

Rolle der miRNAs im Verlauf der Alzheimer-Krankheit

Projektleiter: Dr. Harsharan Singh Bhatia

Institution: Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Psychiatrie und Psychotherapie

Titel des Projekts: Rolle der miRNAs im Verlauf der Alzheimer-Krankheit

Zeitraum: 1. November 2013 - 31. Oktober 2015

Fördersumme: € 40.000

Dr. Harsharan Singh Bhatia vom Universitätsklinikum Freiburg befasst sich mit sogenannten „miRNAs“. Diese Ribonukleinsäuren könnten eben jene Gene steuern, die für die Aktivierung von Mikrogliazellen verantwortlich sind. Mikrogliazellen wiederum können entzündungshemmend wirken und somit Nervenzellen im Gehirn schützen.

Hintergrund

Neben den Nervenzellen befinden sich im menschlichen Gehirn die sogenannten „Mikrogliazellen“. Diese sind sehr beweglich und funktionieren als „Ordnungshüter“. Bei einer Verletzung oder abnormalen Aktivität im Gehirn werden sie sofort eingeschaltet, um die Nervenzellen zu schützen. Mikrogliazellen setzen dabei Wirkstoffe frei, die – je nach Menge – sowohl einen schützenden (z.B. entzündungshemmenden) als auch einen schädigenden Effekt haben können.

Forschungsansatz

Wer in jungen Jahren mit entzündungshemmenden Arzneimitteln behandelt worden ist, hat ein geringeres Risiko an Alzheimer zu erkranken. Das können Forscher durch statistische Daten belegen. Der Grund dafür ist aber noch nicht geklärt. Eine entscheidende Rolle könnten kleine, nicht-kodierende RNAs (Ribonukleinsäuren) spielen. Der Fachmann kennt sie unter dem Begriff „microRNA“, abgekürzt auch „miRNA“ oder „miR“. Hierbei handelt es sich um Säuren, denen eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Genen (Genregulation) zukommt. Vermutet wird eine mögliche Beteiligung dieser miRNAs an der Regulation von Genen, welche für die Aktivierung der (entzündungshemmenden) Mikrogliazellen verantwortlich sind.

Forschungsziel

Welche Rolle die miRNAs im Verlauf der Alzheimer-Krankheit spielen, ist derzeit noch weitgehend unbekannt. Das möchte Dr. Harsharan Singh Bhatia vom Universitätsklinikum Freiburg in diesem Forschungsprojekt ändern. Ziel ist es, herauszufinden, wie entzündliche Gene unter aktivierten Mikrogliazellen und unter normalen Bedingungen reguliert, also gesteuert, werden.

Glossar

Mikrogliazellen: Funktionieren als „Ordnungshüter“ im Gehirn, wo sie die Nervenzellen schützen können. Eine wichtige Aufgabe dieser „Fresszellen“ besteht in der Erkennung und Beseitigung schädlich wirkender Substanzen.

microRNA: Kleine, nicht-kodierende RNAs (Ribonukleinsäuren), die eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Genen (Genregulation) spielen.

Genregulation: Bezeichnet in der Biologie die Steuerung der Aktivität von Genen.

Verwendung der Fördermittel

Personalkosten: 37.260€; Verbrauchsmaterialien (u.a. miRNA isolation kit): 2.740€.

Sieben Fragen an Dr. Harsharan Singh Bhatia

Was fasziniert Sie an der Alzheimer-Forschung?

Was mich innerhalb der letzten Jahre Forschung an der Alzheimer-Krankheit am meisten fasziniert hat, ist die Komplexität dieser Krankheit. Es wurde und wird sehr viel an Alzheimer geforscht, überall auf der ganzen Welt, und es gibt sowohl erfolgreiche wie auch weniger erfolgreiche Ergebnisse. Mit jedem Erfolg und Nichterfolg erhalten wir sehr viele interessante neue Fragen, die es für ein besseres Verständnis dieser verheerenden Krankheit zu beantworten gilt. Die vielen unbeantworteten Fragen treiben mich persönlich an. Ich möchte Antworten finden, und die Komponenten von Alzheimer in ihre Bestandteile zerlegen und sie identifizieren.

Haben Sie einen persönlichen Bezug zur Alzheimer-Krankheit?

Gott sei Dank ist keine Person in meinem Familien- oder Freundeskreis von Alzheimer betroffen. Dennoch habe ich im Laufe der Forschungsjahre eine starke persönliche Beziehung zu dieser Krankheit aufgebaut, aufgrund meiner intensiven Auseinandersetzung in Form von Lesen, Experimentieren und Schreiben. Wenn man sich so stark mit etwas beschäftigt, baut man ganz automatisch eine starke Verbindung dazu auf.

Warum ist Ihr Projekt aussichtsreich?

Zu einer der Hauptkomponenten der Alzheimer-Krankheit zählt die unkontrollierte Entzündung der Gehirnzellen, hauptsächlich der sogenannten Mikroglia-Zellen. Die Entzündung beschädigt benachbarte Neuronen. Es hat sich gezeigt, dass in diesem Zusammenhang sogenannte "miRNAs" (Mikro-RNA; kleine, nicht kodierende Ribonukleinsäuren) eine wichtige Rolle spielen - sowohl im gesunden wie auch erkrankten Gehirn. Wir glauben daran, dass es sehr aussichtsreich ist, die Expression und Funktion der miRNAs in Bezug auf die Alzheimer-Krankheit zu untersuchen. Wir können davon ausgehen, dass wir dadurch in der Lage sein werden, spezifische miRNAs zu charakterisieren, welche dann wiederum eine wichtige Rolle im Bereich der therapeutischen Eingriffe bei der Alzheimer-Krankheit spielen könnten.

