



Newsletter Nr. 30 FEBRUAR 2007

Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen

INHALT

- | | |
|--|----|
| ■ Mit Müsli gegen Darminfektionen | 2 |
| ■ Schrittmacher für die Atmung | 4 |
| ■ Antikörper im großen Stil herstellen | 5 |
| ■ Recherche im Werkzeugkasten des Körpers
Interview mit Professor Stefan Dübel, Institut für Biochemie
und Biotechnologie an der Technischen Universität Braunschweig,
Projektleiter der Antikörperfabrik | 6 |
| ■ Neutropenien per Gentest erkennen | 7 |
| ■ Allianz zwischen Herzerkrankungen und Depressionen:
Spurensuche zum ACE-Gen | 9 |
| ■ RepliCardio – dreidimensionales Abbild
des Herzens verkürzt Operationsdauer | 10 |
| ■ BMBF legt Aktionsplan Medizintechnik vor | 11 |
| ■ Tag der Gesundheitsforschung am 25. Februar 2007 | 11 |
| ■ Neuauflage der BMBF-Broschüre „Herz in Gefahr?“ | 12 |
| ■ Was ist eigentlich ...
... ein genetischer Polymorphismus? | 12 |

Mit Müsli gegen Darminfektionen

KURZ UND KNAPP

Eine ballaststoffreiche Ernährung fördert die Produktion körpereigener antimikrobieller Peptide im Dickdarm, die dort schädliche Bakterien und andere Mikroorganismen abtöten können. Damit eröffnet eine über die Ernährung gesteuerte Vermehrung dieser körpereigenen Antibiotika neue Chancen in der Vorbeugung und Behandlung infektiöser Darmerkrankungen – beispielsweise der Shigellenruhr. Mithilfe einer Fördermaßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) kam ein Forscherteam um Dr. Jürgen Schauber von der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg nun erstmals dem dahinter liegenden Regulationsmechanismus auf die Spur. Ihm gelang der Nachweis,

dass Faktoren aus der Nahrung die Dickdarmschleimhaut anregen, die antimikrobiell wirkenden Peptide herzustellen. Zu diesen Faktoren zählen insbesondere bestimmte Abbauprodukte von Ballaststoffen wie die Fettsäure Buttersäure.

Erst vor wenigen Jahren fanden Wissenschaftler heraus, dass Zellen an Körperoberflächen wie der Haut oder der Schleimhaut im Magen-Darm-Trakt kleine Eiweißstoffe (Peptide) mit antimikrobieller Wirkung produzieren. Diese Substanzen gehören zum angeborenen Immunsystem und finden sich bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Sie unterstützen das Immunsystem im Kampf gegen Krankheitserreger wie Bakterien, Pilze und Viren.

FORSCHUNGSDETAILS

Infekten mit eigenen Waffen begegnen

■ Bei ihren Untersuchungen konzentrierten sich Dr. Jürgen Schauber und seine Kollegen auf eine bestimmte Familie der antimikrobiellen Peptide: die Cathelicidine. Aus einer in Bangladesh durchgeführten Studie lagen Ergebnisse vor, dass bei einer bestimmten Darminfektion, der Shigellenruhr, genau diese Peptide fehlen. Bei der Suche nach Einflussmöglichkeiten auf deren körpereigene Produktion nahmen die Würzburger Wissenschaftler vor allem jene Ernährungsfaktoren genauer unter die Lupe, die erwiesenermaßen die Darmschleimhautbarriere stärken. Diese spielt innerhalb des menschlichen Immunsystems eine wichtige Rolle, da sie den Organismus vor der Vielzahl an Bakterien schützt, die im Dickdarm vorkommen.

Ballaststoffe stimulieren die körpereigene Antibiotika-Produktion

Das Team um Schauber untersuchte Schleimhautproben, die den Patienten im Rahmen von Darmspiegelungen entnommen worden waren. Sie stimulierten diese Zellproben im Labor mit verschiedenen Nahrungsfaktoren und beobachteten dabei die Cathelicidin-Produktion. Dabei stellten die Wissenschaftler fest,

dass vor allem jene Zellen der Dickdarmschleimhaut antimikrobielle Peptide herstellen, die in direktem Kontakt mit dem Darminhalt stehen. Vor allem kurzkettige Fettsäuren wie die Buttersäure (Butyrat) kurbeln die Produktion dieser Peptidgruppe an. Buttersäure entsteht, wenn der Körper Ballaststoffe aus der Nahrung mithilfe von Darmbakterien abbaut. Dadurch verschiebt sich der pH-Wert im Darm in den sauren Bereich und schafft so ein ungünstiges Milieu für Krankheitserreger. Dies wiederum eröffnet Möglichkeiten, Magen-Darm-Infektionen eine natürliche Abwehr entgegenzusetzen.

Untermauert wird dies durch Forschungsergebnisse am Beispiel der Shigellenruhr: Eine tierexperimentelle Untersuchung zeigte, dass eine Behandlung mit kurzkettigen Fettsäuren wie Butyrat bei dieser Erkrankung den Verlauf mildern und die Krankheitsdauer verkürzen kann. Shigellenruhr tritt vor allem in Entwicklungsländern auf und geht mit starkem Flüssigkeitsverlust einher, was die Erkrankung vor allem für Kinder gefährlich macht. „Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine ballaststoffreiche Diät, kombiniert mit der konventionellen Behandlung mit Flüssigkeitsersatz und Antibiotika, diesen Erkrankungsverlauf positiv beeinflusst“, erläutert Schauber.

