

# DAS IMMUNSYSTEM DES ZNS

## MOLEKULARE MECHANISMEN DER BALANCE ZWISCHEN SCHUTZ UND SCHÄDIGUNG

Oliver Ullrich

*Das Zentralnervensystem (ZNS) ist ein immunprivilegiertes Organ und als solches dem ungehinderten Zugriff des Immunsystems entzogen. Denn außer Kontrolle geratene Immunreaktionen können hier zum unwiederbringlichen Verlust von Nervenzellen führen. Trotzdem unterliegt aber auch das ZNS einer ständigen, wenn auch streng kontrollierten und limitierten, Immunüberwachung, die für Funktion und Regeneration des gesunden ZNS unverzichtbar ist. Das Immunsystem des ZNS bewegt sich daher auf einem schmalen Pfad zwischen Schutz und Schädigung. Die Untersuchung der hier zugrunde liegenden molekularen Mechanismen und die Suche nach Möglichkeiten eines therapeutischen Eingriffs sind Gegenstand aktueller Forschungen.*

### DAS ZENTRALNERVENSYSTEM IST EIN IMMUNPRIVILEGIERTES ORGAN

Die Art und Weise, in der Zellen des Immunsystems den Körper gegen Krankheitserreger und Fremdstoffe verteidigen, kann im Zentralnervensystem (ZNS) für die Funktion und das Überleben von Nervenzellen schädlich sein. Denn hier können Nervenzellen bei Entzündungsprozessen prinzipiell auf direktem oder indirektem Wege von Zellen des Immunsystems attackiert werden. Da Nervenzellen aber nicht oder nur in sehr geringem Maße ersetzbar sind, hätte diese Attacke eine fatale Wirkung, und das ZNS muss daher unbedingt dem Angriff von Zellen des Immunsystems entzogen werden. Aus diesem Grunde besitzt das ZNS ein ganzes Arsenal von Mechanismen, die der strikten Kontrolle und Unterdrückung von Immunreaktionen dienen und in ihrer Gesamtheit als „Immunprivileg“ bezeichnet werden. Zu diesen Mechanismen gehört die Blut-Hirn-Schranke, die das Eindringen von Zellen des Immunsystems in das Hirngewebe streng kontrolliert und reguliert. Darüber hinaus fehlen weitgehend diejenigen Zellen, die in der Lage sind, dem Immunsystem Antigene zu präsentieren und damit Immunreaktionen in Gang zu setzen. Ebenso fehlt ein Lymphsystem, über das antigenes Material das ZNS verlassen könnte. Weiterhin halten dort bestimmte Botenstoffe, die Zytokine, ein antientzündliches Milieu aufrecht. Dringen trotzdem antigenspezifische T-Zellen ein, so werden sie durch den Kontakt mit Astrozyten in die Anergie (Reaktionslosigkeit) oder sogar Apoptose (programmierter Zelltod) getrieben, da diese zwar das Erstsinal (MHC-II-Moleküle), aber nicht das für die T-Zell-Aktivierung notwendige Zweitsinal (kostimulatorische Moleküle wie CD80/CD86) mit sich führen. Nicht zuletzt exprimieren Zellen des Hirngewebes, z. B. Astrozyten und Mikrogliazellen, auch große Menge sogenannter Todesliganden (z. B. FasL/CD95L), die einwandernde T-Zellen durch Bindung an ihre Todesrezeptoren (z. B. Fas/CD95) abtöten. Eine trotz aller Hindernisse

durch die Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe eingedrungene Zelle des Immunsystems findet daher dort ein für sie äußerst unwohnliches Milieu vor, das zudem wie ein Minenfeld von Todesliganden übersät ist. Daher wird angenommen, dass das Schicksal einer einmal in das Hirngewebe eingewanderten T-Zelle wahrscheinlich besiegelt ist und diese niemals wieder das ZNS verlässt, sondern dort zugrunde geht. Ebenso wie antigenspezifische T-Zellen, die zu den Zellen der erworbenen Immunantwort gehören, sind auch die Monozyten und Makrophagen, die zu den Zellen der angeborenen Immunantwort gehören und gleichzeitig ausführender Arm der spezifischen T-Zell-vermittelten Immunreaktion sind, vom Kontakt mit dem Hirngewebe weitgehend ausgeschlossen: Hier existiert im ZNS eine ganz spezielle Population von Zellen des Immunsystems, die um die Geburt herum in das ZNS einwandern und dort vermutlich lebenslang verbleiben, die eindringende Fremdstrukturen attackieren können, die tote Zellen oder Gewebereste vertilgen und dabei ständig das innere Milieu des ZNS überwachen. Diese Zellen sind die Mikrogliazellen und ein wesentlicher Schwerpunkt meiner Forschungsarbeit.

### IMMUNÜBERWACHUNG FINDET ABER STATT UND IST SINNVOLL

Ungeachtet aller Schutz- und Kontrollmaßnahmen dringen aber trotzdem ständig Zellen des Immunsystems in das Hirngewebe ein und überwachen es immunologisch, nur deutlich strenger kontrolliert und limitierter als im restlichen Organismus. Hier stellt sich natürlich die Frage, warum nicht das Immunsystem grundsätzlich komplett ausgesperrt wird, sondern nur besonders strenge Türsteher vor dem Eintritt in das ZNS passieren muss. Eine Antwort auf diese Frage geben neuere Arbeiten, die zeigen, dass Zellen des Immunsystems und eine immunologische Überwachung für Funktionserhalt und Regeneration des ZNS anscheinend unverzichtbar sind [1,2]. So konnte in einem klassischen Experi-

ment gezeigt werden, dass körpereigene T-Zellen, die gegen Antigene aus dem ZNS gerichtet sind und daher eigentlich gefährlich sein sollten, nun völlig unerwartet den Nervenzelluntergang nach einem Schadensereignis verhindern konnten /3/. Aber nicht nur T-Zellen, sondern auch von außen eindringende Makrophagen oder die bereits im Hirngewebe vorhandene Mikroglia, können zum Schutz und zur Regeneration von Nervenzellen beitragen. Als Fresszellen können sie Reste von Markscheiden abräumen, die ansonsten regenerationshemmend wirken, und in Zusammenarbeit mit antigenspezifischen T-Zellen können sie Wachstumsfaktoren für Nervenzellen ausschütten. Der von ihnen freigesetzte Botenstoff Interferon- $\gamma$  führt auch zu einer erhöhten Dichte von Glutamattransportern auf der Oberfläche von Astrozyten und Mikrogliazellen /4/. Diese Transporter können eine große Menge Glutamat aufnehmen, das einen regulären und erregend wirkenden Botenstoff zwischen Nervenzellen darstellt, der aber bei neuronalen Schadensereignissen, z. B. beim Schlaganfall /5/, massiv freigesetzt wird und Nervenzellen am sogenannten exzitotoxischen Zelltod, einer Art „Übererregung“, sterben lässt. Diese positiven Aspekte des Immunsystems führten zur Entwicklung eines Konzepts der „benignen Immunität“ im ZNS /1, 2/.

#### WANN SCHADET DAS IMMUNSYSTEM IM ZNS?

Das Immunprivileg stellt daher anscheinend eine optimale Bedingung für den Erhalt des gesunden ZNS dar, kann aber bei einer Läsion von Nachteil sein. Hier wäre dann die geringe Regenerationsfähigkeit des ZNS nach Läsion der Preis, den es für seinen immunprivilegierten Status zu zahlen hätte. Zusammengefasst stellt das Immunsystem des ZNS ein fein balanciertes Netzwerk dar, das durch eine Vielzahl zellulärer und molekularer Mechanismen streng kontrolliert und reguliert wird. Wenn das Immunsystem im ZNS aber außer Kontrolle gerät, können entzündliche Schadenskaskaden einen Nervenzelluntergang und ein damit verbundenes neurologisches Krankheitsbild auslösen. In den letzten Jahren immunologischer Forschung wurde nun erkannt, dass entzündliche Prozesse und Netzwerke wesentlich an der Entstehung und am Voranschreiten vieler neurodegenerativer Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Schlaganfall und Alzheimer-Krankheit, beteiligt sind. Daher liegt in der Untersuchung und Aufklärung molekularer Mechanismen der entzündungsvermittelten Nervenzellschädigung im ZNS ein großes therapeutisches Potenzial, gerade bei der Behandlung von akutem oder chronischem Nervenzelluntergang, dessen eigentliche Ursache entweder noch unbekannt ist (wie z. B. bei der Alzheimer-Krankheit oder bei der Multiplen Sklerose) oder der nicht mehr zu verhindern ist (wie z. B. beim Schlaganfall). Hier könnte eine gezielte antientzündliche Therapie für den Patienten von großem Nutzen sein.

