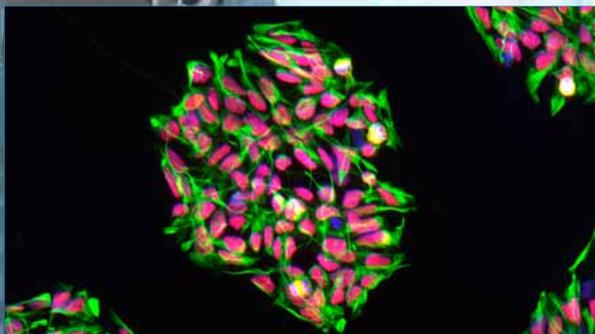


Februar 2018



Seltene Stoffwechselerkrankung: Zucker
als Medikament 1



Neue Wirkstoffe gegen seltene
Erbkrankheiten 4

Weitere Themen

Denksport – Aktiv gegen das Vergessen	6
Schlaganfall und Demenz – Neue Einblicke in Struktur und Funktion des Gehirns	8
Optische Täuschung für wissenschaftliche Zwecke	11
Frühdiagnose schwerer Lungenerkrankung bei Babys	14
Krebsmedikamente mit vielseitigem Nutzen	17

Aktuelle Themen

Seltene Stoffwechselerkrankung: Zucker als Medikament

Nur für wenige seltene Stoffwechselerkrankungen gibt es Therapien. Eine davon ist PGM1-CDG. Sie kann durch den Zucker Galaktose behandelt werden. Ein europäisches Forschungsnetzwerk erforscht die Therapie intensiv, um sie sicher und verlässlich zu machen.

Ein wichtiger Prozess im menschlichen Stoffwechsel ist die Glykosylierung. Hierbei werden Zucker an Proteine und Fette gebunden. Diese Zucker erfüllen lebenswichtige Aufgaben. Sie sorgen beispielsweise für die korrekte Faltung von Proteinen oder fungieren wie ein Adressaufkleber für den gezielten Transport

von Proteinen in der Zelle. Zudem sind die mit Zuckern gekoppelten Proteine und Fette, genannt Glykokonjugate, an einer Vielzahl lebenswichtiger Prozesse beteiligt, wie Wachstum, Differenzierung und der Entwicklung von Organen.



Um sichere Therapien für Betroffene mit genetischen Defekten der Glykosylierungsmaschinerie zu entwickeln, untersucht das Forschungsteam Zellkulturen von Betroffenen.

Zahlreiche Organe sind betroffen

Ist die Glykosylierung durch einen angeborenen Gendefekt beeinträchtigt, haben die Betroffenen oftmals in vielen Organen Beeinträchtigungen, unter anderem in Gehirn, Herz, Leber, Milz, Knochen und Muskeln. Denn die Stoffwechselwege in menschlichen Zellen arbeiten wie Zahnräder in einem Uhrwerk: Sie sind eng und komplex miteinander verbunden. Kommt es an einer Stelle zu einer Störung, sind zahlreiche Bereiche betroffen.

Derzeit sind mehr als 100 verschiedene genetische Defekte der Glykosylierungsmaschinerie des Menschen bekannt. Sie werden unter der Erkrankungsgruppe „Congenital Disorders of Glycosylation“, kurz CDG, zusammengefasst. „Die CDG gehören zu den Seltenen Erkrankungen mit etwa 1.500 bekannten Erkrankten in Europa“, sagt Privatdozent Dr. Christian Thiel, Projektleiter im europäischen Forschungsnetzwerk EURO-CDG-2. Forscherinnen und Forscher aus fünf europäischen Ländern haben sich hier zusammengeschlossen, um die Diagnose und Behandlung der CDG zu verbessern.

Forschung für Seltene Erkrankungen



Allein in Deutschland leben rund vier Millionen Menschen mit einer Seltenen Erkrankung. Per Definition ist eine Erkrankung selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen betroffen sind. Seit 2003 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Netzwerke, die sich der Erforschung von Ursachen und der Entwicklung möglicher Therapieansätze bei spezifischen Seltenen Erkrankungen widmen. Für die Patientinnen und Patienten sowie deren Familien hat diese Grundlagen- und Therapieforschung einen sehr hohen Stellenwert. Daher verfolgt das BMBF auch weiterhin die „Förderung translationsorientierter Verbundvorhaben im Bereich der Seltenen Erkrankungen“.

Mehr Informationen: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/seltene-erkrankungen-6437.php

„In den ersten Lebensjahren liegt die Sterblichkeitsrate von Kindern, die eine genetische Veränderung im Glykosylierungsprozess tragen, bei etwa 20 Prozent“, berichtet Thiel. „Denn therapeutische Ansätze gibt

es leider nur für sehr wenige CDG-Typen. Die überwiegende Zahl der Patientinnen und Patienten kann bislang nur symptomatisch behandelt werden.“

Tag der Seltenen Erkrankungen – Weltweiter Aktionstag



Am 28. Februar 2018 ist der Tag der Seltenen Erkrankungen. Seit 2008 vereinen sich immer am letzten Tag im Februar Menschen auf der ganzen Welt, um gemeinsam auf Anliegen und Probleme der „Waisen der Medizin“ aufmerksam zu machen. Unter der internationalen Bezeichnung „Rare Disease Day“ ist der Aktionstag zu einer weltweiten Bewegung geworden.

Zucker als Medikament

Ein CDG-Typ, der erst im Jahr 2014 klinisch beschrieben wurde und bereits behandelbar ist, ist PGM1-CDG. Durch genetische Veränderungen besitzt hierbei das Enzym Phosphoglukomutase 1, kurz PGM1, eine zu geringe Aktivität. Die Folge ist eine generelle Unterversorgung von Proteinen der Patientinnen und Patienten mit Kohlenhydratstrukturen. Diese Unterversorgung führt unter anderem zu Kleinwuchs, Erkrankungen der Leber und des Herzens sowie Muskelschmerzen unter Belastung.

„Ist PGM1-CDG einmal diagnostiziert, kann die Erkrankung behandelt werden: durch die orale Gabe des Zuckers Galaktose“, so Thiel. Das ist das Ergebnis mehrerer prospektiver klinischer Studien, in denen PGM1-Patientinnen und -Patienten unter kontrollierten Bedingungen mit Galaktose behandelt wurden. An den aktuellen Studien war neben dem Heidelberger Forscher Thiel ein großes internationales Team beteiligt. „Die Galaktose ermöglicht es, den defekten PGM1-Stoffwechselweg zu umgehen und die fehlende Protein-Glykosylierung wieder anzukurbeln.“ Nehmen die Betroffenen 1 bis 1,5 Gramm Galaktose pro Kilogramm Körpergewicht und Tag ein, verbessern sich rasch eine Vielzahl biochemischer Werte. Zudem mildern sich ihre klinischen Symptome, ohne unerwünschte Nebenwirkungen.

„Doch diese Therapie hilft leider nicht dauerhaft. Denn die Wirkung der Galaktose scheint mit der Zeit nachzulassen“, sagt Thiel. „Vorübergehend können wir

die nachlassende Wirkung zwar mit einer erhöhten Zuckereinnahme ausgleichen“, erklärt der Forscher. Doch die höhere Galaktosedosis wiederum kann in Einzelfällen zu anderen Problemen und Nebenwirkungen führen.

Internationale Zusammenarbeit: E-Rare



Das Gebiet der Seltenen Erkrankungen ist eines der Forschungsfelder, die von einer koordinierten internationalen Zusammenarbeit besonders profitieren können. Das liegt sowohl an der jeweils kleinen Zahl von betroffenen Patientinnen und Patienten als auch an der national unterschiedlich ausgeprägten Forschungsexpertise für die einzelnen Erkrankungen. Daher beteiligt sich das BMBF seit 2006 an der ERA-Net-Initiative „E-Rare“. Derzeit beteiligen sich 23 Forschungsförderer aus 17 Ländern an der Initiative. Eines der in E-Rare geförderten Forschungsnetzwerke ist das beschriebene Projekt „EURO-CDG-2“. Mehr Informationen: www.e-rare.eu

Glykosylierung beeinflussen. Hierzu zählen einige sehr häufige Erkrankungen, wie die Fruktoseintoleranz, die Laktoseintoleranz und der Alkoholabusus. „Unsere Forschung zu den Auswirkungen einer verminderten Glykosylierung auf den Stoffwechsel und die Organe bei seltenen CDG soll auch dazu beitragen, diese häufigen Erkrankungen besser zu verstehen und effektive therapeutische Ansätze zu entwickeln“, hofft Thiel.

