

Das Gehirn als Ziel von entzündlichen Prozessen

Sonderforschungsbereich/Transregio TRR 43

Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über Inhalte und Ziele des Transregio-SFB 43 Berlin/Göttingen. In den letzten Jahren haben neue Erkenntnisse unser Verständnis von pathologischen Prozessen im Zentralnervensystem (ZNS) tiefgreifend verändert. Um gezielt neue Therapieansätze entwickeln zu können, ist die Erforschung der zugrundeliegenden molekularen Vorgänge erforderlich. Wir wissen nun, dass bei den »klassischen« entzündlichen Erkrankungen des ZNS, z. B. bei der Multiplen Sklerose, auch neuronale Strukturen in erheblichem Maße betroffen sind, eine Tatsache, die gut ein Jahrhundert lang vernachlässigt wurde. Auf der anderen Seite mehren sich die Hinweise, dass sowohl angeborene als auch erworbene Immunprozesse eine fundamentale Rolle bei Erkrankungen des ZNS spielen, denen bislang keine immunologische Komponente zugesprochen wurde. Ziel dieser Initiative ist, die Bedeutung der Entzündungsreaktion sowohl für Schädigung als auch Reparaturvorgänge bei neuroimmunologischen, traumatischen und neurodegenerativen Prozessen sowie beim Schlaganfall aufzuklären. Die längerfristige Vision ist, die neuen Erkenntnisse in Form von effektiveren Therapieansätzen in die klinische Praxis umzusetzen.

Der Sonderforschungsbereich Transregio 43 (SFB-TRR 43) hat zum Ziel, die Wechselbeziehung zwischen Immunsystem und Zentralem Nervensystem (ZNS) vor Ort im ZNS zu untersuchen. Insbesondere gilt unser Augenmerk der Identifikation von Immunmechanismen, die sich in verschiedenen ZNS Erkrankungen gleichen. Falls sich nämlich ähnliche Immunabläufe bei verschiedenen Erkrankungen des Gehirns finden ließen, könnten daraus sowohl pathogenetische Rückschlüsse für weitere neurologische Erkrankungen, welche aktuell nicht im Fokus unserer Untersuchungen stehen, gezogen werden. Darüber hinaus könnten Gemeinsamkeiten Ansatzpunkt für innovative diagnostische und therapeutische / prophylaktische Verfahren sein.

Die Wechselwirkung der Schlüsselkomponenten des Immunsystems, nämlich der angeborenen (»innate«) sowie der erworbenen (»adaptiven«) Immunität mit dem ZNS liefert hierbei die natürliche strukturell-organisatorische Basis des SFB-TRR 43. Dabei wird die angeborene Immunität vornehmlich durch die Makrophagen des ZNS, die Mikroglia, vermittelt, wobei Mikrogliazellen sowohl ein Bestandteil des ZNS als auch des Immunsystems sind (Projektbereich A). Die erworbene Immunität, welche z.B. durch Lymphozyten charakterisiert ist, stellt hier die zweite wichtige Säule des Immunsystems dar, da bekannt ist, dass Lymphozyten in zahlreichen ZNS-Erkrankungen das ZNS infiltrieren (Projektbereich B).

Der Schwerpunkt des SFB-TRR 43 liegt hierbei auf der Untersuchung der angeborenen und erworbenen Immunität im Kontext »klassischer« neuroimmunologischer Erkrankungen, wie z.B. der Multiplen Sklerose (MS), aber auch im Rahmen von nicht-klassischen entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. dem Schlaganfall und neurotraumatologischen und -degenerativen Erkrankungen. So ist es uns bislang gelungen, verschiedene Arten von entzündlicher Schädigung im ZNS

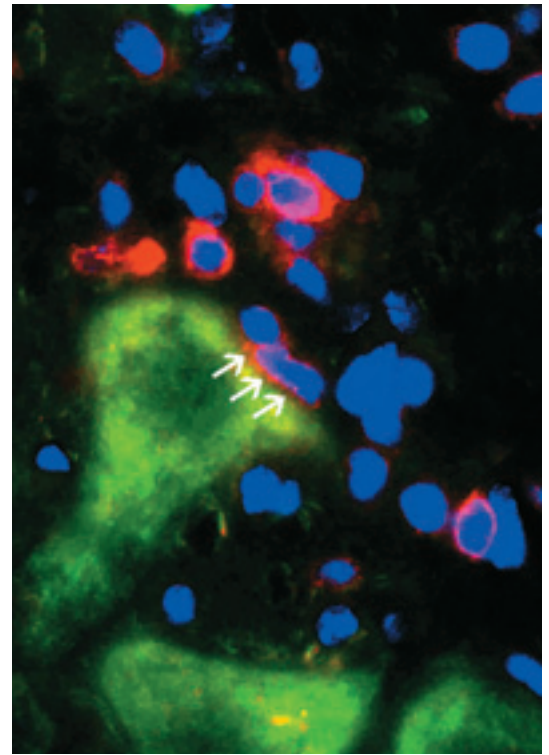


Abb. 1
CD⁺ 8 Lymphozyten dominieren das ZNS-Infiltrat in einem Encephalitismodell (Infektion mit Lymphozyten Choriomeningitis Virus) und interagieren mit Neuronen. Lymphozyten (rote Färbung) in direkter Verbindung mit Neuronen (grüne Färbung). Die Pfeile markieren T-Zellen, die sich in direktem Kontakt mit infizierten Neuronen befinden. Die Zellkerne wurden durch eine DAPI-Färbung hervorgehoben (blau). [Abgewandelt von Merkler et al., 2006]

zu beschreiben und den Nachweis für einen direkten Angriff von T-Zellen auf Neurone im MS Tiermodell, der EAE, und in einem Encephalitismodell *in vivo* zu führen (Abb. 1 und 2). Zudem haben wir bereits Funktionen der Mikroglia bei einer Reihe von Prozessen im ZNS identifiziert (Abb. 3 und 4) und wichtige Beiträge zum Verständnis der Immunreaktionen bei primärer Schädigung im ZNS, wie z.B. Schlaganfall, Alzheimer Erkrankung (AD), Oligodendrozytopathie (Abb. 5) und Trauma, geleistet.

