

Neue Strategien zur Bekämpfung von Erbkrankheiten

Bakterien schleusen DNA in menschliche Zellen ein

Bakterielle Krankheitserreger können genetische Informationen in Form von DNA in menschliche Wirtszellen übertragen. Am Beispiel des Bakteriums *Bartonella* konnten Forscher des Biozentrums der Universität Basel dies jetzt erstmals nachweisen. Der zugrunde liegende Mechanismus des DNA-Transfers liefert mögliche Ansatzpunkte für Gentherapien und neue Strategien zur Bekämpfung von Erbkrankheiten. Die Ergebnisse der Forschungsgruppe von Prof. Christoph Dehio sind jetzt im US-Journal PNAS veröffentlicht.

Das Bakterium *Bartonella* überträgt mithilfe einer molekularen Injektionsnadel („Typ-IV-Sekretionssystem“) einen Cocktail bakterieller Proteine in menschliche Zellen, was diesem Erreger die Auslösung chronischer Infektionen ermöglicht. Die Forschungsgruppe von Christoph Dehio am Biozentrum konnte nun nachweisen, dass die Injektionsnadel auch DNA übertragen kann, ähnlich wie dies für den Gentransfer zwischen Bakterien (konjugativer DNA-Transfer) bekannt ist. Darüber hinaus ist es den Forschenden gelungen, durch genetische Veränderungen gezielt die Größe, Sequenz und Anzahl der übertragenen DNA-Moleküle zu verändern.

Dauerhafte Ausprägung der übertragenen DNA

Die durch die Injektionsnadel übertragene DNA kann in der menschlichen Wirtszelle in das Genom im Zellkern eingebaut werden. Diesen natürlichen DNA-Transferprozess könnte man sich zunutze machen, um gezielt bestimmte genetische Informationen mittels Bakterien in menschliche Zellen einzuschleusen und dauerhaft auszuprägen. Die eingebrachte DNA könnte

bestehende defekte DNA-Abschnitte im genetischen Material der Zelle ersetzen und so neue Ansätze für Gentherapien liefern.

Neuer Ansatz für Gentherapie

Der Nachweis des bakteriellen DNA-Transports in menschliche Zellen und die Möglichkeit, Menge und Größe der DNA-Moleküle zu steuern, ist bislang einmalig. Im Unterschied zu Viren, die nur relativ kurze DNA-Abschnitte in menschliche Wirtszellen einbringen können, ist die Größe der durch Bakterien transferierten DNA nicht limitiert. Daher stellen die vorliegenden Forschungsergebnisse einen enormen Vorteil für mögliche therapeutische Eingriffe dar. „Es ist denkbar, einen bakteriellen Erreger, der normalerweise Infektionen auslöst, so zu verändern, dass er sich für eine Gentherapie beim Menschen einsetzen lässt. Dies wäre im Hinblick auf verschiedenste Gendefekte ein vielversprechender Therapieansatz“, so Dehio.

Originalbeitrag

Gunnar Schröder, Ralf Schuelein, Maxime Quebatte und Christoph Dehio
Conjugative DNA-transfer into human cells by the VirB/VirD4 type IV secretion system of the bacterial pathogen *Bartonella henselae*
PNAS August 15, 2011, doi: 10.1073/pnas.1019074108

Quelle: Uni Basel

Maßgeschneiderte Implantate

Krebspatient lebt mit neuer Luftröhre aus Stammzellen



Ein Krebspatient, der im Juni eine maßgeschneiderte Luftröhre erhalten hatte, lebt wieder ein weitgehend normales Leben. Der 36-Jährige hatte an einem fortgeschrittenen Speiseröhrentumor gelitten, der trotz intensiver Strahlentherapie auf Golfballgröße angewachsen war und zunehmend die Luftröhre blockierte. Eine Transplantation war die letzte Option, berichtete das Chirurgenteam des Karolinska Universitätskrankenhauses in Stockholm im Fachjournal „Lancet“. Da kein passendes Spen-

