



# Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung

Newsletter 69 | August 2014

## Inhalt

### Aktuelle Themen

**Anregende Umgebung hält das Gehirn jung** 01  
Wie das Gehirn bis ins hohe Alter flexibel bleibt

**Mukoviszidose – Beeinträchtigung der Lungen  
früh und gefahrlos erkennen** 03  
Neue Untersuchungsmethode ganz ohne Strahlung und  
Vollnarkose

### Fachthemen

**Multiple Sklerose: Sicherheit von Arzneimitteln  
verbessern** 06  
Warum die Erforschung von Medikamenten nicht mit  
der Zulassung endet

### Stammzellforschung

**Wenn kranke Blutzellen zu gesunden  
Lungenzellen werden** 08  
Forschungsnetzwerk zu seltenen Erkrankungen der Lunge  
entwickelt neue Zellersatz-Therapien

**Erbliche Querschnittslähmung: Ein Schritt  
zur Verbesserung der Therapie** 10  
Wie Hautzellen helfen können, Substanzen für neue Therapien  
zu erforschen

# Anregende Umgebung hält das Gehirn jung

## Wie das Gehirn flexibel bleibt

**Ob Fremdsprache, Musikinstrument oder Rollschuhfahren – was Kinder meist im Handumdrehen lernen, ist für Erwachsene oftmals schwierig. Der Grund: Die Anpassungsfähigkeit und Flexibilität unseres Gehirns nimmt mit dem Alter ab. Diese jugendlichen Eigenschaften sind jedoch gerade nach einer Verletzung des Gehirns, wie zum Beispiel nach einem Schlaganfall, besonders wichtig für die Genesung. Jetzt gibt es Belege, was das Gehirn auch im fortgeschrittenen Alter jung und flexibel halten kann: das Aufwachsen in einer interessanten und anregenden Umgebung.**

Lausräder, Labyrinth, Rutschen, Treppen und viele Möglichkeiten für soziale Interaktionen – wachsen Mäuse in großen Käfigen mit einer solch abwechslungsreichen Umgebung auf, hält das ihr Gehirn jung. Auch ältere Tiere zeigen dann eine so hohe Anpassungsfähigkeit ihres Gehirns wie sonst eigentlich nur Jungtiere. „Aktivität in einer interessanten Umwelt scheint das Wichtigste zu sein, um das Gehirn jung zu halten“, sagt Professorin Dr. Siegrid Löwel. Sie ist Neurobiologin an der Universität Göttingen und hat mit ihrem Team die neuronale Aktivität in der Sehrinde von Mäusen – einer Hirnregion, die visuelle Informationen verarbeitet – in verschiedenen Umgebungen untersucht.

### Schäden eines Schlaganfalls vorbeugen

Das Ergebnis: Eine Kombination von körperlichen, sozialen und kognitiven Umweltreizen steigert tatsächlich die Hirnfunktion der Tiere. Wuchsen die Mäuse in den abwechslungsreichen Käfigen auf, zeigte ihre Sehrinde auch im Erwachsenenalter noch eine ausgeprägte neuronale Plastizität, wie die Anpassungsfähigkeit des Gehirns im Fachjargon genannt wird. Doch auch ältere Tiere profitierten von dieser anregenden Umgebung. Setzten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Mäuse erst in fortgeschrittenem Alter, wenn die Plastizität der Sehrinde üblicherweise schon verloren gegangen ist, in die größeren Käfige, konnte die Plastizität wiederhergestellt werden. „Das heißt, eine abwechslungsreiche Umgebung kann die jugendliche Anpassungsfähigkeit des Gehirns nicht nur bis ins Erwachsenenalter bewahren, sondern auch wiederherstellen“, fasst Dr. Franziska Greifzu, die Erstautorin der Studie, zusammen.

„Besonders beeindruckend war, dass die Plastizität der Sehrinde bei Tieren auch nach einem Schlaganfall erhalten blieb, wenn sie in der angereicherten



Eine anregende Umwelt hält Mäuse jung.

Umgebung lebten. Nach einem Schlaganfall ist die Plastizität des Gehirns im Normalfall deutlich beeinträchtigt. Es scheint also tatsächlich so zu sein, dass die stimulierende Umwelt das Gehirn der Mäuse jung und damit flexibler hält“, so Löwel. Die Studie wurde in der Fördermaßnahme Bernstein Fokus „Neuronale Grundlagen des Lernens“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) durchgeführt.

### Rätsel, Kartenspiel und Tanzen halten fit

Was für Mäuse gilt, lässt sich natürlich nicht zwangsläufig auf den Menschen übertragen. Dennoch weist die Wissenschaftlerin darauf hin, „dass es schon etliche Studien gibt, die zeigen, wie wichtig auch beim Menschen regelmäßige körperliche, geistige und soziale Betätigung ist – nicht nur für die Gesundheit des Körpers, sondern auch für die Gesundheit des Gehirns.“

Ob die Ergebnisse der Schlaganfallstudie auch auf den Menschen übertragen werden können, wurde noch nicht untersucht. „Es besteht jedoch die begründete Hoffnung, dass wir unser Gehirn jung halten und



Kartenspielen mit Freunden – eine Möglichkeit, um körperlich, geistig und sozial aktiv zu bleiben.