Ein erfolgreicher SFB-TRR 43 würde unsere längerfristige Vision eines engen Miteinanders und Austauschs von Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern und die Basis für die Entwicklung von effektiv(er)en Therapieansätzen bilden. Zudem bringt unser Forschungsprojekt einen wichtigen neuen Aspekt: bis dato hat sich die Erforschung von entzündlichen ZNS-Erkrankungen vornehmlich mit den Immunreaktionen außerhalb des ZNS beschäftigt. Wir nun konzentrieren uns auf den Ort des Geschehens, nämlich das Gehirn als Zielorgan der Entzündungsreaktionen.

Aus den genannten Gründen nimmt der SFB-TRR 43 eine Vorreiterrolle ein mit dem Auftrag, entsprechendes neuroimmunologisches und neurobiologisches Grundwissen zu erarbeiten, welches dann gemeinsam mit den verschiedenen in der Klinik und in der Grundlagenwissenschaft tätigen Neurowissenschaftlern und Immunologen in Deutschland sowie international wei-

ter entwickelt werden soll – letzterer Aspekt ist für ein Fortkommen der Neurowissenschaften im allgemeinen sowie der Neuroimmunologie im speziellen eine unabhängige Basis.

1 Forschungsspektrum und wissenschaftliches Konzept – warum braucht es den SFB-TRR 43?

Neuroimmunologie und Neurobiologie waren traditionell bisher getrennte Forschungsbereiche. Dies dokumentiert sich u.a. durch die Eigenständigkeit bei der Ausrichtung von Kongressen und durch die Existenz von fachspezifischen wissenschaftlichen Zeitschriften.

Die Geschichte der Neuroimmunologie begann mit Untersuchungen der Immunmechanismen außerhalb des ZNS, womit automatisch die Nähe zur Immunologie gegeben war. Diese »extrazerebrale« Forschungsausrichtung war häufig auch die Grundlage für andere Forschungsnetzwerke, die sich mit den Mechanismen von Autoimmunität oder von infektiösen Erkrankungen auseinandergesetzt haben. Die scharfe Trennung zwischen z.B. inflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen hinsichtlich pathogenetischer Aspekte ist aber in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt. Die experimentelle Evidenz für eine Beteiligung des Immunsystems nicht nur an klassischen entzündlichen Erkrankungen des ZNS, sondern auch an vorderhand nicht-entzündlichen Krankheiten wächst. So weisen aktuelle Daten darauf hin, dass die entzündliche Komponente eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit dem Ausmaß einer ischämischen Hirnschädigung im Rahmen des Schlaganfalls spielt. Auch könnten Art und Ausdehnung ein wichtiger Faktor bei der anhaltenden neuronalen Schädigung sein, wie dies am Beispiel der Alzheimer Erkrankung (»Alzheimer's Disease« AD) gesehen wird. In diesem Zusammenhang ist es nicht nur interessant, sondern möglicherweise von pathogenetischer Relevanz, dass auch im Rahmen der »Mutter aller neuroimmunologischen Erkrankungen«, nämlich der MS, es zu einer frühen, signifikanten axonalen Schädigung kommt, der jedoch erst kurzlich Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Da diese Art der neuroimmunologischen Forschung, nämlich Untersuchungen zur Aktivierung der angeborenen und der erworbenen Immunität bei Schlaganfall und neurodegenerativen Krankheiten, noch in den Kinderschuhen steckt, ist unser Verständnis von pathologischen Kaskaden und kompensierenden Regulierungsmechanismen nur rudimentär. Gemeinsam ist all diesen ZNS-Erkrankungen, dass die bisherigen Therapien, sofern es überhaupt welche gibt, unbefriedigend sind. Wenngleich der Ausgangspunkt bzw. der initiale Sti-

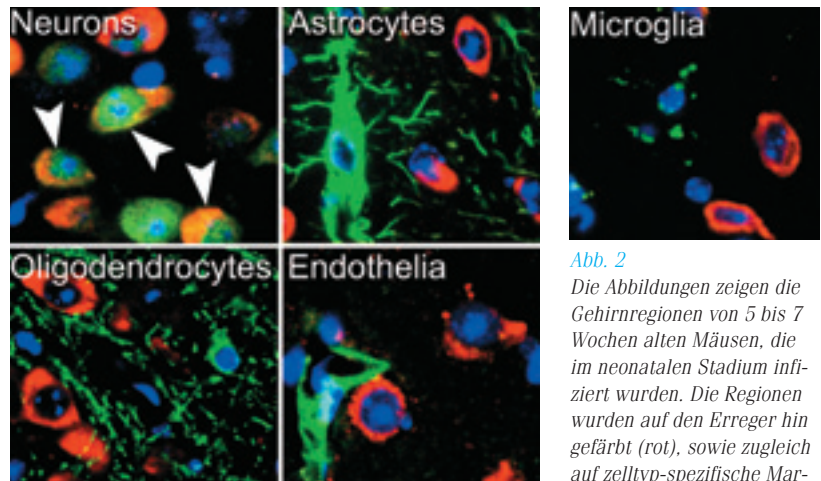


Abb. 2

Die Abbildungen zeigen die Gehirnregionen von 5 bis 7 Wochen alten Mäusen, die im neonatalen Stadium infiziert wurden. Die Regionen wurden auf den Erreger hin gefärbt (rot), sowie zugleich auf zelltyp-spezifische Marker hin (grün). Die Zellkerne wurden durch DAPI-Färbung sichtbar gemacht (blau). Pfeilspitzen weisen auf die zelluläre Kolokalisierung des Erregers in Neuronen. [Abgewandelt von Merkle et al., 2006; zuerst erschienen im Journal of Clinical Investigation, JCI]

mulus bei den genannten Erkrankungen ein anderer ist, so gibt es dennoch zunehmend Hinweise, dass die Interaktion zwischen Immunsystem und ZNS in gleicher Weise abläuft. Diese Interaktion kann einerseits das ZNS schädigen, aber andererseits, zumindest in bestimmten Situationen, auch endogene Reparaturmechanismen anstoßen. Deshalb wird das Verständnis eben dieser Mechanismen die Grundlage dafür sein, gezielte und effizient(er)e Therapien zu definieren.

