



Aktuelle Ergebnisse der
Gesundheitsforschung

März
2023

Aus dem Inhalt

Erforschung der „Seltenen“ – ein Gewinn für alle	2
Leishmaniose: Ein kleiner Stich birgt große Gefahren	7
Subsahara-Afrika: Gezielte Diagnostik bringt erste Erfolge	9
Nasenhöhlenkrebs: KI ermöglicht Durchbruch in der Diagnostik	13
In Sicht: Eine therapeutische Impfung gegen Hepatitis B	16

Inhaltsverzeichnis

Aktuelle Themen	2
<hr/>	
Erforschung der „Seltenen“ – ein Gewinn für alle	2
Wichtig für die Wissenschaft: Die Erfahrung von Betroffenen	5
Leishmaniose: Ein kleiner Stich birgt große Gefahren	7
Subsahara-Afrika: Gezielte Diagnostik bringt erste Erfolge	9
Neuer Wirkstoff soll Therapie von Alkoholsucht deutlich verbessern	11
Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung	13
<hr/>	
Nasenhöhlenkrebs: KI ermöglicht Durchbruch in der Diagnostik	13
In Sicht: Eine therapeutische Impfung gegen Hepatitis B	16

Aktuelle Themen

Erforschung der „Seltene“ – ein Gewinn für alle

Der GAIN-Verbund widmet sich der Erforschung und Behandlung seltener Autoimmunerkrankungen. Die Arbeit der Forschenden ermöglicht eine genaue Diagnosestellung und bedeutet für viele Patientinnen und Patienten so Hilfe nach einer oft jahrelangen Odyssee.

Angeborene Störungen des Immunsystems sind tückisch: Arbeitet das Abwehrsystem des menschlichen Körpers fehlerhaft, kann es zu überschießenden Immunreaktionen kommen, die einzelne Organe oder gar den gesamten Körper angreifen. Ursache dafür können seltene genetische Mutationen sein, die dazu führen, dass das eigene Immunsystem sich nicht gegen fremde Erreger, sondern gegen körpereigene Strukturen richtet. Für die Betroffenen kann dies lebensbedrohlich werden. Viele dieser angeborenen Autoimmunerkrankungen werden oft erst spät diagnostiziert, weil sich die auftretenden Symptome und die Art der Beschwerden individuell stark unterscheiden können.

Derartige genetisch bedingte Autoimmunerkrankungen werden im Forschungsverbund GAIN (German multi-organ Auto-Immunity Network) untersucht. Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Freiburg, München, Hannover und Dresden wollen den Ursachen dieser oft komplexen Autoimmunerkrankungen in zehn Teilprojekten auf die Spur kommen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) förderte den Verbund seit 2019 mit 3,8 Millionen Euro; im Januar 2023 erfolgte eine Förderzusage über weitere 2,5 Millionen Euro.

CTLA4: Schon ein defektes Gen kann ein komplexes Krankheitsbild auslösen

Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen können durch Mutationen in nur einem Gen verursacht werden: Das ist zum Beispiel bei der CTLA4-Defizienz der Fall. CTLA4 ist ein Oberflächenmolekül, das die

Seltene Erkrankungen



Eine Erkrankung gilt dann als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen davon betroffen sind; „selten“ sind diese Erkrankungen in ihrer Gesamtheit jedoch nicht. Mehr als 6.000 Seltene Erkrankungen sind bekannt, allein in Deutschland leiden mehr als vier Millionen Menschen an einer davon. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt die Erforschung der Seltene Erkrankungen seit 2003 mit erheblichen Anstrengungen: So wurden 144 Millionen Euro in nationale Forschungsverbünde investiert, die sich sowohl der Grundlagenforschung als auch der klinischen Forschung widmen. Eine aktuelle Förderrichtlinie hat bereits bestehenden Verbünden die Möglichkeit eröffnet, für weitere drei Jahre Fördergelder zu erhalten. Hier werden neun Verbünde von 2022 bis 2026 mit rund 21,5 Millionen Euro gefördert.

Zur Stärkung der internationalen Zusammenarbeit beteiligen sich das BMBF und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2019 an dem von der EU geförderten und bis 2024 laufenden European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD). Mit EJP RD ergänzen die daran beteiligten 31 Forschungsförderer aus 23 Ländern das mit E-Rare gestartete internationale Engagement zur Erforschung Seltener Erkrankungen.

Weitere Informationen: www.research4rare.de/ und www.ejprarediseases.org/



Um bei einer Seltenen Erkrankung die richtige Diagnose stellen und eine individuelle Therapieentscheidung treffen zu können, bedarf es einer sorgfältigen Anamnese und ausführlicher Gespräche.

T-Zellen des Immunsystems hemmt. Ist das Gen für CTLA4 mutiert, kommt es zu einem Defekt des CTLA4-Moleküls und die Hemmung des Immunsystems funktioniert nicht. Eine solche Mutation tritt bei weniger als einer von 250.000 Geburten auf und zählt damit zu den Seltenen Erkrankungen. Menschen mit diesem Gendefekt weisen oft ein komplexes Krankheitsbild auf: Sie können unter Entzündungen der Lunge, des Darms, des zentralen Nervensystems, der Niere oder der Leber leiden sowie an häufigen Atemwegsinfektionen. Oft manifestiert sich die CTLA4-Defizienz schon im Kindesalter, bei manchen Betroffenen zeigen sich aber auch erst im Erwachsenenalter erste Symptome.

Sowohl die auftretenden Symptome als auch ihre Schwere können sich von Patient zu Patient stark unterscheiden; um eine sichere Diagnose stellen zu können, muss in spezialisierten Zentren ein genetischer Test durchgeführt werden. Da der Defekt nur sehr selten vorkommt, wird ein genetischer Test nur dann empfohlen, wenn die behandelnden Ärztinnen oder Ärzte bereits einen angeborenen Immundefekt vermuten.

„Nicht alle Trägerinnen und Träger dieser Mutationen werden krank, und wenn sie krank werden, sind nicht immer die gleichen Organe betroffen. Diese Zusammenhänge zu beleuchten, ist unser Ziel in GAIN“, erklärt Professor Dr. Bodo Grimbacher, Leiter des Forschungsverbundes am Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) des Universitätsklinikums Freiburg. „Für uns Ärzte ist die Untersuchung solcher seltenen Störungen, die auf ein einzelnes Gen zurückzuführen sind, zudem sehr lehrreich. Sie bietet uns die Chance, auch häufigere Autoimmunkrankheiten zu entschlüsseln, bei denen mehrere Gene mutiert sind“, so Grimbacher.

GAIN-Verbund: Biodatenbank und Patientenregister ermöglichen Begleitstudien

Seit 2019 wurde im GAIN-Verbund eine deutschlandweite Biomaterialbank aufgebaut, in der inzwischen bereits etwa 4.000 (Blut- und Stuhl-)Proben von 270 Patientinnen und Patienten enthalten sind. Die Sammlung solcher Bioproben ist für die Erforschung Seltener Erkrankungen besonders relevant, da die standardisierte Sammlung von vergleichbaren Proben und Daten aufgrund der geringen



Prof. Dr. Bodo Grimbacher

Zahl von Betroffenen schwierig und zeitaufwendig ist. Das GAIN-Patientenregister dokumentiert für inzwischen mehr als 400 Patientinnen und Patienten genetische, klinische und Labor-Daten sowie Daten zur Therapie und Lebensqualität bei Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen.