HINTERGRUND-INFO**Ballaststoffreiche Lebensmittel**

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) empfiehlt, zur Unterstützung der Darmgesundheit täglich mindestens 30 Gramm Ballaststoffe zu verzehren.

Nahrungsmittel	Ballaststoffgehalt
1 Scheibe Vollkornbrot (50g)	8,1g
1 Portion Müsli mit Nüssen (50g)	6,6g
1 EL Leinsamen (10g)	3,9g
1 mittelgroße Salzkartoffel (100g)	1,2g
1 Portion Vollkornreis (50g)	1,1g
1 Portion Feldsalat (50g)	0,75g
1 mittelgroße Karotte (100g)	3,6g
1 Apfel mit Schale (125g)	2,5g
1 Portion Erdbeeren (250g)	5,0g
10 Haselnusskerne (10g)	0,8g

Quelle: Hesecker, B. u. H. (1999): Nährstoffe in Lebensmitteln, Frankfurt

EXPERTEN-STATEMENT

Welche Bedeutung haben Ihre Forschungsergebnisse über das Immunsystem?

► „Die aktuellen Forschungsergebnisse zeigen, dass eine ballaststoffreiche Ernährung mit reichlich Vollkornprodukten, Obst und Gemüse die Barrierefunktion der Dickdarmschleimhaut stabilisieren kann und damit die Abwehrkräfte gegen gastrointestinale Infekte stärkt.“



Dr. Jürgen Schauber

■ Ansprechpartner:

Dr. Jürgen Schauber
 Medizinische Klinik
 Schwerpunkt Gastroenterologie
 Josef-Schneider-Straße 2
 97080 Würzburg
 derzeit:
 Department of Dermatology
 University of California, San Diego and
 VA San Diego Healthcare System
 3350 La Jolla Village Dr. (mailcode 151)
 San Diego, CA 92161, USA
 Tel.: +1 (858) 552-8585 4 ext. 5930
 Fax: +1 (858) 552-7436
 E-Mail: jschauber@ucsd.edu

Schrittmacher für die Atmung

■ Wissenschaftler vom Waldklinikum in Gera haben einen Schrittmacher für den Kehlkopf entwickelt, der über Elektroden am Stimmbandnerv im Kehlkopf gezielt Öffnungs- und Schließbewegungen der Stimmbänder auslösen kann. Stimmbandlähmungen treten meist nach wiederholten Schilddrüsenoperationen auf. Die Lähmungen sind besonders gefährlich, da sie zu einer Verengung der Stimmritze sowie akuter Luftnot führen und so oft einen Luftröhrenschnitt erfordern. Mit dem neuen „Larynxpacer“, so der Name des Schrittmachersystems, eröffnen sich völlig neue Rehabilitationsmöglichkeiten für doppelseitig stimmbandgelähmte Patienten: Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Projekt kann die gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Betroffenen, besonders ihrer Stimme und Atmung, überwinden. Bei doppelseitigen Stimmbandlähmungen kann die Stimmlippenbeweglichkeit von Patienten in der Routineversorgung bislang nicht wiederhergestellt werden.

Bisher konzentrierte sich die Medizin auf die Laserchirurgie. Deren funktionelle Langzeitergebnisse bleiben jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurück, da eine Operation die Funktion des erkrankten Kehlkopfs nicht wiederherstellen kann. So ist der Leidensdruck der betroffenen Patienten nach wie vor hoch. In den meisten Fällen kommt es zu einer akuten Luftnot, die zumindest zeitweise einen Luftröhrenschnitt (Tracheotomie) erfordert. Kann auf die Tracheotomie verzichtet werden, ist die körperliche Belastbarkeit aufgrund der behinderten Atmung immer noch deutlich vermindert.

Eine teilweise oder vollständige Erholung von Lähmungen des Stimmbandnervs stellt sich laut Privatdozent Andreas Müller, Chefarzt der Klinik für HNO-Heilkunde und Plastische Operationen am SRH Waldklinikum Gera, nur bei etwa einem Drittel der Patienten ein. Rekonstruktionen des Nervs waren bisher fast nie erfolgreich: „Eine wirkliche Wiederherstellung der Stimmlippenbeweglichkeit ist bisher in der Routineversorgung nicht möglich“, so Müller. Anlass für ihn und sein Team, nach alternativen Möglichkeiten zu suchen. Sie entwickelten einen Schrittmacher für den Kehlkopf, der über Elektroden an den Nervenverzweigungen des Stimmbandnervs gezielt Öffnungs- und Schließbewegungen der Stimmbänder auslösen kann.

Maßgeschneiderter Support für den Stimmbandnerv

Das von den Wissenschaftlern aus Gera konzipierte Schrittmachersystem wird den konkreten Anforde-

rungen am Kehlkopf erstmals gerecht. Dank spezieller Multielektroden und programmierbarem Stimulusgenerator könnten die bisher meist dauerhaften gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten bald der Vergangenheit angehören. Die bioverträglichen Multielektroden wurden zunächst in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Motorik der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Universitätsklinik Jena im Tierversuch auf ihre Belastbarkeit und Eignung erfolgreich getestet. „Zugleich suchten wir nach Möglichkeiten, um die Elektroden möglichst schonend implantieren zu können“, berichtet Müller. Da die Elektroden im Bereich der Aufzweigungsstelle des Stimmbandnervs auf der Rückseite des Kehlkopfs platziert werden müssen, suchte man nach minimalinvasiven Techniken.

