



Pressemitteilung, 11. September 2017

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/news

Zwillingsstudie: Natürliche Darmflora kann Multiple Sklerose auslösen

Genetisch veränderte Mäuse liefern ersten Hinweis, dass menschliche
Darmbakterien Multiple Sklerose auslösen können

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Als Auslöser für die Krankheit, bei entsprechender genetischer Veranlagung, stehen seit einigen Jahren Bakterien der natürlichen Darmflora unter Verdacht. Hartmut Wekerle und Gurumoorthy Krishnamoorthy von den Max-Planck-Instituten (MPI) für Neurobiologie und für Biochemie konnten nun mit ihren Kollegen von der Ludwig-Maximilians-Universität München, dem MPI für Immunbiologie und Epigenetik und den Universitäten von California (San Francisco) und Münster erstmals zeigen, dass die Darmflora an MS erkrankter Patienten eine MS-ähnliche Krankheit im Tiermodell auslösen kann.

Bei Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS) greifen fehlgeleitete Zellen des Immunsystems körpereigene Zellen im Gehirn und Rückenmark an. Der von autoaggressiven T-Zellen ausgelöste Angriff schädigt die betroffenen Nervenzellen und führt zum Abbau ihrer Hüllschicht. Zellen sterben ab und Nervenreize werden nicht mehr korrekt weitergegeben.

Potentiell autoaggressive T-Zellen hat jeder Mensch, doch sind die Zellen in der Regel lebenslang im „Schlafzustand“. Bei manchen Menschen wird jedoch das pathogene Potential dieser Zellen geweckt – es kommt zum Ausbruch der MS. Den Grund für diese Aktivierung vermuten Wissenschaftler in einer Kombination aus Genetik und Umweltfaktoren. „Wir kennen mittlerweile mehr als 200 Gene, die den Menschen für eine MS-Erkrankung empfänglich machen“, erklärt Hartmut Wekerle, Hertie-Professor und Emeritus-Direktor am MPI für Neurobiologie. „Damit es zum Ausbruch kommt, braucht es jedoch einen Auslöser, der bisher im Umfeld von Infektionen gesucht wurde.“





Vor einigen Jahren fanden der Neuroimmunologe, zusammen mit seiner Mitarbeiterin Kerstin Berer und Gurumoorthy Krishnamoorthy, der mittlerweile eine eigenständige Forschungsgruppe am MPI für Biochemie leitet, dass dieser Auslöser vermutlich in der natürlichen Darmflora zu suchen ist. Mit weiteren Kollegen konnten die Forscher zeigen, dass Mikroorganismen im Darm genetisch veränderter, autoimmuner Mäuse T-Zellen aktivieren konnten, worauf die Tiere eine der menschlichen Erkrankung ähnliche Entzündung im Gehirn entwickelten.

Grundlagenforschung mit klinischem Bezug

Nachdem im Tierversuch gezeigt werden konnte, dass Darmbakterien die MS auslösen können, untersuchte und verglich eine Vielzahl von Studien die Zusammensetzung der Darmflora von gesunden und an MS erkrankten Menschen. „Die genetische Diversität dieser Menschen und ihrer Darmflora machte es jedoch sehr schwer, konkrete Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen“, so Wekerle. „Zudem sagt das Vorhandensein eines bestimmten Mikroorganismus bei MS-Patienten noch nichts darüber aus, ob dieser tatsächlich eine Funktion bei der Krankheitsentwicklung übernimmt. Das kann nur mit Hilfe von Tierversuchen geklärt werden.“ Diese Schwierigkeiten umgingen die Forscher nun in einem großen Kooperationsprojekt, in dem sie klinische Untersuchungen und Grundlagenforschung eng miteinander verknüpften.

Die Grundidee des Kooperationsprojekts war der Vergleich der Darmflora eineiiger Zwillingspaare. In seltenen Fällen haben MS-Patienten eineiige Zwillingsgeschwister, wobei in den meisten dieser Fälle dann nur ein Zwilling an MS erkrankt, während der andere gesund ist. Dies ist ein Hinweis dafür, dass bei der MS-Entstehung andere als nur genetische Faktoren wirksam sind. Im Rahmen des Kooperationsprojekts rekrutierten Lisa Ann Gerdes, Reinhard Hohlfeld und ihre Kollegen vom Institut für Klinische Neuroimmunologie der Universität München (LMU) deutschlandweit eine einzigartige Kohorte von mittlerweile mehr als 50 eineiigen Zwillingspaaren, bei denen jeweils ein Zwilling an MS erkrankt ist. Da jedes Zwillingspaar genetisch identisch ist, sollten sich auf diese Weise MS-relevante Unterschiede der Darmflora aufdecken lassen. Denn der Einfluss der menschlichen Gene auf die Darmflora kann bei den paarweisen Vergleichen vernachlässigt werden.