den Schäden eines Schlaganfalls vorbeugen könnten, wenn wir unser ganzes Leben hindurch körperlich und geistig aktiv und sozial integriert sind“, sagt Löwel. Was für die Mäuse Laufrad, Labyrinth und Co. sind, könnte für uns Menschen zum Beispiel das Lösen von Kreuzworträtseln, Kartenspiele mit Freunden und regelmäßige ausgedehnte Spaziergänge oder Tanzen sein. „Um unser Gehirn fit zu halten, sollten wir verschiedene körperliche, soziale und kognitive Komponenten einer angereicherten Umgebung in unseren Alltag integrieren. Und damit sollten wir nicht erst im Alter beginnen“, empfiehlt Löwel. „Ich schwing mich jetzt auch selbst wieder öfter aufs Fahrrad.“

---

**Ansprechpartnerin:**

Prof. Dr. Siegrid Löwel  
Georg-August-Universität Göttingen  
Abteilung Systemische Neurobiologie  
Von-Siebold-Straße 6  
37075 Göttingen  
Tel.: 0551 39-20161  
Fax: 0551 39-20162  
E-Mail: [sloewel@gwdg.de](mailto:sloewel@gwdg.de)  
<http://systemsneuroscience.uni-goettingen.de>

---

Bildquelle: Thinkstock

Weitere Fotos finden Sie in der BMBF-Fotodatenbank Gesundheitsforschung: <http://gesundheitsforschung-bmbf.de/de/presse.php>.

# Mukoviszidose – Beeinträchtigung der Lunge früh und gefahrlos erkennen

Neue Untersuchungsmethode ganz ohne Strahlung und Vollnarkose



**Jedes Jahr kommen in Deutschland mehr als 200 Kinder auf die Welt, die an Mukoviszidose leiden. Bislang ist diese seltene Erbkrankheit, bei der die Lungen und der Verdauungstrakt fortwährend geschädigt**

**werden, nicht heilbar. Wird die Erkrankung jedoch früh erkannt und rechtzeitig behandelt, verlängert dies die Lebensqualität und Lebenserwartung jedes einzelnen Betroffenen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Deutschen Zentrums für Lungenforschung konnten nun in einer klinischen Studie nachweisen, dass mithilfe der Magnetresonanztomografie der Krankheitsverlauf schon früh beurteilt und ein Behandlungserfolg schonend gemessen werden kann.**

Wenn Lukas M. morgens zur Arbeit geht, hat er schon einiges geleistet. Jeden Morgen muss er eine Stunde lang Übungen machen, damit seine Lunge frei ist und er tagsüber unbeschwert atmen kann. Zu dem Programm gehören: Inhalieren, Dehnübungen und auto-gene Drainage, also das Abhusten von Schleim aus der Lunge. Abends dann nochmal die gleiche Prozedur. Die erforderlichen Tabletten nimmt er dabei ohne großes Aufsehen nebenbei ein.

## Lebenslang für eine Krankheit

Lukas kennt es nicht anders. Er hat Mukoviszidose, auch zystische Fibrose genannt. Eine Krankheit, die noch vor zwanzig Jahren als reine Kinderkrankheit galt, weil die Betroffenen sehr früh starben. Heutzutage hat ein Neugeborenes mit Mukoviszidose dagegen eine gute Chance, das Rentenalter zu erreichen. Neue und immer wirksamere Behandlungsmethoden stehen den Betroffenen zur Verfügung. Auch Lukas profitiert davon. Die Krankheit kann zwar bislang nicht geheilt werden. Eine frühzeitige Behandlung mildert jedoch ihre Begleiterscheinungen, wie beispielsweise die schleichende aber fortwährende Schädigung der Lungen, die eine Lungentransplantation erforderlich machen kann.

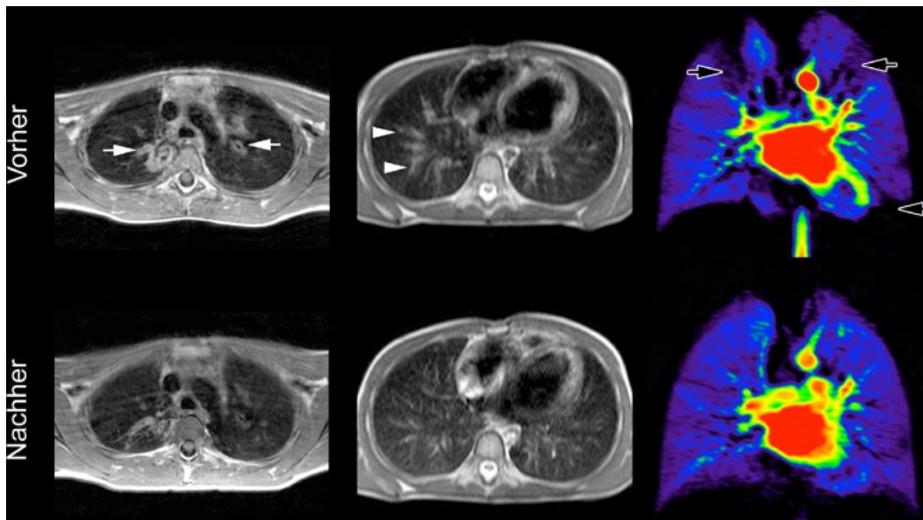
## Frühe Diagnose rettet Lebensjahre

Es gilt: Je schneller die Krankheit erkannt wird und je frühzeitiger die Behandlung begonnen werden kann, desto länger können die Patientinnen und Patienten mit ihr leben. Wegen einer Störung beim Salz- und Wassertransport verklebt bei Mukoviszidose ein zäher Schleim eine Reihe lebenswichtiger Organe. Vor allem



Tägliches Inhalieren ist eine von vielen notwendigen Maßnahmen, mit denen schon kleine Mukoviszidose-Patienten ihre Lunge schützen können.

Lunge, Bauchspeicheldrüse, Leber und Darm sind davon betroffen. In der Lunge bietet der zähe Schleim Bakterien und anderen Keimen einen guten Nährboden und verursacht so chronische Entzündungen der Atemwege. Langfristig wird dabei das Lungengewebe zerstört. Jeder Lungeninfekt bedeutet eine Gefahr der weiteren Verschlechterung. Die wiederkehrenden



Diese Bilder zeigen die MRT-Aufnahmen eines 6-jährigen Mukoviszidose-Patienten zum Zeitpunkt einer akuten Lungenerkrankung (Vorher) sowie einen Monat nach einer intravenösen Antibiotika-Therapie (Nachher). Bei den schwarz-weiß-Bildern schaut man von „oben“ auf die Lunge, als wenn man vom Kopf Richtung Füße schaut. Bei den farbigen Bildern schaut man von vorne durch die Brust auf die Lunge. Durch die Antibiotika-Behandlung sind die Atemwegswände im Vergleich zu vorher dünner geworden (weiße Pfeile in der oberen Bildreihe) und die Entzündung ist zurückgegangen (weiße Pfeilspitzen). Die schwarzen Pfeile im Bild rechts oben zeigen schlecht durchblutete Bereiche. Nach der Behandlung sind diese Gebiete wieder besser durchblutet.

Infekte erfordern, dass Mukoviszidose-Patienten häufig Antibiotika nehmen müssen, um die Entzündungen in Schach zu halten. Eine engmaschige Kontrolle der Lungenfunktion ist dabei besonders wichtig.

### Ständige Kontrolle

Hierfür, aber auch für die Diagnose der Krankheit selbst, sind bislang wiederholt computertomographische Untersuchungen, kurz CTs, nötig. Diese Untersuchungen sind mit einer relativ hohen Strahlenbelastung verbunden. „Im Laufe eines Patientenlebens kann da einiges an Strahlendosis zusammenkommen“, sagt Dr. Mark Wielpütz. Er leitet die Nachwuchsgruppe „Funktionelle und Strukturelle Bildgebung“ des Deutschen Zentrums für Lungenforschung am Universitätsklinikum in Heidelberg. Zusammen mit Professor Dr. Marcus Mall, der das Mukoviszidose-Zentrum in Heidelberg leitet, hat er eine strahlungsfreie Methode weiterentwickelt, um die Lungen der Mukoviszidose-Patienten zu untersuchen. Die Magnetresonanztomografie, kurz MRT, ist ein bildgebendes Verfahren, das die physikalischen Eigenschaften von Wasserstoffmolekülen im Körper nutzt und so Bilder unserer Organe aufnehmen kann, ohne diese zu schädigen. Bislang eigneten sich aber nur bestimmte Organe für dieses bildgebende Verfahren. Luft in den Organen stört dabei im Allgemeinen

eine Aufnahme. Deshalb ist es erst durch die konsequente Weiterentwicklung der Geräte und der Untersuchungstechnik möglich, dass nun die Lunge im MRT untersucht werden kann.

### Lungenbilder ganz ohne Röntgenstrahlung

Die Heidelberger Arbeitsgruppe hat mit diesem Verfahren die Lungen von 50 Kindern, die an Mukoviszidose erkrankt sind, und von 26 gesunden Kindern bis zum sechsten Lebensjahr untersucht. In den Lungenbildern der Kinder mit Mukoviszidose

### Mukoviszidose, ein lebensgefährlicher Gendefekt

Die Mukoviszidose, auch Zystische Fibrose genannt, ist eine genetisch bedingte Multisystemerkrankung, die in der Lunge und anderen Organen zu einer gestörten Sekretion von Chloridionen und dadurch bedingt zu einer Eindickung der Sekrete führt. Die Erkrankung wird durch einen autosomal-rezessiv vererbten Gendefekt des CFTR-Gens (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) ausgelöst, d. h. Menschen erkranken nur, wenn sie von beiden Elternteilen eine mutierte Genvariante erben. Ungefähr jeder 20. Mensch trägt ein mutiertes CFTR-Gen in seinem Erbgut. Warum ist das CFTR-Gen so wichtig? Es liefert den Bauplan für ein Eiweiß, das in Schleimhäuten von Lunge und Verdauungstrakt für den Wassertransport verantwortlich ist. Beim defekten CFTR-Protein bildet sich aufgrund des gestörten Salz- und Wassertransports ein zäher Schleim, der die Atemwege verstopft und einen hervorragenden Nährboden für Bakterien bietet. Die Bakterien verursachen chronische Entzündungen und zerstören dadurch das Lungengewebe. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lunge ist somit der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und -qualität bestimmt.

### Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung, kurz DZL, ist eines von sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden. Über 170 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 18 Einrichtungen an fünf Standorten haben sich am DZL zusammengefunden, um die Erforschung von Lungenerkrankungen weiter voran zu bringen.

Neben der Mukoviszidose (zystische Fibrose) stehen weitere sieben Lungen-Krankheiten oder Krankheitsgruppen im Zentrum des Forschungsinteresses.

Ein besonderes Anliegen des DZL ist es, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern. Im Jahr 2013 ist die „Deutsch-französische Lungenschule“ gestartet. Sie bietet jungen Forscherinnen und Forschern aus dem DZL und französischen Partnerinstitutionen die Möglichkeit, bilaterale Forschungsprojekte durchzuführen.

Weitere Informationen zu den Deutschen Zentren:  
<http://www.bmbf.de/de/gesundheitszentren.php>

waren dabei schon eindeutig krankhafte Veränderungen im Organ zu sehen. „Wir wissen, dass in diesem Stadium der Krankheit die Organveränderungen teilweise noch reversibel sind. Das heißt, die chronische Lungenschädigung kann möglicherweise noch verhindert werden“, erklärt Mall. Die Universitätsklinik in Heidelberg testet seit 2008 Neugeborene im sogenannten Neugeborenen-Screening routinemäßig auf Mukoviszidose.

Es ist aber nicht nur wichtig zu wissen, ob ein Säugling an der Erbkrankheit leidet, sondern auch ab wann die Lunge tatsächlich beeinträchtigt ist. „Das kann nämlich – je nach Krankheitsverlauf – sehr unterschiedlich sein. Nur wenn wir diesen Zeitpunkt kennen, können wir die Lunge entsprechend schützen“, erläutert Mall. „Mit unserer strahlenfreien Methode haben wir nun die Chance, bei den betroffenen Kindern schon ganz früh erste Anzeichen der Mukoviszidose zu erkennen und entsprechende Maßnahmen dagegen zu setzen. Das ist ein enormer Fortschritt zu den bisherigen Untersuchungsmethoden, bei denen die Kinder entweder durch CTs immer wieder hoher Strahlung ausgesetzt waren, oder aber die Lunge in

Vollnarkose gespiegelt werden musste“, erklärt der Lungenspezialist. Die Studie wurde im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) durchgeführt, das im Jahr 2010 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert wurde und seitdem langfristig gefördert wird.

Mithilfe der neuen Methode konnten Wielpütz und Mall sowie weitere Kolleginnen und Kollegen des DZL nun erstmalig zeigen, dass Veränderungen, welche durch eine akute Entzündung der Lungen von Kleinkindern mit Mukoviszidose hervorgerufen werden, durch eine Antibiotika-Therapie wieder zurückgedrängt werden können. Die MRT-Bilder sind somit auch geeignet, um den Behandlungserfolg einer Therapie zu verfolgen.

Lukas erinnert sich noch gut an die zahlreichen CTs und die Lungenspiegelungen. Er würde sich freuen, wenn Kinder mit Mukoviszidose zukünftig von einer strahlungsfreien und nicht-invasiven Untersuchungsmethode profitieren könnten.

---

#### Ansprechpartner:

Dr. Mark Wielpütz  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Abteilung Diagnostische und  
Interventionelle Radiologie  
Zentrum für Translationale Lungenforschung  
Heidelberg (TLRC)  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
Tel.: 06221 56-6410  
Fax: 06221 56-5730  
E-Mail: [mark.wielpuetz@med.uni-heidelberg.de](mailto:mark.wielpuetz@med.uni-heidelberg.de)

Prof. Dr. Marcus Mall  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Abteilung Translationale Pneumologie  
und Mukoviszidose-Zentrum  
Zentrum für Translationale Lungenforschung  
Heidelberg (TLRC)  
Im Neuenheimer Feld 350  
69120 Heidelberg  
Tel.: 06221 56-4502  
Fax: 06221 56-4559  
E-Mail: [Marcus.Mall@med.uni-heidelberg.de](mailto:Marcus.Mall@med.uni-heidelberg.de)

---

# Multiple Sklerose: Sicherheit von Arzneimitteln verbessern

Warum die Erforschung von Medikamenten nicht mit der Zulassung endet



**In den vergangenen Jahren sind zahlreiche neue Medikamente zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose auf den Markt gebracht worden. In der Praxis sind diese Medikamente aber häufig wenig erprobt. Hier soll ein Forschungsprojekt des Kompetenznetzes Multiple Sklerose weiterhelfen.**

Multiple Sklerose, kurz MS, ist eine Erkrankung des Nervensystems. Sie trifft häufig Menschen im jungen und mittleren Erwachsenenalter. In Deutschland gibt es etwa 120.000 Betroffene. Häufige erste Symptome sind Bewegungsstörungen, verminderte Sehschärfe und leichte Empfindungs- oder Sprachstörungen. Ursache der Erkrankung sind lokale Entzündungen, die im gesamten Nervensystem auftreten können. Verursacht werden diese Entzündungen durch körpereigene Abwehrzellen des Immunsystems, die das Nervensystem angreifen. Die Multiple Sklerose zählt daher zu den Autoimmunerkrankungen.

