



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung

Newsletter 80 | November 2016





Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung

Inhaltsverzeichnis

Aktuelle Themen	2
<hr/>	
Grundlagen des Lernens	2
Neue Erkenntnisse über Lernmechanismen helfen, Funktionsverluste des Gehirns nach einem Schlaganfall zu kompensieren	
Gemeinsam gegen seltene Krebserkrankungen	5
Im Verbund TranSarNet erforschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bestimmte Knochen- und Weichteiltumore	
Schneller aus der Depression	8
Neue Strategien für den Einsatz von Antidepressiva	
Wie Computermodelle die Krebstherapie verbessern können	11
Forschungsteam entwickelt Simulatoren, die den Krankheitsverlauf individuell voraussagen	
Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung	13
<hr/>	
Epigenetik: Essgewohnheiten schlagen sich im Erbgut nieder	13
Ob Kinder zu Übergewicht und Diabetes neigen, hängt auch vom Lebensstil der Eltern ab	
Das gute Gedächtnis unserer Immunzellen therapeutisch nutzen	17
Leukämiepatienten erhalten erstmals speziell aufbereitete Immunzellen zum Schutz vor Infektionen	

Aktuelle Themen

Grundlagen des Lernens

Neue Erkenntnisse über Lernmechanismen helfen, Funktionsverluste des Gehirns nach einem Schlaganfall zu kompensieren

Wie kommunizieren Nervenzellen miteinander? Was unterscheidet dabei junge Gehirne von erwachsenen? Medizinerinnen und Mediziner erforschen die zellulären Grundlagen des Lernens, um die Therapien für Menschen nach einem Schlaganfall zu verbessern.

Eine Durchblutungsstörung im Gehirn, ein Schlaganfall, verursacht den Tod von Nervenzellen, den Neuronen. Es kommt zu einem Funktionsverlust. Je nach betroffener Hirnregion sind Lähmungen, Sprachstörungen oder andere Ausfälle die Folge. Doch nach einem Schlag ist das Gehirn zu einer erstaunlichen Leistung fähig: Es kompensiert den erlittenen Funktionsverlust, zumindest bis zu einem gewissen Grad. Dabei lernt unversehrtes Hirngewebe, die Aufgaben der zerstörten Neuronen zu übernehmen. Diese Eigenschaft nennen Fachleute neuronale Plastizität – sie ist die Grundlage aller Lernprozesse.

Aus Erfahrung wissen wir, dass junge Gehirne schneller lernen als alte. Nach einem schwerwiegenden Ereignis wie einem Schlaganfall reaktiviert das Gehirn jugendliche Plastizitätsmechanismen. Es „verjüngt“ sich sozusagen, um Funktionsverluste durch eine gesteigerte Lernfähigkeit besser ausgleichen zu können. Das Zeitfenster ist jedoch begrenzt. Um in dieser therapeutisch wertvollen Phase nach einem Schlaganfall den Lernerfolg des Gehirns durch rehabilitative Therapien optimal fördern zu können, untersuchen Forscherinnen und Forscher die Grundlagen der neuronalen Plastizität. Ihre Erkenntnisse helfen, Therapiemodelle für Schlaganfallpatientinnen und -patienten zu verbessern.

In alten Gehirnen kommunizieren Nervenzellen anders als in jungen

Am Universitätsklinikum Jena sind Professor Knut Holthoff und Professor Otto Witte den zellulären

Grundlagen des Lernens auf der Spur – sowohl im intakten als auch im geschädigten Gehirn. Im Rahmen der Initiative „Bernstein Fokus: Neuronale Grundlagen des Lernens“ förderte das Bundesforschungsministerium ihre Arbeit.

„In biologischen Systemen geht es immer um die richtige Balance. So auch im Gehirn. Erregende und hemmende Nervenzellen regulieren die Aktivität neuronaler Schaltkreise. Im erwachsenen Gehirn schütten erregende Nervenzellen den Botenstoff Glutamat aus. Der aktiviert andere Neurone. Hemmende Nervenzellen schütten dagegen Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) aus. Sie hemmt die Aktivität anderer Neurone“, so Holthoff. Ein klares und einfaches Konzept – so scheint es. Doch im jungen, sich noch entwickelnden Gehirn sind die Verhältnisse anders. Der aktivierende Botenstoff Glutamat ist hier noch unterrepräsentiert. Dafür wirkt GABA sowohl aktivierend als auch hemmend. GABA muss die Aktivität der Schaltkreise im sich entwickelnden Gehirn also zum Teil allein ausbalancieren. Warum die Natur dies so eingerichtet hat, ist ein Rätsel.

„Den janusköpfigen, zugleich aktivierenden und hemmenden Charakter von GABA in der frühen, plastischen Phase der Hirnentwicklung konnten wir jetzt erstmals am intakten Gehirn nachweisen“, erläutert Holthoff. Dafür untersuchten die Jenaer Forscher die Aktivität von Nervenzellverbänden im Gehirn narkotischer Mäuse. Um erregende und hemmende Neu-

rone voneinander zu unterscheiden, nutzen sie einen Trick: Sie schleusten in das Erbgut der Maus ein Gen ein, das für ein rötlich leuchtendes Protein namens tdTomato (engl. Tomate) codiert. Das Eiweiß leuchtet rötlich auf, wenn man es mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt – es fluoresziert. „Da nur die erregenden Nervenzellen tdTomato produzieren, leuchten nur diese rot auf. Hemmende Nervenzellen erscheinen unter dem Mikroskop als schwarze Löcher“, erläutert Holthoff.

Um aktivierende (rote) und hemmende (dunkle) Nervenzellen nicht nur voneinander zu unterscheiden, sondern zugleich ihre Aktivität zu studieren, nutzen Holthoff und Witte einen weiteren Lichteffect: Im Zellplasma aktivierter Nervenzellen schnell die Kalziumkonzentration hoch. „Dies machen wir durch eine Substanz sichtbar, die leuchtet, sobald sie mit Kalzium in Berührung kommt. Um mithilfe der verschiedenen Lichtsignale zu studieren, wie Nervenzell-Netzwerke Informationen verarbeiten, müssen wir dreidimensionale Zellverbände beobachten. Dafür

setzen wir in Jena eine Technik ein, über die weltweit nur wenige Labore verfügen: die 2-Photonen-Mikroskopie“ (siehe Infokasten), so Holthoff.

Das geschädigte Gehirn „verjüngt“ sich, um besser lernen zu können

Im Randbereich von Hirnschädigungen beobachtete Witte eine verminderte Hemmung von Nervenzellen durch GABA – quasi eine Rückkehr des Botenstoffs zu seiner aktivierenden Natur, welche die frühe und plastische Phase der Hirnentwicklung kennzeichnet. Damit widerlegte er die bisher geltende gegensätzliche Auffassung, dass es im Randbereich von Hirnverletzungen zu einer gesteigerten Hemmung komme.

Die neuen Ergebnisse haben eine hohe klinische Relevanz. Sie erklären die Übererregbarkeit von Hirngewebe nach einem Schlaganfall und damit die epileptischen Anfälle, unter denen viele Schlaganfallopfer leiden. „Bei einer zu frühen und zu intensiven Krankengymnastik kann diese Übererregbarkeit erlittene Funktionsverluste des Gehirns sogar verstärken“,



Die 2-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie ermöglicht es Forscherinnen und Forschern, den Nervenzellen im lebenden Gehirn bei der Verarbeitung von Informationen zuzusehen.

2-Photonen-Fluoreszenz-Mikroskopie



Bestrahlt man einen fluoreszierenden Farbstoff mit Licht einer bestimmten Wellenlänge, dann nimmt ein Farbstoffmolekül die Energie eines Lichtteilchens, eines Photons, auf. Kurz danach strahlt das Molekül die Energie des absorbierten Photons als Fluoreszenzlicht ab. Weil dabei ein Teil der Energie verloren geht, ist das abgestrahlte Licht energieärmer als das anregende.