#### UNTERSUCHUNG DER MOLEKULAREN MECHANISMEN ENTZÜNDLICHER NERVENZELLSCHÄDIGUNGEN

Doch zunächst müssen die molekularen Mechanismen bekannt sein, in die dann therapeutisch eingegriffen werden soll. Da den Immunzellen im ZNS aber auch eine wesentliche Funktion bei Regeneration und Reparatur zukommt, ist von einem Eingriff in das Immunsystem des ZNS eine höchstmögliche Genauigkeit zu fordern, um mit der Therapie keinen gegenteiligen Effekt zu erreichen. Daher ist die grundlegende Untersuchung der molekularen Mechanismen entzündlicher Nervenzellschädigung eine wesentliche Voraussetzung zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien mit dem Ziel der Behandlung von Krankheiten des ZNS. Meine Arbeitsgruppe am Institut für Immunologie der Universität Magdeburg beschäftigt sich zusammen mit regionalen, nationalen und internationalen Kooperationspartnern mit dem Erkennen und Aufklären genau dieser Mechanismen und der Suche nach neuen therapeutischen Prinzipien und neuen Medikamenten zur Behandlung entzündlicher Schadensprozesse im ZNS.

#### ENTZÜNDLICHE PROZESSE BEI DER MULTIPLEN SKLEROSE ALS GEGENSTAND DER FORSCHUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des Nervensystems und seit Jahrzehnten Gegenstand intensivster klinisch therapeutischer und biomedizinischer Grundlagenforschung. Während die eigentliche Ursache der MS immer noch im Dunkeln liegt, haben die Fortschritte der modernen neuroimmunologischen Forschung in den letzten Jahren viele Einblicke in zelluläre und molekulare Details der Entstehung der MS ermöglicht und eine Vielzahl von neuen therapeutischen Entwicklungen angestoßen /6/.

Das klinische Bild der Erkrankung umfasst prinzipiell eine große Vielfalt an möglichen neurologischen und psychiatrischen Symptomen. Meistens stehen Störungen des Sehens, der Sensibilität, der Bewegungskoordination und unterschiedlich stark ausgeprägte Lähmungen im Vordergrund. Die MS manifestiert sich meistens zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und führt bei etwa der Hälfte der Erkrankten innerhalb der ersten 15 Jahre zu schweren Behinderungen und zur Arbeitsunfähigkeit. In Deutschland leiden etwa 122 000 Menschen an der MS, das entspricht 149 Erkrankten auf 100 000 Einwohner. Die durch die MS verursachten Behandlungskosten und indirekten Kosten (Krankheitstage, Berufsunfähigkeit) liegen in Deutschland bei knapp vier Milliarden Euro jährlich /7/.

#### DAS KLASSISCHE KONZEPT

Das Auftreten und Verschwinden neurologischer Symptome beruht auf Gewebeebene auf herdförmigen Läsionen in unterschiedlichen

Regionen des ZNS, in denen sich ein Verlust von die Nervenzellfortsätze umhüllenden Markscheiden findet, zusammen mit einer Vielzahl von Zellen des Immunsystems. In den Krankheitsläsionen lassen sich große Mengen aktivierter Mikrogliazellen feststellen, T-Lymphozyten und Makrophagen, alles Zellen, die anscheinend der Immunkontrolle entgangen sind. Nach dem klassischen Konzept beruht die Immunpathogenese der MS auf einer Abfolge von Ereignissen, wie sie in einem Tiermodell der menschlichen MS, der sogenannten „Autoimmunenzephalomyelitis (EAE)“, nachweisbar sind. Zunächst wandern sogenannte CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen in das Hirngewebe ein, die spezifisch gegen Antigene der Markscheiden gerichtet sind (Abb. 1). Dort schütten sie ein bestimmtes Gemisch von Botenstoffen aus, die sogenannten TH1-Zytokine, die die bereits im Hirngewebe wartenden Mikrogliazellen aktivieren. Diese Mikrogliazellen wandeln sich in ausführende Immunzellen um, die große Mengen toxischer Substanzen (z. B. freie Sauerstoff- und Stickstoffradikale) freisetzen. Hierbei reagieren die Oligodendrozyten, das sind diejenigen Zellen, die die Markscheiden um die Nervenzellfortsätze herum bilden, besonders empfindlich. Sie werden schwer geschädigt, bis hin zum Zelltod. Gleichzeitig stimulieren Botenstoffe der Mikrogliazellen eine Population von Zellen, die der Antikörperproduktion dient und eigentlich ebenfalls nichts im ZNS zu suchen hat, die B-Zellen. Diese beginnen, sich zu teilen und Antikörper auszuschütten, die gegen die Markscheiden der Nervenzellfortsätze gerichtet sind und beim Patienten in Form sogenannter „oligoklonaler Banden“ in der Hirnflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) nachweisbar sind. Als Folge des Angriffs auf die Markscheiden, sowohl durch Mikrogliazellen mit toxischen Substanzen, als auch durch Antikörpern, nehmen diese schweren Schaden und zerfallen, was zum Krankheitsbild der MS führt.

**NEUE ERGEBNISSE  
ZUR IMMUNPATHOGENESE DER MS**

Dieses klassische Konzept einer sogenannten „CD4<sup>+</sup>-TH1-Zell-vermittelten“ Autoimmunerkrankung beruht im Wesentlichen auf Analogieschlüssen aus dem Tiermodell der experimentellen Autoimmunenzephalomyelitis der Maus. Neue Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sich beim Menschen anscheinend aber etwas anders verhält: Zum einen findet man sehr unterschiedliche Schadensmuster bei der Gewebeuntersuchung, die sich in bestimmte Haupttypen einteilen lassen und nahe legen, dass die MS bei weitem keine einheitliche, sondern eine in verschiedene und sehr unterschiedliche Subtypen einzuteilende Erkrankung darstellt. Zum anderen wurden auch kürzlich die T-Zellen in den Läsionen von MS-Patienten genauer untersucht, und zwar mit dem überraschenden Befund, dass die dort zu findenden CD4<sup>+</sup>-T-Zellen gar nicht

