

Rett-Syndrom – Ein Leiden an Nerven- UND Gliazellen

29. Juni 2011 in [interviews](#) | Tags: [Dan Lioy](#), [Gail Mandel](#), [glia](#), [MECP2](#), [Monica Coenraads](#), [Oregon Health and Sciences University](#), [rett](#), [rett syndrome](#), [Rett Syndrome Research Trust](#), [RSRT](#)

[RETT SYNDROME RESEARCH TRUST WEBSITE](#)

Aus der heutigen Pressemitteilung:

Eine heute in *Nature* online veröffentlichte Arbeit zeigt, dass die Gliazellen bei der Hemmung des Voranschreitens der wichtigsten Symptome beim Rett-Syndrom eine Schlüsselrolle spielen; zumindest ist dies beim Krankheitsbild der Mausmodelle sichtbar und betrifft die Sterblichkeit, unregelmäßige Atmung und Apnoe, Hypoaktivität und verringerte Dendritenkomplexität. Die Entdeckung, die teilweise durch Mittel des Rett Syndrome Research Trust (RSRT) ermöglicht wurde, machte Gail Mandel, Ph.D., Wissenschaftlerin am Howard Hughes Medical Institute an der Oregon Health and Science University.

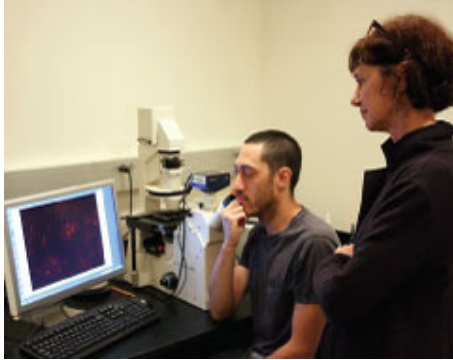
[\[READ FULL PRESS RELEASE\]](#)

[\[PRESS RELEASE - SPANISH TRANSLATION\]](#)

INTERVIEW MIT GAIL MANDEL UND DAN LIOY

Hirnzellen können grob in zwei Kategorien unterteilt werden: Neuronen und Gliazellen. Die drei Typen der Gliazellen sind die sternförmigen Astrozyten, die Oligodendrozyten und Mikrogliazellen. In der Vergangenheit kam den Neuronen die meiste Aufmerksamkeit zu, während man Gliazellen als zweitrangig und eher unterstützend betrachtete. Über die letzten Jahre ist jedoch mehr und mehr klar geworden, dass die Gliazellen auf sehr komplexe und dynamische Weise zu einer gesunden Hirnfunktion beitragen und auch beim Rett-Syndrom eine entscheidende Rolle spielen.

Monica Coenraads spricht mit Gail Mandel, PhD, und Dan Lioy, einem Graduierten, in Mandels Labor über die Daten, die heute online in *Nature* veröffentlicht wurden. Es geht in diesem Artikel auch um den Einfluss der Gliazellen auf das Voranschreiten der Symptome des Rett-Syndroms.



Gail Mandel und Dan Lioy im Labor - Oregon Health and Sciences University

MC: Es ist gut, wieder mal mit Ihnen beiden zu sprechen. Meinen Glückwunsch zur neuen Veröffentlichung in *Nature*.

GM: Vielen Dank.

MC: Drehen wir die Zeit ein bisschen zurück, damit unsere Leser einen Zusammenhang bekommen. Kurz nach der Entdeckung, dass Mutationen am *MECP2* das Rett-Syndrom auslösen, veranstaltete Alan Wolffe, ein sehr interessanter Wissenschaftler mit einem Langzeitinteresse an Chromatin, ein Treffen von Forschern in Washington DC. Ich hatte gerade die Rett Syndrome Research Foundation mitgegründet, die dieses Treffen finanziell unterstützte. Für mich war es das erste Wissenschaftlertreffen und es ist mir bis heute sehr gegenwärtig. Auf dieser Konferenz, die schon mehr als zehn Jahre zurück liegt, traf ich auch Sie zum ersten Mal. Nach der Zusammenkunft hielten wir den Kontakt und ich erinnere mich, dass ich versucht habe, Sie für Rett zu interessieren. Sie waren anfangs etwas zurückhaltend, aber dann sprangen Sie quasi mit beiden Beinen hinein. Was hat diesen Sinneswandel verursacht?

