

**HOFFENUNG
AUF**

TRENNUNG

HOFFNUNG AUF TRENNUNG

EINE UNHEILVOLLE VERBINDUNG

HILMAR BADING

Ein molekularer Todeskomplex, der entsteht, wenn sich zwei wichtige signalübermittelnde Proteine im Körper miteinander verbinden, scheint hauptverantwortlich für schwere neurodegenerative Erkrankungen zu sein. Ein an der Universität Heidelberg entdeckter Wirkstoff verspricht, die Partner voneinander zu trennen und die unheilvolle Liaison aufzulösen. Auf diese Weise lässt sich das stetige und bislang unaufhaltsame Sterben von Nervenzellen möglicherweise aufhalten.



„Lass Dich nicht ein am dunklen Ort, wo einzig Dir Verderben droht.“ Was wie ein elterlicher Rat an heranwachsende Kinder klingt, bringt die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse im Verständnis neurodegenerativer Erkrankung auf den Punkt. Aber wer ist hier mit wem am dunklen Ort? An einem Ort, wo sich molekulare Abgründe auftun mit unsäglichen Folgen für unser Leben wie Schwund des Gedächtnisses, Kontrollverlust über den Körper, Zerstörung der Persönlichkeit und schließlich Tod. Dunkle Mächte, die im Mikrokosmos Nervenzelle wirken. Das ist keine Verschwörungstheorie, sondern ein neuer biochemischer Wirkmechanismus, der uns besser verstehen lässt, wie es zu neurodegenerativen Leiden wie Alzheimer-Demenz, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder Chorea Huntington kommt. Die neuen Erkenntnisse zeigen auch einen Weg auf, wie die bislang unheilbaren Erkrankungen des Nervensystems bekämpft werden können.

„Synaptische und extrasynaptische NMDA-Rezeptoren haben fundamental gegensätzliche Eigenschaften.“

Der Protagonist in dem tragischen Geschehen, das den unterschiedlichen Leiden zugrunde liegt, trägt einen komplizierten Namen: „N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor“, kurz NMDA-Rezeptor, einer der wichtigsten Akteure im Gehirn, der Herrscher über unseren Verstand – unter anderen Umständen aber auch ein wilder Zerstörer und Todbringer. NMDA-Rezeptoren zählen zur Klasse der Neurotransmitter-Rezeptoren, Proteinen, die sich auf der Oberfläche von Nervenzellen befinden und in deren Membranen Kanäle formen. Die Rezeptoren nehmen „Neurotransmitter“ in Empfang, Botenstoffe des Nervensystems, etwa Glutamat, mit denen biochemische Signale von einer Nervenzelle

auf andere Zellen übertragen werden. Bindet der Neurotransmitter Glutamat an den NMDA-Rezeptor, öffnen sich gleichsam die Schleusen des Kanals und Ionen wie Natrium, vor allem aber auch Kalzium, strömen in die Nervenzelle ein.

All das findet dort statt, wo Nervenzellen eng miteinander in Kontakt stehen – an den Synapsen, winzigen, knöpfchenartigen Schaltstellen für die Signalübertragung im Gehirn, die fachsprachlich „synaptische Transmission“ genannt wird. Im Einzelnen läuft die synaptische Transmission so ab: Der Teil der Synapse, der zur signal-

aussendenden Nervenzelle gehört, schüttet einen Neurotransmitter aus, beispielsweise Glutamat. Der Botenstoff gelangt daraufhin in den „synaptischen Spalt“, den winzigen Raum zwischen den Kontaktflächen, diffundiert zur signalempfangenden Nervenzelle und bindet dort an einen Neurotransmitter-Rezeptor: Die Kanalschleusen öffnen sich, die Ionen strömen ein und die Information wird als elektrisches Signal auf der Zelloberfläche zur nächsten Synapse weitergeleitet. Dort wiederholt sich der Vorgang.

