

Würzburger Forscher erzielen Durchbruch im Verständnis des Schlaganfalls

1 / 2

Einem interdisziplinären Forscherteam des Uniklinikums Würzburg ist es gelungen, im Gehirn direkt nach einem Blutgefäßverschluss ein neues Bindemolekül (CD84) zu entdecken. Es steuert das Zusammenspiel zwischen Thrombozyten und bestimmten Entzündungszellen in der Frühphase nach dem Schlaganfall. CD84 ist somit ein neuer, vielversprechender Ansatz für die zukünftige Medikamentenentwicklung in der Schlaganfalltherapie.

Ischämische Schlaganfälle entstehen durch den plötzlichen Verschluss eines hirnversorgenden Blutgefäßes. „Zwar können wir mit einem winzigen Katheter den Gefäßverschluss eröffnen und damit gerade schwer betroffenen Patienten wirkungsvoll helfen. Dennoch bleiben viele Patienten, bei denen auch die Gefäßwiedereröffnung nicht genug Gehirngewebe retten kann“, schildert Prof. Dr. Mirko Pham, der Leiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Uniklinikum Würzburg (UKW). Mit den Gründen hierfür beschäftigte sich ein interdisziplinäres Forscherteam des UKW unter Beteiligung von Experten der Neurologie und Neuroradiologie sowie des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie und des Instituts für experimentelle Biomedizin der Uni Würzburg. Die in der Studie gewonnenen, wegweisenden Erkenntnisse publizierten sie Ende Juli dieses Jahres in der Online-Ausgabe von „Circulation Research“, einem der weltweit führenden wissenschaftlichen Fachmagazine für Herz-Kreislauf- und Schlaganfallerkrankungen.

Gewebszerstörende Prozesse laufen trotz Wiedereröffnung weiter

„Grundsätzlich geht man davon aus, dass trotz Wiederherstellung des Blutflusses in der Mikrozirkulation, d.h. dem nachgeschalteten Geflecht kleiner Gefäße im Gehirn, gewebszerstörende Prozesse einfach weiterlaufen und dadurch in vielen Fällen die Rettung von Hirngewebe verhindert oder zunichtegemacht wird“, erklärt Prof. Dr. Guido Stoll, Leiter der AG Schlaganfall und Neuroinflammation der Neurologischen Klinik des UKW.

CD84 steigert die Aktivität von Entzündungszellen

„Aus früheren Studien wissen wir, dass durch Thrombozyten – also Blutplättchen – und Lymphozyten gelenkte Entzündungsprozesse entscheidend für das fortschreitende Infarktwachstum sind“, berichtet Dr. Michael Schuhmann. Der Leiter des Klinischen Labors der Neurologischen Klinik und Erstautor der Studie fährt fort: „Wir konnten jetzt mit CD84 das erste Molekül entdecken, das die Aktivität von Thrombozyten und T-Lymphozyten direkt nach einem akuten Schlaganfall verknüpft.“ Die Wissenschaftler arbeiteten zunächst mit Mäusen, denen das Gen für CD84 fehlt. Bei den Tieren waren die Hirnschäden nach einem Schlaganfall deutlich reduziert und es wurden deutlich weniger dieser spezifischen Entzündungszellen vom minderdurchbluteten Gehirn angelockt. Mithilfe von Zellkulturexperimenten konnte dann gezeigt werden, dass das von Thrombozyten freigesetzte CD84-Molekül die Aktivität von T-Lymphozyten steigert.

Blutproben aus dem Gehirn

Eine Besonderheit dieser Arbeit ist es, dass dieses Molekül nicht nur durch experimentelle Grundlagenforschung entdeckt wurde, sondern auch unmittelbar im Schlaganfall beim Menschen nachgewiesen wurde. Dies gelang durch die Mikrokatheter, mit denen auch die Behandlung zur Gefäßwiedereröffnung durchgeführt wird. Mit ihnen konnten die Würzburger Wissenschaftler unschädlich wenige Tropfen Blut genau aus dem minderdurchbluteten Gehirnareal abnehmen.

Ein weiteres Ergebnis der Studie: Große Mengen von CD84 auf der Thrombozytenoberfläche korrelieren mit einem schlechten neurologischen Ergebnis bei Schlaganfallpatienten.