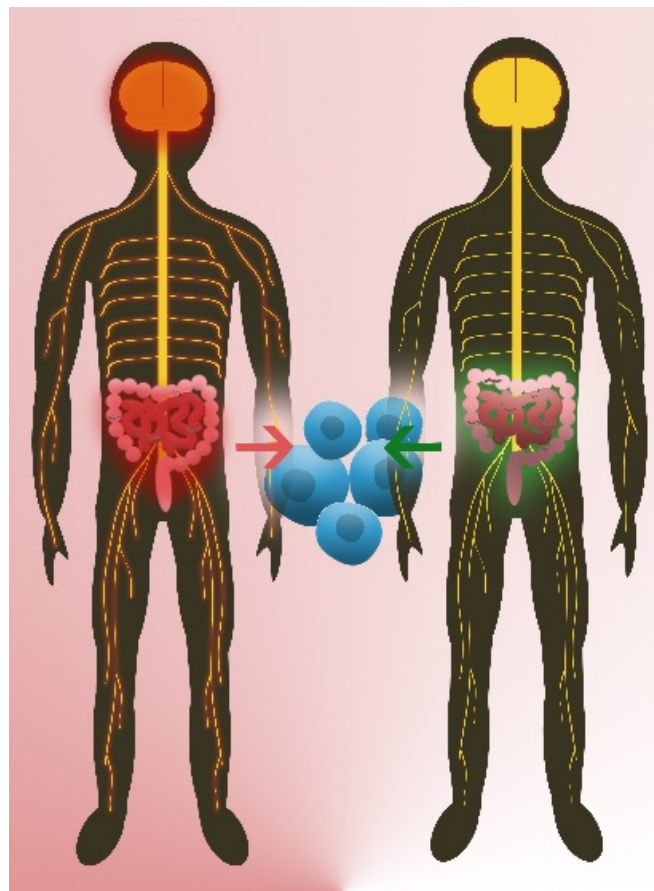
Beim Vergleich der Darmflora der Zwillinge zeigten einige interessante, wenn auch subtile Unterschiede. „Richtig spannend wurde es jedoch, als wir die keimfrei gehaltenen, genetisch veränderten Mäuse mit den jeweiligen menschlichen Mikrobiomen impften“, berichtet Guru Krishnamoorthy. Tiere, die Darmfloraprobe der MS-kranken Zwillinge bekamen, erkrankten zu fast hundert Prozent an der MS-ähnlichen Hirnentzündung. Die Untersuchungen bestätigten erstmals, dass Bestandteile der Darmflora von MS-Patienten eine funktionelle Rolle bei der T-Zellaktivierung spielen und somit ein Auslöser für die Multiple Sklerose beim Menschen sein können.





„Nun kommt es darauf an, die in Frage kommenden Mikroorganismen weiter einzugrenzen und zu untersuchen“, so Hartmut Wekerle. Der Mediziner gibt jedoch zu bedenken, dass sich die Untersuchungen sicher über Jahre hinwegziehen werden und nach wie vor offen ist, ob und welche Diagnose- und Therapieverfahren daraus entstehen können. Von der derzeit in den Medien diskutierten „Fäkaltransplantation“ von gesunden Menschen auf MS-Patienten als „schnelle Hilfe“ hält er allerdings nichts: „Da weiß man nie genau, was drin ist!“

[SM]



Bildunterschrift:

Zwillingsstudien zeigen, dass die natürliche Darmflora darauf Einfluss hat, ob ein Mensch an Multipler Sklerose erkrankt (links). Eine zentrale Rolle spielen hierbei T-Zellen (blau).



Originalpublikation:

K. Berer, L.A. Gerdes, E. Cekanaviciute, X. Jia, L. Xiao, C. Liu, L. Klotz, U. Stauffer, S.E. Baranzini, T. Kümpfel, R. Hohlfeld, G. Krishnamoorthy, H. Wekerle "Gut microbiota from Multiple Sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 11 September 2017

Kontakt:

Dr. Gurumoorthy Krishnamoorthy
Neuroinflammation und Mukosale Immunologie
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
E-Mail: guru@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/krishnamoorthy

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de





Über Rubén Fernández-Busnadiego

Rubén Fernández-Busnadiego studierte Physik an der Universidad Complutense de Madrid in Spanien. Nachdem er 2010 an der chemischen Fakultät der Technischen Universität in München promovierte, arbeitete er im Rahmen eines zweijährigen PostDoc Aufenthalts an der Yale University School of Medicine in New Haven, CT, USA. Seit 2013 ist er Projektgruppenleiter in der Abteilung Molekulare Strukturbiologie von Wolfgang Baumeister. Fernández-Busnadiego und sein Team erforschen die strukturelle Grundlage toxischer Proteinablagerungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. Mithilfe neuartiger Mikroskopietechniken werden ultrahohe Auflösungen erreicht. Fernández-Busnadiego wurde 2017 mit dem FEBS Anniversary Prize ausgezeichnet.

Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiologie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). (<http://biochem.mpg.de>)

Über ToPAG

Neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder die Huntington zeichnen sich durch toxische Proteinablagerungen in bestimmten Gehirnregionen aus. Wie genau diese Aggregate Nervenzellen schädigen und zu deren Absterben führen, erforscht das ToPAG (Toxic Protein AGgregation in neurodegeneration) Konsortium, ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern der beiden Max-Planck-Institute in Martinsried bei München. Wolfgang Baumeister, Ulrich Hartl und Matthias Mann, Direktoren am MPI für Biochemie, und Rüdiger Klein, Direktor am MPI für Neurobiologie, leiten dieses interdisziplinäre Forschungsprojekt. Sie kombinieren verschiedene Methoden der zellulären Biochemie, Proteomics und Kryo-Elektronentomographie, um die grundlegenden Mechanismen der Toxizität von Proteinaggregaten aufzuklären. Das Projekt wird vom Europäischen Forschungsrat (ERC) gefördert. (<http://www.topag.mpg.de>)

Kontakt:

Dr. Rubén Fernández-Busnadiego
Molekulare Strukturbiologie
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
E-Mail: ruben@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/baumeister

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de



