



# PRESE MITTEILUNG

## Protein für Protein den Geheimnissen der Rückenmarksregeneration auf der Spur

ERLANGEN, 9. NOVEMBER 2023

Seit langem versuchen Wissenschaftler\*innen zu verstehen, warum bestimmte Tiere wie der Zebrafisch in der Lage sind, nach Rückenmarksverletzungen Nervenfasern nachwachsen zu lassen und verloren gegangene motorische Funktionen wieder zu erlangen. Beim Menschen sind solche Verletzungen irreparabel und führen zu dauerhaften Funktionsverlusten wie beispielsweise Lähmungen. Einem internationalen Team um Daniel Wehner vom Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts und des Max-Planck-Zentrums für Physik und Medizin in Erlangen ist es nun gelungen, eine Ursache zu identifizieren, die für die unterschiedliche Regenerationsfähigkeit der beiden Spezies eine wichtige Rolle spielt. Sie konnten zeigen, dass eine Gruppe von bisher wenig untersuchten Proteinen die Regeneration des zentralen Nervensystems hemmen, indem sie die strukturellen und mechanischen Eigenschaften des Wundgewebes verändern.

Im Säugetier, so auch beim Menschen, bildet sich nach Verletzungen des Rückenmarks im Rahmen des Heilungsprozesses Narbengewebe. Bei Säugetieren hat dies jedoch einen gravierenden Nachteil: Das Narbengewebe kann nicht von nachwachsenden Nerven durchzogen werden. In Folge dessen können durchtrennte Nerven nicht regenerieren. Im Fall einer Rückenmarksverletzung kommt es so zu bleibenden Lähmungen. Bereits in vorangegangenen Arbeiten konnte Daniel Wehner zeigen, dass Zebrafische nach Rückenmarksverletzung ebenfalls ein narben-ähnliches Wundgewebe bilden. Dennoch sind Zebrafische fähig, selbst nach schweren Rückenmarksverletzungen Nerven zu regenerieren und motorische Funktionen wiederherzustellen. Warum sie das können, ist bisher nur unzureichend verstanden. Das wollen Daniel Wehner und sein Team am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts (MPL) ändern.