Darüber hinaus versuchten die Wissenschaftler die Stimulation der Stimmlippenbewegungen an den natürlichen Atemzyklus anzupassen. „Diese Methodik muss noch weiterentwickelt werden“, erklärt Müller. Vorerst ist an eine drahtlose Fernsteuerung mit Anpassung des Schrittmachers an bestimmte Belastungssituationen, etwa beim Treppensteigen gedacht.

Die Vorbereitungen für den Einsatz von „Larynxpacer“ sind dennoch weitgehend abgeschlossen: „Wir hoffen, schon sehr bald den ersten Patienten im Rahmen der klinischen Erprobung mit einem Schrittmacher versorgen zu können.“ Nach den bislang vorliegenden Voruntersuchungen, so Müller weiter, sind gute Erfolge von der neuen Methode zu erwarten. Nach der Zulassung als Medizinprodukt soll voraussichtlich ab 2009 ein marktreifes Schrittmachersystem für die Routineversorgung zur Verfügung stehen. Es könnte nicht nur bei Stimmbandlähmungen, sondern unter anderem später auch bei Schlafapnoe-Patienten zur Offenhaltung der Atemwege während des Schlafs eingesetzt werden.

■ Ansprechpartner:

PD Dr. Andreas Müller
SRH Waldklinikum Gera
Klinik für HNO-Heilkunde,
Plastische Operationen
Straße des Friedens 122
07548 Gera
Tel.: 0365 8282-651
Fax: 0365 8282-652
E-Mail: andreas.mueller@wkg.srh.de

Antikörper im großen Stil herstellen

KURZ UND KNAPP

Der Mensch verfügt über rund 25.000 Gene. Früher ging man davon aus, dass jedes Gen die Information für nur ein Protein enthält. Heute weiß man jedoch, dass ein Gen die Informationen für mehrere Proteine tragen kann. Statt 25.000 gibt es vermutlich 100.000 Proteine, die für die biochemischen Prozesse in unserem Körper verantwortlich sind. Allerdings ist von vielen Proteinen noch nicht bekannt, wie viele unterschiedliche Varianten es gibt und wo sie lokalisiert sind. Um dies zu erforschen, werden Antikörper benutzt. Die tierexperimentellen Verfahren zu deren Herstellung sind meist aufwendig und teuer. Zudem gelingt es mit diesen Methoden keineswegs, gegen jedes Protein einen Antikörper herzustellen.

Professor Stefan Dübel und sein Team von der Technischen Universität Braunschweig greifen deshalb auf das Phagen-Display zurück. Diese Methode existiert seit 1991 und wird von den

Wissenschaftlern aus Braunschweig weiterentwickelt. Der große Vorteil: Damit lassen sich ohne Tierversuche Antikörper gegen jedes Protein herstellen und das unabhängig vom Immunsystem, da *in vitro* gearbeitet wird. Darüber hinaus können die Wissenschaftler so gleichzeitig viele verschiedene Antikörper entwickeln – wesentlich preiswerter als bisher. Ziel der Antikörperfabrik ist der Einsatz standardisierter Antikörper, um eine Momentaufnahme der biochemischen Prozesse einer Zelle machen zu können. So lassen sich Abweichungen charakterisieren oder zelluläre Signalwege aufklären. Die Informationen aus einer solchen Proteomanalyse gehen weit über die heute bereits mögliche Genomanalyse hinaus. Hätte man gegen jedes Protein einen Antikörper zur Verfügung, würde dies auch einen großen Fortschritt für die Diagnostik und die Therapie bedeuten.

FORSCHUNGSDETAILS

Einblick in Proteinstrukturen

■ Das Immunsystem kann theoretisch gegen jedes Protein spezifische Antikörper bilden. Diese Eigenschaft wird in der Forschung genutzt, um die Funktion und Lokalisation einzelner Proteine aufzuklären: Die Antikörperfabrik entwickelt Methoden zur optimierten Herstellung von Antikörpern für die klinische Forschung und die Proteomik. Die Forscher arbeiten hierfür mit dem sogenannten Antikörper-Phagen-Display. Bei dieser Methode kommen bestimmte Viren zum Einsatz, Bakteriophagen oder kurz Phagen, die sich an die Oberfläche von Bakterien heften und ihr Erbgut in das Bakterium einschleusen.

Für den Antikörper-Phagen-Display werden Gene, die für Antikörperfragmente kodieren, mit einem Gen für ein Oberflächenprotein der Phagen fusioniert. Anschließend infizierte *Escherichia coli*-Bakterien produzieren auf diese Weise Viren, die auf ihrer Oberfläche Antikörperfragmente tragen. Eine Mischung von Phagenklonen, die jeweils unterschiedliche Antikörpergene tragen und daher auch unterschiedliche Fusionsproteine hervorbringen, wird als Phagen-Display-Bibliothek bezeichnet. Sie wird mit dem Protein, gegen das man einen Antikörper gewinnen möchte, durchsucht. Hierzu wird das Protein auf einer festen Oberfläche fixiert und

mit den Phagen inkubiert. Nach mehreren Waschschritten bleiben nur Phagen mit dem spezifischen Antikörperfragment an das Protein gebunden. Im nächsten Schritt – dem sogenannten „panning“ – werden die Phagen von dem Protein abgelöst. Die Selektion erfolgt somit über die Bindungsaktivität. Üblich sind zwei bis sechs „panning“-Durchgänge, bevor einzelne Phagenklone isoliert werden können.

