

Pressemitteilung

Kommunikation und Medien
Philipp Kressirer

Pettenkoferstr. 8a
80336 München

Tel: +49 (0)89 4400-58070
Fax: +49 (0)89 4400-58072

E-Mail: philipp.kressirer@
med.uni-muenchen.de

www.lmu-klinikum.de

Forschung

Wider den Funktionsverlust von kleinen Hirngefäßen

Forschende des LMU Klinikums haben aufgeklärt, wie Erkrankungen kleiner Blutgefäße im Gehirn entstehen. Die sogenannte zerebrale Kleingefäßkrankung kann zu weit verbreiteten Folgen führen wie Durchblutungsstörungen, Blutungen und oft schweren Schlaganfällen; und sie gilt als eine der Hauptursachen für eine Demenz. Die Ergebnisse der Wissenschaftler wurden jetzt im renommierten Fachblatt „Nature Neuroscience“ veröffentlicht.

Angesichts der Häufigkeit dieses ernsten und lebensgefährlichen Leidens – Schlaganfälle zum Beispiel sind die häufigste Ursache für langfristige Behinderungen und die zweithäufigste Todesursache – ist es erstaunlich, „dass die Medizin bisher vergleichsweise wenig über die zellulären und molekularen Mechanismen bei der Entstehung der zerebralen Kleingefäßkrankung wusste“, sagt Prof. Dr. Martin Dichgans, Direktor des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD) des LMU Klinikums München. Denn es ist einerseits kaum möglich, die winzigen Adern im menschlichen Gehirn direkt zu untersuchen. Andererseits „standen bisher kaum geeignete experimentelle Modelle zur Verfügung, mit denen sich im Reagenzglas oder auch im Organismus untersuchen lässt, was genau auf zellulärer oder molekularer Ebene bei Kleingefäßkrankungen passiert“, sagt Prof. Dr. Dominik Paquet, Professor für Neurobiologie am Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD).

Doch in den vergangenen Jahren haben die Münchner Wissenschaftler Endothelzellen sowohl in Mäusen als auch in einem aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) entwickelten menschlichen Modell genetisch so verändert, dass sie bestimmte Proteine nicht mehr produzieren können. Endothelzellen bilden die innerste Schicht der Gefäßwände, an denen das Blut entlangfließt: und sie sind der Schauplatz, an dem die Erkrankung häufig beginnt. Durch die gezielte Ausschaltung des Foxf2-Gens



www.instagram.com/klinikum_lmu



www.youtube.com/c/LMUKlinikum



www.facebook.com/LMU.Klinikum



<https://lmu-klinikum.bsky.social/>

- eines von den Forschern zuvor identifizierten Risikogens für Schlaganfall - fehlt den Zellen das entsprechende Protein, was zu einer Verschlechterung der Funktion von kleinen Hirngefäßen führt, vor allem zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, die das Gehirn vor schädlichen Einflüssen schützt. „Damit“, erklärt Martin Dichgans, „ist das Fehlen von Foxf2 ohne Zweifel eine der grundlegenden Ursachen der zerebralen Kleingefäßerkrankung.“

Nun ist Foxf2 ein Transkriptionsfaktor, der viele weitere Gene aktiviert - unter anderem, wie die Münchner Forschenden herausfanden, das Gen Tie2 und dessen nachgeschaltete Gene im sogenannten Tie-Signalweg. Ein in Endothelzellen normal aktiviertes Tie2-Gen beziehungsweise ein normal arbeitender Tie2-Signalweg sind entscheidend daran beteiligt, die Gefäße gesund zu halten. Ohne Tie2 steigt zum Beispiel das Risiko für Entzündungsreaktionen in den Endothelzellen größerer Gefäße, das wiederum fördert Arteriosklerose („Arterienverkalkung“) und das Schlaganfall- und Demenz-Risiko. „Wir haben unsere Ergebnisse auf verschiedenen molekularen Ebenen abgesichert“, sagt Prof. Martin Dichgans, Direktor des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD). „Und wir konnten ihre Relevanz für den Menschen auch in Experimenten mit unserem neuentwickelten menschlichen Blutgefäßmodell bestätigen“, sagt Paquet.

Last not least haben die Forschenden auch eine Therapie gegen die gestörte Funktion der kleinen Hirngefäße getestet, die auf ihren neuen Erkenntnissen beruht. Der Medikamenten-Wirkstoff AKB-9778 aktiviert spezifisch Tie2. „Durch die Behandlung konnten wir nicht nur den Tie2-Signalweg normalisieren, sondern auch die gestörte Gefäßfunktion wiederherstellen“, sagt Neurologe Dichgans. Mit dieser Therapie könnte eventuell auch das Risiko für Schlaganfall und Demenz gesenkt werden.

„Ich würde jetzt gerne verkünden, dass wir schon eine Studie mit Patienten vorbereiten, in denen dieser Wirkstoff geprüft wird“, sagt Dichgans, „aber es ist augenblicklich nicht ganz einfach an die Substanz heranzukommen, weil sie gerade in klinischen Studien für den Einsatz bei Augenerkrankungen geprüft wird.“ Die Forschenden suchen nun nach verwandten Wirkstoffen, die sich für die klinische Erprobung bei Kleingefäßerkrankungen eignen könnten.

Originalpublikation

Todorov-Völgyi, K., González-Gallego, J., Müller, S.A. et al. The stroke risk gene *Foxf2* maintains brain endothelial cell function via Tie2 signaling.

Nature Neuroscience (2025).

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-025-02136-5>

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Martin Dichgans
Direktor des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD)
LMU Klinikum München
Campus Großhadern
Tel: +49 89 4400-46018
E-Mail: Martin.Dichgans@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. rer. nat. Dominik Paquet
Professor für Neurobiologie
Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD)
LMU Klinikum München
Campus Großhadern
Tel: +49 89 4400-46123
E-Mail: Dominik.Paquet@med.uni-muenchen.de

LMU Klinikum München

Das LMU Klinikum zählt zu den größten Universitätsklinika in Deutschland und Europa. Jährlich vertrauen über 500.000 Patientinnen und Patienten der Kompetenz, Fürsorge und dem Engagement unserer 11.700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in 49 Fachkliniken, Instituten und Abteilungen sowie 63 interdisziplinären Zentren.

Herausragende Einrichtungen am LMU Klinikum sind unter anderem das onkologische Spitzenzentrum CCC-M und Bayerns größtes Transplantationszentrum TxM.

Das LMU Klinikum ist als einziges Klinikum an allen acht Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung beteiligt.

Die Medizinische Fakultät und das LMU Klinikum leisten einen maßgeblichen Beitrag zur Exzellenzstrategie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.lmu-klinikum.de