Neue Erkenntnisse rücken BDNF Therapien in den Fokus

Einige unerwartete Entdeckungen legen neue Wege offen, um ein altes Ziel bei der HK erneut ins Visir zu nehmen.

Von Dr Jeff Carroll | 5. September 2014 | Bearbeitet von Dr Tamara Maiuri | Übersetzt von Martin Oehmen | Ursprünglich veröffentlicht am 18. August 2014

Die Zellen unseres Gehirns sind auf gegenseitige Unterstützung angewiesen, um zu überleben. Nährstoffe, die *trophische Faktoren* genannt werden, wirken wie Dünger für das Gehirn und erhalten die Gesundheit benachbarter Gehirnzellen. Es wird schon lange vermutet, dass dieser Vorgang durch die Huntingtonkrankheit beeinträchtigt wird. Neue Untersuchungen an Mäusen zeigen sehr deutlich was genau geschieht.

Gehirn-Nahrung

Bestimmte Gehirnzellen, die sogenannten Neurone, tauschen Nachrichten untereinander aus und verrechnen diese miteinander. Alles was im Tierreich geschieht ist von dem Nachrichtenaustausch dieser Zellen abhängig; von einem Wurm, der durch die Erde kriecht, bis hin zu einem Menschen, der ein Gedicht schreibt. Die Kontaktstellen dieser Zellen werden *Synapsen* genannt. Hier fließen chemische Nachrichten schnell von der sendenden zur empfangenden Zelle.

Das “Striatum” ist Teil der tief liegenden Gehirnstruktur, die auf diesem Bild hervorgehoben ist. Der Kortex, der die Oberfläche des menschlichen Gehirns bildet, liefert BDNF an das Striatum.

Die chemischen Nachrichten, die zwischen den Neuronen ausgetauscht werden, sind in der Regel sogenannte *Neurotransmitter* - sie liegen der auf Millisekunden genauen Kommunikation zugrunde, die im Gehirn abläuft. Dieses Gewirr aus unzähligen Neurotransmittern wird von anderen chemischen Nachrichten überlagert, die ebenfalls zwischen Zellen ausgetauscht werden. Ähnlich wie das Fernsehkabel mehrere Fernsehkanäle überträgt, ermöglichen die Synapsen den Neuronen, auf verschiedene Art und Weise zu kommunizieren.

Eine weitere Möglichkeit der Kommunikation beruht auf Signalen, die von Wissenschaftlern *neurotrophische Faktoren* genannt werden. Im Gegensatz zu den Neurotransmittern, welche die gewöhnliche Kommunikation zwischen den Gehirnzellen vermitteln, haben diese großen und komplexen chemischen Verbindungen nur eine Nachricht: “Lebe weiter!”.

Das macht zunächst einen ungewöhnlichen Eindruck - warum sollten Gehirnzellen sterben wollen? Dies beruht auf einem der ungewöhnlichsten Dinge über das menschliche Gehirn: die Hälfte aller Zellen, die jemals in unserem Gehirn entstehen, sterben bevor wir das Erwachsenenalter erreichen. Das macht einen verschwenderischen Eindruck. Dem zugrunde liegt jedoch ein evolutionärer Prozess, der unser Gehirn voller gesunder und gut vernetzter Neurone hält.

Selbst in einem ausgewachsenen Gehirn stirbt eine Zelle, wenn sie von ihren Nachbarzellen getrennt wird. Einer der wichtigsten Wege, auf dem unsere Gehirne diesen Prozess beeinflussen, funktioniert wie folgt: die Zellen des Gehirns sind darauf programmiert, nach diesen großen chemischen Verbindungen “süchtig” zu sein, die zusammen mit den gewöhnlichen Neurotransmittern an den Synapsen ausgeschüttet werden. Da es ihre

Aufgabe ist, die Gesundheit der Neurone zu erhalten, nennen Wissenschaftler diese wichtigen chemischen Verbindungen *neuro-trophe* Faktoren ("troph" stammt aus dem Griechischen und bedeutet "ernähren" oder "füttern").

Als Resultat dieses ungewöhnlichen Vorgangs schwimmen unsere Gehirne unentwegt in einer Suppe aus neurotrophen Faktoren. Jedes Neuron ruft unentwegt zu seinem Nachbarn: "Hey, bleib am Leben!".