Dank dieser Informationen konnten genügend Teilnehmende für eine begleitende klinische Studie

gewonnen werden, bei der die Sicherheit und Wirksamkeit des in der Rheumabehandlung eingesetzten Medikaments Abatacept untersucht wird. „Abatacept hemmt überaktivierte T-Zellen und hilft dabei, das Immunsystem zu regulieren. Erste Ergebnisse der Studie zeigen, dass alle Patienten das Medikament gut vertragen haben und es bei einigen Patienten zur kompletten Remission der Erkrankung führte“, sagt Grimbacher. Diese Studie mit dem Kürzel ABACHAI wird im April 2023 abgeschlossen. Eine weitere, im Januar 2023 gestartete epidemiologische Studie mit dem Namen Qaly-GAIN soll helfen, das Krankheitsmanagement und die Lebensqualität von Menschen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen zu verbessern. „Wir haben diese neue Studie initiiert, weil wir auf das Feedback unserer Patienten angewiesen sind, um unsere Behandlungsstrategien zu optimieren“, erklärt Grimbacher.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Bodo Grimbacher
Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 115
79106 Freiburg
Tel.: 0761 270-77731
www.g-a-i-n.de

Wichtig für die Wissenschaft: Die Erfahrung von Betroffenen

Schon kleine Fortschritte können viel bewirken: Für Menschen mit einer Seltenen Erkrankung ist die Vernetzung von Forschung und Versorgung besonders wichtig. Benjamin Köhler, selbst von CTLA4-Defizienz betroffen, berichtet über seine Erfahrungen.

Ihre CTLA4-Defizienz, ein vererbbarer Gendefekt, blieb lange unerkant. Wie hat sich diese sehr seltene Erkrankung auf Ihr Leben ausgewirkt?

Schon als Kind war ich oft krank, ohne dass mir jemand helfen konnte. Ich bekam Diabetes und mir musste die Milz entfernt werden, ich hatte immer wieder Infektionen und musste zweimal ins künstliche Koma versetzt werden. Trotzdem habe ich Sportwissenschaften studiert und auch selbst intensiv Sport betrieben. Natürlich habe ich einen großen Teil meiner Energie und Kraft für die Bewältigung der Krankheit aufbringen müssen, hatte dabei aber auch immer ganz große Unterstützung von meiner Familie und meinen Freunden.

Sie wurden an das Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) in Freiburg überwiesen – wie hat man dort die Ursache für Ihre Erkrankung gefunden?

Ich hatte einen ausgezeichneten Lungenfacharzt, der trotz all seiner Erfahrung letztlich keine Ursache für meine Erkrankungen finden konnte und deshalb weitere Spezialisten hinzuziehen wollte. In Freiburg wurde ich Ende 2016 zum ersten Mal vorstellig. Zunächst ging es um eine gründliche Anamnese, die Dokumentation meiner Krankheitsgeschichte.

In der Spezialambulanz wurde eine Genanalyse vorgenommen, und ich erhielt endlich – mit fast 40 Jahren – eine Diagnose. Bei mir wurde eine CTLA4-Defizienz entdeckt, ein seltener Gendefekt, für den zum damaligen Zeitpunkt international etwa 150 Fälle bekannt waren. Fast alle der bekannten Symptome einer CTLA4-Defizienz trafen auf mich zu. Relativ schnell habe ich dann ein Medikament aus der Rheumatherapie bekommen, dessen Wirksamkeit aktuell in einer klinischen Studie des GAIN-Verbundes überprüft wird.



Trotz Erkrankung: Benjamin Köhler schaut positiv aufs Leben.

War die Therapie erfolgreich?

Leider musste die Gabe dieses Medikaments schon nach kurzer Zeit wieder abgebrochen werden, nachdem bei mir ein bösartiger Tumor im Halsbereich diagnostiziert worden war. Eine Chemotherapie blieb erfolglos, ich brauchte eine Stammzelltransplantation. Dadurch wurde mein eigenes Immunsystem quasi ausgeschaltet und durch die gespendeten Stammzellen ersetzt. Dieser „Reset“ hat bewirkt, dass mein Immunsystem keine defekten Gene mehr aufweist. Gut drei Jahre nach der Transplantation ist mein Immunsystem jetzt das eines gesunden Mittzwanzigers.

Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)



Das Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) des Universitätsklinikums Freiburg widmet sich der Diagnose und Behandlung von Immundefekten sowie der Erforschung des Immunsystems. Hier arbeiten Expertinnen und Experten aus den Bereichen Immunologie, Infektionsimmunologie, Immunbiologie, Rheumatologie, Hämatologie, Zell- und Gentherapie unter einem Dach. In zwei spezialisierten Ambulanzen werden Patientinnen und Patienten aller Altersstufen behandelt, die an angeborenen oder erworbenen Immundefekten, häufigen oder ungewöhnlichen Infektionen, unklaren Entzündungen, Autoimmunerkrankungen oder den Folgen einer HIV-Infektion leiden.

Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten Sie bereits Familie – medizinische Hilfe ist damit nicht nur für Sie persönlich wichtig. Werden auch Ihre Kinder am CCI behandelt?

Als ich die Diagnose erhielt, hatten wir bereits zwei Kinder und meine Frau war schwanger mit Zwillingen. Drei meiner Kinder tragen ebenfalls den Gendefekt, aber die frühe Diagnose erspart ihnen eine lange Odyssee. Auch bei den Kindern macht sich die Krankheit bemerkbar, aber die Ärzte können jetzt schnell reagieren, und ihre Symptome werden weniger, weil die medikamentöse Behandlung anschlägt. Darüber hinaus wurden sie in ein vom GAIN-Verbund aufgebautes Patientenregister aufgenommen. Dadurch können sie an einer im Januar 2023 gestarteten Studie teilnehmen, in der es darum geht, das Krankheitsmanagement und die Lebensqualität von Menschen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen zu verbessern.

Bei sehr seltenen Erkrankungen werden Betroffene zu wichtigen Partnern der Wissenschaft, denn Forschende und Behandelnde müssen regelrechte Detektivarbeit leisten – haben Sie sich und Ihre Erfahrungen einbringen können?

Für mich persönlich ist es wichtig, möglichst viel über meine Erkrankung zu wissen, um aktiv damit umgehen zu können. Ich bin jemand, der Fragen stellt, ich will ein mündiger Patient sein. In Freiburg bin ich damit auf offene Ohren gestoßen. Professor Grimbacher hat mich nach der Transplantation sogar in der Reha besucht, um aus erster Hand zu erfahren, wie es mir geht. Neu war für mich, dass ich als Patientenvertreter auch an Gutachtersitzungen zur möglichen Anschlussfinanzierung des GAIN-Verbundes teilnehmen durfte.

Über Krankheiten sprechen die meisten Menschen allenfalls im privaten Bereich – was motiviert Sie, an die Öffentlichkeit zu gehen?