GM: Mein Labor arbeitete damals wie heute an einem Gen mit der Bezeichnung REST, das als Repressor agiert. Wir waren mit biochemischen Experimenten beschäftigt und bemerkten, dass *MECP2* eins der Proteine ist, die sich in der Nachbarschaft der REST-Bindungsstellen befanden. Viel wussten wir nicht über *MECP2* und entsprechend begannen wir, darüber zu lesen.

Das war 2002. Nurit Ballas war zu dieser Zeit in meinem Labor, und sowohl sie als auch ich entwickelten ein Interesse an der Frage, was *MECP2* im Nervensystem ist.

Wir waren sehr überrascht, weil man es als überall vorhandenes Protein ansah, aber gleichzeitig dachte, es komme nicht in Gliazellen vor. Nurit und ich waren grundsätzlich skeptisch, weil wir eine Menge über Repressoren wussten, insbesondere über Repressoren, die überall vorkommen, und von der Warte eines Molekularbiologen machte es für uns wenig Sinn, dass *MECP2* von Gliazellen ausgeschlossen sein sollte.

Also hat Nurit ihre eigenen Versuche gemacht, um nach *MECP2* zu suchen, und sie fand es in gereinigten Gliazellen. Mit Hilfe von Immunzellenchemie zeigte sie, dass es sich in Gewebe befand, und zwar in Glia in Gewebe. Das brachte uns zu der Annahme, dass *MECP2* irgendetwas in den Gliazellen regulieren könnte.



Gail Mandel

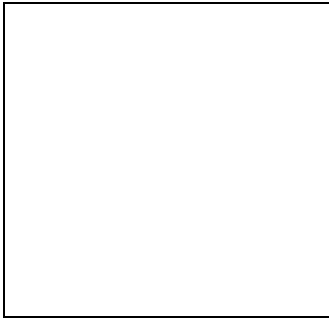
MC: Diese Entdeckung ist das perfekte Beispiel dafür, warum es immer gut ist, in jedem Bereich nach neuen Leuten zu suchen, die ihre Erfahrung, Neugier und originellen Wege der Problembetrachtung mitbringen. Sie haben Ihren ersten Artikel zum Thema Anfang 2009 in *Nature Neuroscience* veröffentlicht. Dan, erklären Sie unseren Lesern doch bitte die Highlights aus dem neuen Artikel, der soeben in *Nature* erschienen ist.

DL: Der Hauptpunkt dieser Arbeit ist, wenn man *MECP2* einem Mausmodell ohne *MECP2* nur in die Astrozyten rückverabreicht, ist es ein weiter Weg bis zur Korrektur des Rett-Phänotyps, speziell bei den Atemproblemen. Wir dokumentieren ebenfalls, dass der Knockout von *MECP2* nur in Astrozyten einen Phänotyp hervorbringt, auch einen beim Atemapparat. Doch interessanterweise, und ich gebe zu, dass ich noch nicht recht weiß, warum das so ist, reicht der Phänotyp nicht an das Ausmaß der Heilung heran. In einer vereinfachten Welt würde man einen Versuch machen und herausfinden, dass eine Rückführung von *MECP2* in einen Zelltyp den Phänotyp korrigiert. Genauso müsste ein Entfernen aus dem Zelltyp diesen Phänotyp mit

gleichem Schweregrad hervorrufen. Bisher scheint aber genau das nicht der Fall zu sein.

Was ich aus unseren Versuchen herauslese, ist, dass weder Nervenzellen mit defizitärem *MECP2* noch Gliazellen allein für die Verursachung des voll ausgeprägten Rett-Phänotyps hinreichend sind. Umgekehrt braucht eine Rückführung von *MECP2* nur in entweder Nerven- oder Gliazellen extrem viel Zeit für die Korrektur des Phänotyps. Die aus wissenschaftlicher Sicht interessante Frage ist: Warum ist das so?

GM: Das war wirklich nicht, was wir erwartet hatten.