Was ist das Besondere an diesem Projekt: es vereint einerseits Gruppen, die entzündliche Prozesse innerhalb des ZNS zum Schwerpunkt haben. Andererseits bringt es Neuroimmunologen und Neurobiologen zusammen und katalysiert somit einen Austausch von immunologischer und neurobiologischer Sichtweise und Expertise. Diese Struktur ist die Basis für das spezifische Potential des Projekts, das die auf den ersten Blick unterschiedlichen Themenbereiche »Entzündung« und »Neurodegeneration« vereint.

Die Aufklärung von häufigen gemeinsamen pathogenen Mechanismen – unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung –, die zum Untergang von zentralnervösen Strukturen – im weitesten Sinne also zu Neurodegeneration – führen, soll helfen, neue therapeutische Ansätze bei neuroinflammatorischen und -degenerativen Krankheiten zu finden. Aus diesem Grund war eines der Einschlusskriterien, einen offensichtlichen Fokus auf Entzündungs- und Reparaturmechanismen im ZNS zum Thema zu haben. Dabei wurde versucht, klassische entzündliche Krankheiten (autoimmune Entzündungen, bakterielle und virale Enzephalitiden) mit primären neurodegenerativen Erkrankungen, ischämischen Krankheiten und peroxisomalem Versagen zu kombinieren. Projekte, die sich auf periphere Immunmechanismen außerhalb des ZNS bzw. auf das periphere Nerven-

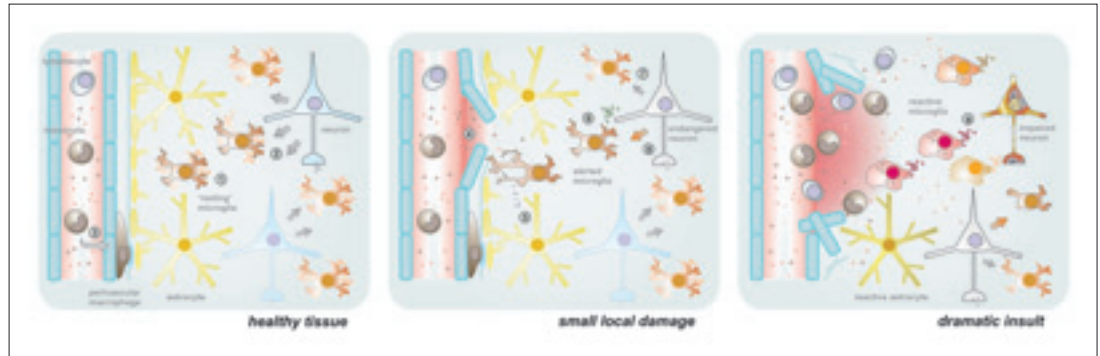


Abb. 3

Aktivitätsstadien von Mikroglia

Links (gesundes Gewebe): Die mikroglialen Zellen im normalen Gewebe tasten permanent ihre Umgebung ab (1). Auch können Neurone Signale aussenden, die die Mikroglia im Überwachungsmodus halten und normale Funktion anzeigen (2). Außer parenchymaler Mikroglia gibt es auch perivaskuläre Makrophage, die in enger Verbindung mit den Blutgefäßen stehen (3).
Mitte (leichte, lokale Gewebeschädigung): Selbst wenn sie nur winzige, homöostatische Störungen entdecken, ändern die Mikroglia sofort ihr Aktivitätsprofil und organisieren ihre Prozesse entsprechend um (4). Diese Reaktion wird vermutlich

system konzentrieren, oder nicht direkt Entzündung mit Schaden-/Protektions-/Reparaturprozessen koppeln, wurden nicht berücksichtigt.

Somit bietet der SFB-TRR43 ein Spektrum, welches die folgenden Themenbereiche umfasst:

- Molekulare Mechanismen, charakteristisch für die Wechselwirkung von infiltrierenden Immunzellen und

durch benachbarte Astrozyten unterstützt, indem diese z.B. Purinorezeptor-Liganden ausschütten (5). Mikroglia können neurotrophische Faktoren produzieren, um gefährdete Neuronen zu unterstützen (6). Wenn es zu einer Unterbrechung der Kommunikation durch Beruhigungssignale kommt, können die gefährdeten Neuronen Mikroglia zu Hilfe rufen (7). Rechts (starke Schädigung): Ein größerer Angriff auf das zentrale Nervensystem kann höchst akute, andauernde (chronische) oder unangebrachte Reaktionen von Mikroglia hervorrufen und dadurch zu substantieller Schädigung von Neuronen und Glia führen (9). [Grafik: J. Lannuzzi, abgewandelt von Hanisch/Kettenmann 2007]

ortständigen Zellen des ZNS in sowohl i) klassischen neuroinflammatorischen Erkrankungen als auch ii) Pathologien wie z.B. Schlaganfall, Trauma und neurodegenerativen Krankheiten, bei denen die Immunmechanismen erst noch verstanden werden müssen.

- Kinetik und molekulare Mechanismen bei Schädigungsprozessen im ZNS, durch infiltrierende Immunzellen induziert oder durch örtliche Mikroglia vermittelt.

