

Pressemitteilung

25. August 2022

Publikationen aus dem UKE

Neues aus der Forschung

Wissenschaftler:innen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) veröffentlichen neueste Erkenntnisse aus klinischer und Grundlagenforschung. Hier einige Hinweise auf aktuelle Publikationen, Studien und andere Forschungsprojekte.

[UKE-Wissenschaftler:innen entdecken Mechanismen neurologischer Nebenwirkungen nach CAR-T-Zelltherapie](#)

Bei CAR-T-Zellen handelt es sich um eine neuartige Therapie mit genetisch modifizierten Immunzellen, die bei bislang schwer behandelbaren Blutkrebskrankungen große klinische Erfolge bis hin zur Heilung erzielen kann. Neben der Wirksamkeit kann die Gabe von CAR-T-Zellen jedoch auch zu neuen, zum Teil schweren bis potenziell tödlichen Nebenwirkungen führen, die unter anderem das Nervensystem betreffen. Ein UKE-Wissenschaftler:innenteam aus der Interdisziplinären Klinik für Stammzelltransplantation in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Neurologie und Intensivmedizin, der II. Medizinischen Klinik sowie dem Institut für Transfusionsmedizin konnte jetzt zeigen, dass die CAR-T-Zellen wahrscheinlich als „Türöffner“ für nicht genetisch modifizierte Immunzellen fungieren, die sich im Nervensystem trotz intensiver Behandlung vermehren und dort die neurologischen Nebenwirkungen verursachen. Ihre Ergebnisse haben die Wissenschaftler:innen im Fachmagazin *Haematologica* veröffentlicht.

„In der frühen Phase der Neurotoxizität beobachteten wir eine deutliche Anreicherung von CAR-T-Zellen im Hirnnervenwasser, dem Liquor. Bei den meisten Patient:innen führte die immunsuppressive Behandlung mit Cortison zum Verschwinden dieser Zellen aus dem Liquor. Bei Patient:innen, die nicht auf die Therapie ansprachen, ging die Zahl der Immunzellen im Liquor zwar auch zurück, aber nicht vollständig“, erläutert Prof. Dr. Francis Ayuk, Leiter des CAR-T-Zell-Programms in der Klinik für Stammzelltransplantation.

Anhand des genetischen Fingerabdrucks der verbliebenen T-Zellen konnten die Wissenschaftler:innen nachweisen, dass bestimmte nicht CAR-T-Zellklone in der Lage waren, sich trotz Behandlung im Liquor zu vermehren und die Neurotoxizität aufrechtzuerhalten. Experimentelle Ansätze, die ein Abschalten der CAR-T-Zellen im Falle schwerer Nebenwirkungen durch eingebaute Notbremsen ermöglichen, würden bei diesen schweren neurologischen Nebenwirkungen den Wissenschaftler:innen zufolge daher wahrscheinlich gar nicht funktionieren. „Hier könnten breiter wirksame, potente und zugleich weniger toxische Medikamente zur

Anwendung kommen“, ergänzt Studienleiterin Dr. Carolina Berger aus der Klinik für Stammzelltransplantation.

Literatur: Berger C, Fehse B et. al. Molecular monitoring of T-cell kinetics and migration in severe neurotoxicity after real-world CD19-specific chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Haematologica*. 2022.

DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281110>

Kontakt für Rückfragen: [Prof. Dr. Francis Ayuk](#) und [Dr. Carolina Berger](#), beide Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation

Wie wandeln molekulare Motoren chemische Energie in mechanische Arbeit um?

Wissenschaftler:innen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) haben die Architektur, den kompletten Funktionszyklus und den Mechanismus mithilfe der 2017 mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Kryoelektronenmikroskopie aufgezeigt, mit denen ein molekularer Motor – ein sogenannter RuvAB-Schenkelwanderungskomplex („branch migration complex“) – chemische Energie in mechanische Arbeit umwandelt. Die Forschenden haben einen komplexen und komplizierten Bauplan vorgelegt, der erklärt, wie die RuvB AAA+-Motoren unter der Kontrolle des RuvA-Proteins arbeiten, um eine synchronisierte DNA-Translokation durchzuführen. Ihre Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Nature* veröffentlicht.

