

**DATUM:** Dienstag, 11. Dezember 2018  
**ANSPRECHPARTNER:** Yivsam Azgad, Tel: 972-8-934-3856/2  
**E-MAIL-ADRESSE:** [Yivsam.azgad@weizmann.ac.il](mailto:Yivsam.azgad@weizmann.ac.il) / [news@weizmann.ac.il](mailto:news@weizmann.ac.il)

**Sperrfrist bis Dienstag, 11. Dezember 2018, 1100 US-Ostküste/ 18:00 Jerusalem**

### Importine und Angst

*Die Entdeckung eines neuen neuronalen Mechanismus, der Angstzuständen zugrunde liegt, zeigt mögliche Behandlungsmöglichkeiten auf*

Nach manchen Schätzungen leidet jeder dritte Mensch weltweit in seinem Leben einmal unter schweren Angstzuständen. In einer heute in *Cell Reports* veröffentlichten Studie haben Forscher des Weizmann Institute of Science einen bisher unbekanntem Mechanismus verantwortlich für Angstzustände aufgedeckt. Ein gezielter Angriff auf diesen Biosyntheseweg kann zur Entwicklung neuer Therapien für die Linderung der Symptome von Angststörungen beitragen.

Das Labor von Prof. Mike Fainzilber in der Abteilung für biomolekulare Wissenschaften des Instituts untersucht seit fast zwei Jahrzehnten die neuronalen Rollen von Proteinen, die als Importine bezeichnet werden. Diese Proteine, die in allen Zellen zu finden sind, leiten Moleküle in den Zellkern. Die bisherige Forschungsarbeit des Labors konzentrierte sich auf das periphere Nervensystem (alle Nervengewebe im Körper mit Ausnahme des Gehirns und des Rückenmarks). Der Postdoc-Stipendiat Dr. Nicolas Panayotis, der 2012 zur Forschungsgruppe kam, beschloss herauszufinden, ob eines der Importine auch im zentralen Nervensystem, also im Gehirn und Rückenmark, eine Rolle spielt.

Panayotis und seine Kollegen untersuchten fünf Stämme von Mäusen, die vom Labor von Prof. Michael Bader im Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin gentechnisch so verändert wurden, dass sie keine Gene aus der Alpha-Unterfamilie der Importine besaßen. Die Forscher führten eine Reihe von Verhaltenstests mit diesen Mäusen durch und fanden heraus, dass sich eine Mausstamm – denen Importin Alpha-5 fehlt – auf besondere Weise abhebt: Sie zeigten keine Angst in Stresssituationen, z. B. wenn sie in großen, ungeschützten Räumen oder auf einer hochgelegenen, offenen Plattform platziert wurden.

Die Forscher überprüften dann, wie sich die Genexpression in bestimmten Gehirnregionen, die an der Angstkontrolle beteiligt sind, dieser „ruhigeren“ Mäuse, von normalen Mäusen unterscheiden. Computergestützte Analysen deuteten auf MeCP2 hin, ein Regulationsgen, das bekanntermaßen das Angstverhalten beeinflusst. Es stellte sich heraus, dass das Importin Alpha-5 entscheidend für den Eintritt von MeCP2 in die Zellkerne der Neuronen war. Veränderungen in

den Konzentrationen von MeCP2 im Zellkern wiederum beeinflussten die Konzentrationen eines Enzyms, das an der Produktion eines Signalmoleküls namens S1P beteiligt ist. Bei Mäusen ohne Importin Alpha-5 konnte MeCP2 nicht in die Zellkerne der angstkontrollierenden Neuronen gelangen, wodurch das S1P-Signal reduziert und die Angst gesenkt wurde.

Nachdem sie zusätzliche Experimente durchgeführt hatten, um zu bestätigen, dass sie tatsächlich einen neuen angstregulierenden Mechanismus im Gehirn entdeckt hatten, suchten die Forscher nach Molekülen, die diesen Mechanismus verändern könnten. Sie erkannten, dass es bereits Medikamente gibt, die das S1P-Signal modulieren; ein solches Medikament, Fingolimod, wird zur Behandlung von Multipler Sklerose eingesetzt. Als die Forscher die Wirkung von Fingolimod auf „normale“ Mäuse testeten, zeigten diese Mäuse verminderte Angst, ähnlich wie die gentechnisch veränderten Mäuse, denen das Importin-Alpha-5-Gen fehlte. Darüber hinaus stießen die Forscher auf einen früheren Bericht aus einer klinischen Studie mit Fingolimod, wonach das Medikament eine beruhigende Wirkung auf Patienten mit Multipler Sklerose hatte.