Viele Patientinnen und Patienten wissen gar nicht so genau, was auf sie zukommt – und dabei geht es nicht nur um das Medizinische. Braucht nicht jeder mit einer solchen Erkrankung Hilfe, um die veränderte Lebenssituation bewältigen zu können? Mir ist es wichtig, informiert zu sein, um mitreden zu können, wenn es um meinen eigenen Körper und mein Leben geht. Genauso wichtig ist für mich die Frage, was ich selbst tun kann, wie es mir gelingen kann, trotz aller Belastung auch die schönen Dinge zu sehen – das kann für den Heilungsverlauf entscheidend sein. Ich möchte eben nicht nur darauf schauen, was mich krank macht, sondern auch darauf, dass ich trotzdem wieder eine Treppe hochkomme, mit meiner Familie aufs Trampolin oder zum Eisessen gehen kann. Diesen Blickwinkel möchte ich weitergeben: Dass man selbst in schweren Zeiten aus allem das Beste machen kann.

Leishmaniose: Ein kleiner Stich birgt große Gefahren

Die Forschenden der durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nachwuchsgruppe MultiPath suchen nach neuen Therapieoptionen für Leishmaniose. Ihre Erkenntnisse könnten insbesondere Menschen in ärmeren Regionen der Welt helfen.

Sie ist nur wenige Millimeter groß und dennoch gefährlich: Durch einen Stich der blutsaugenden Sand- oder Schmetterlingsmücke können Parasiten der Gattung *Leishmania* übertragen werden. Diese lösen die Infektionskrankheit Leishmaniose aus, deren Symptomatik – abhängig von der jeweiligen Erregerspezies – von Hautläsionen und Geschwüren (Kutane Leishmaniose) bis hin zu lebensbedrohlichen Veränderungen der inneren Organe (Viszerale Leishmaniose) reicht. Weltweit erkranken jedes Jahr bis zu eine Million Menschen an Leishmaniose, die meisten von ihnen in tropischen und subtropischen Regionen, wo die Mücke heimisch ist.

„Leishmaniose wird zumeist mit spezifischen Medikamenten behandelt, die in den Stoffwechsel des Parasiten eingreifen und ihn so unschädlich machen. Allerdings sind diese Medikamente insbesondere in den Regionen mit vielen Erkrankungsfällen oft nur eingeschränkt verfügbar – auch aufgrund ihrer hohen Kosten. Hinzu kommt, dass immer mehr *Leishmania*-Stämme Resistenzen gegen die eingesetzten Substanzen entwickeln, wodurch die vorhandenen Medikamente zunehmend ihre



Durch einen Stich überträgt die Sandmücke Parasiten, die die Erkrankung Leishmaniose auslösen können.

Wirkung verlieren“, erläutert Dr. Zaynab Hammoud. Sie ist Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl „IT-Infrastrukturen für die Translationale Medizinische Forschung“ der Universität Augsburg und hat ihre Doktorarbeit im Rahmen der Nachwuchsgruppe MultiPath abgeschlossen. Die Nachwuchsgruppe hat sich zum Ziel gesetzt, neue Wirkstoffe für die Therapie der Kutanen Leishmaniose zu finden.

Durch bioinformatische Auswertungen und molekularbiologische Untersuchungen konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fünf Gene identifizieren, die mit der Erkrankung in Verbindung stehen. Darauf aufbauend fanden sie durch Analysen in entsprechenden Wirkstoffdatenbanken drei vielversprechende Substanzen, mit denen die Kutane Leishmaniose möglicherweise erfolgreich behandelt werden kann. Alle drei Substanzen sind zugelassene Arzneimittel und werden weltweit bereits eingesetzt, etwa zur Therapie von Hautproblemen wie Akne. Sie könnten auch wegen ihres günstigen Preises dazu

Drug-Repurposing



Der auch in diesem Forschungsprojekt genutzte Ansatz wird in der Fachwelt als Repurposing bezeichnet. Er beschreibt die Suche nach neuen Indikationsbereichen für bereits vorhandene Wirkstoffe. Ist die Suche erfolgreich, so erspart das den Forschenden enorme Kosten und viele Jahre Forschungsarbeit. Denn für diese Medikamente wurden wichtige Nachweise – insbesondere zur Sicherheit – bereits erbracht.

beitragen, die Gesundheitsversorgung in ärmeren Regionen der Welt zu verbessern.

Internationale und interdisziplinäre Kooperation als Schlüssel zum Erfolg

Um diesem Ziel näher zu kommen, kooperierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Chile, Brasilien und Deutschland. Forschende aus unterschiedlichen Fachbereichen konnten so ihre Expertise an den jeweils geeigneten Orten einbringen. Das Projekt bestand aus drei aufeinander aufbauenden Arbeitsschritten: Zunächst wurden in Santiago de Chile die genomischen Analysen durchgeführt, durch die die entsprechenden Gene identifiziert wurden. In Augsburg entwickelten die Forschenden die beiden Softwaretools „mully“ und „Multipath“. Damit konnten die relevanten Proteine und biologischen Signalwege entschlüsselt werden, an denen die zuvor identifizierten Gene beteiligt sind. Darauf aufbauend wurden computergestützte Modelle erstellt, um die Wirkstoffe zu identifizieren, die mit diesen Proteinen interagieren beziehungsweise in diese Signalwege eingreifen. In Brasilien wurden die Ergebnisse anschließend in Laborexperimenten validiert.

Systemmedizin



Bereits seit 2012 fördert das BMBF die Systemmedizin in Deutschland. Bestandteil des Förderkonzeptes „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin in Deutschland“, für das insgesamt rund 237 Millionen Euro zur Verfügung stehen, ist auch das Modul „Nachwuchsgruppen in der Systemmedizin“. Das Forschungsprojekt MultiPath ist eine der insgesamt acht geförderten Nachwuchsgruppen.

„Durch unsere Modelle ergab sich zunächst eine erste Liste mit 21 möglichen Zielmolekülen. Über eine systematische Literaturrecherche konnten wir diese Liste auf fünf Gene reduzieren, an die elf Wirkstoffe ansetzten. Davon wurden wiederum drei durch die weiterführenden Laborexperimente als vielversprechend eingestuft“, so Hammoud. „Die klinischen Studien, mit denen die Wirksamkeit der identifizierten Wirkstoffe überprüft werden soll, sind bereits in Planung.“



Dr. Zaynab Hammoud und Prof. Dr. Frank Kramer

„Das Projekt MultiPath zielt darauf ab, das in den vergangenen 20 Jahren generierte Vorwissen über molekulare Interaktionen stärker zu berücksichtigen. In unserer Analyse konnten wir unser Set an Werkzeugen nutzen, um potenzielle Ziele für ein Drug-Repurposing zu finden. Beide Tools können aber auch für ähnliche Analysen in anderen Krankheitsbereichen genutzt werden, sie sind daher ohne Nutzungsbeschränkung via Open Source online verfügbar“, ergänzt Professor Dr. Frank Kramer, Inhaber des Augsburger Lehrstuhls für IT-Infrastrukturen für Translationale Medizinische Forschung.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Frank Kramer

Dr. Zaynab Hammoud

Universität Augsburg

Medizinische Fakultät, Fakultät für

Angewandte Informatik

IT-Infrastrukturen für die Translationale
Medizinische Forschung

Alter Postweg 101

86159 Augsburg

E-Mail: frank.kramer@uni-a.de

zaynab.hammoud@informatik.uni-augsburg.de

Subsahara-Afrika: Gezielte Diagnostik bringt erste Erfolge

Um die häufigsten lebensbedrohlichen Erkrankungen in Subsahara-Afrika zu bekämpfen, bedarf es umfassender Diagnostik. Die vom deutsch-afrikanischen Netzwerk ANDEMIA erarbeiteten Erkenntnisse haben sich in der SARS-CoV-2-Pandemie bereits bewährt.

