

Wenn die Kontrolle versagt

Bei Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose greift das Immunsystem das zentrale Nervensystem an. Weshalb das passiert und wie autoreaktive T-Zellen in Schach gehalten werden können, will Immunologin Sarah Mundt herausfinden.

Text: Jeannine Hegelbach
Bild: Jos Schmid

Das zentrale Nervensystem, bestehend aus Gehirn und Rückenmark, ist das Kontrollzentrum unseres Körpers. Es steuert zahlreiche lebenswichtige Funktionen wie die Atmung, das Zusammenspiel der Organe, die Muskelkoordination und unsere Sinnesorgane. Diese wichtige Schaltzentrale braucht eine besonders gute Abwehr von bösartigen Eindringlingen wie Viren, Bakterien oder anderen Pathogenen. Geschützt wie der Tresor in einer Schweizer Bank, liegt das zentrale Nervensystem hinter der fast undurchdringlichen Blut-Hirn-Schranke. Diese schirmt unser Gehirn von Krankheitserregern, Giften, aber auch den eigenen Antikörpern und Immunzellen ab. Zahlreiche Schleusen und Wächter regulieren, wer Zutritt zum zentralen Nervensystem erhält. Dabei kommt es auf äusserste Präzision an, denn fälschlicherweise durchgewinkte Immunzellen können Autoimmunreaktionen auslösen – Immunantworten, die sich gegen das eigene Gewebe richten. Im Gehirn können sie erheblichen Schaden anrichten und beispielsweise unser Denken und unser Erinnerungsvermögen stark beeinträchtigen.

Immunzellen im zentralen Nervensystem

Hier setzt die Forschung der Immunologin Sarah Mundt an: Im Mausmodell will sie überprüfen, wie Immunzellen ins zentrale Nervensystem vordringen



Untersuchen, wie schädliche Immunzellen in das Zentrale Nervensystem ein

können und welche Regulationsmechanismen dabei eine Rolle spielen. Mit ihrem aktuellen Forschungsprojekt, das vom Fonds zur Förderung des akademischen Nachwuchses (FAN) unterstützt wird, will Mundt dazu beitragen, besser zu verstehen, wie das zentrale Nervensystem mit dem Immunsystem interagiert. «Erkrankungen des zentralen



wandern können: Immunologin Sarah Mundt und ihr Team.

Nervensystems sind besonders beängstigend, da Betroffene die Kontrolle über sich selbst, über ihr Wesen und über grundlegende Funktionen wie Gehen, Sehen und Denken verlieren. Mit meiner Forschung möchte ich eine Basis schaffen, die später bessere Therapien und wirksamere Medikamente ermöglicht», sagt die Immunologin. Krank-

heiten hätten sie schon immer fasziniert, weshalb sie ursprünglich Ärztin werden wollte. Mit ihrer Forschung hofft sie, möglichst vielen Menschen helfen zu können, die an einer Erkrankung des zentralen Nervensystems leiden, an der das Immunsystem beteiligt ist. Dazu gehören unter anderem Demenz, Parkinson und das wohl bekann-

«Durch das Versagen von Kontrollinstanzen des Gehirns können Autoimmunkrankheiten wie Multiple Sklerose ausgelöst werden.»

Sarah Mundt, Immunologin

teste Beispiel – Multiple Sklerose (MS). Weltweit leiden 2,5 Millionen Menschen an MS, in der Schweiz sind es rund 10 000.

Wie sich das Gehirn verteidigt

Wenn trotz der Blut-Hirn-Schranke Pathogene ins Gehirn eindringen, müssen diese umgehend bekämpft werden. Das ist zunächst die Aufgabe der Mikroglia. Diese Immunzellen sitzen im Hirngewebe und erfüllen gleiche Funktionen wie die Fresszellen (Makrophagen) im übrigen Immun-

system: Sie beseitigen Zellmüll und verschlingen Krankheitserreger. Wenn die Mikroglia mit dem Angriff der Krankheitserreger überfordert sind und mehr Unterstützung benötigen, wird die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger und erlaubt auch ausgewählten T-Zellen den Zutritt ins Gehirn.

Rund 50 Prozent unserer Immunzellen sind T-Zellen. Diese weissen Blutzellen sind Teil der «adaptiven» Immunabwehr. Sie halten nach krankhaften Veränderungen Ausschau und eliminieren diese mit höchster Präzision. Bei einem gesunden Organismus finden sich T-Zellen nur selten im zentralen Nervensystem. Da sie aber zum Schutz vor Krankheitserregern und bösartigen Zellen beitragen, haben sie dort eine wichtige protektive Funktion.

Sarah Mundt untersucht, wie protektive, vor Krankheitserregern schützende, aber auch autoreaktive, gegen das eigene Gewebe gerichtete T-Zellen es überhaupt schaffen, ins zentrale Nervensystem einzuwandern und wie diese vor Ort reguliert werden. «Es ist immer noch unklar, in welchen Fällen sich autoreaktive T-Zellen Zutritt zum Gehirn verschaffen können, aber wir vermuten, dass durch das natürliche Versagen einer der Kontrollinstanzen Krankheiten wie Multiple Sklerose ausgelöst werden können», führt die UZH-Forscherin aus. Bekannt ist, dass T-Zellen eine spezielle Zulassung benötigen, um überhaupt ins zentrale Nervensystem einwandern zu können. «Solche immunregulatorischen Mechanismen des zentralen Nervensystems sind kaum erforscht, obwohl sie einen signifikanten Einfluss auf Krankheiten wie Krebs, Infektionen oder Autoimmunität haben», so Mundt.

In früheren Arbeiten konnte Mundt bereits aufzeigen, dass dendritische Zellen autoreaktiven T-Zellen die Zulassung für den Zugang zum Gehirn erteilen können, wenn diese aktiviert genug sind. Die autoreaktiven T-Zellen erkennen ihr Zielgewebe durch von dendritischen Zellen «präsentierte» Eiweisse und dringen ins zentrale Nervensystem ein, wo sie dann andere Immunzellen wie beispielsweise Monozyten rekrutieren. Das Problem dabei: Die Botenstoffe der rekrutierten Immunzellen und

Multiple Sklerose

Geschädigte Nervenfasern

Bei Multipler Sklerose (MS) greift das Immunsystem mit seinen T-Zellen und B-Lymphozyten das zentrale Nervensystem an und verursacht chronische Entzündungen an verschiedenen Stellen im Gehirn und im Rückenmark. Die entzündliche Reaktion zerstört die Isolierschicht der Nerven (Myelin-Scheide) und schädigt die Nervenfasern, was dazu führt, dass Nervenimpulse nicht mehr richtig weitergeleitet werden können. Die Autoimmunerkrankung beginnt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen sind dreimal häufiger betroffen.

Erste Anzeichen sind eine Verschlechterung des Sehvermögens, motorische Ausfälle und Lähmungserscheinungen sowie kognitive und sensorische Störungen. In der 1. Phase verläuft MS schubweise mit zwischenzeitlichen Verbesserungen. Nach 10 bis 15 Jahren beginnt die 2. Phase, in der sich der Zustand zunehmend verschlechtert. Risikofaktoren sind genetische Veranlagung, aber auch Umwelteinflüsse wie Vitamin-D-Mangel, Rauchen und Virusinfektionen.

Bei der Behandlung werden immunmodulatorische, aber auch immunsupprimierende Medikamente eingesetzt. Heilbar ist MS jedoch bis heute nicht.

die von ihnen ausgelösten Mechanismen, die Krankheitserreger zerstören und aus dem Körper entfernen, schädigen das Nervensystem und rufen Entzündungen hervor. Je nachdem, auf welche Zellstruktur die autoreaktive T-Zelle programmiert ist, können so unterschiedliche Formen der Autoimmunerkrankung entstehen.

Checkpoints des Immunsystems

Mundt geht davon aus, dass dendritische Zellen normalerweise verhindern, dass autoreaktive T-Zellen Zutritt zum Gehirn erlangen. Auch sogenannte regulatorische T-Zellen und Immun-Checkpoints könnten hier eine Rolle spielen. Immun-Checkpoints sind Rezeptoren auf der Membran von Immunzellen, die ihre Reaktivität dämpfen und so die Immunantwort regulieren. Umgekehrt werden bei Krebsbehandlungen unter anderem Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt, die das Immunsystem aktivieren, damit es den Tumor bekämpft. Der Nachteil dieser Behandlungsmethode ist, dass dabei oft Autoimmunreaktionen auftreten, die teilweise auch das zentrale Nervensystem betreffen. «Daraus schliessen wir, dass Immun-Checkpoints in irgendeiner Form bei der Zulassung zum zentralen Nervensystem beteiligt sein könnten. Diese Thesen müssen aber durch konkrete Versuche überprüft werden», so Mundt.

Im Mausmodell erforscht die Immunologin, ob es bei Multipler Sklerose tatsächlich die Kontrollinstanzen sind, die versagen, und warum dies passiert. Dafür werden genetisch veränderte Mäuse eingesetzt, die nicht krank werden, obwohl sie besonders viele autoreaktive T-Zellen aufweisen, die gegen das zentrale Nervensystem gerichtet sind. Um herauszufinden, weshalb diese Mäuse nicht erkranken, untersucht die Forscherin, wie regulierende Kontrollinstanzen, beispielsweise dendritische Zellen, Immun-Checkpoints und regulatorische T-Zellen mit den autoreaktiven T-Zellen im Gehirn der Mäuse interagieren. «Dank neuester Technologien wie der spektralen Durchflusszytometrie oder «single-cell»-RNA-Sequenzierung ist dies heute möglich», erklärt Mundt. So konnten Mundt und ihr Forschungsteam beobachten, dass autoreaktive

T-Zellen im ZNS reduziert vorkommen und im Vergleich zu anderen T-Zellen tatsächlich andere Zell-Charakteristika aufweisen. «Die gefährlichen autoreaktiven Zellen scheinen entweder vom zentralen Nervensystem ausgeschlossen oder vor Ort umprogrammiert, also quasi «entschärft» zu werden, sodass sie das zentrale Nervensystem nicht mehr angreifen.»

Im nächsten Schritt wird Mundt die einzelnen Zellarten und deren spezifische Funktionen genetisch modifizieren. So will sie noch genauer herausfinden, welche Rolle regulatorische T-Zellen und dendritische Zellen bei der Kontrolle von autoreaktiven Immunzellen spielen. Zudem möchten Mundt und ihr Team herausfinden, welchen Einfluss gewisse Risikofaktoren bei MS wie (virale) Infekte, aber auch Schwangerschaft oder Hormone auf die Kontrolle von autoreaktiven T-Zellen haben. «Dieses Wissen wird uns in Zukunft hoffentlich dabei helfen, auch andere Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems besser zu verstehen und zu behandeln.»

KONTAKT

Dr. Sarah Mundt, mundt@immunology.uzh.ch

Nachwuchsförderung FAN

Brillante Köpfe unterstützen

Der Fonds zur Förderung des akademischen Nachwuchses (FAN) von UZH Alumni finanziert gezielt Projekte exzellenter, innovativer Nachwuchsforscher wie Sarah Mundt. Seit seiner Gründung vor 25 Jahren hat der FAN rund 200 Forschende mit über 13 Millionen Franken unterstützt. Damit stärkt der FAN die UZH im Wettbewerb um die klügsten Köpfe aus aller Welt und investiert gemeinsam mit ihr in die Wissenschaft von morgen.

www.fan4talents.uzh.ch