Die neue Studie könnte nun helfen zu verstehen, warum dies der Fall war.

„Unsere Ergebnisse haben der Erforschung von Angstmechanismen eine neue Richtung gegeben“, sagt Panayotis. „Wenn wir genau verstehen, wie die Verschaltung, die wir entdeckt haben, die Angst kontrolliert, kann dies dazu beitragen, neue Medikamente zu entwickeln oder die Verwendung vorhandener Medikamente zu leiten, um die Symptome zu lindern.“

Fainzilber: „Aktuelle Medikamente gegen Angstzustände sind in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt oder haben unerwünschte Nebenwirkungen, die auch ihre Zweckmäßigkeit einschränken. Unsere Ergebnisse könnten helfen, diese Einschränkungen zu überwinden. In Folgeprojekten haben wir bereits eine Reihe von Medikamentenkandidaten identifiziert, die auf den neu entdeckten Prozess zielen.“

Die Ergebnisse der Studie werfen zudem ein neues Licht auf seltene genetische Erkrankungen, die durch Mutationen im MeCP2-Gen gekennzeichnet sind: Das Rett-Syndrom und das MeCP2-Duplikationssyndrom. Beide Erkrankungen sind unter anderem durch Angstzustände gekennzeichnet. Die Identifizierung der genauen Mechanismen, die für den Eintritt von MeCP2 in die Zellkerne der Neuronen verantwortlich sind, könnte in Zukunft helfen, Therapien für diese beiden Erkrankungen zu entwickeln.

An dieser Forschung waren beteiligt: Dr. Shachar Y. Dagan, Anna Meshcheriakova, Dr. Sandip Koley, Dr. Letizia Marvaldi, Didi-Andreas Song und Prof. Eitan Reuveny von der Abteilung für biomolekulare Wissenschaften von Weizmann; Dr. Anton Sheinin von der Universität Tel Aviv; Prof. Izhak Michaelievski von der Ariel University; Dr. Michael M. Tsoory von der Abteilung für veterinärmedizinische Ressourcen bei Weizmann; Dr. Franziska Rother, Prof. Enno Hartmann und Prof. Michael Bader vom Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin,

Deutschland; und Dr. Mayur Vadhvani und Prof. Britta Eickholt von der Charité – Universitätsmedizin, ebenfalls in Berlin.

*Die Forschung von Prof. Michael Fainzilber wird unterstützt durch das Laraine und Alan A. Fischer Labor für biologische Massenspektrometrie, die Dr. Miriam und Sheldon G. Adelson Medical Research Foundation, das Zuckerman STEM Leadership Program, die Rising Tide Foundation, Familie Lawrence Feis, den Nachlass von Florence und Charles Cuevas, den Nachlass von Lilly Fulop und den Europäischen Forschungsrat. Prof. Fainzilber ist der Inhaber des Chaya-Lehrstuhls für Molekulare Neurowissenschaften.*

Das Weizmann Institute of Science in Rehovot, Israel, ist eine der weltweit besten multidisziplinären Forschungseinrichtungen. Das Institut ist bekannt für seine breit gefächerte Erforschung der Natur- und exakten Wissenschaften und die Heimat von Wissenschaftlern, Studierenden, Technikern und anderen Mitarbeitern. Zu den Forschungsgebieten des Instituts gehören die Suche nach neuen Wegen zur Bekämpfung von Krankheiten und Hunger, die Untersuchung bedeutender Fragen der Mathematik und Informatik, Fragen der Physik der Materie und des Universums, die Entwicklung neuer Materialien sowie die Entwicklung neuer Strategien für den Umweltschutz

Neuigkeiten zum Weizmann Institute finden Sie online auf <http://wis-wander.weizmann.ac.il/> und auf <http://www.eurekaalert.org/>

