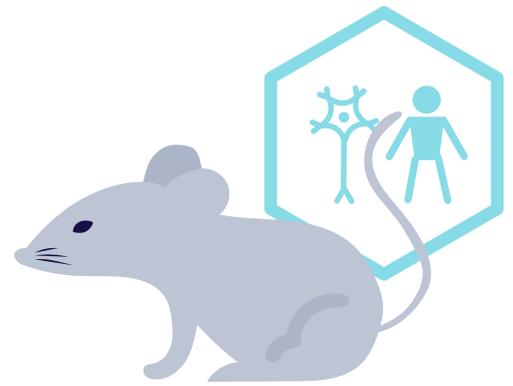


Vertiefung

## Fallbeispiel: Multiple Sklerose



### Zeitaufwand

ca. 20 Minuten plus Zeit  
für Vorstellung und Diskussion

### Vorkenntnisse

keine

### Grundlagenforschung mit klinischem Bezug:

#### Multiple-Sklerose-Forschung – eine Beziehung zwischen Mensch und Maus

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, bislang nicht heilbare Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie ist weltweit die häufigste Autoimmunerkrankung, von der allein in Deutschland über 100.000 Menschen betroffen sind.

Bei einer Autoimmunerkrankung greifen fehlgeleitete Zellen des Immunsystems körpereigene Zellen an. Bei der MS sind Zellen in Gehirn und Rückenmark das Ziel dieses Angriffs. Im Laufe der Krankheit können so vielfältige, häufig irreversible neurologische Schäden auftreten.

Normalerweise ist das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vor Zellen und den meisten kleinen, im Blut zirkulierenden Partikeln geschützt. Aufgrund dieser normalerweise sehr effektiven Trennung zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Blutkreislauf war es lange Zeit rätselhaft, wie Immunzellen die Barriere der Blut-Hirn-Schranke durchbrechen können. Doch genau dies geschieht, wie die Martinsrieder Forschenden zeigen und sogar erstmals live beobachten konnten.<sup>1</sup> Sogenannte autoaggressive T-Zellen verlassen bei der MS die Blutgefäße und dringen ins Hirngewebe ein. Einmal in dort angekommen, richten die T-Zellen großen Schaden an: Sie lösen Entzündungsreaktionen aus und greifen Nervenzellen an. Das perfide daran ist, dass potentiell autoaggressive T-Zellen in jedem gesunden Immunsystem vorkommen – doch sie werden nur aggressiv, wenn sie entsprechend aktiviert werden.

Die Multiple Sklerose entsteht somit aufgrund von Veränderungen des Immunsystems und nicht durch Störungen im Nervensystem selbst. Wie und wodurch die Immunzellen jedoch aktiviert und dadurch autoaggressiv werden, ist noch unklar.

<sup>1</sup> [https://www.bi.mpg.de/1939523/news\\_publication\\_573742\\_transferred](https://www.bi.mpg.de/1939523/news_publication_573742_transferred)

### Das Forschungsprojekt

Die Wissenschaftler:innen an den Max-Planck-Instituten für Biochemie und für biologische Intelligenz erforschen Aspekte zu den Auslösern und dem Verlauf der Multiplen Sklerose. Ob jemand an MS erkrankt hängt zu rund 30% von den Genen der Person ab und zu zirka 70% von ihren Lebensumständen.

So sind mittlerweile mehr als 200 Gene bekannt, die den Menschen für eine MS-Erkrankung empfänglich machen. Neben einer entsprechenden genetischen Veranlagung können Umweltfaktoren wie zum Beispiel Infektionen, Rauchen, Adipositas oder der Lifestyle das Risiko an MS zu erkranken erhöhen.

Neben diesen Umweltfaktoren rücken zunehmend auch die Bakterien der natürlichen Darmflora in den Fokus der Forschung. Die Darmflora ist jedoch von Mensch zu Mensch sehr verschieden, was eine Erforschung der beteiligten Faktoren nicht einfach macht. Zudem besteht das Mikrobiom, die Gesamtheit aller den Darm besiedelnden Mikroorganismen, beim Menschen aus geschätzten 100 Billionen Organismen. Wie kann man herausfinden, ob und welche Organismen dieses Mikrobioms an dem Ausbruch der MS beteiligt sind?

