

Frankfurt am Main, den 27. Januar 2021

Sperrfrist: 27. Januar 2021, 10:00 Uhr

Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreises 2021 an Professorin Dr. Elvira Mass

Dirigenten aus dem Dottersack

Immunzellen aus dem Dottersack helfen dem frühen Embryo bei der korrekten Entwicklung seiner Organe.

Nach der Befruchtung einer Eizelle muss bei der weiteren Entwicklung des Embryos jeder Schritt sitzen. Wohin kommt der Kopf, wohin die Beine? Herz, Lunge, Leber und die anderen Organe müssen richtig angelegt werden, die Zellen dürfen nicht aus der Reihe tanzen und Fehler müssen sofort korrigiert werden. Die diesjährige Nachwuchspreisträgerin Professorin Elvira Mass hat gezeigt, dass diese Mission von spezialisierten Immunzellen aus dem Dottersack des frühen Embryos begleitet wird, den sogenannten Makrophagen. Wie Ordnungshüter treten sie in Aktion, wenn in den Organanlagen nicht alles nach Plan verläuft und tragen auch später zur Organengesundheit bei. Schwächeln die Gewebe-Makrophagen, drohen fatale Konsequenzen.

Meistens erweitern neue Forschungsergebnisse das bestehende Wissen, manchmal stellen sie es aber auch auf den Kopf. Die Entwicklungsbiologin Elvira Mass vom Life and Medical Sciences-Institut (LIMES) in Bonn gehört zu denjenigen, die bestehendes Wissen auf den Kopf gestellt haben. Die Nachwuchspreisträgerin hat die Regeln der Organentwicklung im frühen Maus-Embryo neu vermessen und den Makrophagen aus dem Dottersack eine tragende Rolle zugewiesen. Bis dahin waren die Wissenschaftler fest davon überzeugt, dass die Gewebe-Makrophagen ausschließlich aus dem Knochenmark stammen, aus dem auch das Blut erneuert wird. Mass hat gezeigt, dass auch der Dottersack ein wichtiger Ursprungsort ist und dass die

Gewebe-Makrophagen aus dem Dottersack lebenslang zur Gesunderhaltung der Organe beitragen – oder ihnen schaden, wenn sie versagen. Der Dottersack ernährt den Embryo bis zur Ausbildung der Plazenta und wird dann abgebaut.

Mehr als eine Putztruppe

Makrophagen gehören zum angeborenem Immunsystem der Säugetiere. Sie sind Teil eines permanent aktiven Überwachungssystems, das den Körper wie ein Radar ständig nach Bedrohungen durchforstet. Wird das angeborene Immunsystem fündig, schlägt es Alarm und ruft das spezialisierte Immunsystem mit seinen maßgeschneiderten Antikörpern und Killerzellen auf den Plan. Makrophagen arbeiten als Putztruppe des angeborenem Immunsystems, die alles beseitigt, was nicht an Ort und Stelle gehört. Allerdings sind sie mehr als reine Fresszellen. Makrophagen produzieren auch Botenstoffe und schaffen Nährstoffe herbei. Damit sorgen sie dafür, dass nicht nur aufgeräumt wird, sondern auch Neues entsteht. Jedes Organ hat sein eigenes Set an Gewebe-Makrophagen. Im Gehirn heißen diese Zellen Mikroglia, in der Leber Kupffer-Zellen und in der Haut Langerhans-Zellen, um nur drei Beispiele zu nennen.

Mass hat für Maus-Embryonen einen regelrechten Atlas mit den Wanderungsbewegungen der Vorläuferzellen aus dem Dottersack erstellt. Dabei wurde deutlich, dass diese Vorläuferzellen auf dem Weg zu den Organanlagen noch keine ausgereiften Gewebe-Makrophagen sind, sondern erst vor Ort ihre endgültige Bestimmung erlangen. In den Organanlagen bilden sie dann ein dreidimensionales Netzwerk, in das die organspezifischen Zellen nach und nach einsortiert werden, bis dass das Organ ausgereift ist. Allerdings begleiten sie diesen Prozess auch durch ihre anderen Funktionen.

Wenn die Gewebe-Makrophagen derart wichtig für die Entwicklung und Gesunderhaltung eines Organs sind, drängt sich die Frage auf, was passiert, wenn die Vorläuferzellen im Dottersack mutiert oder in besonderer Weise geprägt worden sind. Bei der Beantwortung dieser Frage kam Mass ein Befund aus der Medizin zur Hilfe. Es gibt Tumore, bei denen sich die Gewebe-Makrophagen unkontrolliert vermehren. Diese sogenannten Histiozytome weisen oft eine spezifische Mutation auf. Mass hat diese Mutation bei Mäusen in die Vorläuferzellen des Dottersacks geschleust und verfolgt, wie sich die Tiere entwickelten. Konsequenzen zeigten sich vor allem bei den Mikroglia-Zellen. Sie wurden funktionell nachlässiger und begannen, benachbarte Neurone zu beseitigen. Früher oder später zeigten alle Tiere Schäden im Gehirn, die schließlich zu einer Lähmung führten. Auch Patienten mit einer Histiozytose entwickeln im Laufe ihrer Erkrankungen Anzeichen einer Neurodegeneration oder Bewegungsstörungen.

