

## Humanes Wild-typ $\alpha$ -Synuclein vermindert die adulte Neurogenese

B. Winner, D. Lie, E. Rockenstein, R. Aigner, L. Aigner, E. Masliah, G. Kuhn, J. Winkler  
(Regensburg, DE; San Diego, La Jolla, USA)

Zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen, die als Synucleinopathien klassifiziert werden, gehen mit intrazellulären  $\alpha$ -Synuclein Einschlüssen einher.  $\alpha$ -Synuclein akkumuliert bei diesen Erkrankungen in Gliazellen oder Neuronen. Wir untersuchten die pathophysiologische Rolle von  $\alpha$ -Synuclein auf neugebildete Zellen des erwachsenen Gehirns in Regionen der adulten Neurogenese an erwachsenen Mäusen, die humanes Wild-typ  $\alpha$ -Synuclein unter der Kontrolle des "platelet-derived growth factor" Promoters exprimieren. Die Anzahl der proliferierenden Zellen, sowie Überleben und Differenzierung der neugebildeten Zellen wurden im Hippocampus und im Bulbus olfactorius untersucht. Die Proliferation war nicht verändert. Es fand sich jedoch eine signifikant reduzierte Neurogenese und weniger Neurone in den Mäusen, die humanes  $\alpha$ -Synuclein überexprimieren. Dieser Effekt war fast ausschließlich durch ein reduziertes Überleben von neuronalen Vorläuferzellen in den Zielregionen der Neurogenese bedingt. Unsere Daten deuten darauf hin, daß das Gleichgewicht der Neubildung von Zellen und neuronalem Zelltod in  $\alpha$ -Synuclein überexprimierenden Mäusen hin zu vermehrtem Zelltod verschoben ist. Die Reduktion der adulten Neurogenese im Bulbus olfactorius könnte zur Entstehung der Riechstörungen als ein Frühsymptom bei mit  $\alpha$ -Synuclein assoziierten neurodegenerativen Erkrankungen beitragen.

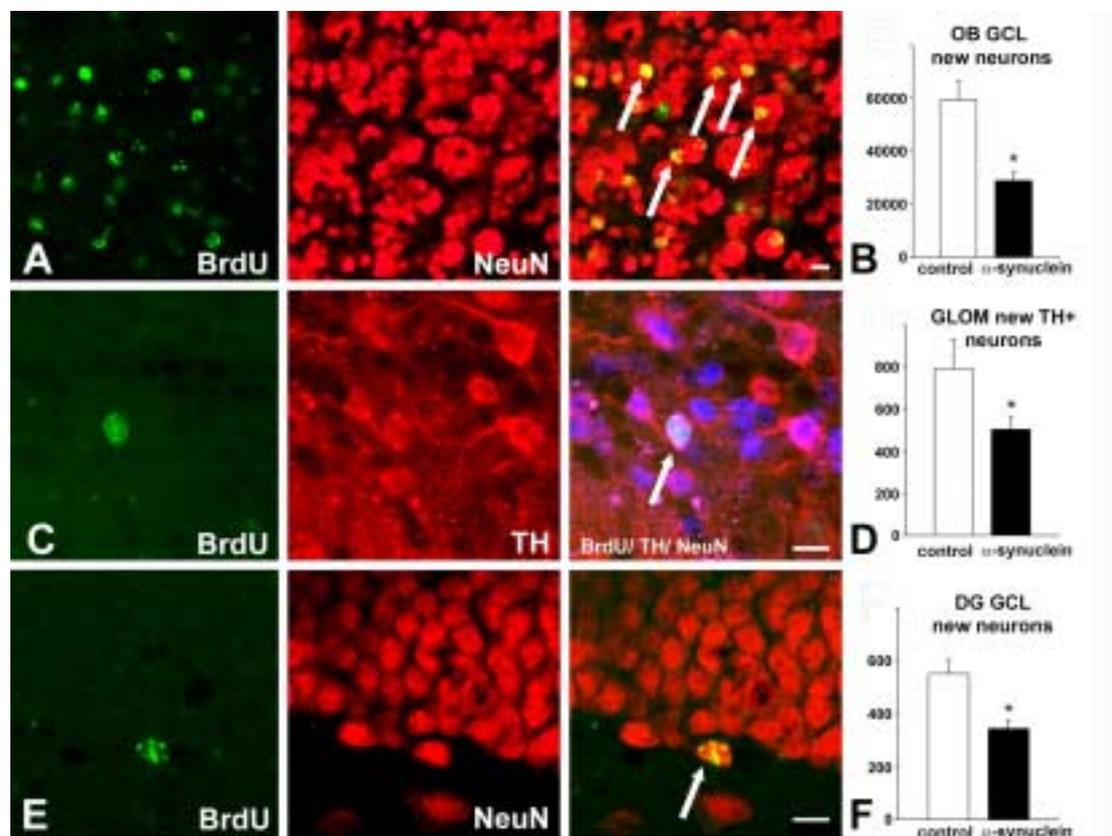


Abbildung 1: Die adulte Neurogenese ist vermindert in  $\alpha$ -Synuclein überexprimierenden Mäusen (aus Winner et al., JNEN, 2004)