## Arzneimittel beeinflussen das Immunsystem

Bislang ist Multiple Sklerose nicht heilbar. Das Ziel aller therapeutischen Maßnahmen ist es, den Krank-

### Was ist ein klinisches Register?

In einem klinischen Register werden Merkmale und Charakteristika von Patientinnen und Patienten mit spezifischen Erkrankungen dokumentiert. Die erhobenen Daten hängen dabei maßgeblich von der Zielsetzung des Registers ab. Wichtig ist, dass die Daten in allen beteiligten Zentren und Kliniken einheitlich und standardisiert erfasst werden. Die Zentren dokumentieren Symptome und Schweregrad der Erkrankung, die durchgeführte Diagnostik sowie die Therapie der Patientinnen und Patienten. Nebenwirkungsregister haben ihren Schwerpunkt in der Erfassung unerwarteter Nebenwirkungen von Medikamenten. Klinische Register sind immer beobachtend, das heißt sie greifen nicht in die Entscheidung des behandelnden Arztes bezüglich Diagnostik und Therapie ein. Klinische Register sind ein wichtiger Teil der Qualitätssicherung in der Medizin.



In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche neue Medikamente zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen. Wie diese Medikamente im Alltag bei den Betroffenen wirken, untersucht nun ein neues klinisches Register.

heitsverlauf möglichst positiv zu beeinflussen. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Medikamente zur Behandlung der Erkrankung zugelassen. Die überwiegende Zahl dieser Medikamente beeinflusst das Immunsystem. Ihre Wirkung zielt darauf ab, die Autoimmunreaktion im Körper der Patientinnen und Patienten zu senken. Doch unter Alltagsbedingungen sind diese Medikamente meist noch wenig erprobt. Hier setzt nun ein Projekt des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose an, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird. Professor Dr. Klaus Berger von der Universität Münster erklärt: „Wir wollen beispielsweise analysieren, wie häufig diese Medikamente in der Routinebehandlung Nebenwirkungen verursachen. Ferner untersuchen wir die Effektivität neuer Medikamente im Krankheitsverlauf und erfassen die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Therapie.“

## Forschung nach der Zulassung

Das Kompetenznetz Multiple Sklerose baut zu diesem Zweck ein klinisches Register auf. Ziel dieses Registers ist, Medikamente und Therapien zu analysieren, die bereits zugelassen sind. Denn die Zulassung stellt keineswegs das Ende der Erforschung eines Medikamentes dar: In klinischen Studien vor der Zulassung werden in erster Linie die Sicherheit und die Wirksamkeit einer neuen Substanz erprobt. Hierbei wird die Substanz an ausgewählten Patientinnen und Patienten getestet. Diese müssen bestimmte und genau definierte Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können. „Nach der Zulassung ändert sich diese Situation aber. In der klinischen Regelversorgung erfolgt dann auch oft eine Therapie von Patientinnen und Patienten, die in eine klinische Studie gar nicht aufgenommen würden“, erklärt Berger den Unterschied. „Die Erfahrungen mit einem neuen Medikament im Alltag, also nach der Zulassung, sind aber von entscheidender Bedeutung. Hier gibt es allerdings sehr viel weniger Daten. Denn es besteht in Deutschland lediglich ein Spontanmeldesystem für Nebenwirkungen. Dieses System hängt aber von der aktiven Mitarbeit des behandelnden Arztes ab. Es fehlt eine systematische, allgemeine und substanzübergreifende Erfassung von Nebenwirkungen neu zugelassener Medikamente. Diese Dokumentation existiert nur in einigen wenigen krankheitsspezifischen Registern, zum Beispiel für Rheuma.“

## Zukünftige Therapien individueller gestalten

Genau an dieser Stelle setzt daher das klinische Register des Kompetenznetzes an. Um ausreichend relevante Daten erheben zu können, sind in der Aufbauphase 60 Kliniken und Ambulanzen beteiligt. Deutschlandweit werden Patientinnen und Patienten aufgerufen, an dem Register teilzunehmen. „Unser Register und die Schlussfolgerungen, die wir daraus ziehen werden, kommt primär zukünftigen Patientinnen und Patienten zu Gute. Wir wollen beispielsweise versuchen, Risikoprofile bestimmter Medikamente oder Medikamentenkombinationen zu erstellen. So könnten wir in Zukunft Therapieentscheidungen individueller fällen“, resümiert Berger.

---

**Ansprechpartner:**

Prof. Dr. med. Klaus Berger  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin  
Domagkstraße 3  
48149 Münster  
Tel.: 0251 55-396  
Fax: 0251 55-300  
E-Mail: [bergerk@uni-muenster.de](mailto:bergerk@uni-muenster.de)

---

# Wenn kranke Blutzellen zu gesunden Lungenzellen werden

Forschungsnetzwerk zu seltenen Erkrankungen der Lunge entwickelt neue Zellersatz-Therapien

**Integriert in das Netzwerk für seltene Lungenerkrankungen arbeiten Forscherinnen und Forscher im CARPuD-Verbund aktiv zusammen, um gemeinsam neuartige Behandlungsmethoden für seltene Erkrankungen der Lunge zu entwickeln. Im Fokus: Induzierte pluripotente Stammzellen, die aus ganz gewöhnlichen Körperzellen gewonnen werden können.**

20.000 Atemzüge am Tag – ganz selbstverständlich nimmt sich unser Körper, was er braucht: Frische Luft und Sauerstoff sind lebenswichtig für uns. Und doch fällt uns das meist erst auf, wenn wir schlecht Luft bekommen. Wenn wir kurzatmig werden. Für Patientinnen und Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen ist dieser Zustand Alltag. Sie leiden ein Leben



Frei Durchatmen – für Patientinnen und Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen ist das nicht möglich.