derorgan zur Verfügung stand, formten die schwedischen Mediziner ein synthetisches Luftröhrengerüst, bestückten es mit Stammzellen des Patienten und ließen das Produkt in einem speziellen Bioreaktor 36 Stunden lang heranwachsen. Dieses Labororgan verpflanzten sie dann nach Entfernung des Tumors in einer zwölfstündigen Operation. Die Prozedur sei erstmals in der Medizingeschichte geglückt, hatte das Karolinska-Institut (KI) mitgeteilt. Der Mann sei nach einem Monat im Krankenhaus und einem Monat Rehabilitation nach Hause entlassen worden, berichtete das britisch-schwedische Team um Paolo Macchiarini. Unter seiner Leitung waren zuvor anderen Patienten bereits Luftröhren toter Spender verpflanzt worden, die von Spenderzellen befreit und mit patienteneigenen Stammzellen besiedelt worden waren. Die Besiedelung mit eigenen Stammzellen soll verhindern, dass das Organ vom Immunsystem abgestoßen wird. Mit dieser Technik des „Tissue Engineering“ (Gewebezüchtung) hoffen Forscher, neue Behandlungsmöglich-

keiten zu eröffnen. Insbesondere für Patienten im Kindesalter könne dies ein großer Vorteil sein, betonen die Mediziner, da für sie kaum Spenderluftröhren zur Verfügung stünden.

Erst kürzlich sei einem zweiten Krebspatienten, einem 30 Jahre alten US-Amerikaner, eine mit Stammzellen besiedelte künstliche Luftröhre eingepflanzt worden, berichtet das Team in „Lancet“. Die Röhre sei diesmal aus speziellen Nanofasern gefertigt und der Ansatz so weiter verfeinert worden.

In einem Begleitkommentar geben Mediziner aus Boston zu bedenken, dass sich in den kommenden Jahren erst noch der langfristige Erfolg der maßgeschneiderten Implantate zeigen müsse. Erst dann dürfe eine breitere klinische Anwendung beginnen, fordern Harald Ott vom Massachusetts General Hospital und Douglas Mathisen von der Harvard Medical School. Die Suche nach dem idealen Material und den idealen Bedingungen laufe weiter.

Quelle: dpa

Studie zur Asthmatherapie

Magenbakterium könnte vor Asthma schützen

Eine Infektion mit dem Magenbakterium *Helicobacter pylori* kann laut einer Studie möglicherweise vor allergischem Asthma schützen.

Der Mainzer Allergologe Christian Taube hatte gemeinsam mit Immunologen der Universität Zürich erforscht, wie sich eine *Helicobacter*-Infektion bei Mäusen auswirkt. Die Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift „Journal of Clinical Investigation“ erschienen. Allergiebedingtes Asthma ist in Industrie-



nationen seit Jahrzehnten auf dem Vormarsch und nimmt inzwischen geradezu epidemische Ausmaße an, erklärte Taube von der Universität Mainz. Die Gründe sind vielfältig: Luftverschmutzung, Rauchen, Antibiotikaeinsatz und die Hygiene-Hypothese. Diese besagt, dass die gründliche moderne Hygiene zu einem Mangel an infektiösen Reizen geführt hat, welche für

die Reifung des Immunsystems wichtig seien. Die Zunahme der Asthmaerkrankungen könnte möglicherweise auf das gezielte Ausmerzen von *Helicobacter pylori* zurückzuführen sein, meint Taube. Eine *Helicobacter*-Infektion ist häufig ohne Symptome, kann aber nach Angaben der Ärzte unter gewissen Voraussetzungen Gastritis, Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre und Magenkrebs auslösen. Daher wird der „Magenteufel“ oft prophylaktisch mit Antibiotika ausgerottet, selbst wenn keine Beschwerden vorliegen. Schätzungen zufolge ist rund die Hälfte aller Menschen weltweit von *Helicobacter pylori* befallen.

Infizierten die Forscher bei ihrer Studie Mäuse im Alter von wenigen Tagen, entwickelten die Tiere eine Immunität gegenüber dem Bakterium und reagierten selbst auf starke, Asthma auslösende Allergene nicht oder nur geringfügig. Wurden die Mäuse erst im fortgeschrittenen Alter infiziert, entwickelten sie einen weitaus schwächeren Schutz. Je mehr die Ärzte über diesen Mechanismus erführen, umso besser ließe sich ein Schutz wie etwa eine Impfung entwickeln, sagte Taube. „Davon sind wir aber noch weit entfernt.“

Quelle: dpa

Studie zur Schmerztherapie

Opioide können das Schmerzgedächtnis löschen

Eine im Fachmagazin „Science“ veröffentlichte Studie zeigt: Opioide löschen das Schmerzgedächtnis im Rückenmark dauerhaft.

