

MED • INN

Magazin der Medizinischen Universität Innsbruck

Die Welt der Gene

Forensische Genetik

Mit DNA-Analysen den Rätseln der Vergangenheit auf der Spur

Translationale Zellgenetik

Der Immun-Checkpoint NR2F6 als Lichtblick in der Krebsimmuntherapie

Spotlights

Lab2go • Spin-off ViraTherapeutics
Doppler-Labor für Insulinresistenz



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Wir forschen...
für Ihre Gesundheit.

www.i-med.ac.at



Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser!

Es freut mich sehr, Ihnen die erste Ausgabe unseres Campus-Magazins „MED•INN“ vorstellen zu können. Zukünftig wollen wir mit diesem Format Ihnen regelmäßig einen breiten Einblick in die Medizinische Universität Innsbruck geben.

Für die erste Ausgabe wählten wir als zentrales Thema Genetik, Epigenetik und Genomik, denn dieser Schwerpunkt der Medizinischen Universität Innsbruck versteht sich als Brücke zwischen grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Fächern. Kaum ein anderer Bereich spielt mit seinem breiten methodischen Spektrum so in alle an der Medizinischen Universität Innsbruck etablierten Forschungsschwerpunkte hinein. Dies zeigt sich u. a. an der steigenden Zahl von gemeinsamen Top-Publikationen und an der Beteiligung an internationalen Netzwerkprogrammen.

Aufgrund von regionalen Besonderheiten in Tirol hat die Medizinische Universität Innsbruck eine langjährige, herausragende Kompetenz bei der Charakterisierung seltener Krankheiten. Hier spielt die interdisziplinäre Vernetzung zwischen den Kliniken, der Medizinischen Genetik und den grundlagen-

wissenschaftlichen Fächern eine zentrale Rolle. Passend dazu hat die Medizinische Universität Innsbruck die Federführung bei der Biobank-Entwicklung für „Seltene Erkrankungen“ im Rahmen des BBMRI.AT-Projektes übernommen.

Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal ist die methodische Expertise im Bereich der genetischen Epidemiologie sowie der forensischen Genetik auf internationalem Niveau. Seit Beginn der genomweiten Assoziationsstudien hat Innsbruck eine führende Rolle übernommen bzw. ist maßgeblich an den weltweit agierenden Konsortien beteiligt. Eigenentwicklungen von Softwareprogrammen im Umgang mit „Big Data in Genetics“ werden mittlerweile weltweit verwendet.

Über diesen Schwerpunkt hinaus geben wir Ihnen in dieser Ausgabe auch interessante Einblicke in den klinischen sowie den Lehr- und Forschungsalltag an der Medizinischen Universität Innsbruck.

Ihre Helga Fritsch,

Rektorin der
Medizinischen Universität Innsbruck

IMPRESSUM

Herausgeberin & Medieninhaberin:
Medizinische Universität Innsbruck,
Christoph-Probst-Platz, Innrain 52,
Innsbruck

Verlegerin: KULTIG Corporate Publishing – Koch & Partner KG,
Maria-Theresien-Str. 21, Innsbruck

Redaktion: David Bullock (db),
Mag. Andreas Hauser (ah), Mag.
Doris Heidegger (dh), Dr. Barbara
Hoffmann-Ammann (hof), Mag.
Annemarie Schönherr (as)

Layout & Bildbearbeitung: Florian
Koch, Madeleine Gabl

Anzeigen: Mag. Andrea Spiegl

Fotos: Andreas Friedle, Medizinische
Universität Innsbruck

Druck: Gutenberg, Linz

Inhalt

Thema: Genetik

13

Das PHD-Program „Genetics and Genomics“ wird weltweit nachgefragt. Für Koordinator Hans-Georg Kraft eine Folge der vielen Publikationen des Innsbrucker Genetik-Fachbereichs.

14 / T-Lymphozyten (gelb) erkennen und zerstören eine Melanoma-Tumorzelle (rot).

„NR2F6 ist intrazellulär und druggable. Das ist ein Quantensprung.“
Gottfried Baier

16

Innsbrucker Humangenetiker rund um Johannes Zschocke versuchen, in interdisziplinärer Arbeit zwischen Klinik und Grundlagenforschung seltene Krankheiten besser zu verstehen.