Bei der 2-Photonen-Fluoreszenz-Mikroskopie wird die fluoreszierende Substanz dagegen mit Licht angeregt, das energieärmer ist als das von der Substanz abgestrahlte Licht. Das funktioniert nur, wenn das absorbierende Molekül zwei Photonen gleichzeitig aufnimmt. Die Summe der Energie beider Photonen entspricht dabei der Energie eines energiereichen Photons, das den Farbstoff allein zur Fluoreszenz anregt.

Bei der Untersuchung lebender Gewebe hat die 2-Photonen-Fluoreszenz-Mikroskopie entscheidende Vorteile:

- Das energiearme Anregungslicht verursacht weniger Strahlungstress. Energiereiche Strahlung würde die Zellen schnell schädigen.
- Der 2-Photonen-Effekt tritt nur bei hoher Photonendichte auf, also im Fokuspunkt des anregenden Lasers. Das verleiht dieser Form der Mikroskopie außergewöhnlich hohe Kontraste in stark lichtstreuendem Gewebe.
- Da energiearmes Licht weniger gestreut wird, dringt es besonders tief in das untersuchte Gewebe vor und ermöglicht entsprechend tiefe Einblicke.

erläutert Witte. „Gleichzeitig zeigen unsere Ergebnisse, dass bereits auf der Schlaganfallstation mit der Krankengymnastik begonnen werden muss, um die Funktionserholung des Gehirns bestmöglich zu fördern.“

Dies bestätigen weitere Versuche: Witte behandelte Mäuse nach einem Schlaganfall physiotherapeutisch und untersuchte ihren Lernerfolg. Dabei mussten sich die Tiere auf einem Stab halten, der sich um seine Längsachse dreht. Sie mussten lernen, so zu tippen, dass sie nicht herunterfallen. Mäuse mit einer

frisch erlittenen Hirnschädigung meisterten diese Übung besser als gesunde. Die Forscher führen dieses erstaunliche Ergebnis auf die beschriebene neuroplastische „Verjüngung“ des Gehirns nach einer Verletzung zurück.

Die Aufklärung neuronaler Mechanismen trägt so dazu bei, die wertvolle „plastische Phase“ des Gehirns nach einem Schlaganfall künftig besser zu nutzen, um Hirnfunktionen und damit die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bestmöglich wiederherzustellen.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Otto W. Witte und Prof. Dr. Knut Holthoff
 Hans-Berger-Klinik für Neurologie
 Universitätsklinikum Jena
 Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Am Klinikum 1
 07747 Jena
 Tel.: 03641 932-3401
 Fax: 03641 932-3402
 E-Mail: otto.witte@med.uni-jena.de;
knut.holthoff@med.uni-jena.de

Gemeinsam gegen seltene Krebserkrankungen

Im Verbund TranSarNet erforschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bestimmte Knochen- und Weichteiltumore

Mehrere deutsche Forschungsgruppen suchen nach neuen Therapien für Menschen, die unter Tumoren in Knochen oder Weichteilen leiden. Gemeinsam kämpfen sie insbesondere für die Erkrankten, die bislang wenig Aussicht auf Heilung haben. Einige Erfolge konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Forschungsnetzwerkes bereits erzielen.

Im Alter von zehn Jahren erkrankte Christine Wolf an einem Knochentumor. Fünf Jahre später musste ihr linkes Bein über dem Knie amputiert werden. Doch die Leichtathletin gab nicht auf. 2004 trat sie erstmals bei den Paralympischen Spielen an. Vier Jahre später gewann sie die Goldmedaille im Weitsprung.

Christine Wolf ist kein Einzelfall. Häufig sind die Menschen, die an Knochentumoren erkranken, noch sehr jung. Bestimmte Knochentumoren, das Ewing-Sarkom und das Osteosarkom, treten insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf. In der Altersgruppe der 20- bis 30-Jährigen stehen diese sogar an zweiter bis dritter Stelle der bösartigen Krebserkrankungen.

Knochentumore gehören zu den Sarkomen, einer Untergruppe bösartiger Tumore. Sie machen weniger als 0,5 Prozent der circa 450.000 jährlichen Krebsneuerkrankungen aus und gehören damit zu den seltenen Erkrankungen. Häufiger als im Knochen treten Sarkome in den Weichteilen auf, also in den Muskeln oder Sehnen, im Binde- oder Fettgewebe. An Weichteilsarkomen können Menschen jeden Alters erkranken.

Ein Forschungsnetzwerk für seltene Krebserkrankungen

Durch die heutigen Therapiekonzepte haben sich die Überlebenschancen der Betroffenen deutlich verbessert. Rund 70 Prozent der Sarkom-Patientinnen und -Patienten werden geheilt. Das bedeutet allerdings auch, dass 30 Prozent der Erkrankten nicht vollständig genesen. Viele von ihnen erleiden im Laufe der Jahre einen Rückfall. Und mit dem Rückfall schwinden die Aussichten auf den Therapieerfolg: Die Heilungschancen sinken auf unter 10 Prozent. Auch Betroffene, die bereits zur Diagnosestellung Metastasen aufweisen, haben schlechtere Aussichten.

Hier setzt das Translationale Sarkom-Forschungsnetzwerk (TranSarNet) an. Die Wissenschaftlerinnen



Prof. Uta Dirksen koordiniert das Translationale Sarkom-Forschungsnetzwerk.

und Wissenschaftler arbeiten an neuen Therapien, die Menschen mit ungünstigen Prognosen helfen können. Darüber hinaus entwickeln sie Behandlungskonzepte, die mit geringeren Spätfolgen einhergehen – damit ehemalige Patientinnen und Patienten nicht als chronisch Kranke aus der Therapie entlassen werden. Um diese Ziele zu verwirklichen, haben sich einzelne Forschungsgruppen in Deutschland zu dem Forschungsverbund TranSarNet zusammengeschlossen. „Ein Verbund, der sich besonders mit diesen seltenen Krebserkrankungen befasst und Wege zu neuen Therapien aufzeichnet, ist sehr wichtig“, erläutert



Gemeinsam erforschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des TranSarNet bestimmte Knochen- und Weichteiltumore.

Prof. Uta Dirksen vom Universitätsklinikum Münster. „Denn seltene Erkrankungen stehen in der eher kommerziell orientierten Forschung wenig im Fokus. Weitreichende Erkenntnisse können daher nur in Forschungsverbänden, wie dem TranSarNet, gelingen.“ Die Kinderärztin koordiniert das Forschungsnetzwerk, dessen Aufbau durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung von 2009 bis 2015 gefördert wurde.

Die Forschungsgruppen des Netzwerkes suchen gemeinsam beispielsweise nach den Signalwegen, die dafür sorgen, dass ein Tumor unkontrolliert und ohne die Beachtung der körpereigenen Stoppsignale wächst. Denn hier bietet sich ein möglicher Angriffspunkt für Medikamente: Geeignete Wirkstoffe könnten die Abläufe gezielt stoppen, indem sie diese Signalwege blockieren. Dadurch könnte der Tod der erkrankten Zelle eingeleitet werden.

Darüber hinaus identifizieren die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Biomarker, die speziell für Sarkom-Erkrankungen stehen. Biomarker sind

Strukturen auf oder in der Tumorzelle, die günstige oder ungünstige Heilungschancen vorhersagen können. Zukünftig könnten sie Ärztinnen und Ärzten dabei helfen, das Therapieansprechen vorherzusagen und so gezielt eine Behandlungsoption auszuwählen. Biomarker können aber auch aufzeigen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Tumor eine Resistenz gegen die Therapie entwickeln wird. „Viele der Projekte des TranSarNet haben exzellente Grundlagen gelegt, die im europäischen Zusammenhang aufgegriffen und weiterentwickelt wurden“, ergänzt Dirksen.