Infektionen der Atemwege oder des Verdauungstraktes sowie akutes Fieber unbekannter Herkunft – es sind die ganz gewöhnlichen Infektionserkrankungen, an denen die Menschen in Afrika südlich der Sahara (Subsahara-Afrika) häufig erkranken und sterben. Insbesondere bei Kindern zählen sie zu den Hauptursachen von Krankheit und Tod. Allein 400.000 Kinder unter neun Jahren sterben in Subsahara-Afrika jedes Jahr an Durchfallerkrankungen. Die Erkrankungen sind auch deswegen so weit verbreitet, weil die medizinische Versorgung oft begrenzt ist. So sind häufig die Kapazitäten zur Diagnostik der Erreger nur eingeschränkt verfügbar, und es fehlt an gut ausgebildetem Personal. In internationalen Förderprogrammen werden ausgerechnet diese gewöhnlichen, aber besonders relevanten Erkrankungen häufig vernachlässigt, und auch die lokalen Gesundheitsbehörden widmen sich bislang nicht genügend den Ursachen und Verbreitungswegen der Erreger.

Länderübergreifend Strategien erarbeiten

„Wir wollen Strategien entwickeln, mit deren Hilfe genau diese gewöhnlichen, aber eben sehr bedrohlichen und weitverbreiteten Erkrankungen wirksamer bekämpft werden können“, beschreibt Projektleiterin Dr. Grit Schubert die Aufgabe des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten deutsch-afrikanischen Gesundheitsforschungsnetzwerks ANDEMIA und erklärt: „Das gelingt am besten, indem wir die jeweiligen Kompetenzen, Erfahrungen und Institutionen länderübergreifend miteinander verknüpfen.“ Schubert ist Nachfolgerin von Professor Dr. Fabian Leendertz, der das Netzwerk in der Aufbauphase leitete.

One-Health-Ansatz im Mittelpunkt

Basis einer solchen Strategie ist eine umfassende Kenntnis darüber, welche Erreger am häufigsten auftreten und welche Erkrankungen sie auslösen. Zu diesem Zweck haben sich zwölf Krankenhäuser aus den ANDEMIA-Partnerländern Elfenbeinküste, Burkina Faso, Demokratische Republik Kongo und Südafrika zusammengeschlossen. Sie untersuchten



Das ANDEMIA-Projekt hat gezeigt: Eine gezielte Diagnostik und die Aus- und Fortbildung von medizinischem Personal spielen eine entscheidende Rolle, um weitverbreitete lebensbedrohliche Erkrankungen in Afrika südlich der Sahara zu bekämpfen.

biologische Proben betroffener Patientinnen und Patienten mit modernen molekularbiologischen Verfahren auf ein breites Spektrum möglicher Krankheitserreger. Dabei ging es nicht nur darum, die jeweils verantwortlichen Infektionserreger zu identifizieren, sondern auch Risikofaktoren wie Alter, Beruf oder Verfügbarkeit sauberen Trinkwassers zu erfassen. Falls Tiere als Wirte der Erreger infrage kamen, wurden auch sie in die Untersuchungen einbezogen. „Wir sind bewusst nach dem One-Health-Ansatz vorgegangen, also dem Zusammenspiel zwischen Mensch, Tier und Umwelt“, erläutert Schubert.

Umfangreiche Datenerhebungen liefern Grundlage für zielgerichtete Therapien

Inzwischen haben die Forschungsteams aus den beteiligten afrikanischen Ländern 20.000 Betroffene untersucht bzw. 50.000 Proben ausgewertet und dabei in den meisten Fällen die auslösenden Faktoren der jeweiligen Krankheitsbilder aufklären können. 41 wissenschaftliche Veröffentlichungen haben die beteiligten Forschungsgruppen schon geschrieben, viele weitere Daten liegen vor und werden noch ausgewertet.

Die Ergebnisse kamen unmittelbar den beteiligten Patientinnen und Patienten zugute, denn diese konnten nun gezielt behandelt werden. Langfristig entscheidend aber ist, dass die Erkenntnisse aus den Daten nun in der gesamten Subsahara-Region genutzt werden und so eine große Zahl erkrankter Menschen davon profitieren können. Zu diesem Zweck wurden Workshops zu Prävention und Kontrolle von Infektionen in Krankenhäusern veranstaltet und darauf aufbauend Train-the-Trainer-Schulungen durchgeführt.

ANDEMIA



ANDEMIA, das Afrikanische Netzwerk für verbesserte Diagnostik, Epidemiologie und Management häufig vorkommender Infektionskrankheiten, widmet sich der Bekämpfung von Krankheiten der Atemwege, des Verdauungstraktes, akutem Fieber unbekanntem Ursprungs sowie der Ausbreitung multiresistenter Keime in Subsahara-Afrika. Dazu kooperieren Forschende des deutschen Robert Koch-Instituts (RKI) mit Forschungsteams aus Elfenbeinküste, Burkina Faso, DR Kongo und Südafrika. Profitieren werden zum einen die betroffenen Patientinnen und Patienten in Subsahara-Afrika. Zum anderen werden die erhobenen Daten Auskunft geben über die Rolle dieser Region bei Übertragung und weltweiter Verbreitung von Erregern. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert ANDEMIA seit 2017 mit insgesamt 1,8 Millionen Euro. Es ist Teil der Fördermaßnahme „Forschungsnetzwerke für Gesundheitsinnovationen in Subsahara-Afrika“.

Erste konkrete Erfolge bei Krankheitsausbrüchen von Ebola und SARS-CoV-2

Die Kombination aus Datenerhebung, Forschung und Ausbildung hat ganz unmittelbare Erfolge erbracht. „Damit konnten wir zum einen schnell akute Krankheitsausbrüche erkennen und entsprechend reagieren – das waren konkret Ebola in der Demokratischen Republik Kongo sowie COVID-19. Aufgrund der geleisteten Aus- und Fortbildung von wissenschaftlichem und technischem Personal vor Ort stand zum anderen kompetentes Personal für die Diagnostik und Aufklärung der Krankheitsausbrüche zur Verfügung und war somit im Fall von COVID-19 unmittelbar an der Pandemiereaktion beteiligt“, berichtet Schubert.



Dr. Grit Schubert

Langfristig Nutzen und Kooperation gesichert

Die Kooperation zwischen Forschenden aus Deutschland und Ländern Subsahara-Afrikas hört damit nicht auf. So wird beispielsweise in Bouaké, einer Stadt in der Republik Elfenbeinküste, ein modernes molekularbiologisches Labor aufgebaut. Dort soll unter anderem untersucht werden, welche Rolle Tiere als Krankheitswirt und -überträger spielen. Dies geschieht in enger Zusammenarbeit mit dem jüngst gegründeten Helmholtz-Institut für One Health (HIOH) in Greifswald. Dessen Leitung hat Professor Dr. Fabian Leendertz übernommen, sodass die optimale Nutzung und Weiterentwicklung der Erkenntnisse aus dem ANDEMIA-Projekt gesichert sind.