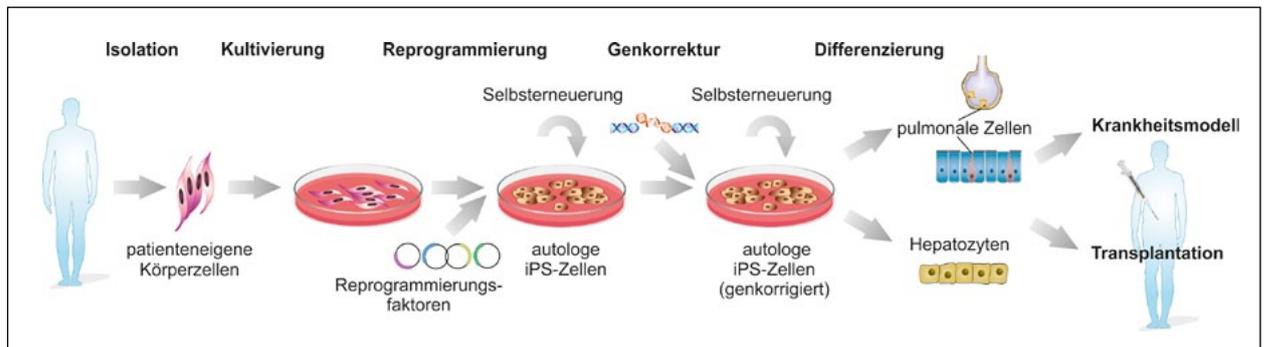
lang unter Luftnot. Weit verbreitete Lungenerkrankungen sind Asthma und chronische Bronchitis. Es gibt aber auch einige seltene Erkrankungen, in denen die Lungenfunktion eingeschränkt ist. Beispielsweise bei Mukoviszidose (mehr zu diesem Thema erfahren Sie im Beitrag „Mukoviszidose – Beeinträchtigung der Lungen früh und gefahrlos erkennen“ ab Seite 03). Es gibt noch viele weitere seltene Lungenerkrankungen, bei denen beispielweise lebenswichtige Stoffe nicht gebildet werden, welche die Lunge normalerweise schützen. Die Folge ist immer die gleiche: Lebenswichtiges Lungengewebe wird zerstört und das Atmen fällt immer schwerer.

Die Ursachen für diese seltenen Erkrankungen sind oftmals bekannt: Es sind ganz bestimmte Gen-Abschnitte, die verändert sind und zur Folge haben, dass die Lungenfunktion mit der Zeit immer schlechter wird. Obwohl die Ursachen und Gen-Orte meist bekannt sind, können diese Krankheiten bislang nicht geheilt werden. Zurzeit zielt die Behandlung der Betroffenen vor allem darauf, die Beschwerden zu lindern und die Lungenfunktion so lange wie möglich aufrecht zu erhalten. Doch trotz immer besserer und effizienterer Behandlungsmethoden sterben viele Patientinnen und Patienten an Lungenversagen.

## Ein Netzwerk für seltene Lungenerkrankungen

CARPuD steht für den englischen Ausdruck „Cellular Approaches for Rare Pulmonary Diseases“, übersetzt also „Zellbasierte Verfahren für seltene Lungenerkrankungen“. Ziel des Forschungsnetzwerks ist es, völlig neue Behandlungsmethoden für seltene Lungenerkrankungen zu entwickeln, die auf Zellersatz basieren. Das heißt, dass kranke Zellen durch gesunde patienteneigene Zellen ersetzt werden sollen.

Dieser Forschungsansatz wird dadurch möglich, dass vor einigen Jahren eine Methode entwickelt wurde, Stammzellen aus ganz gewöhnlichen Körperzellen herzustellen. Im Fachjargon spricht man von iPS-Zellen, den induzierten pluripotenten Stammzellen (mehr zum Thema iPS-Zellen lesen Sie im Beitrag „Erbliche Querschnittslähmung: Ein Schritt zur Verbesserung der Therapie“ ab Seite 10). Das Prinzip dahinter hört sich einfach an, ein erfolgreiches Ergebnis wird in der Praxis aber oft nur nach langwierigen Laborversuchen erreicht: Mittels einer Gewebeprobe wird eine ausgereifte Körperzelle gewonnen. Im Labor wird diese Zelle durch einen bestimmten Cocktail an Substanzen umprogrammiert zu einer Stammzelle,



Die Grafik zeigt, wie ausgereifte Körperzellen zu gesunden Leberzellen (Hepatozyten) oder Lungenzellen (pulmonale Zellen) umprogrammiert werden können. Besonders ist, dass es sich um autologe, also körpereigene und nicht körperfremde Zellen handelt. Auf diese Weise kann eine Abstoßung der Zellen durch das Immunsystem des Patienten umgangen werden, da die Zellen nicht als „fremd“ erkannt werden.

die sich jetzt wiederum in viele andere Körperzellen weiterentwickeln kann. Denkbar wären hierbei Nerven-, Leber- und Lungenzellen.

Die Forscherinnen und Forscher von CARPuD nutzen und erweitern diese Methode. Sie entnehmen den Erkrankten Blutzellen und programmieren diese im Labor zu Stammzellen um. Das veränderte Gen, das die seltene Lungenerkrankung auslöst, wird dann durch ein gesundes ersetzt. Die Stammzellen mit dem gesunden Gen müssen anschließend im Labor zu voll funktionstüchtigen Lungenzellen heranreifen, damit sie bei Patientinnen und Patienten die erkrankten Zellen ersetzen könnten. Wenn weitere Organe durch die Krankheit betroffen sind, müssen aus den Stammzellen auch entsprechende Zellen gezüchtet werden.

