

**Abstract: Sphingosine-1-phosphate receptor inhibition prevents dendritic atrophy.**

LM. Willems, N. Zahn, N. Ferreirós, K. Scholich, N. Maggio, T. Deller & A. Vlachos

Acta Neuropathol Commun. (2016), Mar 31;4:28

Nervenzellen besitzen die Eigenschaft, sich in ihren strukturellen und funktionellen Eigenschaften bedarfsgerecht an Änderungen der Erregung anzupassen. Diese Fähigkeit, die als "neuronal Plastizität" bezeichnet wird, gilt als Grundlage höherer kognitiver Funktionen des Gehirns, z.B. von Lernen und Gedächtnisbildung. Sie ist auch in Bezug auf neurologische Erkrankungen, insbesondere im Rahmen der Rehabilitation betroffener Patienten, von großer Bedeutung. In den letzten Jahrzehnten wurde die neuronale Plastizität von Nervenzellen nach einer Schädigung näher charakterisiert. So wurde gezeigt, dass es nach einer Deafferenzierung zu strukturellen Veränderungen des Dendritenbaums kommt.

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst strukturelle Veränderungen des dendritischen Baums hippocampaler Körnerzellen nach Deafferenzierung untersucht. Als Modell dienten entorhino-hippocampale Schnittkulturen von Mäusen, die unter einem neuronenspezifischen Promotor (Thy1) ein grün fluoreszierendes Protein (enhanced green fluorescent protein, EGFP) exprimieren. Mittels repetitiver „time-lapse“-Mikroskopie konnten strukturelle Veränderungen nach Deafferenzierung beobachtet werden und eine Abnahme der Gesamtlänge des dendritischen Baums (total dendritic branch length, TDBL) innerhalb der ersten 14 Tage nach Deafferenzierung nachgewiesen werden. Im Anschluss daran nahm die TDBL wieder zu, erreichte jedoch innerhalb des Beobachtungszeitraum von sechs Wochen nach Deafferenzierung nicht mehr ganz ihre ursprüngliche Länge.

Die strukturellen Veränderungen des dendritischen Baums konnten mit Hilfe der „time-lapse“-Mikroskopie auf dynamische Umbauvorgänge einzelner dendritischer Segmente zurückgeführt werden. Unter Kontrollbedingungen kommt es zu einer geringen Retraktion und Elongation einzelner Dendritensegmente. Diese Umbauvorgänge befinden sich in einem Equilibrium und beeinflussen dadurch nicht die TDBL. Nach Deafferenzierung konnte eine signifikante Zunahme sowohl der Retraktion als auch der Elongation beobachtet werden. In den ersten 14 Tagen überwog dabei die Retraktion und es kam zu einem Verlust an Dendriten. Nach dieser ersten Phase zeigte sich ein umgekehrtes Bild und es überwog die Elongation überlebender Dendritensegmente (siehe Abbildung). Die Summe der zum jeweiligen Zeitpunkt gemessenen Längenveränderungen ergab einen biphasischen Verlauf mit einer initialen Ab- und einer anschließenden Zunahme der TDBL. Somit konnte gezeigt werden, dass der distale

Dendritenbaum hippocampaler Körnerzellen kontinuierlich strukturellen Veränderungen unterliegt, die nach Deafferenzierung signifikant erhöht sind.

In einem zweiten Teil der Arbeit wurden die molekularen Mechanismen dendritischer Plastizität mittels pharmakologischer Modulation des S1P-Signalwegs untersucht. Eine Behandlung deafferenzierter Schnittkulturen mit den S1P-Rezeptor-Modulatoren FTY720 (Fingolimod, Gilenya®) oder VPC23019 (jeweils 1µM) verhinderte den denervierungsbedingten dendritischen Umbau und stabilisierte den dendritischen Baum hippocampaler Körnerzellen. Hingegen war eine Behandlung von nicht-deafferenzierten Kontrollkulturen mit hohen S1P-Konzentrationen nicht ausreichend, um dendritische Plastizität bzw. eine vermehrte Retraktion zu induzieren.

Mit dieser Arbeit wurde erstmals ein in-vitro-Modell etabliert und validiert, das für die Aufklärung molekularer Mechanismen deafferenzierungsbedingter struktureller Veränderungen des Dendritenbaums von Nervenzellen genutzt werden kann. In Übereinstimmung mit der Literatur wurden charakteristische Veränderungen der TDBL nach Deafferenzierung beobachtet. Im Gegensatz zur bisherigen Lehrmeinung, die auf in-vivo-Studien und fixierten Gewebeschnitten basierte, konnte diese Arbeit zeigen, dass es nach Deafferenzierung hippocampaler Körnerzellen nicht zu einer Retraktion gefolgt von einer Elongation einzelner Dendriten kommt. Vielmehr wird das dynamische Gleichgewicht zwischen retrahierenden und elongierenden dendritischen Segmenten gestört (siehe Abbildung). Dieses Gleichgewicht wird durch den S1P-Signalweg beeinflusst. Die Resultate dieser Arbeit legen zudem nahe, dass das für die Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zugelassene FTY720 (Fingolimod, Gilenya®), welches den S1P-Signalweg moduliert, seine therapeutische Wirkung nicht nur durch Modulation des peripheren Immunsystems, sondern auch durch eine direkte Interaktion mit dem Nervengewebe entfaltet.

Modifiziert nach Willems, LM, Diss. Frankfurt a.M., 2015

Kontaktadresse:

Dr. med. Laurent Maximilian Willems

Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Klinik für Neurologie & Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main

Schleusenweg 2-16

60528 Frankfurt am Main

Mail: Laurent.Willems@kgu.de