

Kleine Draufgänger im Gehirn

Mikroglia, die Immunzellen des Nervensystems, unterscheiden sich bei männlichen und weiblichen Mäusen. Auf welche Besonderheiten sie jeweils gestoßen sind, berichten Forscherinnen und Forscher des MDC in „Cell Reports“. Ihre Erkenntnisse könnten die Therapien neurologischer Erkrankungen verändern.

Wie eine winzige Armee überwacht die Mikroglia rund um die Uhr den Gesundheitszustand des Gehirns. Wittern die Zellen mit ihren beweglichen Fortsätzen Krankheitserreger oder eine Verletzung, begeben sie sich sofort zum Katastrophenherd – und versuchen dort zu retten, was noch zu retten ist.

Das allerdings tun sie je nach Geschlecht ihres Besitzers auf sehr eigene Art und Weise. „Wir waren wirklich überrascht, wie viele Unterschiede wir zwischen der Mikroglia weiblicher und männlicher Mäuse gefunden haben“, sagt eine der beiden Seniorautoren der im Fachblatt „Cell Reports“ veröffentlichten Studie, Dr. Susanne Wolf von der Arbeitsgruppe Zelluläre Neurowissenschaften am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin.

Männliche Zellen sind allzeit bereit zum Handeln

Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen der Berliner Charité sowie einer Forschungsgruppe aus Warschau hat Wolf anhand von Hirnschnitten und isolierten Zellen die Struktur und Funktion der Mikroglia untersucht. „Dabei stellte sich heraus, dass es in den Gehirnen männlicher Mäuse mehr Mikroglia gibt“, sagt Wolf. Gleichzeitig seien die Zellkörper der männlichen Immunzellen größer.

Zudem haben sie und ihr Team ermittelt, welche Gene in den Zellen jeweils aktiv sind und welche Proteine aus ihnen gebildet werden. „Wir sind dabei auf mehr als 1000 Gene und 300 bis 400 Proteine gestoßen, die bei den Geschlechtern unterschiedlich reguliert sind“, sagt Wolf. Viele von ihnen seien in der männlichen Mikroglia aktiver – zum Beispiel solche, die an der Herstellung von Abwehrmolekülen beteiligt seien.

Und alles deute darauf hin, dass die männlichen Zellen auch anders agierten als die weiblichen, berichtet die Forscherin: „Die Mikroglia männlicher Tiere ist in permanenter Hab-Acht-Stellung, immer bereit zuzuschlagen und für Ordnung zu sorgen.“ Schon im Ruhezustand lasse sich beispielsweise an den Membranen der männlichen Zellen eine höhere Spannung nachweisen. Und auf der Zelloberfläche befänden sich mehr Proteine, die bei einer Entzündung andere Immunzellen, die T-Zellen, anlockten.

In einem weiteren Experiment versetzte das Team die Mikroglia mit dem Botenstoff ATP, der etwa bei Verletzungen des Gehirns vom Körper vermehrt bereitgestellt wird. „Wir haben festgestellt, dass die männlichen Zellen auf ATP sehr viel entschiedener reagieren als die weiblichen – unter anderem durch stärkere Ionenströme und eine erhöhte Produktion bestimmter Proteine“, erläutert Wolf.

Die weibliche Mikroglia agiert nachhaltiger

Allerdings sei die männliche Mikroglia durch ihre ständige Alarmbereitschaft offenbar auch schneller erschöpft, sagt die Forscherin. „In den weiblichen Zellen sind Proteine und Gene, die für

den Schutz der Zellen zuständig sind, zum Beispiel DNA-Reparaturgene, aktiver“, erläutert sie. „In den männlichen Zellen hingegen sehen wir eine erhöhte Aktivität bei Genen, die den programmierten Zelltod einleiten.“ Das bedeute, dass männliche Mikroglia schlechter vor Umwelteinflüssen geschützt sei und schneller bereit sei, das zelluläre Suizidprogramm zu starten.

„Es scheint fast so zu sein, als ob die männlichen Zellen eher als die weiblichen bereit wären, Risiken in Kauf zu nehmen“, ergänzt die Erstautorin der Studie, Dilansu Guneykaya vom MDC. „Sie reagieren fast immer schneller oder stärker, sind dadurch aber vermutlich auch schneller erschöpft.“

Dass das „draufgängerische“ Wesen der männlichen Mikroglia sich nicht in jedem Fall bezahlt macht, hat noch eine andere kürzlich in „Cell Reports“ veröffentlichte Studie gezeigt. „Die italienischen Forscherinnen und Forscher konnten nachweisen, dass die Zellen männlicher Mäuse mit einem künstlich ausgelösten Schlaganfall schlechter zurechtkommen als die Mikroglia weiblicher Tiere“, berichtet Wolf. „Implantierte man in das Gehirn der Mäusemänner jedoch weibliche Immunzellen, waren die Folgen des Gefäßverschlusses auch bei diesen Nagern weniger drastisch.“

Therapien sollten die Unterschiede stärker berücksichtigen

Schon im Jahr 2010 hätten eine Forscherin und ein Forscher im Fachblatt „Nature“ kritisiert, dass in neurowissenschaftlichen Studien viel mehr männliche als weibliche Tiere verwendet würden – und dass dies zu verzerrten Ergebnissen führen könne, sagt Guneykaya. „Unsere Studie bestätigt diese Vermutung nun ganz klar: Die Gehirne beider Geschlechter agieren sehr unterschiedlich.“ Dies sei für die weitere Erforschung neurologischer und insbesondere auch psychiatrischer Erkrankungen unumgänglich zu wissen.

„An der Universität Groningen, mit der wir eng zusammenarbeiten, gibt es bereits Pläne, unsere an Mäusen durchgeführten Experimente mit menschlichem Gehirnmateriale, das frisch Verstorbenen entnommen wird, zu wiederholen“, berichtet Wolf. Doch auch schon jetzt müsse man sich bei Patientenstudien, in denen neue Medikamente gegen neurologische Erkrankungen getestet würden, der Tatsache bewusst sein, dass die Gehirne von Männern und Frauen auf den gleichen Wirkstoff sehr unterschiedlich reagieren könnten.

„Auch bei der Häufigkeit neurologischer Leiden finden sich ja Differenzen zwischen den Geschlechtern“, ergänzt Wolf. So ist beispielsweise Autismus unter Jungen rund viermal so verbreitet wie unter Mädchen. An Multipler Sklerose hingegen leiden rund doppelt so viele Frauen wie Männer. „Die Unterschiede sind da, werden aber bei der Behandlung noch nicht ausreichend berücksichtigt“, sagt Wolf. Mit ihrer Studie wolle sie dazu beitragen, dass sich das künftig ändere.

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) wurde 1992 in Berlin gegründet. Es ist nach dem deutsch-amerikanischen Physiker Max Delbrück benannt, dem 1969 der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen wurde. Aufgabe des MDC ist die Erforschung molekularer Mechanismen, um die Ursachen von Krankheiten zu verstehen und sie besser zu diagnostizieren, verhüten und wirksam bekämpfen zu können. Dabei kooperiert das MDC mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Berlin Institute of Health (BIH) sowie mit nationalen Partnern, z.B. dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), und zahlreichen internationalen Forschungseinrichtungen. Am MDC arbeiten mehr als 1.600 Beschäftigte und Gäste aus nahezu 60 Ländern; davon sind fast 1.300 in der Wissenschaft tätig. Es wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Berlin finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

<http://www.mdc-berlin.de/>

Originalpublikation:

Dilansu Guneykaya et al. (2018): „Transcriptional and Translational Differences of Microglia from Male and Female Brains.“ Cell Reports. doi:10.1016/j.celrep.2018.08.001

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.001>