Mit welchem Versuchsaufbau wollen Sie den miRNAs auf die Spur kommen?

Wie bereits bekannt, findet sich bei Alzheimer-Erkrankung im Gehirn eine Anhäufung amyloider Plaques, also vom Körper produzierter Protein-Fragmente. Neben diesen Plaques befinden sich Mikrogliazellen, welche eine Art Beschützerrolle ausüben. Man kann sich diese Zellen wie eine Art Polizei im Gehirn vorstellen – eine Patrouille, die ständig auf Streife ist. Sie fressen die Plaques. Es hat sich gezeigt, dass im Gehirn von Alzheimer-Erkrankten eine Überaktivität von Mikrogliazellen stattfindet, welche eine Art Entzündung verursacht. Die Mikrogliazellen überreagieren sozusagen.

In unseren Experimenten werden wir versuchen, diesen Zustand zu imitieren, indem wir mithilfe des erhältlichen Proteins Beta-Amyloid (A β 1-42) die Mikrogliazellen aktivieren. In diesem aktivierten Zustand von Mikrogliazellen werden wir die Expression der miRNAs untersuchen. Dafür werden wir zuerst die RNA isolieren, mithilfe kommerziell erhältlicher RNA Isolierungs-Sets. Die spezifische Expression der miRNAs werden wir aufzeichnen mithilfe der PCR-Methode (einer Art von echtzeitfähigen Kettenreaktion). Wir werden also sehen, was genau mit den miRNAs im aktivierten Zustand geschieht, im Vergleich zu ihrer Expression im nicht-aktivierten Zustand. Aus dieser Analyse heraus werden wir in der Lage sein, eine Zielprognose über die funktionelle Rolle von miRNAs aufzustellen (durch Einsatz von TargetScan Software) und diese Prognose mithilfe der sogenannten "Luciferase reporter assay"-Untersuchung validieren.

Es gibt Wirkstoffe, welche die Mikrogliazellen positive beeinflussen. Ist damit ein Alzheimer-Medikament nicht schon längst gefunden?

Es ist richtig, dass es bereits viele Wirkstoffe gibt mit positive Einfluss auf die Mikrogliazellen. Dennoch hatten viele dieser Wirkstoffe innerhalb von klinischen Studien nachteilige und weniger erfolgreiche Effekte. Ich persönlich denke, dies liegt daran, dass unser Verständnis von den Funktionen der Mikrogliazellen noch sehr begrenzt ist. Es gibt immer noch versteckte Komponenten, welche identifiziert und analysiert werden müssen. Eine der hauptsächlichen Schwachstellen der bisherigen Studien könnte in der vernachlässigten Untersuchung der kleinen Regulatoren (miRs) der Genexpression bestehen, welche bis jetzt im Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit noch nicht genügend und gut genug charakterisiert worden sind.

Welchen Stellenwert hat private Forschungsförderung für Ihre Arbeit und was konnten sie dadurch erreichen?

Gute Ideen und Ansätze allein reichen nicht aus um die Forschungsprobleme präzise anzugehen. Es ist nur mithilfe von anhaltender, finanzieller Unterstützung realisierbar. Wie wir alle wissen, ist Forschung sehr kostenaufwendig. Deshalb ist die finanzielle Förderung eine Grundvoraussetzung für qualitative hochwertige Forschung. Sie ermöglicht ein weiterentwickeltes und besseres Verständnis der Krankheit und hilft neue und effektive Therapien zu ermöglichen. Für junge Forscher wie mich ist es in den letzten Jahren nicht leichter geworden ist, Förderungsmittel seitens von Regierung zu erhalten.

Deshalb besteht für mich persönlich eine große Hoffnung in die private Förderung. Die private finanzielle Förderung ermöglichte mir nicht nur, wichtige Fragen innerhalb von Alzheimer zu beantworten, sondern darüber hinaus war ich auch in der Lage mich in meiner persönlichen Laufbahn weiterzuentwickeln.

Formulieren Sie bitte einen Dank an unsere Spender

Liebe Spender,

Ich fühle mich überaus geehrt und es fällt mir schwer in Worte zu fassen, wie dankbar ich Ihnen dafür bin, für den diesjährigen Preis der Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) ausgewählt worden zu sein. Ohne Ihre Unterstützung wäre diese Förderung gar nicht möglich. Für mich sind Sie als Spender unbekannt, jedoch richtet sich mein herzlicher Dank an jeden einzelnen von Ihnen. Ihre Hilfe bedeutet mir sehr, sehr viel. Mein großer Dank geht auch an die AFI-Stiftung, sowie auch an das gesamte Forschungskomitee der AFI für die Begutachtung und positive Einschätzung meines Forschungsprojektes. Ich freue mich aufrichtig und bin hochmotiviert für den Start meines Projektes!