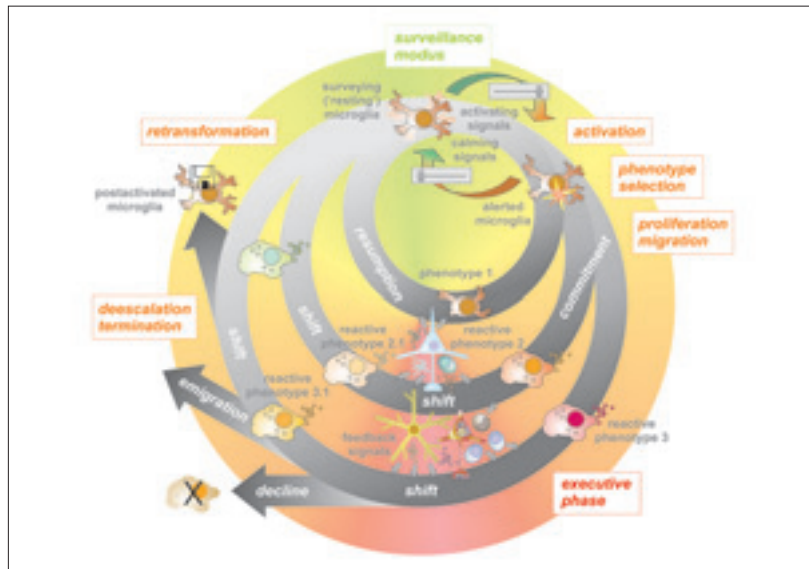


Abb. 4

Verhalten von Mikroglia während des Aktivierungsprozesses Mikrogliale Zellen im Überwachungsmodus (normalerweise »Ruhezustand« genannt) suchen ihr Umfeld permanent nach potentiellen Gefahren für die Ausgeglichenheit (Homöostase) des zentralen Nervensystems ab. Durch Infektionen, Trauma oder Zellschädigung (sog. Aktivierungssignale) oder die Unterbrechung der sonst vorherrschenden Beruhigungssignale gehen sie in den »Aktivierungsmodus« über. Die Zellen beantworten diese reaktive Phänotypisierung und gehen in die exekutive Phase über. Hier sind aus einer Vielzahl nur drei solcher Phasenmöglichkeiten dargestellt (»Reactive Phenotype 1,2,3«), mit jeweils unterschiedlichen Ergebnissen: Während manche Zellen in die Blutbahn abwandern (»Emigration«) oder sterben (rotes Kreuz in der Grafik), gehen andere wieder in den Ruhezustand über. Manche wiederum bilden sich nicht vollständig zurück, sondern verharren als »post-aktivierte Mikroglia«. Diese Zellen inkorporieren die Veränderungen gewissermaßen als »Erfahrung« (in der Grafik angezeigt als Erinnerungsmodus durch ein Diskette). [Grafik: J. Lannuzzi, abgewandelt von Hanisch/Kettenmann 2007]

- Zur Immunreaktion im ZNS gehörende örtliche Faktoren (z. B. infiltrierende regulatorische T-Zellen, perivaskuläre Makrophagen/Mikroglia, ortständige Mikroglia und Astrozyten), die die Schutz- und Reparaturmechanismen modulieren.
- Neuronale/endotheliale Faktoren, die örtliche Immunreaktionen modulieren.

II Forschungsziele

Im Laufe des SFB-TRR 43 möchten wir die folgenden Fragen beantworten.

- Welche Gesetzmäßigkeiten bestimmen die Reaktionen des ZNS auf Immunzellen, sei es im Gesunden oder in pathologischen Zuständen bzw. vice versa?
- Welche Gesetzmäßigkeiten regulieren die Immunreaktion auf verschiedene Arten von ZNS-Läsionen oder auf physiologische Prozesse innerhalb des ZNS?

Antworten auf diese Fragen sollen Zielstrukturen bzw. Angriffspunkte für therapeutische Manipulationen gerade bei unheilbaren neurologischen Erkrankungen generieren. Aus diesem Grund wird sich der SFB-TRR 43 anfangs mit grundlagenwissenschaftlichen Aspekten auseinandersetzen, um dann später, darauf aufbauend, translationale Forschung an menschlichem Gewebe und Patienten zu entwickeln – mit dem ultimativen Ziel, Therapien zu entwickeln, die in klinischen Versuchen angewendet werden sollen.

Die Struktur des SFB-TRR 43 mit den beiden Standorten Berlin und Göttingen basiert auf der Wechselwirkung der Schlüsselkomponenten des Immunsystems, nämlich der angeborenen (»innate«) sowie der erworbenen (»adaptiven«) Immunität mit dem ZNS. Dementsprechend wurden die Projekte gruppiert in zwei Hauptgebiete: (A) angeborene Immunität – »attack and defence«, und (B) erworbene Immunität – »trafficking and damage«. Es war unser explizites Ziel, eine Gruppe von Projekten zusammenzustellen, die ein breites Spektrum an methodologischem Fachwissen umfasst, welches von gentechnisch veränderten Mäusen bzw. entsprechenden Krankheitsmodellen über morphologisch-histopathologische, elektrophysiologische, zellulär-bildgebende Methoden bis hin zur funktionellen Zellbiologie reicht. Die starke Verflechtung von methodologischen Strategien unter der Maßgabe, Entzündungsprozesse innerhalb des ZNS verstehbar zu machen, führt bereits zu einer Vernetzung zwischen den Projekten. Diese wird weiter vertieft durch die Schwerpunktlegung auf spezifische ZNS-Erkrankungen und die damit verbundenen spezifischen Krankheitsmodelle sowie die jeweiligen krankheitsspezifischen Aspekte aus der Klinik.