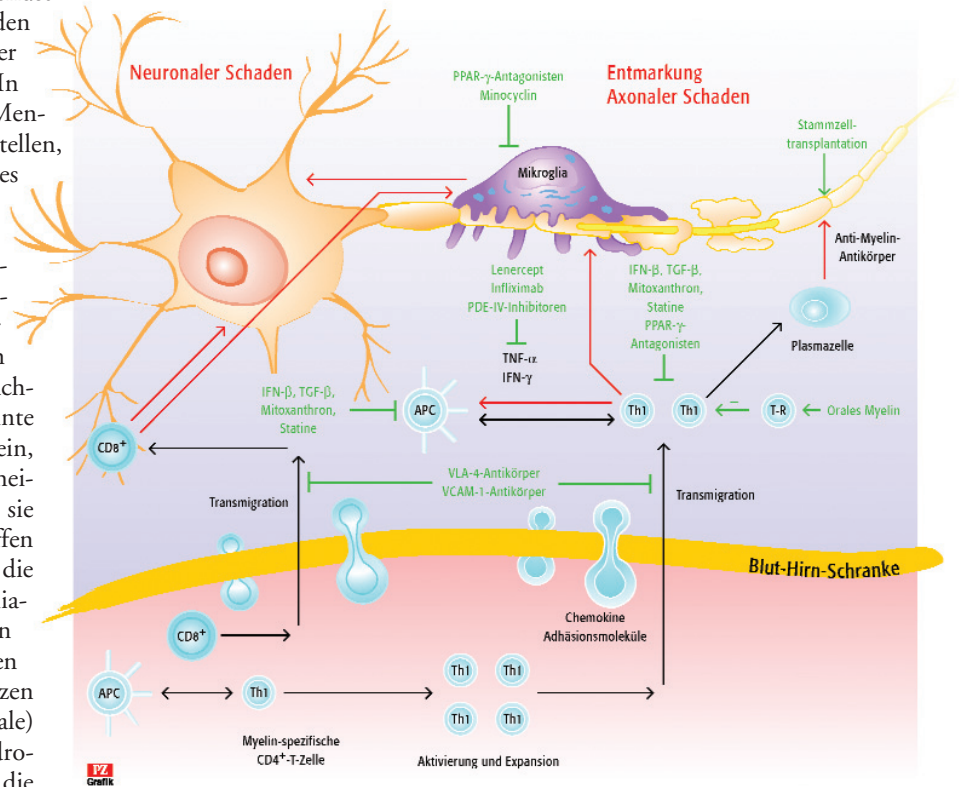


Abbildung 1

Modell zur Immunpathogenese der Multiplen Sklerose und therapeutische Interventionsmöglichkeiten. Das Konzept beruht auf der Annahme, dass CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen, die spezifisch gegen Antigene der Markscheiden gerichtet sind, auf ein unbekanntes Signal hin sich klonal vermehren, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das ZNS eindringen. Gleichzeitig wandern auch CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in das ZNS ein, die als zytotoxische T-Zellen direkt Nervenzellen und markscheidenbildende Oligodendrozyten angreifen (im Bild ganz links). Im ZNS aktivieren die CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen dann durch Botenstoffe (Zytokine) wie TNF-α und IFN-γ Mikrogliazellen zu ausführenden Immunzellen (oben), die ihrerseits zur Schädigung von Oligodendrozyten und Nervenzellen beitragen. Zudem kommt es zur klonalen Vermehrung von antikörperproduzierenden Plasmazellen, die Antikörper gegen Markscheiden freisetzen (ganz rechts). Neue Arzneistoffe hemmen die Wanderung von Entzündungszellen durch die Blut-Hirn-Schranke, die Aktivierung und Vermehrung von T-Zellen oder Mikrogliazellen, die Antigenpräsentation sowie die Freisetzung entzündungsfördernder Botenstoffe. Die Aktivierung regulatorischer T-Zellen soll die immunologische Toleranz induzieren; mit der Stammzelltransplantation will man Oligodendrozyten ersetzen.

so identisch sind, wie man das bei der klonalen Vermehrung antigenspezifischer CD4<sup>+</sup>-T-Zellen erwarten würde. Statt dessen zeigte sich aber die CD8<sup>+</sup>-T-Zell-Population untereinander viel identischer, also eine Population von Zellen, die direkt und ohne den „ausführenden Arm“ der Mikrogliazellen eine Attacke auf Nervenzellen führen kann. Diese CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in den Läsionen von MS-Patienten stammen nämlich bis zu 30 Prozent aus einer einzigen ursprünglichen CD8<sup>+</sup>-T-Zelle /8/. Auch die vorhandenen B-Zellen stammen anscheinend aus ganz wenigen Ursprungszellen (u. a. vermutlich aufgrund der oligoklonalen Produktion von IgG-Antikörpern der Subtypen IgG<sub>1</sub> und IgG<sub>3</sub>), die sich auf einen unbekanntes Stimulus hin enorm vermehrt haben. Das legt den Schluss nahe, dass der MS eine sehr zielgerichtete Immunreaktion



gegen ein mehr oder weniger noch unbekanntes Antigen zugrunde liegt. Weitere Untersuchungen zeigten außerdem, dass anscheinend weniger der Zerfall der Markscheiden, sondern eher die direkte Schädigung von Nervenzellen das klinische Bild der MS bestimmt und bereits sehr früh in der Erkrankung auftritt /9, 10/. Für diese Nervenzellschädigung sind wahrscheinlich neben aktivierten Mikrogliazellen auch eben diese CD8<sup>+</sup>-T-Zellen verantwortlich, die sich in MS-Läsionen anreichern und dort ein noch unbekanntes Antigen attackieren und direkt zerstören (Abb. 1). Die MS scheint also eine sehr komplexe und heterogene Erkrankung darzustellen, bei der eine gezielte Immunantwort und neuronale Schädigung eine zentrale Rolle spielen. Bis heute ist die Rolle der Immunprozesse im ZNS während der MS bei weitem noch nicht abschließend geklärt.

**WIE KÖNNTEN MARKSCHIEDENZERFALL UND NERVENZELLSCHÄDIGUNG ZUSAMMENHÄNGEN?**

Uns gelang es, bei der Multiplen Sklerose einen möglichen molekularen Zusammenhang zwischen dem Zerfall der Markscheiden und dieser direkten Nervenzellschädigung zu finden, der sich als Angriffspunkt therapeutischer Strategien eignen könnte (Abb. 2). Wir fanden, dass die durch aktivierte Mikrogliazellen freigesetzten

Sauerstoff- und Stickstoffradikale bei ihrer Attacke auf nichtneuronale Strukturen im lebenden Hirngewebe zur Entstehung großer Mengen an bestimmten Zerfallsprodukten des Cholesterols der Markscheiden führen, den oxidierten Cholesterolen. Wir konnten unter diesen freigesetzten oxidierten Cholesterolen das 7-Ketocholesterol und das 25-Hydroxycholesterol als Hauptprodukte identifizieren und fanden diese Produkte ebenfalls erhöht in der Hirnflüssigkeit von Patienten im akuten Schub einer Multiplen Sklerose. In Experimenten mit dem Tiermodell der Multiplen Sklerose, der experimentellen Autoimmunenzephalomyelitis (EAE), fanden wir eine deutliche Anreicherung dieser Cholesteroloxidationsprodukte in den betroffenen Hirnarealen, die eng mit dem Ausmaß des dort zu findenden Nervenzellschadens korrelierte. Einmal freigesetzt, sind diese Cholesteroloxidationsprodukte in der Lage, eine anhaltende Aktivierung von Mikrogliazellen in Gang zu setzen, die ihrerseits einen unerwünschten Angriff gegen Nervenzellen starten /11/. Wir fanden, dass dieser außer Kontrolle geratenen Mikrogliaaktivierung auf molekularer Ebene ein Mechanismus zugrunde liegt, der sich auf Zellkernebene abspielt. Oxidierte Cholesterole gelangen über einen noch unbekanntes Mechanismus in die Zelle und in den Zellkern und bewirken dort über eine Wechsel-