„Wir konnten sieben verschiedene Konformationszustände sichtbar machen und zeigen, wie die hexamerförmigen, miteinander verbundenen Elemente zyklisch zusammenarbeiten“, erklärt Erstautor Jiri Wald aus dem UKE-Institut für Struktur- und Systembiologie, das im Zentrum für strukturelle Systembiologie (CSSB) auf dem DESY-Gelände in Bahrenfeld angesiedelt ist. „Wir haben auch gezeigt, dass der RuvB-Motor ATP-Energie in eine Hebelbewegung umwandelt, die die Kraft erzeugt, die die Schenkelwanderung antreibt. Wir waren erstaunt über die Entdeckung, dass die Motoren einen einfachen Hebelmechanismus nutzen, um das DNA-Substrat zu bewegen. Insgesamt weisen der sequenzielle Mechanismus, die Koordination und die Art der Kräfteerzeugung des RuvAB-Motors konzeptionelle Ähnlichkeiten mit Verbrennungsmotoren auf.“

AAA+-Motoren werden häufig in anderen biologischen Systemen verwendet, zum Beispiel beim Proteintransport. Daher kann dieses detaillierte Modell des RuvB-AAA+-Motors als Blaupause für ähnliche molekulare Motoren verwendet werden. „Wir verstehen jetzt, wie der Motor funktioniert und können ihn nun mit einigen kleinen Anpassungen in ein anderes System einbauen oder ihn in seiner Funktionsweise mit einer neuen und noch zu entwickelnden Generation von Antikörpern inhibieren, um bakteriellen Infektionen entgegenzuwirken“, sagt Prof. Dr. Thomas Marlovits, Direktor des Instituts für Struktur- und Systembiologie.

Literatur: Jiri Wald et al. Mechanism of AAA+ ATPase-mediated RuvAB-Holliday junction branch migration; *Nature*, 2022

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05121-1>

Kontakt für Rückfragen: [Prof. Dr. Thomas Marlovits](#), Institut für Struktur- und Systembiologie

Teilnehmende für Forschungsprojekt „Ihr Gespräch zum Mitnehmen“ gesucht

Wissenschaftler:innen des Instituts und der Poliklinik für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) möchten im Forschungsprojekt „Ihr Gespräch zum Mitnehmen“ untersuchen, ob und inwiefern Patient:innen mit einer Krebserkrankung davon profitieren, wenn sie eine Audioaufnahme ihrer Gespräche mit behandelnden Ärzt:innen zur Verfügung gestellt bekommen. Mithilfe der Aufnahmen könnten die Patient:innen die geführten Gespräche noch einmal nachhören, dadurch Informationen gegebenenfalls besser verstehen oder erinnern und die Informationen mit ihren Angehörigen teilen.

Um die Umsetzbarkeit der Intervention besser einschätzen zu können, sollen in einer Onlineumfrage interessierte Patient:innen mit einer Krebserkrankung und onkologisch tätige Ärzt:innen nach ihren Erfahrungen und Einstellungen zu der Möglichkeit befragt werden, Gespräche als Audioaufnahme zu erhalten. Für diese Umfrage, die etwa 15 bis 20 Minuten dauert, suchen die Forschenden noch Interessierte. Teilnehmende erhalten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von zehn Euro. Bei Fragen können sich Interessierte an Cheyenne Topf aus dem Institut und der Poliklinik für Medizinische Psychologie per E-Mail (c.topf@uke.de) wenden.

Teilnahmelink für Patient:innen: <https://www.limesurvey.uni-hamburg.de/index.php/survey/index/sid/956819/>

Teilnahmelink für Ärzt:innen: <https://www.limesurvey.uni-hamburg.de/index.php/survey/index/sid/252298/>

Kontakt für Rückfragen: [Prof.Dr. Isabelle Scholl](#) und [Dr. Pola Hahlweg](#), Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

Kontakt Pressestelle

Berit Waschatz
Unternehmenskommunikation
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: 040 7410-54768
b.waschatz@uke.de

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

Das 1889 gegründete Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ist eine der modernsten Kliniken Europas und mit rund 14.400 Mitarbeitenden einer der größten Arbeitgeber in Hamburg. Pro Jahr werden im UKE rund 497.000 Patient:innen versorgt, 90.000 davon stationär und 407.000 ambulant. Zu den Forschungsschwerpunkten des UKE gehören die Neurowissenschaften, die Herz-Kreislauf-Forschung, die Versorgungsforschung, die Onkologie sowie Infektionen und Entzündungen. Über die Medizinische Fakultät bildet das UKE rund 3.400 Mediziner:innen, Zahnmediziner:innen und Hebammen aus.

Wissen – Forschen – Heilen durch vernetzte Kompetenz: Das UKE. | www.uke.de



Wenn Sie aus unserem Presseverteiler entfernt werden möchten, schicken Sie uns bitte eine E-Mail an presse@uke.de.
Informationen zum Datenschutz finden Sie [hier](#).