18

Den molekulargenetischen Mechanismen, die bei chronischen Schmerzen eine tragende Rolle spielen, ist ein von Innsbruck aus koordiniertes Konsortium auf der Spur.

20

Cloudgene nennt sich die von Innsbrucker Informatikern und Genetikern entwickelte Plattform, mit der große Mengen an genetischen Daten in kurzer Zeit verarbeitet werden können.

22

Gerd Utermann, langjähriger Leiter der Innsbrucker Human-genetik und Klinischen Genetik, blickt zurück in eine Zeit, in der automatische Sequenzierer noch „Riesentrümmer“ waren.

8

Forensische Analysen der mitochondrialen DNA sind ein Spezialgebiet des Instituts für Gerichtliche Medizin. Geklärt werden damit Kriminalfälle, aber auch die Geschichte der Menschheit.

14

Für den Zellgenetiker Gottfried Baier ist Krebs eine Immun-erkrankung. Mit Hilfe der Immun-Checkpoints Cbl-b und NR2F6 setzt er auf die Re-Education des Immunsystems.



28 / Jungforscher David Teis

Junge Forschung

28

Junge Forschung: Patrizia Stoitzner, Leiterin des Labors für Langerhans-Zellforschung, und David Teis, Wissenschaftler an der Sektion für Zellbiologie, im Porträt.

Spotlights

34

Gender Medizin: Eine Innsbrucker Studie erklärt den Einfluss von Risikofaktoren auf die unterschiedliche Herz-Kreislauf-Mortalität von Frauen und Männern.

36

Doppler-Labor: Susanne Kaser geht der Frage nach, wie sich Ernährung auf die Entwicklung einer Insulinresistenz auswirkt und welche Rolle die Proteine APOA5 und DPP-4 dabei spielen.

38

Angiogenese: Das in Innsbruck charakterisierte Peptid Secretoneurin könnte die durch einen Herzinfarkt verursachten Durchblutungsstörungen mindern.



44

Orthopädie: Biofilme stehen im Fokus der Arbeit von Michael Nogler, um implantatassoziierte Infektionen besser diagnostizieren und therapieren oder gar verhindern zu können.

48

Spin-off: Für Dorothee von Laer zählen im Kampf gegen Krebs zwei Dinge: VSV-GP, ein von ihr maßgeschneidertes Virus, und das von ihr gegründete Unternehmen ViraTherapeutics.

30

EU-Projekt GANNET 53: Nicole Concin konzentriert sich auf das mutierte Protein p53 mit dem Ziel einer besseren Therapie des hoch aggressiven Typ-2-Eierstockkrebses.



41

Systemische Sklerose: Ein Team um Roswitha Sgonc hat eine neue, effiziente Therapiemöglichkeit zur Behandlung ischämischer Läsionen bei systemischer Sklerose entwickelt.

42

Lab2go: An der Universitätsklinik für Kardiologie wird ein neues Point-of-Care-Messgerät getestet. Ziel der europaweiten Studie ist eine schnelle und effiziente Herzinfarkt-Diagnose.

46

Forschungsverwertung: Über die Kooperation von Wissenschaft mit Wirtschaft diskutieren Doppler-Labor-Leiterin Cornelia Lass-Flörl und CAST-Geschäftsführer Florian Becke.

Rubriken

Editorial/Impressum 3 | Preise & Auszeichnungen 6 | Im Detail: Sekretgranula 24 | Kurz & Gut 26 | Auslandsvisite: Barbara Rantner 50

Top-Lehrling

Im Rahmen des Landeslehrlingswettbewerbs der Chemielabor-technikerinnen und -techniker wurde Michael Brunner von der Medizinischen Universität Innsbruck das silberne Leistungsabzeichen verliehen. Der 19-Jährige ist derzeit im dritten Lehrjahr an der Innsbrucker Sektion für Klinische Biochemie in der Arbeitsgruppe von Herbert Lindner. Ein wesentlicher Faktor für die gute Platzierung war, dass Michael Brunner seine Lehre sichtlich Freude bereitet. „Chemie finde ich generell sehr interessant. An meiner Tätigkeit für die Medizinische Universität Innsbruck gefällt mir aber besonders der Bezug zum menschlichen Körper“, sagt der ausgezeichnete Lehrling.

Förderpreis



Stefan Coassin, Mitarbeiter an der von Florian Kronenberg geleiteten Sektion für Genetische Epidemiologie, wurde im Rahmen der Jahrestagung der D-A-CH-Gesellschaft „Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.“ in St. Gilgen mit dem „Förderpreis Lipidologie“ ausgezeichnet. Spezialgebiet des gebürtigen Südtirolers Coassin ist die Genetik komplexer Erkrankungen mit besonderem Fokus auf Lipoprotein(a)-Genetik und neuen Sequenzierungstechnologien.



Mehrfache Auszeichnungen

Nach dem Young Investigators Award der European Society of Cardiology im Jahr 2014 konnte Johannes Holfeld von der Uniklinik für Herzchirurgie mit der Entwicklung der Stoßwellentherapie für die Regeneration des Herzmuskels nach einem Herzinfarkt erneut zwei Auszeichnungen an Land ziehen: Das Spin-off Unternehmen HeaRT gewann den Cluster Award 2015 und den Tiroler GründerInnen-Wettbewerb adventure X.

Am Beginn dieser Erfolgswelle stand die Aufklärung des Wirkmechanismus von Stoßwellen und dem damit verbundenen regenerativen Effekt auf den infarktgeschädigten Herzmuskel. „Schon vor zwei Jahren konnten wir zeigen, dass Stoßwellen einen ganz bestimmten Rezeptor des angeborenen Immunsystems, den Toll-like Rezeptor 3, aktivieren. Über dessen Signalwege werden sämtliche bekannte Effekte der Stoßwellentherapie angeregt, darunter insbesondere Angiogenese und Inflammationsmodulation im ischämischen Muskel“, erklärt Holfeld, dessen Erkenntnisse die Stoßwellentherapie in die klinische Routine bringen sollen. Aufbauend auf seine Forschungsarbeit entwickelt Holfeld mit seinem Team ein Medizingerät zur intraoperativen Stoßwellentherapie, mit Unterstützung des Gründungszentrums CAST wagte er auch die Unternehmensgründung.

In einer weiteren Forschungsarbeit konnte die Gruppe rund um Holfeld nun auch zeigen, dass diese molekularen Mechanismen ebenso auf geschädigtes Rückenmark regenerative Effekte zeigen. Das überragende Ergebnis dieser Arbeit war schließlich auch ausschlaggebend dafür, dass die ErstautorInnen Daniela Lobenwein und Can Tepeköylü im Rahmen der Jahrestagung der ESC Acute Cardiovascular Care Association im Oktober 2015 mit dem Young Investigators Award ausgezeichnet wurden. Novum am Rande: Der Preis geht damit erstmals wiederholt an dieselbe Arbeitsgruppe.

Prämiert

Peter Schwendinger konnte mit seiner Erfindung „Precup“ beim GründerInnen-Wettbewerb adventure X punkten. Der studentische Mitarbeiter der Abteilung für Experimentelle Orthopädie belegte hinter Johannes Holfeld (siehe links) den zweiten Platz. Schwendinger entwickelte eine neue Methode zum Auffüllen der Hüftpfanne beim Einsetzen eines künstlichen Hüftgelenks.



Ausgezeichnet

Den Wissenschaftspreis der Stadt Innsbruck erhielten 2015 Renate Pichler, Katrin Watschinger, Manfred Nairz und Ivan Tancevski. Pichler (Uniklinik für Urologie) wurde für ihre Auswertung der weltweit größten beschriebenen Fallserie von Männern mit einem Hodentumor, die in Innsbruck mittels Bauchspiegelung behandelt wurden, ausgezeichnet, Watschinger (Sektion für Biologische Chemie) für ihre Arbeit zum menschlichen Fettstoffwechsel und zu fettspaltenden Enzymen. Nairz (Uniklinik für Innere Medizin VI) gelang es, einen für die Entwicklung effektiver Krebs- und Infektionstherapien wegweisenden Immunabwehr-Mechanismus zu identifizieren. Tancevski (ebenfalls Innere Medizin VI) widmet sich dem Cholesterinstoffwechsel und den Wirkmechanismen von Acetylsalicylsäure.

CAST-Award

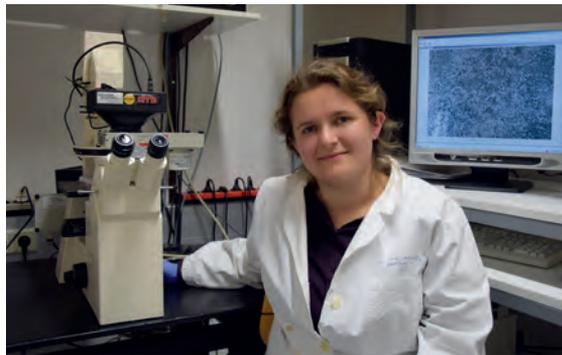
Das CAST Gründungszentrum suchte gemeinsam mit dem Wissenstransferzentrum West nach innovativen Geschäftsideen an den Tiroler Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. Zwei der fünf ausgezeichneten Forschungsprojekte mit dem höchsten Marktpotenzial stammen von Forschern der Medizinischen Universität Innsbruck. Platz 2 ging an Christoph Scherfler und Thomas Potrusil von der Universitätsklinik für Neurologie, die ein neues softwaregestütztes MRT-Analyseverfahren für Alzheimer und Parkinson entwickelten. Platz 3 sicherten sich Johannes Laimer und Emanuel Bruckmoser, die an einer innovativen Anwendungsform der Vakuumtherapie für den enoralen Bereich arbeiten.

Award of Excellence



Für seine Dissertation wurde Raimund Pechlaner vom Wissenschaftsministerium mit dem „Award of Excellence“ ausgezeichnet. In seiner von Stefan Kiechl an der Universitätsklinik für Neurologie betreuten Arbeit untersucht er „epidemiologisch verschiedene Aspekte des Zusammenhangs zwischen Eisenstoffwechsel und kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall“.

Innovativer In-Vitro-Ansatz



Alice Limonciel, Post-Doc in der Arbeitsgruppe von Paul Jennings an der Sektion für Physiologie, wurde vor Kurzem in Brüssel mit dem renommierten „Long-Range Research Initiative (LRI) Innovative Science Award“ ausgezeichnet. Auf europäischer Ebene ist diese Auszeichnung eine der höchstdotierten Förderungen für Jungforscherinnen und -forscher im Bereich der Gesundheits- und Umweltforschung. Limonciel überzeugte die Jury mit einem experimentellen Ansatz, die Reaktion von Nierenzellen auf Stress zu quantifizieren. Mit dem in Innsbruck optimierten In-Vitro-Modell von Nierenzellen soll eine Test-Strategie entwickelt werden, die es ermöglicht, schnell, kostengünstig und präzise vorherzusagen, ob ein Arzneimittel oder eine Chemikalie schädlich für die Nierenfunktion ist.

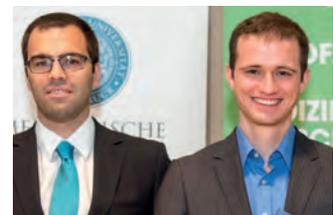


Interdisziplinäre Ehrung

Für ihr Forschungsprojekt zum Thema Knieinstabilität erhielt ein interdisziplinäres Forschungsteam unter der Leitung von Michael Liebensteiner (li.) von der Uniklinik für Orthopädie den „Patellofemoral Research Excellence Award“ der Internationalen Kniegesellschaft ISAKOS. Gemeinsam mit – im Bild v. li. – Rene El Attal (Uniklinik für Unfallchirurgie), Tanja Djurdjevic (Uniklinik für Neuroradiologie) und Peter Ferlic (Uniklinik für Orthopädie) untersuchte Liebensteiner die Relevanz der Oberschenkel torsion für das Kniescheiben-gelenk bzw. die Kniescheibenführung.

Sanofi-Preis

Die Sanofi-Stiftung vergibt seit 1964 Forschungspreise für den wissenschaftlichen Medizin-Nachwuchs in Österreich. Von der Medizinischen Universität Innsbruck wurden heuer Julia Scheffler (Sektion für Zellbiologie), Manuel Haschka (Sektion für Entwicklungsimmunologie) und Markus A. Keller (Sektion für Biologische Chemie) ausgezeichnet.