Gegensätzliche Eigenschaften

Die Anzahl der Synapsen im menschlichen Gehirn (circa 100 Billionen) ist gigantisch groß, weshalb sich ein überaus komplexes Nervenzellnetzwerk ausbilden kann. Anders als typische, starre Schaltkreise in der Elektronik unterliegt die Verdrahtung über Synapsen ständigen Veränderungen, der Fachmann spricht von „synaptischer Plastizität“. Genau diese Veränderungen steuert der NMDA-Rezeptor: Selbst ein integraler Bestandteil der Synapse, verstärkt er beispielsweise die Übertragungseffizienz oder erschwächt sie ab. Er kann auch veranlassen, dass neue Synapsen gebildet oder bestehende eliminiert werden. Die Plastizität des Gehirns ist dafür verantwortlich, dass wir uns Dinge merken und auch wieder vergessen können. Darüber hinaus setzt der NMDA-Rezeptor intrazelluläre Kalzium-Signalwege zum Zellkern in Gang. Das führt zum Ablesen bestimmter Gene, woraufhin beispielsweise Erinnerungen ins Langzeitgedächtnis befördert oder Nervenzellen widerstandsfähiger werden. Der NMDA-Rezeptor orchestriert nicht weniger als unser komplettes kognitives Portfolio. Würde er sich auf diese Funktion an den Synapsen beschränken, wäre vermutlich alles gut. So ist es aber nicht: NMDA-Rezeptoren gibt es auch außerhalb der

Synapsen auf den Oberflächen von Nervenzellen, sie werden extrasynaptische NMDA-Rezeptoren genannt. Und dort – am „dunklen Ort“ – verflüchtigen sich die positiven Funktionen des Rezeptors und er zeigt sich mit einem anderen Gesicht: zerstörerisch und zersetzend.

Die fundamental gegensätzlichen Eigenschaften von synaptischen und extrasynaptischen NMDA-Rezeptoren haben wir schon vor rund 20 Jahren entdeckt, und es drängt sich die Frage auf: Warum gibt es überhaupt extrasynaptische NMDA-Rezeptoren? Eine Antwort darauf, wozu NMDA-Rezeptoren außerhalb der Synapse gut sind, ob sie also eine physiologische, dem Körper dienende Funktion haben, gibt es bislang nicht. Womöglich bieten extrasynaptische NMDA-Rezeptoren einen evolutionären Vorteil. Es ist denkbar, dass die außerhalb der Synapse liegenden NMDA-Rezeptoren dem Körper als Reservoir dienen, auf das er bei Bedarf zugreifen kann, beispielsweise, wenn es darum geht, rasch die Anzahl der NMDA-Rezeptoren in der Synapse zu erhöhen. Über eine „laterale Diffusion“, das Hin-und-her-Bewegen der extrasynaptischen NMDA-Rezeptoren in der Zellmembran, ließen sich schnell und mit wenig Energieaufwand zusätzliche Rezeptoren in die Synapse befördern. Auf die gleiche Weise ließen sich NMDA-Rezeptoren auch schnell aus der Synapse hinausexpedieren. Ein derartiger Mechanismus würde der synaptischen Transmission zu größerer Flexibilität verhelfen, die Leistungsfähigkeit des Netzwerkes erhöhen und kognitive Funktionen verbessern. Der Preis für dieses Zusatzmodul scheint jedoch hoch zu sein – denn es lauert Gefahr.

Zunächst besteht jedoch kein Grund zur Sorge: Das Gehirn hat sowohl Nervenzellen als auch die umgebenden

„Ein Hauptverantwortlicher für schwere Schädigungen des Nervensystems ist der NMDA-Rezeptor-TRPM4-Todeskomplex.“

Stützzellen (Gliazellen) mit effizienten Wiederaufnahmesystemen für den Neurotransmitter Glutamat ausgestattet. Die Systeme sorgen dafür, dass von der Synapse freigesetztes Glutamat unverzüglich in die Nervenzelle rückgeführt wird, es hat aufgrund dessen keine Chance, aus dem synaptischen Spalt herauszukommen, um NMDA-Rezeptoren außerhalb der Synapse zu aktivieren. Bei Erkrankungen des Zentralnervensystems ändern sich diese geordneten Verhältnisse: Bei vielen akuten und chronischen Neurodegenerationen steigt die Konzentration von extrazellulärem Glutamat. Besonders dramatisch ist der Anstieg beim Schlaganfall: Wenn ein Gefäß im Gehirn verschließt, kommt es zu einem Mangel an Sauerstoff, woraufhin die Wiederaufnahmesysteme der Nervenzellen und auch die der Gliazellen für Glutamat ausfallen. Schlimmer noch: Unter diesen Bedingungen wird Glutamat unkontrolliert auch außerhalb der Synapsen freigesetzt. Die Folge ist, dass extrasynaptische NMDA-Rezeptoren massiv von Glutamat aktiviert werden. Dies führt innerhalb kürzester Zeit zu ausgedehnten Hirnschäden.