Die Frage nach dem „Warum?“

Warum die Galaktose mit der Zeit ihre Wirkung verliert, ist bislang nicht verstanden und daher Gegenstand der Forschung. „Erst wenn wir verstehen, warum die Galaktose dem Körper mit der Zeit nicht mehr zur Verfügung steht, können wir die Therapie für die Betroffenen sicherer und auf Dauer verlässlicher machen“, so Thiel. Hierzu untersuchen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler derzeit Zellen von Patientinnen und Patienten sowie Kontrollpersonen. Diese Zellen werden kultiviert und im zeitlichen Verlauf mit Galaktose behandelt. Anschließend prüfen die Forschenden nicht nur die Auswirkungen auf die Glykosylierung, sondern auch auf andere Stoffwechselwege. Dies soll Aufschluss darüber geben, warum die Galaktose mit der Zeit dem Glykosylierungsprozess nicht mehr zur Verfügung steht und ob es möglich ist, dies zu verhindern. „Unsere Erkenntnisse aus der Zellkultur werden wir anschließend in einem Tiermodell überprüfen, bevor wir sie für Patientinnen und Patienten einsetzen“, sagt Thiel.

Neben den CDG, die sich durch genetische Veränderungen direkt auf den Prozess der Glykosylierung auswirken, gibt es auch Erkrankungen, die indirekt die

Ansprechpartner:

PD Dr. Christian Thiel
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg
AG Glykosylierungsdefekte
Im Neuenheimer Feld 669
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 56-39994
E-Mail: christian.thiel@med.uni-heidelberg.de

Neue Wirkstoffe gegen seltene Erbkrankheiten

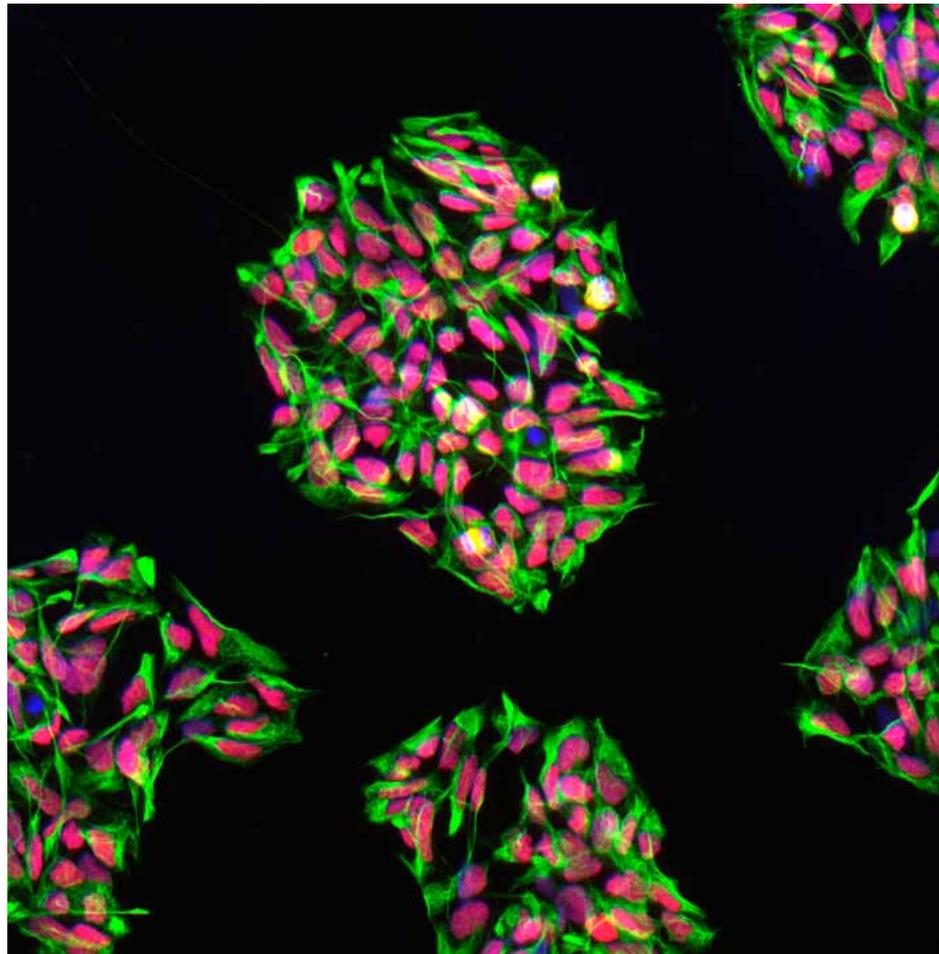
Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zellen. Wenn sie versagen, kann das zu schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen führen. Heilung gibt es bislang nicht. Ein Forscherteam aus Berlin könnte dies mit neuen Wirkstofftests bald ändern.

Der Fall des kleinen Charlie Gard aus Großbritannien hat im vergangenen Jahr weltweit viele Menschen bewegt. Das Baby litt unter einer seltenen Erkrankung, die durch defekte Mitochondrien entsteht. Sie sind die Energielieferanten der Zelle. Wenn die Mitochondrien nicht mehr richtig funktionieren, werden vor allem Nerven- und Muskelzellen beeinträchtigt, weil diese besonders viel Energie benötigen. Für mitochondriale Erkrankungen gibt es bislang keine Heilung. Doch ein Berliner Forscherteam hat jetzt mit einem neuen Testsystem einen vielversprechenden Wirkstoff gegen eine dieser Krankheiten identifiziert. Dabei wurden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

„Das Problem ist, dass es bisher keine guten Modellsysteme für die Wirkstofftestung gibt“, erklärt Dr. Alessandro Prigione vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin. Mitochondrien haben eine eigene DNA, die nur von der Mutter vererbt wird. In diesem Erbgut können, ebenso wie in der DNA der Zelle, Mutationen auftreten. Die Folge sind häufig Erkrankungen des Nervensystems. Diese Defekte in der Mitochondrien-DNA lassen sich jedoch in Modellen für Medikamententests bisher nicht abbilden.

130 bereits zugelassene Medikamente getestet

Dem Forschungsteam um Prigione ist dies nun gelungen. Hierfür haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zunächst Hautzellen von Erkrankten im Labor in sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen umgewandelt. Anschließend haben sie aus diesen Zellen wiederum ein Vorläufersta-



Mithilfe dieser neuronalen Vorläuferzellen hat das Berliner Forscherteam bereits zugelassene Wirkstoffe getestet. Ein Medikament zeigte dabei positive Wirkung auf die defekten Mitochondrien.

dium der Nervenzellen erzeugt, das den erkrankten neuronalen Zellen der Patientinnen und Patienten stark ähnelt und sich somit für die Wirkstofftestung eignet. Mithilfe dieses Zellmodells hat die Arbeitsgruppe 130 bereits für andere Krankheiten zugelassene Medikamente getestet, von denen sie sich eine positive Wirkung auf die defekten Mitochondrien erhoffte. „Wenn es uns gelingt, einen Wirkstoff zu finden, der bereits für andere Indikationen zugelassen ist, kürzt das die Testphase deutlich ab, und wir können den Patienten viel früher helfen“, sagt Prigione.

Aktuell konzentrieren sich die Forscherinnen und Forscher auf das Leigh-Syndrom, eine Mitochondrien-

Krankheit, die ebenfalls vor allem Kinder unter zwei Jahren betrifft. Die kleinen Patientinnen und Patienten leiden unter anderem an Bewegungsstörungen, epileptischen Anfällen und geistigen Behinderungen. Bislang gilt diese Krankheit als nicht heilbar. Nach den Medikamententests setzen Prigione und sein Team nun große Hoffnung auf den Wirkstoff Avanafil, der bisher zur Behandlung von Erektionsstörungen eingesetzt wird. „Avanafil verbessert die Kalzium-Regulation in den erkrankten Zellen“, erklärt Prigione. „Das wiederum kann die Funktionsfähigkeit der Mitochondrien wieder herstellen.“

Klinische Studien in der Vorbereitung

Das Forscherteam kooperiert mit der Berliner Charité, an der Kinder mit Leigh-Syndrom behandelt werden. Dort haben die Eltern der Betroffenen von den erfolgreichen Tests erfahren und wünschen sich nun einen schnellen Einsatz des Medikaments. Doch die Forscherinnen und Forscher müssen noch mehr Sicherheit gewinnen, bevor Avanafil bei den kranken Kindern zum Einsatz kommen kann. „Wir arbeiten derzeit an der Vorbereitung klinischer Studien“, sagt Prigione. Perspektivisch wollen er und sein Team an ihrem Modell noch mehrere Tausend weitere zugelassene Wirkstoffe testen und neue Therapiewege auch für andere seltene mitochondriale Erkrankungen – wie die von Baby Gard – finden.