Wichtige Erfolge im Kampf gegen den Krebs

Für einige Krebserkrankungen haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des TranSarNet bereits vielversprechende Biomarker gefunden. So konnte beispielsweise für das Osteosarkom unter anderem eine bestimmte Signatur entschlüsselt werden, die bei einer Mehrzahl der Tumore zu finden ist. Osteosarkome gehören zu den häufigsten bösartigen Knochentumoren. Sie wachsen oft sehr aggressiv und zerstören dabei den umliegenden Knochen oder die Gelenke.

Die BRCAness-Signatur, die im Rahmen des Forschungsverbundes identifiziert wurde, ist eine veränderte Sequenz im Erbgut der Krebszellen. Die Änderungen verhindern, dass Brüche, die im Doppelstrang der DNA entstehen, wieder repariert werden. Medikamente, die einen weiteren alternativen Schutzmechanismus ausschalten, würden zur Folge haben, dass die durch die Brüche entstandenen DNA-Stücke verloren gingen. In diesem Fall würde die Krebszelle sterben. „Diese Erkenntnis eröffnet uns neue Therapiewege. Denn zukünftig könnten wir Tumore dahin gehend untersuchen, ob sie die BRCAness-Signatur aufweisen. Ist dem so, wissen wir, dass wir mit Medikamenten gezielt auch den zweiten Reparaturweg ausschalten müssen“, so Dirksen. Die gefundene Signatur ist dabei keine Unbekannte, auch bei Brustkrebs und Eierstockkrebs ist sie bereits identifiziert worden.

zellen verantwortlich sein könnten. Wird die Herstellung solcher Proteine in den Zellen unterdrückt, so vermehren sich diese nicht mehr so stark und breiteten sich langsamer aus. Ein weiteres Forscherteam konnte aufklären, wie sich die Ewing-Sarkomzellen der Wirkung von Medikamenten entziehen können, die eigentlich genau diese Krebsart besonders gut bekämpfen sollte (personalisierte, zielgerichtete Therapie). Solche Erkenntnisse sind von enormer Bedeutung, um die Behandlung der Patientinnen und Patienten zu verbessern und bei Resistenzentwicklung schnell eingreifen zu können.

Vom Labor ans Krankenbett



Immer noch dauert es zu lange, bis Ergebnisse aus der Grundlagen- und der klinischen Forschung in die medizinische Regelversorgung gelangen und Menschen von ihnen profitieren. Diesen als Translation bezeichneten Prozess schneller und effektiver zu gestalten ist ein Leitgedanke des Rahmenprogramms Gesundheitsforschung. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung greift diesen Leitgedanken in allen Fördermaßnahmen auf. So liegt auch in der aktuellen Förderperiode der seltenen Erkrankungen ein Fokus auf der Translation.

Bei den Rhabdomyosarkomen, bösartigen Weichteilsarkomen, fanden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des TranSarNet eine Möglichkeit, die Resistenzen gegen Chemotherapeutika wirkungsvoll zu überwinden. Die Medikamentenkombination, die das möglich macht, wird zurzeit im Tierversuch getestet.

Innerhalb der Ewing-Sarkome, der zweithäufigsten Knochensarkomart im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter, wies ein Forschungsteam wiederum Zellen nach, die sich wie Stammzellen verhalten. In diesen Zellen identifizierte ein Forschungsteam Proteine, die für viele der Eigenschaften der Krebs-

Ansprechpartnerin:

Prof. Dr. med. Uta Dirksen
 Universitätsklinikum Münster
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
 Albert-Schweitzer-Campus 1, A1
 48149 Münster
 Tel.: 0251 83-56485
 Fax: 0251 83-56489
 E-Mail: uta.dirksen@ukmuenster.de

Schneller aus der Depression

Neue Strategien für den Einsatz von Antidepressiva

Antidepressiva gelten als Medikamente, deren Wirkung erst spät einsetzen kann. Deshalb wird ein Wirkstoff oft über Monate verabreicht, obwohl der Therapieerfolg ausbleibt. Das könnte sich künftig ändern. Eine aktuelle Studie belegt: Schon nach 14 Tagen sollte eine Medikation umgestellt werden, wenn sie keine Wirkung erzielt. Diese neue Strategie beschleunigt den Therapieerfolg und verkürzt die Leidenszeit der Patientinnen und Patienten.

Winston Churchill verwendete einst einen „schwarzen Hund“ als Metapher für seine Depression. Die meisten Menschen, die an dieser seelischen Erkrankung leiden, fühlen sich ausgelaugt, traurig und leer – andere gehetzt und getrieben. Auch wenn die Krankheit öffentlich lange kaum wahrgenommen wurde – längst hat sie den Rang einer Volkskrankheit. Bei ihrer Behandlung spielen antidepressive Medikamente eine zentrale Rolle. Doch obwohl zahlreiche und bewährte Antidepressiva zur Verfügung stehen, kommt es oft zu langwierigen und schweren Krankheitsverläufen.

„Depressionen schränken Patientinnen und Patienten in ihrem Leben erheblich ein. Wenn erste Therapieschritte nicht wirken und Medikamente ausgetauscht werden müssen, führt dies oft zu sehr langen

Behandlungszeiten“, so Professor Klaus Lieb, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz. „In dieser Situation verlieren die Menschen oft ihre Hoffnung, und die Gefahr eines Suizids steigt. Daher ist es für uns so wichtig, neue Strategien zu entwickeln, mit denen wir den Betroffenen schneller helfen können.“

Gesucht: der richtige Zeitpunkt für eine Umstellung der Medikation

Ein Weg, dies zu erreichen, ist die aufwendige und langwierige Entwicklung neuer antidepressiver Wirkstoffe. Ein zweiter Ansatzpunkt ist es, die Strategien zum Einsatz der heute verfügbaren und bewährten Antidepressiva zu optimieren. Genau hier setzt die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Studie zum „Early Medication



Rund vier Millionen Menschen in Deutschland leiden unter Depressionen.

Change“ (EMC, engl. „Früher Wechsel der Medikation“) an. Sie ist die erste aussagekräftige randomisierte klinische Studie zu dieser Fragestellung.

Bisher glaubte man, dass Antidepressiva ihre Wirkung nur langsam entfalten. Deshalb empfehlen aktuelle Leitlinien, eine vermeintlich erfolglose Therapie erst nach drei bis vier Wochen umzustellen. „Eine Besserung depressiver Symptome zeigt sich aber oft schon in den ersten 14 Tagen einer Therapie“, so Privatdozent Dr. André Tadić. Als Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz koordinierte er die EMC-Studie. „Diese frühen Besserungen sagen den späteren Behandlungserfolg recht zuverlässig voraus. Bei schnellen Fortschritten ist ein vollständiger Therapieerfolg nach vier bis acht Wochen wahrscheinlich. Tritt dagegen nach zwei Wochen keine Besserung ein, ist eine Genesung auch in den folgenden Wochen unter der gleichen Therapie nicht zu erwarten.“ Die EMC-Studie ist die logische Konsequenz aus diesen Beobachtungen. Sie untersuchte, ob bei ausbleibendem Therapieerfolg eine schnellere Umstellung der Medikation bessere Ergebnisse erzielen und den Leidensweg der Patientinnen und Patienten verkürzen kann.

Volkskrankheit Depression



In Deutschland leiden rund vier Millionen Menschen – das sind fünf Prozent der Bevölkerung – an Depressionen. Das macht diese Erkrankung, ebenso wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, zur Volkskrankheit. Bei jeder fünften Person verläuft die Depression chronisch und endet oft tragisch: 7.000 bis 9.000 Deutsche nehmen sich in jedem Jahr als Folge einer Depression das Leben. Die Erkrankung fordert somit mehr Opfer als Verkehrsunfälle, Drogenmissbrauch und Aids.