Immunfluoreszenz-Färbungen für Bromodeoxyuridin (grün) in Kombination mit NeuN (rot in A, E, blau in C), Tyrosinhydroxylase (TH) (rot in C) for neue Neurone (Pfeile in A, E)/ neue dopaminerge Neurone (Pfeil in C). In den  $\alpha$ -Synuclein überexprimierenden Mäusen ist signifikant weniger Neurogenese im Gyrus dentatus des Hippokampus und im Bulbus olfaktorius (A, B: Bulbus olfaktorius Granulärzellschicht; OB GCL; C,D: Bulbus olfactorius Glomerulärzellschicht OB GLOM; E,F: Gyrus dentatus des Hippokampus DG GCL).

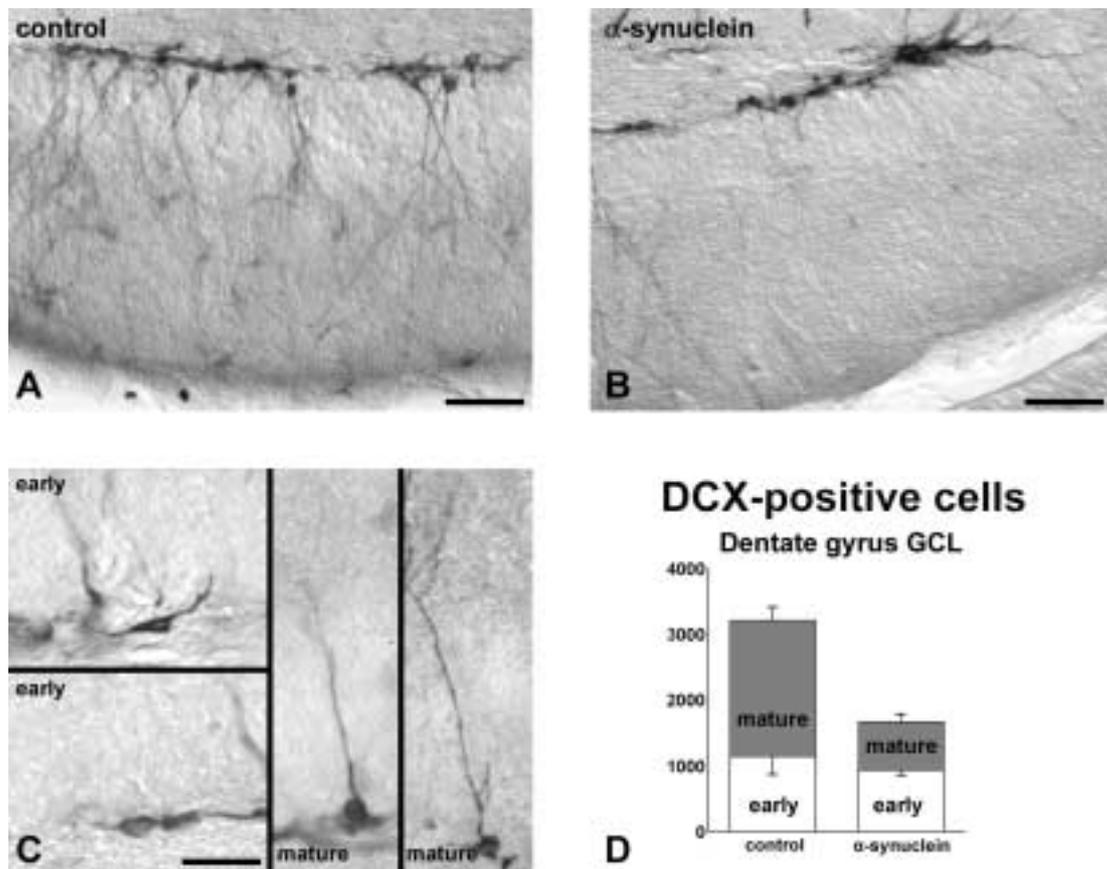


Abbildung 2: Charakterisierung von DCX-positiven Neuronen in  $\alpha$ -Synuclein Mäusen (aus Winner et al., JNEN, 2004)

Morphologie der DCX exprimierenden Zellen in Kontrolltieren (A) und Mäusen, die humanes  $\alpha$ -Synuclein überexprimieren (B). Hierbei kann man zwei unterschiedliche Zellmorphologien voneinander unterscheiden: Die erste Gruppe sind junge, DCX positive Zellen, die Cluster in der Subgranulärzellschicht des Hippokampus bilden (C, early). Die zweite Kategorie sind reife DCX-positive Zellen, die schon in die Granulärzellschicht integriert sind und Fortsätze gebildet haben (C, mature). Entsprechend dieser Unterteilung finden sind weniger reife DCX-positive Zellen in den  $\alpha$ -Synuclein Mäusen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Reduktion der Neurogenese in diesen Tieren zum Zeitpunkt der Ausreifung zu erwachsenen Neuronen stattfindet (D).