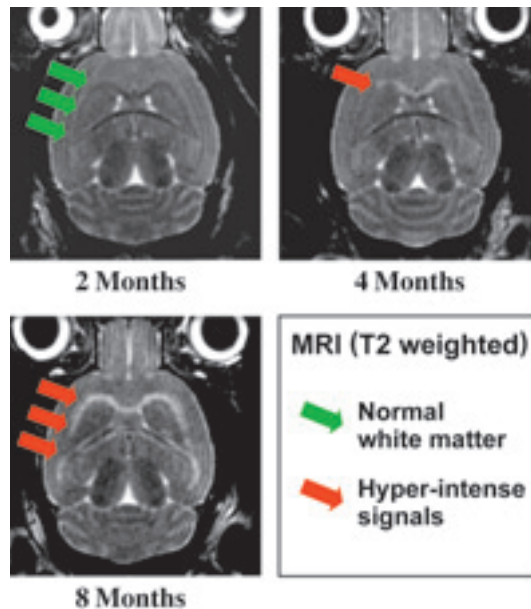


Abb. 5
Das T2-gewichtete MRT einer Pex5-mutierten Maus zeigt eine subkortikale Demyelinisierung, wie sie bei Patienten mit Adrenoleukodystrophie vorkommt. [Abgewandelt aus Kassmann et al., 2007]

Mehrere Projekte setzen sich mit den Basismechanismen der ZNS-Entzündung in verschiedenen Krankheitsmodellen auseinander. Hier zeigen sich sowohl methodologisch als auch inhaltlich in Bezug auf die verwendeten Krankheitsmodelle offensichtliche Synergien und sich ergänzende Ressourcen in Berlin und Göttingen, welche letztlich ausschlaggebend waren für die SFB-TRR 43-Initiative.

III Projektbereiche, Teilprojekte und deren Wechselbeziehungen

Eine Übersicht über die Projekte geben Abb. 6 und die Infobox »Übersicht über die Teilprojekte«. In beiden Projektbereichen, und zum Teil sogar innerhalb der Projekte, umfasst der Versuchsplan zwei »Typen« von Krankheiten. Der erste »Typ« besteht aus zwei klassisch-entzündlichen Krankheiten, nämlich der MS und der Meningoencephalitis. Der zweite beinhaltet Erkrankungen, bei denen man erst anfängt, die pathogenetische Rolle des Immunsystems zu verstehen. Dies sind peroxisomale Krankheiten, Schlaganfall, Trauma und AD inkl. des Bestrebens, die Mechanismen der Alzheimer-Immuntherapie zu ergründen.

Projektbereich A:

Angeborene Immunität – attack and defence

Dieser Projektbereich wird sich mit der Rolle der angeborenen Immunreaktionen auseinandersetzen, unter anderem auch mit mikroglialen Reaktionen, die das ZNS schädigen aber auch schützen können. Außer der Funktion der Mikroglia und ihrer destruktiven oder schützenden Rolle in verschiedenen Pathologien (A4–A8) sollen endogene Liganden von angeborenen

Immunrezeptoren bei Neurodegeneration verschiedener Ätiologien (A1) studiert werden. Darüber hinaus sollen die Mechanismen der ZNS-Abwehr gegen Erreger wie z.B. bei der bakteriellen Meningitis, analysiert

werden. Der Einfluss der angeborenen Immunität auf verschiedene Reaktionsformen des ZNS wie z.B. hinsichtlich der Angiogenese und der Neurogenese wird im Zusammenhang des Schlaganfalls überprüft.

SFB/TRR 43: Übersicht über die Teilprojekte

Projektbereich A : Angeborene Immunität – attack and defence

- A1 *Seija Lehnardt (Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie, Berlin)*: Die Rolle von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems für Neurodegeneration
- A3 *Matthias Endres (Neurologie, Berlin), Ulrich Dirnagl (Experimentelle Neurologie, Berlin)*: Die Rolle von Entzündung für das langfristige »outcome« nach Schlaganfall
- A4 *Helmut Kettenmann / Katrin Färber (MDC für Molekulare Medizin, Berlin)*: Kontrolle von Mikroglia-Funktionen durch Aktivierung von Neurotransmitter- und Neurohormonrezeptoren
- A5 *(Uwe-K. Hanisch (Neuropathologie, Göttingen))*: Phänotypisierung von Mikroglia
- A6 *Frank Heppner (Neuropathologie, Berlin)*: Modulation der Alzheimer Krankheit durch Ausschalten der Mikroglia und durch transgene Restriktion von Aβ-Antikörpern auf die Peripherie
- A7 *Josef Priller (Molekulare Psychiatrie, Berlin) / Marco Prinz (Neuropathologie, zunächst Göttingen)*: Analyse der Rolle von Mikroglia in entzündlichen Krankheiten des Gehirns durch selektive Genmodulation *in vivo*
- A8 *Frank Kirchhoff (MPI für experimentelle Medizin, Göttingen)*: Analyse der direkten zellulären Antwortkaskade auf definierte ZNS-Läsionen durch *in vivo* Zwei-Photon-Mikroskopie

Projektbereich B: Erworbene Immunität – trafficking and damage

- B2 *Frauke Zipp (Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie, Berlin)*: Mechanismen und Orte der Neurodegeneration in chronischer Entzündung des Gehirns
- B3 *Doron Merkler (Neuropathologie, Göttingen)*: Strategien der neuronalen Selbstverteidigung – die Rolle von neuronalem MHC Klasse I für CTL Angriff und Neuroplastizität
- B4 *Robert Nitsch / Christine Brandt (Zell- und Neurobiologie, Berlin)*: Mechanismen und funktionelle Rolle der Immunantwort nach axonaler Läsion
- B5 *Andreas Meisel (Neurologie, Berlin) / Christian Meisel (Medizinische Immunologie, Berlin)*: Induktion und funktionelle Relevanz der Immunantwort gegen ZNS-Antigene für den Schlaganfall