Tag der Seltenen Erkrankungen – Weltweiter Aktionstag



Am 28. Februar 2018 ist der Tag der Seltenen Erkrankungen. Seit 2008 vereinen sich immer am letzten Tag im Februar Menschen auf der ganzen Welt, um gemeinsam auf Anliegen und Probleme der „Waisen der Medizin“ aufmerksam zu machen. Unter der internationalen Bezeichnung „Rare Disease Day“ ist der Aktionstag zu einer weltweiten Bewegung geworden.

Ansprechpartner:

Dr. Alessandro Prigione
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Straße 10
13122 Berlin
Tel.: 030 9406-2871
E-Mail: alessandro.prigione@mdc-berlin.de

Denksport – Aktiv gegen das Vergessen

Trotz intensiver Forschung sind Demenzerkrankungen bis heute nicht heilbar. Eine regelmäßige körperliche Betätigung kann aber dazu beitragen, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen – und mildert sogar erste Symptome.

Wer in jüngeren Jahren aktiv lebt, verringert sein Risiko, im Alter an einer Demenz zu erkranken. Das legen wissenschaftliche Studien aus den vergangenen Jahren nahe. „Wir haben uns aber gefragt: Was ist mit den Menschen, die nie viel Sport getrieben haben? Können sie das Versäumte aufholen? Und das selbst dann noch, wenn sie bereits merken, dass sie vergesslich werden?“, erläutert Professor Stefan Schneider die Zielsetzung seines durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Forschungsprojektes DENKSPORT. Um Antworten auf diese Fragen zu finden, kooperieren Kölner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Deutschen Sporthochschule Köln mit Forschungsgruppen aus den Niederlanden und Irland. Gemeinsam rekrutierten sie rund 250 bislang unsportliche Menschen, die bereits unter leichten kognitiven Beeinträchtigungen litten und bereit waren, über ein Jahr regelmäßig zu trainieren.

Erste Ergebnisse des Kölner Projektes belegen, dass regelmäßige sportliche Aktivitäten bei einer beginnenden Demenz das Fortschreiten der Erkrankung bremsen können. Und nicht nur das: Innerhalb eines Jahres verbesserten sich die kognitiven Leistungen der Teilnehmenden wieder. „Das war mehr, als wir uns erhofft hatten. Spannend wird es jetzt zu sehen, ob die Daten aus den Niederlanden und Irland diese erste Auswertung bestätigen“, so Schneider. Denn im Gegensatz zur Kölner Sporthochschule, die alle sportlichen Aktivitäten selbst anbietet, kooperieren die niederländischen und irischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit Vereinen oder setzen darauf, dass die Probanden selbstständig trainieren.

Drei Gruppen mit unterschiedlichem Ansatz

Ob sich die kognitiven Leistungen verbessern, hängt wesentlich von dem Trainingsfortschritt ab. Auch das zeigen die Kölner Ergebnisse. Dafür teilten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Teil-

nehmenden in drei Gruppen auf. Eine der Gruppen diente als Kontrollgruppe, hier wurden keine sportlichen Aktivitäten durchgeführt. Die Probandinnen und Probanden der beiden anderen Gruppen wurden entweder einer Gruppe „Ausdauersport“ oder einer Gruppe „Kräftigungs- und Dehnübungen/kleine Spiele“ zugeordnet. Alle Teilnehmenden wurden während der Studiendauer von einem Jahr begleitet und ihre kognitiven Leistungen sowie ihre körperliche Fit-



Regelmäßige sportliche Aktivitäten können das Fortschreiten einer beginnenden Demenz bremsen.

ness umfangreich erfasst. Die statistische Auswertung der Daten zeigte, dass sich die kognitiven Leistungen der Probandinnen und Probanden insbesondere dann verbesserten, wenn sie Trainingsfortschritte erzielten. Welche Sportart sie dabei ausübten, war nebensächlich. „Unsere Daten zeigen, dass die Verbesserung der körperlichen Fitness mit der Verbesserung der kognitiven Leistungen korreliert. Und die körperliche Fitness steigt wiederum mit der Trainingshäufigkeit“, fasst Schneider die Ergebnisse zusammen.

Inwieweit auch der soziale Kontakt der Sporttreibenden einen Einfluss auf die Verbesserung der kognitiven Leistungen ausübt, soll in zukünftigen Studien

untersucht werden. Denn auch ein gutes soziales Netzwerk gilt als ein wichtiger Schutzfaktor für das Gehirn. „Ein sozialer Einfluss besteht allerdings nicht nur beim Training selbst. Es ist auch durchaus denkbar, dass – bedingt durch die Steigerung der körperlichen Fitness – die Teilnehmer mehr Selbstvertrauen und Lebensfreude entwickelt haben und wieder vermehrt am sozialen Leben teilgenommen haben“, so Schneider.

Sportprogramm mit inklusivem Charakter

Das umfangreiche Sportprogramm des Kölner Forschungsprojektes umfasst 15 bis 20 Kurse pro Woche. Diese richten sich nicht nur an Menschen mit einer beginnenden Demenz. Die Kurse sind auch offen für gesunde Menschen. „In unseren Kursen treffen sich Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigungen. Sie helfen sich untereinander und entwickeln ein Gespür für die Krankheit und die damit verbundenen Einschränkungen. Unter den Teilnehmenden sind Freundschaften entstanden – wir haben es geschafft, Menschen durch den Sport zusammenzuführen“,



In den Kursen des DENKSPORT-Projektes treffen sich Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigungen, um gemeinsam sportlich aktiv zu sein.

betont der Kölner Wissenschaftler den inklusiven Erfolg des Projektes.

Die Marie-Luise und Ernst Becker Stiftung wird das Projekt zukünftig weiter unterstützen, sodass auch andere Trainingsformen in ihrer Wirksamkeit überprüft werden können. Das Geld für diese Unterstützung spendete der FC Bayern München in Gedenken an Udo Lattek*, der in seinen letzten Lebensjahren an Demenz erkrankt war.

* Der deutsche Fußballspieler Udo Lattek (1935–2015) trainierte unter anderem den FC Bayern München und die Borussia Mönchengladbach. Während dieser Zeit gewannen seine Mannschaften achtmal den Deutschen Meistertitel. Er gilt als einer der erfolgreichsten Fußballtrainer Deutschlands.

Forschung zu neurodegenerativen Erkrankungen



Das Projekt DENKSPORT ist der deutsche Beitrag zum internationalen Forschungsverbund NEUROEXERCISE. Dieser ist Teil des „EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research“ (JPND), welches der europaweiten Bündelung und Stärkung der Forschung im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen dient. JPND verfolgt das Ziel, durch verbesserte Koordination der länderübergreifenden Forschungsanstrengungen die Erkrankungsursachen schneller zu verstehen, Therapien zu entwickeln und bessere Versorgungsansätze für Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen zu identifizieren. Das BMBF ist seit 2009 aktiv an JPND beteiligt. Für die insgesamt neun Bekanntmachungen hat es rund 26 Mio. Euro zur Verfügung gestellt.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Stefan Schneider
Deutsche Sporthochschule Köln
Institut für Bewegungs- und Neurowissenschaft
Am Sportpark Müngersdorf 6
50933 Köln
Tel.: 0221 4982-7520
E-Mail: schneider@dshs-koeln.de

Schlaganfall und Demenz – Neue Einblicke in Struktur und Funktion des Gehirns

Krankhafte Veränderungen in den kleinsten Blutgefäßen im Gehirn können Schlaganfälle und Demenz auslösen. Einem internationalen Forschungsteam ist es gelungen, das Fortschreiten dieser Gefäßerkrankungen im Gehirn zu beobachten.

