

November 2017



**Selbstheilung von Zebrafischherzen –
Hinweise für neue Behandlungsansätze
nach einem Herzinfarkt? 1**



**HOPE – Patientenkohorte für erbliche
Netzhauterkrankungen 4**

Weitere Themen

Multiresistente Keime schnell und einfach nachweisen 6
Epstein-Barr-Virus: Von harmlos bis folgschwer 8
Frühzeichen von Alzheimer im Nervenwasser 11

Aktuelle Themen

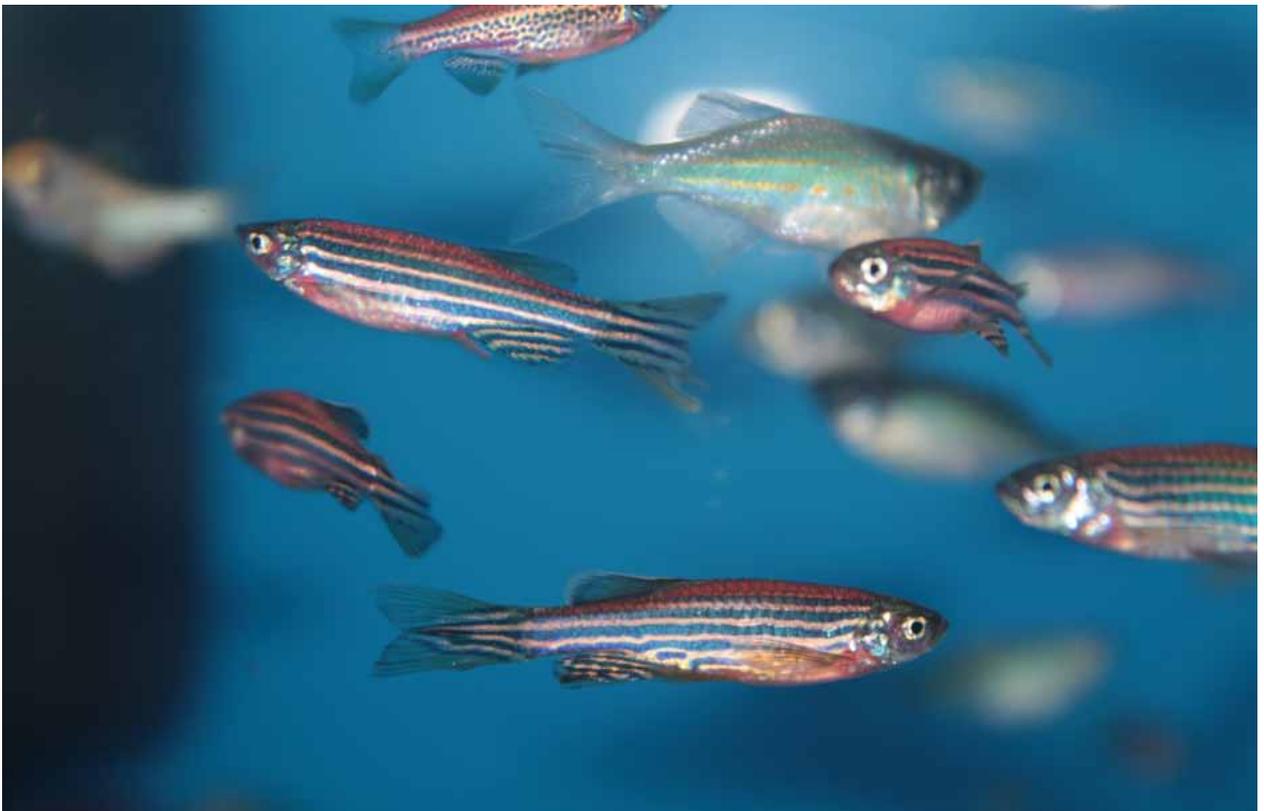
Selbstheilung von Zebrafischherzen – Hinweise für neue Behandlungsansätze nach einem Herzinfarkt?

Forschende untersuchen, wie es Zebrafischen gelingt, Verletzungen ihres Herzens vollständig auszuheilen. Wenn sich ein solcher Mechanismus auch im menschlichen Herz aktivieren ließe, könnten Herzinsuffizienzen zukünftig wirkungsvoll vermieden werden.

Bei einem Infarkt sterben Zellen im Herzen ab. Das menschliche Herz trägt dadurch Narben davon, die seine Funktion beeinträchtigen und langfristig zu einer Herzinsuffizienz führen können. Professor Florian Leuschner von der Universitätsklinik Heidelberg und sein Team suchen nach neuen Ansatz-

punkten, um die Herzregeneration nach einem Infarkt zu verbessern.

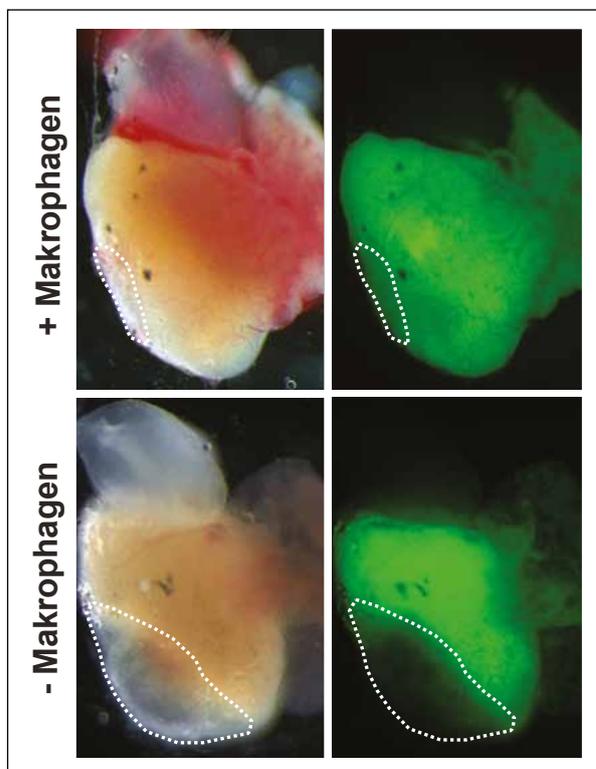
Der Wissenschaftler leitet das Projekt „Systembiologische Analyse kardialer Regeneration“ (Deciphering Cardiac Regeneration, kurz DeCaRe), das als



Zebrafische können Form und Funktion ihrer Herzen nach einer Verletzung wieder vollständig herstellen.