Bei chronischen neurodegenerativen Erkrankungen wie vaskulärer Demenz, Alzheimer oder ALS laufen die Glutamat-Konzentrationen nicht derart wie beim Schlaganfall aus dem Ruder und erreichen nicht akut toxisch hohe

Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften

Das Interdisziplinäre Zentrum für Neurowissenschaften (IZN) an der Universität Heidelberg wurde im Jahr 2000 als Forschungsnetzwerk gegründet, das die im Raum Heidelberg und Mannheim konzentrierte neurowissenschaftliche Grundlagenforschung sowie die angewandte und klinische Forschung bündelt. Das Zentrum, dem derzeit 68 Forschungsgruppen angehören, soll die Hirnforschung fördern, den Technologietransfer koordinieren und ein Forum für den wissenschaftlichen Austausch auf allen Ebenen bieten. Mit seinem „Neuroscience Major“-Studiengang und dem IZN-Doktorandenprogramm garantiert es darüber hinaus eine hochwertige Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Das IZN erleichtert die gemeinsame Nutzung von Spezialgeräten und den Zugang zu Ressourcen und unterstützt gemeinsame Förderprojekte wie Sonderforschungsbereiche, Forschergruppen und Graduiertenkollegs. Zu dem Zentrum gehören neben der Universität und dem Universitätsklinikum Heidelberg die Universitätsmedizin Mannheim, das Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), das European Molecular Biology Laboratory (EMBL) und das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI).

www.izn.uni-heidelberg.de

Konzentrationen. Bei Patienten mit vaskulärer Demenz beispielsweise ist die Durchblutung des Gehirns gestört. Infolgedessen kommt es über längere Frist in vielen Hirnbereichen zu einer chronischen Unterversorgung mit Sauerstoff. Das beeinträchtigt lokal die Glutamat-Aufnahmesysteme, die Glutamat-Konzentrationen steigen jedoch nicht schnell, sondern langsam und stetig an, nach und nach sterben Nervenzellen ab. Dies erklärt den über Jahre hinweg fortschreitenden Krankheitsverlauf – stetig, nicht aufzuhalten, immer tödlich. Bei der Alzheimer-Demenz (siehe auch den Beitrag ab Seite 24) werden die Wiederaufnahmesysteme für Glutamat von Amyloid beta unterdrückt, dem für Alzheimer typischen krank machenden Protein. Zusätzlich bewirkt Amyloid beta, dass Glutamat von Gliazellen freigesetzt wird. ALS, eine nicht heilbare degenerative Erkrankung der Motorneurone des Nervensystems, macht hier eine Ausnahme. Bei ihr ist die Funktion der Glutamat-Aufnahmesysteme nicht eingeschränkt – es gibt bei dieser Erkrankung schlicht zu wenige davon.

Ein Verderben bringender falscher Freund

Die entscheidenden Fragen sind: Warum sind synaptische und extrasynaptische NMDA-Rezeptoren so verschieden? Und was macht extrasynaptische NMDA-Rezeptoren so gefährlich? Schon lange haben wir vermutet, dass extrasynaptische NMDA-Rezeptoren womöglich andere Kontakte pflegen als ihre „Kollegen“ in der Synapse. Diese Annahme hat sich inzwischen als richtig erwiesen, der Verderben bringende „falsche Freund“ ist gefunden, und auch er trägt einen langen Namen: „Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 4“, kurz TRPM4.