Ist die Durchblutung in den kleinsten Blutgefäßen des Gehirns gestört, können Schlaganfälle entstehen. Zudem sind diese „Kleinstgefäßerkrankungen“ im Gehirn für einen großen Anteil der durchblutungsbedingten Demenzfälle verantwortlich. Man nennt sie zerebrale Mikroangiopathien. Derzeit sind die Möglichkeiten der Therapie begrenzt. „Das liegt auch daran, dass wir die Entstehung der Erkrankungen bislang nur unzureichend verstehen“, sagt Professor Martin Dichgans. Er ist Direktor des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung am Klinikum der Universität München und koordinierte das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im ERA-Net NEURON geförderte europäische Forschungsnetzwerk „MESCOG“. Ziel des Forschungs-

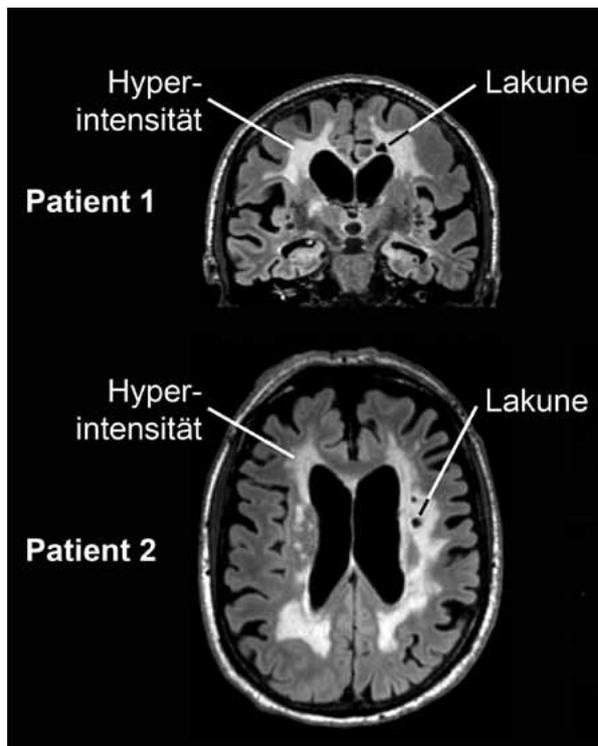
netzwerkes war, die strukturellen Veränderungen im Gehirn, die bei zerebralen Mikroangiopathien entstehen, zu erforschen.

Hierzu beobachteten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler über 1.000 Menschen für einen Zeitraum von mehr als sechs Jahren – sowohl Patientinnen und Patienten mit einer seltenen angeborenen Form der Kleinstgefäßerkrankung im Gehirn als auch Menschen mit der häufigen, spontanen Form der Erkrankung und Gesunde. Das Team um Dichgans untersuchte die kognitive Leistungsfähigkeit und mögliche Veränderungen im Gehirn. Hierzu nutzen sie die Magnetresonanztomografie, kurz MRT, kombiniert mit innovativen mathematischen



Um strukturelle Veränderungen im Gehirn bei Kleinstgefäßerkrankungen zu erforschen, nutzen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bildgebende Verfahren.

Auswertungsstrategien. Ganz ohne Strahlung und Radioaktivität, sondern mithilfe eines Magnetfeldes konnten die Forschenden so Veränderungen im Gehirn der Probandinnen und Probanden detailliert nachweisen.



Im MRT werden typische Veränderungen in den Gehirnen von Patienten mit Kleinstgefäßerkrankung sichtbar: Lakunen sind Löcher im Gehirn. Bei Hyperintensitäten verändert sich die Zusammensetzung des Hirngewebes.

Paradigmenwechsel in der Interpretation von Veränderungen im Gehirn

„Tatsächlich haben unsere Ergebnisse zu einem Paradigmenwechsel in der Interpretation von Veränderungen in den tiefen Hirnregionen geführt“, so Dichgans. Ein Beispiel: Zu den typischen Veränderungen im Gehirn von Menschen mit Kleinstgefäßerkrankung zählen Lakunen und Hyperintensitäten. Lakunen sind Löcher im Gehirn. Das Hirngewebe geht an diesen Stellen vollständig verloren. Bei Hyperintensitäten geht kein Hirngewebe verloren, aber seine Zusammensetzung verändert sich. Das kann in den MRT-Bildern durch auffällige Strukturen erkannt werden. Bisher ging man davon aus, dass Lakunen und Hyperintensitäten durch unterschiedliche Mechanismen entstehen. Die Ursache für Lakunen sah die Wissenschaft in einer akuten Schädigung, beispielsweise einem Hirninfarkt. Hyperintensitäten hingegen wurden als das Ergebnis längerfristiger,

jedoch weniger schwerer Schädigungen angesehen. Diese Hypothese konnte das Forschungsteam um Dichgans widerlegen: „Unsere Studie zeigte erstmals, dass Lakunen und Hyperintensitäten am gleichen Ort im Gehirn entstehen, nämlich in den tiefer gelegenen Hirnregionen.“ Von dort breiten sich beide Veränderungen allmählich Richtung der oberflächlich gelegenen Hirnrinde, dem sogenannten Kortex, aus. Diese Beobachtung lässt für die Forscherinnen und Forscher den Schluss zu: Die Entstehung von Lakunen und Hyperintensitäten ist nicht grundsätzlich verschieden, sondern muss ähnlich und eng miteinander verbunden sein. Ein wichtiges Ergebnis, das dazu beiträgt, die Auswirkungen von Kleinstgefäßerkrankungen im Gehirn besser zu verstehen.

ERA-Net NEURON: Internationale Zusammenarbeit in den Neurowissenschaften



Das ERA-Net NEURON („ERA“ steht für „European Research Area“, „NEURON“ für „Network of European Funding for Neuroscience Research“) ist eine von der EU geförderte Initiative. Mit diesem ERA-Netz möchte die Europäische Kommission gemeinsame Förderaktivitäten unter Nutzung nationaler Fördermittel befördern. Ziel von NEURON ist, die Förderprogramme und -aktivitäten von derzeit 27 Förderorganisationen aus 19 europäischen Ländern, Israel und Kanada auf dem Gebiet der krankheitsorientierten neurowissenschaftlichen Forschung zu verbinden. Die internationale Zusammenarbeit soll Synergien schaffen, das Verständnis neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen beschleunigen sowie zur Entwicklung therapeutischer Strategien und Rehabilitationsmaßnahmen beitragen. Das BMBF beteiligt sich seit 2008 an der ERA-Net-Initiative mit jährlichen Ausschreibungen. Das im Beitrag beschriebene transnationale Forschungsnetzwerk „MESCOG“ wurde vom BMBF zwischen 2012 und 2015 gefördert. Neben dem Klinikum der Universität München waren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Österreich und Frankreich beteiligt. MESCOG steht für „Mechanisms of Small Vessel Related Brain Damage and Cognitive Impairment: Integrating Imaging Findings from Genetic and Sporadic Disease“.

Mehr Informationen: www.neuron-eranet.eu.

BMBF-Förderung als „Sprungbrett“

Die Ergebnisse des in der ERA-Net-Initiative NEURON geförderten Forschungsnetzwerkes dienten Professor Dichgans und seinen Kolleginnen und Kollegen als „Sprungbrett“ für die erfolgreiche Einwerbung eines weiteren europäischen Forschungsprojektes: In dem groß angelegten Projekt erforschen aktuell Wissenschaftler an zwölf Institutionen in sieben Ländern gemeinsam die Prävention von Schlaganfällen und Demenz. Das Konsortium wird mit rund sechs Millionen Euro im Horizont-2020-Programm der Europäischen Union gefördert und von Professor Dichgans koordiniert. Das Forschungsprojekt heißt SVDs@Target: Small vessel diseases in a mechanistic perspective: Targets for Intervention Affected pathways and mechanistic exploitation for prevention of stroke and dementia.

Mehr Informationen: www.svds-at-target.eu

sekundäre Neurodegeneration könnte einen neuen therapeutischen Angriffspunkt bei Kleinstgefäßerkrankungen darstellen, hoffen die Forschenden.