### Das Ziel: Ursache der Krankheiten beheben

„Die Forschung mit iPS-Zellen hat sich rasant weiterentwickelt“, erklärt Professor Ulrich Martin. Er leitet die Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) an der Medizinischen Hochschule Hannover und koordiniert das CARPuD-Netzwerk. „Diese Zellen bieten nicht nur Möglichkeiten für Zelltherapien, sondern helfen uns auch bei der molekularen Ursachenforschung weiterer seltener Erkrankungen und der Wirkstoffforschung“, ergänzt er.

Ein großer Vorteil dieser Methode: Die bei Transplantation von körperfremdem Material üblichen Abstoßungsreaktionen des Empfängers werden umgangen, weil patienteneigene Zellen verwendet werden. Doch wann diese Behandlung möglicherweise das erste Mal in der Klinik eingesetzt werden kann, können die Forscherinnen und Forscher zur-

zeit noch nicht vorhersagen. „Das dauert bestimmt noch einige Jahre. Alle Untersuchungen befinden sich zurzeit im experimentellen Stadium“, betont Martin. „Was uns treibt ist die Aussicht darauf, erstmalig tatsächlich die Ursache einer bisher nicht oder nur unzureichend behandelbaren Lungenerkrankung zu beseitigen“, resümiert Martin. Er spricht hier für alle beteiligten Forscherinnen und Forscher.

Das CARPuD-Netzwerk wird seit 2012 neben anderen Netzwerken für seltene Erkrankungen bereits zum zweiten Mal für drei Jahre mit über einer Million Euro vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Die beteiligten Forscher arbeiten eng mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) und dem Exzellenzcluster REBIRTH zusammen.

### Ansprechpartner:

Prof. Dr. Ulrich Martin  
 Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)  
 Medizinische Hochschule Hannover  
 Carl-Neuberg-Straße 1  
 30625 Hannover  
 Tel.: 0511 532-8820  
 Fax: 0511 532-8819  
 E-Mail: [martin.ulrich@mh-hannover.de](mailto:martin.ulrich@mh-hannover.de)

# Erbliche Querschnittslähmung: Ein Schritt zur Verbesserung der Therapie

Wie Hautzellen helfen können, Substanzen für neue Therapien zu erforschen

**Erbliche Querschnittslähmung ist für die betroffenen Menschen eine enorme Bürde. Sie sind oft für den Rest ihres Lebens auf den Rollstuhl angewiesen. Behandlungsmöglichkeiten gibt es bislang nicht. Ein bedeutender Schritt dies zu ändern, ist nun einer Forschungsgruppe der Universität Erlangen-Nürnberg gelungen.**

Es fängt manchmal schon im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter an, mit Unsicherheit beim Gehen und einem Schwächegefühl in den Beinen. Im Laufe der Zeit versagen die Beine noch mehr und die Betroffenen sind auf einen Rollstuhl angewiesen. Die erbliche Querschnittslähmung ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu den Motoneuronerkrankungen

## Kleine „Alleskönner“: Induzierte pluripotente Stammzellen

Induzierte pluripotente Stammzellen, kurz iPS-Zellen, können sich nahezu uneingeschränkt vermehren. Sie können außerdem in jeden Typ von Körperzellen ausreifen – mit anderen Worten: Sie sind pluripotent. iPS-Zellen werden beispielsweise aus Hautzellen gewonnen. In der Zellkulturschale wird die Genaktivität der Zellen künstlich beeinflusst. Auf diese Weise werden die einst fertigen Hautzellen quasi in einen embryonalen Zustand zurückversetzt, sie werden reprogrammiert. iPS-Zellen sind daher ein gutes Modell zur Erforschung von genetisch bedingten Krankheiten. Hierbei werden sie – wie im Falle der erblichen Querschnittslähmung – aus Zellen von Patientinnen und Patienten gewonnen. Sie tragen dann dieselben genetischen Veränderungen wie die erkrankten Personen. Die grundlegende Technik ist von einem japanischen Stammzellforscher entwickelt worden und revolutionierte die Stammzellforschung. Er wurde hierfür 2012 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Seither haben zahlreiche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Herstellung der Zellen weiterentwickelt. Da iPS-Zellen aus Körperzellen erzeugt werden, ist ihr Einsatz ethisch weitgehend unbedenklich. Mehr zum Thema iPS-Zellen lesen sie im Beitrag „Wenn kranke Blutzellen zu gesunden Lungenzellen werden“ ab Seite 08.



Bei Patientinnen und Patienten mit erblicher Querschnittslähmung sterben oft schon vom Kindesalter an kontinuierlich Nervenzellen ab. Induzierte pluripotente Stammzellen, können dabei helfen, die Ursachen der Erkrankung besser zu verstehen.

gehört. Charakteristisch für diese Erkrankungen ist der Verlust von Nervenzellfortsätzen, die vom Großhirn zum Rückenmark laufen. Bei der erblichen Querschnittslähmung, auch hereditäre spastische Paraplegie, kurz HSP, genannt, gehören die betroffenen Nervenzellen zum Muskel- und Bewegungsapparat. Sie sind für die Bewegung der Beine verantwortlich.

