

Pressemitteilung**Universität des Saarlandes****Saar - Uni - Presseteam**

15.06.2007

<http://idw-online.de/de/news214175>Forschungsprojekte, Personalia
Biologie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Informationstechnik, Medizin
überregional**Fünf innovative Forschungsprojekte am Universitätsklinikum des Saarlandes mit 25.000 Euro ausgezeichnet**

Bereits im neunten Jahr konnten die Freunde des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) in Homburg einen der mit wiederum 25.000,00 Euro höchstdotierten Forschungspreise in Südwestdeutschland vergeben. Der Fachbeirat des Vereins hat dafür 5 Forschungsvorhaben ausgewählt, die sich mit der Reduzierung von Nebenwirkungen bei der Chemo- und Strahlentherapie, einer Verbesserung der Diagnose bei kindlichen Hirntumoren und neuen Methoden zur Erforschung der Hautkrankheit "Morbus Osler", der Gehirnentzündung und der Leberfunktionen befassen. Nun wurden die Projekte der Öffentlichkeit vorgestellt.

Die Kontaktdaten der Preisträger für ergänzende Informationen sind im Anschluss an die Zusammenfassungen der Forschungsprojekte beigefügt:

Zur Bedeutung des neuen Proteins NIR für die Krebsentstehung und -behandlung

Justizrat Prof. Dr. Egon Müller - Preis

Dipl.-Biologin Kristina Heyne, Prof. Dr. rer. nat. Klaus Roemer, Klinik für Innere Medizin I, Onkologie, José Carreras Zentrum - Geb. 45.

Das Protein p53 wacht über die korrekte Funktion einer Zelle. Schädigungen, die zur Krebsentstehung führen können, werden erkannt und das Protein verhindert dann das weitere Wachstum der geschädigten Zelle oder löst deren Selbstmord aus.

P53 übt diesen Schutzmechanismus (Tumorsuppressor-Aktivität) primär über seine Funktion als Transkriptionsfaktor aus. Transkriptionsfaktoren schalten Gene an oder ab. Damit dies geschehen kann, muss die kompakte Proteinstruktur, in die die p53-regulierten Gene verpackt sind, aufgelockert werden, ein Vorgang, der durch eine Gruppe von Enzymen mit dem Namen HAT (Histon-Acetyltransferasen) eingeleitet wird. HAT arbeiten also mit p53 bei der Unterdrückung der Tumorentstehung zusammen, indem sie bei Schädigung der Zelle die Aktivierung von Genen durch p53 ermöglichen. In Zusammenarbeit mit der Freiburger Arbeitsgruppe um Prof. Schüle konnten die Preisträger ein neues Protein, NIR, identifizieren und charakterisieren, welches an p53 bindet und die Funktion der HAT-Enzyme hemmt, also der Transkriptionsfaktor- und damit Tumorsuppressorfunktion von p53 scheinbar entgegenwirkt. Die Forscher untersuchen nun, unter welchen Bedingungen der neue INHAT (inhibitor of HAT) NIR aktiv ist und die Funktion von p53 reguliert. Außerdem interessiert sie, ob NIR eine Rolle bei der Entstehung von Tumoren und deren Resistenz gegen Chemotherapie spielt. Weil HAT aber nicht nur die Proteinstruktur um Gene sondern auch p53 selbst verändern können, soll geprüft werden, ob NIR auch dies zu regulieren vermag. Ein tieferes Verständnis der Interaktion von p53 und NIR könnte zu einer gezielten Intervention und damit zu neuen Ansätzen zur Therapie oder Prävention von

Tumoren führen.

Etablierung einer genetischen Diagnostik zur Prognoseeinschätzung kindlicher Hirntumoren

Preis der Schloßbergapotheke Homburg

Dr. rer. nat. Silke Wemmert, Neurochirurgische Klinik

Die pilozytischen Astrozytome sind die zweithäufigsten Hirntumore im Kindes- und Jugendalter. Obwohl es sich hierbei in der Regel um gutartige Hirntumoren ohne nennenswerte Neigung zur Entartung handelt, treten auch Rezidive auf, an denen einige der jungen Patienten versterben. Dies macht sie klinisch nicht vorhersehbar und sowohl therapeutisch als auch prognostisch problematisch.

