

Forschungsschwerpunkte – Prof. Dr. Marco Prinz

Der Freiburger Neuropathologe Marco Prinz untersucht die Entstehung, Entwicklung und Funktion des hirneigenen Immunsystems im gesunden und im kranken Gehirn. Seine Forschung zu hirneigenen Makrophagen, welche Mikroglia genannt werden, lieferte neue Erkenntnisse über die Entwicklung von Makrophagen und deren Rolle bei entzündlichen und degenerativen Hirnerkrankungen. Außerdem untersuchte er die Rolle des Mikrobioms des Körpers für die Funktion des hirneigenen Immunsystems. Es gelang ihm kürzlich mittels neuester Einzel-Zelltechniken, eine komplett neue Landkarte des Immunsystems des gesunden und erkrankten menschlichen Gehirns zu erstellen, was für zukünftige therapeutische Strategien wichtig werden könnte. Sein Team etablierte neue genetische Markierungsmethoden, um den Ursprung und die Funktion von Hirnmakrophagen um die Blutgefäße und in den Hirnhäuten untersuchen zu können.

Das Gehirn ist durch die Blut-Hirn-Schranke von äußeren Einflüssen und klassischen immunologischen Organen wie dem Knochenmark und der Milz streng abgetrennt, man spricht vom „Immunprivileg“ des zentralen Nervensystems (ZNS). Dafür gibt es im Gehirn eine spezielle Immunabwehr, die als Immunwächter des ZNS gilt. Diese besteht aus den Mikrogliazellen und deren Verwandten, Makrophagen um die Hirnblutgefäße und den Hirnhäuten. 1919 durch den spanischen Anatomen Pio Del Rio Hortega erstmalig beschrieben, hielt man die Mikrogliazellen jahrzehntelang für langweilige Abräumer kaputter Hirnzellen. Diese vereinfachte Ansicht hat sich in den letzten Jahren dramatisch geändert, sodass man heutzutage Mikroglia auch als wichtige krankheitsauslösende oder zumindest krankheitsmodulierende Zellen versteht, die man beeinflussen muss, um Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose, Autismus oder auch Hirntumoren zukünftig besser zu therapieren. Auch findet sich eine Mehrzahl der Risikogene für Morbus Alzheimer und Multiple Sklerose auf Mikrogliazellen, was für deren essenzielle Rolle bei den Erkrankungen spricht.

In Arbeiten am Max-Delbrück-Centrum (MDC) in Berlin in den späten 1990er-Jahren und am Institut für Neuropathologie am Universitätsspital Zürich Anfang der 2000er-Jahre konnte Marco Prinz zeigen, dass Mikrogliazellen bei einer ganzen Reihe von ZNS-Erkrankungen aktiv beteiligt sind. Gemeinsam mit der Gruppe von Prof. Priller aus Berlin gelang es ihm dabei erstmalig zu demonstrieren, dass bei Erkrankungen Knochenmarkszellen in das Gehirn wandern und sich dort zu mikrogliaähnlichen Zellen differenzieren können. Diese Entde-

ckung ermöglichte später den therapeutischen Einsatz von Knochenmarksrestitutionen bei einer Gruppe von kindlichen ZNS-Erkrankungen durch potenziellen Austausch erkrankter Mikrogliazellen.

Prinz entschlüsselte nachfolgend in Göttingen und Freiburg, welche embryonalen Zellen während der Hirnentwicklung aus dem Dottersack in das sich entwickelnde Gehirn wandern, um sich dort zu Mikrogliazellen zu differenzieren. Diese Arbeiten sind eine wichtige Grundlage, um entwicklungsbedingte Hirnerkrankungen beim Menschen zu verstehen. Lange Zeit war außerdem unklar, wie alt Mikrogliazellen werden können und welches Schicksal sie bei Erkrankungen haben. In einer Reihe von experimentellen Arbeiten mit dem Labor von Prof. Jung in Rehovot, Israel, konnte Prinz durch die Herstellung neuer genetischer Markierungsmethoden erstmalig zeigen, dass Mikrogliazellen für viele Jahre im Gehirn verbleiben. Eine völlig neuartige, vielfarbige Markierung von Mikroglia durch sogenannte „Konfettifarben“ erlaubte außerdem, das Schicksal der Gliazellen im Verlauf einer Hirnerkrankung näher zu untersuchen. Es zeigte sich dabei, dass Mikroglia extrem plastisch sind und auch nach Ablauf von Erkrankungen funktionell im ZNS verbleiben.

Es war lange Zeit unklar, ob das hirneigene Immunsystem durch äußere Einflüsse, insbesondere durch physiologisch vorkommende Bakterien des Körpers, das sogenannte Mikrobiom, beeinflusst werden kann. In Pionierarbeiten an Mäusen, die eine reduzierte Anzahl von Darmbakterien aufwiesen, konnte Prinz mit seinem Team erstmalig zeigen, dass Mikrogliazellen durch diesen Einfluss des Mikrobioms unreif bleiben und gegen Infektionserreger nicht mehr adäquat reagieren können. Es gelang den Forscherinnen und Forschern weiterhin, kurzkettige Fettsäuren als die entscheidenden bakteriellen Produkte zu identifizieren, die die Immunwächter im Hirn für ihr normales Funktionieren benötigen. Diese grundlegenden Arbeiten von Prinz legten den entscheidenden Grundstein für ein neues Verständnis der Rolle des Mikrobioms bei neurologischen Erkrankungen, woraus sich bereits erste Therapiestudien beim Menschen entwickelten.

Durch die Verwendung neuester Methoden der Einzel-Zellsequenzierung und der Einzel-Zelloberflächenanalyse war es Prinz möglich, neue Makrophagenpopulationen im entzündlich erkrankten Gehirn bei Patienten zu identifizieren. Durch die damit verbundene außerordentlich exakte Vermessung des Immunsystems im ZNS und die Erstellung einer neuartigen immunologischen Landkarte könnte es zukünftig gelingen, bei Patienten gezielt Makrophagenpopulationen zu modulieren, um so Erkrankungen zu behandeln.

Die von Prinz untersuchten Immunwächter des Gehirns sind nun schon seit 101 Jahren bekannt. Trotzdem werden heutzutage immer noch völlig neue, überraschende und faszinierende Aspekte dieser Zellen entdeckt, die Marco Prinz und Kollegen hoffentlich noch viele Jahre beschäftigen und somit zum besseren Verständnis von Hirnerkrankungen beitragen werden.