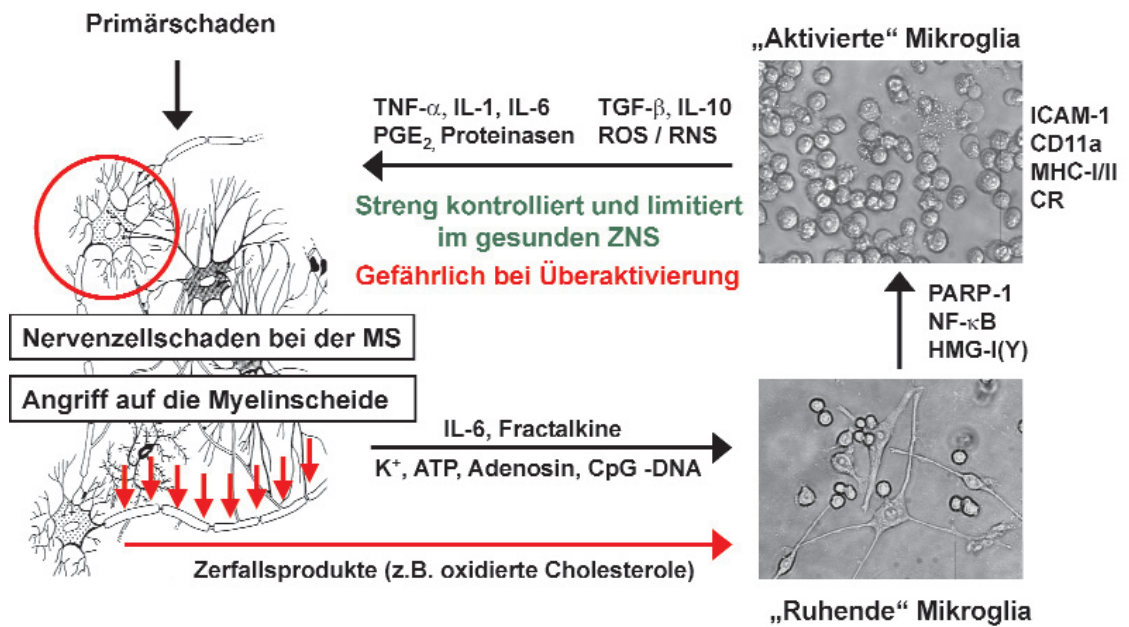


Abbildung 2

Nach einem primären Schadensereignis setzen geschädigte Nervenzellen Mediatoren frei, die ihrerseits ruhende Mikrogliazellen zu aktivierten Zellen umwandeln, die dann die Immunantwort ausführen. Dabei spielen Signalproteine, wie z. B. die nukleäre PARP-1 oder das NF-κB eine Schlüsselfunktion. Aktivierte Mikrogliazellen wandern dann mit Hilfe des Oberflächenmoleküls CD11a zum Ort der Schädigung und setzen dort unter Entzündungsbedingungen große Mengen an entzündungsfördernden Botenstoffen (Zytokine), eiweißverdauenden Enzymen (Proteinasen) sowie Sauerstoff- und Stickstoffradikalen frei, die weitere Schäden am Hirngewebe und den Nervenzellen anrichten (Sekundärschaden). Dabei entstehende Zerfallsprodukte (z. B. oxidierte Cholesterole) wirken wiederum aktivierend auf Mikrogliazellen und können den Entzündungsprozess unterhalten. Das Immunsystem des ZNS muss daher immer unter strenger Kontrolle gehalten werden, ein Kontrollverlust führt zu entsprechenden Erkrankungen, eine adäquate Therapie muss die Kontrolle wiederherstellen.

wirkung mit der DNA die Aktivierung eines bestimmten Proteins, der Poly(ADP-Ribose-Polymerase)-1 (PARP-1). Dieses Protein bildet nach seiner Aktivierung negativ geladene polymere Ketten aus ADP-Ribose, die sogenannten Poly(ADP-Ribose) aus dem NAD<sup>+</sup> und bindet über diese Ketten sehr spezifisch an weitere Proteine. Wir fanden, dass es sich dabei mit dem für Entzündungsreaktionen enorm wichtigen NF- $\kappa$ B verbindet, unter Einbeziehung eines weiteren regulatorischen Kernproteins, des sogenannten HMG-I(Y). Dieser Protein-Komplex bewirkt auf Transkriptionsebene die Expression des  $\beta$ 2-Interferins CD11a auf der Oberfläche der Mikrogliazellen, eines Moleküls, das für die Zell-Zell-Interaktion- und -Kommunikation von maßgeblicher Bedeutung ist. Darüber hinaus fanden wir, dass dieses CD11a für die gerichtete Wanderung von Entzündungszellen zum Ort der Schädigung wichtig ist /12/. Am Ort der Entzündung setzen die derart aktivierten und eingewanderten Mikrogliazellen große Mengen an schädigenden Substanzen frei (freie Sauerstoff- und Stickstoffradikale und toxische Botenstoffe), die zum Tod von Nervenzellen führen können und die die Entzündung weiter ankurbeln. Blockiert man diesen Mechanismus an einer dieser Stellen, kann dieser Teufelskreis durchbrochen, die Entzündungsreaktion limitiert und ein weiterer Nervenzellschaden verhindert werden.

#### NEUROIMMUNOLOGISCHE FORSCHUNG ALS CHANCE

Derzeit stehen allerdings klinisch noch keine Medikamente zur Verfügung, um in die molekularen Netzwerke der außer Kontrolle geratenen Entzündungsreaktionen gezielt eingreifen zu können. Vor allem sind die molekularen und zellulären Komponenten dieser Netzwerke noch nicht hinreichend aufgeklärt und derzeit Gegenstand intensiver Untersuchung der internationalen neuroimmunologischen Forschung. Hier hat die Neuroimmunologie als sehr junge Fachdisziplin enorm von den gewaltigen Fortschritten der Immunologie profitiert, die Funktion des Immunsystems auf molekularer Ebene zunehmend zu verstehen und dabei gleichzeitig eine Brücke zu den zuvor eher hauptsächlich auf die Nervenzelle bezogenen Neurowissenschaften zu schlagen. Die Universität Magdeburg bietet aufgrund einer bereits existierenden starken molekular orientierten immunologischen Forschung und des ausgewiesenen Schwerpunktes Neurowissenschaften geradezu optimale Bedingungen für den Aufbau und die Etablierung des derzeit noch jungen, aber sich rasant entwickelnden Forschungsgebietes Neuroimmunologie.

Voraussetzung für gezielte therapeutische Eingriffe in gestörte oder außer Kontrolle geratene Immunreaktionen im ZNS ist die Kenntnis der jeweils zugrundeliegenden molekularen Mechanismen. Allerdings verliefen klinische Studien mit Medikamenten, die in die Immunmechanismen bei der MS eingreifen sollten, bisher nicht mit

dem gewünschten Erfolg. Diese Immuntherapien, die alle auf den am EAE-Modell gewonnenen Erkenntnissen beruhten, konzentrierten sich auf eine generelle Unterdrückung von Immunreaktionen, auf eine Hemmung entzündungsauslösender und -unterstützender Botenstoffe oder auf die Beeinflussung des durch T-Zellen freigesetzten Botenstoffgemischs (sogenannter TH1/TH2-shift). Weitere Therapiestudien wurden mit dem Ziel der Entwicklung immunologischer Toleranz oder der Eliminierung zirkulierender T-Zellen durchgeführt, leider ohne großen Erfolg. Neuroimmunologische Forschung zielt hier nicht nur auf die Aufdeckung neuer molekularer Mechanismen im Immunsystem des ZNS im Sinne einer anwendungsbezogenen Grundlagenforschung, sondern umfasst auch die Untersuchung der molekularen Wirkmechanismen bereits eingesetzter oder in Erprobung befindlicher Medikamente zum Eingriff in das Immunsystem des ZNS. Die Neuroimmunologie an der Medizinischen Fakultät Magdeburg steht daher nicht nur an der Schnittstelle zwischen Neurowissenschaften und Immunologie, sondern auch zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung.

#### FORSCHUNG ÜBER DIE MOLEKULARE WIRKUNG VON MEDIKAMENTEN ZUR BEHANDLUNG DER MS

Die derzeit erfolgreichste Therapie der MS beruht auf dem Einsatz von Interferon- $\beta$ , ergänzt durch stoßförmige Glucocorticoidgaben im akuten Schub, die durch das Zellwachstum hemmende und das Immunsystem unterdrückende Medikamente wie Mitoxantron (Novantron) oder Cyclophosphamid (Endoxan) eskaliert werden kann. Der genaue Wirkmechanismus der drei bisher zur Behandlung der MS zugelassenen Interferon- $\beta$ -Präparate (Betaferon, Avonex und Rebif) ist unbekannt, vermutet wird aber ein Entgegenwirken der durch den Botenstoff Interferon- $\gamma$  vermittelten Entzündungsförderung /13/. Zugrunde liegen hier vermutlich verschiedene Mechanismen, z. B. eine vermehrte Produktion und Ausschüttung entzündungshemmender Botenstoffe, eine Hemmung der Vermehrung von T-Zellen, eine Störung der Antigenpräsentation über eine verminderte Expression von MHC-II auf antigenpräsentierenden Zellen und eine Beeinflussung von Faktoren, die für die Einwanderung von T-Zellen in das ZNS wichtig sind, z. B. Adhäsionsmoleküle und Matrixmetalloproteinasen.

