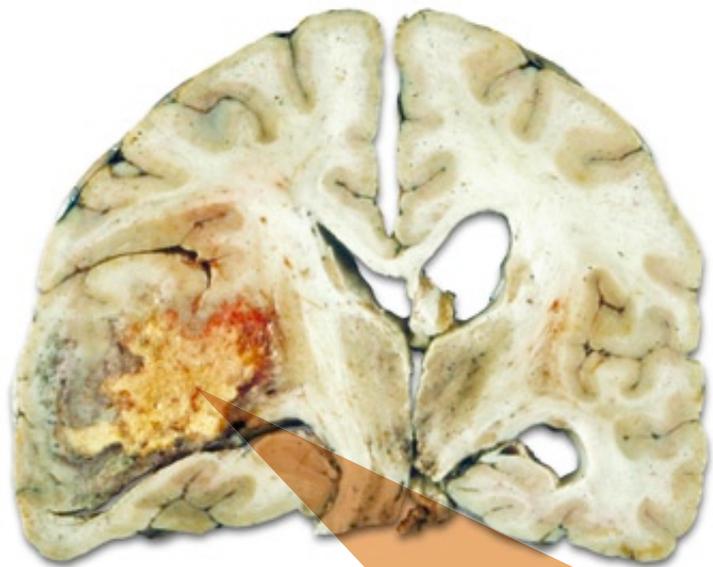


• Gefährliche Selbstheilung

Entgegen früherer Annahmen kann der menschliche Körper abgestorbene Hirnzellen ersetzen, wenigstens teilweise. Dafür sorgen neuronale Stammzellen. Genau diese Zellen scheinen es aber auch zu sein, aus denen viele Hirntumoren hervorgehen.

Schnitt durch ein Gehirn, in dem sich ein Gliom ausgebreitet hat. Gliome sind eine Unterart der Hirntumoren. Sie bestehen zum Teil aus Krebszellen, die ähnliche Eigenschaften haben wie die Stammzellen des Gehirns. Die Abbildung auf der gegenüberliegenden Seite zeigt eine mikroskopische Aufnahme des Tumorgewebes.



Lange Zeit galt es als unumstößliche Tatsache, dass sich das Gehirn nicht regenerieren kann. Ein Mensch kommt, so dachten Mediziner früher, mit einer bestimmten Anzahl von Hirnzellen auf die Welt, die im Lauf der Jahre nach und nach absterben, ohne dass neue Zellen hinzukommen. Heute weiß man, dass das nicht stimmt. Im Gehirn von Erwachsenen entsteht neues Nervengewebe, zumindest in einigen Teilen des Organs, etwa dem Hippocampus, der für das Gedächtnis wichtig ist. Auch in der so genannten subventrikulären Zone entstehen neue Hirnzellen, die in den Bereich einwandern, der für das Riechen zuständig ist.

Das frische Nervengewebe entsteht aus neuronalen Stammzellen. Das sind unreife Zellen, die die Fähigkeit haben,

zu verschiedenen Typen von Nervenzellen auszureifen. Neuronale Stammzellen können sich teilen, wobei sie einerseits neue Stammzellen hervorbringen, andererseits reife Hirnzellen, die sich in das bestehende Nervengewebe einfügen.

Erste Hinweise auf neuronale Stammzellen bei Ratten fanden Wissenschaftler vor fünfzig Jahren. Seit gut zehn Jahren weiß man, dass diese Zellen auch im menschlichen Gehirn existieren. Mittlerweile häufen sich die Hinweise darauf, dass sie nicht nur für die Erneuerung des Nervengewebes sorgen, sondern auch den Ausgangspunkt für Tumoren bilden können. Gliome zum Beispiel, eine spezielle Sorte von Hirntumoren, bestehen zum Teil aus Zellen mit typischen Stammzell-Eigenschaften.

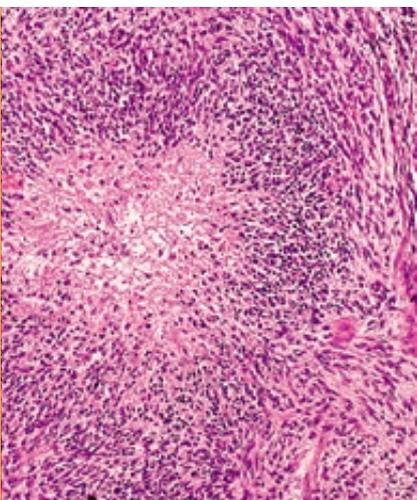
Vom Todesbotschafter zum Lebensretter

Neuronale Stammzellen haben zahlreiche Besonderheiten. Eine davon ist, dass sie ein bestimmtes Signal ignorieren, das andere Zellen in den Selbstmord treibt. Neuronale Stammzellen tragen Moleküle des Typs CD95 auf ihrer Oberfläche. Diese Moleküle wirken als Rezeptoren – sie reagieren auf Signale von außen und leiten diese in die Zelle weiter. Das Rezeptormolekül CD95 bindet an ein anderes Molekül namens CD95L. Koppeln die beiden auf der Oberfläche der Zelle aneinander, löst das normalerweise den programmierten Selbstmord der Zelle aus.