Juniorverbund in der Systembiologie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird. Forschende der Universität Heidelberg, des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Max-Planck-Institutes für Herz- und Lungenforschung studieren in diesem Projekt das Herz des Zebrafisches. „Der Fisch dient uns als Vorbild für die vollständige Heilung des Herzens nach einem Infarkt“, so Leuschner. „Denn im Gegensatz zum Menschen können Zebrafische Form und Funktion ihrer Herzen nach einer Verletzung vollständig wiederherstellen. Sie ersetzen das vernarbte Gewebe komplett durch neu gebildete Herzmuskelzellen.“

Um herausfinden, wie die Fische ihre Herzen regenerieren, verletzen die Forscherinnen und Forscher die Zebrafischherzen gezielt mit einem Laserstrahl oder durch lokale Vereisungen. „Danach studieren wir die Mechanismen der vollständigen Regeneration. Als Modell für den menschlichen Infarkt – also für die unvollständige Regeneration – dienen uns Mauseherzen. Durch den Vergleich der Heilungsprozesse bei Fischen und Nagern können wir jene Vorgänge identi-



Zebrafischherzen heilen nach einer Verletzung nahezu vollständig aus (obere Bildreihe). Werden die Makrophagen jedoch inaktiviert, vernarben die Herzen (untere Bildreihe). In der rechten Bildspalte leuchten die Herzmuskelzellen grün. Die Narbenbildung (punktierte Linie) tritt dadurch im Bild rechts unten besonders deutlich hervor.

Volkskrankheit Herzinsuffizienz



Ein akuter Herzinfarkt kann heute wesentlich besser behandelt werden als noch vor einigen Jahrzehnten. Dank dieses Fortschritts sind auch die Überlebenschancen der Betroffenen deutlich gestiegen. Zugleich leiden dadurch aber auch immer mehr Menschen an Herzinsuffizienz, speziell als Folge eines Herzinfarktes. Rund 1,3 Millionen Deutsche sind davon betroffen. Herzinsuffizienz verursacht in Deutschland Kosten von über fünf Milliarden Euro pro Jahr und ist der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen.

fizieren, die den Zebrafisch auszeichnen und die seine vollständige Herzregeneration ermöglichen“, erläutert Juniorprof. Dr. David Hassel die Forschungsstrategie von DeCaRe. Hassel leitete den Forschungsverbund bis November 2017.

Zellen des Immunsystems spielen eine Schlüsselrolle

Die Geweberegeneration ist ein sehr dynamischer Vorgang. Er basiert auf einem zeitlich und räumlich genau aufeinander abgestimmten Zusammenspiel vieler zellulärer Prozesse, an dem sich verschiedenste Zelltypen beteiligen. Signalmoleküle steuern dieses komplexe Zusammenspiel. Um es analysieren zu können, arbeiten im Projekt DeCaRe Forschende verschiedener Disziplinen – darunter Biologie, Medizin und Informatik – eng zusammen.

„Unsere umfassenden, systemmedizinischen Analysen zeigen, dass Entzündungsprozesse bei der vollständigen Heilung der Zebrafischherzen eine wichtige Rolle spielen. Makrophagen – die ‚Fresszellen‘ des Immunsystems – sind dabei von zentraler Bedeutung“, so Leuschner. Schaltet sein Team diese Zellen aus, können sich die Zebrafischherzen nicht mehr vollständig regenerieren. Die Makrophagen erzeugen Signale, die für eine vollständige Heilung des Gewebes entscheidend sind. Nie zuvor wurden solche für die Gewebereorganisation wichtigen Signale mit Makrophagen in Verbindung gebracht. Die zellulären Signale, die die Gewebereorganisation der Zebrafischherzen steuern, fehlen während der Heilungsprozesse in der Maus. „Aktuell untersuchen wir die Möglichkeit, diese Zebrafischsignale in der Maus ,anzuschal-

Nachwuchsförderung in der Systemmedizin

Das BMBF fördert den Forschungsverbund DeCaRe im Rahmen der e:Med-Initiative. Forschende analysieren dabei die durch Laborexperimente gewonnenen großen Datenmengen mit Computern. Die Ergebnisse der Computersimulationen fließen daraufhin wieder in die Folgeexperimente ein. Dieses Wechselspiel von Experiment und Simulation charakterisiert die Systemmedizin. Ihr Ziel ist es, komplexe Prozesse in ihrer Gesamtheit zu erfassen, Vorhersagen zu ermöglichen und dadurch neue Ansatzpunkte für innovative Therapie- und Präventionsverfahren zu schaffen.

Zu den Zielen von e:Med gehört es auch, junge, exzellente Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus der Medizin, Biologie, Informatik und Mathematik für die Systemmedizin zu gewinnen und miteinander zu vernetzen. Mit der Förderung von Juniorverbänden wie DeCaRe bietet das BMBF jüngeren Forschenden die Möglichkeit, hochinnovative Forschungsvorhaben in interdisziplinären Teams durchzuführen.