Die Antikörper aus dem Reagenzglas sind nach den Worten des Projektleiters Professor Stefan Dübel vom Institut für Biochemie und Biotechnologie der Technischen Universität Braunschweig, wesentlich standardisierter als die mit konventionellen Verfahren produzierten. Dies ist laut Dübel deshalb wichtig, „um sie auch in der Chip-Technologie einsetzen zu können. Hier besteht ein starker Mangel an geeigneten Binde-Reagenzien.“ Mithilfe der über das Phagen-Display gewonnenen Antikörper könnten die Forscher sehr viele Proteine gleichzeitig nachweisen. So lässt sich auf Chips eine Art Momentaufnahme vom biochemischen Zustand einer Zelle machen. Diese kann wertvolle Hinweise auf Krankheitsursachen geben: Die Unterschiede zwischen Proteinmustern aus gesunden und kranken Zellen erlauben einen Einblick in die Entstehung von Krankheiten. Zudem können viele Antikörper direkt für die Diagnose eingesetzt werden.

HINTERGRUND-INFO

Bundesweite Initiative

Was sich die Antikörperfabrik vorgenommen hat, ist enorm. Immerhin müssen zwischen 25.000 und 100.000 Antikörper gegen Proteine hergestellt werden, um das gesamte Repertoire abbilden zu können. Diese Aufgabe – eines der derzeit größten biomedizinischen Forschungsprojekte – erfordert eine europaweite Zusammenarbeit. An dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) geförderten deutschen Pilot-Vorhaben sind neben dem Institut für Biochemie und Biotechnologie der Technischen Universität Braunschweig das Max-Planck-

Institut für molekulare Genetik in Berlin, das Deutsche Ressourcenzentrum für Genomforschung (RZPD) in Heidelberg und Berlin sowie die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig beteiligt.

■ Ansprechpartner:

Prof. Dr. Stefan Dübel
Technische Universität Braunschweig
Institut für Biochemie und Biotechnologie
Spielmannstraße 7
38106 Braunschweig
Tel.: 0531 3915-731
Fax: 0531 3915-763
E-Mail: s.duebel@tu-bs.de

Recherche im Werkzeugkasten des Körpers

Interview mit Prof. Dr. Stefan Dübel, Institut für Biochemie und Biotechnologie an der Technischen Universität Braunschweig, Projektleiter der Antikörperfabrik



■ Welche Bedeutung haben Antikörper für die Forschung?

Das Humangenomprojekt hat uns, wie viele weitere Genomanalysen, die enorme Zahl von rund 25.000 Genen offenbart. Deren Funktionen sind jedoch noch weitgehend unbekannt – wir können zwar voraussagen, welche Bereiche für Eiweiße

kodieren, jedoch nicht, welche Funktionen diese Proteine haben. Nach der Entschlüsselung des Erbmaterials stehen wir deshalb vor der Aufgabe, dem gefundenen „Text“ seine Bedeutung zuzuordnen. Es geht nun darum, das Proteom zu untersuchen: jene Stoffe also, welche die eigentlichen biochemischen Reaktionen des Lebens steuern. Antikörper sind dabei unersetzliche Schlüsselreagenzien dank ihrer natürlichen Fähigkeit, Körperfremdes von körpereigenem genau zu unterscheiden. Mit der gleichen Zielgenauigkeit können Antikörper auch die Vielzahl verschiedener Proteine unterscheiden, sie aufspüren und markieren.

■ Welchen Vorteil bietet die Antikörperfabrik?

Zur Erforschung der Genprodukte besteht ein Bedarf an Zehntausenden von Antikörpern – gegen jedes einzelne Protein. Mit der Antikörperfabrik gehen wir neue Wege zur *in-vitro*-Generierung von Antikörpern. Mithilfe des Phagen-Displays selektiert sie spezifische Antikörperfragmente aus Antikörperbibliotheken. Diese Techno-

logie ermöglicht – im Gegensatz zu versuchstierabhängigen Methoden – eine weitgehende Miniaturisierung und Parallelisierung der Antikörperherstellung.

■ Das Antikörper-Phagen-Display wird doch aber schon länger genutzt ...

Sicherlich, mit dieser Selektionsmethode werden bereits seit Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts humane Antikörper zum therapeutischen Einsatz hergestellt. Inzwischen ist das erste so gewonnene Medikament auf dem Markt, weitere befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung. Will man jedoch Antikörper in großer Zahl für die Forschung entwickeln, hat man nicht so viel Zeit. Die Anforderungen an die Antikörperherstellung für den breiten Einsatz in der Forschung sind deshalb vollkommen anders. Hier geht es darum, die Methode des Phagen-Displays stark zu verschlanken, um möglichst viele verschiedene Antikörper möglichst kostengünstig herzustellen.

■ Welche Ziele verfolgen Sie mit Ihrem Projekt?

Die Antikörperfabrik arbeitet auf drei Ziele hin. Erstens auf die Entwicklung neuer Panning- und Analyseverfahren, um den Selektionsprozess zu vereinfachen und den Durchsatz bei der Produktion zu erhöhen. Zweitens wollen wir ein großes Spektrum an Reagenzien zur Verfügung stellen und deren Eignung in verschiedenen Analysemethoden untersuchen und optimieren. Drittens sollen die Voraussetzungen für eine Servicefunktion für die Lieferung von Antikörpern geschaffen werden.