## Die Forschung beginnt an Hautzellen

Die HSP ist bis heute nicht heilbar und es gibt keine kausalen Therapiemöglichkeiten. Das liegt vor allem daran, dass zu wenig über die Ursachen und den Verlauf der Krankheit bekannt ist. „Wir wollten daher verstehen, wie es zu der Degeneration der Nervenzellfortsätze kommt“, erklärt Professorin Dr. Beate Winner vom Universitätsklinikum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Dabei setzte ihr Team aus Forscherinnen und Forschern auf die Stammzelltechnik. Im Zuge des Forschungsprojektes

wurden Patientinnen und Patienten mit HSP sowie gesunde Personen untersucht. Die Teilnehmenden wurden in der Bewegungsambulanz der Abteilung für Molekulare Neurologie behandelt. Dr. Zacharias Kohl, der die HSP-Ambulanz leitet, erklärt die Technik: „Wir haben allen teilnehmenden Personen eine kleine Hautbiopsie am Oberarm entnommen. Diese Hautzellen haben wir in der Zellkultur vermehrt.“ Im Labor von Winner wurden diese dann in iPS-Zellen umgewandelt.

### Stammzellen entschlüsseln Krankheitsursachen

Die aus den Hautzellen gewonnenen iPS-Zellen wurden anschließend zu Nervenzellen mit langen Fortsätzen umgewandelt. Diese enthalten das Erbgut derjenigen Person, der zuvor die Hautbiopsie entnommen wurde. „Wir konnten also Nervenzellen von Patientinnen und Patienten mit denen von gesunden Personen direkt vergleichen“, erklärt Dr. Steven Havlicek. Er hat als Doktorand in der Arbeitsgruppe die Forschungsarbeiten durchgeführt.



HSP – drei Buchstaben, die für die Betroffenen ein Leben im Rollstuhl bedeuten.

Der direkte Vergleich von Nervenzellen aus gesunden und erkrankten Personen dient dazu, die Ursachen der Erkrankung besser zu verstehen. Dies gilt allgemein als ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer möglichen Therapie. „Wir stellten dabei fest, dass bei den Nervenzellen von Personen mit erblicher Querschnittslähmung bestimmte Eigenschaften verändert sind. Insbesondere der zellinterne Transport in den Nervenfortsätzen ist betroffen. Diese sind für die Funktion der Zellen aber wichtig“, erklärt Winner. Den Ursachen für diese Veränderungen ist das Team dann weiter nachgegangen. Bei der untersuchten HSP-Erkrankung fehlt den Zellen der Betroffenen

ein bestimmtes Protein, das Spastin. Dies beruht auf einem Gendefekt innerhalb des Gens SPG4.

### Ein Gendefekt bietet therapeutisches Potenzial

Das Team aus Erlangen-Nürnberg fand einen therapeutischen Ansatzpunkt: „Wir konnten durch gentechnische Methoden die Menge des Spastin Proteins in der Zellkultur auf die normale Dosis zurückbringen. Die Nervenzellen der an HSP erkrankten Personen waren so in der Zellkultur nicht mehr von Kontrollen zu unterscheiden“, resümiert Winner. Auch wenn dieses Vorgehen nicht unmittelbar therapeutisch genutzt werden kann, so ist es doch ein großer Fortschritt. „Ein solches Krankheitsmodell ist von hohem Nutzen. Wir können an den patienteneigenen Nervenzellen jetzt Substanzen überprüfen, die später in der Klinik getestet werden können“, blickt Winner in die Zukunft. Das Forschungsprojekt wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in der Fördermaßnahme „Selbstständige Forschungsgruppen in den Neurowissenschaften“ gefördert. Mit dieser Fördermaßnahme werden hoch qualifizierte Wissenschaftlerinnen in diesem Forschungsfeld unterstützt, um ihre wissenschaftliche Expertise auszubauen und sich mit der Leitung eines längerfristig konzipierten Forschungsprogramms an einer deutschen Forschungseinrichtung international zu etablieren.

---

#### Ansprechpartnerin:

Prof. Dr. med. Beate Winner  
 IZKF Nachwuchsgruppe III  
 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
 Glücksstraße 6  
 91054 Erlangen  
 Tel.: 09131 85-39301  
 Fax: 09131/85-39311  
 E-Mail: [beate.winner@med.uni-erlangen.de](mailto:beate.winner@med.uni-erlangen.de)

---

## Impressum

### Herausgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)  
Referat Gesundheitsforschung  
11055 Berlin  
[www.bmbf.de](http://www.bmbf.de)  
[www.gesundheitsforschung-bmbf.de](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de)

### Redaktion

Projektträger im DLR  
Gesundheitsforschung  
Dr. Caroline Steingen  
Dr. Britta Sommersberg  
Dr. Thomas Becker  
Heinrich-Konen-Straße 1  
53227 Bonn  
Tel.: 0228 3821-1781  
Fax: 0228 3821-1257  
E-Mail: [caroline.steingen@dlr.de](mailto:caroline.steingen@dlr.de)

### Druck

BMBF

### Gestaltung

W. Bertelsmann Verlag, Bielefeld  
Gerald Halstenberg, Berlin

Dieser Newsletter ist Teil der Öffentlichkeitsarbeit des Bundesministeriums für Bildung und Forschung; er wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.