Originalpublikation

Schubert, G., Achi, V., Ahuka, S. et al. (2021). The African Network for Improved Diagnostics, Epidemiology and Management of common infectious Agents. *BMC Infect Dis* 21, 539. DOI: [10.1186/s12879-021-06238-w](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06238-w)

Ansprechpartnerin:

Dr. Grit Schubert
Zentrum für Internationalen Gesundheitsschutz:
Public Health-Laborunterstützung
Robert Koch-Institut (RKI)
Nordufer 20
13353 Berlin
Tel.: 030 18754-4491
E-Mail: schubertG@rki.de

Neuer Wirkstoff soll Therapie von Alkoholsucht deutlich verbessern

Rückfälle zu verhindern ist ein Ziel der Therapie von Alkoholsucht. Dabei können auch Medikamente helfen. Doch bisher schlagen diese nur bei wenigen Betroffenen an. Ein Forschungsteam will das ändern – und hat schon neue Wirkstoffkandidaten im Blick.

Alkoholsucht ist ein weitverbreitetes Problem. In Europa sind schätzungsweise 23 Millionen Menschen alkoholabhängig. Die Folgen für die Lebensqualität und Gesundheit der Betroffenen sind verheerend. Es leidet nicht nur die Leber; wissenschaftliche Studien zeigen, dass viele Krankheiten bei Alkoholsucht gehäuft auftreten. Dazu zählen unter anderem Diabetes und verschiedene Krebserkrankungen. Allein in Deutschland sterben jeden Tag mehr als 200 Menschen an den Folgen von übermäßigem Alkoholkonsum.

Die erste Hürde auf dem Weg zur erfolgreichen Therapie einer Alkoholsucht sind häufig die Patientinnen und Patienten selbst. Sie müssen zunächst

zur Einsicht gelangen, dass sie Hilfe brauchen, und anschließend ihre Scham überwinden, um diese auch in Anspruch zu nehmen. Doch wenn der erste Schritt getan ist, gibt es noch zahlreiche weitere Herausforderungen. „Spezielle Therapieeinrichtungen sind häufig überfüllt. Wir gehen von einer riesigen Behandlungslücke aus. Nur rund 20 Prozent der Betroffenen werden erreicht“, sagt Professor Dr. Rainer Spanagel vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Der Suchtforscher und sein Team suchen daher nach einem Wirkstoff, mit dem Alkoholabhängigkeit auch außerhalb einer Spezialklinik, bei Bedarf noch begleitet durch eine ambulante Psychotherapie, erfolgreich und vor allem nachhaltig behandelt werden kann. Das Bundesministerium für Bildung und



Mit dem Trinken endgültig aufzuhören, ist für viele Suchtkranke ein langer Weg. Ein Forschungsteam hat einen neuen Wirkstoff entdeckt, der die Rückfallquote deutlich senken könnte.

Forschung (BMBF) unterstützt das Projekt im Rahmen des Forschungs- und Förderkonzeptes „e:Med: Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ mit rund 1,5 Millionen Euro.

Rückfall-Modell für individuelle Prognosen

Das Hauptziel der Therapie ist es, Rückfälle zu vermeiden. Auf dem deutschen Markt stehen hierfür bereits drei Medikamente zur Verfügung. „Diese sind jedoch oft nur begrenzt wirksam und unterscheiden sich je nach Patient stark in ihrer Wirkung“, erklärt Spanagel. So würden die bisherigen Wirkstoffe lediglich bei ein bis zwei von insgesamt zehn Betroffenen anschlagen. „Es ist daher dringend notwendig, möglichst schnell neue und bessere Medikamente zur Behandlung von Alkoholabhängigen zu finden“, betont Spanagel.

Ein Grund für die geringe Wirksamkeit der bisherigen Medikamente ist die große Heterogenität der Patientinnen und Patienten. Nicht nur die genetische Ausstattung jedes Betroffenen sei unterschiedlich, sondern auch die individuellen Lebensumstände, die die Genaktivität beeinflussen könnten, so Spanagel. Die Wissenschaft spricht in diesem Zusammenhang von epigenetischen Faktoren, die entscheidend für den Erfolg einer Therapie sein können. Im Rahmen des Projekts entwickeln die Forschenden daher ein computergestütztes Rückfall-Modell. Auf Basis der Daten aus den aktuellen und aus früheren Studien soll dieses Tool künftig im klinischen Alltag die individuelle Rückfallwahrscheinlichkeit jedes einzelnen Alkoholabhängigen bestimmen und vorhersagen können, ob eine medikamentöse Therapie bei ihr oder ihm anschlägt.

Völlig neuer Ansatzpunkt

Als aussichtsreichen Wirkstoffkandidaten für die Behandlung von Alkoholsucht hatten Spanagel und sein Team zunächst Oxytocin im Blick, ein körpereigenes Hormon, das bislang vor allem als wehenförderndes Medikament in der Geburtsmedizin zum Einsatz kommt. Das sogenannte Bindungshormon wirkt direkt auf das Belohnungssystem im Gehirn und hilft unter anderem dabei, Stress und Angst abzubauen – Eigenschaften, die viele Menschen auch dem Alkohol zuschreiben. In präklinischen Studien konnte das Forschungsteam jedoch bei der Anwendung von Oxytocin-Sprays zunächst nur einen geringen Effekt beobachten. Erst ein neu hergestelltes Präparat mit einer Oxytocin-ähnlichen Substanz brachte den Durchbruch.

Allerdings führen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den durchschlagenden Erfolg dieses neuen Präparats nicht in erster Linie auf dessen Bindung an den Oxytocin-Rezeptor zurück. „Wir haben vielmehr herausgefunden, dass die Substanz zusätzlich sehr stark auf einen anderen Rezeptor im Gehirn wirkt, der in Bezug auf Suchterkrankungen bisher noch nie in der Diskussion war“, sagt Spanagel. Dieser Rezeptor sei an der Regulation des Wasserhaushalts im Körper beteiligt. „Sie können als Suchtkranker zwei Liter Wasser trinken, um das Verlangen nach Alkohol kurzzeitig zu unterdrücken“, erklärt Spanagel. „Diesen Effekt könnten wir medikamentös hervorgerufen, und das auch noch mit tagelanger Wirkung.“

Verkürzte Zulassung dank erprobter Wirkstoffe

Der neue Ansatzpunkt der Forschenden hat für Spanagel zwei Vorteile: „Wir gehen davon aus, dass wir eine wesentlich höhere Erfolgsquote erzielen werden, da dieser Rezeptor physiologische Prozesse im Körper steuert. Hier ist die individuelle Vielfalt längst nicht so groß wie bei neurobiologischen Prozessen“, so der Wissenschaftler. Zudem gibt es bereits auf dem Markt eine Reihe von lang erprobten Medikamenten, die auf genau diesen Rezeptor wirken. Derzeit ist das Team dabei, diese Substanzen im computergestützten Rückfall-Modell auf den Prüfstand zu stellen. Sobald sich der Erfolg hier wiederholen lässt, könnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die klinischen Studien anstoßen. „Mit einem bereits erprobten Wirkstoff nehmen wir bei der Zulassung eine Abkürzung, indem wir uns etwa die toxikologische Prüfung sparen können“, so Spanagel. „Das Medikament könnte schon in fünf Jahren bei der Behandlung von Alkoholkranken zum Einsatz kommen.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Rainer Spanagel
ZI – Institut für Psychopharmakologie
Hans-Meerwein-Straße 6
68159 Mannheim
Tel.: 0621 1703-6251
E-Mail: rainer.spanagel@zi-mannheim.de
www.zi-mannheim.de

Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung



Nasenhöhlenkrebs: KI ermöglicht Durchbruch in der Diagnostik

dkfz.