Neue Marker für Risiko und Prognose

Durch die Auswertung der Studiendaten konnte das Forschungsteam zudem eine Reihe von Bildgebungsmarkern für Kleinstgefäßerkrankungen im Gehirn und für die kognitive Leistungsfähigkeit entwickeln. „Unsere Marker können dabei helfen, das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen durch eine Kleinstgefäßerkrankung frühzeitig abzuschätzen und den Verlauf der Erkrankung zu prognostizieren – sowohl in der Forschung als auch in der Patientenversorgung“, beschreibt Dichgans.

Wenn das Gehirn an Volumen verliert

Auch zum Verständnis von Gehirnatrophie, dem Verlust von Hirnvolumen, ausgelöst durch krankhafte Veränderungen in den kleinsten Blutgefäßen konnte das Forschungsteam beitragen. Insbesondere für Volumenverluste in der Hirnrinde war ungeklärt, wie diese entstehen. Denn die meisten durch Kleinstgefäßerkrankungen ausgelösten Veränderungen liegen in den tiefen Teilen des Gehirns, also weit entfernt von der äußeren Hirnrinde. Um die Zusammenhänge zu verstehen, haben die Forschenden Nervenfaserbündel im Gehirn mithilfe der MRT rekonstruiert.

Im menschlichen Gehirn gibt es mehrere solcher Nervenfaserbündel. Wie mächtige Kabel verbinden sie unterschiedliche Regionen des zentralen Nervensystems. Durch die MRT-Untersuchung, gekoppelt mit einer exakten Messung der Hirnrinde im Submillimeterbereich, war es den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern möglich, das Wechselspiel zwischen Hirnrinde, Nervenfaserbündeln und tiefen Hirnstrukturen zu verstehen. „Wir konnten zeigen, dass die durch Mikroangiopathien entstandenen Veränderungen in den tiefen Hirnstrukturen erst sekundär zu einer Veränderung der Hirnrinde führen. Dieser Effekt wird durch die Nervenfaserbündel des Gehirns vermittelt“, erklärt Dichgans die Ergebnisse. Diese

Ansprechpartner:

Prof. Martin Dichgans
 Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung
 Klinikum der Universität München
 Feodor-Lynen-Straße 17
 81377 München
 Tel.: 089 4400-46019
 E-Mail: Martin.Dichgans@med.uni-muenchen.de

Optische Täuschung für wissenschaftliche Zwecke

Menschen mit Schizophrenie reagieren anders als Gesunde auf optische Täuschungen. Ist das ein Hinweis auf veränderte Abläufe im Gehirn? Dieser Frage gehen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mithilfe eines mathematischen Modells nach.

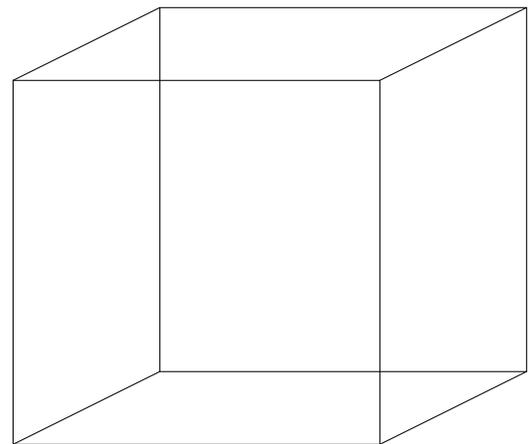
Wahnvorstellungen und Realitätsverlust sind wesentliche Symptome einer Schizophrenie. Es wird vermutet, dass diese unter anderem durch eine fehlerhafte Vorhersagefähigkeit des Gehirns entstehen: Die Patientinnen und Patienten können neue Sinneswahrnehmungen nicht korrekt mit ihren Erinnerungen und den erlernten Vorhersagen ihres Gedächtnisses zur Deckung bringen. Eine Möglichkeit, diese Einschränkung in der Wahrnehmung von Menschen mit Schizophrenie genauer zu untersuchen, ist ihre Reaktion auf optische Täuschungen. Denn sie nehmen diese oftmals anders wahr als Gesunde.

Ein bekanntes Beispiel für eine optische Täuschung ist ein dreidimensional dargestellter Würfel, der Necker-Würfel. Bei längerer Betrachtung wechselt unsere Wahrnehmung immer wieder zwischen zwei Ansichten: Wir sehen den Würfel entweder „von unten“ oder „von oben“. Man nennt eine solche optische Täuschung einen bistabilen Stimulus, und dieser ruft eine bistabile Wahrnehmung hervor. „Interessanterweise haben Studien unserer Verbundpartner an der Berliner Charité um Dr. Katharina Schmack ergeben, dass der Prozess der bistabilen Wahrnehmung bei Personen mit Schizophrenie andere Charakteristika aufweist als bei Gesunden. Und dies kann ein Hinweis auf eine veränderte neuronale Aktivität im Gehirn der Betroffenen sein“, erklärt die Mathematikerin Professor Gaby Schneider von der Goethe-Universität Frankfurt. Sie ist eine Projektleiterin im interdisziplinären Juniorverbund „PsychoSys“, der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird.

Wer wechselt die Perspektive und wie oft?

So zeigen Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie bei der Präsentation eines bistabilen Stimulus etwas seltener einen spontanen Wechsel zwischen den Wahrnehmungsperspektiven. Präsentieren die Forscherinnen und Forscher den bistabilen Stimulus hingegen mit kurzen Unterbrechungsintervallen, ist die Zahl der Perspektivwechsel bei Schizophrenen etwas höher im Vergleich zu gesunden Testpersonen. Beobachtet wurde, so die Wissenschaftlerin, dass die Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie

ebenso wie Gesunde eine einzelne Perspektive auch über einen längeren Zeitraum stabil wahrnehmen können. Es gibt aber auch Zeitabschnitte, in denen sie immer wieder in rascher Abfolge zwischen den Perspektiven wechseln. „Generell befinden sich Personen mit Schizophrenie deutlich häufiger in einem solchen instabilen Zustand der Wahrnehmung als Gesunde. Dies passt zu der Beobachtung, dass Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie eine erhöhte Anfälligkeit besitzen, sich von irrelevanten Informationen ablenken zu lassen“, beschreibt Schneider.



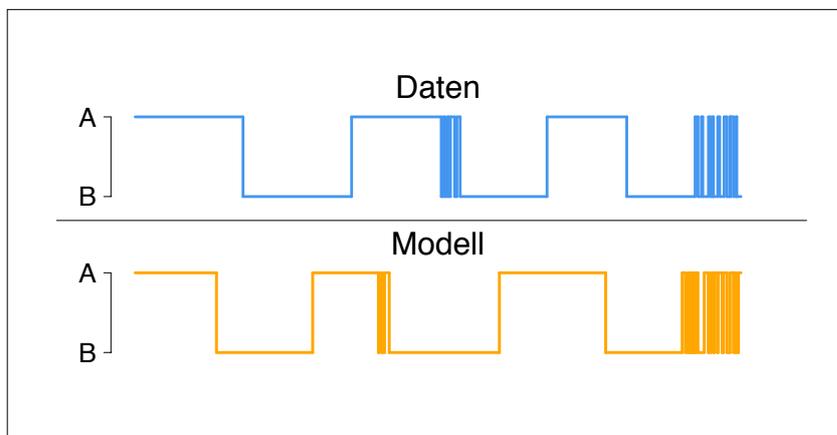
Der Necker-Würfel: Diese nach dem Schweizer Physiker Albert Necker (1786–1793) benannte Kippfigur ist ein bekanntes Beispiel für eine optische Täuschung.

Mathematik und Praxis in Einklang bringen

Ein Ziel des Juniorverbundes PsychoSys war es, zunächst ein mathematisches Modell zu entwerfen, das diese Veränderungen in der Wahrnehmung von Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie exakt beschreiben kann. Ein solches Modell erlaubt anschließend Vorhersagen über die zugrunde liegenden neuronalen Prozesse. Durch die enge Kooperation von Forscherinnen und Forschern aus der Mathematik, Medizin und Psychologie ist es Schneider und ihrem Doktoranden Stefan Albert gelungen, ein theoretisch fundiertes mathematisches Modell zu entwickeln, das gleichzeitig so einfach ist, dass es auch in der Praxis

angewendet werden kann. „Das mag banal klingen, aber genau das war die Schwierigkeit. Denn zuweilen können die theoretischen Modelle in ihrer mathematischen Schönheit und Eleganz nicht mit den bei Patientinnen und Patienten gemessenen Daten in Einklang gebracht werden. Oder aber es werden mathematische Modelle erstellt, die zwar Erklärungen für Prozesse im Gehirn liefern und vielerlei Daten beschreiben können, die aber so viele Stellschrauben besitzen, dass ein Effekt nicht mehr eindeutig zugeordnet werden kann“, erklärt Schneider.

