

Ursache von zerstörerischen Entzündungen entdeckt

Das als „Todesbote“ bekannte Signalmolekül CD95L löst nach Rückenmarksverletzungen im verletzten Gewebe eine Entzündung aus und verhindert dadurch die Heilung. Dies veröffentlichten Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum in der Fachzeitschrift *Immunity*. Schalten die Forscher bei Mäusen CD95L aus, heilt das verletzte Rückenmark, und die Tiere erlangen bessere Beweglichkeit zurück. Auch in anderen Geweben fördert CD95L schädigende Entzündungsreaktionen. Wirkstoffe, die den Todesboten blockieren, könnten daher eine neue Behandlungsmöglichkeit bei schweren entzündlichen Erkrankungen darstellen.

Bereits vor einigen Jahren ist es Dr. Ana Martin-Villalba im Deutschen Krebsforschungszentrum gelungen, bei Mäusen die Auswirkungen einer Rückenmarksverletzung zu lindern. Sie konnte die Bewegungsfähigkeit der Tiere verbessern, indem sie das Signalmolekül CD95L neutralisierte. In ihrer jetzt veröffentlichten Arbeit gingen die Forscherin und ihr Team der Frage nach, wodurch CD95L seinen schädlichen Effekt im verletzten Nervengewebe ausübt.

Bislang waren Wissenschaftler davon ausgegangen, dass das als „Todesbote“ bekannte Molekül CD95L an den Todesrezeptor CD95 auf der Oberfläche von Nervenzellen andockt, damit den programmierten Zelltod Apoptose auslöst und so das verletzte Nervengewebe weiter schädigt. Diese Sichtweise muss nun angesichts der aktuellen Ergebnisse revidiert werden.

Nach Verletzung des Rückenmarks von Mäusen beobachtete Martin-Villalbas Team eine lang anhaltende Entzündungsreaktion in der Umgebung. Innerhalb von 24 Stunden nach der Schädigung wandert eine große Anzahl von weißen Blutkörperchen in die betroffene Stelle im Rückenmark ein. Dabei handelt es sich vor allem um Zellen der so genannten „angeborenen“ Immunabwehr, Makrophagen und Neutrophile. Im gleichen Zeitraum, so stellten Forscher fest, steigt auf der Zelloberfläche der weißen Blutkörperchen in den Blutbahnen die Menge an CD95L deutlich an – offenbar als Folge eines noch nicht identifizierten chemischen Signals, das das verletzte Gewebe aussendet.

Verantwortlich für die Wanderung der Immunzellen zum Ort der Verletzung ist das Signalmolekül CD95L, bewies Martin-Villalbas Team in seiner aktuellen Untersuchung. Blockierten die Forscher den Todesboten mit spezifischen Wirkstoffen, kam die Wanderung zum Erliegen. Die Forscher entschlüsselten einen bislang unbekanntem Signalweg, über den CD95L die Immunzellen dazu aktiviert, mobil zu werden und aus der Blutbahn ins verletzte Rückenmark einzuwandern. Diese Mobilisierung ist nicht auf die Entzündungsreaktion im verletzten Rückenmark beschränkt – die Wissenschaftler entdeckten auch bei Mäusen, die an schwerer Bauchfellentzündung erkrankt waren, eine CD95L-bedingte Einwanderung von Immunzellen ins kranke Gewebe.

CD95L fördert gewebescheidigende Entzündungsreaktionen

Was bewirkt CD95L im verletzten Rückenmark? Um dieser Frage nachzugehen, untersuchten die DKFZ-Forscher genveränderte Mäuse, deren Immunzellen kein CD95L

bilden können. Wird das Rückenmark dieser Tiere verletzt, sind ihre Nervenzellen vor dem Untergang geschützt, die Mäuse erholen sich und schneiden in späteren Bewegungstests besser ab als ihre normalen Artgenossen.

Offenbar steigern die eingewanderten Immunzellen die gewebeschädigenden Entzündungsreaktionen. Schalteten die Forscher das CD95L-Molekül auf Immunzellen aus und untersuchten anschließend die Genaktivität im verletzten Gewebe, so beobachteten sie, dass die Aktivität von zelltod- und entzündungsfördernden Genen zurückging. Dagegen wurden vermehrt solche Erbanlagen abgelesen, die das Nervenwachstum fördern.

Übt der Todesbote CD95L seine schädliche Wirkung im verletzten Rückenmark tatsächlich durch programmierten Zelltod (Apoptose) aus? Dies untersuchten die Forscher an Mäusen, deren Nervenzellen der Rezeptor CD95, die Andockstelle für den Todesboten CD95L, fehlt. An diesen Tieren zeigte sich, dass CD95L durch Rekrutierung von entzündungsfördernden Immunzellen in das verletzte Rückenmark und nicht durch programmierten Zelltod zum Untergang der Nervenzellen beiträgt.

CD95L-Blockade als neues Therapieprinzip bei entzündlichen Erkrankungen

„Wir gehen davon aus, dass CD95L auch im menschlichen Organismus schädliche Entzündungsreaktionen fördert“, erklärt Projektleiterin Ana Martin-Villalba. Denn die Analyse von Blutproben rückenmarksverletzter Patienten ergab, dass auch hier die Menge von CD95L auf den Immunzellen innerhalb weniger Stunden nach dem Unfall ansteigt.

Dies ist ein ermutigender Anhaltspunkt dafür, dass eine Blockade von CD95L ein erfolgversprechender Therapieansatz bei schweren entzündlichen Erkrankungen sein könnte, etwa bei Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose. Ein Wirkstoff gegen den Todesboten würde verhindern, dass entzündungsfördernde Immunzellen in das erkrankte Gewebe einwandern und dort den Gewebeschaden intensivieren. Neueste Forschungsergebnisse weisen sogar darauf hin, dass Entzündungsreaktionen die Invasionsfähigkeit von Krebszellen fördern, so dass auch hier der Einsatz eines CD95L-Blockers hilfreich sein könnte.

Ein solcher Wirkstoff könnte bald schon zur Verfügung stehen: Auf der Basis von Erfindungen aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelt ein Biotech-Unternehmen bereits einen Inhibitor, der spezifisch das CD95L-Molekül des Menschen ausschaltet.

Ein Bild von Dr Ana Martin-Villalba steht im Internet zur Verfügung unter http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2010/images/a_villalba.jpg
Fotograf: Yan de Andres

Elisabeth Letellier, Sachin Kumar, Ignacio Sancho-Martinez, Stefanie Krauth, Anne Funke-Kaiser, Sabrina Laudenklos, Katrin Konecki, Stefan Klussmann, Nina S. Corsini, Susanne Kleber, Natalia Drost, Andreas Neumann, Matthieu Lévi-Strauss, Benedikt Brors, Norbert Gretz, Lutz Edler, Carmen Fischer, Oliver Hill, Meinolf Thiemann, Bahram Biglari, Saoussen Karray und Ana Martin-Villalba: CD95-Ligand on Peripheral Myeloid Cells Activates Syk Kinase to Trigger Their Recruitment to the Inflammatory Site. *Immunity* 2010, DOI 10.1016/j.immuni.2010.01.011

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren. Über 2.000 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, davon 850 Wissenschaftler, erforschen die Mechanismen der Krebsentstehung und arbeiten an der Erfassung von Krebsrisikofaktoren. Sie liefern die Grundlagen für die Entwicklung neuer Ansätze in der Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen. Daneben klären die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des Krebsinformationsdienstes (KID) Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die

Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen.

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de