Sind die T-Zellen einmal aktiviert ist noch nicht ganz klar, wie sie es schaffen die Blut-Hirn-Schranke zu durchbrechen und was dann genau im Gehirn passiert. Die Hoffnung der Forschenden ist es, Schritt für Schritt mehr über die Eigenschaften und den Weg dieser aggressiven Zellen im lebenden Organismus zu lernen – Erkenntnisse, die essentiell für eine spätere Entwicklung von Therapien sind. Da die Krankheitsherde jedoch tief im empfindlichen Hirngewebe eingebettet sind, bleiben Untersuchungen auf Ebene einzelner Zellen am lebenden Menschen unerreichbar. Medizinische Hirnscans zeigen vor allem das Ausmaß der Schäden im Gehirn. Doch auch die Diversität der Menschen verhindert aussagekräftige Studien, da keine zwei Menschen wirklich vergleichbar sind.

Noch mehr als andere Zweige der Medizin ist die MS-Forschung daher auf geeignete Tiermodelle angewiesen. Nur so kann die Krankheit und ihr Verlauf dort untersucht und nachgebildet werden, wo sie passiert – auf der Ebene und Interaktion einzelner Zellen im umgebenden Gewebe. Durch den engen Austausch mit klinischer Forschung rücken die Studien zwischen Mensch und Maus in enge Beziehung und können gegenseitig aufeinander aufbauen. Einige der eingesetzten Methoden werden im Folgenden vorgestellt.

## **Angewandte Methoden, bei denen Tiermodelle verwendet werden**

### ***Das Maus-Modell für MS-Studien***

Mäuse und, in älteren Studien, Ratten haben als Tiermodelle der Krankheit eine mechanistische Erforschung der MS-Grundlagen erst möglich gemacht. Nur in einem lebenden Organismus, der dem des Menschen ähnlich ist, können die komplexen Beziehungen zwischen Gehirn, Immunsystem und nun auch Darm untersucht werden. Die Maus als Modellorganismus ist näher in Fallbeispiel: Chorea Huntington beschrieben.

So waren es auch Studien an Mäusen, die den ersten Hinweis auf Darmbakterien als Auslöser der Multiplen Sklerose lieferten. Die Forschenden untersuchten ein genetisch verändertes Maus-Modell der Krankheit. (Nähere Informationen zur genetischen Veränderung in Fallbeispiel: Chorea Huntington). Diese Mäuse bilden einen hohen Anteil an autoreaktiven Zellen, die ohne äußeren Einfluss Entzündungsreaktionen im Gehirn der Tiere auslösen – mit einem ähnlichen Verlauf und Ausbildung wie bei der menschlichen Multiplen Sklerose. Im Verlauf der Krankheit zeigt sich das in unseren Breiten typische, schubförmige Muster der menschlichen MS. Erstaunlicherweise jedoch nur, wenn die Tiere eine intakte Darmflora besitzen. Mäuse dieses Modells, die in keimfreier Umgebung ohne Mikroorganismen im Darm aufwachsen und gehalten werden, bleiben gesund. Wenn die keimfrei aufgezogenen Tiere jedoch mit normalen Darm-Mikroorganismen geimpft werden, erkranken auch sie.<sup>2</sup>



© Max-Planck-Gesellschaft

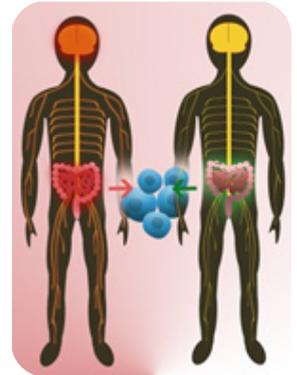
<sup>2</sup> [https://www.bi.mpg.de/1939894/news\\_publication\\_4613890\\_transferred](https://www.bi.mpg.de/1939894/news_publication_4613890_transferred)

**Zwillingsstudie: Vom Mensch zur Maus**

Wie bereits erwähnt ist die Darmflora äußerst divers und von Mensch zu Mensch verschieden. Um die Rolle der Darmflora als Auslöser der MS beim Menschen eingrenzen zu können, müssten andere auslösende Faktoren weitgehend gleich sein. Die Forschenden haben daher in einer breit angelegten Studie eineiige Zwillingspaare untersucht, bei denen jeweils ein Zwilling an Multipler Sklerose erkrankt ist, um MS-relevante Unterschiede der Darmflora aufzudecken. So konnte der Einfluss der menschlichen Gene auf die Darmflora bei den paarweisen Vergleichen vernachlässigt werden.