Auch bei TRPM4 handelt es sich um ein Ionenkanal-Protein in der Zellmembran, es wird jedoch nicht wie der NMDA-Rezeptor über einen Neurotransmitter gesteuert. Der TRPM4-Ionenkanal öffnet sich immer dann, wenn die Kalziumkonzentration in der Zelle erhöht ist. In verschiedenen Organen, etwa im Herz oder im Immunsystem, hat TRPM4 nützliche Aufgaben. Wenn TRPM4 aber auf extrasynaptische NMDA-Rezeptoren der Nervenzellen trifft, geht er mit den Rezeptoren eine verhängnisvolle Verbindung ein und bildet einen Komplex. Solange dabei nicht auch noch Glutamat ins Spiel kommt, ist alles gut – nichts passiert. Steigen jedoch die Glutamat-Konzentrationen krankhaft an, wird die Kombination aus NMDA-Rezeptor und TRPM4 zum Todeskomplex: Eine Lawine der Zerstörung kommt ins Rollen. Nervenzellstrukturen werden geschädigt, häufig unter Verlust der für die Netzbildung wichtigen Nervenzellfortsätze und Synapsen; es kommt zu einer Fehlsteuerung der Gene und zur Zerstörung intrazellulärer Organellen, insbesondere der Mitochondrien, die als Kraftwerke der Zelle die Hauptlieferanten für zelluläre Energie sind. All das sind typische Befunde, die man bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Schlaganfall, vaskulärer Demenz, Alzheimer und ALS nachweisen kann. Und



PROF. DR. HILMAR BADING ist seit 2001 Professor für Neurobiologie an der Universität Heidelberg. Nach dem Studium der Medizin an der Universität Heidelberg und Promotion am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg war er Postdoktorand am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin und an der Harvard Medical School in Boston (USA). 1993 wurde er Forschungsgruppenleiter am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge (Großbritannien). Seit 2001 ist Hilmar Bading Direktor des Instituts für Neurobiologie und seit 2006 Leiter des Interdisziplinären Zentrums für Neurowissenschaften (IZN) an der Universität Heidelberg. Er beschäftigt sich mit NMDA Receptor Signaling und Genregulation im Gehirn mit dem Ziel der Entwicklung neuer neuroprotektiver Therapiemöglichkeiten. Seine Forschungen wurden unter anderem mit einem Advanced Grant und einem Proof-of-Concept Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) gefördert. Er ist Gründer des Biotech-Start-ups FundaMental Pharma GmbH und der Stiftung Foundation BrainAid.

Kontakt: bading@nbio.uni-heidelberg.de

HOPING FOR SEPARATION

A FATEFUL BOND

HILMAR BADING

A new pharmacological principle raises hopes that currently untreatable human neurodegenerative diseases might be mitigated. This principle focuses on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, a glutamate-gated neurotransmitter receptor that has long been implicated in many disease processes in the brain. These include both acute neurological conditions, in particular stroke, but also chronic disorders that progress more slowly, such as Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Huntington's disease, and vascular dementia. However, all efforts to use NMDA receptor blockers in a therapeutic context have failed. The reason is that NMDA receptors are not only promoters of neurodegeneration and cell death, they also perform essential physiological functions. NMDA receptors located within the synapse are needed for all cognitive functions, in particular learning and memory. In contrast, NMDA receptors located outside the synapse (extrasynaptic NMDA receptors) bring about destruction and cell death. Thus, NMDA receptor blockers can save neurons from dying, but patients suffer massive side effects such as drowsiness or hallucinations, or may even lapse into a coma.

Our new research has uncovered the molecular basis of toxic signalling by extrasynaptic NMDA receptors. Their death-promoting activity is mediated by the physical interaction of NMDA receptors with another ion channel called TRPM4 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 4). Based on this mechanistic insight, we have identified a new class of neuroprotective small molecules that act as "interface inhibitors" and disrupt the NMDA receptor/TRPM4 death signalling complex. They detoxify extrasynaptic NMDA receptors without affecting the physiological functions of synaptic NMDA receptors. Interface inhibitors may prove useful in the fight against neurodegenerative diseases. ●

“Small molecules wedge themselves in between the death signalling complex and disrupt it.”

PROF. DR HILMAR BADING has held the Chair of Neurobiology at Heidelberg University since 2001. He studied medicine at Heidelberg University and earned his doctorate at the Max-Planck-Institute for Medical Research in Heidelberg, then worked as a post-doctoral researcher at the Max-Planck-Institute for Molecular Genetics in Berlin and at Harvard Medical School in Boston (USA). In 1993 he became head of a research group at the MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge (UK). Hilmar Bading has headed Heidelberg University's Institute of Neurobiology since 2001 and the Interdisciplinary Center for Neurosciences (IZN) since 2006. He studies NMDA receptor signalling and gene regulation in the brain, with the goal of developing new neuroprotective therapies. His research is supported by an Advanced Grant and a Proof-of-Concept Grant of the European Research Council (ERC), among others. He is the founder of the biotech start-up FundaMental Pharma GmbH and the Foundation BrainAid.