Im Zusammenhang mit der MS untersucht meine Gruppe in enger Kooperation mit Prof. Dr. Frauke Zipp vom Institut für Neuroimmunologie an der Charité Berlin die molekularen Mechanismen der Wirkung von Medikamenten aus der Gruppe der Statine auf Zellen des Immunsystems. Statine sind in der klinischen Medizin bereits seit vielen Jahren als Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase bestens bekannt, und deren Verträglichkeit durch langjährigen Einsatz als Lipidsenker ist gut gesichert. Seit kurzem weiß man aber, dass Statine auch ausgeprägte und klinisch hochinteressante antientzündliche Eigen-

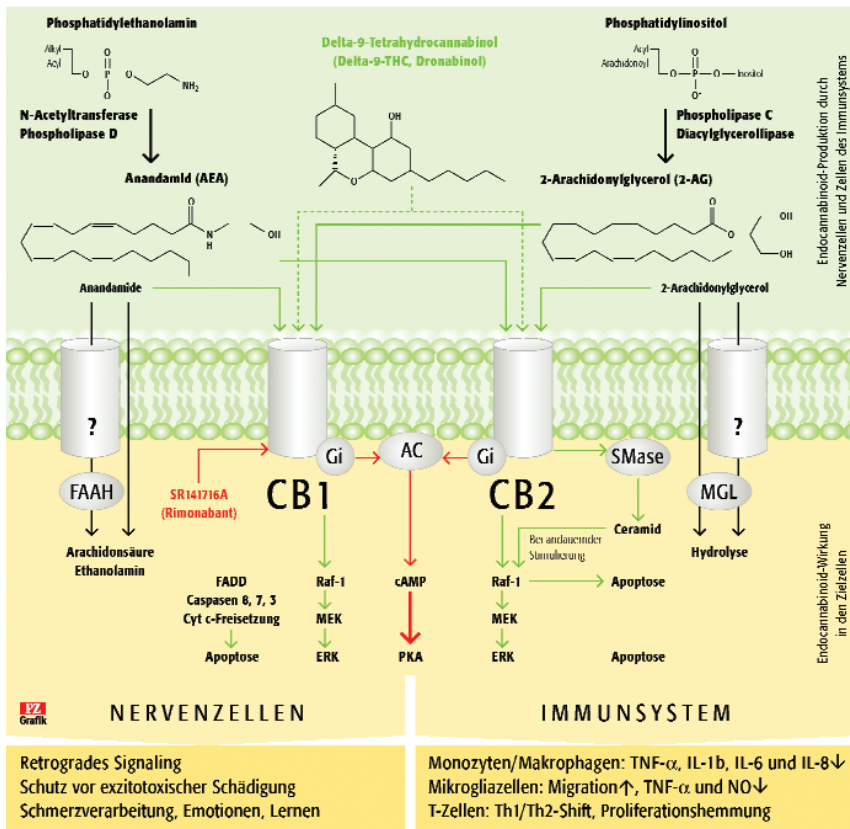


Abbildung 3

Das Endocannabinoidsystem: Nervenzellen und Zellen des Immunsystems synthetisieren das Endocannabinoid Anandamid (AEA) aus Phosphatidylethanolamin, und das Endocannabinoid 2-Arachidonylglycerol (2-AG) aus Phosphatidylinositol. Diese körpereigenen Cannabinoide sind volle Agonisten an den Cannabinoidrezeptoren  $CB_1$  und  $CB_2$ , während das von außen zuführbare Cannabinoid Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Delta-9-THC, Dronabinol) ein partieller Agonist an beiden Rezeptortypen ist.  $CB_1$ -Rezeptoren sind hauptsächlich auf Nervenzellen,  $CB_2$ -Rezeptoren auf Zellen des Immunsystems lokalisiert. SR141716A (Rimonabant) ist ein spezifischer Antagonist an  $CB_1$ -Rezeptoren. AEA und 2-AG werden von Nervenzellen und Zellen des Immunsystems rapide aufgenommen und abgebaut. Die Stimulation beider Rezeptortypen führt zur Hemmung der Adenylatcyclase (AC) über inhibitorische G-Proteine (Gi) und damit einen Abfall von cAMP und zur Inaktivierung der Proteinkinase A (PKA). Andere Signalprozesse, wie z. B. über MAPK (mitogen activated protein kinases), werden aktiviert (Raf-1/MEK/ERK-Signalweg). Eine andauernde Stimulation von Cannabinoidrezeptoren kann die Zelle auch über die Freisetzung von Ceramid durch die Sphingomyelinase (SMase) oder den FADD (Fas-associated death domain)-Caspase-Weg in den apoptotischen Zelltod treiben.

schaften besitzen /14/ und daher neue und attraktive Kandidaten zur Behandlung von entzündlichen Krankheiten im ZNS darstellen. Im Rahmen dieser gemeinsamen Projekte mit Prof. Zipp wurde entdeckt, dass Statine in antigenspezifischen T-Zellen zu einer Nichtreaktivität gegenüber wiederholter Stimulation führen (Anergie). Als zugrunde liegender Mechanismus wurde eine starke und anhaltende spezifische Aktivierung des signalübertragenden Proteins erk-1 und die Hemmung des Abbaus des zellzykluskontrollierenden Proteins p27<sup>kip1</sup> identifiziert /15/. Statine verhindern im EAE-Tiermodell ein Krankheitsrezidiv auch bei therapeutischer Anwendung, also bei Gabe bereits nach Auftreten der Erkrankung /16/. Darüber hinaus wirken Statine möglicherweise verstärkend zusammen mit

Interferon- $\beta$ 1b /17/, was ihre therapeutische Anwendung bei der MS besonders interessant macht. Derzeit wird die Wirksamkeit dieser Medikamente bei der MS in Phase-II-Studien untersucht.

Da außer Kontrolle geratene Immunreaktionen wesentlich für das Krankheitsbild der MS und anderer entzündlicher Nervenzellschädigungen sind, ist das Verständnis von Kontrollmechanismen des Immunsystems im ZNS von grundlegender Bedeutung. Einen dieser Kontrollmechanismen scheint auch das Endocannabinoidsystem darzustellen, das derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen der Magdeburger Arbeitsgruppe ist.

### DAS ENDOCANNABINOIDSYSTEM: EIN NEUES KONTROLLSYSTEM FÜR IMMUNREAKTIONEN IM ZNS

Das Endocannabinoidsystem, bestehend aus Cannabinoidrezeptoren, ihren körpereigenen Bindungspartnern (Liganden), den Endocannabinoiden, sowie Enzymen für die Synthese und ihren Abbau, wurde vermutlich bereits in der Frühzeit der Artenentwicklung angelegt. Es wurde während der Evolution weitgehend bewahrt und ist an der Regulation vielfältiger Funktionen im Zentralnervensystem beteiligt. Eine Übersicht über dieses System zeigt die Abbildung 3. In den letzten Jahren wurde darüber hinaus eine weitere wichtige Rolle von Endocannabinoiden bei der Zell-Zell-Kommunikation im Immunsystem erkannt, wodurch sich ganz neue therapeutische Optionen eröffnen könnten. Medikamente zum Eingriff in das Endocannabinoidsystem sind derzeit in präklinischen und ersten klinischen Entwicklungsphasen und werden in Zukunft vielleicht sehr wirksame Substanzen zur immunmodulatorischen Therapie darstellen.

Wie bei vielen Medikamenten, die ihren Ursprung in Pflanzenwirkstoffen haben, reicht der Gebrauch von Marijuana (Cannabis) aus medizinischer Indikation geschichtlich sehr weit zurück und beginnt mit ersten Aufzeichnungen über seinen Gebrauch im antiken China, wo es zur Therapie von Fieber und Konzentrationsstörungen eingesetzt wurde. Nach Europa eingeführt durch die Truppen Napoleon Bonapartes aus Ägypten, wurde es von der europäischen Medizin aufgegriffen und hier im 19. Jahrhundert häufig ärztlich verschrieben. Die Entdeckung, Klonierung und Lokalisation von Cannabinoidrezeptoren und die Identifikation ihrer körpereigenen Bindungspartner, der endogenen Cannabinoide, haben in den letzten Jahren des 20. Jahrhunderts das Tor zur systematischen biomedizinischen Erforschung des Cannabinoidsystems weit aufgestoßen und neue Perspektiven der medizinischen Nutzung eröffnet. Die Forschung der letzten Jahre hat deutlich werden lassen, dass das Endocannabinoidsystem wahrscheinlich ein fundamentales Regulationssystem im Nerven- und Immunsystem darstellt, dessen



Funktion eng mit physiologischen und pathologischen Prozessen verknüpft ist und das somit in Zukunft ein lohnendes Ziel für therapeutische Eingriffe darstellen könnte /18/.