■ Was ist der konkrete Nutzen für die medizinische Praxis?

Langfristig ist es das Ziel, Antikörper herzustellen, die dazu beitragen, die medizinischen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zu erweitern. Ein erstes Einsatzgebiet liegt in der Grundlagenforschung zu den Funktionen der Zelle. Mittels Antikörper lassen sich die unzähligen Proteine einer Zelle genauer und oft auch erstmals analysieren, woraus sich neue Erkenntnisse für die Medizin ergeben werden. Zum Zweiten sind Antikörper die Schlüsselreagenzien, um neue „Targets“ zu identifizieren: Das sind Angriffspunkte, an denen Medikamente ansetzen. Antikörper sind somit für die Medikamentenentwicklung essenziell. Schließlich kann auch die direkte Nutzung in Arzneimitteln erfolgen. Gelingt es beispielsweise, einen Antikörper herzustellen, der nur ganz bestimmte Tumorzellen bindet, kann dieser selbst als Wirkstoff eingesetzt werden.

■ Bei welchen Indikationen werden Antikörper angewendet?

Rekombinante, also mithilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen hergestellte Antikörper, finden sich in einer schnell wachsenden Zahl neuer und erfolgreicher Behandlungsansätze für Krebs, Autoimmunkrankheiten und Infektionen. Konkrete Beispiele sind Therapeutika wie Herceptin gegen Brustkrebs, Tysabri gegen Multiple Sklerose oder Synagis gegen den Rous Sarcoma Virus bei Säuglingen. Ebenso wie die Antagonisten des Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) Remicade und Humira gegen überschießende Entzündungsreaktionen, wie sie bei rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn auftreten.

■ Was sind die nächsten Etappen der Antikörperfabrik?

Wir haben bereits in Pilotprojekten begonnen, gezielt Antikörper gegen bestimmte Targets zu produzieren. Künftig werden wir hoffentlich in der Lage sein, größere Zahlen klinisch interessanter Proteine zu bearbeiten.

Neutropenien per Gentest erkennen

KURZ UND KNAPP

Genetische Blutuntersuchungen ermöglichen bei Patienten mit angeborenen Neutropenien künftig eine bessere Diagnostik. Hinter Neutropenien verbirgt sich eine Abwehrschwäche gegen bakterielle Infektionen, bei der die Zahl der zum Immunsystem gehörenden neutrophilen Granulozyten (Fresszellen) im Blut vermindert ist. Dies ist eine seltene Erkrankung, die verschiedene genetische Ursachen haben kann. Wissenschaftler unter der Leitung von Professor Karl Welte und Professor Christoph Klein von der Medizinischen Hochschule Hannover wiesen verschiedene genetische Veränderungen bei den Betroffenen nach. Anhand dieser Defekte lässt sich nicht nur die Erkrankung eindeutig und sicher identifizieren, sondern auch eine genauere Einteilung in Untergruppen vornehmen. Dadurch ergeben sich künftig neue Behandlungschancen bei dieser häufig mit lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen

einhergehenden Erkrankung. Die derzeit übliche Therapie mit dem Wachstumsfaktor G-CSF könnte dann an die unterschiedlichen Risiken der genetischen Untergruppen angepasst werden. Langfristiges Ziel ist die Entwicklung einer Gentherapie für die Korrektur der genetischen Defekte.

Auf der Suche nach genetischen Veränderungen, die die klinischen Untergruppen der angeborenen Neutropenien verursachen, entdeckten Welte und sein Team im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützten Projekts zwei verschiedene Genmutationen, die bei bestimmten angeborenen Neutropeniformen vorliegen. Außerdem fanden sie heraus, dass bei Patienten mit angeborenen Neutropenien ein Protein fehlt, welches die Granulozytenproduktion beeinflusst und somit die Ausprägung der Erkrankung mitbestimmt.

FORSCHUNGSDetails

Neutropenie-Datenbank zur Langzeit-Dokumentation

■ Die Arbeitsgruppe von Professor Welte beschäftigt sich seit 20 Jahren mit Patienten, die an einer angeborenen Neutropenie leiden. Der Erfolg des Projekts gründet in einer beispielhaften Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschern, Klinikern und betroffenen Familien – deutschlandweit koordiniert in einem der Netzwerke „Seltene Erkrankungen“, dem Netzwerk für Angeborene Störungen der Blutbildung. Darüber hinaus existieren Kooperationen in ganz Europa. Das Kernstück bildet das Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR), in dem seit 1994 europaweit Daten und Zellmaterial von Neutropenie-Patienten gesammelt werden. Das Hannoveraner Team (Prof. Welte, Dr. Zeidler) hat das Register initiiert und koordiniert federführend dessen Europazentrale.

Die Daten und Proben für die genetischen Analysen des Projekts stammten sowohl aus dem Neutropenie-Register als auch aus der an der Medizinischen Hochschule Hannover eingerichteten Neutropenie-Ambulanz, die Patienten mit dieser seltenen Erkrankung klinisch betreut. Mithilfe von genetischen Kopplungsanalysen wurden die Forscher auf Gene aufmerksam, die im direkten Zusammenhang mit der Grunderkrankung

stehen. Eine Vielzahl von molekularbiologischen (Sequenzierung von Genen) und funktionellen Untersuchungen bestätigten die kausale Rolle des anti-apoptischen Proteins HAX-1 und des Adaptormoleküls p14 für das Auftreten der angeborenen Neutropenie.

