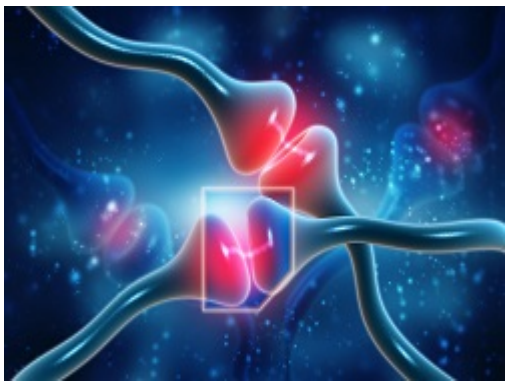
Identification of insulin signalling factors that delay age-related memory impairment

Ergebnisse in Kürze

Neuronale Autophagozytose als Ursache für Gedächtnisstörungen

Der ursächliche Zusammenhang zwischen dem Altern und neurodegenerativen Erkrankungen ist allgemein bekannt. Wie das Projekt AGE-MEMORY nun demonstrierte, kann ein Gleichgewicht bei der neuronalen Autophagozytose neurologischen Erkrankungen vorbeugen, die im Alter häufiger auftreten.

GESUNDHEIT



© deepadesigns, Shutterstock

Altersbedingter Gedächtnisverlust bezeichnet die allgemeine Verschlechterung der Gedächtnisleistung und gilt als normaler Alterungsprozess. Allgemein bauen beim normalen Altern Gehirnstrukturen ab, die kognitive Funktionen wie Langzeit- oder Arbeitsgedächtnis steuern. Um neue, evolutionär konservierte Faktoren beim Menschen zu enthüllen, die beim Altern den physiologischen Abbau beschleunigen, müssen zunächst die entsprechenden biologischen Prozesse geklärt werden.

Im Alter werden die Verbindungen im Gedächtnis durch verschiedene Faktoren gehemmt, etwa Fehlfunktionen bei der Freisetzung von Neurotransmittern und Ablagerungen in Beta-Amyloid-Peptiden, die verschiedene zelluläre Funktionen übernehmen. Diese Prozesse mindern die Gedächtnisleistung und können

Gedächtnisstörungen wie Demenz und Alzheimer fördern. Altern gilt daher als einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen.

Die Forschergruppe des Projekts AGE-MEMORY belegt nun erstmals einen Zusammenhang zwischen der Insulinproduktion und der Lern- und Gedächtnisleistung, da sie den natürlichen Prozess der Autophagozytose reguliert, die Abbau und Recycling von Zellorganellen steuert. Insbesondere verbesserte eine reduzierte Insulinsignalgebung die Lernfähigkeit, obwohl es die langfristige Gedächtnisleistung verschlechtert, da neuronale Autophagozytose induziert wird.

Zusammenhang zwischen Autophagozytose und kognitiven Funktionen im Alter

Das Team enthüllte die wichtigsten Proteine, die im Alter an der neuronalen Autophagozytose beteiligt sind, insbesondere das Signalprotein TOR, das verschiedene zelluläre Funktionen reguliert, und dessen abwärts gelagerte Zielstruktur sowie Rezeptor 5HT-7, der an Serotonin bindet. Dieser Neurotransmitter bzw. Botenstoff vermittelt Wohlbefinden und Glücksgefühl.

„Wir fanden heraus, dass die Stimmungslage wie auch die Bildung von Langzeiterinnerungen durch neuronale Autophagozytose über 5HT-7 beeinflusst wird, einem Rezeptor mit evolutionär konservierter Struktur und Funktion bei Tieren. Offenbar ist diese Funktion abhängig von der Dephosphorylierung des NMDA-Rezeptors, einem sehr wichtigen Rezeptor für die Gedächtnisfunktion, der eine lange Lebensdauer reguliert“, sagt Professor Tavernarakis, Projektkoordinator von AGE-MEMORY und Marie-Skłodowska-Curie-Stipendiat.

Die Studien an Tiermodellen (Fliegen und Würmern) machten zunächst einen Zusammenhang zwischen neuronalem Stoffwechsel und Autophagozytose deutlich. Wie sich zeigte, regulieren spezifische neuronale Schaltkreise die Entwicklung des Nervensystems, Langlebigkeit, Stimmungslage und Gedächtnisleistung.

Basis für künftige Therapien bei neuronalen Erkrankungen

Obwohl AGE-MEMORY das für die Entwicklung altersbezogener neuronaler Erkrankungen zuständige Signalnetzwerk identifizierte, sind noch weitere Studien nötig, bevor das Konzept therapeutisch umsetzbar wird. „Wir versuchen derzeit, hinter den Mechanismus zu kommen, über den das Induzieren von Autophagozytose die Expression und Funktionalität des spezifischen Serotoninrezeptors verändert“, erklärt Prof. Tavernarakis.

Erste Ergebnisse des Projekts AGE-MEMORY zeigen, dass nicht nur die genetische, sondern auch die pharmazeutische Hemmung des spezifischen Serotoninrezeptors die Entwicklungs- und Gedächtnisstörungen rückgängig machen kann, die durch übermäßige Autophagozytose entstehen. „Interessant dabei ist für uns jetzt (nach

Projektende) die Feststellung, dass der Verlust des 5HT-7-Rezeptors in der Entwicklung eine entwicklungsspezifische exzessive Autophagozytose abmildert. Dieser Prozess befördert die Entstehung und Progression mehrerer Erkrankungen des Nervensystems“, wie er hinzufügt.

Auf dieser Grundlage könnten nun neue Therapien gegen exzessive, autophagozytosebedingte neuronale Störungen beim Menschen entwickelt werden. „Hierfür wollen wir unsere bisherigen Forschungen fortsetzen, um die Ergebnisse, sollten sie aussagefähig genug sein, auch für neue Therapien gegen spezifische neuronale Erkrankungen beim Menschen anzuwenden“, schließt Professor Tavernarakis.

Schlüsselbegriffe

AGE-MEMORY, Altern, Autophagozytose, Gedächtnisstörungen, Insulin, Langlebigkeit

Entdecken Sie Artikel in demselben Anwendungsbereich

Fünf Subtypen der Alzheimer-Krankheit

Bahnbrechender Bluttest zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit

Untersuchung von Netzhautveränderungen als frühe Biomarker für Demenz

Umfassende Studie zum Zusammenhang zwischen Lebensweise und Alzheimer-Risiko

Projektinformationen

AGE-MEMORY

ID Finanzhilfevereinbarung: 709015

Projektwebsite

DOI
10.3030/709015

Projekt abgeschlossen

EK-Unterschriftsdatum
19 April 2016

Startdatum
1 Juni 2016

Enddatum
31 Mai 2018

Finanziert unter
EXCELLENT SCIENCE - Marie Skłodowska-Curie Actions

Gesamtkosten
€ 164 653,20

EU-Beitrag
€ 164 653,20

Koordiniert durch
IDRYMA TECHNOLOGIAS KAI EREVNAS
Greece

Verwandte Artikel

WISSENSCHAFTLICHE FORTSCHRITTE

Immunalter und chronische Erkrankung: Für wen tickt die Uhr?

17 August 2021

Letzte Aktualisierung: 29 Oktober 2018

Permalink: https://cordis.europa.eu/article/id/240683-neuronal-autophagy-linked-to-memory-impairment/de

European Union, 2025