Der Darmflora-Vergleich der Zwillinge zeigte einige interessante, wenn auch subtile Unterschiede. Jedoch sagt das Vorhandensein eines bestimmten Mikroorganismus bei MS-Patienten noch nichts darüber aus, ob dieser tatsächlich eine Funktion bei der Krankheitsentwicklung übernimmt.

Um dies zu untersuchen, impften die Forschenden bis dahin keimfrei gehaltene und somit gesunde Mäuse des MS-Mausmodells mit dem Mikrobiom der Zwillinge. Tatsächlich erkrankten daraufhin ein Großteil der Mäuse, die mit dem Mikrobiom der an MS-erkrankten Zwillingen infiziert wurden.<sup>3</sup> Die Untersuchungen zeigten erstmals, dass Bestandteile der Darmflora von MS-Patienten ein Auslöser für Multiple Sklerose beim Menschen sein könnten.



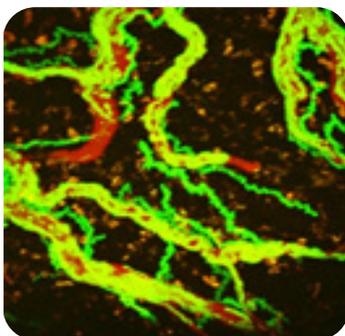
© MPI für Biochemie

<sup>3</sup> <https://www.biochem.mpg.de/5625351/20170911-berer-krishnamoorthy-wekerle>

**Angreifende Zellen live beobachten**

Die autoaggressiven T-Zellen, die nach der Impfung mit Darmbakterien die Blut-Hirn-Schranke überwinden, können durch moderne Mikroskopie-Methoden in vivo (im lebenden Organismus) im befallenen Gehirn beobachtet werden.

Um den Weg der autoaggressiven T-Zellen zum und im Gehirn nachvollziehen zu können, müssen die Zellen sichtbar werden und das möglichst auch noch „live“. Dies ist mit neusten Mikroskopiemethoden und der Markierung mit dem Fluoreszenzfarbstoff GFP (Green Fluorescence Protein) tatsächlich möglich. Ursprünglich wurde GFP in einer Tiefseequalle entdeckt. Heute sind GFP und ähnliche Fluoreszenzfarbstoffe ein essentielles Werkzeug der biomedizinischen Forschung und ein weiteres Beispiel dafür, wohin uns wissenschaftliche Neugier bringen kann.



© MPI für biologische Intelligenz

Die Entdeckung des GFP löste eine Forschungsrevolution aus. Für ihre Forschung bringen die Wissenschaftler:innen das Gen, sozusagen die „Bauanleitung“ für GFP, durch Gentransfer in einen anderen Organismus, wie beispielsweise eine Maus, ein. Dessen Zellen können daraufhin das GFP-Protein selbständig herstellen. Auf diese Weise können gezielt einzelne Strukturen, wie zum Beispiel die T-Zellen, zum Leuchten gebracht und damit beobachtbar gemacht werden. Im Laufe der Jahre kamen neue GFP-Farbvarianten hinzu. Durch die Technik der 2-Photonen-Mikroskopie (siehe Fallbeispiel: Chorea Huntington) lassen sich die so markierten Zellen sogar im lebenden Organismus auf ihrem zerstörerischen Weg ins Gehirn beobachten.

Es zeigte sich, dass die T-Zellen die Blut-Hirn-Schranke in mehreren Schritten überwinden. Wie auch andere Zellen ließen sich die meisten vom Blutstrom treiben. Nur vereinzelt blieben die Zellen für kurze Zeit an den Gefäßwänden haften.