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt, Sprecher des Würzburger Sonderforschungsbereichs (SFB) Transregio 240, der an der Studie maßgeblich beteiligt ist, betont, dass „diese Arbeit ohne die interdisziplinäre

Anstalt des Öffentlichen Rechts

Stabsstelle Kommunikation
Universitätsklinikum Würzburg
Susanne Just (Externe Kommunikation)
Rita Börste (Vertretung ext. Komm.)
Josef-Schneider-Straße 2, Haus D3
97080 Würzburg

E-Mail: presse@ukw.de
Telefon: +49 (0)931 / 201-59447
Fax: +49 (0)931 / 201-6059447
www.ukw.de

Hinweis zum Datenschutz:
Die Informationen des UKW nach Art. 13 und 14 DSGVO erhalten Sie unter www.ukw.de/recht/datenschutz, auf Anfrage auch in Papierform.



Zusammenarbeit innerhalb des Transregio 240 nicht möglich gewesen wäre und die Stärke der Verbundforschung unterstreicht.“

Vielversprechende Therapieidee: CD84 blockieren

Zusammengenommen erscheint CD84 als vielversprechender Ansatz für zukünftige Medikamente in der Schlaganfalltherapie. Derzeit arbeiten die Würzburger Forscher an gegen CD84 gerichtete Antikörper – der erste wichtige Schritt in der konkreten Medikamentenentwicklung. Besonders in der Schlaganfallforschung kommt der Sicherheit neuer Medikamente eine entscheidende Bedeutung zu. Vor diesem Hintergrund sagt Dr. David Stegner, Nachwuchsgruppenleiter am Institut für Experimentelle Biomedizin und Letztautor der Studie: „Das Fehlen von CD84 wirkt sich nicht auf die Blutungsneigung von Mäusen aus. Daher gehen wir davon aus, dass eine Blockade von CD84 nicht zu Blutungskomplikationen bei Patienten führen würde.“ Nach seinen Worten spricht vieles dafür, dass CD84 nicht nur beim Schlaganfall, sondern auch bei vielen anderen häufigen und schwerwiegenden Gefäßerkrankungen eine wichtige Rolle spielt. „Das erforschen wir zurzeit im Verbund mit verschiedenen Disziplinen der medizinischen Forschung“, so Dr. Stegner.

Bildunterschrift:

Infografik_CD84.jpg

CD84 ein Rezeptor, der auf Thrombozyten und Entzündungszellen vorliegt spielt eine große Rolle beim Infarktwachstum im Schlaganfall. Die einzelnen Schritte sind in der Abbildung veranschaulicht. 1) Ein Blutgerinnsel führt zum Gefäßverschluss und wird entfernt, um die Blutversorgung wiederherzustellen. 2) Im minderversorgtem Gewebe spalten Thrombozyten (grau) den Rezeptor CD84 (rot) ab, woraufhin lösliches CD84 entsteht. 3) Lösliches CD84 bindet an CD84 auf T-Zellen (blau) und erhöht die Beweglichkeit der Entzündungszellen. 4) Dadurch kommt es in den betroffenen Gehirnarealen zur Thrombo-Inflammation, also zum schädlichen Zusammenspiel von Thrombozyten und Entzündungszellen, was das Infarktwachstum zur Folge hat, obwohl die Blutversorgung wiederhergestellt wurde. In wildtypischen (WT) Kontrolltieren ist daher ein großer Infarkt (weiße, umrahmte Region in der ansonsten roten Gehirnscheibe) zu sehen. In Tieren ohne CD84 (*Cd84^{-/-}*) ist die Thrombo-Inflammation reduziert, weshalb diese Tiere kleinere Infarkte entwickeln. Bild: D. Stegner basierend auf Schuhmann et al., Circ Res 2020

Literatur:

Schuhmann MK, Stoll G, Bieber M, Vögtle T, Hofmann S, Klaus V, Kraft P, Seyhan M, Kollikowski AM, Papp L, Heuschmann P, Pham M, Nieswandt B, Stegner D. „CD84 links T cell and platelet activity in cerebral thrombo-inflammation in acute stroke“. Circulation Research, 30. Juli 2020, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316655>

Förderung:

Finanziell gefördert wurde die Arbeit im Würzburger Sonderforschungsbereich TR/SFB 240, der sich mit der Rolle von Thrombozyten in verschiedenen Erkrankungen befasst.

Kontakt:

Dr. David Stegner, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin, Uniklinikum Würzburg, Tel: 0931 31-80419, E-Mail: stegner@virchow.uni-wuerzburg.de