Ein Forscherteam der MedUni Wien an der Abteilung für Neurophysiologie (Zentrum für Hirnforschung) hat eine bisher unbekannte Wirkung von Opioiden entdeckt: Die jetzt im Top-Magazin „Science“ veröffentlichte Studie unter der Leitung von Ruth Drdla-Schutting und Jürgen Sandkühler zeigt, dass Opioide nicht nur Schmerzen vorübergehend lindern, sondern bei entsprechender Dosierung eine Gedächtnisspur für Schmerz im Rückenmark löschen und damit eine wichtige Ursache für chronische Schmerzen beseitigen können.

Service: Science

„Erasure of a Spinal Memory Trace of Pain by a Brief, High-Dose Opioid Administration.“ Ruth Drdla-Schutting, Justus Benrath, Gabriele Wunderbaldinger, Jürgen Sandkühler. SCIENCE, Vol. 335 no. 6065 pp. 235-238 DOI: 10.1126/science.1211726

Quelle: Medizinische Universität Wien, Universitätsmedizin Mannheim

Diagnose mit dem mChip

Neuer Bluttest revolutioniert Krankheitsdiagnose

Ein billiger und tragbarer Bluttest könnte auch in entlegenen Regionen der Durchbruch bei der Diagnose von Infektionen sein. Der sogenannte mChip ist ungefähr so groß wie eine Kreditkarte und kann Infektionen innerhalb von wenigen Minuten diagnostizieren, berichtet Nature Medicine <http://nature.com/nm>. Erste Versuche mit Krankheiten wie HIV und Syphilis erbrachten laut dem Team um Samuel Sia von der Columbia University <http://columbia.edu> eine fast 100-prozentige Präzision.

Kosten liegen bei einem Dollar

Die für den Test vorgesehenen Kosten liegen bei einem Dollar. Damit wäre er viel billiger als die derzeit in Laboren eingesetzten Verfahren. Die Plastikarte enthält zehn Erkennungsbereiche und kann mit einem Tropfen Blut Tests für mehrere Krankheiten durchführen.

Die Ergebnisse sind entweder mit dem freien Auge oder mit einem kostengünstigen Anzeiger erkennbar. Laut Sia war das Ziel des Projekts, eine ganze Reihe diagnostischer Tests für Menschen auf der ganzen Welt zugänglich zu machen. Damit entfällt gerade in abgelegenen Gebieten der Umstand, für die

Blutentnahme ins Krankenhaus zu kommen und tagelang auf die Ergebnisse zu warten.

In Kigali lag die Genauigkeit des Prototyps bei Versuchen mit HIV bei 95 Prozent, bei Syphilis bei 76 Prozent. Einem BBC-Bericht nach hoffen die Wissenschaftler, dass der mChip vor allem Tests bei sexuell übertragbaren Krankheiten schwangerer Frauen, vor allem in Afrika, eine Erleichterung schafft. Eine Version der Karte wurde als Test für Prostatakrebs ausgerichtet.

Quelle: Nature Medicine, Columbia University



Genanalyse kann helfen

Versteckte Bakterien aufspüren

Bisher galt das Anlegen einer Bakterienkultur als einfachste Methode, um eine bakterielle Infektion nachzuweisen. Was aber tun, wenn in der Kultur keine Bakterien wachsen, der Patient jedoch ganz offensichtlich an einer bakteriellen Infektion leidet? Eine Genanalyse kann in diesen Fällen helfen, hat UZH-Mediziner Guido Bloemberg herausgefunden.

Schon manch ein Arzt sah sich mit folgender Situation konfrontiert: Der Patient weist Symptome einer bakteriellen Infektion auf, die angelegte Bakterienkultur ist jedoch negativ, das heißt, von der entnommenen Probe lassen sich keine krankmachenden Bakterien im Nährmedium vermehren. Was tun? Ohne den genauen Erreger zu kennen, verschreibt der Arzt ein Breitband-Antibiotikum in der Hoffnung, dieses wirke auch gegen das vermutete Bakterium.

Oft geht dies gut, doch die Sache hat Nachteile. Da der Arzt den genauen Erreger nicht kennt, wählt er unter Umständen nicht das genau passende Antibiotikum oder wendet es nicht genügend lange an, sodass der Patient nicht richtig gesund wird. Die Bakterienkultur, die bisher als beste Methode für den Nachweis einer bakteriellen Infektion galt, versagt offenbar in vielen Fällen. Seit einigen Jahren steht ein anderes Instrument zur Verfügung, um eine bakterielle Infektion zu diagnostizieren: die „16S rRNA Gen PCR Analyse“.

