

Projektskizze Fitzner - 1

Lipidakkumulation als Modulator regenerativer Prozesse im zentralen Nervensystem

Wissenschaftlicher Hintergrund und eigene Vorarbeiten

Das zentrale Nervensystem (ZNS) des Menschen ist im Vergleich mit anderen menschlichen Organsystemen ein sehr lipidreiches Organ und weist mit ca. 50% Lipidanteil des Trockengewichtes nach dem Fettgewebe den zweithöchsten Lipidgehalt auf. Hierbei unterscheidet sich auch die Zusammensetzung der Lipide des ZNS durch eine Anreicherung an Glycerophospholipiden, Cholesterol und langkettigen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren (O'Brien and Sampson, 1965). Diese besondere Lipidkomposition spiegelt unter anderem auch den Lipidgehalt der hochspezialisierten Membrandomaine Myelin wieder, die sowohl hinsichtlich ihrer Biosynthese und Aufrechterhaltung als auch im Hinblick auf ihre Degeneration im Falle einer Schädigung eine Herausforderung für die Lipidhomöostase und den Lipidmetabolismus des ZNS darstellt (Aggarwal et al., 2011; Poitelon et al., 2020). Außerdem ergibt sich aus der komplexen zellulären und regional hochspezialisierten Struktur des neuronalen Netzwerkes gerade mit Blick auf die synaptische Übertragung die Notwendigkeit einer versatilen Membranstruktur als Plattform für synaptische Übertragung (Aureli et al., 2015). Evolutionär zeigt sich entlang der Weiterentwicklung des ZNS der Mammalia vor allem in neokortikalen Arealen eine zunehmende Spezialisierung und Komplexität der Lipidzusammensetzung (Bozek et al., 2015).

Wir konnten in unseren Vorarbeiten im Tiermodell zeigen, dass sich die Lipidkomposition der Zellen des zentralen Nervensystems deutlich unterscheidet und dass diese mit der jeweiligen zellulären Funktion zusammenhängt. So lässt sich beispielsweise in Oligodendrozyten gemäß ihrer Bedeutung in der Myelinogenese eine Anreicherung mit Glycosphingolipidsulfatiden und Hexosylceramiden nachweisen, wohingegen Mikrogliazellen einen vermehrten Gehalt an Sphingomyelin und Phosphatidylglycerolen enthalten, deren Beteiligung in der Regulation inflammatorischer Prozesse beschrieben ist (Leyrolle et al., 2019; Zareba and Peri, 2021). Zusätzlich konnten wir mittels massenspektrometrischer Lipidanalytik regionale Unterschiede im Vergleich der Hirnareale aufzeigen. So unterscheiden sich kortikale Areale in ihrer Lipidkomposition deutlich von subkortikalen Bereichen der weißen Substanz. Dies führt auch dazu, dass pathologische Prozesse in Abhängigkeit der pathophysiologischen Mechanismen die Lipidkomposition bestimmter Hirnareale auf unterschiedliche Art und Weise verändern, wie wir dies beispielsweise in Tiermodellen des Morbus Alzheimers oder auch im Rahmen des Alterungsprozesses in Maushirnen zeigen konnten (Fitzner et al., 2020). Mittels moderner massenspektrometrischer Analytik kann hierbei nicht nur eine absolute Quantifikation einer Vielzahl von Lipidspezies mit detaillierter Auflösung ihrer biophysikalischen Eigenschaften dieser gelingen (Shevchenko and Simons, 2010). Zusätzlich können diese Lipidomdatensätze durch Korrelation mit zeitgleich erfassten transkriptomischen oder proteomischen Datensätzen auf ihre biologische Bedeutung hin untersucht werden (Fitzner et al., 2020).

Die Multiple Sklerose ist als chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung mit neurodegenerativer Komponente hinsichtlich ihrer klinischen Ausprägung eine heterogene Erkrankung. Der Erkrankung liegt ein komplexes und dynamisches Wechselspiel peripher aktivierter und ZNS-ständiger Immunzellen zugrunde (Dendrou et al., 2015). Mikrogliazellen sind entscheidende Hubs in der Regulation und Ausführung inflammatorischer, regenerativer und homöostatischer Prozesse des ZNS (Amor et al., 2022; Prinz et al., 2019). Hierbei findet sich eine große Vielfalt mikroglialer Aktivierungsmuster, die unter anderem auch durch den

intrazellulären Lipidstoffwechsel moduliert werden (Loving and Bruce, 2020). Diese Aktivitätsmuster scheinen sowohl im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses als auch bei pathologischen Vorgängen wie zum Beispiel bei neurodegenerativen, ischämischen und eben auch demyelinisierenden Erkrankungen relevant zu sein (Deczkowska et al., 2018; Hickman et al., 2018; Kim and Cho, 2016). So konnten wir in einem Tiermodell einer demyelinisierenden Erkrankung zeigen, dass die Aufrechterhaltung der intrazellulären Cholesterollhomöostase wesentliche Voraussetzung für regenerative Prozesse darstellt und eine intrazelluläre Lipidakkumulation, wie sie nach der Aufnahme von Myelindebris auftreten kann, zu proinflammatorischer mikroglialer Aktivierung beiträgt. In gealterten Tieren findet sich bei vermehrter lysosomaler Lipidakkumulation eine deutliche Einschränkung der Remyelinisierung bei anhaltender inflammatorischer Aktivität (Cantuti-Castelvetri et al., 2018). In der histopathologischen Befundung des ZNS-Gewebes MS-Erkrankter zeigen sich unterschiedliche neuropathologische Muster (Kuhlmann et al., 2017). Hierbei konnten neben aktiven, also akut demyelinisierenden Läsionen, auch sogenannte chronisch aktive Läsionen gezeigt werden, in deren Randgebiet sich häufig Mikrogliazellen mit intrazellulären Lipidtröpfchen finden (Grajchen et al., 2018). Zusätzlich konnten klinische Studien in kleinen Patientenkollektiven zeigen, dass sich die Lipidzusammensetzung der NAWM von Patienten mit einer chronisch progredienten Multiplen Sklerose durchaus von Gesunden unterscheidet (Pousinis et al., 2020). Ebenso zeigten sich in mehreren Studien, auch in unseren eigenen Datensätzen, Veränderungen des Plasma-Lipidprofils von MS-Patienten (Amatruda et al., 2020; Penkert et al., 2020).

Kommt es durch Lipidakkumulation als Folge demyelinisierender Läsionen zu regional unterschiedlichen Lipidprofilen und mikroglialen Aktivitätsmustern?

Neben der Beurteilung der lokalen Evolution der Läsion in obig beschriebenen Tiermodellen, stellt sich die Frage, inwieweit es durch die Störung der intraläsionalen Lipidhomöostase mit anhaltender Lipidakkumulation auch zu großflächigeren Veränderungen der regionalen Lipidkomposition im Kompartiment ZNS kommt. Hierzu sollen regionale Lipidprofile unter Einfluss der insuffizient regenerierten Läsion insbesondere in älteren Tieren erfasst werden. Wir wollen untersuchen, ob Veränderungen des Lipidmetabolismus auch außerhalb der Läsion wiederum zu einem „priming“ der zellulären Aktivität und somit einer veränderten Suszeptibilität des Gewebes, zum Beispiel bei einer zweiten demyelinisierenden Läsion, führt. Alle hier vorgestellten Fragestellungen setzen die Nutzung bioinformatischer Methodik zur Evaluation und Korrelation der komplexen lipidomischen Datensätze voraus. Entsprechende Kooperationen zum Beispiel mit dem Institut für Medizinische Bioinformatik der UMG wurden etabliert.