Weitere Informationen: www.sys-med.de

ten‘. Wenn wir dadurch deren Herzheilung verbessern können, würde das neue, vielversprechende Optionen für die Behandlung des menschlichen Herzinfarktes eröffnen“, erläutert Leuschner.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Florian Leuschner
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Innere Medizin III
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 56-8676
E-Mail: florian.leuschner@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. David Hassel
Bayer Vital GmbH
Kaiser-Wilhelm-Allee 70
51373 Leverkusen
E-Mail: david.hassel@bayer.com

HOPE – Patientenkohorte für erbliche Netzhauterkrankungen

Augenforscher in Tübingen haben die Daten von mehr als 9.000 Menschen mit einer erblichen Netzhauterkrankung zusammengeführt. Das macht die Diagnose, die Vorhersagen zum Krankheitsverlauf und die Überwachung von Therapiestudien deutlich zuverlässiger.

Etwa 30.000 Menschen in Deutschland leiden unter einer erblichen Netzhauterkrankung. Die Erkrankungen bewirken, dass die Sehzellen der Netzhaut nach und nach absterben. Einige Betroffene erblinden mit der Zeit völlig. „Erbliche Netzhauterkrankungen gehören zu den seltenen Erkrankungen. Der Verlauf und die klinische Ausprägung sind sehr unterschiedlich, und man kennt mehr als 200 verschiedene Gendefekte, die eine solche Erkrankung verursachen können. Diese Faktoren erschweren die Prognosen zum Krankheitsverlauf, aber auch die Entwicklung geeigneter Therapien“, erläutert Prof. Bernd Wissinger. „Denn die Informationen zu den Krankheitsbildern stammen oft nur von wenigen Betroffenen und lassen daher nur begrenzt Rückschlüsse auf andere Erkrankte zu.“ Wissinger leitet das Molekulargenetische Labor des Forschungsinstitutes für

Augenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen. Darüber hinaus koordinierte er den nun beendeten Forschungsverbund HOPE („Erbliche Netzhauterkrankungen: Vom Patienten zur Therapie“), der durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wurde.

In einem Teilprojekt des Verbundes haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Gruppen von Patienten mit gleichartiger genetischer Krankheitsursache zusammengeführt und ihre Daten detailliert studiert. Diese in der Fachsprache auch als Patientenkohorte bezeichneten Gruppen ermöglichen – neben einer genaueren Untersuchung der unterschiedlichen Krankheitsverläufe – auch die Identifizierung von klinischen Anzeichen, sogenannten Biomarkern, die beispielsweise das Fortschreiten der Krank-



Etwa 30.000 Menschen in Deutschland leiden unter einer erblichen Netzhauterkrankung. Einige der Erkrankten erblinden mit der Zeit völlig.

Forschung für seltene Erkrankungen



Seit 2003 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Netzwerke, die sich der Erforschung von Ursachen und der Entwicklung möglicher Therapieansätze bei seltenen Erkrankungen widmen. Für die Patienten und deren Familien hat diese Grundlagen- und Therapieforschung einen sehr hohen Stellenwert. Die vom BMBF 2016 im Rahmen der Förderrichtlinie „Forschung für seltene Erkrankungen“ positiv beschiedenen Forschungsverbände arbeiten zu spezifischen Erkrankungsgruppen wie zum Beispiel Dystonien, neuromuskulären Erkrankungen oder angeborenen Immundefekten. Zahlreiche universitäre und außeruniversitäre Forschungsinstitute arbeiten in diesen Verbänden zusammen, um übergreifende Forschungsfragen zu erörtern und ihre Ergebnisse einer breiten Öffentlichkeit vorzustellen. Hierbei unterstützt sie ein Koordinierungszentrum.

Mehr Informationen: www.research4rare.de

heit verlässlich anzeigen. „Diese Biomarker können in Zukunft dazu beitragen, den Therapieerfolg besser einzuschätzen. Sie lassen Rückschlüsse auf die Wirksamkeit, aber auch auf die Sicherheit einer Behandlung zu“, ergänzt Wissinger.

Die Patientenkohorte baut auf einem umfangreichen Register und einer Biobank in der Abteilung für Augenheilkunde der Universitätsklinik Tübingen auf. Diese bietet bereits seit Längerem eine Spezialprechstunde für erbliche Netzhauterkrankungen an. Für mehr als 9.000 der beteiligten Patientinnen und Patienten liegen neben detaillierten Beschreibungen des Krankheitsverlaufes auch gendiagnostische Ergebnisse vor – oder es sind DNA-Proben eingelagert, sodass die Untersuchungen kurzfristig durchgeführt werden können.

Standardisiertes Untersuchungsprotokoll entwickelt

Aufbauend auf den Daten der Patientenkohorte entwickelten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des HOPE-Projektes ein wissenschaftlich abgesichertes Untersuchungsprotokoll. Dieses ermöglicht die präzise Zuordnung der Erkrankten

zu bestimmten Patientengruppen. Das Protokoll umfasst neben einer molekulargenetischen Analyse des Erbguts unter anderem auch bildgebende und neuropsychologische Diagnoseverfahren. „Zukünftig kann dieses Untersuchungsprotokoll auch zur verlässlichen Verlaufskontrolle geplanter Therapiestudien eingesetzt werden“, ergänzt Dr. Nicole Weisschuh, eine Mitarbeiterin der Forschungsgruppe von Bernd Wissinger, die ebenfalls am HOPE-Projekt beteiligt war. „Eine Heilung der erblichen Netzhauterkrankungen ist heute zwar noch nicht möglich, aber es gibt bereits eine Reihe interessanter und innovativer Behandlungsansätze. Zum Teil befinden sich diese sogar bereits in der klinischen Erprobung.“