Deutsches Konsortium für
Translationale Krebsforschung
Kernzentrum Heidelberg

Forschende des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) haben eine Methode entwickelt, um mithilfe von Künstlicher Intelligenz schwer diagnostizierbare Nasenhöhrentumore zu klassifizieren.

Tumore in der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhle beschränken sich zwar auf einen kleinen Raum, umfassen aber ein sehr breites Spektrum mit vielen Tumorarten. Diese sind schwer zu diagnostizieren, da sie oft kein spezifisches Muster oder Erscheinungsbild aufweisen. Besonders gilt dies für die sogenannten sinunasalen undifferenzierten Karzinome oder kurz SNUCs.

Nun ist es einem Team um Dr. Philipp Jurmeister und Professor Dr. Frederick Klauschen vom Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) sowie Professor Dr. David Capper von der Charité – Universitätsmedizin Berlin gelungen, die Diagnostik entscheidend zu verbessern und diese Tumore zuverlässig zu unterscheiden. Dazu arbeiten die Forschenden, die an den Partnerstandorten München und Berlin im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) vertreten sind, mit einem Tool für Künstliche Intelligenz (KI), das die Tumore auf der Basis chemischer DNA-Modifikationen zuverlässig unterscheidet.

Chemische Modifikationen der DNA spielen bei der Regulation der Genaktivität eine entscheidende Rolle. Dazu gehört auch die DNA-Methylierung, bei der DNA-Bausteine mit einer zusätzlichen Methylgruppe versehen werden. Bereits in früheren Studien konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zeigen, dass das Methylierungsmuster des Erbguts für verschiedene Tumorarten spezifisch ist, weil es auf die Ursprungszelle des Tumors zurückgeführt werden kann.

„Darauf basierend haben wir nun die DNA-Methylierungsmuster von fast 400 Tumoren in Nasen- und Nasennebenhöhle erfasst“, berichtet Capper. Dank einer umfangreichen internationalen Kooperation gelang es den Forschenden, eine so große Probenzahl zusammenzutragen, obwohl diese Tumore selten sind und insgesamt nur etwa vier Prozent aller bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ausmachen.

Neuer Algorithmus und Anomalieerkennung für präzisere Ergebnisse

Für die Analyse der Methylierungsdaten entwickelten die Forschenden in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe Machine Learning von Professor Dr. Klaus-Robert Müller an der Technischen Universität Berlin und dem Berlin Institute for the Foundations of Learning and Data (BIFOLD) ein KI-Modell, das die Tumore verschiedenen Klassen zuordnet. „Methoden des maschinellen Lernens sind dabei aufgrund der großen Datenmenge unerlässlich“, erklärt Jurmeister. „Um tatsächlich Muster zu erkennen, mussten wir in unserer Studie mehrere Tausend Methylierungspositionen auswerten.“

Es gibt verschiedene Arten des maschinellen Lernens. Je komplexer eine Fragestellung ist, desto größer sind die Datenmengen, die erforderlich sind, um den Algorithmus zu trainieren. In der aktuellen Studie verwendeten die Forschenden zur Klassifikation der Nasen- und Nasennebenhöhrentumoren anhand der DNA-Methylierungsmuster ein sogenanntes Support-Vector-Machine-Modell. Dieses kann mit den



Methylierungs-Array (vorn), das im Rahmen der aktuellen Studie genutzt wurde. Dahinter die bislang standardmäßig verwendete Methode: Gewebeschnitte.

erhobenen Daten besser umgehen als Klassifikatoren, die einen Random Forest verwenden. Letztgenannte gelten aktuell noch als Standard für die Analyse von Methylierungssignaturen und wurden von einem Team um David Capper bereits verwendet, um Hirntumoren zu klassifizieren. „Der weiterentwickelte Algorithmus erkennt die komplexen Muster besser und liefert dadurch robustere Ergebnisse“, berichtet Jurmeister. „Alle Daten einer unabhängigen Validierungskohorte mit bekannter Diagnose konnten fehlerfrei zugeordnet werden.“ Solche zuverlässigen Ergebnisse helfen in der Diagnostik, die Art des Tumors möglichst eindeutig zu bestimmen.

Eine besondere Neuerung besteht darin, dass der Algorithmus jetzt auch unbekannte Entitäten mit abweichendem Methylierungsmuster erkennt. „Wir sprechen dabei von Outlier Detection – einer Anomalieerkennung“, sagt Jurmeister. Damit werden Proben, bei denen das DNA-Methylierungsprofil von dem der bekannten sinusalen Tumoren abweicht, als „unbekannt“ detektiert. Der Vorteil daran ist, dass die KI nicht die Signaturen Tausender verschiedener Tumoren mittels riesiger Datenmengen unterscheiden lernen muss. „In der Praxis ist das wichtig, wenn zum Beispiel ein Darmtumor streut und eine Metastase im Kopf-Hals-Bereich bildet. Der Algorithmus weist uns

automatisch darauf hin, dass es sich bei der Tumorbildung wahrscheinlich nicht um einen Tumor aus der Nase oder Nasennebenhöhle handelt“, erläutert Jurmeister.

Vier Tumorgruppen mit unterschiedlicher Prognose

Bei der Analyse innerhalb der Studie zeigte sich deutlich, dass die mit den bislang verfügbaren Methoden nicht unterscheidbaren SNUCs anhand ihres DNA-Methylierungsmusters in vier Gruppen eingeteilt werden können. Die Forschenden konnten dies auch anhand weiterer molekularer Eigenschaften bestätigen. Das betrifft sowohl das Proteinprofil als auch das Vorkommen bestimmter Mutationen.

Diese Ergebnisse sind auch klinisch relevant, da die Patientinnen und Patienten der vier unterschiedlichen Gruppen verschiedene Prognosen haben. „Eine Gruppe beispielsweise verläuft überraschend gut, obwohl die Tumoren unter dem Mikroskop sehr aggressiv aussehen“, sagt Klauschen. „Eine andere Gruppe dagegen hat eine schlechte Prognose.“ Auf der Basis der molekularen Eigenschaften der Gruppen könnten Forschende möglicherweise in Zukunft auch gezielte neue Therapieansätze entwickeln. In München und Berlin wird der Algorithmus bereits in der

experimentell-klinischen Diagnostik zur Klassifizierung von SNUCs eingesetzt.

Um den Algorithmus weiter zu trainieren und allen interessierten Forschungsgruppen zugänglich zu machen, ist er als Open-Source-Software auf der Website <http://aimethylation.com/> verfügbar.

Originalpublikation:

Jurmeister, P., Glöß, S., Roller, R., et al. (2022). DNA methylation-based classification of sinonasal tumors. *Nat Commun.* 2022;13(1):7148. Published 2022 Nov 28. DOI: [10.1038/s41467-022-34815-3](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34815-3)

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)



Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung, kurz DKTK, ist eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und den Sitzländern gefördert werden. Im DKTK bündeln Forscherinnen und Forscher aus mehr als 20 universitären und außeruniversitären Einrichtungen in ganz Deutschland ihre Kräfte im Kampf gegen Krebserkrankungen, um möglichst rasch Ergebnisse der Grundlagenforschung in neue Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen zu übertragen. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg verbindet sich im DKTK als Kernzentrum langfristig mit onkologisch besonders ausgewiesenen universitätsmedizinischen Einrichtungen an den sieben Partnerstandorten Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, München und Tübingen.