HINTERGRUND-INFO

Neutropenie – selten, aber oft schwerwiegend

Bei einer schweren angeborenen Neutropenie (auch Kostmann-Syndrom genannt) enthält das Blut zu wenig neutrophile Granulozyten. Diese zum Immunsystem gehörenden Fresszellen stellen bei Gesunden den größten Anteil der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) – der Normalwert liegt zwischen 3.200 und 6.200 pro Mikroliter Blut. Bei einer schweren Neutropenie sinkt der Wert unter 500. Zu den Hauptaufgaben der neutrophilen Granulozyten gehört die Abwehr bakterieller Infektionen. Patienten mit schwerer Neutropenie erleiden daher häufig immer wiederkehrende bakterielle Infektionen mit zum Teil lebensbedrohlichem Verlauf. Neben Antibiotika gegen die Bakterien beinhaltet die Therapie häufig Zytokine wie G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), die die Bildung der weißen Blutkörperchen anregen. In Deutschland leiden rund 150 Menschen an einer schweren angeborenen Neutropenie, in ganz Europa circa 800 Menschen.

EXPERTEN-STATEMENT

Inwieweit profitieren Patienten mit Neutropenie von Ihrer Forschungsarbeit?

► „Unsere Ergebnisse eröffnen in Zukunft neue Therapieoptionen, die möglicherweise zu einer Heilung dieser schwerwiegenden Krankheit führen. Und anhand der Langzeitverlaufsdaten des Neutropenie-Registers können wir künftig Risikofaktoren, beispielsweise für die Entwicklung von Leukämien, neu auswerten und beurteilen.“



Prof. Karl Welte

■ Ansprechpartner:

Prof. Dr. Karl Welte
Medizinische Hochschule Hannover
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 0511 532-6710
Fax: 0511 532-9120
E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de

Allianz zwischen Herzerkrankungen und Depressionen: Spurensuche zum ACE-Gen

■ Veränderungen im ACE-Gen erhöhen möglicherweise das Risiko für Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Forschungen der letzten Jahre zeigten bereits, dass zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und depressiven Störungen eine unheilvolle Allianz besteht: Koronare Herzerkrankungen (KHE) steigern das Risiko für Depressionen, diese wiederum verschlechtern die Prognose bei KHE. Eine Schlüsselrolle spielt dabei offensichtlich das Gen für das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE-Gen), das die Entstehung von koronaren Herzerkrankungen beeinflusst. Zu diesem Ergebnis kamen Wissenschaftler der Ludwig-Maximilians-Universität München in einem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) geförderten Projekt.

In den letzten Jahren finden sich zunehmend Anhaltspunkte dafür, dass genetische Varianten an der Entstehung von Depressionen beteiligt sind. Dabei hat sich das ACE-Gen als vielversprechender Ansatzpunkt erwiesen. Bekannt war bereits, dass Varianten im ACE-Gen das Risiko für koronare Herzerkrankungen erhöhen. Diese Krankheiten können ihrerseits schwere Depressionen, sogenannte Major-Depressionen, fördern. Die neuen Ergebnisse zeigen nun, dass genetische Varianten im ACE-Gen auch einen direkten Einfluss auf die Ausbildung einer Depression haben. ACE kommt im gesamten Organismus vor – auch im zentralen Nervensystem. Hier findet es sich in Substanz P-haltigen Nervenzellen, in den Basalganglien und zu einem geringeren Teil auch im Hypothalamus und anderen Hirnregionen. Wie sich bei *in-vitro*-Versuchen an Nagetieren herausstellte, beeinflusst ACE nicht nur den Blutdruck, sondern auch die Ausschüttung von Hypophysen-Hormonen wie Corticotropin. Interessanterweise zeigt sich bei den meisten Patienten mit schwerer Depression eine erhöhte Konzentration von Corticotropin im Blutplasma.

Enge Assoziationen

Eine Forschergruppe um Dr. Thomas Baghai von der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München hat nun die Rolle von Varianten des ACE-Gens bei der Entstehung einer schweren Depression genauer untersucht. Dazu prüften Baghai und sein Team, inwieweit ein genetischer Zusammenhang zwischen 35 Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP, siehe auch S. 12) – bei denen ein Nukleotid im DNA-Molekül verändert ist – und der Wahrscheinlichkeit für eine schwere Depression besteht. Baghai untersuchte insgesamt 843 depressive Patienten und verglich deren Daten mit jenen von 1.479 gesunden Kontrollpersonen. Die gefundenen Assoziationen wurden in einer weiteren Stichprobe bestätigt.

Im ersten Screening waren zwei SNP auf dem ACE-Gen signifikant mit schwerer Depression assoziiert. Für einen der beiden SNP konnten Baghai und sein Team nachweisen, dass dieser auch funktionelle Konsequenzen hat: Er steigert die Aktivität von ACE. Die Daten der Münchner Wissenschaftler deuten sehr darauf hin, dass Varianten des ACE-Gens die Entstehung einer schweren Depression fördern. „Dieses SNP könnte eine pathophysiologische Verbindung von Depressionen und kardiovaskulären Erkrankungen darstellen“, so Baghai. Das würde die unheilvolle Allianz zwischen den Leiden der Seele und jenen des Herzens erklären.