Neuronale Stammzellen bleiben jedoch am Leben, wenn ihre CD95-Rezeptoren von CD95L-Molekülen besetzt werden. Warum? Dieser Frage wollten Privatdozentin Dr. Ana Martin-Villalba und ihre Mitarbeiterin Dr. Nina Corsini auf den Grund gehen. Martin-Villalba leitet am Deutschen Krebsforschungszentrum die Juniorgruppe „Molekulare Neurobiologie“.

Die Forscher um Martin-Villalba untersuchten zunächst, wie neuronale Stammzellen reagieren, wenn ihre CD95-Rezeptoren von CD95L-Molekülen besetzt werden. Das überraschende Ergebnis: Statt zu sterben, begannen sich die Zellen zu vermehren und zu reifen Nervenzellen zu entwickeln. Sollte das etwa auch im lebenden Organismus der Fall sein?

Martin-Villalba hatte schon früher beobachtet, dass Mäuse, die einen Schlaganfall erleiden, vermehrt CD95L-Moleküle im Gehirn ausschütten. Sie interpretierte das zunächst als Selbstmordsignal, das dazu dient, beschädigte Hirnzellen in den Tod zu treiben und damit zu beseitigen. Die neuen Ergebnisse aber brachten sie auf eine andere Idee: Wäre es denkbar, dass das vermehrte Auftreten des „Todesbotschafters“ CD95L nicht den Selbstmord, sondern die Regeneration des Hirngewebes anregt? Martin-Villalba und Corsini überpflanzten den Mäusen zusätzlich neuronale Stammzellen ins Gehirn. Und tatsächlich: Einige Wochen nach dem Schlaganfall waren zahlreiche neue Nervenzellen in den Gehirnen der Tiere entstanden, die sich gut



ins Gewebe integriert hatten. Übertragen die Forscherinnen jedoch veränderte Stammzellen, die keine CD95-Rezeptoren auf der Oberfläche hatten, so entstanden auch keine neuen Nervenzellen in den Mäusehirnen. Zudem schnitten die Mäuse anschließend in Lerntests deutlich schlechter ab.

„Das wirft ein ganz neues Licht auf die Geschehnisse nach einem Schlaganfall“, sagt Martin-Villalba, „CD95 und CD95L scheinen kein Todessignal zu überbringen, sondern vielmehr das Signal ‚Erneuere mich!‘, das die Regeneration möglich macht.“ Ob sich diese Erkenntnisse für die gezielte Behandlung des Gehirns nach einem Schlaganfall nutzen lassen, ist offen. Sicher ist aber, dass sich neuronale Stammzellen mittels Stimulation ihres CD95-Rezeptors gezielt dazu bringen lassen, zu Nervenzellen auszureifen. Das Verfahren könnte dazu dienen, Ersatz für zerstörtes Hirngewebe zu züchten.

Die Ergebnisse der Forscher sind noch in anderer Hinsicht interessant: Sie könnten erklären, warum Gliome den programmierten Selbstmord verweigern. Diese Hirntumoren bestehen zum Teil aus Krebszellen, die ebenfalls viele CD95-Rezeptoren auf der Oberfläche tragen. „Diese Krebszellen reagieren ähnlich wie Stammzellen“, sagt Martin-Villalba, „wenn ihre CD95-Rezeptoren stimuliert werden, sterben sie nicht – doch statt sich zu Nervenzellen zu entwickeln, wandern sie ins Hirngewebe ein und der Tumor breitet sich aus.“

Gute Seiten, schlechte Seiten

Ein weiterer Faktor, der sowohl zur Entstehung von Nervenzellen beiträgt als auch am Wachstum von Hirntumoren beteiligt zu sein scheint, ist der Eiweißstoff „Tailless“. Das Molekül wurde ursprünglich bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* entdeckt, wo es Gene für die Entwicklung des Nervensystems aktiviert. Professor Günther Schütz, der am Krebsforschungszentrum die Helmholtz-Professur „Molekularbiologie der Zelle I“ innehat, fand mit seinem Team zu Beginn der 1990er Jahre die genetische Bauanleitung für Tailless auch in der Maus. „Wir haben festgestellt, dass der Eiweißstoff ausschließlich in den Stammzellen des

Nervensystems produziert wird – beim erwachsenen Tier also dort, wo die neuen Nervenzellen entstehen“, berichtet Schütz.