Während jedoch bei den genetisch sehr gut charakterisierten astrozytären Tumoren des Erwachsenenalters bereits genetische Marker sowohl für die Prognose als auch das Ansprechverhalten der Patienten auf verschiedene Therapiearten bekannt sind, sind solche klinisch relevanten Zusammenhänge bei den pilozytischen Astrozytomen zum Nachteil der Betroffenen nicht bekannt.

In Vorarbeiten konnten mittels molekularzytogenetischen Methoden chromosomale Veränderungen in diesen kindlichen Hirntumoren nachgewiesen werden, konventionelle zytogenetische Untersuchungen dieser Tumoren zeigten meist einen unauffälligen Befund. Welche dieser genetischen Veränderungen als prognostische Marker für den Verlauf der Erkrankung dienen können, soll in Korrelation mit den klinischen Daten an einer größeren Fallzahl untersucht werden. Von diesen Arbeiten erhofft man sich Hinweise, inwiefern sich diese Entität genetisch von den Astrozytomen des Erwachsenenalters unterscheidet bzw. Parallelen zeigt.

Weiterhin wird untersucht, ob sie eine Definition von genetischen Subtypen in pilozytischen Astrozytomen zulassen, die eine sinnvolle Ergänzung zur bestehenden Diagnostik dieser Tumore, auch im Hinblick auf ihr Rezidiv-Verhalten, ermöglichen.

Gefäßentwicklung beim Morbus Osler im Mausmodell

PD Dr. Urban W. Geisthoff, Univ.-HNO-Klinik, Michaela Amon, Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie, Prof. Dr. Marc B. Bloching, Univ.-HNO-Klinik, Prof. Dr. Michael D. Menger, Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie

Der Morbus Osler ist eine Erbkrankheit, bei der es zu Gefäßerweiterungen kommt. Diese können in der Nase und im Verdauungstrakt bluten, in Lunge, Leber und Gehirn können tödliche Folgen entstehen. Die Behandlungsmöglichkeiten sind beschränkt. Seit Jahren besteht eine besondere Verbundenheit mit der internationalen (www.hht.org) und nationalen Selbsthilfegruppe

(www.morbus-osler.de), deshalb suchen viele Patienten mit Morbus Osler das UKS auf.

Der Mechanismus, der zur Erweiterung der Gefäße führt, ist nicht bekannt. Dies trägt entscheidend zu den Schwierigkeiten bei der Behandlung bei. Seit einigen Jahren gibt es Mausmodelle für die wichtigsten Gendefekte bei M. Osler. Bei diesen treten auch die typischen Gefäßerweiterungen auf, jedoch nicht regelmäßig.

Ziel der geplanten Arbeiten ist es, durch Versuche am Mausmodell weiteres Wissen über die Entstehung der Gefäßerweiterungen zu erhalten. Diesem Wissen kommt eine Schlüsselfunktion bei der Entwicklung und Testung von Behandlungen zu.

Systematisch soll durch Versuchsreihen ein Weg zur sicheren Herbeiführung der Gefäßerweiterungen gefunden werden. Geplant sind hierbei unter anderem die Implantation von Gewichten als mechanischer Reiz, örtliche Wärme-, Licht- und Medikamenteneinwirkung. Durch die in Homburg etablierte Technik der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie ist es möglich, die dabei auftretenden Gefäßveränderungen am lebenden Tier zu beobachten.

Sollte sich ein Weg zur sicheren Herbeiführung von Gefäßerweiterungen finden, so wäre dies in zweifacher Hinsicht von immenser Bedeutung: zum einen würde dies zur Aufklärung des Mechanismus der Entstehung der Gefäßveränderungen beitragen. Dieses Verständnis würde die Entwicklung von ursächlichen Behandlungsmöglichkeiten erlauben. Zum anderen könnten am gleichen Mausmodell diese neuen, aber auch bereits beim Menschen beschriebene und bisher nicht bewiesene Behandlungsmöglichkeiten ausgetestet werden.