Studie zur gentherapeutischen Behandlung einer erblichen Netzhauterkrankung

Eine vielversprechende Möglichkeit, erbliche Netzhauterkrankungen zukünftig heilen zu können, ist die Gentherapie. Sie zielt darauf ab, die Funktion des defekten Gens wieder herzustellen. Dies geschieht beispielsweise, indem eine gesunde Kopie des Gens in die Netzhautzellen eingeschleust wird. Die erste gentherapeutische Studie zur Behandlung einer erblichen Netzhauterkrankung in Deutschland startete im November 2015. An ihr nehmen neun Patientinnen und Patienten teil, die über die Patientenkohorte des HOPE-Projektes ausgewählt wurden.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Bernd Wissinger
Molekulargenetisches Labor
Forschungsinstitut für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Straße 5-7
72076 Tübingen
Tel.: 07071 29-85032
E-Mail: wissinger@uni-tuebingen.de

Multiresistente Keime schnell und einfach nachweisen

In Krankenhäusern sind multiresistente Keime weltweit eine zunehmende Bedrohung. Die neue Technologie der Firma SpinDiag kann Patientinnen und Patienten innerhalb von 30 Minuten auf gefährliche Erreger testen und somit deren Ausbreitung verhindern.

Jedes Jahr infizieren sich mehr als eine halbe Million Menschen in deutschen Kliniken mit Krankenhauskeimen. Besonders gefährlich wird es für die Betroffenen, wenn sie sich mit multiresistenten Keimen anstecken, bei denen Antibiotika nicht mehr helfen. Allein in Europa sterben jährlich rund 25.000 Menschen an solchen Infektionen. Die Freiburger Firma SpinDiag hat ein Testgerät entwickelt, mit dem sich alle klinisch relevanten antibiotikaresistenten Bakterien gleich bei der Aufnahme ins Krankenhaus schnell und einfach nachweisen lassen. So soll verhindert werden, dass Risikopatienten die gefährlichen Keime verbreiten und damit andere Erkrankte gefährden.

Auch heute werden Patientinnen und Patienten im Krankenhaus bereits auf die Besiedelung mit anti-

biotikaresistenten Keimen getestet. Sie müssen dabei nicht selbst infiziert sein, können die Erreger aber etwa auf der Haut, im Mund oder in der Nase mit sich tragen. Dafür wird eine sogenannte Tupferprobe genommen und ins Labor geschickt. „Auf das Ergebnis muss der behandelnde Arzt bisher jedoch zwei bis drei Tage warten“, sagt Mark Keller, Produktvordstand und Mitgründer von SpinDiag. In dieser Zeit der Ungewissheit steht das Krankenhaus vor einem Dilemma: Es kann die Betroffenen entweder auf Verdacht teuer isolieren oder in einem normalen Zimmer unterbringen, wo sie mit anderen in Kontakt kommen und sich infizieren können. „Eine Isolierung aller Verdachtsfälle ist jedoch in vielen Kliniken logistisch nicht möglich“, erklärt Keller. Denn rund 40 Prozent der Neuaufnahmen im Krankenhaus gelten



Durch einen schnellen und unkomplizierten Test können Patientinnen und Patienten, die mit multiresistenten Keimen besiedelt sind, identifiziert und isoliert werden.

als potenzielle Träger von multiresistenten Keimen. Hierzu zählen etwa Menschen, die zuvor in anderen Kliniken behandelt wurden, die in landwirtschaftlichen Betrieben mit Tierhaltung arbeiten, oder auch Dialysepatientinnen und -patienten.

„Weltweit einzigartige Technologie“

Das neue Testgerät von SpinDiag verspricht ein Ende dieses Problems. Die Freiburger haben ein „Labor zum Mitnehmen“ entwickelt, das in einen Schuhkarton passen würde. „Mit unserem System kann die Analyse der Proben direkt vor Ort erfolgen. Das Ergebnis liegt innerhalb von 30 Minuten vor“, sagt Daniel Mark, Geschäftsführer und Mitgründer von SpinDiag. Das Pflegepersonal nimmt wie bisher eine Tupferprobe, muss diese aber für eine schnelle Isolationsentscheidung nicht mehr ins Labor schicken, sondern kann sie direkt selbst untersuchen. Im Analysegerät, das an einen CD-Spieler erinnert, werden alle Prozesse der Genanalyse, die normalerweise ein Labor übernimmt, automatisiert. So kann man direkt feststellen, ob in der Probe bestimmte Genabschnitte multiresistenter Keime vorhanden sind. „Damit es sich für den Einsatz im Klinikalltag eignet, muss unser Gerät einfach zu bedienen sein und der Test schnell erfolgen“, erklärt Mark. Wird einer der gefährlichen Erreger entdeckt, so kann der Betroffene sofort isoliert behandelt werden.

„Unsere patentierte Technologie ist weltweit einzigartig“, sagt Keller. „Es gibt zwar noch andere automatisierte Testsysteme, diese sind allerdings auf deutlich weniger Krankheitserreger beschränkt. Unser System kann dagegen sogar noch erweitert werden, sobald mehr Resistenzen auftreten.“ Für ihre Entwicklung haben die Freiburger bereits mehrere Preise erhalten – unter anderem den Health-i-Award von Techniker Krankenkasse und Handelsblatt sowie den HealthTech Cluster Award des Medizintechnikherstellers B. Braun.

