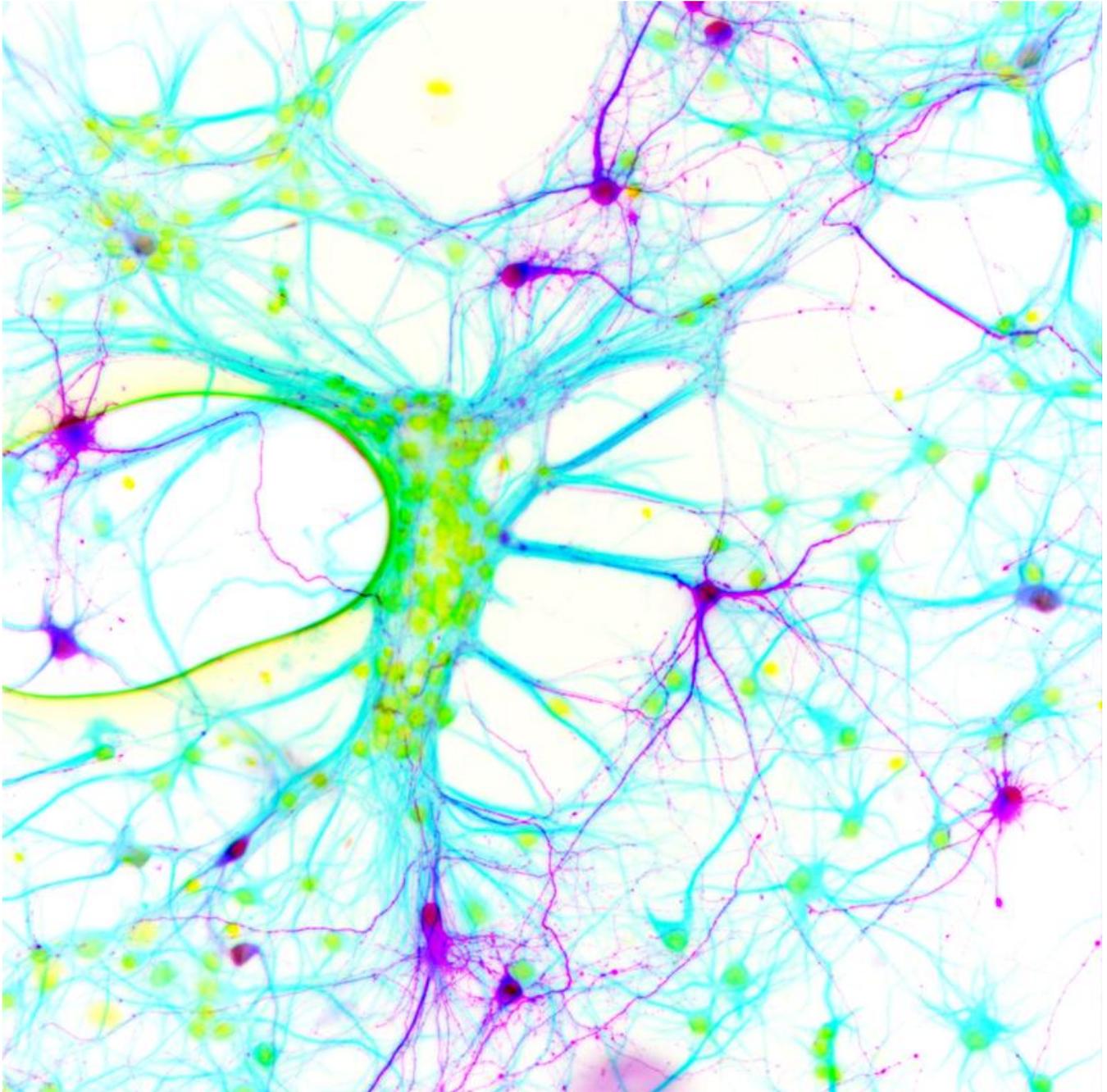
Tel.: +49 (0) 30 94 06 - 38 96

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

e-mail: [presse@mdc-berlin.de](mailto:presse@mdc-berlin.de)

<http://www.mdc-berlin.de/>

URL for press release: <http://www.mdc-berlin.de/meier>



Nervenzellen, die den veränderten Glycinrezeptor herstellen, haben einen zusätzlichen Genabschnitt eingeschleust bekommen, der für ein Fluoreszenzprotein kodiert und sie aufleuchten lässt (lila).  
(Photo: Jochen Meier/ Copyright: MDC)