Dan Liroy

DL: Eine Möglichkeit, die wir lange diskutiert haben, ist, dass beide Zelltypen, also Nerven- und Gliazellen, Mutationen aufweisen müssen, damit es zum kompletten Phänotyp kommt. Es gibt Präzedenzfälle bei anderen Krankheiten wie etwa ALS, wo angegeben wird, dass sowohl Neuronen als auch Gliazellen zur Pathogenese der Krankheit beitragen, aber sie tun das auf sehr unterschiedliche Weise. Wir fragen uns daher, ob dies nicht ein allgemeines Modell ist, das sich auch auf Rett anwenden lässt.

MC: Hat Sie diese Entdeckung überrascht?

GM: Das hat sie, ja. Glücklicherweise haben wir beide Versuche ziemlich zeitgleich durchgeführt, also sowohl das Ausschalten, als auch die Rückführung. Andernfalls hätten wir die Rückverabreichung auf der Basis des Knockouts vielleicht nicht weitergeführt. Da der Knockout nicht so dramatisch war wie die Null, hätten wir möglicherweise angenommen, dass Gliazellen keine große Rolle spielen und die Krankheit weitgehend neuronal ist. Aber glücklicherweise haben wir beides parallel gemacht.

MC: Ein weiteres Beispiel dafür, wie sehr Wissenschaft manchmal vom Glück abhängt. Mit Rücksicht auf die Annahme, dass Nervenzellen die Krankheit einleiten

und Astrozyten beim Voranschreiten eine Rolle spielen, denken Sie, dass das ein geläufigeres Diskussionsthema auch bei anderen Krankheiten wird?

GM: Das Modell wurde anfangs zunächst von Don Cleveland für ALS vorgeschlagen. Ich denke absolut, dass es geläufiger werden wird. Ich denke auch, dass wir aufgrund dessen mehr über Nerven- und Gliazellen herausfinden müssen, vor allem, was ihre Interaktion betrifft.

MC: In der Vergangenheit haben Gliazellen nicht so viel Aufmerksamkeit hervorgerufen wie Nervenzellen, aber das ändert sich gerade. Die Zeiten, wo man annahm, dass Gliazellen nur als strukturelle Komponenten und Kinderädchen der Nervenzellen zu betrachten seien, sind wohl vorbei.

GM: Da haben Sie Recht, ja.

MC: Der RSRT finanziert momentan ein Gentherapieprojekt, das gemeinsam von Ihrem und Brian Kaspars Labor durchgeführt wird. Sie verwenden einen Vektor namens AAV9, der je nach Art Ihrer Beeinflussung auf Astrozyten zielt. Wenn der Wiedereinsatz von *MECP2* in Astrozyten wirklich hilfreich ist, könnte dieser Vektor recht interessant sein.

GM: So gesehen ist dieses Projekt ein hohes Risiko für mein Labor, was den Einsatz von Arbeitskraft betrifft. Immerhin weiß ich nicht, ob es funktionieren wird.

Andersherum denke ich, dass dieses Projekt so interessant und klinisch relevant ist. Was das Zielen auf das Rett zugrunde liegende genetische Problem betrifft, schalten wir entweder das stumme *MECP2* des inaktiven X ein, oder wir müssen darüber nachdenken, wie wir das Gen zurückbringen können. Deshalb halte ich AAV9 für viel versprechend. Es zeigt eine gute Expression und gelangt über die Blut-Hirn-Schranke. Eine Reihe Labore arbeiten an gentherapeutischen Ansätzen und das Gebiet ist entsprechend umkämpft. Aber das halte ich für eine gute Sache.

MC: Nun, wir scheuen keine Risiken, das können wir uns nicht leisten. Also freut es uns, dass Ihr Labor sich inzwischen so intensiv mit Rett beschäftigt und neue Forschungsperspektiven geschaffen hat. Was Konkurrenzkampf betrifft, bin ich der gleichen Ansicht wie Sie und werde die weiteren Entwicklungen Ihrer Arbeit mit großem Interesse verfolgen. Es gibt sicherlich keinen Mangel an Komplexität, die erkundet werden will. Wir hoffen, dass die Rett-Gemeinschaft weiterhin von Ihrer wissenschaftlichen Neugier und Ausdauer profitieren wird. Vielen Dank für das heutige Gespräch. Wir freuen uns auf neue Nachrichten.