Es gibt eine Menge an neurotrophen Faktoren, mit einem Wirrwarr an Abkürzungen (BDNF, GDNF, CNTF, TNF, TGF usw.). Einer dieser Faktoren wird "brain-derived neuro-trophic factor" (in etwa: aus dem Gehirn stammender neurotropher Faktor), oder auch BDNF, genannt. Er ist von großem Interesse im Hinblick auf die Huntington Krankheit.

Kritische Schaltkreise im HK Gehirn

Die Huntington Krankheit (HK) bewirkt ein Zellsterben im Gehirn nach einem ganz spezifischen Muster. Tief im Gehirn liegt eine kleine Ansammlung von Zellen, die *Striatum* genannt wird. Diese Region wird am meisten beeinträchtigt. Sie degeneriert fast vollständig während des Lebens eines HK Erkrankten.

Nahezu alle Regionen des Gehirns sind auf komplizierte Weise in einem Schaltkreis verknüpft. Das Striatum erhält Signale aus dem *Kortex* - die typisch faltige Oberfläche unseres Gehirns. Wissenschaftler sind der Meinung, dass ein Zusammenbrechen dieses Informationsflusses zwischen Kortex und Striatum, viele Symptome der HK erklären könnten.

Wie es bei vielen Verknüpfungen im Gehirn der Fall ist, bewirkt die Kommunikation zwischen dem Kortex und dem Striatum die Freisetzung eines neurotrophen Faktors - in diesem Fall BDNF. Zellen des Kortex füttern Zellen im Striatum, eine konstante Erinnerung daran, nicht zu sterben.

Da die Gehirnzellen im Striatum so verwundbar in HK Patienten schienen, war dieser neurotrophe Prozess von großem Interesse in der Huntingtonforschung. Wenn der Transport von BDNF vom Kortex hin zum Striatum durch die HK beeinträchtigt wird, könnte dies dann die Verletzbarkeit des Striatums erklären?

Frühe BDNF Forschung

Tatsächlich entdeckte schon im Jahr 2001 eine Gruppe von HK Forschern um Professor Elena Cattaneo in Milan, dass Zellen mit dem mutierten HK Gen weniger BDNF produzierten. Nachfolgende Untersuchungen einer Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung von Professor Sandrine Humbert und Frederic Saudou in Frankreich legten nahe, dass Zellen mit dem mutierten HK Gen Schwierigkeiten dabei hatten, BDNF aus zu schleusen.

Eine große Zahl an Studien legt nahe, dass die Erhöhung desBDNF Levels im Gehirn, durch eine verblüffende Vielzahl an Methoden, HK Mäusen Linderung verschafft. Wenn es um BDNF geht, scheint eins klar geworden zu sein: mehr ist besser für die Zellen im HK Striatum.

Neue überraschende Entdeckungen

Eine neue Studie der Gruppe um Professor James Surmeier, von der Northwestern Universität in Chicago, fügt der BDNF Forschung viele Details hinzu. Surmeier's Gruppe nutzt modernste Verfahren, um individuelle Synapsen zwischen Neuronen im Mausgehirn zu untersuchen. Mit Hilfe von Laserstrahlen können sie unter dem Mikroskop einzelne Synapsen aktivieren und somit untersuchen, wie Synapsen durch die HK verändert werden könnten.

> **„Überraschender Weise fand die Gruppe von Surmeier keinen Unterschied in der Menge an BDNF, die im Kortex produziert wurde; ebenso verhielt es sich mit der Menge, die auf Neuronen des Striatums landete. "**

Bei einem gewöhnlichem Vorgang im Gehirn wie dem Lernen, konnte Surmeier's Gruppe eine Stärkung und Schwächung einzelner Synapsen beobachten - dies sind normale Veränderungen, die dem Lernprozess unterliegen.

Diese Flexibilität gesunder Synapsen ging in bestimmten Synapsen von HK Mäusen verloren, was eine krankhafte Kommunikation zwischen dem Cortex und dem Striatum nahelegt. Warum sind die Synapsen in einem HK Gehirn nicht in der Lage, ihren Job korrekt auszuführen?

Surmeier's Gruppe machte sich daran heraus zu finden, was diese schwache Kommunikation zwischen dem Kortex und dem Striatum verursachen könnte. Angetrieben durch frühere Entdeckungen untersuchten sie die Freisetzung von BDNF.