Neue Strategie beschleunigt den Behandlungserfolg

Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz leitete die Studie und führte sie unter anderem in Kooperation mit dem ebenfalls vom BMBF geförderten Interdisziplinären Zentrum für Klinische Studien (IZKS) in Mainz durch. Rund 900 Patientinnen und Patienten mit mittel-schweren oder schweren Depressionen nahmen daran



Professor Dr. Klaus Lieb leitet die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz.

teil. Alle erhielten eine antidepressive Therapie. Bei rund 200 Patientinnen und Patienten stellte sich in den ersten zwei Wochen der Behandlung keine Besserung ein. Sie wurden in zwei Gruppen eingeteilt und unterschiedlich weiterbehandelt:

1. Bei einer Gruppe ersetzten die Ärztinnen und Ärzte das in den beiden ersten Behandlungswochen erfolglos verabreichte Medikament durch ein neues („Early Medication Change“). Wenn auch diese Umstellung nach zwei Wochen nicht zu einer Verbesserung der Beschwerden führte, wurde die Therapie mit einem zweiten Medikament verstärkt.
2. In der zweiten Gruppe wurde die nach zwei Wochen wirkungslose Medikation nach Beginn der Behandlung für weitere zwei Wochen fortgesetzt. Erst nach vier Wochen wurde die Therapie umgestellt – so wie es aktuelle Leitlinien empfehlen.

In der Gruppe mit einem frühen Medikamentenwechsel wurden die Patientinnen und Patienten schneller wieder gesund. Sie zeigten auch bei einer

Reihe anderer wichtiger Therapieaspekte bessere Ergebnisse.

Die EMC-Studie belegte, dass Patientinnen und Patienten, die nach einer zweiwöchigen Behandlung mit einem Antidepressivum keine oder eine geringe Verbesserung ihrer Beschwerden zeigen, mit großer Wahrscheinlichkeit eine Therapieumstellung benötigen, um gesund zu werden. „Die Studie verdeutlicht zudem, wie unverzichtbar öffentlich geförderte – sprich von der Pharmaindustrie unabhängige – klinische Studien für den Fortschritt in der Medizin sind“, so Lieb. „Wir hoffen, dass unsere Ergebnisse dazu führen, die Dauer erfolgloser antidepressiver Behandlungen und damit die Leidenszeit der Patientinnen und Patienten auf ein Minimum zu verkürzen. Es darf nicht sein, dass Menschen monatelang mit demselben Antidepressivum behandelt werden, wenn sich ihr Zustand dadurch nicht verbessert.“



Gesucht: der richtige Zeitpunkt für eine Umstellung der Medikation

Hoher Forschungsbedarf

Die unipolare Depression ist die häufigste Form der depressiven Störungen. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) prognostiziert, dass sie im Jahr 2030 in den Industrienationen die Erkrankung mit der höchsten Krankheitslast sein wird; weltweit wird sie nur übertroffen von HIV/Aids. Die Vorhersage der WHO verdeutlicht, wie dringend effektivere Behandlungsstrategien entwickelt werden müssen.

Um Therapieerfolge zu beschleunigen, wollen Lieb und Tadić Strategien des „Early Medication Change“ weiterentwickeln und in klinischen Studien testen. Zudem gilt es, neue diagnostische Marker zu identifizieren – diese sollen noch früher zeigen, ob eine antidepressive Therapie wirksam ist oder nicht.



Privatdozent Dr. André Tadić koordiniert die EMC-Studie.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Klaus Lieb
 Direktor
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 Universitätsmedizin Mainz
 Untere Zahlbacher Straße 8
 55131 Mainz
 Tel.: 06131 17-7335
 Fax: 06131 229974
 E-Mail: klaus.lieb@unimedizin-mainz.de

Wie Computermodelle die Krebstherapie verbessern können

Forschungsteam entwickelt Simulatoren, die den Krankheitsverlauf individuell voraussagen

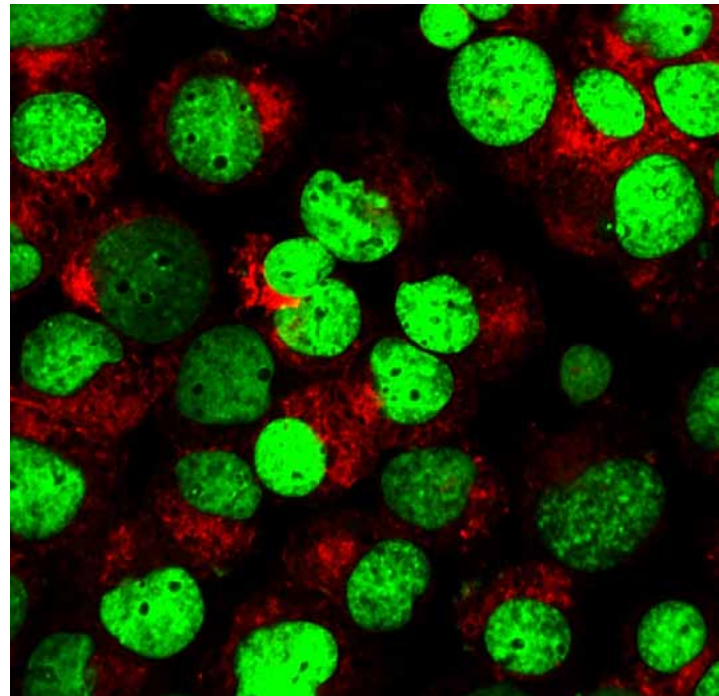
Krebstherapien haben das Überleben der Erkrankten zum Ziel, doch oftmals sind sie auch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Forscherinnen und Forscher aus Dresden, Leipzig und Jena haben mathematische Modelle entwickelt, mit deren Hilfe die Behandlung in Stärke und Dauer individuell auf jeden einzelnen Krebskranken abgestimmt werden kann. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt das Projekt im Rahmen des Forschungs- und Förderkonzepts „e:Med“.

Die Krankheit beginnt meist schleichend. Oft sind über mehrere Jahre hinweg keine Symptome zu bemerken. Die chronische myeloische Leukämie, kurz CML genannt, wird daher häufig zufällig bei einer Blutuntersuchung entdeckt. Später können Beschwerden wie Müdigkeit, Gewichtsabnahme oder Appetitlosigkeit auf die Krankheit hinweisen. Zudem ist die Milz angeschwollen. Die CML ist eine tödliche Erkrankung des blutbildenden Systems und macht etwa 20 Prozent aller Leukämie-Erkrankungen im Erwachsenenalter aus.

Anders als bei den meisten anderen Krebsarten sind die genetischen Ursachen der CML jedoch bekannt. Bei fast allen Patientinnen und Patienten wird die Krankheit durch denselben Gendefekt in den Stammzellen ausgelöst. Daher ist es seit einigen Jahren möglich, die Tumorzellen mit sogenannten Tyrosinkinasehemmern gezielt zu bekämpfen. Diese Medikamente blockieren die Tyrosinkinase, ein spezielles Enzym, das in den Krebszellen überaktiv ist. Damit gelingt es in vielen Fällen, die Leukämie dauerhaft in Schach zu halten. Zudem bleiben gesunde Zellen von der Therapie weitgehend verschont. Chemotherapie oder gar eine Stammzelltransplantation kommen daher bei einer CML-Erkrankung eher selten zum Einsatz.

Individuelles Rückfallrisiko voraussagen

Gerade weil die CML so gut erforscht und verhältnismäßig leicht therapierbar ist, war sie für Professor Ingo Röder von der TU Dresden als Forschungsobjekt besonders interessant. Der Mathematiker und sein Team haben Computermodelle entwickelt, die vorhersagen sollen, ob eine Krebstherapie anschlägt oder nicht. „Bei der CML können wir schon sehr gut zeigen, dass mathematische Modelle prinzipiell in der Lage sind, Krebstherapien zu optimieren“, sagt Röder.