■ Ansprechpartner:

Dr. Thomas Baghai
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstraße 7
80336 München
Tel.: 089 5160-5731
Fax: 089 5160-5738
E-Mail: baghai@med.uni-muenchen.de

RepliCardio – dreidimensionales Abbild des Herzens verkürzt Operationsdauer

■ Durch die Übertragung von Daten aus einer Magnetresonanztomographie (MRT) auf einen „3D-Kopierer“ können erstmals lebensgroße Modelle von Patientenerzen aus Kunststoff angefertigt werden. Mit dem neuen gemeinsam vom Kompetenznetz Angeborene Herzfehler und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) entwickelten Verfahren „RepliCardio“ lassen sich individuelle Nachbildungen des Herzens erstellen. Die MRT-Methode ermöglicht es, Strukturen eines lebenden Herzens, einschließlich Herzmuskel und Gefäßwänden, in einem Kunststoffmodell sichtbar zu machen: ein plastisches Abbild, das die anatomischen Strukturen detailgetreu wiedergibt. Dank der Herzrepliken können besonders schwierige operative Eingriffe im Vorfeld besser geplant werden. Was laut Privatdozent Titus Kühne, Abteilung für Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) und Projektleiter im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, „die Güte der Operation erhöht“. Denn am Modell lassen sich beispielsweise chirurgische Schnittführungen vorab auf Machbarkeit und therapeutischen Nutzen prüfen.

„Trockenübungen“ am Herzmodell

Darüber hinaus verkürzt die Zuhilfenahme der Herzmodelle die Operationsdauer. Denn mit RepliCardio können beispielsweise Prothesen, die früher während des Eingriffs je nach anatomischen Gegebenheiten gefertigt



Quelle: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler

werden mussten, anhand des Herzmodells bereits vorab hergestellt werden. Eine kürzere Operationsdauer ist nach den Worten von Kühne besonders bei Kleinkindern und Säuglingen ein enormer Vorteil: „Je kürzer, desto besser. Denn der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kann die weitere Entwicklung des Kindes negativ beeinflussen.“ Bereits 30 Minuten mehr oder weniger, so Kühne, können entscheidend sein, ob infolge der Operation unter anderem geistige Defizite oder Störungen der Nierenfunktion auftreten. Unabhängig davon, in welchem Alter der Herzpatient ist, reduzieren sich mit einer kürzeren OP-Dauer auch die Stressbelastung und die Verweildauer auf der Intensivstation.

Die Herzmodelle sind aber auch eine wertvolle Entscheidungshilfe, ob der kardiale Schaden operativ zu beheben ist oder nicht. Bei zwei Patienten im Alter von 14 und 16 Jahren wurde RepliCardio bereits erfolgreich angewendet. Laut Kühne waren beide bereits als nicht mehr operabel eingestuft worden – was dann anhand des Herzmodells revidiert werden konnte: Die beiden jugendlichen Patienten wurden schließlich erfolgreich operiert.

Um weiter zu prüfen, ob und welche Vorteile der Einsatz der Herzmodelle bietet, sollen im ersten Halbjahr 2007 mehrere Experten das neue Verfahren testen. „Dazu werden Kinderkardiologen und Kardiologen ins Deutsche Herzzentrum nach Berlin eingeladen, denen zehn schwere Fälle von Herzfehlern vorgelegt werden“, wie Kühne erklärt. Diese sollen zum einen mit konventionellen Verfahren bewertet werden, zum anderen unter Anwendung von RepliCardio. Kühne wertet die Zukunftsaussichten allerdings schon jetzt positiv: „Das Verfahren wird sich zwar nicht in der breiten Anwendung, aber sicherlich für schwere Fälle etablieren.“ Dafür sprechen auch die Kosten. Sie liegen pro Einsatz bei 300 bis 350 Euro – angesichts der Vorteile, die RepliCardio bietet, gut investiert.

■ Ansprechpartnerin:

Kompetenznetz Angeborene Herzfehler
Wiebke Lesch
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel.: 030 40048783
Fax: 030 40048781
E-Mail: lesch@kompetenznetz-ahf.de

BMBF legt Aktionsplan Medizintechnik vor

■ Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat erstmals einen Aktionsplan Medizintechnik vorgelegt. Im Rahmen ihrer Hightech-Strategie hatte die Bundesregierung im Herbst 2006 diesen Plan angekündigt. Das wichtigste Ziel besteht darin, die Forschungs- und Wettbewerbssituation Deutschlands weiter zu verbessern und auszubauen. Zugleich sollen die BMBF-Förderaktivitäten in der Medizintechnik gebündelt werden. Herausragende Themen sind die Bildgebung, die Medizintechnik in Rehabilitation und Pflege sowie die Medizintechnik für die regenerative Medizin.

Die medizintechnische Projektförderung des BMBF ist überwiegend im Bereich der angewandten Forschung angesiedelt. Sie dient der Umsetzung von Forschungsergebnissen der Grundlagenforschung in die industrielle Produkt- und Verfahrensentwicklung und in die Anwendung im Gesundheitssystem. Erfolg versprechend ist daher besonders die frühzeitige Zusammenarbeit zwischen Technikern und Medizinerinnen.

Im Rahmen der Hightech-Strategie dient der Aktions-

plan der strategischen Planung und Koordinierung der Aktivitäten in der Medizintechnik. Er soll abhängig von laufenden wissenschaftlichen Entwicklungen und den Erfahrungen aus der Förderpolitik im kommenden Jahr fortgeschrieben und erweitert werden. Die im Auftrag des BMBF 2005 vorgelegte Studie zur „Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalen Vergleich“ charakterisierte die Medizintechnik als eine Zukunftsbranche, die sich durch innovative Technologien, hohe Wachstumsraten und wesentliche Beiträge für eine bessere medizinische Versorgung der Bevölkerung auszeichnet. Innovative Medizintechnologien können darüber hinaus auch zu Kostensenkungen und Effizienzsteigerungen im Gesundheitssystem beitragen.

