Prof. Hannelore Ehrenreich, MPIEM, Göttingen

Vortrag an der Universität Greifswald am 16. Dezember 2015

Gastgeber: Prof. Hans-Jörgen Grabe

**Erythropoietin verbessert Kognition bei Mensch und Maus: Von Behandlung über Genetik zu Mechanismen**

Erythropoietin (EPO) ist nicht nur als hämatopoietischer Wachstumsfaktor bekannt, der seit 1987 weltweit zur Behandlung von Blutarmut eingesetzt wird, sondern erlangte auch traurige Berühmtheit durch den jahrzehntelangen Missbrauch als Dopingmittel. Obgleich Doping im Sport sicherlich abzulehnen ist, so lehrt uns der Einsatz von EPO in diesem Rahmen dennoch, dass es sich um eine höchst effektive Substanz zur Leistungsverbesserung handeln muss. Welcher Athlet würde sich finanziell verausgaben und gleichzeitig riskieren, entlarvt und damit disqualifiziert zu werden, wenn der Stoff nicht von ungewöhnlicher Wirksamkeit wäre?

In dem angekündigten Vortrag wird über erst in neuerer Zeit entdeckte, interessante Wirkungen von EPO berichtet, nämlich seine Wirkungen im zentralen Nervensystem. EPO wirkt neuroprotektiv, neuroregenerativ, und verbessert kognitive und motorische Leistung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen von Schizophrenie über Multiple Sklerose, Depression und Bipolare Störung bis hin zu neonataler Hirnschädigung. Der konsistent zu beobachtende EPO Effekt auf kognitive Leistung ist unabhängig von seiner Rolle in der Hämatopoiese und Blutoxygenierung, wobei die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen jedoch bislang weitgehend unklar waren.

Im Vortrag wird neben klinischen Daten darüber berichtet werden, dass eine nur 3-wöchige EPO Behandlung bei gesunden Mäusen neben markanter und anhaltender Kognitionsverbesserung zu einer Vermehrung der Pyramidenneurone und Oligodendrozyten im Hippocampus um ca. 20% führt. Pyramidenneurone zählen zu den für kognitive Prozesse wichtigsten Nervenzellen im Gehirn. Weiter wird gezeigt, dass die erhöhte Zahl von Neuronen dann bestehen bleibt, wenn die Tiere unter persistierender, kognitiver Beanspruchung stehen. Erstaunlicherweise sind für die Vermehrung der Nervenzellen weder Zellproliferation noch Anti-Apoptose (Zelltodverhinderung) notwendig. Allerdings kommt es in den neugebildeten Nervenzellen zu einer Erhöhung der Proteinsynthese, wie man sie bei differenzierenden Zellen findet. Ähnlich wie Nervenzellen differenzieren und reifen unter EPO auch vermehrt Oligodendrozyten, diejenigen Gliazellen, welche für die Myelinbildung verantwortlich sind. Vergleichbare Ergebnisse mit EPO für die Zelldifferenzierung fanden sich bei komplementären *in vitro* Untersuchungen von neuronalen Vorläuferzellen verschiedener Reifungsstadien. Diese unerwarteten Befunde legen nahe, dass EPO die Differenzierung von unscheinbaren, bislang unentdeckt gebliebenen, lokal residierenden Vorläuferzellen ohne weitere Zellteilung stimuliert, und auf diese Weise zu einer raschen Erhöhung der Zahl funktioneller Nervenzellen und Oligodendrozyten führt. Nachdem EPO insbesondere bei Hirnverletzung und Entzündungs- sowie degenerativen Prozessen vermehrt überall im Gehirn freigesetzt wird, dürfte dieser Mechanismus der adulten Neurogenese auch für Regeneration von hoher Bedeutung sein. Interessanterweise gibt es in den Genen, welche EPO und seinen Rezeptor (EPOR) kodieren, Normvariationen, die zu vermehrter Expression führen und kognitive Leistung positiv beeinflussen. Es ist sehr zu hoffen, dass auf Grund dieser für Hirnkrankheiten wichtigen, neuen Befunde nun endlich auch vonseiten der Industrie Anstrengungen unternommen werden, EPO für den Einsatz bei diesen Erkrankungen zu entwickeln.