

Paper of the month, April 2019

NRG1 type I dependent autocrine stimulation of Schwann cells in onion bulbs of peripheral neuropathies

Fledrich R, Akkermann D, Schütza V, Abdelaal TA, Hermes D, Schöffner E, Soto-Bernardini MC, Götze T, Klink A, Kusch K, Krueger M, Kungl T, Frydrychowicz C, Möbius W, Brück W, Müller WC, Bechmann I, Sereda MW, Schwab MH, Nave KA, Stassart RM

Nature Communications, doi: 10.1038/s41467-019-09385-6

Die Fortsätze von Nervenzellen im peripheren Nervensystem, die Axone, sind über ihre gesamte Länge von sogenannten Schwannzellen umgeben. Diese ummanteln die Axone mit einer isolierenden fettreichen Schicht, dem Myelin, das eine schnelle Weiterleitung elektrischer Impulse ermöglicht. Bei Menschen, die an der CMT1A Neuropathie erkrankt sind, ist die Interaktion zwischen Nervenfasern und Schwannzellen gestört, was zu einer langsam fortschreitenden Nervenschädigung führt und Gehschwierigkeiten und Sensibilitätsstörungen bis hin zur Rollstuhlgebundenheit nach sich ziehen kann. Nerven betroffener Patienten weisen im Querschnitt viele Fasern mit zahlreichen fehlerhaft angelagerten Schwannzellen auf. Dieses als „Zwiebelschalenformation“ bezeichnete Phänomen ist schon seit über 100 Jahren bekannt und dient Ärzten seither als wichtiges Diagnosekriterium. Ihre Entstehung ist aber komplett unverstanden.

In der aktuellen vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Netzwerkverbundes "CMT-NET" geförderten Studie konnte mit Hilfe von genetisch veränderten Nagetiermodellen nun gezeigt werden, dass Zwiebelschalenformationen Ausdruck eines aus dem Ruder gelaufenen Reparaturversuchs sind. Das periphere Nervensystem hat die Fähigkeit, sich nach einer akuten Nervenschädigung, wie zum Beispiel einer Quetschung oder Schnittverletzung, selbst zu reparieren. Dabei ordnen sich die Schwannzellen hintereinander der Reihe nach an und bilden so ein langes Band, entlang dessen die Nervenfasern erneut auswachsen. Während dieser Zeit produzieren Schwannzellen den Wachstumsfaktor Neuregulin-1, ein zeitlich begrenztes Signal, das die Reparatur verletzter Nerven unterstützt. In der CMT1A Erkrankung kommt es hingegen zu einer dauerhaften Produktion des Neuregulin-1 Signals in erkrankten Schwannzellen. Dies führt dazu, dass die Schwannzellen zahlreiche Reparaturbänder bilden, die jedoch in dieser Menge überhaupt nicht benötigt werden. So entstehen schlussendlich die zahlreichen Zwiebelschalenformationen, die in Nervenbiopsien von Patienten nachgewiesen werden können. Die genetische Unterdrückung der Neuregulin-1 Produktion in Schwannzellen von erkrankten Mäusen verhinderte nicht nur die Zwiebelschalenformationen, sondern bewirkte auch eine drastische Verbesserung des Krankheitsverlaufs. Der andauernde Reparaturmodus der Schwannzellen, so schlussfolgern die Forscher, sei für die Funktionalität des peripheren Nervensystems demnach sehr schädlich. Da neben der CMT1A Erkrankung auch in anderen Neuropathieformen erhöhte Neuregulin-1 Werte gemessen werden konnten, wird vermutet, dass es sich hierbei um einen universellen Schädigungsmechanismus bei chronischen Nervenerkrankungen handeln könnte.

Weiterführende Studien konzentrieren sich nun darauf, die neu gewonnenen Erkenntnisse therapeutisch nutzbar zu machen.

Paper of the month, April 2019

NRG1 type I dependent autocrine stimulation of Schwann cells in onion bulbs of peripheral neuropathies

Fledrich R, Akkermann D, Schütza V, Abdelaal TA, Hermes D, Schäffner E, Soto-Bernardini MC, Götze T, Klink A, Kusch K, Krueger M, Kungl T, Frydrychowicz C, Möbius W, Brück W, Müller WC, Bechmann I, Sereda MW, Schwab MH, Nave KA, Stassart RM

Nature Communications, doi: 10.1038/s41467-019-09385-6

The nerve fibers of the peripheral nervous system are electrically insulated by a lipid rich sheath, the myelin. Myelin is produced by adjacent Schwann cells and facilitates rapid propagation of electrical impulses. In patients who suffer from the most common inherited neuropathy, CMT1A, the interaction between nerve fibers and Schwann cells is disturbed, which results in a slowly progressive deterioration of the peripheral nerves and, subsequently, in sensory and motor impairment. Transverse sections of the nerves of affected patients display large numbers of fibers with numerous Schwann cells that are incorrectly attached. Known as an “onion-bulb formation”, this phenomenon was first observed more than a century ago and has since served physicians as an important diagnostic criterion. However, scientists have remained baffled by just how it develops.

In the present study that was supported by the German Ministry of Education and Research (BMBF) within the network CMT-NET, it was discovered that onion-bulb formations are an expression of an attempt at repair over which the body has lost control. After acute nerve damage, such as a bruise or cut, the peripheral nervous system has the ability to repair itself. During this process, Schwann cells are arranged one after the other, forming a long strip along which the nerve fibres regrow. In this context, Schwann cells produce the growth factor neuregulin-1, a temporarily restricted signal that supports the repair of injured nerves. In patients suffering from CMT1A, however, the diseased cells continue to produce the neuregulin-1 signal. This causes the Schwann cells to form multiple superfluous repair strips, ultimately resulting in the numerous onion-bulb formations that can be detected in the nerve biopsies of patients. The genetic suppression of Neuregulin-1 in Schwann cells of diseased mice not only prevented Schwann cells from onion bulbing, but also led to a marked improvement of the disease course. The researchers conclude, that the continuous repair mode of the Schwann cells that is mediated by Neuregulin-1, strongly interferes with the functionality of the peripheral nervous system. Since elevated Neuregulin-1 expression levels were also detected in other forms of peripheral neuropathy, a universal disease mechanism for chronic peripheral nerve disorders may be anticipated.

Further studies now focus on making the new findings useful in therapy.

Comment by: Dr. Robert Fledrich and Dr. Ruth M. Stassart