- B6 *Klaus-Armin Nave (MPI für experimentelle Medizin, Göttingen)*: Oligodendrozyten-Schädigung als Ursache für Neuroinflammation
- B7 *Peter-M. Kloetzel (Biochemie, Berlin) / Orhan Aktas (Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, zunächst Berlin)*: Pathologische Proteinverarbeitung bei entzündlicher neuronaler Dysfunktion und Neurodegeneration: Der Einfluss des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS)
- B9 *Christine Stadelmann-Nessler / Wolfgang Brück (Neuropathologie, Göttingen)*: Neokortikale Schädigung in autoimmuner entzündlicher Entmarkung

Assoziiertes Projekt

Peter Vajkoczy (Neurochirurgie, Berlin): Analyse des »homing« und »trafficking« von Entzündungszellen ins ZNS nach schwerer intrakranieller Blutung

Sprecher/in:

Prof. Dr. Frauke Zipp, Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch, Charité – Universitätsmedizin Berlin und MDC für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Stellvertretender Sprecher: Prof. Dr. Wolfgang Brück, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Sekretär: Prof. Dr. Frank Heppner, Institut für Neuropathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Stellvertretender Sekretär: Prof. Dr. Uwe-Karsten Hanisch, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Sprecher Projektbereich A: Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Zelluläre Neurowissenschaften, Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Sprecher Projektbereich B: Prof. Dr. Klaus-Armin Nave, Neurogenetik, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Göttingen

Fördereinrichtung:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Förderzeitraum:

01/2008 – 12/2011 (erste Förderperiode)

Internet:

www.charite.de/sfb-trr43

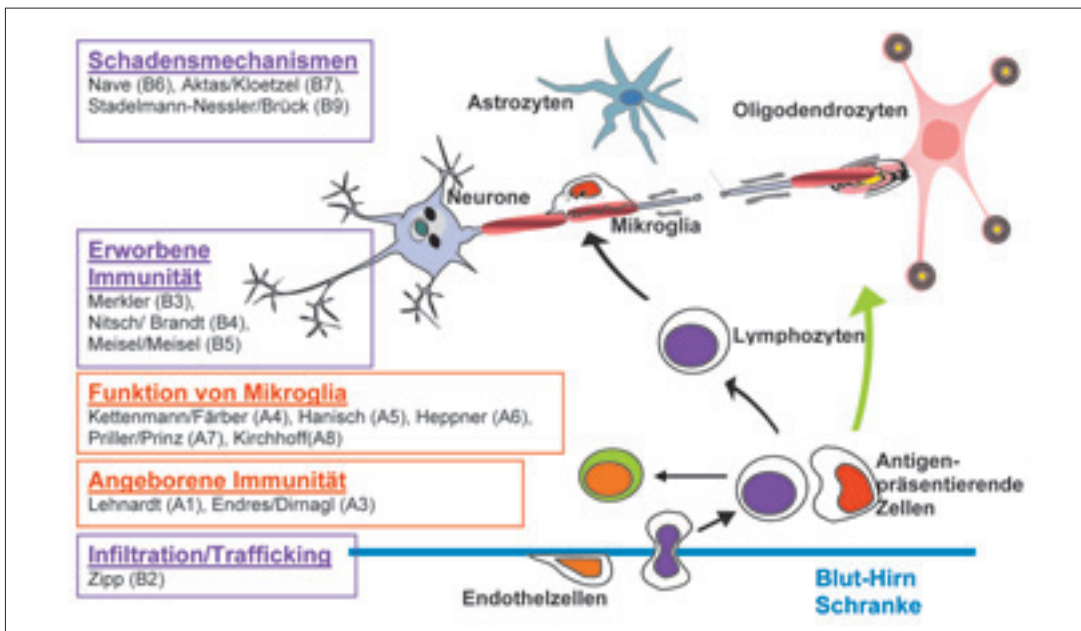


Abb. 6
Übersicht über die Projekte
(siehe auch nebenstehende
Übersicht)

Projekt A1 (Lehnardt, Berlin) soll die Rolle der angeborenen Immunität in verschiedenen neuronalen Läsionsmodellen, insbesondere beim Schlaganfall, bei der entorhinalen Kortexläsion (ECL) und der Alzheimer'schen Erkrankung untersuchen. Obwohl das angeborene Immunsystem wichtig für die Integrität des ZNS ist, kann seine Aktivierung auch schädigend für den Wirt sein.

Hintergrund dieses Teilprojektes ist, dass zusätzlich zu infektiösen (»fremden«) Liganden der Rezeptoren des angeborenen Immunsystems (wie z.B. Toll-like receptors, TLRs, und Nucleotide-binding Oligomerization Domains, NODs), endogene (»eigene«) Liganden vorhanden sind, die vom ZNS selbst abstammen. Neben einer genauen Charakterisierung und Zuordnung von Rezeptoren und Liganden des angeborenen Immunsystems im Gesunden wird dieses Projekt diese Moleküle auch in definierten Pathologien untersuchen. Die Identifizierung molekularer Mechanismen, die zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems und daraus folgender Neurodegeneration führen, könnte die Grundlage für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bilden.

Projekt A3 (Endres/Dirnagl, Berlin) beschäftigt sich mit der Rolle der von Makrophagen/Mikroglia abstemmenden Zytokinen hinsichtlich ihres Einflusses auf Angiogenese und Neurogenese im Rahmen von ischämischen Läsionen, da Gefäßneubildung und Neurogenese das Ausmaß der Ischämie beeinflussen. Die Analyse der zugrunde liegenden Mechanismen wird einen

Einblick geben, inwieweit Moleküle des angeborenen Immunsystems die Balance von Schädigung und Regeneration beim Schlaganfall modulieren.

Projekt A4 (Kettenmann/Färber, Berlin) analysiert die Rolle und Funktion von mikroglialen Neurotransmitter-Rezeptoren. Das spezifische elektrophysiologische Know-how dieser Gruppe wird hier eingesetzt, um zu prüfen, inwieweit Mikroglia aufgrund der Expression von Glutamat- und GABA-Rezeptoren direkt mit Neuronen interagieren können. So werden die mikroglialen Reaktionen in verschiedenen Entwicklungsstufen, unter verschiedenen pathologischen Zuständen sowie im Hinblick auf mögliche regionenspezifische Reaktionsmuster im Gehirn studiert.