Klinisch relevant

Guido Bloemberg, Leiter der Molekularen Diagnostik am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich, hat

die Tauglichkeit dieser Methode mit derjenigen der Bakterienkultur verglichen. Gleichzeitig hat er zeigen können, dass die 16S rRNA Gen PCR Analyse in den Fällen einer negativen Bakterienkultur zusätzliche Informationen über die Infektion des Patienten liefern kann. Die Resultate seiner Studie sind für die Arbeit in der Klinik bedeutsam und wurden in der Fachzeitschrift „Clinical Infectious Diseases“ veröffentlicht.

Quelle: UZH News, das Onlinemagazin der Universität Zürich, 25.11.2011



362 Euro für Medikamente pro Kassenpatient

Verbrauch von Medikamenten 2011 stabil



Die niedergelassenen Ärzte hätten ihren gesetzlich versicherten Patienten in den ersten drei Quartalen Arzneimittel im Wert von mehr als 25 Milliarden Euro verordnet, teilte jetzt die Techniker Krankenkasse (TK) mit. Im Vergleich zum Vorjahreszeitraum bedeute das praktisch keine Veränderung. Zugleich seien jedoch die Rabatte für die Krankenkassen spürbar angestiegen. „Die Zahlen zeigen, dass die Maßnahmen wirken, die der Gesetzgeber ergriffen hat, um die Ausgaben für Medikamente im Griff zu behalten“, sagte Thomas Widmann von der TK. „Das ist nach Jahren mit sehr hohen Steigerungsraten eine wichtige Atempause für die Krankenkassen.“ Im Bundesdurchschnitt entfielen den Angaben zufolge auf jeden Versicherten mehr als sieben Arzneimittelpackungen im Wert von fast 362 Euro. Die regionalen Unterschiede in der Verordnungspraxis sind erheblich: Am teuersten verschrieben die Ärzte in Mecklenburg-Vorpommern mit einem Wert von rund 457 Euro je Versicherten (26 Prozent mehr als im bundesweiten Mittel), während Westfalen-Lippe mit knapp 327 Euro den niedrigsten Pro-Kopf-Wert aufweist und den Bundesdurchschnitt damit um fast zehn Prozent unterschreitet.

Quelle: Klartext der BZÄK

Krebsforschung

Nanofähre zur Behandlung von Krebs?

Seit einigen Jahren setzen Krebsforscher große Hoffnung auf sogenannte Nanofähren. Dies sind winzige Kügelchen, die Wirkstoffe gegen Krebs im Körper gezielt zu Krebszellen transportieren und diese abtöten. Die Idee ist bestechend: Diese Nanofähren könnten wie eine Präzisionswaffe eingesetzt werden und so die Nebenwirkungen von Chemotherapien entscheidend verringern.

Derzeit werden solche Nanofähren in klinischen Studien untersucht. Aber noch sind verschiedene Probleme zu lösen: Einige der bisher untersuchten Nanofähren sind zu wenig stabil und setzen ihre Ladung zu früh frei. Andere sind zu wenig spezifisch, das heißt, sie binden sich auch an gesunde Zellen und zerstören diese, was zu Nebenwirkungen führt. Wieder andere werden vom Immunsystem des Patienten als „Fremdkörper“ erkannt und vernichtet, bevor sie die Krebszellen erreichen. Nun hat ein Forscherteam der Universität von New Mexiko in Albuquerque eine neue Nanofähre namens „Protocell“ entwickelt, die diese Hürden überwindet und zudem den Vorteil hat, dass sie mehrere verschiedene Wirkstoffe gleichzeitig transportieren kann. Das ist ein wichtiger Fortschritt, da bei einer Krebstherapie heute meist mehrere Wirkstoffe gleichzeitig eingesetzt werden.

In ersten Tests arbeitete die neue Nanofähre sehr präzise: Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nanofähre an eine Krebszelle andockte, war 10.000-mal höher als die Bindung an eine gesunde Zelle. Auch die Effizienz beeindruckte: Eine einzige Nanofähre reichte aus, um eine Krebszelle abzutöten. Vorerst liefen alle Tests im Reagenzglas ab. Versuche an Mäusen müssen nun zeigen, ob die Methode im lebenden Organismus ähnlich gut funktioniert.

Quelle: Nature Materials, Band 10, Seite 389, Bild: Jeff Brinker/www.interpharma.ch