

25. Mai 2017

Defekte Zellverbindungen verursachen Hydrocephalus bei Mäusen

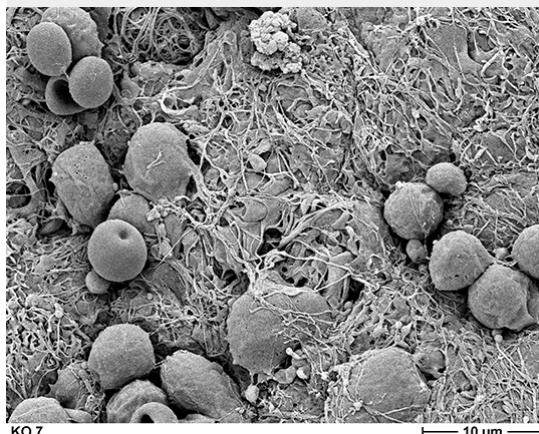
Ein defektes Gen führt zu Veränderungen in der Zellschicht zwischen Hirnflüssigkeit und dem eigentlichen Hirnnervengewebe und verursacht so einen Flüssigkeitsstau im Gehirn. Mit diesem Zusammenhang haben Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg nun erstmals einen Mechanismus für genetisch bedingten Hydrocephalus entdeckt.

Etwa eines von 2.000 Neugeborenen hat einen Hydrocephalus. Dabei kann die Hirnflüssigkeit nicht in Richtung Rückenmark abfließen und staut sich stattdessen in den Flüssigkeitsräumen des Gehirns. Dadurch schwillt der Kopf ballonartig an und Hirngewebe wird verdrängt. Es drohen verschiedene neurologische Folgen wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Seh- und Bewegungsstörungen, Krampfanfälle oder geistige Behinderungen. Die möglichen Ursachen für die Entstehung eines Hydrocephalus sind vielseitig. In einigen Fällen ist die Störung genetisch bedingt.

Das Team um Andreas Fischer, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, entdeckte bereits 2013, dass ein Defekt in einem Gen namens Mpdz bei Mäusen einen Wasserkopf verursacht. Im selben Jahr machten Wissenschaftler aus Saudi Arabien das menschliche Pendant dazu als eine genetische Ursache für Hydrocephalus beim Menschen aus.

Nun ist es Fischer und seinem Team gelungen, den Mechanismus hinter diesem Gendefekt aufzudecken. Die Wissenschaftler haben beobachtet, dass bei neugeborenen Mäusen mit defektem Mpdz-Gen das Ependym, die trennende Zellschicht zwischen Hirnnervengewebe und Hirnflüssigkeit, stark geschädigt ist. Um diese lebensnotwendige Grenze aufrecht zu erhalten, wandern andere Zellen, so genannte Astroglia, ein. Sie sorgen für Stabilität der trennenden Gewebeschicht – jedoch zu einem hohen Preis: Das Ependym vernarbt, wodurch sich das so genannte Aquädukt, die enge Verbindung zwischen zwei Hirnventrikeln, verschließt und die Hirnflüssigkeit nicht mehr abfließen kann.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der geschädigten Ependymschicht innerhalb eines Hirnventrikels nach Verlust des Mpdz-Gens. © Anja Feldner, Manfred Ruppel, DKFZ



„Es spricht vieles dafür, dass ein Verlust des Mpdz-Gens die Stabilität der dichten Verbindungen, den so genannten Tight Junctions, zwischen benachbarten Zellen des Ependyms vermindert“, erklärt Anja Feldner, Erstautorin der Studie. Das Genprodukt von Mpdz kontrolliert Moleküle, die eine entscheidende Rolle für die Stabilität der Tight Junctions spielen. Tatsächlich zeigte sich bei Experimenten in der Kulturschale, dass diese Verbindungen zwischen Ependymzellen mit defektem Mpdz geschwächt sind. „Damit haben wir einen entscheidenden Mechanismus aufgeklärt, wie ein genetisch bedingter Hydrozephalus entsteht“, erläutert Andreas Fischer.

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Literatur:

Anja Feldner, M. Gordian Adam, Fabian Tetzlaff et al.

Loss of Mpdz impairs ependymal cell integrity leading to perinatal-onset hydrocephalus in mice.

EMBO Molecular Medicine 2017. DOI: 10.15252/emmm.201606430

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28500065>