

BCL11A: Hinweise auf nervenzellschützende Wirkung

Der Botenstoff Dopamin beeinflusst die Aktivität verschiedenster Gehirnbereiche. Ein Mangel kann drastische Folgen haben: Das Absterben der Dopamin produzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra führt zu den Kernsymptomen der [Parkinson-Erkrankung](#). Ein internationales Team um die Universität Bonn hat nun an Mäusen und menschlichen Zellen untersucht, welche Rolle hierbei der Transkriptionsfaktor BCL11A spielt. Fehlt dieser wichtige Faktor, sind die Neurone noch empfindlicher und gehen eher zugrunde. Die Forschenden vermuten, dass BCL11A eine Schutzfunktion für die Nervenzellen übernimmt. Die Studie ist nun in "Cell Reports" veröffentlicht.

Im Mittelhirn des Menschen gibt es besonders viele Nervenzellen, die Dopamin produzieren (dopaminerge Neurone). "Dieser Neurotransmitter beeinflusst andere Neurone, indem er ihre Aktivität verstärkt oder dämpft", sagt Prof. Dr. Sandra Blaess vom Institut für Rekonstruktive Neurobiologie des Universitätsklinikums Bonn. Wie beim Höhen- und Bassregler eines Radios verändern diese speziellen Nervenzellen nicht den Gesang oder die Melodie, sie können jedoch die Wirkung drastisch beeinflussen. Die Dopamin produzierenden Nervenzellen spielen auch bei der [Parkinson-Krankheit](#) eine große Rolle: In der Substantia nigra - einer dunkel erscheinenden Struktur im Mittelhirn - sterben vermehrt Dopaminzellen ab. Der dadurch ausgelöste Dopaminmangel verursacht die mit der Erkrankung verbundenen Bewegungsstörungen.

Die Dopamin produzierende Nervenzellen bilden weiträumige Verknüpfungen in sehr viele Gehirnbereiche aus, etwa in die Großhirnrinde oder das Striatum hinein. „Daraus ergibt sich die Frage, ob es innerhalb dieser dopaminergen Neurone spezialisierte Gruppen gibt, die nur bestimmte Gehirnbereiche beeinflussen“, erklärt Dr. Emmanouil Metzakopian vom UK Dementia Research Institute an der Universität Cambridge, der Daten über menschliche Zellen zu der Studie beisteuerte. Vom Transkriptionsfaktor BCL11A ist bekannt, dass er zum Beispiel in der Großhirnrinde und auch im [Immunsystem](#) wichtig für die Festlegung von Zelleigenschaften ist. Das Team um Prof. Blaess hat nun erstmals untersucht, welche Rolle BCL11A für die unterschiedlichen Eigenschaften von dopaminergen Neuronen spielt.

Markierung mit fluoreszierenden Molekülen

Die Forschenden untersuchten während der Entwicklung und im reifen Gehirn von Mäusen und in menschlichen Zellen, in welchen der Dopamin-Nervenzellen der Transkriptionsfaktor BCL11A angeschaltet ist. Dann markierten sie an Mäusen mit fluoreszierenden Molekülen die BCL11A-produzierenden Nervenzellen, die dann unter dem Mikroskop aufleuchteten.

“Dadurch konnten wir erkennen, in welche benachbarten Gehirnregionen die Fortsätze dieser dopaminergen Neuronen hineinwuchsen“, erläutert Blaess, die auch Mitglied im Sonderforschungsbereich 1089 "Synaptische Mikronetzwerke in Gesundheit und Krankheit" sowie im Transdisziplinären Forschungsbereich "Leben und Gesundheit" der Universität Bonn ist. Mit welchen Arealen im Gehirn die Dopamin produzierenden Nervenzellen unter BCL11A-Einfluss Kontakt aufnahmen, war nicht beliebig. Zielregion war zum Beispiel nicht das ganze Striatum, das zu den komplexen motorischen Regelkreisen des Großhirns gehört, sondern nur ein kleiner Teil

dieses Gehirnbereichs.

Substantia nigra für Neurodegeneration besonders empfindlich

An Mäusen vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), bei denen ähnlich wie bei der Parkinson-Erkrankung ein Teil der Dopamin produzierenden Neuronen abstirbt, untersuchten die Forschenden neurodegenerative Vorgänge in der Substantia nigra. "Es ist bekannt, dass in der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten dopaminerge Neurone in größerem Ausmaß absterben als Neurone in anderen Gehirnregionen", sagt Prof. Dr. Donato Di Monte vom DZNE, der an diesem Teil der Studie beteiligt war. "Dieses Areal gilt deshalb als besonders empfindlich gegenüber der Neurodegeneration."

Das Team verglich in den „Parkinson-Mäusen“ Dopamin-Nervenzellen mit und ohne BCL11A. In der Substantia nigra markierte dieser Transkriptionsfaktor dopaminerge Neurone, die besonders anfällig für Neurodegeneration waren. Schalteten die Forschenden in diesen Zellen die Produktion von BCL11A aus, gingen noch mehr der Dopamin-Zellen zugrunde. "Das deutet daraufhin, dass BCL11A eine schützende Funktion für die Neurone haben könnte", fasst Prof. Blaess das wichtigste Ergebnis zusammen. Welcher molekulare Mechanismus dahintersteckt, muss noch in weiteren Studien genauer untersucht werden. Ob die Erkenntnisse von der Maus auf den Menschen übertragbar sind, soll ebenfalls auf den Grund gegangen werden.

Beteiligte Institutionen und Förderung

Neben dem Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, dem Institut für [Anatomie](#) und der Abteilung für Neuropathologie der Universität Bonn sind das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), die Universität Ulm, die University of Cambridge, das UK Dementia Research Institute (UK DRI) in Cambridge und die University of Hong Kong beteiligt. Gefördert wurde die Studie hauptsächlich durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

Originalpublikation:

Marianna Tolve, Ayse Ulusoy, Nikolaos Patikas, K. Ushna S. Islam, Gabriela O. Bodea, Ece Öztürk, Bianca Broske, Astrid Mentani, Antonia Wagener, Karen M. J. van Loo, Stefan Britsch, Pengtao Liu, Walid T. Khaled, Emmanouil Metzakopian, Stephan L. Baader, Donato A. Di Monte, Sandra Blaess: The transcription factor BCL11A defines distinct subsets of midbrain dopaminergic neurons, Cell Reports, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109697>

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“