Das Modell des Dresdner Forschungsteams kann für jeden einzelnen Krebskranken eine Vorhersage zur Entwicklung der Leukämiezellen im Knochenmark treffen.

Ziel der Forscherinnen und Forscher ist es, das individuelle Rückfallrisiko der Erkrankten nach Absetzen der Therapie voraussagen zu können. Denn obwohl sich die CML weitgehend zu einer beherrschbaren Krebserkrankung entwickelt hat, ist die Behandlung mit Nebenwirkungen verbunden. Insbesondere über die Auswirkungen einer dauerhaften Therapie auf junge Patientinnen und Patienten ist noch wenig bekannt. „Derzeit ist bei CML eine lebenslange Therapie üblich“, erklärt Röder. „Einige Mediziner setzen die Behandlung innerhalb klinischer Studien versuchsweise nach einer zweijährigen Remissionsphase ab.“ Dieser Zeitpunkt ist aus Röders Sicht jedoch zu willkürlich gewählt. „Bei zu frühem Absetzen besteht mit



Ingo Röder (l.) und Informatiker Christoph Baldow bei der Diskussion der Modellierungssoftware

dem Rückfallrisiko auch die Gefahr, dass der Tumor mutiert und dann unter Umständen nicht mehr auf die übliche Therapie anspricht.“

Chemotherapien patientenspezifisch optimieren

Für Ärztinnen und Ärzte ist es bislang jedoch schwer einzuschätzen, welchen Verlauf die Krankheit bei einem bestimmten Menschen nehmen könnte. Denn die Tumorzellen sind im Blut oftmals jahrelang nicht nachweisbar. „Die leukämischen Stammzellen sitzen im Knochenmark“, erklärt Röder. „Doch eine genaue Quantifizierung der verbleibenden Tumorstammzellen durch eine Knochenmark-Biopsie ist kaum möglich.“ Genau hier setzt das ComputermodeLL des Dresdner Forschungsteams an. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben es mit den Krankheitsverläufen und Daten von Hunderten CML-Patientinnen und -Patienten gespeist. Auf dieser Grundlage kann das Modell nun für jeden einzelnen Krebskranken eine mathematischbasierte Vorhersage zur Entwicklung der Tumorzellen im Knochenmark und damit zum wahrscheinlichen Krankheitsverlauf treffen. Anhand dieser Abschätzung können nun Aussagen über das Rückfallrisiko getroffen werden und damit auch darüber, wann und ob das Absetzen der Therapie ratsam ist.

Forscherkolleginnen und -kollegen an der Universität Leipzig haben im selben Projekt weitere Modelle entwickelt, die geeignet sind, Chemotherapien patientenspezifisch zu optimieren. Der große Nachteil dieser

Therapieform: Sie greift nicht nur den Krebs an, sondern auch gesunde Körperzellen. „Gerade Immunzellen sind durch die Chemotherapie stark betroffen. Dadurch sind die Erkrankten extrem anfällig für Infektionen“, so Röder. Das Ziel der Leipziger ist es daher, die Reduktion der Immunzellen durch die Chemotherapie so weit wie möglich abzuschwächen. Ihre Computermodelle können bei verschiedenen Krebsarten den Effekt der Behandlung auf das Blutssystem des Betroffenen

vorhersagen. So sollen Ärztinnen und Ärzte künftig in die Lage versetzt werden, das optimale Gleichgewicht zwischen Stärke der Chemotherapie und effektiver Tumorbekämpfung für jeden einzelnen Patienten zu bestimmen.

Das Bundesforschungsministerium unterstützt das interdisziplinäre Forschungsteam aus Mathematikern, Statistikern, Bioinformatikern, Ärzten und Biologen noch bis 2018. Derzeit überprüfen die Forscherinnen und Forscher die Aussagekraft ihrer Modelle mithilfe von Patientendaten aus internationalen Studien. Die ersten Ergebnisse deuten laut Röder bereits darauf hin, dass ihre Vorhersagen treffsicher sind. Wenn alles nach Plan läuft, könnten die Computermodelle in ein paar Jahren zertifiziert und damit bereit sein für den Einsatz im Klinikalltag.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Ingo Röder
 Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
 der Technischen Universität Dresden
 Institut für Medizinische Informatik und Biometrie
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Tel.: 0351 458-6060
 Fax: 0351 458-7222
 E-Mail: ingo.roeder@tu-dresden.de
www.tu-dresden.de

Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

DZG DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Epigenetik: Essgewohnheiten schlagen sich im Erbgut nieder

Ob Kinder zu Übergewicht und Diabetes neigen, hängt auch vom Lebensstil der Eltern ab



DZD
Deutsches Zentrum
für Diabetesforschung

Wer sich längere Zeit ungesund ernährt, verändert womöglich dauerhaft wichtige Schaltstellen in seinem Erbgut. Eltern steigern dadurch nicht nur das eigene Risiko auf Stoffwechselerkrankungen, sondern auch das ihrer künftigen Nachkommen. Zu diesem Schluss kommt ein Forscherteam des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) anhand einer Studie an Mäusen.

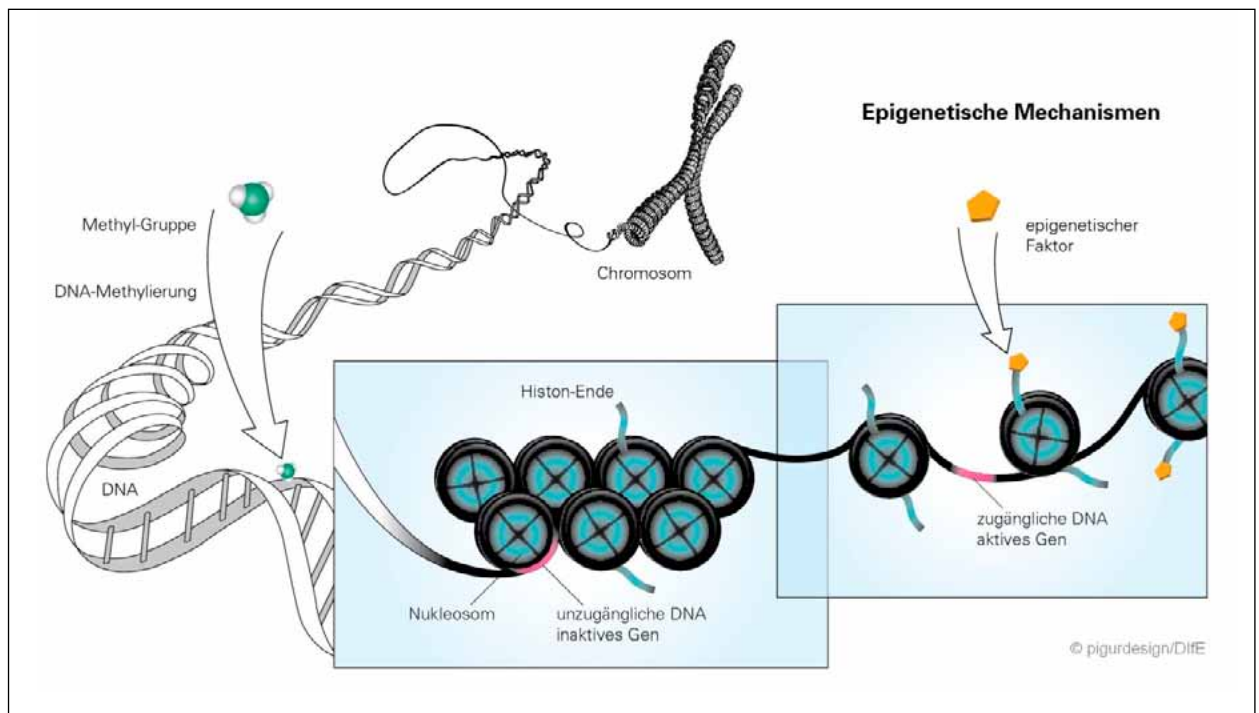
Gene oder Umwelt – was hat mehr Macht über unsere Gesundheit? Eine einfache Antwort gibt es nicht, das zeigt sich auch und gerade bei komplexen Stoffwechselerkrankungen wie Übergewicht und Diabetes. Manche Menschen sind aufgrund ihrer Erbanlagen mit einem höheren Krankheitsrisiko belastet als andere. Ob sie aber im Laufe ihres Lebens tatsächlich adipös oder zuckerkrank werden, hängt stark von ihren Essgewohnheiten und sportlichen Aktivitäten ab. Wie sehr sich körpereigene und äußere Einflüsse überlagern und wechselseitig beeinflussen, erforscht eine neue Disziplin namens Epigenetik (siehe Infokasten). Demnach erben wir von unseren Eltern nicht nur eine Vielzahl gesundheitsrelevanter Gene, sondern auch deren epigenetische Programmierung – und damit die Wahrscheinlichkeit, ob und wie stark bestimmte Erkrankungen ausbrechen.