#### ENDOCANNABINOIDE UND IHRE REZEPTOREN

Bisher wurden zwei Cannabinoidrezeptoren identifiziert, der hauptsächlich auf Nervenzellen lokalisierte  $CB_1$ -Rezeptor /19/ und der hauptsächlich auf Zellen des Immunsystems zu findende  $CB_2$ -Rezeptor /20/, der auf Mikrogliazellen, Monozyten/Makrophagen und T-Zellen angetroffen werden kann. Cannabinoidrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die auf der einen Seite signalübertragende Prozesse aktivieren können (z. B. die MAP Kinasen, mitogen activated protein kinases) und auf der anderen Seite hemmen können (z. B. durch  $G_{i/o}$ -Proteine vermittelte Hemmung der Adenylatcyclase-aktivität) /21/. Im Immunsystem wirken  $CB_2$ -Rezeptoren grundsätzlich hemmend /22/. Dadurch kommt es durch Endocannabinoide zur Unterdrückung der entzündungsfördernden Botenstoffe TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6. Auf Ebene der Signalübertragung hemmen aktivierte  $CB_2$ -Rezeptoren über ihren Effekt auf die Adenylatcyclase die Proteinkinase A und die Transkriptionsfaktoren NF-AT und AP-1.

Die Fähigkeit zur Produktion wie auch zum Abbau von Endocannabinoiden ist in vielen Zelltypen vorhanden, darunter besonders in den Zellen des Immunsystems /23/. Hier ist bekannt, dass Mediatoren des Zellschadens als „Alarmsignal“ die Endocannabinoidproduktion rapide ankurbeln /24/. Endocannabinoide werden vom Körper durch Spaltung von Vorstufenmolekülen aus Fetten der Zellmembran hergestellt /25/, wobei durch Spaltung von N-arachidonoyl-phosphatidylethanolamin durch Phospholipase D das Anandamid (AEA) und durch Spaltung von Diacylglycerol durch Diacylglycerollipase das 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) entsteht. Der Abbau des Endocannabinoids AEA wird durch das Enzym Fettsäureamidhydrolase (FAAH) und des Endocannabinoids 2-AG durch das Enzym Monoglyceridlipase (MGL) vermittelt.

In den Nervenzellen des für Lernen, Gedächtnis und Emotionen wichtigen Hippocampus und in denen des Kleinhirns, das u. a. für die motorische Steuerung zuständig ist, sind Endocannabinoide wahrscheinlich am sogenannten retrograden Signalling beteiligt, d. h. sie vermitteln eine Art „Rückantwort“ innerhalb der Nervenzellkommunikation. Diese „Rückantwort“ spielt eine wichtige Rolle bei Lernprozessen /25/ und schützt auch generell vor einer schädigenden Übererregung der Nervenzellen /26/. Wir fanden, dass diese Endocannabinoide im Immunsystem des ZNS kontrollierend und limitierend wirken und eine gewebeschädliche Überaktivierung von Mikrogliazellen verhindern können. In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die Aktivität des Endo-

cannabinoidsystems im gesunden ZNS das Immunsystem in Schach hält, und einen neuen molekularen Mechanismus aufklären, durch den Endocannabinoide eine gefährliche Überaktivierung von Mikrogliazellen unter Schadensbedingungen verhindern /27/.

#### PFLANZLICHE UND SYNTHETISCHE CANNABINOIDE IM EINSATZ ZUR KONTROLLE VON IMMUNREAKTIONEN IM ZNS

Daher kann vermutet werden, dass die unter Entzündungsbedingungen produzierten Endocannabinoide lokal eine hemmende Funktion haben, also das Immunsystem des ZNS im Rahmen schützender Immunität kontrollieren und eine Überaktivierung verhindern /28/. Diese neu erkannte Rolle des Endocannabinoidsystems im Immunsystem des ZNS eröffnet die prinzipielle Möglichkeit einer therapeutischen Intervention. Neben Cannabis pflanzlicher Herkunft (Abb. 4) als einem Gemisch von etwa 60 verschiedenen natürlichen Cannabinoiden stehen dabei Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC, Dronabinol) und das synthetische THC-Analogon Dibenzopyran (Nabilone) zur Verfügung, die in den USA, Kanada und Großbritannien zugelassen sind. Da diese Substanzen sowohl an  $CB_1$ , als auch an



Abbildung 4:  
Hanf ist eine der ältesten Kulturpflanzen der Menschheit. Die weibliche Pflanze bildet 60 verschiedene natürliche Cannabinoiden, darunter das Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC).

$CB_2$ -Rezeptoren wirken, sind sie grundsätzlich nicht sehr spezifisch, und da sie zusätzlich auch nur partielle Agonisten sind und daher mit den körpereigenen Cannabinoiden wechselwirken, ist ihre Wirkung auch schlecht steuerbar. Grundsätzlich ist das Endocannabinoidsystem ein lokal wirksames Regulationssystem im Nerven- und Immunsystem, welches durch Cannabinoidzufuhr von außen möglicherweise entweder gar nicht erreicht oder sogar im unerwünschten Sinne moduliert wird. Auf der anderen Seite aber konnte am Tiermodell der EAE /29, 30/ und der Colitis ulcerosa eine Beteiligung des Endocannabinoidsystems in der Krankheitsentstehung klar belegt werden. Diese Ergebnisse

machen Hoffnung auf die Wirksamkeit von Medikamenten, die bei entzündlichen Schadensprozessen im ZNS und außerhalb in das Endocannabinoidsystem eingreifen sollen.

Die Funktion und Signalübertragung des Endocannabinoidsystems wird in meiner Arbeitsgruppe im Monozyten-Makrophagen-System, in Mikrogliazellen und in T-Zellen in enger Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern aus Magdeburg, HS-Doz. Dr. Regine Schneider-Stock und Prof. Dr. Albert Roessner aus dem Institut für Pathologie und Prof. Dr. Burkhard Schraven aus dem Institut für Immunologie, aus Hannover, Prof.

Dr. Ralf Hass, aus Berlin, Prof. Dr. Robert Nitsch und Prof. Dr. Frauke Zipp, und aus Seattle, Dr. Anke

Witting vom Department of Pharmacology, University of Washington, untersucht. Im Vordergrund steht dessen Rolle bei der Entstehung und Therapie von Entzündungsprozessen. Neben der Untersuchung der beteiligten Signalprozesse ist von klinischer Seite die Untersuchung des Endocannabinoidsystems bei entzündlichen Nervenzellschädigungen und bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein besonderer Schwerpunkt.

Bei der Untersuchung der Schadensmechanismen im ZNS besteht eine enge Kooperation mit neuroimmunologischen Forschungseinrichtungen an der Charité Berlin. Bei der Untersuchung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gibt es eine enge Anbindung an das Institut für Pathologie in Magdeburg, HS-Doz. Dr. Regine Schneider-Stock und Prof. Dr. Albert Roessner, wo insbesondere die Colitis ulcerosa ein ausgewiesener Forschungsschwerpunkt ist.