Weitere Informationen über das DKTK gibt es unter www.dkfz.org.



Dr. med. Philipp Jurmeister

Ansprechpartner:

Dr. med. Philipp Jurmeister
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchner Straße 38
80336 München
Tel.: 089 2180-73680
E-Mail: Philipp.Jurmeister@med.uni-muenchen.de

Pressekontakt:

Dr. Nadine Ogrissek
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Stiftung des öffentlichen Rechts
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 42-1646
E-Mail: nadine.ogrissek@dkfz.de

In Sicht: Eine therapeutische Impfung gegen Hepatitis B



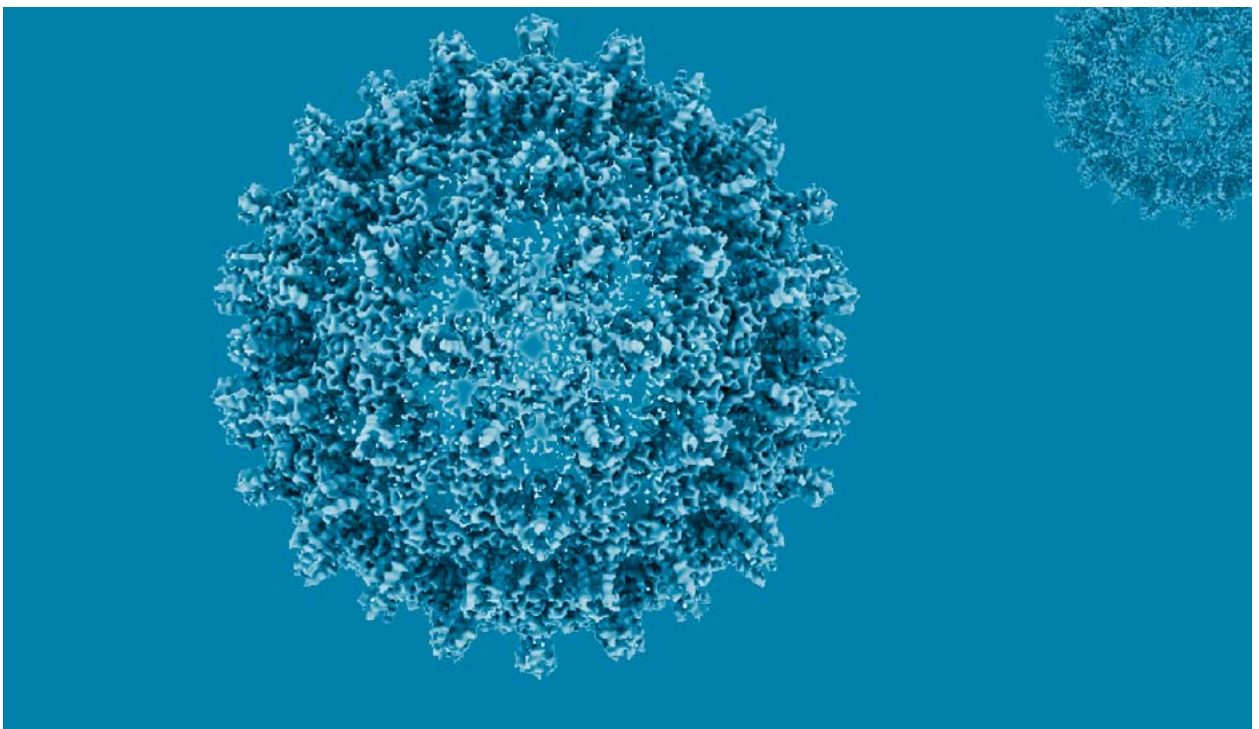
Ein therapeutischer Impfstoff zur Heilung der chronischen Hepatitis B könnte weltweit die Rettung für 300 Millionen Betroffene sein. Hoffnung macht ein Impfstoff des Forschungsteams um Professorin Dr. Ulrike Protzer, der 2023 klinisch getestet werden soll.

Etwa drei Prozent der Weltbevölkerung sind chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert, nur jeder zehnte Mensch weiß von der Gefahr, die in seinem Körper lauert. Denn eine HBV-Infektion kann Leberzirrhose und Leberkrebs auslösen und wird oft viel zu spät erkannt. Mit den derzeitigen Behandlungen wird nur selten eine Heilung der Patientinnen und Patienten erreicht. Ein Forschungsteam bei Helmholtz Munich und an der Technischen Universität München entwickelt einen therapeutischen Impfstoff, dessen Wirkprinzip in aktuellen Studien bestätigt wurde. Die Forschenden fanden heraus, dass in der Leber gebildete Virusproteine die körpereigene Abwehr hemmen und so eine effektive Kontrolle des Virus verhindern; der von ihnen entwickelte neuartige therapeutische Impfstoff soll diese Hemmung überkommen und die Immunabwehr ankurbeln, um so eine Heilung zu ermöglichen. Das Projekt wird geleitet von Professorin Dr. Ulrike

Protzer, die im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) den Forschungsbereich „Hepatitis“ koordiniert. Unter dem Label TherVacB erhält der Impfstoff europaweite Förderung für die klinische Entwicklung.

TherVacB: Der Ansatz

Bei einer chronischen HBV-Infektion kann das Immunsystem der Patientinnen und Patienten das Virus nicht mehr effektiv bekämpfen: Die zuständigen Abwehrzellen – B- und T-Zellen – arbeiten nicht mehr in ausreichendem Maße. „Wir glauben daher, dass eine gleichzeitige Aktivierung von B- sowie CD4- und CD8-T-Zellantworten notwendig ist, um eine Immunkontrolle von HBV zu erreichen“, erklärt Protzer. Aus dieser Erkenntnis heraus wurde TherVacB entwickelt: ein neuartiger heterologer Prime-Boost-Impfstoff, der auf alle relevanten HBV-Genotypen abzielt und dadurch das Potenzial



Cryo-elektronenmikroskopische Strukturrekonstruktion eines Hepatitis-B-Virus-Core-Capsids.

hat, eine chronische HBV-Infektion bei mehr als 95 Prozent der Menschen weltweit zu heilen, wenn er sich in klinischen Studien bewährt.

Zunächst erfolgt eine zweimalige Grundimmunisierung, bei der HBV-Proteine gespritzt werden, um spezifische Helfer-T-Zellen und B-Zellen zu aktivieren. Sie beginnen daraufhin mit der Produktion von neutralisierenden Antikörpern, um eine weitere Ausbreitung des Virus zu verhindern. Zudem werden durch die Grundimmunisierung Helfer-T-Zellen aktiviert und Effektor-T-Zellen aufgeweckt (Priming). Eine weitere Impfung, ein Boost mit dem Vektor-Impfstoff MVA-HBVac-Vektor, erfolgt vier Wochen nach der zweiten Grundimmunisierung und bewirkt eine breite und multifunktionale Effektor-T-Zell-Antwort, die schließlich das Virus eliminieren soll.