Schon seit Längerem ist bekannt, dass werdende Eltern durch ihren Lebensstil die Weichen für die Entwicklung ihrer Kinder stellen. Deshalb sind Frauen gut beraten, während oder schon einige Zeit vor einer Schwangerschaft weitgehend auf Tabak und Alkohol zu verzichten. Doch auch künftige Väter haben Einfluss auf die spätere Gesundheit ihrer Kinder: Denn Rauchen und ungesunde Ernährung verändern den epigenetischen Code – und bestimmen dadurch mit,

welche Gene im Erbgut aktiviert werden und welche nicht. Solche Veränderungen können sich beispielsweise in Darm-, Fett- oder Leberzellen, aber auch in Spermien und Eizellen ereignen und werden dann bei der Zeugung an den Nachwuchs vererbt.

Ein Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) am Helmholtz Zentrum München und der Technischen Universität München hat nun Art und Ausmaß der Vererbung epigenetischer Informationen genauer untersucht. Die Studien erfolgten an einem Mausstamm, dessen Tiere genetisch weitgehend identisch sind. Füttert man diese Mäuse mit einer besonders fettreichen Nahrung, so werden sie übergewichtig und erkranken an Typ-2-Diabetes. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass die Nachkommen erkrankter Mäuse im Vergleich zu Abkömmlingen gesunder Artgenossen schneller und mehr Fett ansetzen, wenn sie fettes Futter fressen.

Die DZD-Forscherinnen und -Forscher gingen der Frage nach, wodurch diese gravierenden Unterschiede in der Entwicklung der Mäusejungen ausgelöst werden. Dazu fütterten sie eine Gruppe von Nagern so lange mit fettreicher Kost, bis die Tiere dick und zuckerkrank waren. Eine Gruppe von Kontrolltieren



Epigenetische Mechanismen

bekam dagegen normales Futter und blieb entsprechend schlank und gesund. Anschließend sollten dicke und schlanke Mäuse gezielt so verpaart werden, dass daraus vier Gruppen von Nachkommen resultieren: solche mit zwei dicken oder zwei schlanken Eltern und solche mit nur einem dicken Elternteil. Dabei galt es eine Schwierigkeit zu überwinden, die die Interpretation früherer Studien erschwert hatte: Wie lassen sich epigenetische Einflüsse von anderen Wirkungen des elterlichen Organismus trennen? Dicke und schlanke Muttertiere könnten nämlich schon alleine aufgrund ihres abweichenden Stoffwechsels bereits während der Schwangerschaft oder später beim Säugen die gesundheitliche Entwicklung ihrer Jungen auf jeweils unterschiedliche Weise prägen – und zwar unabhängig von möglichen epigenetischen Einflüssen. Das Forschungsteam um Studienleiter Prof. Dr. Johannes Beckers fand einen Ausweg aus diesem Dilemma. Es brachte Eizellen und Spermien von dicken oder schlanken Versuchstieren im Reagenzglas zusammen und ließ die künstlich gezeugten Embryonen anschließend von gesunden Mäusen desselben Stammes austragen. Dadurch konnten die epigenetischen Wirkungen der mütterlichen und väterlichen Keimzellen aufgeschlüsselt werden; zudem war ausgeschlossen, dass sie von physiologischen Signalen des mütterlichen Organismus überlagert würden.

Epigenetik



Epigenetik ist eine neue Disziplin innerhalb der Genetik. Sie erforscht jene Eigenschaften von Genen, die nicht durch die DNA selbst, sondern durch deren Ablesebereitschaft in Erscheinung treten. Epigenetische Informationen werden durch verschiedene Biomoleküle vermittelt, die wie chemische Schlösser den Zugang zu bestimmten DNA-Sequenzen verwehren oder freigeben und so deren Aktivierbarkeit kontrollieren. Neben den Genen selbst bestimmt auch der epigenetische Code über unser Schicksal. Er kann bewirken, dass bei einem Menschen eine Erbkrankheit ausbricht, während sein genetisch identischer Zwilling verschont bleibt. Manche epigenetischen Markierungen ändern sich im Tag-Nacht-Rhythmus, andere bleiben dauerhaft bestehen, wieder andere werden über die Keimzellen an nachfolgende Generationen vererbt. Welcher epigenetische Code sich bei einem Menschen etabliert und ob er sich im Laufe des Lebens verändert, bestimmen neben körpereigenen Signalstoffen auch die Essgewohnheiten und weitere Aspekte der Lebensführung. Das DZD untersucht die Bedeutung epigenetischer Faktoren bei der Entstehung von Diabetes und Adipositas.



Bereits vor der Geburt werden die Essgewohnheiten des Kindes durch den Lebensstil der Eltern geprägt.

Die Forschungsarbeiten, die mit Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) durchgeführt wurden, erschienen kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift „Nature Genetics“. DZD-Vorstand Prof. Dr. Martin Hrabě de Angelis fasst die wichtigsten Ergebnisse der von ihm initiierten Studie zusammen: „Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass die Vererbung erworbener Eigenschaften – in diesem Falle einer Fettleibigkeit, also eines entgleisten Metabolismus – tatsächlich durch epigenetische Mechanismen weitergegeben wird.“ Das geschehe sowohl über den väterlichen als auch über den mütterlichen Weg, so der Wissenschaftler: „Wir sehen zwei verschiedene Effekte bei der Tochtergeneration: einerseits eine Gewichtszunahme und andererseits eine Stoffwechsellentgleisung in Form einer Insulinresistenz. Zu einer Gewichtszunahme tragen Väter und Mütter in etwa gleich viel bei, wenngleich sich die zugrunde liegenden Mechanismen unterscheiden. Bei der Insulinresistenz scheint der mütterliche Einfluss stärker zu sein.“ Eine detaillierte Analyse brachte ans Licht, dass männliche und weibliche Nachkommen vom epigenetischen Erbe unterschiedlich betroffen sind: Die Töchter dicker Mäuse legten noch mehr

Gewicht zu als ihre Brüder; jene hatten dagegen größere Probleme mit dem Blutzucker.

