

Eingewanderte Immunzellen fördern Nervensterben im Gehirn

Der schleichende Tod von Dopamin-produzierenden Nervenzellen in einem bestimmten Gehirnareal ist die Ursache der Parkinson-Krankheit. In Mäusen lassen sich die Symptome dieser Krankheit mit einer Substanz simulieren, die selektiv Dopamin-produzierende Nervenzellen tötet. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum zeigten an so behandelten Tieren erstmals, dass Zellen der peripheren Immunabwehr aus dem Blut ins Gehirn einwandern und dort maßgeblich zum Nervensterben beitragen. Mit einem Wirkstoff gegen ein Oberflächenmolekül dieser Entzündungszellen konnten die Forscher die Neurodegeneration vermindern.

Ein kleines Areal im Mittelhirn, die sogenannte Substantia nigra, ist die Steuerzentrale für alle Bewegungsabläufe unseres Körpers. Ein zunehmender Verlust an Dopamin-produzierenden Neuronen in diesem Gehirnareal führt daher zu den Kardinalsymptomen der Parkinson-Krankheit – Bewegungsarmut, Starre und Zittern.

Seit einigen Jahren häufen sich die wissenschaftlichen Indizien, dass entzündliche Veränderungen im Gehirn eine wesentliche Rolle bei Parkinson spielen. Ob diese Entzündungen „gehirnintern“ entstehen oder ob auch Zellen der angeborenen Immunabwehr aus dem Blut beteiligt sind, war bisher weitgehend unbekannt.

Im Deutschen Krebsforschungszentrum erforscht das Team um Prof. Ana Martin Villalba die Ursachen des Zelltods im zentralen Nervensystem. Die Neurowissenschaftlerin hatte den Verdacht, dass ein bestimmtes Molekülpaar, das CD95-System, zum Nervensterben bei Parkinson beiträgt: Der CD95-Ligand, der passgenau an den so genannten Todesrezeptor CD95 andockt.

Bei Rückenmarksverletzungen, so hatte Martin-Villalba vor kurzem gezeigt, nutzen die Entzündungszellen diese Moleküle, um zum Ort der Verletzung zu gelangen und dort das Gewebe zu schädigen. Ana Martin-Villalba wollte nun prüfen, ob die peripheren Entzündungszellen auch bei chronischen neurodegenerativen Prozessen wie der Parkinson-Krankheit eine Rolle spielen.

Um das Nervensterben an Mäusen untersuchen zu können, machten sich die Wissenschaftler ein Modellsystem zunutze: Die chemische Substanz MPTP führt selektiv den Tod Dopamin-produzierender Nervenzellen im Gehirn herbei, was bei den Tieren Parkinson-ähnliche Symptome auslöst.

In Mäusen jedoch, deren Entzündungszellen (Monozyten, Microglia) kein CD95L bilden konnten, ließ sich mit MPTP nahezu kein Nervensterben auslösen. CD95L-tragende Entzündungszellen haben offensichtlich eine Mitschuld am Tod der Nervenzellen. Jedoch war den Wissenschaftlern nicht klar, ob dabei die als Microglia bezeichneten im Gehirn ansässigen Fresszellen oder aber aus dem Blut einwandernde Monozyten die wahren Schuldigen sind.

Bei dieser Unterscheidung half ein Wirkstoff, der CD95L blockiert, jedoch die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Dieser Wirkstoff erreicht daher ausschließlich die Entzündungszellen im Blut, aber nicht die Microglia im Gehirn. Mäuse, die mit dieser Substanz behandelt wurden, waren ebenfalls vor dem MPTP-induzierten Nervenzelltod geschützt.

„Damit haben wir erstmals gezeigt, dass periphere Entzündungszellen des angeborenen Immunsystems für die Neurodegeneration mitverantwortlich sind“, erklären die Erstautoren der Arbeit, Liang Gao und David Brenner. „Eine Schlüsselrolle dabei spielt CD95L, das die Mobilität dieser Zellen steigert.“

Die Studienleiterin Ana Martin-Villalba geht davon aus, dass es im Gehirn zu einem sich selbst aufschaukelnden Teufelskreis kommt: Wenige Nervenzellen, die infolge unterschiedlicher Ursachen zugrunde gehen, locken durch ihren Zerfall Entzündungszellen herbei, die ihrerseits mit entzündungsfördernden Signalmolekülen das Nervensterben weiter anfeuern.

Noch können die Forscher nur indirekt darauf schließen, dass diese an Mäusen gewonnenen Ergebnisse auch bei der Parkinson-Krankheit des Menschen eine Rolle spielen. Gemeinsam mit Kollegen aus Ulm hatte Martin-Villalbas Team kürzlich im Blut von Parkinson-Patienten eine erhöhte Anzahl entzündungsfördernder Monozyten gefunden, die überdies hyperaktiv waren. Die Anzahl der Zellen korrelierte mit dem Grad der Krankheitssymptome. Jedoch wissen die Forscher noch nicht, ob diese Entzündungszellen, wie bei den Parkinson-Mäusen, auch in das Gehirn der Patienten einwandern und dort zum Untergang der Neuronen beitragen.

„Wenn dies der Fall ist, könnten Medikamente, die CD95L blockieren, sofern rechtzeitig verabreicht, die Parkinsonsymptome mildern – ähnlich wie bei unseren Mäusen“, sagt Ana Martin-Villalba. Der dafür notwendige Wirkstoff wurde bereits in klinischen Studien der Phase 2 geprüft. Die Neurowissenschaftlerin vermutet, dass herbeigelockte Zellen des peripheren Immunsystems das Nervenzellsterben nicht nur bei Morbus Parkinson antreiben, sondern auch bei anderen neurodegenerativen Krankheiten wie etwa Alzheimer.

Gao L., D. Brenner, E. Llorens-Bobadilla, G. Castro-Saiz, T. Frank, P. Wieghofer, O. Hill, M. Thiemann, S. Karray, M. Prinz, J. Weishaupt, and A. Martin-Villalba. Infiltration of circulating myeloid cells through CD95L contributes to neurodegeneration in mice. *Journal of Experimental Medicine* 2015, DOI: 10.1084/jem.20132423.

Grozdanov, V., C. Bliederaeuser, W.P. Ruf, V. Roth, K. Fundel-Clemens, L. Zondler, D. Brenner, A. Martin-Villalba, B. Hengerer, J. Kassubek, A.C. Ludolph, J.H. Weishaupt, and K.M. Danzer: Inflammatory dysregulation of blood monocytes in Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol.* 2014, DOI:10.1007/s00401-014-1345-4.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg
T: +49 6221 42-2854
F: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de