Um zu untersuchen, welche Bedeutung Tailless für die Selbsterneuerung des Gehirns hat, hinderten die Forscher die neuronalen Stammzellen von erwachsenen Mäusen daran, funktionstüchtige Tailless-Moleküle zu produzieren. Daraufhin vermehrten sich die Stammzellen nicht mehr und bildeten auch keine neuen Nervenzellen. Sorgten die Wissenschaftler umgekehrt dafür, dass in den Zellen doppelt so viel Tailless aktiv war wie normal, dann vermehrten sich die

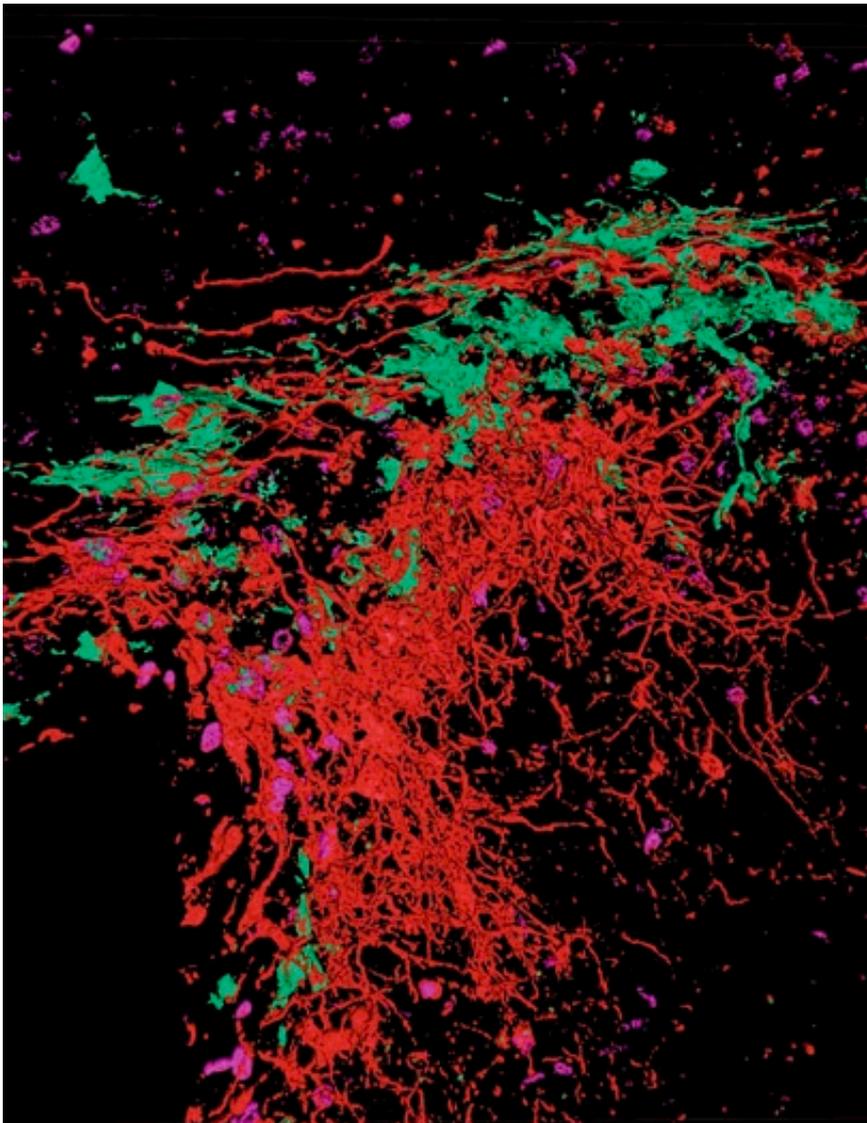
neuronalen Stammzellen viel häufiger als gewöhnlich.

Weitere Versuche zeigten, dass Tailless nicht nur die Neubildung von Nervenzellen steuert. „Wir wollten natürlich wissen, ob der Eiweißstoff auch eine Rolle bei menschlichen Hirntumoren spielt“, erzählt Schütz. Zusammen mit Genetikern vom Krebsforschungszentrum untersuchte er daher Gewebeprobe von Patienten mit Gliomen. Es zeigte sich, dass die Tumorzellen der Patienten ungewöhnlich viel von dem Eiweißstoff produzieren. In einigen Tumoren war das Gen für den Eiweißstoff nicht nur übermäßig aktiv, sondern auch ver-

vielfältigt. „Für uns ist klar, dass Tailless ein entscheidender Faktor bei der Entstehung von Hirntumoren ist“, erklärt Schütz.

Es sei aber noch nicht bekannt, was genau Tailless in der Zelle bewirke. „Gerade dieses Wissen ist entscheidend, um die Tumorentstehung noch besser zu verstehen“, betont der Forscher, „vielleicht kann man den Eiweißstoff blockieren und damit das Tumorwachstum bremsen oder ganz stoppen.“ Und umreißt damit das Ziel, auf das die Wissenschaftler in den nächsten Jahren hinarbeiten werden.

Stefanie Reinberger



Schnitt durch ein Mäusehirn (3D-Rekonstruktion). Die grünen Zellen tragen auf ihrer Oberfläche das Molekül CD95L. Dieses Molekül bindet an sein Gegenstück, den Rezeptor CD95R, der sich auf neuronalen Stammzellen befindet. Rot gefärbt sind unreife Nervenzellen. Sie sind in der Abbildung besonders zahlreich. Das zeigt, dass CD95L die Stammzellen im Gehirn dazu gebracht hat, sich zu teilen und neue Nervenzellen hervorzubringen.