**ENTZÜNDUNGSHEMMENDE UND NERVENZELLSCHÜTZENDE WIRKSTOFFE PFLANZLICHER HERKUNFT**

Die Cannabispflanze enthält also Wirkstoffe, die in das Endocannabinoidsystem eingreifen und dadurch Entzündungsprozesse unterdrücken können. Die medizinische Wirksamkeit dieser Pflanze war schon Jahrhunderte vor der Entdeckung der zugrunde liegenden molekularen und zellulären Wirkmechanismen bekannt. Auf der anderen Seite existieren für viele neu aufgedeckte molekulare Zusammenhänge in der Entstehung der MS noch keine Medikamente. Daher wird auch hier am Beispiel der MS deutlich, wie sinnvoll es ist, auf der Suche nach neuen therapeutischen Möglichkeiten Grundlagenforschung mit empirischer angewandter Forschung zu verbinden. Cannabinoide wurden zuerst in Pflanzen entdeckt und aus ihnen isoliert. Pflanzen und ihre Inhaltsstoffe werden schon über viele Jahrhunderte zu medizinischen Zwecken verwendet und haben in der Vergangenheit zur Identifikation einer Reihe hochpotenter antientzündlicher Wirkstoffe geführt, angefangen von der Acetylsalicylsäure aus der Silberweide *salix alba* bis hin

zu modernen Immunsuppressiva, wie dem Cyclosporin aus dem Bodenschwamm *Tolypocladium inflatum*, dem Tacrolimus aus *Streptomyces tsukubaensis* und dem Rapamycin aus *Streptomyces hygroscopicus* von der Osterinsel im Pazifischen Ozean. Hierbei bieten Pflanzen aus dem tropischen Regenwald aufgrund der enormen Biodiversität und hohen Konzentration und Vielfältigkeit sekundärer Metabolite eine besonders vielversprechende Quelle neuer Wirkstoffe.

Es ist also sehr nahe liegend und geradezu zwingend, die Suche nach neuen entzündungshemmenden und nervenzellschützenden Wirkstoffen im Pflanzenreich zu beginnen und dabei einen sinnvollen und erfolgversprechenden Ausgangspunkt zu finden, der an die Arbeiten anderer Disziplinen anknüpft und diese in die Biowissenschaften hinein fortführen kann. Diese Gedanken lagen der Entwicklung eines Forschungsprojektes zugrunde, das die Identifikation und Untersuchung antientzündlicher und nervenzellschützender Wirkstoffe aus Pflanzen des tropischen Regenwaldes zum Ziel hat. Zur Planung und Vorbereitung dieses Projektes fanden im Sommer 2002 erste Arbeitstreffen in Kuala Lumpur, Malaysia, statt. Wesentliche Gründe, Kooperationspartner in Malaysia zu suchen, waren

- 1.) die durch ausgedehnte Feldstudien gute Dokumentation der traditionellen jahrhundertalten Nutzung von Medizinpflanzen durch die einheimische Bevölkerung,
- 2.) der Schutz großer Gebiete des tropischen Regenwaldes durch Naturschutzgebiete mit streng reglementiertem Zugang und
- 3.) eine relative politische Stabilität, auf der internationale Kooperationen wachsen können.

Nach mehreren Arbeitstreffen in Kuala Lumpur entwickelten wir zusammen mit unseren malaysischen Partnern ein Forschungsprogramm, das von dem Screening ausgewählter Pflanzenextrakte (nach ihrer Verwendung in der traditionellen Medizin) auf nervenzellschützende oder entzündungshemmende Effekte in Zellkultursystemen und dem Wirksamkeitsnachweis in lebenden Gewebekulturen bis hin zur Untersuchung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen auf intrazellulärer Ebene und zur Bioassay-gestützten Isolierung und Identifizierung der verantwortlichen Wirkstoffe reicht.

**ENTZÜNDUNGSHEMMUNG DURCH EINE NAHRUNGSPFLANZE DES NASHORNVOGELS?**

Im Verlauf dieser Arbeit wurden mehrere Pflanzen identifiziert, deren Extrakte vielversprechende Wirkungen auf das Immunsystem des ZNS erwarten lassen. So fanden wir beispielsweise, dass der Extrakt der Pflanze *Knema laurina* (Abb. 5) eine entzündliche Schädigung von Neuronen durch Mikrogliazellen in lebendem Hirngewebe verhindern kann, ohne selbst toxisch zu wirken. Auf intrazellulärer Ebene liegt dieser Wirkung die Hemmung eines zentralen Mechanismus zugrunde, der im Normalfall diese Mikro-



Abbildung 5 Die Pflanze *Knema laurina* (Black wild nutmeg, Huru tangkalak, Penarahan samak) aus der Familie der Myristicaceae, heimisch in Malaysia, Indonesien und Thailand, Nahrung des Nashornvogels, könnte Wirkstoffe enthalten, die entzündungshemmend und neuroprotektiv in Schadensereignisse des ZNS eingreifen.



gliazellen aktiviert. Der Extrakt hemmt die Phosphorylierung des Proteins I $\kappa$ B, wodurch die Verschiebung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B in den Zellkern, also zum Ort seiner Wirksamkeit, verhindert wird und damit die Expression entzündungsassoziierter NF- $\kappa$ B-regulierter Gene. Unter diesen an ihrer Expression gehemmten Genen ist das der iNOS, eines Proteins, das in aktivierten Mikrogliazellen das überaus toxische Stickstoffmonoxidradikale (NO) produziert. In Anwesenheit des Pflanzenextraktes funktioniert diese NO-Freisetzung nicht mehr, und der entzündliche Nervenzellschaden nimmt ab. *Knema laurina* ist eine Pflanze aus der Gattung der Myristicaceae. Sie ist in den tropischen Regenwäldern Malaysias, Indonesiens und Thailands zu finden und gehört interessanterweise zu den Hauptnahrungspflanzen des Nashornvogels. *Knema laurina* ist reich an Steroiden und Triperenen. Die zugrunde liegenden Wirkstoffe sind aber noch unbekannt.

#### **PERSPEKTIVEN EINER REGIONALEN VERKNÜPFUNG BIOTECHNOLOGISCHER WIRKSTOFFFORSCHUNG MIT NEUROIMMUNOLOGISCHER GRUNDLAGENFORSCHUNG**

Das wissenschaftliche Umfeld für die Entwicklung einer molekular und experimentell ausgerichteten neuroimmunologischen Forschung ist in Magdeburg geradezu ideal. Hier kann die Neuroimmunologie auf der Basis der sehr erfolgreich etablierten Fakultätsschwerpunkte Neurowissenschaften und Immunologie eine Brückenfunktion einnehmen und zur Vernetzung beider Forschungsschwerpunkte beitragen. Das vor kurzem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bewilligte neue Magdeburger Graduiertenkolleg „Zell-Zell-Kommunikation im Nerven- und Immunsystem“ (DFG-GRK 1167) war ein wichtiger Schritt in diese Richtung. Die Gründung eines interdisziplinären Forschungsverbundes „Physiologie und Pathophysiologie signalübertragender Netzwerke im Immun- und Nervensystem“ im Rahmen der Exzellenzinitiative des Landes mit Prof. Burkhard Schraven als Sprecher und mir als Co-Sprecher mit insgesamt zwölf miteinander vernetzten Projekten aus Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät und des Leibniz-Instituts für Neurobiologie (IfN) Magdeburg ist eine weitere Initiative, beide Schwerpunkte stärkend und strukturbildend zusammenzuführen. Hier soll die Aufklärung von molekularen und signalübertragenden Mechanismen die Grundlage zur