Neuer Ansatz gegen Neurodegeneration

„Diese Experimente beweisen, dass Makrophagen mit bestimmten Veränderungen zur Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen beitragen“, sagt Mass über ihre Ergebnisse. „Obwohl es nur Tierexperimente sind, müssen wir uns jetzt natürlich fragen, was diese Befunde für die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer Demenz oder Morbus Parkinson bedeuten“, so die Nachwuchspreisträgerin weiter. „Vielleicht tragen nicht nur die bekannten Ablagerungen zur Entstehung beider Krankheiten bei, sondern auch das Fehlverhalten der Mikroglia, dass durch eine Mutation in den Vorläuferzellen des Dottersacks entstanden ist oder durch eine spezielle, funktionell gleichartige unphysiologische epigenetische Prägung. Ich bin der festen Überzeugung, dass wir bei der Betrachtung der

Krankheitsentstehung viel stärker auf ein mögliches Fehlverhalten der Gewebe-Makrophagen achten müssen als bisher.“

Mass hat sich auch für die Rolle der Makrophagen in anderen Geweben interessiert – etwa für die der Osteoklasten im Knochen. In einem gesunden Knochen halten sich Knochenaufbau und Knochenabbau die Waage. Für den Knochenaufbau sind die sogenannten Osteoblasten zuständig, für den Knochenabbau die Osteoklasten. Mass konnte zeigen, dass ein Defekt im Wachstums- und Differenzierungsprogramm der Vorläuferzellen des Dottersacks dazu führt, dass keine funktionstüchtigen Osteoklasten entstehen. Dadurch gerät die Balance zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau durcheinander. Die Osteoblasten gewinnen die Oberhand und verhärten den Knochen.

Mäuse mit einem entsprechenden Defekt behelfen sich, indem sie nach der Geburt Unterstützung aus dem Knochenmark holen und von dort neue Makrophagen rekrutieren. Patienten mit einer Knochenverhärtung, einer sogenannten Osteopetrose, können das nicht, denn anders als bei den Mäusen, bei denen Mass den Defekt nur in die Vorläuferzellen des Dottersacks geschleust hat, ist bei den Patienten jede Zelle mutiert, auch die Zellen des Knochenmarks. Sie können daher keine Hilfe von dort erwarten. Allerdings könnte ihnen möglicherweise eine Bluttransfusion von gesunden Spendern helfen. Das wird vielleicht bald in einer klinischen Studie geprüft werden.

Was könnte den Makrophagen schaden

Mass wird in Zukunft auch untersuchen, welche Umweltfaktoren die epigenetische Prägung in den Vorläuferzellen des Dottersacks verändern und wie diese Veränderungen die Funktion der späteren Gewebe-Makrophagen beeinflussen. „Ich bin der festen Überzeugung, dass viele Erkrankungen ihre Ursache in solchen Prägungen und Veränderungen haben“, sagt Mass über ihr Forschungsvorhaben. Sie will zum Beispiel den Einfluss mütterlicher Fettleibigkeit bei Mäusen untersuchen. Mass hegt die Vermutung, dass die Nachkommenschaft übergewichtiger Mäuse eine Fettleber entwickeln, weil die Kupffer-Zellen in Mitleidenschaft gezogen worden sind. Mit finanzieller Förderung der Europäischen Union wird sie in den kommenden Jahren auch den Einfluss von Nanoplastik-Partikel aus der Umwelt auf Makrophagen untersuchen. Teilchen, die kleiner als 500 Nanometer sind, können die menschliche Plazenta passieren und wären damit auch in der Lage, der Fürsorge-Funktion dieser Immunzellen während der Entwicklung zu schaden.

Weitere Informationen

Alle Unterlagen der Pressemappe sowie Fotos von Frau Professorin Dr. Elvira Mass sind unter www.paul-ehrlich-stiftung.de zur Verwendung hinterlegt. Der Abdruck ist kostenfrei. Den ausführlichen Lebenslauf, ausgewählte Veröffentlichungen und die Publikationsliste erhalten Sie bei Dr. Hildegard Kaulen, Telefon: +49 (0) 6122/52718, E-Mail: h.k@kaulen-wissenschaft.de