Mithilfe des Modells können die Wissenschaftler nun empirische Daten zur Wahrnehmung von optischen Täuschungen in Beziehung setzen zu möglichen neuronalen Prozessen im Gehirn. „Durch die Unterschiede zwischen Gesunden und Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie können wir Hypothesen über die zugrunde liegenden neuronalen Prozesse gewinnen“, sagt Schneider.



Vereinfachte Darstellung des mathematischen Modells der optischen Täuschung. Das Modell (unten) kann die wechselnde Wahrnehmung der Perspektive A und B der gemessenen Datensätze (oben) gut reproduzieren.

Wettstreit der Neuronen ist Basis für das Modell

Für die Konstruktion ihres mathematischen Modells für optische Täuschungen haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ausgenutzt, dass neuronale Prozesse bei bistabiler Wahrnehmung oft mit dem folgenden Modell beschrieben werden können: Zwei Gruppen von Nervenzellen stehen dabei im „Wettstreit“. Gewinnt Gruppe A, sind also die Neuronen dieser Gruppe aktiver als die der anderen Gruppe, nehmen wir Perspektive A wahr. Gewinnt hingegen Gruppe B, nehmen wir Perspektive B wahr. Im zweiten Schritt des Modells wird ein weiterer, ähnlicher Wettstreit auf einer höheren neuronalen

Juniorverbände in der Systemmedizin



Mit der Förderung von Juniorverbänden in der Systemmedizin sollen jüngere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verschiedener Fachdisziplinen die Möglichkeit erhalten, hochinnovative Forschungsvorhaben der Systemmedizin in einem interdisziplinären Team umzusetzen. Dies soll es ihnen erleichtern, sich über die Grenzen ihrer Fachdisziplinen hinweg zu vernetzen, wissenschaftliche Expertise aufzubauen und sich in der systemorientierten medizinischen Forschung zu etablieren. Seit 2014 fördert das BMBF neun interdisziplinäre Juniorverbände mit ca. 16 Mio. Euro. Mehr Informationen: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/modul-iiib-juniorverbände-in-der-systemmedizin-3364.php

Ebene angenommen, der den Wechsel zwischen stabiler und instabiler Wahrnehmung hervorruft. „Unser Modell beschreibt im einfachsten Fall mit nur zwei Parametern diesen Wettstreit der Neuronen. So können wir den resultierenden Wechsel der Perspektive und – mit weiteren Parametern – auch den Zustand stabiler beziehungsweise instabiler Wahrnehmung beschreiben. Vergleichbare Modelle benötigen hierfür in der Regel deutlich mehr Parameter, was die Anpassung an empirische Datensätze erschwert“, beschreibt Schneider.

Das mathematische Modell bietet einen wichtigen Ansatzpunkt, um die kognitiven Einschränkungen bei Schizophrenie zukünftig besser zu verstehen. Zudem könnte es zur Entwicklung diagnostischer Tests beitragen, die bei der Frage unterstützen, ob ein Mensch an Schizophrenie leidet oder nicht.

Den Nachwuchs für Systemmedizin begeistern

Um auch den wissenschaftlichen Nachwuchs für das interdisziplinäre Forschungsgebiet der Systemmedizin zu begeistern und an die Anwendung der Mathematik in der Praxis heranzuführen, bietet der

Juniorverbund PsychoSys in Frankfurt eine spezielle Lehrveranstaltung an. „Unser statistisches Praktikum ist für alle – für die Studierenden der Mathematik, aber auch für die Lehrenden und Forschenden – eine äußerst gewinnbringende Veranstaltung. Sie erlaubt es, diverse Analyseansätze für aktuelle Datensätze und Fragestellungen zu entwickeln und gemeinsam zu erproben. Gleichzeitig stellen wir den Kontakt zwischen Studierenden und Anwendern her“, sagt Schneider.

Was ist Systemmedizin?



Die „Systembiologie“ will die dynamischen Lebensprozesse der Zellen, Gewebe, Organe und Organismen verstehen sowie die zugrunde liegenden Wechselwirkungen auf molekularer Ebene in Netzwerken abbilden. Dazu wendet sie Methoden der mathematischen Modellierung und die Leistungskraft moderner Computer an. Die „Systemmedizin“ will die Erkenntnisse und Methoden der Systembiologie auf die Medizin übertragen und für Patientinnen und Patienten nutzbar machen. Das Ziel der Systemmedizin ist es, die neuen Einsichten in die Prozesse des Lebens anzuwenden, um Krankheiten genauer zu diagnostizieren und besser zu behandeln. Denn ob ein Mensch gesund oder krank ist, hängt von vielen Faktoren ab, seien es genetische Unterschiede, die Veränderung von Molekülen oder Umwelteinflüsse. Die Frage ist, wie all diese Faktoren und Systeme ineinandergreifen und wie sie zu beeinflussen sind.

Mehr Informationen: <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/systemmedizin.php>

Ansprechpartnerin:

Prof. Dr. Gaby Schneider

Institut für Mathematik

Goethe-Universität

Robert-Mayer-Straße 10

60325 Frankfurt am Main

E-Mail: schneider@math.uni-frankfurt.de

Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

DZG DEUTSCHE ZENTREN DER GESUNDHEITSFORSCHUNG

Frühdiagnose schwerer Lungenerkrankung bei Babys



Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Frühgeborene, die künstlich beatmet werden, leiden oft an einer sogenannten bronchopulmonalen Dysplasie. DZL-Forscher suchen nach Ursachen und haben ein Modell entwickelt, mit dem erstmals eine frühe und sichere Diagnose der Erkrankung greifbar scheint.

Dank medizinischer Fortschritte ist in den vergangenen Jahren die Zahl der Babys, die eine Frühgeburt überlebt haben, gestiegen. Die Lunge gehört beim heranwachsenden Fötus jedoch zu den am spätesten entwickelten Organen und ist bei Frühgeburten vor der 35. Schwangerschaftswoche noch nicht vollständig ausgereift. Dadurch sind die Atemwege der kleinen Patienten anfällig für Komplikationen. Die häufigste Lungenerkrankung, von der Frühgeborene betroffen sind, ist die bronchopulmonale Dysplasie, kurz BPD. Symptome können eine schnelle und angestrenzte Atmung, ein bleibender erhöhter Sauerstoffbedarf und vermehrte Infekte sein. Frühgeborenen Säuglingen mangelt es bei Geburt an voll ausgebildeten Lungenbläschen und den entsprechenden Blutgefäßen, die den Sauerstoff aus den Lungenbläschen aufnehmen.

Künstliche Beatmung als „zweischneidiges Schwert“

Meist entwickelt sich die bronchopulmonale Dysplasie, wenn Frühgeborene künstlich beatmet werden und eine Sauerstofftherapie durchgeführt werden muss, bis die Lunge genug reifen konnte. Obwohl die künstliche Beatmung und die Behandlung mit Sauerstoff oft lebensnotwendig sind, kann dadurch die Lunge des Säuglings geschädigt werden und eine Entzündung entstehen, welche die Lungenerkrankung BPD auslösen kann. Auch vorgeburtliche Faktoren wie der Einfluss von Infektionen oder ein vermindertes Wachstum des Kindes im Mutterleib können zu der Entstehung der BPD beitragen. „Meist trifft die Lungenerkrankung BPD Frühgeborene, aber auch reife Neugeborene können an BPD erkranken“, erklärt die



Die bronchopulmonale Dysplasie ist die häufigste Lungenerkrankung von Frühgeborenen. DZL-Forscher haben ein Verfahren erarbeitet, mit dem erstmals eine frühe und sichere Diagnose der Erkrankung möglich erscheint.

DZL-Forscherin Dr. Anne Hilgendorff vom Institut für Lungenbiologie am Helmholtz Zentrum München. Die Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin befasst sich in ihren Forschungsarbeiten insbesondere mit Erkrankungen von Neugeborenen und mit der Behandlung von Frühgeborenen.