Von der Erfindung bis zum Einsatz im Klinikalltag

Bis eine neue Technologie im Klinikalltag zum Einsatz kommt, ist es ein langer Weg. Die Entwicklung des SpinDiag-Systems wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2007 in verschiedenen Förderprogrammen unterstützt. Die Erfinder aus dem Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft haben sich anfangs auf die Entwicklung einer Plattform-Technologie konzentriert und hatten noch keine klare Vorstellung,

bei welcher Anwendung diese optimal genutzt werden kann. Hierfür hat die Teilnahme des Miterfinders Mark an der Innovationsakademie Biotechnologie im November 2013 einen entscheidenden Impuls geliefert. Zu diesem zweitägigen Kreativ-Event lädt das BMBF interessierte Forscherinnen und Forscher, erfahrene Wirtschaftsexperten und kreative Querdenker ein, um neue Produkt- und Geschäftsideen zu entwickeln. Dort knüpfte Mark Kontakt zu einem Unternehmensberater, mit dem er im anschließenden Sondierungsprojekt mögliche Einsatzszenarien für die Technologie auf ihre wirtschaftliche Attraktivität hin abklopfte. Am Ende stand die Idee des Schnelltests für gefährliche Krankenhauskeime. Diese war so überzeugend, dass das BMBF die weiteren Forschungs- und Entwicklungsarbeiten in einem Verbund der Hahn-Schickard-Gesellschaft mit der Universität Freiburg und drei Unternehmen mit rund 2,5 Millionen Euro fördert. Im Sommer 2017 wurde dann die SpinDiag GmbH ausgegründet, die die weitere Entwicklung und anschließende Vermarktung des Krankenhauskeim-Schnelltests übernimmt. Im nächsten Schritt muss die Firma nun den Nutzen ihrer Testplattform in ausgewählten Krankenhäusern belegen. Dann kann das neue System zugelassen werden. „Wir rechnen damit, dass wir frühestens Ende 2019 auf den Markt gehen können“, sagt Keller. In diesem Jahr hat das Team von SpinDiag bereits ein Startkapital von 1,6 Millionen Euro von drei Privatinvestoren erhalten. Für die Zulassung soll eine weitere Finanzierungsrunde geöffnet werden. Wenn die neue Technologie einmal den Durchbruch geschafft hat, so hoffen die Wissenschaftler, kann sie auch für den Nachweis anderer humaner Infektionskrankheiten zum Einsatz kommen.

Ansprechpartner:

Dr. Daniel Mark
SpinDiag GmbH
Engesserstraße 4
79108 Freiburg
Tel.: 0761 203-73246
E-Mail: Daniel.Mark@spindiag.de

Neues aus den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

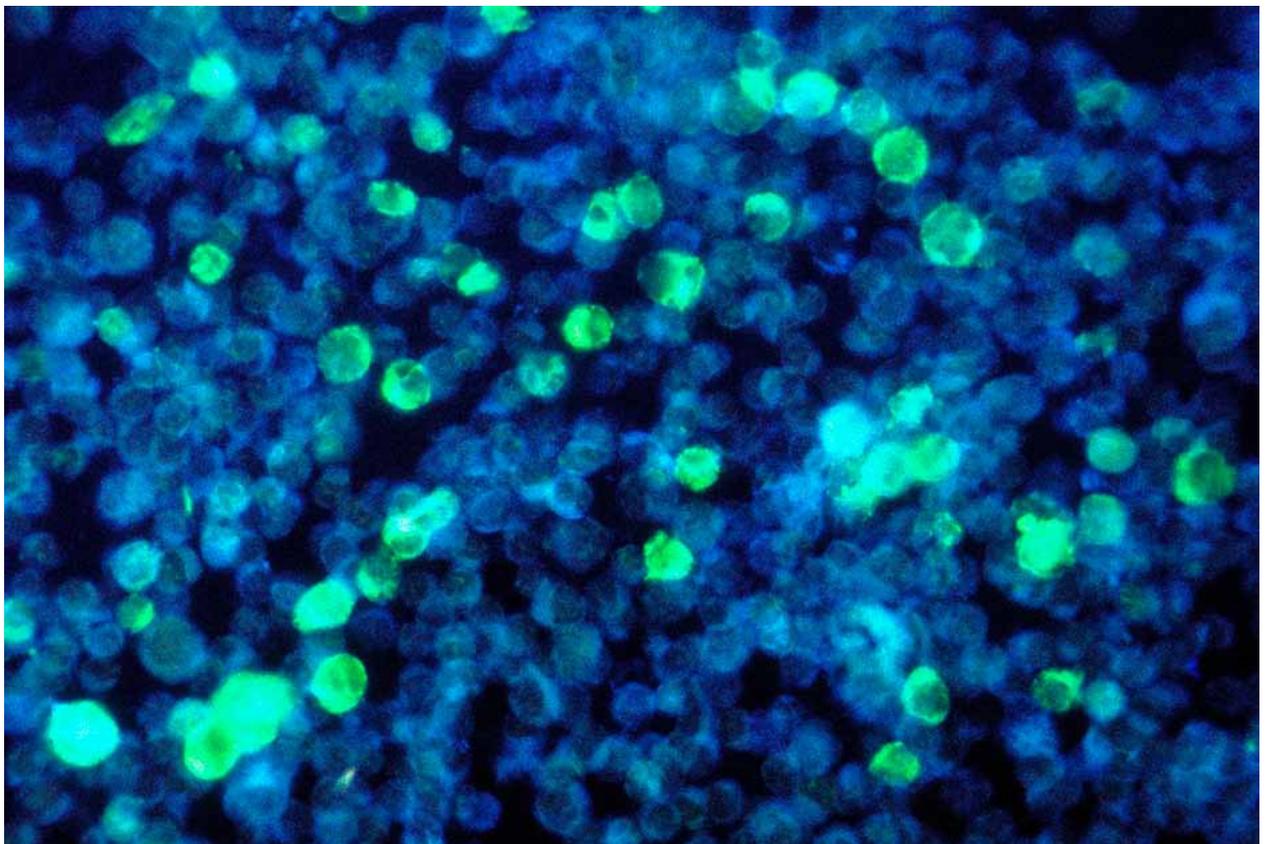
Epstein-Barr-Virus: Von harmlos bis folgenschwer



DZIF-Wissenschaftler ergründen die Ursachen schwerwiegender Verläufe des Pfeifferschen Drüsenfiebers und suchen nach den „Risikomarkern“. Darüber hinaus wird der Zusammenhang zwischen dem Krankheitserreger – dem Epstein-Barr-Virus – und Krebs untersucht.

