

Forschung an der Medizinischen Fakultät der Universität Genf

Jacques Philippe

Département Médecine interne, Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, Hôpitaux Universitaires de Genève

Eine altbekannte Substanz sorgt für Überraschung

Atherosklerose tötet häufiger als Krebs: Durch Infarkte und zerebrovaskuläre Insulte ist die Atherosklerose für fast 40% der Todesfälle in unseren industrialisierten Ländern verantwortlich. Sie wird in erster Linie durch arterielle Hypertonie, erhöhtes Cholesterin, Diabetes, Übergewicht, Bewegungsmangel sowie Tabak verursacht und hat eine Verdickung und einen Elastizitätsverlust der Arterienwände mit Fettablagerungen zur Folge. Dieser degenerative Prozess wird durch entzündliche Reaktionen markiert, die von Abwehrzellen, in erster Linie Makrophagen und T-Lymphozyten, hervorgerufen werden. Diese Zellen versuchen, das Gefäss zu reparieren. Die exzessive Entzündungsreaktion zieht eine Zellproliferation nach sich, was mit der Zeit zu einer Verstopfung der Arterie führt.

In den letzten Jahren hat man festgestellt, dass bestimmte cholesterinsenkende Medikamente auch entzündungshemmend wirken; sie haben gleichsam einen beruhigenden Einfluss auf die überaktiven Abwehrzellen. Hierzu müssen sie sich zunächst an die Zelloberfläche der Entzündungszellen binden und diesen den Befehl zur Drosselung ihrer Aktivität geben. Daraus resultiert eine Verminderung der Entzündung und damit auch der Atherosklerose.

Überraschenderweise zeigte es sich, dass THC (Delta-9-Tetrahydrocannabinol), Hauptbestandteil von Cannabis, durch Bindung an die CB2-Rezeptoren eine antiinflammatorische Wirkung ausübt. Nun hat man festgestellt, dass die Entzündungszellen, die in den atherosklerotischen Plaques zu finden sind, diese CB2-Rezeptoren exprimieren, womit potentiell die Möglichkeit einer entzündungshemmenden Wirkung mit einer entsprechenden Verminderung der Atherogenese gegeben ist. Diese Frage wurde durch die Gruppe von *Prof. Dr. med. François Mach* an genetisch veränderten Mäusen mit starker Atherosklerose überprüft. Während sich das Ausmass der Atherosklerose bei den unbehandelten Mäusen verdoppelte, nahm es bei den mit THC behandelten Mäusen praktisch nicht zu. Speziell zu erwähnen ist, dass dieser Effekt mit sehr geringen oralen Dosen ohne irgendwelche Wirkung auf das Gehirn erzielt werden konnte. Personen, die Cannabis rauchen, nehmen etwa zehnmal höhere Dosen ein.

Insgesamt scheinen diese experimentellen Resultate zu zeigen, dass die Aktivierung der CB2-Rezeptoren einen protektiven Effekt bei der Entstehung der Atherosklerose haben könnte.

Ein neues Zwischenziel im Verständnis der Alzheimer-Krankheit

Die Gruppe von *Prof. Dr. med. Karl-Heinz Krause* hat einen zellulären Mechanismus identifiziert, der offenbar direkt in die Pathophysiologie der neurodegenerativen Alzheimer-Krankheit eingreift, der wichtigsten Ursache von Demenz in den industrialisierten Ländern, welche durch spezifische Läsionen im Hirngewebe charakterisiert ist, in denen ein normalerweise metabolisiertes Protein eine pathologische Struktur, das sogenannte Beta-Amyloid-Peptid, entstehen lässt. Bei der autopsischen Hirnuntersuchung bei verstorbenen Alzheimer-Patienten lassen sich diese Amyloidplaques nachweisen. Dem Team von Karl-Heinz Krause gelang es nun, in vitro den Prozess zu rekonstruieren, der möglicherweise die Ursache für die Alzheimer-Krankheit darstellt, was neue Wege für die Suche nach therapeutischen Möglichkeiten eröffnet. Die Neuronen von Alzheimer-Patienten sterben ab, weil in den Membranen der mikroglialen Zellen das Enzym Nox2 direkt zur Bildung von freien Radikalen führt, also zu potentiell pathogenen Molekülen, auf welche die Neuronen sehr empfindlich reagieren. Die Zerstörung von Neuronen bei Alzheimer-Kranken würde demnach durch die Aktivierung der mikroglialen Zellen erfolgen, die ihrerseits durch die Amyloidplaques angeregt werden.

Neuropsychologie und bildgebende Verfahren in der Erforschung der Emotionen

Prof. Dr. med. Patrik Vuilleumier studiert die zerebralen Mechanismen von Wissen, Wahrnehmung, Bewusstsein und Emotionen. Sein Team konnte zeigen, dass verschiedene Regionen im temporalen Kortex früher gesehene Gegenstände registrieren und im Gedächtnis behalten, und wie der Schlaf dazu beiträgt, das Gedächtnis an Gelerntes zu festigen. Überdies konnte diese Gruppe die ausserordentlich wichtige Rolle des sogenannten Mandelkerns für die Wahrneh-

mung von Bedrohungen belegen. Allgemein ist es das Ziel der Gruppe von Patrik Vuilleumier, besser zu verstehen, wie die verschiedenen Teile des Gehirns interagieren, um Wahrnehmung und Verhalten zu kontrollieren. Wie werden zum Beispiel Empfindungen wie Angst, Wut oder die Reaktion auf eine Belohnung vom Gehirn registriert und wie können sie zum Ausdruck gebracht werden? Ein für diese Forschungsarbeit wertvolles Modell stellen Patienten mit Läsionen in umschriebenen Hirnregionen dar, welche Störungen in der Wahrnehmung von Emotionen zeigen.