Contact: bading@
nbio.uni-heidelberg.de

„Kleine Moleküle schieben sich wie Keile zwischen den Todeskomplex und lösen ihn auf.“

der Hauptverantwortliche für diese schweren Schädigungen ist der NMDA-Rezeptor-TRPM4-Todeskomplex.

Damit ist bekannt, wer mit wem am „dunklen Ort“ für Verderben sorgt. Doch was kann man dagegen tun? Abstand und Trennung sind nicht nur probate Mittel, um sich die Seuche vom Leib zu halten, die sich gerade so vehement in unser Leben einmischt. Abstand und Trennung sind auch die Prinzipien eines neuen pharmakologischen Wirkmechanismus, der Nervenzellen vor Degeneration und Zelltod bewahren kann.

Die zerstörende Lawine aufhalten

Der Grundgedanke ist: Wenn es gelänge, den extrasynaptischen NMDA-Rezeptor von seinem unheilvollen Partner TRPM4 zu trennen, ließe sich die Zerstörungslawine stoppen. Befreit von TRPM4 sollten sich extrasynaptische NMDA-Rezeptoren wie synaptische NMDA-Rezeptoren verhalten, die nicht mit TRPM4 interagieren und nur förderliche Eigenschaften haben. Und genau so ist es auch: Zwei Jahrzehnte nach der Entdeckung der gegensätzlichen Eigenschaften von synaptischen und extrasynaptischen NMDA-Rezeptoren ist es uns in ersten Untersuchungen am Interdisziplinären Zentrum für Neurowissenschaften (IZN) gelungen, die toxischen Eigenschaften extrasynaptischer NMDA-Rezeptoren mit kleinen Molekülen einer neuen pharmakologischen Wirkstoffklasse zu zähmen.

Die Moleküle, die dies vermögen, haben wir „NMDA-Rezeptor/TRPM4-Interface-Inhibitoren“ genannt. Sie schieben sich wie ein Keil zwischen die Stellen, wo sich NMDA-Rezeptor und TRPM4 berühren („Interface“) und trennen beide Moleküle voneinander. Unsere Interface-Inhibitoren (Hemmstoffe) sind klein, leicht herzustellen und hochwirksam. In unseren Untersuchungen schützten sie Nervenzellen in der Petrischale, bei Mäusen verminderten sie nach einem Schlaganfall das Ausmaß der Hirnschäden. Mäusen, die unter ALS-ähnlichen Nervenzelldegenerationen leiden, verhalfen die Interface-Inhibitoren zu einem deutlich längeren Leben bei einem

geringeren Verlust motorischer Fähigkeiten. Eine Maus ist kein Mensch – aber sowohl das zugrunde liegende pathologische Geschehen als auch die jeweiligen Symptome sind sehr ähnlich. Das stimmt uns zuversichtlich, insbesondere seit sich gezeigt hat, dass Interface-Inhibitoren auch menschliche Nervenzellen, die mithilfe der Stammzelltechnik produziert wurden, effektiv vor Degeneration und Zelltod schützen können.

Jetzt wäre es wichtig, zügig die nächsten Schritte bis hin zur Anwendung beim Patienten zu gehen. Unsere Interface-Inhibitoren sind noch keine Medikamente, es sind interessante „Lead-Substanzen“, so werden die Prototypen neuer Wirkstoffe genannt. Aber sie könnten zu Medikamenten werden. Der Weg zum zugelassenen Medikament ist weit, dazwischen liegt das „Death Valley“, was die Schwierigkeit beschreibt, eine vielversprechende, aus der Grundlagenforschung kommende Substanz in die klinische Erprobung zum Nutzen der Patienten zu bringen. Das kostet nicht nur viel Zeit, sondern auch viel Geld. Da es kaum Möglichkeiten gibt, Fördermittel im Bereich Wirkstoffentwicklung einzuwerben, scheitern gute Ideen und Therapiekandidaten häufig an diesem Punkt. Mit der Gründung eines Biotech-Start-ups versuchen wir neue Finanzierungsquellen zu erschließen, um den Entwicklungsprozess der Interface-Inhibitoren voranzutreiben. An seinem Ende könnte ein Medikament gegen schwere neurodegenerative Krankheiten stehen, für die es bislang keine Aussicht auf Heilung gibt. ●