Mehr als 90 Prozent der Menschen infizieren sich im Laufe des Lebens mit dem Epstein-Barr-Virus, kurz EBV genannt. Die Infektion erfolgt in der Regel im jungen Kindesalter, verläuft dann meist ohne Symptome und bleibt bei den meisten Menschen folgenlos. Besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kann sich die frische Infektion jedoch als sogenann-

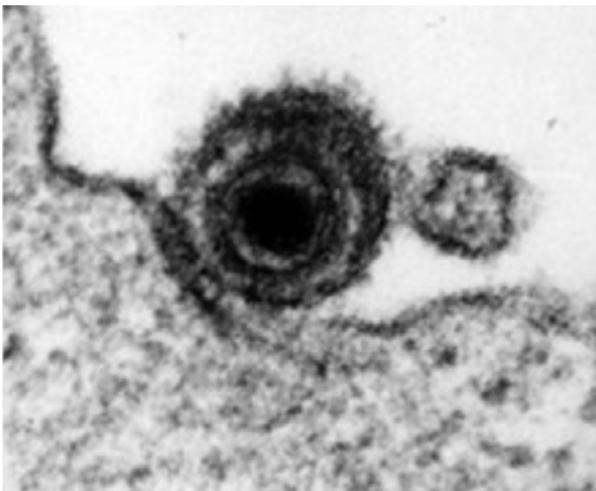
tes Pfeiffersches Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose) äußern. Das Pfeiffersche Drüsenfieber geht typischerweise mit Fieber, Müdigkeit, Halsschmerzen und geschwollenen Lymphknoten einher, verläuft aber meist harmlos und heilt in der Regel rasch aus. Bei einigen Erkrankten zeigen sich jedoch lebensbedrohliche Komplikationen, wie Atemnot, Milz-



Das Epstein-Barr-Virus, hier in Leukämiezellen grün angefärbt

riss oder Blutzellmangel, oder außerordentlich langwierige Verläufe, zum Beispiel mit chronischem Müdigkeitssyndrom. Auch scheint in der Folge eines Pfeifferschen Drüsenfiebers das Risiko für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose oder eines Hodgkin-Lymphoms erhöht zu sein.

„In einigen Fällen können bestimmte angeborene Immundefekte als Ursache für ungewöhnliche Verläufe der Infektion identifiziert werden, in den meisten Fällen bleiben die Ursachen jedoch unbekannt“, erklärt Professorin Uta Behrends von der Technischen Universität München. Die Kinderärztin möchte diesen Ursachen auf den Grund gehen. Im DZIF koordiniert sie daher die umfassende IMMUC-Forschungsstudie, in der die Risikoparameter für schwere oder besonders langwierige Verläufe identifiziert und damit auch die Behandlungsmöglichkeiten verbessert werden sollen.



Das elektronenmikroskopische Bild zeigt das Epstein-Barr-Virus. Der typische Aufbau des 170 µm großen Virus besteht aus Virushülle, Tegument und Capsid, welches die DNA umschließt (von außen nach innen).

IMMUC-Studie erfolgreich gestartet

Die Studie unter dem Kürzel IMMUC (Studie zur infektiösen Mononukleose in München) wurde 2016 als Pilotprojekt gestartet; sie bindet zwölf DZIF-Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Schwerpunkten sowie zahlreiche Münchner Kinderarztpraxen und -kliniken ein und ist damit weltweit einzigartig. 50 junge Patientinnen und Patienten mit frisch diagnostiziertem Pfeifferschen Drüsenfieber beteiligten sich an dem Pilotprojekt, das vor Kurzem abgeschlossen wurde. Sie kamen aus mehr als 20 Gesundheitseinrichtungen in der Region München. Alle Teilneh-



Prof. Uta Behrends, TU München

menden wurden zu vier verschiedenen Zeitpunkten bis sechs Monate nach Erkrankungsbeginn mit hochmodernen virologischen und immunologischen Tests untersucht und individuell zu ihrem Erkrankungsverlauf beraten.

Vom Pilotprojekt zur Studie

Dank des erfolgreichen Verlaufs des Pilotprojekts wurde kürzlich die volle IMMUC-Studie mit weiteren 150 Erkrankten gestartet, sodass insgesamt Ergebnisse von 200 Patientinnen und Patienten erwartet werden dürfen. Im Rahmen dieser großen IMMUC-Gesamtstudie erfolgt eine umfassende Suche nach neuen Ansatzpunkten für die Diagnose, Verlaufskontrolle, Therapie und Prävention von EBV-Erkrankungen.

In drei Jahren werden die Ergebnisse aller beteiligten Forschergruppen an der Technischen Universität München, der Ludwig-Maximilians-Universität München, dem Helmholtz Zentrum München, dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Centrum für Chronische Immundefizienz in Freiburg vorliegen und statistisch ausgewertet sein. Gleichzeitig werden in der Studie Laborverfahren für den Gebrauch in der klinischen Routinediagnostik weiterentwickelt.