Auch das Gehirn kann sich regenerieren

Das Gehirn des Erwachsenen kann sich regenerieren. Allerdings hat nicht das gesamte Gehirn die Fähigkeit, Neuronen neu zu bilden. Beim Tier wie beim Menschen sind die beiden Regionen, die am ehesten zur Neubildung von Neuronen fähig sind, die periventriculäre Zone sowie der Hippocampus. Diese neuen Neuronen könnten eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Riechfähigkeit und des Gedächtnisses spielen. Die Frage ist allerdings, weshalb neue Neuronen nur in bestimmten Arealen gebildet werden können. Welche spezifischen Eigenschaften befähigen diese Hirnregionen dazu, neue Zellen zu bilden? Diese Frage könnte für die Regenerierung von – zum Beispiel durch zerebrovaskuläre Ereignisse lädierten – Hirnregionen von entscheidender Bedeutung sein. Hier liegt der Ausgangspunkt der Arbeit im Labor von *Prof. Dr. phil. Ariel Ruiz i Altaba*. Sein Team konnte zeigen, dass bei der Kontrolle der Neubildung von Neuronen, aber auch bei der tumoralen Transformation von Neuronen ein «sonic hedgehog» genannter Signalisationsmechanismus eine Rolle spielt. Diese Forschung widmet sich ganz gezielt der Frage der zellulären Differenzierung und Proliferation sowie jener der Möglichkeit, die Zellneubildung zu regulieren, ohne dass ein unkontrolliertes Wachstum entsteht.

Wo Grundlagenforschung und klinische Forschung sich treffen

Als «DEAD-Box» (altes, konserviertes Muster) bezeichnete Proteine aus der Familie der RNA-Helikasen sind bei allen Eukaryonten und den meisten Prokaryonten vorhanden. Wie die Helikasen aus anderen Familien sind sie in verschiedene Prozesse, an denen die RNA beteiligt ist, involviert, von der Transkription bis zur Degradation. Dass die RNA-Helikasen mit Erkrankungen des Menschen assoziiert sind, stellt daher keine Überraschung dar.

Die Gruppe von *Prof. Dr. med. Patrick Linder* analysiert die Funktion einiger RNA-Helikasen bei der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, alle mit engen

Homologen bei höheren Eukaryonten wie dem Menschen. Die Forscher konnten zeigen, dass eine dieser Helikasen, nämlich Has1, zur Bildung der Ribosomen nötig ist. Überdies verwertet dieses Enzym ausschliesslich ATP oder dATP, seine ATPase-Aktivität wird durch die RNA stimuliert, und es wickelt den RNA-Doppelstrang auseinander. Dies bestätigt die Voraussage, dass diese Proteine eine Rolle bei der Neugestaltung von dynamischen RNP-Komplexen oder RNA-Proteinkomplexen spielen. Das Protein besitzt überdies eine zweite mögliche Struktur zur Bindung von ATP. Eine Mutation dieser Struktur erhöht die ATPase-Aktivität von Has1, was darauf hinweist, dass diese Struktur eine regulierende Funktion hat.

In Zusammenarbeit mit *Dr. med. Jacques Schrenzel*, der bei Mutanten mit einem Defizit bei der Biofilmbildung von ein für die RNA-Helikase kodierendes Gen aus der DEAD-Box-Familie identifiziert hat, prüft die Gruppe von Patrick Linder nun die Hypothese, dass diese Helikase für die Biofilmbildung notwendig sei. Die Biofilmbildung stellt bei *Staphylococcus-aureus*-Infektionen an Implantaten ein grosses Problem dar, weil die Bakterien dadurch schwer zugänglich sind und daher oftmals als einzige Behandlungsmöglichkeit solcher Infekte nur noch der Ersatz des Implantates bleibt.

Die individualisierte Therapie

Ein Schlüsselgebiet der klinischen Pharmakologie ist die individualisierte Therapie. Die individuelle Reaktion auf die Behandlung hängt von genetisch gesteuerten und von durch Umwelteinflüsse modifizierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren ab. Das Team von *Prof. Dr. med. Pierre Dayer* und *Dr. med. Jules Desmeules* untersucht diese Mechanismen mittels In-vitro-Modellen (Zellen, hepatische Mikrosomen), aber auch in vivo bei gesunden Freiwilligen und bei Patienten.

Das Labor für klinische Pharmakologie und das Zentrallabor für klinische Chemie verfügen über die diagnostischen Mittel, um jedes Individuum genotypisch (Analyse der individuellen Merkmale auf der Ebene der DNA) und phänotypisch (Analyse der Genexpression und der Aktivität der Gene) zu untersuchen, um die Variabilität seiner Reaktion auf Pharmaka zu bestimmen. Dank der Anwendung der Phäno- und Genotypisierung in der klinischen Praxis wird es möglich sein, die Medikamentenbehandlung von Beginn weg individuell zu gestalten, weil so das geeignetste Medikament gewählt werden kann und sich die Risiken von Toxizität und fehlender Wirksamkeit minimieren lassen. Ein ganz neues Beispiel der Arbeiten von Pierre Dayer und Jules Desmeules ist die sehr unterschiedliche individuelle Reaktion auf Codein, ein Antitussivum, das je nach Metabolisierung eine schwere Intoxikation hervorrufen kann.