Projekt A5 (Hanisch, Göttingen) untersucht, wie Mikroglia in verschiedenen pathologischen Situationen unterschiedliche reaktive Phänotypen annimmt. In Anlehnung an Prozesse, die für (periphere) Makrophagen beschrieben sind, soll geprüft werden, unter welchen Umständen die mikrogliale Reaktion entzündungsfördernd oder -hemmend ist sowie ob definierte mikrogliale Phänotypen stabil oder transformierbar sind.

Projekt A6 (Heppner, Berlin) setzt sich mit der Rolle der Mikroglia in einem Mausmodell des Morbus Alzheimer auseinander. Das Projekt basiert auf einem kürzlich etablierten transgenen Mausmodell, in welchem die Thymidine Kinase des Herpes Simplex Virus (HSVTK) unter der Kontrolle des CD11b-Promotors steht, was durch die Gabe von Ganciclovir die gezielte Ausschaltung von

Mikrogliazellen erlaubt. Das Projekt sieht jedoch auch vor, die Rolle von B- und T-Zellen in der Pathogenese sowie die molekularen Mechanismen der Immuntherapie beim Morbus Alzheimer zu studieren.

Projekt A7 (Priller, Berlin; Prinz, noch Göttingen) konzentriert sich auf die Mikroglia als Schlüsselzelle des hirneigenen angeborenen Immunsystems. Unter Verwendung der Cre-LoxP-Technologie sollen zellspezifisch in Mäusen Signalgene und definierte Moleküle der angeborenen Immunität (u.a. NF- κ B und TLRs) in Mikroglia ausgeschaltet werden, um deren Einfluss in einem Mausmodell für MS und in einem Schlaganfall-Modell zu testen. Zudem soll eine Maus zur Ausschaltung der Mikroglia generiert werden, welche sich von der in Projekt A6 (Heppner) bereits existierenden Maus unterscheidet und ein anderes Untersuchungsspektrum erlaubt. Die selektive Manipulation von Mikroglia soll es ermöglichen, die Rolle dieser Zellpopulation bei ZNS-Erkrankungen besser zu verstehen.

Projekt A8 (Kirchhoff, Göttingen): Verletzungen des ZNS, akute Läsionen wie chronische Degeneration, induzieren Reaktionen der Mikroglia. Abhängig von Typ und von der Schwere der Schädigung kommt es auch zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke mit Einwandern von Immunzellen des Blutes. Mithilfe der Zwei-Photon-Laserscan-Mikroskopie soll *in vivo* in Verletzungsmodellen des Rückenmarks untersucht werden, wie lokale Schädigungen der Oligodendroglia (inkl. Zelltod) neuroinflammatorische Reaktionen hervorrufen, wie Zellen des angeborenen Immunsystems, Mikroglia (und einwandernde T-Zellen), und wie andere Gliazellen wie Astrozyten und NG2-Glia mit dem verletzten ZNS-Areal interagieren.

Projektbereich B: Erworbene Immunität – trafficking and damage

Dieser Projektbereich beschäftigt sich mit Elementen des erworbenen Immunsystems innerhalb des ZNS. Analog zu unserem Ansatz in Projektbereich A werden Aspekte des erworbenen Immunsystems im Projektbereich B auch sowohl in klassisch inflammatorischen als auch in nicht-klassisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen untersucht. Im Projekt B2 wird die Infiltration und Wanderung von Lymphozyten inkl. deren Einfluss auf die Schadensprozesse im ZNS untersucht. Ziel der Projekte B3–B9 ist es, die örtlichen Bedingungen für Lymphozyten in verschiedenen Pathologien hinsichtlich ihrer destruktiven oder ihrer regulierenden Funktion besser zu verstehen. Hingegen haben die Projekte B6–B9 die ZNS-Schädigung in Verbindung mit einer Entzündungsreaktion zum Inhalt. Dies umfasst die Analyse von primär oligodendroglialen Prozessen mit

eher sekundärer Entzündung (B6), von neuronaler Dysfunktion nach entzündlicher Reaktion (B7) oder die genaue Kaskade der chronisch entzündlichen kortikalen Demyelinisierung (B9).

Projekt B2 (Zipp, Berlin) wird im MS Modell unter Verwendung der *in vivo* Zwei-Photon-Laserscan-Mikroskopie enzephalitogene und regulatorische Lymphozyten-Populationen verfolgen, um Kinetik und Mechanismen des neuronalen Schadens am Läsionsort im Laufe einer chronischen ZNS-Entzündung zu ermitteln. Zudem werden potentiell regulierende Faktoren im Gewebe moduliert, um so in die pathologischen Prozesse gezielt eingzugreifen. Parallel wird erforscht, welche Wirkung die derzeit in klinischen Behandlungsstudien eingesetzten neuroprotektiven Stoffe haben hinsichtlich ihres Einflusses auf die zellulären Wechselbeziehungen.

Projekt B3 (Merkler, Göttingen) untersucht die Interaktion von zytotoxischen T-Zellen mit Neuronen im Kontext eines viralen Enzephalitismodells in der Maus. Unter Verwendung der Zwei-Photon-Laserscan-Mikroskopie werden die Bedingungen für die T-Zell-Neuron Interaktion, die Resistenz von Neuronen sowie die neuronale Plastizität unter definierten Bedingungen analysiert.