Überraschender Weise fand die Gruppe um Surmeier keine Unterschiede in den erkrankten Gehirnen der HK Mäuse, als sie die Produktion von BDNF im Kortex untersuchten. Genau so verhielt es sich mit der Menge an BDNF, die an die Neurone des Striatums gelangte. Diese Beobachtungen sind grundlegend verschieden zu denen anderer Gruppen aus früheren Untersuchungen.

Es liegt nicht an dir sondern an mir

Bedeutet das jetzt, dass BDNF keine Rolle spielt? Surmeier's Gruppe grub noch etwas tiefer. Sie untersuchten die Veränderungen in empfangenden Zellen, wenn BDNF auf sie traf.

Damit chemische Verbindungen wie Neurotransmitter und neurotrophe Faktoren einen Effekt auf die empfangende Zelle haben können, müssen sie von dieser erkannt werden. Ein Erkennen wird möglich, indem die empfangende Zelle einen bestimmten *Rezeptor* für jedes

Signal bereit stellt. In diesem Fall ist BDNF der Schlüssel und der BDNF Rezeptor das passende Schloss auf der Oberfläche der empfangenden Zelle.

Als wenn der Prozess nicht schon kompliziert genug wäre, BDNF hat sogar 3 (oder mehr!) verschiedene Schlösser auf der Zelloberfläche, in die er passt. Die Natur arbeitet auf mysteriöse Art und Weise. Vielleicht senden manche BDNF Rezeptoren das “am Leben bleiben” Signal, andere wiederum “Zeit zu sterben”. Das alles auf das endgültige Ziel hin, die gesunden und gut verknüpften Neurone zu erhalten.

Vielen Dank liebe Natur, dass du so kompliziert bist.

Es folgt nun die zusammengefasste Version dessen, was Surmeier’s Gruppe entdeckt hat: Die Zellen im Kortex von HK Mäusen produzierten ausreichend BDNF. Die Zellen im Striatum von HK Mäusen erhielten ebenso viele “am Leben bleiben” Signale wie diese von gesunden Mäusen. Aber die Zellen der HK Mäuse erhielten außerdem ein zusätzliches “Zeit zu sterben” Signal, das durch BDNF vermittelt werden kann.

Als sie die BDNF Rezeptoren blockierten, welche das “Zeit zu sterben” Signal vermittelten, fanden die Wissenschaftler heraus, dass die Zellen des Striatums von HK Mäusen sich etwas erholten und denen gesunder Mäuse mehr glichen.

Ist das eine gute oder schlechte Nachricht?

Der Bericht von Surmeier’s Gruppe könnte auf den ersten Blick den Eindruck erwecken, als mache er alles komplizierter. Als sie sich daran machten, BDNF zu untersuchen, erwarteten sie einen bestimmten Fehler im Signalweg. Sie fanden am Ende etwas gänzlich anderes.

Es stellt sich jedoch als großer Vorteil heraus, da wir in HK Mäusen nun viel genauer die Abläufe um BDNF verstehen. Zukünftige Untersuchungen werden zeigen, warum verschiedene Typen von HK Mäusen unterschiedliche Ergebnisse geliefert haben. Dies wird Wissenschaftlern wahrscheinlich dabei helfen, die Rolle von BDNF in der Huntington Krankheit besser zu verstehen.

Erfreulicher Weise liefert diese Studie einen neuen *Ansatz* zur Entwicklung von HK Medikamten. Anstatt das Level von BDNF im Gehirn künstlich zu erhöhen, können Wissenschaftler nun versuchen, die BDNF Rezeptoren zu blockieren, welche das “Zeit zu sterben” Signal vermitteln. Da hierdurch das “am Leben bleiben” Signal nicht beeinträchtigt wird, bleibt zu hoffen, dass eine solche Behandlung an HK Mäusen zu einer Besserung ihres Zustandes führt. Haltet also in Zukunft ein Auge offen für weitere spannende Untersuchungen zu BDNF.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Rezeptor Ein Molekül an der Oberfläche einer Zelle, an dem Signalmoleküle anheften

Neuron Hirnzellen, die Informationen speichern und übertragen.

BDNF brain-derived neurotrophic factor: ein Wachstumsfaktor, der in der Lage sein könnte, die Neuronen bei der Huntington-Krankheit zu schützen

GDNF glial cell-derived neurotrophic factor: ein Wachstumsfaktor, der Neurone bei der Parkinson Krankheit schützt, und vielleicht auch bei der HK

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.
HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net
Erstellt am 7. Januar 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/172