Was Sie über Hepatitis B wissen sollten



HBV wird durch Blut-Blut-Kontakt, durch sexuelle Kontakte oder direkt von der Mutter auf ihr Kind bei der Geburt übertragen. Letzteres ist der häufigste Übertragungsweg, der zu einer chronischen Infektion führt, die jahrzehntlang unerkannt bleibt.

Jugendliche und Erwachsene, die nicht geimpft sind, können sich bei ungeschütztem Sexualkontakt oder durch kontaminierte Blutprodukte oder Instrumente anstecken, zum Beispiel beim Tätowieren, oder durch Drogenmissbrauch mit kontaminierten Spritzen und Zubehör.

Chronische HBV-Träger sind sich ihrer tödlichen Krankheit oft lange Zeit nicht bewusst. Diejenigen, die Symptome entwickeln, leiden unter Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Übelkeit oder Gelbsucht.

Vorhandene Therapien verhindern nur die Vermehrung des Virus, können die Infektion aber nicht vollständig ausheilen. Solange infizierte Menschen keine schützende Immunantwort bilden können, überlebt das Virus. Eine solche Immunantwort hoffen die Forschenden mit einer therapeutischen Impfung auslösen zu können. Generell aber gilt: Die vorbeugende Impfung gegen Hepatitis B ist noch immer der beste Schutz, da sie verhindert, dass überhaupt Viren in den Körper gelangen.



Prof. Dr. Ulrike Protzer

Neueste Ergebnisse

Dass man bei der Entwicklung eines effektiven Impfstoffes zahlreiche Hürden überwinden muss und an vielen Details scheitern kann, zeigt sich schon daran, dass in den letzten zwei Jahrzehnten trotz zahlreicher Versuche kein wirksamer Impfstoffkandidat eine antivirale Wirksamkeit bei Hepatitis-B-Patienten und -Patientinnen gezeigt hat. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die für eine erfolgreiche therapeutische Impfung wesentlichen Faktoren zu entschlüsseln und sie durch ein rationales Impfstoffdesign gezielt anzugehen.

Das Forschungsteam um Protzer konnte nun diese entscheidenden Faktoren für TherVacB dingfest machen. In einer aktuellen Studie fanden die Forschenden heraus, dass der Erfolg ihrer therapeutischen Hepatitis-B-Impfung von einer effizienten Aktivierung abhängt, dem Priming der HBV-spezifischen CD4-Helfer-T-Zellen. CD4-T-Zellen sind eine bestimmte Gruppe von Lymphozyten, die das CD4-Molekül auf ihrer Oberfläche tragen und die Immunabwehr gegen fremde Krankheitserreger koordinieren. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wiesen nach, dass es zu einem vollständigen Verlust der durch TherVacB induzierten antiviralen Wirksamkeit führt, wenn die CD4-T-Zellen in präklinischen Mausmodellen entzogen wurden. Darüber

hinaus ermöglichte die Anwendung einer optimalen Proteinimpfstoff-Formulierung während der Grundimmunisierung eine ordnungsgemäße Aktivierung der Helfer-T-Zellen und legte den Grundstein für eine Boost-Impfung zur Kontrolle der HBV-Infektion.

„Die Studie erklärt die Wirkung der einzelnen Impfstoffkomponenten und liefert den ersten direkten Nachweis dafür, dass eine effiziente Aktivierung von HBV-spezifischen CD4-T-Zellen für die Einleitung der Immunkontrolle von HBV unerlässlich ist“, erklärt Dr. Anna Kosinska, DZIF-Postdoktorandin bei Helmholtz Munich. Sie bestimme auch, welche Komponenten für eine erfolgreiche therapeutische Hepatitis-B-Impfung erforderlich seien, und gebe wichtige Einblicke in das datenbasierte und rationale Design von therapeutischen Impfstoffen für die dringend benötigte klinische Anwendung.

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)



Im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) entwickeln bundesweit mehr als 500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 35 Institutionen gemeinsam neue Ansätze zur Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten. Das DZIF ist eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und den Sitzländern zur Bekämpfung der wichtigsten Volkskrankheiten gegründet wurden.
Weitere Informationen: www.dzif.de.

„Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Prime-Impfung, um das Immunsystem in die gewünschte Richtung zu lenken. Die Studie dient somit der gezielten Verbesserung therapeutischer Impfstoffe gegen die chronische Hepatitis B – und vielleicht auch gegen andere chronische oder bösartige Krankheiten“, betont Protzer.

Und noch ein aktuelles Forschungsergebnis, das kürzlich veröffentlicht wurde, ist an Bedeutung nicht zu unterschätzen. Ein großes Problem besteht für viele Impfstoffe darin, dass der Impfstoff hitzestabil sein muss, um größere Kühlketten zu vermeiden. Für dieses Problem hat das Team in München jüngst eine Lösung gefunden: eine optimale Formulierung, die alle Impfstoff-Komponenten stabilisiert und eine längerfristige Lagerung bei Raumtemperatur erlaubt.

Das TherVacB-Forschungsteam ist zuversichtlich, dass die klinische Studie mit ihrem Vakzin Mitte 2023 beginnen kann. Sie wird die Sicherheit und Verträglichkeit des Ansatzes bewerten und erste Wirksamkeitsdaten des therapeutischen Hepatitis-B-Impfstoffkandidaten bei chronischen Hepatitis-B-Patienten und -Patientinnen sammeln.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Ulrike Protzer
DZIF-Forschungsbereich „Hepatitis“
Helmholtz Munich und Technische Universität München
Tel.: 089 4140-6821
Fax: 089 4140-6823
E-Mail: protzer@tum.de
protzer@helmholtz-muenchen.de

Pressekontakt:

Karola Neubert und Dr. Nicola Wittekindt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Geschäftsstelle des DZIF e. V.
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
Tel.: 0531 6181-1170 54
E-Mail: presse@dzif.de

Impressum

Herausgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Medizinische Forschung; Medizintechnik
11055 Berlin
bmbf.de
gesundheitsforschung-bmbf.de

Dieser Newsletter wird als Fachinformation des Bundesministeriums für Bildung und Forschung kostenlos herausgegeben. Er ist nicht zum Verkauf bestimmt und darf nicht zur Wahlwerbung politischer Parteien oder Gruppen eingesetzt werden.

Stand

März 2023

Text/Autorinnen und Autoren

DLR Projektträger
Bereich Gesundheit
Ursula Porwol (Leitung Fachkommunikation)
Dr. Bettina Koblenz (Redaktionsleitung)
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-1265
Fax: 0228 3821-1257
E-Mail: bettina.koblenz@dlr.de

Mitarbeit

Susanne Laux, Dr. Angela Lindner
Projektträger Jülich (Melanie Bergs)
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

Gestaltung

wbv Media, Bielefeld; Gerald Halstenberg

Druck

BMBF

Bildnachweis

gilaxia/iStock: Titel; Luchschen/Thinkstock: S. 2; Universitätsklinikum Freiburg/Britt Schilling: S. 3; Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI): S. 4; privat: S. 5; nechaevkon/Adobe Stock: S. 7; Universität Augsburg: S. 8; Grit Schubert/RKI: S. 9; privat: S. 10; Pormezz/Adobe Stock: S. 11; Katarzyna Bialasiewicz/Thinkstock: S. 13; LMU/Philipp Jurmeister: S. 14; DKTK: S. 15; Christian Sigl: S. 16; DZIF: S. 17