Der Aktionsplan Medizintechnik steht zum Download bereit unter www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1498.php

Informationen über die aktuelle Förderbekanntmachung zum Innovationswettbewerb Medizintechnik des BMBF finden Sie unter www.innovationswettbewerb-medizintechnik.de

Tag der Gesundheitsforschung am 25. Februar 2007

■ „Herz – Motor des Lebens“, unter diesem Motto findet am Sonntag, dem 25. Februar, bundesweit der dritte Tag der Gesundheitsforschung statt. An rund 40 Standorten präsentieren Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen anschaulich und verständlich aktuelle Forschungsergebnisse zu Diagnostik und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Workshops, Führungen und Diskussionsrunden sollen das Interesse für Gesundheits- und Forschungsfragen wecken. Besucher erhalten zum Beispiel Einblick in Forschungslabore, können an zahlreichen Teststationen ihr Herz-Kreislauf-Risiko bestimmen, Vortragsreihen zu „Herzensangelegenheiten“ oder Workshops zur „Stressbewältigung im Alltag“ besuchen. Auf der Website www.tag-der-gesundheitsforschung.de finden Sie neben allgemeinen Informationen zum Tag der Gesundheitsforschung die ausführlichen Programme der beteiligten Standorte. Alle Veranstaltungen sind frei zugänglich und werden durch die beteiligten Kliniken, medizinischen Fakultäten und andere Partner organisiert und durchgeführt.



Mit dem Tag der Gesundheitsforschung wollen Wissenschaftler und Ärzte den Stellenwert der Forschung für die medizinische Versorgung verdeutlichen. Die Initiative wird vom Medizinischen Fakultätentag (MFT), dem Verband der Universitätsklinika Deutschlands (VUD), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – die 2007 durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) vertreten ist –, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem Projektträger Gesundheitsforschung im DLR sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt. Die Deutsche Herzstiftung ist Partner des diesjährigen Tags der Gesundheitsforschung.

Neuaufgabe der BMBF-Broschüre „Herz in Gefahr?“



■ Die BMBF-Broschüre „Herz in Gefahr?“ ist neu aufgelegt worden. Darin stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die neuesten Erkenntnisse aus der Herz-Kreislauf-Forschung vor. Anschaulich und gut verständlich werden die wichtigsten Krankheiten von Herz und Blutgefäßen, deren Ursachen und Thera-

piemöglichkeiten erläutert. Unter anderem erfährt der Leser, wie der Blutkreislauf funktioniert, wie die gefährdete Arteriosklerose entsteht und was sich am „Tatort Endothel“ zutragen kann. Ein Überblick über Risiko-

faktoren, ein Kreislauflexikon und ein Medikamentenleitfaden runden die Broschüre ab.

Die fundierten Informationen über Ursachen, Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Krankheiten sind bereits in der ersten Auflage vom April 2004 auf reges Interesse gestoßen. Aufgrund der großen Nachfrage entschloss sich das BMBF, die Broschüre „Herz in Gefahr?“ überarbeitet neu herauszugeben.

Die Broschüre kann kostenlos bestellt werden beim:
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Öffentlichkeitsarbeit, Postfach 30 02 35
53182 Bonn, E-Mail: books@bmbf.bund.de
Internet: www.bmbf.de
Tel.: 0180 5 262302 (0,12 €/Min.)
Fax: 0180 5 262303

Was ist eigentlich ein genetischer Polymorphismus?

■ Die genetische Information wird in der DNS (Desoxyribonukleinsäure) gespeichert. Sie setzt sich zusammen aus den chemischen Grundbausteinen der Nukleotide. Diese bestehen jeweils aus einer Phosphorsäure, einem Zucker mit fünf Kohlenstoffatomen und einer der stickstoffhaltigen Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin. Die DNS baut sich aus einer langen Kette dieser Bausteine auf, die als Doppelhelix angeordnet sind. Die Abfolge dieser Bausteine ist bei verschiedenen

Menschen zum größten Teil identisch, es gibt jedoch individuelle Unterschiede. Diese nennt man Polymorphismen. Insgesamt unterscheidet man drei Arten von Polymorphismen: 1. Änderungen einzelner Nukleotide (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP), 2. zusätzliche oder fehlende Stücke (Insertions- und Deletionspolymorphismen) und 3. Multiplikationen, bei denen ganze Gene vervielfacht vorliegen.

Impressum

Herausgeber

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

Gestaltung

MasterMedia, Hamburg

Druck

Dürmeyer – Digitale Medien und Druck, Hamburg

Redaktion

Projektträger im DLR
Gesundheitsforschung
Dr. Martin Goller
Dr. Brigitte Hirner
Dr. Rolf Geserick
Heinrich-Konen-Straße 1
53227 Bonn
Tel.: 0228 3821-269
Fax: 0228 3821-257
E-Mail: martin.goller@dlr.de

MasterMedia

Birgit Frohn
Jutta Heinze
Schulterblatt 120
20357 Hamburg
Tel.: 040 507113-23
Fax: 040 591845
E-Mail: frohn@mastermedia.de

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