Martin Hrabě de Angelis sieht in den Studienergebnissen eine mögliche Erklärung, warum seit den Sechzigerjahren weltweit immer mehr Menschen an Adipositas und Diabetes erkranken: „Veränderungen der Gene selbst können diesen Anstieg nicht erklären, dazu schreitet er zu schnell voran. Nun haben wir eine weitere wichtige Ursache gefunden: die epigenetische Vererbung einer durch Fehlernährung erworbenen Stoffwechselstörung.“ Molekularbiologische Untersuchungen sollen nun Aufschluss über die chemischen Veränderungen am Erbgut der Keimzellen geben. Infrage kommen neben verschiedenen RNA-Transkripten im Zellkörper vor allem auch chemische Veränderungen an bestimmten Stellen der DNA, sogenannte Methylierungen.

Dass ernährungsbedingt veränderte Methylierungsmuster den Gesundheitszustand von Mäusen in drastischer Weise beeinflussen können, entdeckte ein weiteres Forschungsteam am DZD unter Führung des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung (DIfE)

in Potsdam-Rehbrücke. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Prof. Dr. Annette Schürmann hatten genetisch identische Mäuse mit einer fettreichen Diät gefüttert und dann die gesundheitliche Entwicklung der Tiere dokumentiert. Dabei stellte sich heraus, dass manche Mäuse viel stärker zunahmen als die übrigen Tiere und zudem im Erwachsenenalter eine Fettleber ausbildeten. Wie konnte es zu diesen deutlichen Unterschieden bei genetisch identischen Mäusen kommen? Eine gründliche Analyse zeigte, dass bei den erkrankten Tieren bereits im Alter von sechs Wochen ein am Fettstoffwechsel beteiligtes Gen durch vermehrte Methylierungen epigenetisch verändert war. Infolgedessen wurde das Genprodukt

in der Leber der betroffenen Mäuse in deutlich geringeren Mengen produziert, bis schließlich der Zuckerstoffwechsel entgleiste. Das Phänomen ist nicht auf Mäuse beschränkt: Die DiE-Forscher fanden dieselben epigenetischen Veränderung auch in den Blutzellen von Menschen, die an krankhaftem Übergewicht und gestörtem Zuckerstoffwechsel litten.

Vermutlich gibt es bestimmte Zeitfenster, in denen sich epigenetische Informationen dauerhaft etablieren oder aber wieder zurückgenommen werden können. „Diese Zeitfenster zu finden ist unsere große Hoffnung“, betont Hrabě de Angelis und verweist auf ein vielversprechendes Experiment: „Wenn man bei Mäusen in einem sehr frühen Jugendstadium eine Stoffwechselentgleisung hat und später die Ernährung so umstellt, dass diese Tiere wieder normal schlank werden, dann überträgt sich die Problematik nicht auf die nächste Generation.“ Das eröffnet neue Möglichkeiten, die Entstehung von Adipositas und Diabetes zu beeinflussen, glaubt der Münchner Wissenschaftler und betont: „Ein guter Lebenswandel fördert nicht nur die eigene Gesundheit, sondern zahlt sich noch Generationen später aus.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Johannes Beckers
Institut für Experimentelle Genetik
Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt (GmbH)
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
Tel.: 089 3187-3513
Fax: 089 3187-4084
E-Mail: beckers@helmholtz-muenchen.de

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Hrabě de Angelis
Institut für Experimentelle Genetik
Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt (GmbH)
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
Tel.: 089 3187-3302
Fax: 089 3187-3500
E-Mail: hrabe@helmholtz-muenchen.de

Pressekontakt:

Dr. Astrid Glaser
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V.
Geschäftsstelle am Helmholtz Zentrum München
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg
Tel.: 089 3187-1619
Fax: 089 3187-2223
E-Mail: grote@dzd-ev.de

Das gute Gedächtnis unserer Immunzellen therapeutisch nutzen

Leukämiepatienten erhalten erstmals speziell aufgereinigte Immunzellen zum Schutz vor Infektionen



Ein komplexes Immunsystem schützt den Menschen von Geburt an vor Krankheiten. Im Laufe seines Lebens wird es stetig trainiert und angepasst. Einzelne Spezialisten des Immunsystems, die sogenannten T-Gedächtniszellen, wollen sich die Medizinerinnen und Mediziner am DZIF zunutze machen, um Menschen mit einem geschwächten

Immunsystem zu schützen. In einer ersten klinischen Studie haben bereits 2 von insgesamt 30 Leukämie-Erkrankten nach ihrer Knochenmarktransplantation die speziell aufgereinigten Zellen erhalten. Mit der laufenden Studie können darüber hinaus Erkenntnisse gewonnen werden, ob das Verfahren auch bei Krebs und anderen Krankheiten anwendbar sein könnte.

„In dieser Studie geht es zuallererst darum, den Menschen zu helfen, die an schwerer Leukämie erkrankt sind und nur durch eine Knochenmarktransplantation geheilt werden können“, erklärt Dr. Michael Neuenhahn von der TU München. Gemeinsam mit Professor Dirk Busch, ebenfalls TU München, leitet er die klinische Studie, die vor wenigen Monaten angefallen ist. Normalerweise sind die Patientinnen und Patienten nach einer Knochenmarktransplantation in großer Gefahr: Ihr Immunsystem, das zuvor gemeinsam mit den kranken Zellen ausgeschaltet wurde, muss sich erst wieder neu aufbauen. Dieser Vorgang kann bis zu ein Jahr und länger dauern. Infektionserreger können diese Immunschwäche ausnutzen und schwere Krankheiten auslösen. Beispiele sind Herpesviren wie das Zytomegalie- oder das Epstein-Barr-Virus. Um diese Komplikationen zu vermeiden, verabreichen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung nun prophylaktisch speziell aufbereitete T-Gedächtniszellen in geringer Menge. Sie können die häufig auftretenden Infektionserreger erkennen und abwehren.

Ausgangszellen mit großem Potenzial

„Die speziell aufgereinigten T-Gedächtniszellen, Untergruppen der T-Lymphozyten, werden in der aktuellen Studie weltweit erstmals in dieser Form verabreicht“, erklärt Dirk Busch. Gemeinsam mit der Firma JUNO hat der Wissenschaftler in den letzten Jahren ein innovatives Zellaufreinigungsverfahren entwickelt, mit dem die gewünschten Zellen ganz gezielt aus dem Blut eines gesunden Spenders isoliert werden können. In vielen Vorversuchen konnten die Forscherinnen und Forscher zeigen, dass vor allem



Die Zellprodukte werden im Reinraum unter sterilen Bedingungen hergestellt.

diese Zellen schon in geringster, gut verträglicher Dosierung Schutz vor Infektionen bieten. „Im Tierversuch haben wir sogar mit einer einzigen T-Zelle eine therapeutische Immunantwort aufbauen können“, berichtet Neuenhahn. Ein großer Vorteil, denn T-Zellen können Segen und Fluch sein. Gibt man sie in zu großer Menge ungefiltert an Erkrankte weiter, kann es zu Abstoßungsreaktionen kommen, bei denen die T-Zellen auch die gesunden Zellen angreifen. Sind sie allerdings unzureichend vorhanden, vermehren sich die gefürchteten Infektionserreger.

Wenn T-Zellen mitdenken



Die T-Lymphozyten, kurz T-Zellen genannt, gehören zu den weißen Blutkörperchen. Sie sind wichtige Bausteine unseres erworbenen Immunsystems, das lebenslang trainiert wird. Im Thymus werden sie dafür ausgebildet, fremd und eigen zu unterscheiden. Wie eine Polizeistreife wandern sie durch den Körper und suchen ihn nach Eindringlingen ab. Stoßen sie auf veränderte Zellen oder Viren, werden sie aktiv. Dabei gibt es unterschiedliche Spezialisten im Team. Die T-Killerzellen zum Beispiel sind für den sofortigen Einsatz zuständig: Sie durchlöchern die Hülle der befallenen Zellen und lösen sie auf. Die T-Gedächtniszellen hingegen, die Busch und sein Team verwenden, sind dafür zuständig, sich die Eigenschaften des Eindringlings zu merken und sofort Alarm zu schlagen, falls er noch einmal auftaucht. Ihr Wissen um mögliche Eindringlinge bringen sie vom Spender mit und haben oft die häufigen Viren und andere Infektionserreger bereits als feindlich abgespeichert. Sobald sie Alarm auslösen, wird die Immunabwehr angekurbelt, indem unter anderem neue Killerzellen auf den Weg gebracht werden.