Entzündungshemmende Mechanismen des oxidativen Stresses in der Pathophysiologie im Tiermodell der Multiplen Sklerose

Dr. Yang Liu, Klinik für Neurologie, Universität des Saarlandes

Die Multiple Sklerose (MS), die zweithäufigste Ursache von Behinderung im jungen und mittleren Alter, ist histopathologisch charakterisiert durch eine entzündliche Demyelinisierung und Nervenzelltod. Oxidativer Stress wird als wichtiger Faktor in der MS-Pathogenese angesehen. Bislang wird dem oxidativem Stress eine schädliche, krankheitsfördernde Rolle zugeschrieben. Allerdings konnte die Arbeitsgruppe kürzlich in Zellkulturexperimenten nachweisen, dass die entzündliche Aktivität von Mikroglia durch Freie Radikale (ROS), generiert vom NADPH-Oxidase-Komplex während der Phagozytose von Myelin, stark gehemmt wird (Liu Y et al 2006, J Neurosci). Das würde bedeuten, dass oxidativer Stress möglicherweise sogar eine entzündungshemmende und damit neuroprotektive Funktion hat und nicht nur als reiner "Neuronenkiller" aufzufassen ist.

Daher planen die Wissenschaftler, die entzündungshemmenden Effekte der Freisetzung von Freien Radikalen auch in vivo im zentralen Nervensystems (ZNS), zu untersuchen. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen genetisch veränderte Mäuse untersucht werden, in denen durch Knochenmarktransplantation in den Mikrogliazellen des Gehirns unterschiedliche Mengen der für die Erzeugung von freien Radikalen verantwortlichen Enzyme vorliegen. p47-PHOX ist ein Molekül, welches für die korrekte Funktion des NADPH-Oxidase-Komplexes als Schlüsselenzym der Bildung von reaktiven Sauerstoffabkömmlingen benötigt wird. Bei diesen genetisch veränderten Mäusen soll eine experimentelle MS induziert und anschließend entzündliche Prozesse und neuronale Degeneration im ZNS dieser Tiere untersucht werden.

Zusammengefasst soll in dem Projekt die Rolle der ROS-assoziierten Signaltransduktion bei Phagozytose von Myelin im Mausmodell der experimentellen Multiplen Sklerose untersucht werden, um neue Therapieziele bei MS und anderen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu identifizieren.

Etablierung einer neuen Methode zur in vivo-Visualisierung der hepatischen NO-Produktion während Ischämie/Reperfusion und Endotoxinämie

Jan E. Slotta, Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie

Die Mikrozirkulation der Leber wird durch ein fein ausbalanciertes Gleichgewicht von Gefäß-verengendem Endothelin-1 und Gefäß-erweiterndem Stickstoffmonoxid (NO) reguliert. Diese Mediatoren werden von Endothelzellen gebildet und freigesetzt und wirken auf die den Durchmesser der Leber-Kapillaren (Sinusoide) regulierenden Zellen und Strukturen.

Unter bestimmten pathologischen Bedingungen, wie etwa bei zeitweiliger Unterbrechung der Blutversorgung und nachfolgender Wieder-Durchblutung (Ischämie/Reperfusion), z.B. im Rahmen einer Lebertransplantation, oder aber bei einer generalisierten Entzündung infolge einer bakteriellen Infektion (Sepsis), bricht dieses Gleichgewicht zusammen und führt zu einer dramatischen Verschlechterung der Organdurchblutung. Daraus resultiert eine Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff, die ihrerseits zum Funktionsverlust der Leber führt. Dieser Funktionsverlust verursacht eine Ansammlung toxischer Stoffwechselprodukte im Organismus und eine verminderte Bildung von Bluteiweißen, und stellt die Haupttodesursache bei Patienten nach Leber-Ischämie/Reperfusion oder bei einer Sepsis dar.

NO spielt beim Krankheitsgeschehen des Leberversagens eine kritische Rolle, da dieses zwar die sinusoidale Durchblutung verbessert, aber auch in massivem Umfang Zellsterben verursacht.

In diesem Forschungsvorhaben soll eine neue Methode zur direkten Visualisierung der NO-Produktion in der Leber in vivo etabliert, und mit Hilfe proteinbiochemischer und molekularbiologischer Methoden validiert werden. Diese Methode soll die Beobachtung der NO-Produktion in Echtzeit ermöglichen, Aufschluss über die Lokalisation der NO-Produktion innerhalb der Leber geben, regionale Unterschiede aufdecken und letztlich Rückschlüsse auf den Einfluss von NO auf den Leberschaden bei Ischämie/Reperfusion und Sepsis zulassen. Diese Erkenntnisse könnten die Entwicklung neuer, differenzierter und NO-gerichteter Therapieoptionen für Patienten mit einem derartigen Leberschaden ermöglichen.

Kontakte:

Forschungspreisträger 2007 der Freunde des Universitätsklinikums des Saarlandes e. V.

Zur Bedeutung des neuen Proteins NIR für die Krebsentstehung und -behandlung

Dipl.-Biologin Kristina Heyne, Prof. Dr. rer. nat. Klaus Roemer, Klinik für Innere Medizin I, Onkologie, José Carreras Zentrum - Geb. 45.3, Tel.: 06841 16-23098, Fax: 06841 16-23092, kristina.heyne@uniklinikum-saarland.de

Etablierung einer genetischen Diagnostik zur Prognoseeinschätzung kindlicher Hirntumoren

Dr. Silke Wemmert, Klinik für Neurochirurgie, AG Neuroonkologie - Geb. 60, Tel.: 06841 16-26635, Fax: 06841 16-26636, silke.wemmert@uniklinikum-saarland.de

Gefäßentwicklung beim Morbus Osler im Mausmodell

Priv.-Doz. Dr. Urban W. Geisthoff, Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde Geb. 6, Tel.: 06841 16-22900, Fax: 06841 16-22997, urban.geisthoff@uniklinikum-saarland.de

Michaela Amon

Inst. für Experimentelle Chirurgie - 65/66, Tel.: 06841 16-26550, Fax: 06841 16-26553, exmamo@uniklinikum-saarland.de

Prof. Dr. Marc B. Bloching

Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde - Geb. 6, Tel.: 06841 16-22900, Fax: 06841 16-22997, hnomblo@uniklinikum-saarland.de

Prof. Dr. Michael D. Menger
Inst. für Experimentelle Chirurgie - 65/66, Tel.: 06841 16-26550, Fax: 06841 16-26553, exmdme@uniklinik-saarland.de

"Entzündungshemmende Mechanismen des oxidativen Stress in der Pathophysiologie der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis"

Dr. Yang Liu

Klinik für Neurologie, Neurologie, Immunologie, Multiple Sklerose-Forschung Geb. 90 , Tel.: 06841 16-47915, Fax: 06841 16-24137, a.liu@mx.uni-saarland.de

"Etablierung einer neuen Methode zur in vivo-Visualisierung der hepatischen NO-Produktion während Ischämie/Reperfusion (I/R) Endotoxinämie"

Jan E. Slotta

Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie - Geb. 65, Tel.: 06841 16-26559, Fax: 06841 16-26553, exjeslo@uniklinikum-saarland.de

Eine Fotodatei von der Preisverleihung kann zur Verfügung gestellt werden.

URL zur Pressemitteilung: <http://www.uks.eu>

URL zur Pressemitteilung: <http://www.uks.eu/freunde>



v. l. n. r.: Dr. Yang Liu, Priv.-Doz. Dr. Urban W. Geisthoff, Michaela Amon, Dr. rer. nat. Silke Wemmert, Dipl.-Biologin Kristina Heyne, Jan E. Slotta (Foto: Rüdiger Koop)