Erreichten die T-Zellen jedoch die Gefäße des zentralen Nervensystems, so setzten sie sich in großer Zahl an den Gefäßwänden fest. Ab einem bestimmten Zeitpunkt zeigten die Zellen dann ein für T-Zellen bisher gänzlich unbekanntes Verhalten: Sie bewegten sich aktiv und gegen den Blutstrom entlang der Gefäßwände und einige zwängten sich dann durch die Gefäßwand. Dort traten sie in Kontakt mit sogenannten Fresszellen, die an den Außenwänden der Blutgefäße und auf der Oberfläche des Nervengewebes sitzen.

Dass diese beiden Zelltypen miteinander agieren war bekannt. Dass dies jedoch direkt an der Blut-Hirn-Schranke passiert war völlig neu. Erst nach dem Kontakt mit den Fresszellen begannen die T-Zellen entzündungsfördernde Botenstoffe auszuschütten und so den Angriff auf das Nervensystem einzuleiten. Die Begegnung von T-Zellen und Fresszellen an der Grenze zum Nervengewebe scheint somit ein entscheidendes Signal für den Angriff durch die Immunzellen zu sein.

Weitere Infos:

[https://www.mpg.de/6825064/mpin\\_jb\\_20121](https://www.mpg.de/6825064/mpin_jb_20121)

[https://www.bi.mpg.de/1948650/research\\_report\\_410083](https://www.bi.mpg.de/1948650/research_report_410083)

## Ausblick

Auch wenn die Ursachen der Multiplen Sklerose noch nicht vollständig verstanden sind, so gibt es inzwischen viele Hinweise, dass der Auslöser wahrscheinlich ein Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren ist. Eine Beteiligung des Mikrobioms ist dabei sehr wahrscheinlich. „Wir gehen davon aus, dass die Ernährung über die Darmflora auf die MS einwirkt und so beim Entstehen der Erkrankung und vielleicht auch bei deren Fortschreiten eine Rolle spielt“, so Professor Hartmut Wekerle, Emeritus-Direktor am Max-Planck-Institut für biologische Intelligenz\*. Welche Organismen Auslöser sein und ob sich daraus Diagnose- und Therapieverfahren ergeben können bleibt abzuwarten.

Multiple Sklerose wird auch die "Krankheit mit den tausend Gesichtern" genannt und vielleicht wird es so schnell keine Heilung der Krankheit geben. Es gibt jedoch einige vielversprechende Ansätze für Therapien. Aufgrund des oben beschriebenen Tiermodells konnten Forschende in Kalifornien 2006 das Medikament TYSABRI entwickeln, das sehr wirksam bei schubförmiger MS eingesetzt wird.

Studien, die ebenfalls mit Zwillingen durchgeführt wurden, weisen drauf hin, dass MS mit epigenetischen Veränderungen der Immunzellen einhergeht. Die epigenetische Forschung untersucht die Änderungen der Genfunktion, die nicht auf Veränderungen der DNA-Sequenz, etwa durch Mutation oder Rekombination beruhen, und dennoch an Tochterzellen weitergegeben werden. Dies geschieht zum Beispiel durch das Anhängen von Methylgruppen an die DNA. Diese Veränderungen werden tatsächlich auch weitervererbt und können für die Aktivität der Gene von Bedeutung sein. Die Wissenschaftlern:innen stellten fest, dass einige epigenetische Veränderungen durch die Gabe von Medikamenten oder durch bestimmte Lebensumstände entstehen können. Diese Studien zeigen erstmals einen Zusammenhang zwischen epigenetischen Mustern, Krankheit und Therapie.

Ob und welche Ergebnisse aus der Grundlagenforschung auch auf den Menschen übertragbar sind bleibt abzuwarten. Das Beispiel der Multiplen Sklerose Forschung zeigt jedoch, wie eng Grundlagenforschung und klinische Anwendung miteinander verknüpft sein können. Bereits jetzt sind daraus erste Medikamente und Therapieansätze entstanden. Ohne entsprechende Tiermodelle wären solche Studien nicht vorstellbar.<sup>4</sup>

<sup>4</sup><https://www.mpg.de/10919613/multiple-sklerose-natalizumab>