„Unser Ziel ist es, das Infektionsrisiko zu verringern, ohne Abstoßungsreaktionen zu riskieren“, erklärt Neuenhahn und ist nach allen Vorversuchen zuversichtlich, dass es funktioniert. 30 Leukämiepatientinnen und -patienten sollen im Laufe eines Jahres prophylaktisch die T-Zellen erhalten. Die Dosierung wird jeweils langsam gesteigert, um die optimale Dosis zu ermitteln. Die Erkrankten werden in kurzen Zeitabständen auf Infektionen untersucht. Die Aufreinigung der Zellen findet unter Reinraumbedingungen in der vor einigen Jahren errichteten GMP-Anlage TUMCells in München statt. Nach Einschluss durch den klinischen Prüfleiter PD Dr. Götz Ulrich Grigoleit (Universitätsklinikum Würzburg) können die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in Würzburg sowie an den DZIF-Standorten Tübingen und Hannover behandelt werden.

„Wir sind sehr überzeugt von diesen T-Gedächtniszellen“, so Dirk Busch. Sie schützen vor Infektionen mit einer ganzen Reihe von Erregern. Darüber hinaus ist Busch überzeugt, dass eine erfolgreiche Studie

einen „Proof of Concept“, einen klinischen Machbarkeitsnachweis, darstellt. Damit könnte das Verfahren für den breiten klinischen Einsatz geöffnet werden. Zum einen könnte das Verfahren als Infektionsprophylaxe auch bei anderen Organtransplantationen und Situationen, in denen das Immunsystem des Menschen geschwächt ist, angewendet werden. Zum anderen kann die Technologie es aber auch möglich machen, die Zellen in der Zukunft so zu manipulieren, dass sie Krebszellen gezielt angreifen können.

Immuntherapien auch gegen Krebs?

Bei Krebs versagt unser Immunsystem ganz offensichtlich. Die Abwehrzellen, die normalerweise ziel-sicher gegen Eindringlinge vorgehen und sie ent-waffen, werden von der Krebszelle getäuscht. Mithilfe gentechnischer Methoden wollen die Forscherinnen und Forscher T-Zellen so verändern, dass diese sich nicht täuschen lassen, sondern Krebszellen als feindlich erkennen und zerstören. Was zunächst einfach klingt, birgt eine Reihe von Gefahren. So könnten die aufgerüsteten, äußerst aktiven T-Zellen im Körper auch an gesunde Zellen binden oder eine gefährliche Entzündungsreaktion hervorrufen.



Professor Dr. Dirk Busch von der Technischen Universität München ist ein Leiter der Studie.

„Bei allem Forschungsbedarf, den es noch gibt, halte ich die T-Zelltherapie für eine aussichtsreiche Option im Kampf gegen verschiedene Krebserkrankungen“, meint Busch. Allerdings müsse man einheitliche und möglichst gut definierte therapeutische Zellprodukte herstellen und mit Sicherheitsmechanismen ausstatten. Bei den T-Gedächtniszellen arbeiten die



Dr. Michael Neuenhahn von der Technischen Universität München ist ein weiterer Leiter der Studie.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bereits an Sicherheitsvorkehrungen, die im Falle von Nebenwirkungen dafür sorgen, dass die gentechnisch veränderten Zellen selektiv aus dem Verkehr gezogen werden können. „Wir statten die Zellen mit einem Marker

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)



Im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) entwickeln bundesweit rund 500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 35 Institutionen gemeinsam neue Ansätze zur Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten. Ziel ist die sogenannte Translation: die schnelle, effektive Umsetzung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis. Damit bereitet das DZIF den Weg für die Entwicklung neuer Impfstoffe, Diagnostika und Medikamente gegen Infektionen. Das DZIF wird vom BMBF und den Ländern gefördert. Mehr Informationen finden Sie unter www.dzif.de.

aus. So können wir einen Antikörper verabreichen, der ausschließlich an diese gentechnisch veränderten Zellen bindet und sie in der Folge vernichtet“, erläutert Busch. Bei den von der Münchener Arbeitsgruppe ausgewählten T-Gedächtniszellen kommt noch ein wichtiger Vorteil hinzu: Sie haben nicht nur ein gutes Gedächtnis, sondern sie bleiben auch länger im Körper erhalten und könnten damit Krebszellen längerfristig bekämpfen.

Die Studie ist ein gutes Beispiel für erfolgreiche Translation im DZIF. Zum ersten Mal konnte eine Entwicklung von der Grundlagenforschung bis hin zum Zellprodukt verwirklicht werden, das Betroffenen schnell zugutekommt.

Ansprechpartner:

Prof. Dirk Busch
Technische Universität München
DZIF-Schwerpunkt „Infektionen im immungeschwächten Wirt“
Tel.: 089 4140-4120
E-Mail: dirk.busch@tum.de

Dr. med. Michael Neuenhahn
Technische Universität München
DZIF-Schwerpunkt „Infektionen im immungeschwächten Wirt“
Tel.: 089 4140-7454
E-Mail: michael.neuenhahn@tum.de

Pressekontakt:

Karola Neubert und Janna Schmidt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Geschäftsstelle des DZIF e. V.
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
Tel.: 0531 6181-1170 (oder -1154)
Fax: 0531 6181-1153
E-Mail: presse@dzif.de

Impressum

Herausgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Gesundheitsforschung
11055 Berlin
www.bmbf.de
www.gesundheitsforschung-bmbf.de

Stand

November 2016

Druck

BMBF

Gestaltung

W. Bertelsmann Verlag, Bielefeld; Gerald Halstenberg

Bildnachweis

Luchschen_Thinkstock: S. 2 (oben); Michael Szabo, Universitätsklinikum Jena: S. 3; www.sarkomkonferenz.de: S. 5; Wavebreak Media_Fotolia: S. 6; finwal_Thinkstock: S. 8; P. Pulkowski/Universitätsmedizin Mainz: S. 9; DLR PT/BMBF: S. 10 (oben); privat: S. 10 (unten); vshivkova_Thinkstock: S. 11; TU Dresden/Medizinische Fakultät: S. 12; Katarzyna Bialasiewicz_Thinkstock: S. 13; pigurdesign/DiFe: S. 14; Thinkstock Images_Thinkstock: S. 15; TUM/Michael Neuenhahn: S. 17, S. 19; DZIF/scienceRELATIONS: S. 18

Redaktion, Konzeption, Realisierung

DLR Projektträger
Gesundheitsforschung
Ursula Porwol (Koordination Fachkommunikation)
Dr. Caroline Steingen, Dr. Britta Sommersberg
(Redaktionsleitung)
Dr. Bettina Koblenz, Dr. Thomas Becker, Dr. André Diesel
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-1781
Fax: 0228 3821-1257
E-Mail: Britta.Sommersberg@dlr.de

Mitarbeit

Projektträger Jülich (Melanie Bergs, Dr. Gesa Terstiege)
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

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

Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unentgeltlich abgegeben. Sie ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerberinnen/Wahlwerbern oder Wahlhelferinnen/Wahlhelfern während eines Wahlkampfes zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Bundestags-, Landtags- und Kommunalwahlen sowie für Wahlen zum Europäischen Parlament. Missbräuchlich ist insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen und an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken oder Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung. Unabhängig davon, wann, auf welchem Weg und in welcher Anzahl diese Schrift der Empfängerin/dem Empfänger zugegangen ist, darf sie auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Bundesregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte.