

Entzündungsreaktionen und Vernetzung von Nervenzellen

Paul Ehrlich-Preis für Charles Dinarello/Nachwuchspreis für Amparo Acker-Palmer



Paul Ehrlich-Preisträger Charles Dinarello und Nachwuchspreisträgerin Amparo Acker-Palmer mit der Büste Paul Ehrlichs bei der Preisverleihung in der Frankfurter Paulskirche.

Der Mediziner Prof. Charles Dinarello, 66, von der University of Colorado erhielt den mit 100 000 Euro dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2010. Der mit 60 000 Euro dotierte Paul Ehrlich-Nachwuchspreis ging an die Frankfurter Biologin Prof. Amparo Acker-Palmer, 41, vom Exzellenzcluster »Makromolekulare Komplexe« Frankfurt.

Ausgezeichnet wurden die Forscher am 14. März, dem Geburtstag Paul Ehrlichs, in der Frankfurter Paulskirche. Dinarello erhielt den Preis für seine herausragenden Forschungsleistungen auf dem Gebiet der Zytokine. Das sind Botenstoffe, die sowohl Entzündungen hervorrufen als auch Reaktionen des Körpers auf Infektionen, Verletzungen und Krebs regulieren. »Ohne Dinarellos Pionierarbeit in der Grundlagenforschung gäbe es viele heutige Arzneimittel nicht«, würdigte Prof. Manfred Schubert-Zsilavecz, Vizepräsident der Goethe-Universität, die Leistung des Preisträgers. Die in Spanien geborene Amparo Acker-Palmer erhielt den Paul Ehrlich-Nachwuchspreis für ihre grundlegenden Beiträge zum Verständnis bestimmter Nervenzellen-Rezeptoren und ihrer Bedeutung für die Plastizität des Gehirns und die Blutgefäßentwicklung.

Modulatoren von Entzündungsreaktionen

Prof. Charles Dinarello gilt als Gründungsvater der Zytokinbiologie. Zu den Zytokinen zählt man Interleukine, Interferone, Chemoki-

ne und Wachstumsfaktoren. Ihre Wirkungen im Körper sind äußerst vielfältig: Sie rufen Entzündungsreaktionen hervor, beeinflussen Dauer und Stärke der Immunabwehr und regulieren die Teilung und das Wachstum von Zellen. Dinarellos Beschäftigung mit dem Forschungsgebiet begann während seiner Studienzeit an der Yale University. Damals wurde eine Patientin mit hohem Fieber eingeliefert, das aber nicht durch eine Infektion verursacht war. Zwar wusste man, dass auch körpereigene Proteine Fieber hervorrufen können, aber über deren Struktur und Funktion war bis dahin nichts bekannt. Dinarello beschloss 1969, dem Phänomen in seiner Doktorarbeit auf den Grund zu gehen. In den 1970er Jahren identifizierte er nach aufwendigen Reinigungsprozessen die heute als Interleukin-1 (IL-1) bezeichneten Zytokine und konnte zeigen, dass sie selbst in kleinsten Konzentrationen von 25 Nanogramm pro Kilogramm Körpergewicht bei Versuchstieren Fieber hervorrufen.

Weiterführende Experimente deuteten darauf hin, das IL-1 bei

einem breiten Spektrum von Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist: Es zerstört die Insulin produzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse, greift den Knorpel in Gelenken an, macht schläfrig und hemmt den Appetit, stimuliert die Leber und die Produktion von Antikörpern. Es verursacht zudem Muskelschwund, erniedrigt die Schmerzschwelle, senkt den Blutdruck und stimuliert die Knochenmarkbildung. Viele Forscher waren skeptisch, dass ein einzelnes Protein für alle diese Wirkungen verantwortlich sein sollte. Um die Zusammenhänge nachweisen zu können, brauchte Dinarello das IL-1 in reiner Form. Dazu musste er das zugehörige Gen sequenzieren und das Protein anschließend rekombinant, in einem anderen Organismus, exprimieren. Diese Arbeiten begannen 1982 zu einer Zeit, als die Techniken zur Sequenzierung und Klonierung von Genen noch relativ neu waren. 1984 publizierte seine Arbeitsgruppe als erste die DNA-Sequenz des Interleukin-1-beta. Auf der Grundlage des reinen Proteins gelang der Nachweis, dass IL-1 tatsächlich die vielfältigen Entzündungs- und Immunreaktionen hervorruft, die ihm zugeschrieben wurden. In den folgenden Jahren identifizierte der Forscher weitere Interleukine und deren Wechselwirkung mit dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), einem anderen Zytokin des Immunsystems.

Aufgrund seiner Erkenntnisse etablierte Charles Dinarello die Anwendung von Interleukin-1-Hemmstoffen, darunter monoklonale Antikörper, für die Therapie. Die Verringerung der biologischen Aktivität von IL-1 und TNF wird heute erfolgreich angewendet bei einer Vielzahl von Entzündungskrankheiten wie rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Graft-versus-Host-Krankheit,

Gicht, Typ-II-Diabetes, dem Multiplen Myelom sowie bei Kindern, die an einer schweren Form der Arthritis leiden.

Parallelen in der Netzwerkbildung von Nervenzellen und Blutgefäßen

Anders als die elektrischen Schaltkreise auf einem Computerchip sind die Verbindungen der etwa 1000 Milliarden Nervenzellen im menschlichen Gehirn flexibel: Sie können – je nach Bedarf – wieder gelöst, neu hergestellt oder stabilisiert werden. Dies ist die Grundlage aller Lern- und Gedächtnisleistungen, hat aber auch eine Bedeutung für die Entwicklung des Gehirns und die Reparatur geschädigter Hirnareale. Wie die Bewegungen der Neuronen und ihre Verknüpfungen auf molekularer Ebene gesteuert werden, ist das Forschungsgebiet von Prof. Amparo Acker-Palmer, Professorin am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaft der Goethe-Universität.

Zu den Schlüsselmolekülen für die Kommunikation von Nervenzellen an den Kontaktstellen, den Synapsen, gehören EphrinB-Rezeptoren. Das sind Proteine, die in der Zellmembran verankert sind. Bindet ein passendes Molekül (Ligand) an die Rezeptor-Domäne auf der Zelloberfläche, so werden im Zellinneren zahlreiche Folgeaktionen ausgelöst. Der Ligand der EphrinB-Rezeptoren ist ebenfalls ein membrangebundenes Molekül auf einer anderen Zelle. Eine Bindung zwischen Rezeptor und Ligand löst damit Reaktionen in beiden Zellen aus, die auf diesem Wege miteinander kommunizieren. Die Folgen können zum einen Abstoßungsreaktionen sein; das Axon, der lange Fortsatz der Nervenzelle, setzt dann seine Suche nach geeigneten Anknüpfungspunkten fort. Passen Rezeptor und Ligand jedoch wie Schlüssel und Schloss zusammen, so bilden sich durch den Kontakt neue Dornenfortsätze und Verknüpfungen.

Inzwischen haben Amparo Acker-Palmer und ihr zehnköpfiges Team überprüft, inwiefern sich ihre Erkenntnisse an Nervenzellen auf Blutgefäße übertragen lassen und festgestellt, dass es viele Parallelen bei der Bildung von Gefäß-Netzwerken gibt; auch hier spielen EphrinB-Liganden eine wichtige Rolle.

Wichtig sind diese Erkenntnisse vor allem für die Bekämpfung von Tumoren, die besonders reich an Blutgefäßen sind. Auf diesem Gebiet kooperiert Acker-Palmer mit dem Labor ihres Mannes, des Neuropathologen Till Acker. Beide Forschergruppen suchen gemeinsam nach Möglichkeiten, Tumoren »auszuhungern«, indem sie die Blutversorgung unterbrechen. Sie konzentrieren sich dabei insbesondere auf Glioblastome – äußerst aggressive Hirntumore mit einer schlechten Prognose.

In ihrer Dankesrede würdigte die Wissenschaftlerin die Bemühungen der Deutschen Forschungsgemein-

schaft um die Förderung von Frauen in der Wissenschaft. Deutschland setze sich in einer Weise für junge Talente ein, die in Europa nicht ihresgleichen finde, vor allem nicht in ihrem Heimatland Spanien: »Ich bin sehr stolz, dass ich nicht in die USA gehen musste, sondern mir selber und anderen beweisen konnte, dass Wissenschaft erfolgreich auch in Europa durchgeführt werden kann«, so die Preisträgerin. Als Mutter zweier Töchter fügte sie hinzu: »Für mich bedeutet dieser Preis auch die Anerkennung meiner Bemühungen, trotz aller Schwierigkeiten Familie und Beruf in Einklang zu bringen.«

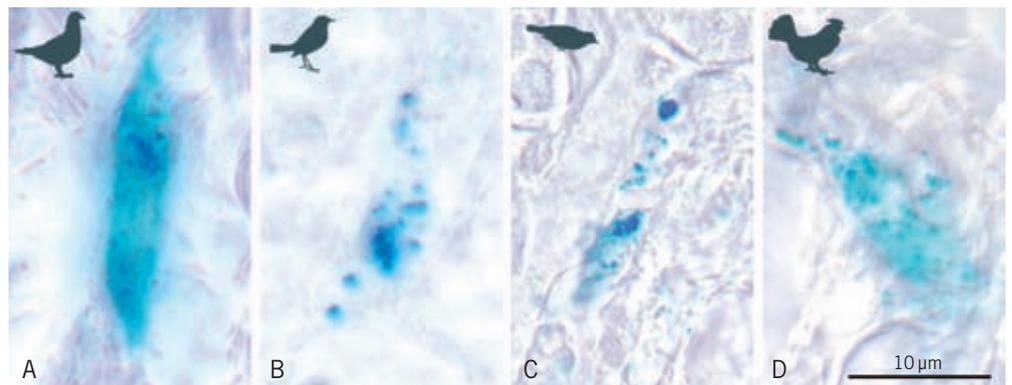
Ein Magnetometer im Oberschnabel aller Vögel?

Frankfurter Neurobiologen weisen die gleichen Strukturen für einen Magnetrezeptor bei verschiedenen Vogelarten nach

Eisenhaltige kurze Nervenäste im Oberschnabel dienen offensichtlich ganz unterschiedlichen Vogelarten dazu, die Stärke des Erdmagnetfeldes zu messen und nicht nur seine Richtung wie ein Kompass zu bestimmen. Was die Frankfurter Neurobiologen Dr. Gerta Fleissner und ihr Mann Prof. Günther Fleissner bereits vor einigen Jahren bei Brieftauben entdeckten, können sie jetzt auch für andere Vogelarten belegen.

In Kooperation mit dem Experimentalphysiker Dr. Gerald Falkenberg vom Deutschen Elektronen-Synchrotron DESY in Hamburg haben sie die entscheidenden Eisenoxide charakterisiert, die die Funktion des Magnetometers im Schnabel steuern. Mit den Nachweismöglichkei-

ten der Röntgenfluoreszenz bei DESY zeigt sich nun, dass auch die Eisenoxide in den Dendriten unterschiedlicher Vögel identisch sind. Diese Ergebnisse veröffentlichen die drei Wissenschaftler im März in dem renommierten interdisziplinären Online-Journal PLoS ONE.



Lichtmikroskopische Bilder von eisenhaltigen Nervenästen in der Haut des Oberschnabels von Brieftaube (A), Rotkehlchen (B), Gartengrasmücke (C) und Haushuhn (D). Die Dendriten sehen nicht so verschieden aus, man muss sie mit dem Blick für das Wesentliche betrachten: Die spindelförmigen Nervenendigungen haben eine einheitliche Länge von etwa 20 µm, sie sind lose gefüllt mit vielen kleinen eisenhaltigen Kügelchen, die allesamt einen Durchmesser von circa 1 µm haben. Dazu gibt es in jedem Dendriten ein kleines Bläschen (Vesikel), das von Eisen umhüllt ist. Teilweise liegen mehrere dieser Dendriten dicht aneinandergeschmiegt (zum Beispiel beim Huhn), dann sieht das Gebilde etwas dicker aus.