Projekt B4 (Nitsch/Brandt, Berlin) beschäftigt sich mit der Analyse der zellulären und regulatorischen Ereignisse der Immunreaktionen nach ECL- und Wirbelsäulen-Trauma innerhalb des ZNS. Hierbei wird zwischen destruktiver und protektiver Immunantwort unterschieden und liegt der Fokus auf der Interaktion Mikroglia – T-Zelle. Die Immunantwort nach Verletzung des Gehirns wird in jüngster Zeit als ein wichtiger Schritt in der Kaskade von Mechanismen gesehen, die an der Reorganisation des ZNS beteiligt sind. Untersuchungen immunvermittelter, neuroregenerativer Prozesse nach Trauma des ZNS dürften eine Grundlage für neue therapeutische Ansätze schaffen.

Projekt B5 (Meisel/Meisel, Berlin) setzt sich mit der Rolle der Antigen-spezifischen Lymphozyten-Reaktionen beim Schlaganfall auseinander. Das Projekt basiert auf früheren Erkenntnissen, dass nach zerebraler Ischämie das Immunsystem supprimiert wird. Ziel dieses Projektes ist es, die biologische Funktion und zugrunde liegenden molekularen Prozesse dieser Immunsuppression beim Schlaganfall im experimentellen Modell und in Patienten nachzuvollziehen.

Projekt B6 (Nave, Göttingen) studiert die Immunopathologie einer kürzlich beschriebenen Maus-Mutante, die aufgrund des Fehlens von Peroxisomen in Oligo-

dendroglia eine entzündliche Demyelinisierung aufweist und somit der Pathologie von Patienten mit zerebraler X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie (X-ALD) gleicht. Es wird nun die Hypothese geprüft, inwieweit »normale« Oligodendrozyten Axone in der weißen Substanz schützen können, und ob der Verlust einer anti-entzündlichen (Peroxisomen-vermittelten) Funktion von Gliazellen ausreichend ist, um eine Infiltration von potentiell ZNS-schädigenden Lymphozyten ins ZNS auszulösen.

Projekt B7 (Kloetzel, Berlin; Aktas, noch Berlin) setzt sich mit der genauen Rolle des neuronalen Ubiquitin-Proteasom-Systems im Rahmen der Dysfunktion von Neuronen bei entzündlichen Prozessen auseinander. Zeitliche und räumliche Änderungen des neuronalen UPS werden unter den Bedingungen von definierten inflammatorischen Stimuli charakterisiert. Ziel ist, den entscheidenden Schritt in der Kaskade des Proteinabbaus zu ermitteln, der entweder zum Zell-Tod oder zur Protektion der Zelle führt, um letztlich die Möglichkeit zu haben, in diesen Prozess therapeutisch eingreifen zu können.

Projekt B9 (Stademann-Nessler/Brück, Göttingen) untersucht die Mechanismen und Folgen der kortikalen Demyelinisierung im Kontext der akuten und chronischen kortikalen MS sowie der entsprechenden Tiermodelle. Die Signalwege des Entzündungszell-Eintritts in die kortikalen Läsionen sowie die Beteiligung der verschiedenen Immunsystemkomponenten (zelluläre vs. lösliche Faktoren) werden studiert. Weiterhin werden das Muster der De- und Remyelinisierung, die Oligodendrozyten-Pathologie sowie die Folgen der Demyelinisierung ermittelt.

Assoziiert ist ein *Projekt (Vajkoczy, Berlin)*, welches die Mechanismen des Einwanderns (»homings«) zirkulierender Immunzellen in das ZNS sowie die Interaktion von aktivierten bzw. rekrutierten Immunzellen mit dem ZNS nach intrakraniellen Blutungen untersucht. Hier soll insbesondere der Frage nachgegangen werden, welche Immunmechanismen für intrakranielle Blutungen spezifisch sind und möglicherweise eine schlechte Prognose erklären.



Prof. Dr. Frank Heppner

Jg. 1968, studierte Medizin an den Universitäten Lübeck, Hamburg, Berlin und London. Dem Abschluss des Studiums 1998 und Promotion 1999 an der Humboldt Universität zu Berlin schloss sich die Weiterbildung in Neuropathologie in Zürich und Bonn an. Ab 2004 arbeitete er als Oberarzt am Zürcher Institut für Neuropathologie, 2005 habilitierte er an der Universität Zürich. 2007 folgte er dem Ruf an die Charité – Universitätsmedizin Berlin, wo er seit 2007 als W3 Professor und Direktor das Institut für Neuropathologie leitet. Sein wissenschaftliches Interesse gilt der Rolle des Immunsystems bei ZNS-Erkrankungen. 2003 wurde ihm der Schweizer Pfizer-Forschungspreis für Neurowissenschaften verliehen.

Kontakt

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Neuropathologie
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Tel.: +49 30 450-536042
Fax: +49 30 450-536940
E-Mail: frank.heppner@charite.de
www.charite.de/neuropathologie



Prof. Dr. Frauke Zipp

Jg. 1963. 1982–89 Medizinstudium an der Universität Frankfurt/M., in den USA, in Canada und UK, Stipendiatin der Studienstiftung des Deutschen Volkes; 1989–92 Wissenschaftliche Assistentin in der Neurologie und Promotion (1990) an der Universität Frankfurt/M.; 1993–95 Stipendiatin der DFG am MPI für Psychiatrie, Martinsried; 1995–98 Wissenschaftliche Assistentin in der Neurologie und Habilitation am Klinikum der Universität Tübingen; 1996 Visiting Scientist am National Institute of Health, Bethesda, MD, USA; 1998–2002 Oberärztin in der Neurologie und Leiterin der AG Klinische Neuroimmunologie an der Charité; 2002–06 Professorin für Neuroimmunologie und Direktorin des Instituts für Neuroimmunologie der Charité; seit 2007 Direktorin der Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie im HKBB, Charité, seit 2006 W3-Professorin der Charité und Arbeitsgruppenleiterin im Max-Delbrück-Centrum, Berlin.

Kontakt

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Cecilie-Vogt-Klinik für Neurologie im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50
D-13125 Berlin
Tel.: +49 30 9401-54250
Fax: +49 30 9401-54209
E-Mail: frauke.zipp@charite.de
www.charite.de/neurobuch