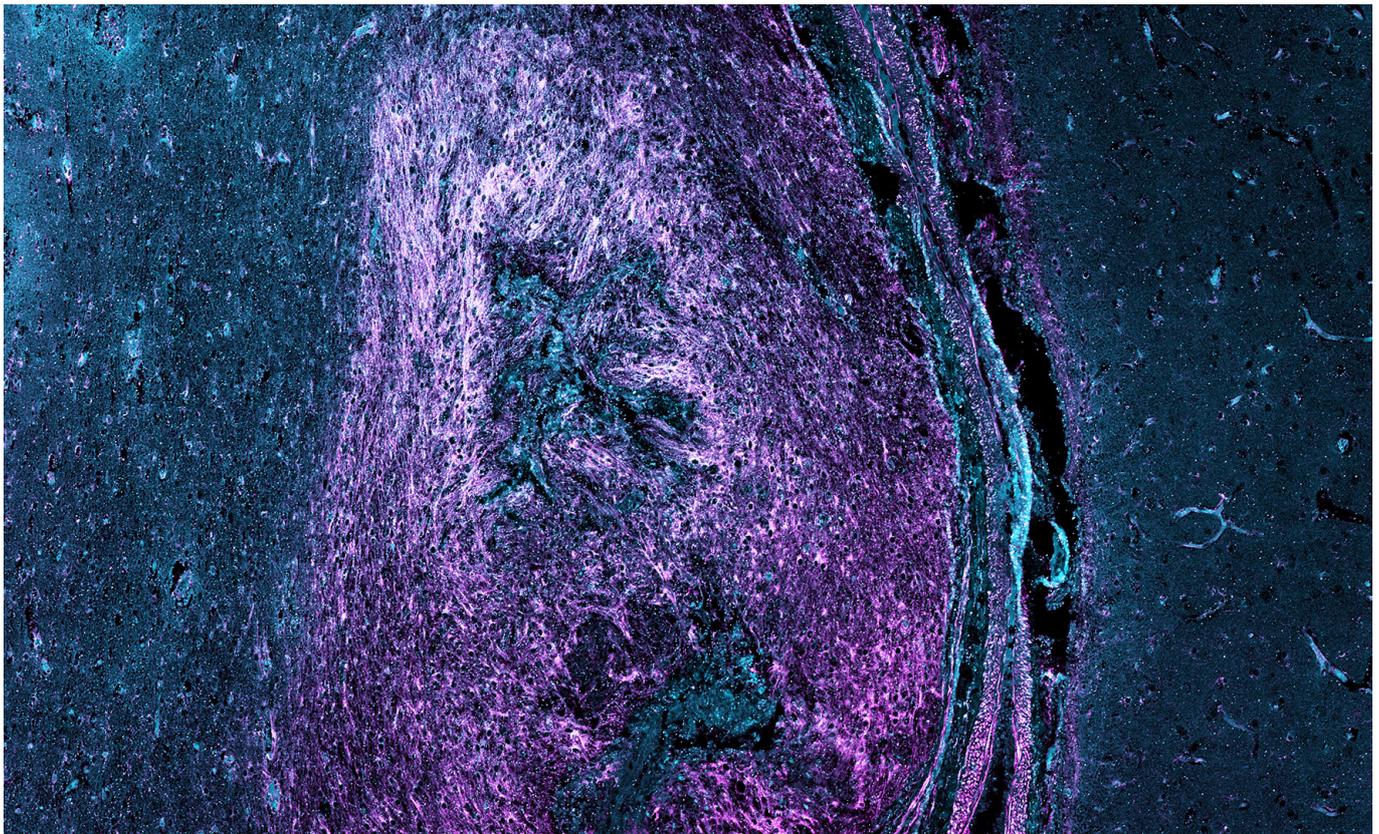


© Stephan Spangenberg

Forschungsgruppenleiter Daniel Wehner arbeitet am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts mit Zebrafischen.

Daniel Wehner forscht am MPL an Zebrafischen. Zebraabärblinge, wie die kleinen, etwa zwei bis drei Zentimeter langen Fische eigentlich heißen, sind genügsam und anspruchslos. Die Zebrafische haben als Wirbeltier eine hohe genetische Ähnlichkeit zum Menschen: Über 80 Prozent der bislang bekannten Gene, die beim Menschen Krankheiten auslösen können, gibt es auch im Fisch. Zudem sind Zebrafischlarven transparent, wodurch die Gewebekonstruktion mit modernsten bildgebenden Verfahren, die zum Teil am MPL entwickelt werden, im lebenden Tier untersucht werden können.

In vorausgegangenen wissenschaftlichen Arbeiten haben die Forschungsgruppe um Daniel Wehner sowie Wissenschaftler\*innen der Abteilung Biologische Optomechanik von Jochen Guck, Direktor am Institut in



Das Bild zeigt Narbengewebe im Gehirn nach Schädel-Hirn-Trauma beim Menschen. Ablagerungen von SLRP-Proteinen im Narbengewebe sind in Magenta und Cyan dargestellt.

Erlangen, bereits gezeigt, dass es Unterschiede zwischen der biochemischen Zusammensetzung und der Gewebemechanik des Narbengewebes im Säugetier und des Wundgewebes im Zebrafisch geben "muss". So ist im Zebrafisch Wundgewebe im Rückenmark steifer als gesundes Gewebe, im Säugetier hingegen ist beim Narbengewebe das Gegenteil der Fall. Außerdem fanden die Wissenschaftler\*innen heraus, dass im Zebrafisch Nervenfasern nicht nur durch das Wundgewebe hindurchwachsen können, sondern ihr Wachstum durch dieses sogar gefördert wird. In einer neuen Publikation, die im Fachjournal *Nature Communications* veröffentlicht wurde, konnte das Team nun ein weiteres Puzzlestück zum Verständnis des Unterschieds zwischen der Wundheilung und damit verbundenen Fähigkeit der Rückenmarksregeneration bei Säugetieren und Zebrafischen identifizieren.

In der aktuellen Studie haben Wehner und seine Kolleg\*innen das Wundgewebe von Ratten mit dem von Zebrafischen verglichen um dadurch neue Bestandteile zu finden, die die

Nervenregeneration bei Säugetieren stören könnten. "Wir wollten herausfinden, ob es hemmende Proteine im Narbengewebe von Ratten gibt, die im Zebrafisch nicht auftreten." erklärte Julia Kolb, Erstautorin der Publikation und Doktorandin in der Gruppe von Daniel Wehner. In einer interdisziplinären Zusammenarbeit der MPL-Forschungsgruppen von Wehner, Kanwarpal Singh und der Abteilung von Direktor Jochen Guck konnten die Wissenschaftler\*innen Proteine, die zur Familie der kleinen leucinreichen Proteoglykane (SLRPs) gehören, identifizieren, die in großen Mengen im Narbengewebe von Ratten, Mäusen und Menschen vorkommen. Im Wundgewebe nach Rückenmarksverletzung im Zebrafisch waren sie jedoch kaum zu detektieren.

Daraufhin fügte das Team SLRP-Proteine mithilfe von modernster Genetik dem Wundgewebe von Zebrafischen hinzu. Das Ergebnis war eindeutig: Die Regenerationsfähigkeit der manipulierten Fische nahm signifikant ab und die mechanischen Eigenschaften des Wundgewebes änderten



sich hin zu einem Zustand, der dem Narbengewebe von Säugetieren ähnelt. Daniel Wehner: „Dieses Ergebnis ist nicht nur enorm spannend und bietet eine Erklärung für die unterschiedliche Regenerationskapazität zwischen Mensch und Zebrafisch, sondern eröffnet uns auch die Möglichkeit, schrittweise die Entwicklung von Narbengewebe im Säugetier besser zu verstehen.“ Viele Faktoren, die im Säugetier, so auch im Menschen, Nervenregeneration hemmen, sind beim Zebraäbbling nicht vorhanden. Solche Bestandteile, wie die von der MPL-Gruppe untersuchten SLRPs, können isoliert werden und einzeln im Fisch auf ihre Wirkungsweise hin getestet werden. Wehner blickt nach vorne: „Mit diesem Verständnis hoffen wir in Zukunft neue Therapieansätze für Rückenmarksverletzungen im Menschen entwickeln zu können.“

**Die Originalpublikation entstand als Kooperation zwischen den folgenden Institutionen:**

Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts; Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin; Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Universitätsklinikum Erlangen; Technische Universität Dresden; Max-Planck-Institut für Biochemie; Biomedical Research Foundation Academy of Athens; University of Ioannina; VIB-Neuroelectronics Research Flanders; KU Leuven

**Originalpublikation in Nature Communications:**

J Kolb, V Tsata, N John, K Kim, C Möckel, G Rosso, V Kurbel, A Parmar, G Sharma, K Karandasheva, S Abuhattum, O Lyra, T Beck, P Müller, R Schlußler, R Frischknecht, A Wehner, N Krombholz, B Steigenberger, D Beis, A Tekeoka, I Blümcke, S Möllmert, K Singh, J Guck, K Kobow and D Wehner. (2023). “Small leucine-rich proteoglycans inhibit CNS regeneration by modifying the structural and mechanical properties of the lesion environment”. Nat Commun 14, 6814 (2023).

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42339-7>

**Wissenschaftlicher Kontakt:**

Dr. Daniel Wehner

Leiter der Forschungsgruppe ›Neuroregeneration‹ am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts.

[www.mpl.mpg.de](http://www.mpl.mpg.de) / [daniel.wehner@mpl.mpg.de](mailto:daniel.wehner@mpl.mpg.de)

*Das Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts (MPL) deckt ein breites Forschungsspektrum ab, darunter nichtlineare Optik, Quantenoptik, Nanophotonik, photonische Kristallfasern, Optomechanik, Quantentechnologien, Biophysik und – in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin – Verbindungen zwischen Physik und Medizin. Das MPL wurde im Januar 2009 gegründet und ist eines der über 80 Institute der Max-Planck-Gesellschaft, die Grundlagenforschung in den Natur-, Bio-, Geistes- und Sozialwissenschaften im Dienste der Allgemeinheit betreiben.*