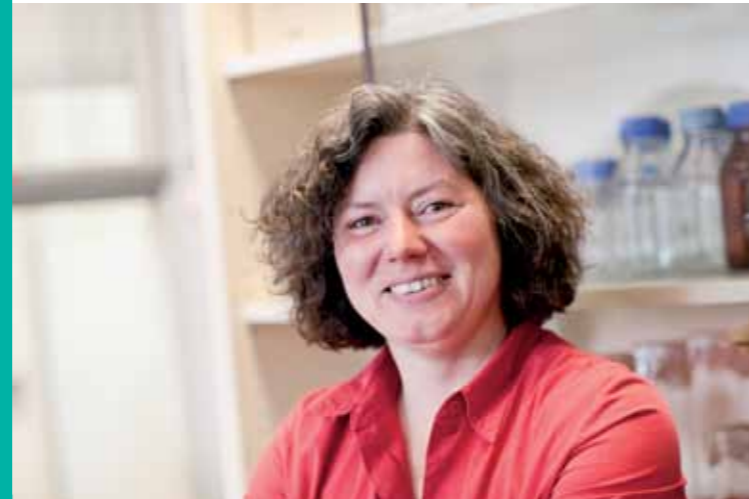


## RETTUNG FÜR LEBENSMÜDE NERVENZELLEN

KERSTIN KRIEGLSTEIN  
INTERNAL SENIOR FELLOW  
SCHOOL OF  
LIFE SCIENCES – LIFENET



Welch ein Jammer wäre es, wenn Kerstin Krieglstein nicht in die Wissenschaft zurückgefunden hätte. Denn genau dort ist ihr Platz. Zuerst aber nimmt ihre Geschichte einen ganz anderen Lauf. Anfang der 1980er-Jahre wird der Chemiestudentin von Industrievertretern unmissverständlich klargemacht, dass die Chemie keine Frauen brauche, und schon gar keine, denen irgendwann einmal Kinder am Hosenbein hängen würden. Also wechselt sie den Studiengang. „Werde Apothekerin, den Beruf kann auch eine Mutter ausüben.“ Doch die Chemie lässt sie nicht los. Also wählt sie für ihre Doktorarbeit ein proteinbiochemisches Thema, dem sie treu bleibt bis zum Ende ihrer Postdoc-Zeit in den USA. Zurück in Deutschland, zieht es sie in die Neurowissenschaften. An Apotheke und Salben will sie nicht mehr denken. Kerstin Krieglstein klingt nicht bitter, wenn sie aus dieser Zeit erzählt – nur immer noch ein wenig fassungslos.

Knapp und sachlich berichtet sie auch, wie es nach der Habilitation weiterging. Obwohl sie inzwischen Mutter von zwei Kindern ist, wird sie mit Mitte 30 Professorin für Anatomie an der Universität des Saarlands. Sie publiziert hochkarä-

tig, beispielsweise in Nature Neuroscience, und wird nach nur zwei Jahren an der Saar auf den Lehrstuhl für Neuroanatomie an der Universität Göttingen berufen. In den ersten Jahren pendelt die Wissenschaftlerin zwischen Vorlesungen, Forschung und der Familie in Heidelberg. Ihre wissenschaftlichen Leistungen leiden nicht darunter, sie gehört zu den Gründungsmitgliedern des DFG-Forschungszentrums Molekularphysiologie des Gehirns, und ihre Publikationsliste wächst stetig. Dann folgen ihr Mann und die Kinder ihr nach Göttingen, doch das vergleichsweise ruhige Familienleben ist nur von kurzer Dauer. Im Jahr 2007 nimmt Kerstin Krieglstein einen Ruf an die Universität Freiburg an, wo sie die Leitung der Abteilung für Molekulare Embryologie und den Lehrstuhl für Anatomie und Zellbiologie übernimmt. Es dauert eine Weile, bis die gesamte Familie in Freiburg ankommt.

Seit etwa einem Jahr ist Kerstin Krieglstein, die sowohl auf (neuro-) anatomischem, embryologischem wie auch zellbiologischem Feld forscht, zudem Internal Senior Fellow an der School of Life Sciences – LifeNet. Engagiert erklärt sie Begriffe wie Apoptose und ontogene-

tischen Zelltod, beides Formen des programmierten Zelltods. Dieses Phänomen ist für den reibungslosen Ablauf vieler Lebensprozesse unverzichtbar. Ohne den programmierten Zelltod wäre aber auch eine fehlerfreie Entwicklung von Embryonen nicht möglich, weshalb sich die Wissenschaftlerin schon viele Jahre mit diesem Mechanismus beschäftigt. Dass der Zellselbstmord oftmals unverzichtbar ist, lässt sich sehr gut beim Frosch beobachten. Seine Larven, die Kaulquappen, tragen einen Schwanz, den das adulte Tier aber nicht mehr braucht. Abgebaut werden die überflüssigen Schwanzzellen über den programmierten Zelltod. Die Forschungsarbeiten vieler Jahre haben beispielsweise auch gezeigt, dass in der embryonalen Entwicklung eines Lebewesens eine festgesetzte Zahl an Nervenzellen mit einem bestimmten Zielgebiet in Kontakt treten muss – beispielsweise mit den Extremitätenknospen, aus denen sich später Arme und Beine herausbilden. Damit diese am Ende tatsächlich optimal vom Nervensystem gesteuert werden können, schickt der Organismus stets einen Überschuss an Nervenzellen ins Rennen, damit auch wirklich die notwendige Zahl an Verbindungsstellen zwischen Nerven und Gewebe, sogenannte Synapsen, gebildet wird. „Nervenzellen, die in diesem Wettstreit nicht erfolgreich sind, werden über den programmierten Zelltod genauso abgebaut wie jene, die einem falschen Ziel zu nahe gekommen sind“, erklärt die Neuroanatomin. Wegweisend für das Verständnis dessen, was an diesem Punkt der Embryonalentwicklung geschieht, waren Experimente von Viktor Hamburger, einem Pionier der Neuroembryologie, der in den 1920er-Jahren in Freiburg im Labor

des späteren Nobelpreisträgers Hans Spemann forschte. Hamburger fand heraus, dass in der Entwicklung des Frosches fast alle Nervenzellen, die als Motoneurone für die Steuerung von Bewegungsvorgängen angelegt waren, absterben, wenn die Extremitätenknospe in einem Frühstadium der Entwicklung entfernt wird. Würde dem Tier dagegen eine zusätzliche Extremitätenknospe eingepflanzt, überlebten nicht nur einige, sondern fast alle Nervenzellen. „Hamburger machte sich auf die Suche nach einem Molekül, das die Größe des Zielgebiets, in das die Nervenzellen hineinwachsen sollen, definiert, und tatsächlich wurde Ende der 1950er-Jahre von Rita Levi-Montalcini und Stanley Cohen der Nervenwachstumsfaktor (NWF) oder Nerve Growth Factor (NGF) entdeckt und isoliert“, berichtet Kerstin Krieglstein. „Genau die Nervenzellen, die an NGF binden konnten, konnten auch Synapsen ausbilden und überlebten damit.“

Vor nahezu 15 Jahren wurde deutlich, dass ein weiterer Wachstumsfaktor ebenfalls eine Schlüsselrolle in der Regulation des programmierten Zelltods spielt: der Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Schnell wurde TGF- $\beta$  zu einem Forschungsschwerpunkt der Embryologin. Als Erstes zeigte sie mit ihrem Team, dass der Einsatz von Antikörpern gegen TGF- $\beta$  den programmierten Zelltod grundsätzlich unterbindet. Dann wiederholte sie die Versuche, die Viktor Hamburger berühmt gemacht hatten. Einem Kükenembryo wurde eine Extremitätenknospe entfernt, gleichzeitig wurde TGF- $\beta$  mit spezifischen Antikörpern in seiner Wirkung blockiert, und tatsächlich überlebten die meisten Nervenzellen – anders als in den Experimenten

Hamburgers. „Damit war klar, dass ein aktives Signal, vermittelt durch TGF- $\beta$ , notwendig ist, um den programmierten Zelltod auszulösen“, erläutert Kerstin Krieglstein. Nun hofft sie, dass diese Erkenntnisse irgendwann helfen könnten, Patienten – beispielsweise nach einem Unfall oder beim Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen – vor dem automatischen Absterben ihrer Nervenzellen zu schützen. Allerdings müssten die Wissenschaftler dafür noch mehr Details im Ablauf des programmierten Zelltods verstehen. „Deshalb setzen wir in meinem FRIAS-Forschungsprojekt an einem früheren Punkt im Signalweg an als bei unseren bisherigen Arbeiten mit TGF- $\beta$ “, sagt die Wissenschaftlerin. Über eine Blockade des Wachstumsfaktors selbst lässt sich der programmierte Zelltod nicht hemmen, das würde zu viele Nebenwirkungen hervorrufen. „Wir untersuchen die molekularen Prozesse, die den programmierten Zelltod steuern, ganz präzise, um herauszufinden, welche Signale und Entscheidungsprozesse dazu führen, dass der Apoptoseweg überhaupt eingeschlagen wird. Denn wenn die Apoptosekaskade erst einmal eingeleitet ist, dann ist der ganze Prozess nur noch sehr schwer zu stoppen.“ Ihr Team hofft, molekulare Hebel zu finden, die das Selbstmordgeschehen der Zellen in der Anfangsphase steuern und sich als effiziente Ansatzpunkte für neue Therapien erweisen könnten. Fände es eine frühe Schaltstelle im Signalweg, die sich mit einer gut verträglichen, niedermolekularen Substanz blockieren ließe, dann könnte bei manchen Erkrankungen das Absterben von Nervenzellen wahrscheinlich wirklich gezielt gestoppt werden. (kb)