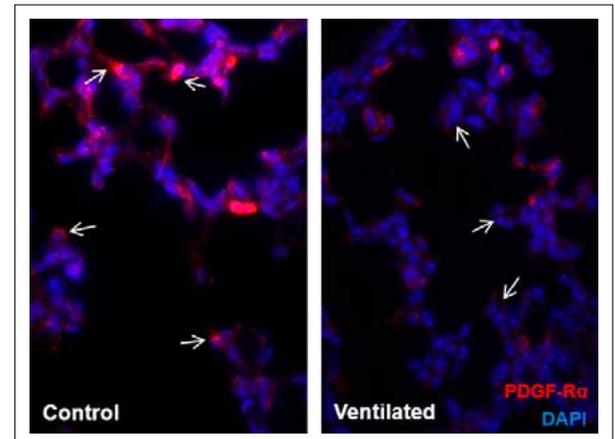
BPD kann eine vorübergehende Erkrankung sein – bei der Mehrheit der kleinen Patientinnen und Patienten mit BPD verbessern sich die Symptome im ersten Lebensjahr deutlich. Bei einigen Kindern können die Symptome aber bis ins Erwachsenenalter reichen, wodurch das Risiko für Atemwegsprobleme und für Lungenerkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) steigen kann.

Welche Ursachen genau bei einer BPD von Bedeutung sind, ist bislang allerdings kaum geklärt. Neben Beeinträchtigungen durch die künstliche Beatmung selbst und eine potenziell schädigende Wirkung durch eine zu hohe Sauerstoffkonzentration gelten charakteristische Entzündungsprozesse und die funktionelle sowie strukturelle Unreife der Lunge als weitere Auslöser.

Molekularer Krankheitsmechanismus entdeckt

In einer Studie, die auch eine genetische Analyse in insgesamt 1.061 Neugeborenen, darunter 492 mit der Diagnose „bronchopulmonale Dysplasie“, umfasst hat, haben DZL-Forscher und Wissenschaftler weiterer Institutionen nun jedoch einen molekularen Mechanismus entdeckt, der entscheidend zur Krankheitsentwicklung beiträgt. Sie fanden heraus, dass bestimmte genetische Veränderungen, konkret im Gen für den Wachstumsfaktorrezeptor PDGFR- α (Platelet-Derived Growth Factor Receptor α), das Risiko für die Erkrankung signifikant erhöhen. Zellen des Lungengewebes, die PDGFR- α produzieren, tragen zur Bildung der

Lungenbläschen und der Entwicklung des Lungengerüsts bei. Auch in isolierten Zellen aus den Lungen betroffener Kinder konnten die Forscherinnen und Forscher die genetischen Auffälligkeiten bestätigen.



Unter dem Fluoreszenzmikroskop zeigt sich eine geringere Produktion von PDGFR- α in Verbindung mit künstlicher Beatmung (rechts) im Vergleich zur Kontrolle (links). PDGFR- α -positive Zellen (Myofibroblasten) sind in Rot, Zellkerne in Blau dargestellt.

Bronchopulmonale Dysplasie



Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist die häufigste Lungenerkrankung, an der Frühgeborene leiden. Circa 15–30 Prozent der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.000 Gramm oder einer Schwangerschaftsdauer von unter 28 Wochen, aber auch später Geborene sind davon betroffen. Es ist eine chronische, jedoch potenziell reversible Erkrankung. Als Therapieoptionen zur Verfügung stehen unter anderem Kortison, Vitamin A sowie unterstützende Maßnahmen wie die Optimierung der Flüssigkeitszufuhr und der Beatmungssituation. Bei der Mehrheit der kleinen Patientinnen und Patienten mit BPD verbessern sich die Symptome im ersten Lebensjahr deutlich. Allerdings leiden sie häufiger an einer Übererregbarkeit des Bronchialsystems mit vermehrten Entzündungen der Atemwege in den ersten Lebensjahren. Bei Frühgeborenen mit einer schweren Form der BPD ist die körperliche, motorische und geistige Entwicklung oft verzögert. Im Schulalter haben sie – verglichen mit Gleichaltrigen, die voll ausgetragen wurden – mehr Atemwegsprobleme, ein höheres Risiko für allergisches Asthma und häufig eine allgemein verringerte Lungenfunktion.

„In einem weltweit nur an wenigen Standorten etablierten Versuchsmodell konnten wir erstmals zeigen, dass eine geringere Produktion von PDGFR- α in Verbindung mit künstlicher Beatmung zu den typischen Symptomen einer BPD führte“, erklärt Studienleiterin Hilgendorff. Die Krankheitssymptome konnten die Wissenschaftler im Versuchsmodell allerdings vermindern, wenn sie die Signalweitergabe über PDGFR- α künstlich erhöhten. In weiteren Versuchen konnten sie zudem zeigen, dass der Entzündungsbotschafter TGF- β (Transforming Growth Factor β) zur Entwicklung der BPD beiträgt: Er drosselt ebenfalls die Produktion von PDGFR- α . Durch die mechanische Verletzung der Lunge im Rahmen der künstlichen Beatmung wird das Signalmolekül TGF- β vermutlich besonders oft ausgeschüttet. Das könne sowohl genetisch bedingt als auch durch Entzündungen vermittelt sein oder verschlimmert werden, so die Wissenschaftler. In weiteren Studien wollen sie noch intensiver überprüfen, ob es möglich ist, gezielt therapeutisch in diese Signalkette einzugreifen und so einen Weg für mögliche Therapien zu eröffnen.

Frühe und sichere Diagnose erstmals greifbar

Bisher können Ärzte die BPD häufig jedoch auch nicht sicher und nicht rechtzeitig genug erkennen, um bereits nach der Geburt wichtige Therapien einzuleiten. Ein Forschungsteam um Hilgendorff und Dr. Kai Martin Förster vom Perinatalzentrum am Klinikum

Deutsches Zentrum für Lungenforschung



Das im Jahr 2011 gegründete Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) ist eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und den Ländern gefördert werden. Im DZL arbeiten exzellente Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und deren Teams aus universitären und außeruniversitären Institutionen an fünf Standorten auf dem Gebiet der Lungenforschung zusammen. Gemeinsam haben sie das Ziel, neue Ansätze für die Prävention, Diagnose und Therapie von Lungenerkrankungen zu entwickeln. Acht Krankheitsbereiche stehen im Fokus: Asthma und Allergien, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Mukoviszidose, Lungenentzündung und akutes Lungenversagen, diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen, Lungenhochdruck und Lungenerkrankungen im Endstadium. Mehr Informationen: www.dzl.de

der Universität München hat kürzlich ein Verfahren erarbeitet, mit dem erstmals eine frühe und sichere Diagnose der Lungenerkrankung möglich erscheint. Dazu haben die Wissenschaftler Blutplasmaproben von 35 Frühgeborenen analysiert, die in der ersten Lebenswoche gewonnen wurden. In den Proben suchten sie nach Veränderungen aller erkennbaren Proteine und wiederholten die Untersuchung am 28. Lebenstag der Säuglinge.

Zur Analyse der Daten entwickelten die Wissenschaftler ein statistisches Modell, mit dem sich bestimmen lässt, welche Eiweiße bereits direkt nach der Geburt im Blut auf eine drohende BPD hinweisen. Drei Proteine, die bereits im Verdacht stehen, zur Krankheitsentstehung beizutragen, sind in der Analyse auffällig geworden. Sie gehören zu den wichtigsten Krankheitsprozessen, die den Umbau des Lungengerüsts, den Stand der Gefäßentwicklung und die Entzündungsreaktion anzeigen. In Zusammenarbeit mit der Neonatologie der Kinderklinik in Gießen, Privatdozent Dr. Harald Ehrhardt, konnten die Eiweiße in einer zweiten Gruppe Frühgeborener bestätigt und mithilfe einer Zusammenarbeit mit der Erasmus Universität in Rotterdam im Lungengewebe Frühgeborener nachgewiesen werden.



Privatdozentin Anne Hilgendorff erforscht am Helmholtz Zentrum München molekulare Ursachen und neue Diagnosemöglichkeiten für die bronchopulmonale Dysplasie.

Die Forschenden wollen die Ergebnisse jetzt in weiteren Studien überprüfen. „Sollten sich die Ergebnisse erhärten, könnte ein simpler Test entwickelt werden, der ausschließlich die drei Markerproteine analysiert und nicht, wie im aufwendigen Prozedere, alle 1.129 Eiweiße. Falls das Verfahren alle Hürden nähme, würde die Frühdiagnose die Therapie der kleinen Patienten erheblich erleichtern und den Erfolg möglicher Behandlung begünstigen“, berichtet Hilgendorff zuversichtlich.