„Wir erwarten, dass wir mit den Daten dieser Studie und den Tools, die wir entwickeln, viele Fragen zum unterschiedlichen Verlauf von EBV-Infektionen



Prof. Henri-Jaques Delecluse, DKFZ

beantworten können“, erklärt Behrends. Zusätzlich zur IMMUC-Studie widmen sich die Forscher auch anderen gut- und bösartigen EBV-assoziierten Erkrankungen sowie der Weiterentwicklung der EBV-spezifischen Zelltherapie und eines schützenden Impfstoffs.

EBV-Infektionen und Krebsgefahr

Der Ruf nach einem Impfstoff gegen EBV wird lauter, seit am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am DZIF die krebstreibende Wirkung des Virus genauer entschlüsselt wurde. Die Heidelberger Wissenschaftler zeigten erstmals, dass ein bestimmter Proteinbestandteil des EBV die Krebsentstehung antreibt. „Alle bislang untersuchten Tumoviren des Menschen lösen Krebs auf eine völlig andere Art und Weise aus“, erklärt Professor Henri-Jaques Delecluse, DZIF-Wissenschaftler am DKFZ und Leiter verschiedener Forschungsprojekte zur krebserregenden Wirkung des EBV. In der Regel müsse Erbmaterial des Virus dauerhaft in der infizierten Zelle vorliegen, sodass Virusgene abgelesen werden, die dann die Krebsentstehung fördern.

Wie viele Tumoren auf das Konto von EBV gehen, ist derzeit noch offen. Delecluse und seine Kollegen befürchten, dass manche Krebserkrankungen bisher nicht mit EBV in Verbindung gebracht wurden, weil das virale Erbgut nicht zu finden war. Die Wissenschaftler fordern nun die schnelle Entwicklung

einer Schutzimpfung gegen EBV. „Bereits die erste Infektion“, so betont Delecluse, „stellt ein Krebsrisiko dar.“ Prototypen eines solchen Impfstoffs haben Delecluse und sein Kollege Professor Wolfgang Hammer-schmidt, ebenfalls DZIF-Wissenschaftler, vor einigen Jahren auf der Basis sogenannter „virusähnlicher Partikel“, kurz VLPs, entwickelt. Diese leeren Kapseln aus Virusproteinen enthalten kein Erbgut, gaukeln aber dem Immunsystem eine EBV-Infektion vor.

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)



Im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) entwickeln bundesweit mehr als 500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 35 Institutionen gemeinsam neue Ansätze zur Vorbeugung, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten. Das DZIF ist eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG), die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung zur Bekämpfung der wichtigsten Volkskrankheiten ins Leben gerufen wurden. Mehr Informationen finden Sie unter www.dzif.de.

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Uta Behrends
IMMUC-Studie
Kinderklinik der Technischen Universität München
und
Abteilung Genvektoren am Helmholtz Zentrum
München
Tel.: 089 3068-3412 oder -2793
E-Mail: Uta.Behrends@mri.tum.de

Prof. Dr. Dr. Henri Jacques Delecluse
Pathogenese infektionsbedingter Tumoren
DKFZ
Tel.: 06221 424870
E-Mail: h.delecluse@dkfz.de

Pressekontakt:

DZIF-Pressestelle
Karola Neubert und Janna Schmidt
Tel.: 05138 6181-1170 oder -1154
E-Mail: presse@dzif.de

Frühzeichen von Alzheimer im Nervenwasser



Ein Eiweißstoff im Nervenwasser könnte helfen, Immunreaktionen des Gehirns frühzeitig zu erkennen.

In Deutschland leben mehr als 1,5 Millionen Menschen mit einer Demenz. Viele von ihnen sind von Alzheimer betroffen. Diese neurodegenerative Erkrankung schädigt Zellen des Gehirns und lässt sie nach und nach absterben – ein schleichender Vorgang, der über Jahre unbemerkt bleiben kann. Ursache dafür ist die enorme Anpassungsfähigkeit des menschlichen Gehirns: Es kann den Verlust von Nervenzellen in einem gewissen Maße ausgleichen. Erst wenn solche Ausfälle überhandnehmen, machen sich Gedächtnisprobleme oder andere Auffälligkeiten bemerkbar, die für Alzheimer typisch sind. Gehen die Betroffenen dann zum Arzt, hat die Erkrankung bereits umfangreiche Zerstörungen angerichtet. „Alz-



Schon im Anfangsstadium einer Alzheimer-Erkrankung wird das Immunsystem des Gehirns aktiv.

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE)



Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE) erforscht die Ursachen von Störungen des Nervensystems und entwickelt Strategien zur Prävention, Therapie und Pflege. Es bündelt exzellente, über Deutschland verteilte Expertise innerhalb einer einzigen Forschungseinrichtung und umfasst die neun Standorte Berlin, Bonn, Dresden, Göttingen, Magdeburg, München, Rostock/Greifswald, Tübingen und Witten. Das DZNE kooperiert eng mit Universitäten, deren Kliniken und außeruniversitären Einrichtungen. Es ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren und gleichzeitig eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zur Bekämpfung der wichtigsten Volkskrankheiten eingerichtet wurden. Das Zentrum wird vom BMBF und Bundesländern gefördert, in denen die Standorte des DZNE angesiedelt sind. Weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.dzne.de und auf Facebook unter www.dzne.de/facebook.

heimer wird viel zu spät erkannt, um noch eine effiziente Therapie zu ermöglichen. Wir benötigen dringend eine zuverlässige Frühdiagnostik“, sagt Prof. Dr. Christian Haass vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in München. „Zwar ist Alzheimer bislang nicht heilbar. Aber eine Diagnose und Behandlung im Anfangsstadium würde die Chancen verbessern, auf die Erkrankung effektiver und insbesondere frühzeitiger einzuwirken, als es bislang möglich ist.“

Spuren im Nervenwasser

Eine Analyse des Nervenwassers könnte dafür möglicherweise wichtige Hinweise liefern. In dieser Körperflüssigkeit – sie umspült Gehirn und Rückenmark und kann über einen Einstich im Bereich der Lendenwirbel entnommen werden – entdeckte Haass gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen nun Vorboten einer Alzheimer-Erkrankung. An der Studie war auch eine Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Michael Ewers vom Institut für Schlaganfall und Demenzforschung (ISD) am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) beteiligt.