Entwicklung neuer therapeutischer Ansatzpunkte darstellen. Neben der molekularen und zellulären Untersuchung von Entzündungsmechanismen im ZNS eröffnen die Verfahren und vorhandenen technischen Möglichkeiten der modernen Bildgebung Einblicke in systemische und funktionelle Prozesse, die direkt am Hirn des lebenden Menschen gewonnen werden können. Auf diesem Gebiet ist Magdeburg europaweit führend. Hier könnten einzigartige Einblicke in die systemische Pathophysiologie bei Entzündungsprozessen des ZNS im Zusammenhang mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen möglich werden, bis hin zur Therapieüberwachung und -kontrolle. Neben der Grundlagenforschung vertritt die Neuroimmunologie in Magdeburg auch das Ziel einer anwendungsorientierten Forschung zur Identifikation und Entwicklung neuer Wirkstoffe zum Eingriff in Entzündungsprozesse des ZNS. Hier ergaben sich neben lokalen Einrichtungen der angewandten neurowissenschaftlichen Forschung, wie dem Forschungsinstitut für angewandte Neurowissenschaften (FAN) in Magdeburg, Prof. Dr. Klaus Reymann, vor allem im Bereich der Biotechnologie in Halle ganz ausgezeichnete Anknüpfungs- und Kooperationsmöglichkeiten. Die seit gut einem Jahr bestehende Kooperation mit dem Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle, Prof. Dr. Ludger Wessjohann, wird im Forschungsverbund „Natural Products Based Drug Discovery and Development“ des Chinesisch-Deutschen Biotechnologienetzwerks fortgesetzt, der vom Biotechnologiekonsortium der Leibniz-Gemeinschaft und vom Chinesischen Biotechnologiekonsortium getragen wird. Die sich sehr schnell und erfolgreich entwickelnden Partnerschaften der Magdeburger Neuroimmunologie mit Einrichtungen der neurowissenschaftlichen und biotechnologischen Forschungsschwerpunkte machen exemplarisch deutlich, dass das Land Sachsen-Anhalt eine sehr gut entwickelte Forschungsinfrastruktur besitzt, die durch Zusammenarbeit noch mehr Kräfte als bisher freisetzen kann. In der heutigen spezialisierten Wissenschaft beherrscht niemand mehr alle Methoden gleichzeitig, und niemand kann alle zum Fortschritt führenden Ideen allein entwickeln. *Zusammenarbeit und soziale Kompetenz* sind daher bereits jetzt der Schlüssel zur Exzellenz in der modernen Biowissenschaft und werden es zukünftig immer mehr werden. Diese Exzellenz wird in Zukunft immer weniger von Einzelpersonen, sondern nur von Netzwerken realisiert werden können.

## Literatur

- /1/ Schwartz, M. and Cohen, I.R. 2000. Autoimmunity can benefit self-maintenance. *Immunol Today* 21: 265-268
- /2/ Schwartz, M., Moalem, G., Leibowitz-Amit, R. and Cohen, I.R. 1999. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. *Trends Neurosci.* 22: 295-299
- /3/ Moalem, G., Leibowitz-Amit, R., Yoles, E., Mor, F., Cohen, I.R. and Schwartz, M. 1999. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med.* 5: 49-55
- /4/ Kipnis, J., Yoles, E., Schori, H., Hauben, E., Shaked, I. and Schwartz, M. 2005. Protective autoimmunity: interferon-gamma enables microglia to remove glutamate without evoking inflammatory mediators. *J Neurochem.* 92: 997-1009
- /5/ Dirnagl, U., Iadecola, C. and Moskowitz, M.A. 1999. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 22: 391-397
- /6/ Ullrich, O. and Zipp, F. 2004. Multiple Sklerose: Neue Aspekte der Immunpathogenese (Review und Titelthema). *Pharmazeutische Zeitschrift* 149: 16-23
- /7/ Kobelt, G., Lindgren, P., Smala, A. et al. 2001. Costs and Quality of Life in Multiple Sclerosis. An observational study in Germany. *Health Economic in Prevention and Care* 2: 60-68
- /8/ Babbe, H., Roers, A., Waisman, A. et al. 2000. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J. Exp. Med.* 192: 393-404
- /9/ Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., et al. 1998. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 338: 278-285
- /10/ Prineas, J.W., Kwon, E.E., Cho, E.S., et al. 2001. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50: 646-657
- /11/ Diestel, A., Aktas, O., Hackel, D., Aktas, O., Raine, C.S., Zipp, F., Nitsch, R. and Ullrich, O. 2003. Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: A link between demyelination and neuronal damage. *J. Exp. Med.* 198: 1729-1740
- /12/ Ullrich, O., Diestel, A., Eyüplü, I.Y. and Nitsch, R. 2001. Regulation of microglial expression of integrins by poly(ADP-ribose)polymerase-1. *Nature Cell Biol.* 3: 1035-1042
- /13/ Hartung, H.P. and Kieseier, P. Targets for therapeutic action of interferon-beta in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 40 (1996) 824-825 (1996)
- /14/ Kwak, B., Multhaupt, F., Myit, S. et al. 2000. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat. Med.* 6: 1399-1402
- /15/ Waiczies, S., Prozorovski, T., Infante-Duarte, C., Aktas, O., Ullrich, O. and Zipp, F. 2005. Atorvastatin induces T cell anergy via phosphorylation of the extracellular signal-related kinase 1 (Erk1). *J. Immunol.* 174, 5630-5635
- /16/ Aktas, O., Waiczies, S., Smorodchenko, A. et al. 2003. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin. *J. Exp. Med.* 197: 725-733
- /17/ Neuhaus, O., Farina, C., Yassouridis, A. et al. 2000. Multiple sclerosis : comparison of copolymer-1-reactive T cell lines from treated and untreated subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 7452-7457
- /18/ Ullrich, O. and Schneider-Stock R. 2005. Endocannabinoide können mehr: Neue Funktionen im Immunsystem und in der Tumorthherapie (Review und Titelthema) 2005. *Pharmazeutische Zeitschrift* 150: 16-22
- /19/ Matsuda, L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J. et al. 1990. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346: 561-564
- /20/ Munro, S., Thomas, K.L. and Abu-Shaar, M. 1993 Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61-65
- /21/ Felder, C.C., Joyce, K.E., Briley, E.M. et al. 1995. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Mol. Pharmacol.* 48: 443-450
- /22/ Walter, L. and Stella, N. 2004. Cannabinoids and neuroinflammation. *Br. J. Pharmacol.* 141: 775-785
- /23/ DiMarzo, V., Bisogno, T., de Petrocellis, L. et al. 1999. Biosynthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in circulating and tumoral macrophages. *Eur. J. Biochem.* 264: 258-267
- /24/ Walter, L., Franklin, A., Witting, A. et al. 2003 Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J. Neurosci.* 23: 1398-1405
- /25/ Piomelli, D. 2003 The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat. Rev. Neurosci.* 4: 873-884
- /26/ Marsicano, G., Goodenough, S., Monory, K. et al. 2003. CB<sub>1</sub> Cannabinoid Receptors and On-Demand Defense Against Excitotoxicity. *Science* 302: 84-88
- /27/ Eljaschewitsch, E., Witting, A., Mawrin, C., Lee, T., Schmidt, P., Wolf, S., Hoertnagl, H., Schneider-Stock, R., Nitsch, R., Ullrich, O. 2006. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron* 49, 67-79
- /28/ Ullrich, O. and Schneider-Stock, R. 2005. Endogenous cannabinoids – a local message in and between the nervous and immune system. *Signal Transduction* 5, 19-27
- /29/ Baker, D., Pryce, G., Croxford, J.L. et al. 2000. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 404: 84-87
- /30/ Pryce, G., Ahmed, Z., Hankey, D.J. et al. 2003. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 126: 2191-2202
- /31/ Massa, F., Marsicano, G., Hermann, H. et al. 2004. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest.* 113: 1202-1209



### Prof. Dr. Dr. Oliver Ullrich,

wurde am 09.07.1970 in Berlin geboren, studierte von 1989-1996 Medizin und 1990-1994 Biochemie an der Freien Universität Berlin und promovierte anschließend zum Dr. med. an der Humboldt-

Universität zu Berlin. 1998 promovierte er als Fellow der Ernst-Schering-Research-Foundation zum Dr. rer. nat. an der Freien Universität Berlin. 1998-2000 arbeitete er als Postdoc und 2000-2003 als Arbeitsgruppenleiter am Institut für Zell- und Neurobiologie, Zentrum für Anatomie der Charité Berlin, und habilitierte sich 2002 für die Fächer Anatomie und Zellbiologie. Seit 2003 ist er Professor für Molekulare Immunologie, Schwerpunkt Neuroimmunologie, und stellvertretender Direktor des Instituts für Immunologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. 2002 wurde er mit dem Wolfgang-Bargmann-Preis der Anatomischen Gesellschaft und in den Jahren 2000, 2001 und 2003 dreimal mit dem Karl-Asmund-Rudolphi-Preis als bester Lehrender der Charité ausgezeichnet. 2004 erhielt er den Forschungspreis des Landes Sachsen-Anhalt.