Ansprechpartnerin:

PD Dr. Anne Hilgendorff
Helmholtz Zentrum München –
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt (GmbH)
Institut für Lungenbiologie & Comprehensive
Pneumology Center
Max-Lebsche-Platz 31
81377 München
Tel.: 089 3187-4675
E-Mail: anne.hilgendorff@helmholtz-muenchen.de

Pressekontakt:

Sabine Baumgarten
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
Aulweg 130
35392 Gießen
Tel.: 0641 99-46721
E-Mail: s.baumgarten@dzl.de

Krebsmedikamente mit vielseitigem Nutzen

dkfz.
Deutsches Konsortium für
Translationale Krebsforschung
Kernzentrum Heidelberg

Wissenschaftler des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) haben zahlreichen bekannten Krebsmedikamenten neue Funktionen zugewiesen. Die Erkenntnisse werden bereits für Behandlungsempfehlungen eingesetzt.

Zielgerichtete Arzneimittel haben die Behandlung einiger Krebsarten revolutioniert. Eine wichtige Wirkstoffgruppe sind sogenannte Kinaseinhibitoren, die besonders erfolgreich zur Bekämpfung bestimmter Formen von Blut- und Lungenkrebs eingesetzt werden. Sie blockieren Enzyme aus der Gruppe der „Kinasen“. Diese sind Schlüsselenzyme, die eine Vielzahl von Funktionen in Zellen steuern, wie beispielsweise deren Wachstum oder ihre Selbsterstörung. Etwa 500 unterschiedliche Kinasen sind im menschlichen Genom verschlüsselt. In Krebszellen sind die Enzyme häufig überaktiv, und die normalen Regulierungsmechanismen greifen nicht mehr. Entartete Zellen können sich unkontrolliert vermehren, und der wachsende Tumor regt die Neubildung von Blutgefäßen an, um sich dauerhaft zu versorgen.

Zugelassene Inhibitoren besitzen ungeahntes Wirkungsspektrum

Mit Kinaseinhibitoren lässt sich das Tumorwachstum einiger Krebsarten erfolgreich ausbremsen: Mehr als 350 Kinaseinhibitoren befinden sich in der klinischen Entwicklung, 37 davon sind bereits für die Therapie zugelassen. „Die genaue Wirkungsweise der einzelnen

Inhibitoren ist jedoch in vielen Fällen nicht bekannt“, erklärt Professor Bernhard Küster vom Lehrstuhl für Proteomik und Bioinformatik der Technischen Universität München und Leiter des Forschungsprojektes. „Viele Inhibitoren steuern unterschiedliche Ziele in den Krebszellen an und könnten demnach ein viel breiteres Wirkungsspektrum haben als bisher angenommen.“



Proteomforschung in großem Stil: In mehr als 6.000 Stunden analysierten die Forscher die Wirkmechanismen und Einsatzmöglichkeiten von 243 Kinaseinhibitoren für die Krebsmedizin.

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung



Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung, kurz DKTK, ist eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden. Im DKTK bündeln Forscherinnen und Forscher aus mehr als 20 universitären und außeruniversitären Einrichtungen in ganz Deutschland ihre Kräfte im Kampf gegen Krebserkrankungen. Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg verbindet sich als Kernzentrum mit sieben universitären Partnerstandorten im Konsortium mit einigen der stärksten Krebsforschungs- und Krebstherapiezentren in Deutschland.

Das internationale Team mit Expertinnen und Experten aus den Naturwissenschaften, der Medizin und der Informatik wagte einen bislang einmaligen Ansatz, um zu zeigen, welche Kinasen und zelluläre Signalwege genau von den Hemmstoffen getroffen werden: In mehr als 6.000 Stunden Massenspektrometrie analysierte es die Interaktion von 243 klinisch erprobten Inhibitoren mit Hunderten Kinasen. Die Aktivität der Hemmstoffe sollte dabei unter möglichst natürlichen Bedingungen untersucht werden. Statt sie wie sonst üblich an gentechnisch hergestellten Enzymen zu testen, analysierten die Forscher den gesamten Zellinhalt von Leukämie-, Hirntumor- und Darmkrebszellen nach Zugabe der Inhibitoren. „Damit sind wir deutlich näher an der Tumorbiologie und können systematisch das Spektrum molekularer Bindepartner kartieren.“

In dieser „Landkarte“ entdeckten die Wissenschaftler neue Zielstrukturen, die man bisher noch gar nicht mit den Inhibitoren in Verbindung gebracht hatte. Darunter die Kinase MELK, die als Biomarker für ungünstige Prognosen bei bestimmten Lungenkrebsformen bekannt ist. „Einige der Inhibitoren sind überraschenderweise in der Lage, MELK zu blockieren“, erläutert Bernhard Küster. Die genaue Molekularstruktur mehrerer MELK-Inhibitor Komplexe haben die Forscher bereits entschlüsselt und damit auch die Voraussetzung geschaffen, Substanzen für die Blockade von MELK zu optimieren.

Alter Wirkstoff – neuer Nutzen

Einen neuen Nutzen entdeckten die Forscher für den Kinaseinhibitor Cabozantinib, der derzeit zur Behandlung von Schilddrüsenkrebs eingesetzt wird. Die Ergebnisse zeigten, dass Cabozantinib auch gegen eine Kinase wirksam ist, die bei der Entstehung von Akuter Myeloischer Leukämie (AML) eine Rolle spielt. In Mäusen konnte der Hemmstoff das Wachstum von Leukämiezellen drastisch verlangsamen. „Da der Wirkstoff bereits zugelassen ist, könnte man damit direkt in eine neue klinische Studie gehen“, sagt Bernhard Küster.



Professor Bernhard Küster leitet das Forschungsprojekt.

Küster koordiniert die Entwicklung der Datenbank ProteomicsDB sowie die standortübergreifende Plattform „Krebsproteom-Analyse“ des DKTK, über die Forscherinnen und Forscher jetzt Zugang zu den umfangreichen Inhibitor-Datensätzen erhalten.

Von Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik gab es bereits begeisterte Reaktionen auf die neue Daten-



In Leukämie-, Hirntumor- und Darmkrebszellen untersuchen Wissenschaftler, welche Signalwege der Krebsentstehung genau durch Kinaseinhibitoren blockiert werden können.

bank: „Besonders für Patienten mit ungewöhnlichen genetischen Profilen sind diese umfänglichen Datensätze sehr wertvoll“, sagt Professor Florian Bassermann, Oberarzt am Klinikum Rechts der Isar der TU München. „In den molekularen Tumorboards haben wir damit ganz neue Möglichkeiten, für jeden einzelnen Patienten die passende Therapie zu empfehlen.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Bernhard Küster
Lehrstuhl für Proteomik und Bioanalytik
Technische Universität München
Emil-Erlenmeyer-Forum 5
85354 Freising
Tel.: 08161 71-5696
E-Mail: kuster@tum.de

Pressekontakt:

Dr. Alexandra Moosmann
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Konsortium für Translationale
Krebsforschung (DKTK)
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Stiftung des öffentlichen Rechts
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 42-1662
E-Mail: a.moosmann@dkfz.de

Impressum

Herausgeber

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

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

Stand

Februar 2018

Text/Autorinnen und Autoren

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

Mitarbeit

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

Gestaltung

W. Bertelsmann Verlag, Bielefeld; Gerald Halstenberg

Druck

BMBF

Bildnachweis

Andresr/iStock: Titel; Luchschen/Thinkstock: S. 1 oben;
NGFN/BMBF: S. 1 unten; Gizem Inak, AG Prigione, MDC: S. 4;
Thomas_EyeDesign/iStock: S. 6, alvarez/iStock: S. 7; BMBF:
S. 8; Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD),
Klinikum der Universität München: S. 9; Stefan Albert: S. 12;
Katarzyna Bialasiewicz/Thinkstock: S. 14 oben; S. Kobold/
Fotolia: S. 14 unten; Helmholtz Zentrum München: S. 15, S. 16;
Bernhard Küster/Technische Universität München: S. 17, S. 18
oben; Technische Universität München: S. 18 unten