PD in ENS&CNS

Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease – cause or consequence?

Programm / Ausschreibung	FORPA, Forschungspartnerschaften NATS/Ö-Fonds, FORPA NFTE2014	**Status**	abgeschlossen
Projektstart	01.10.2015	**Projektende**	30.09.2018
Zeitraum	2015 - 2018	**Projektlaufzeit**	36 Monate
Keywords			

Projektbeschreibung

Morbus Parkinson (PD) ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, die durch motorische Störungen und posturale Instabilität gekennzeichnet ist. Neben diesen Symptomen treten verschiedene vegetative Einschränkungen, vor allem gastrointestinale (GI) Störungen auf. Die Bewegungsdefizite werden durch das Sterben von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra hervorgerufen. Im Gegensatz dazu ist die Ursache bzw. der Mechanismus für die Entstehung von GI Störungen noch ungeklärt. Letztere Schäden treten oft Jahre vor Beginn erster motorischer Symptome, bzw in allen Stadien der Erkrankung auf und beeinflussen die Lebensqualität von Patienten erheblich. GI Störungen könnten daher eine Erkennung der Erkrankung vor den motorischen Symptomen ermöglichen. Folglich ist es unerlässlich diese Erstsymptome genauer zu erforschen.
Histopathologisch ist das Auftreten von sogenannten Lewy-Körperchen für PD typisch. Diese intraneuronalen Einschlüsse, die zu einem großen Teil aus α-Synuclein (α-Syn) bestehen, wurden einerseits im Gehirn, etwa in der Substantia nigra und andererseits im enterischen Nervensystem (ENS) nachgewiesen. Z.Z. gibt es nur wenige Mausmodelle, die neben Veränderungen im Gehirn auch Störungen im GI Trakt aufweisen. Dennoch besitzt keines der derzeit verfügbaren Mausmodelle die gesamten pathologischen Charakteristika der Krankheit. Daher ist es für die weitere PD Forschung unumgänglich ein Model zu entwickeln an dem es möglich ist, neben den motorischen Symptomen auch Defizite im GI Trakt zu untersuchen.
Braak und andere Gruppen erstellten die Hypothese, dass PD in der Peripherie, zB. im ENS entsteht und α-Syn sich retrograd über den N. vagus in das Zentralnervensystem (ZNS) ausbreitet.
Ziel dieser Arbeit soll die Entwicklung und Charakterisierung von zwei neuen Mausmodellen sein, die es ermöglichen die Erstsymptome zu erforschen. Für die Generierung werden zwei verschiedene Serotypen der adeno-assoziierten Viren, die das humane α-Syn Gen tragen, intravenös in Wildtyp Mäuse injiziert. Einer der verwendeten Serotypen kann die Blut-Hirnschranke (BBB) passieren und führt daher zu einer Expression von α-Syn im ENS und ZNS. Der zweite Virus kann die BBB nicht passieren und kann daher lediglich zur Expression von α-Syn im ENS führen. Dadurch kann das Auftreten von Veränderungen im GI Trakt und mögliche motorische Einschränkungen aufgrund von peripherem α-Syn untersucht werden. Weiters kann durch den Nachweis von hα-Syn im Gehirn die Entstehungs- und Ausbreitungshypothese von α-Syn bestätigt werden.

Beide Modelle werden u.a. durch Verhaltensversuche auf Störungen im GI Trakt und auf motorische Defizite untersucht. Des Weiteren wird Gewebe des GI Trakts, N.vagus, Rückenmarks und Gehirns biochemisch sowie histologisch analysiert.
In Zukunft sollen diese neuen Mausmodelle es ermöglichen, Ursachen und Mechanismen, die zur Entstehung von PD führen besser zu verstehen und in weiterer Folge zur Entwicklung neuer Therapien beitragen.

Projektpartner

- Scantox Neuro GmbH