Die Untersuchungen fanden im Rahmen einer internationalen Forschungsinitiative statt: dem Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). In deren Fokus steht die vererbte, auch „familiär“ genannte Form der Alzheimer-Erkrankung. Davon betroffene Personen weisen in ihrem Erbgut bestimmte Gendefekte auf, die eine Alzheimer-Demenz früher oder später auslösen. Im Allgemeinen geschieht dies zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. „In einzelnen Familien lässt sich der Zeitpunkt sehr genau vorher-sagen. Denn erfahrungsgemäß treten die Symptome in ähnlichem Alter auf wie bei bereits erkrankten Verwandten“, so Haass.

Die Münchner Forschenden untersuchten rund 130 Personen mit einer erblichen Veranlagung für Alzheimer. Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Mehrheit keine Anzeichen einer Demenz oder allenfalls geringe kognitive Beeinträchtigungen. Doch im Nervenwasser gab es Auffälligkeiten: Bereits rund fünf Jahre vor dem erwarteten Ausbruch von Alzheimer-Symptomen stieg der Pegel des Eiweißstoffes TREM2.

Auffällige Immunreaktion

Dieses Protein wird von Fresszellen des Gehirns abgesondert: den „Mikroglia“. Sie zählen zum Immunsystem und tragen dazu bei, das Gehirn funktionsfähig zu halten – zum Beispiel, indem sie zelluläre Abfallprodukte aus dem Weg räumen. „In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass die Alzheimer-Erkrankung mit einer Entzündung des Gehirns einhergeht, welche die Nervenzellen beschädigt und somit die Krankheitsentwicklung beeinflusst. Unsere Ergebnisse belegen, dass solche Immunreaktionen bereits im Frühstadium einsetzen“, erläutert Haass. Der erhöhte TREM2-Pegel deute darauf hin, dass bei der erblichen Alzheimer-Variante die Fresszellen des Gehirns aktiv werden, lange bevor die Erkrankung offensichtlich wird. Außerdem fanden Haass und sein Team heraus, dass auch bei Menschen, die an der weitaus häufigeren „sporadisch“ genannten Form der Alzheimer-Demenz erkranken, die Konzentration des TREM2-Proteins zu einem sehr frühen Zeitpunkt ansteigt.

Möglicher Biomarker

Ansichts dessen sieht Haass in der Erfassung des TREM2-Werts breites Potenzial für Anwendungen. Die Konzentration des Eiweißstoffes könnte demnach ein „Biomarker“ sein – eine Messgröße, die Aus-

kunft darüber gibt, ob im Gehirn Immunreaktionen stattfinden. „Der TREM2-Wert ist ein Marker für den Aktivierungszustand der Mikroglia. Informationen darüber könnten in die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung einfließen“, so der Neurowissenschaftler. Vor allem aber könnte der TREM2-Wert als therapeutischer Marker geeignet sein. Haass: „Anhand der TREM2-Konzentration lässt sich möglicherweise die Entwicklung von Immunreaktionen überwachen und daran wiederum ablesen, ob eine Behandlung anschlägt oder nicht.“

Ansatzpunkt für künftige Medikamente

Möglichkeiten für die Therapie sieht der DZNE-Forscher auch in der Reaktion der Mikroglia. Es gebe Hinweise dafür, dass diese Immunreaktion den Verlauf der Erkrankung bremsen kann – im Zuge der Erkrankung jedoch nachlässt. Haass: „Wir arbeiten daher an Wirkstoffen, um die Aktivität der Fresszellen zu erhöhen. Denn sie attackieren schädliche Proteine, die sich bei einer Alzheimer-Erkrankung rund um die Nervenzellen ansammeln.“

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Christian Haass
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Feodor-Lynen-Straße 17
81377 München
Tel.: 089 4400-46550
E-Mail: christian.haass@dzne.de

Pressekontakt:

Dr. Marcus Neitzert
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Stabsstelle Kommunikation
Sigmund-Freud-Straße 27
53127 Bonn
Tel.: 0228 43302-267
E-Mail: marcus.neitzert@dzne.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

November 2017

Text/Autorinnen und Autoren

DLR Projektträger
Gesundheitsforschung
Ursula Porwol (Koordination Fachkommunikation)
Dr. Caroline Steingen, 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: Britta.Sommersberg@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; KatelynK/iStock: Titel, S. 4;
kazakovmaksim/Thinkstock: Titel, S. 1 unten; Luchschen/
Thinkstock: S. 1 oben; Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg, Medizinische Klinik: S. 2; Wavebreakmedia Ltd/
Thinkstock: S. 6; Katarzyna Bialasiewicz/Thinkstock: S. 8 oben;
CDC/Dr. Paul M. Feorino: S. 8 unten; TUM/Uta Behrends:
S. 9 oben; DKFZ/H.-J. Delecluse: S. 9 unten; DKFZ/Jutta Jung:
S. 10; DZNE: S. 11