Manuel Haschka (re.) widmet sich in seiner Forschungsarbeit der Identifizierung des zelltoxfördernden Proteins NOXA als Sensor für die maßgeschneiderte bzw. kombinierte Therapie bestimmter Krebsformen. Markus A. Keller arbeitet an der Aufklärung der Funktionsweise des Fettstoffwechsellzyms FALDH, das bei der Entstehung der seltenen Krankheit Sjögren Larsson Syndrom eine maßgebliche Rolle spielt. Julia Scheffler von der



Sektion für Zellbiologie erforscht einen Mechanismus der Signalweiterleitung in der Zelle, der die Entwicklung der bösartigen Knochenmarkserkrankung Myeloproliferative Neoplasie mitverursacht.





Geschichte aus dem DNA-Labor

Forensische Analysen der mitochondrialen DNA sind ein Spezialgebiet des Instituts für Gerichtliche Medizin. Das Team rund um den Molekularbiologen Walther Parson hilft damit nicht nur Kriminalfälle, sondern auch die Geschichte der Menschheit zu klären.

König Richard III.

Am 22. August 1485 endete mit der Schlacht bei Bosworth Field nicht nur die Herrschaft des Hauses Plantagenet in England, sondern auch das Leben von König Richard III. Der im Kampf erschlagene Richard wurde von seinem Widersacher Heinrich Tudor, dem späteren Heinrich VII., in einem Wirtshaus ausgestellt und später in der Greyfriars Church des dortigen Franziskanerklosters bestattet. An der mutmaßlichen Stelle wurde 2012 ein menschliches Skelett ausgegraben, Zahn- und Knochenproben wurden molekulargenetisch an den Unis Leicester, York, Toulouse und Kopenhagen untersucht. Die Ergebnisse der mitochondrialen und Y-chromosomalen DNA wurden mit der DNA heute lebender Verwandter des Königs verglichen, für die statistische Bewertung der mtDNA-Ergebnisse wurde die von Walther Parson entwickelte international renommierte mtDNA-Datenbank EMPOP zurate gezogen. Die Analysen ergaben, dass es sich bei dem Skelettfund um Richard III. handelt. Damit stellt diese Untersuchung die älteste bekannte DNA-Identifikation dar.



Der 22. Juli 2011 hat sich in die Seele Norwegens eingebrannt. Der Rechtsextremist Anders Behring Breivik zündete um 15.25 Uhr im Zentrum Oslos eine Bombe, bei der Explosion wurden acht Menschen getötet. Etwa zwei Stunden später erschoss er auf der Insel Utøya in einem Feriencamp einer sozialdemokratischen Jugendorganisation mit einer halbautomatischen Waffe 69 Menschen. Für den damaligen norwegischen Ministerpräsident Jens Stoltenberg war das Ereignis die schlimmste Katastrophe in Norwegen seit dem Zweiten Weltkrieg, das Massaker und seine Folgen wird die norwegische Gesellschaft noch lange beschäftigen. Auch die Wissenschaftsgemeinde arbeitet das Verbrechen in zahlreichen Projekten auf, versucht Antworten zu finden, für die Zukunft zu lernen und auch die Vergangenheit besser zu verstehen. Letzteres führte gar bis ins 11. Jahrhundert zurück – und an das Institut für Gerichtliche Medizin der Medizinischen Universität Innsbruck.

„Wir haben den Ruf, aus schwer beschädigten Proben erfolgreich DNA analysieren zu können“, sagt der Innsbrucker DNA-Spezialist Walther Parson. Der Biologe kam 1994 durch Zufall an das Institut für Gerichtliche Medizin, wo vier Jahre zuvor die Forensische DNA-Abteilung als eine der ersten im deutschsprachigen Raum eingerichtet wurde. Seit 1991 wird die DNA-Technologie für spurenkundliche Gerichtsgutachten eingesetzt, dass man mit Hilfe der DNA heute so viel Licht in Vergangenes bringen kann, hätte sich der damalige Biologiestudent Parson nicht gedacht. „Anfang der 1990er-Jahre kam ein Innsbrucker Forscher aus den USA zurück und präsentierte in seiner Lehrveranstaltung die PCR-Methode. Wir Studenten standen staunend davor wie Menschen, die ihr erstes Auto gesehen haben“, erinnert sich Parson. Rund 25 Jahre später sind es die Mitarbeiter des von Richard Scheithauer geleiteten Instituts, die weltweit für Staunen sorgen, werden sie doch neben der gerichtsmedizinischen „Routinearbeit“ als Sachverständige im In- und Ausland eingesetzt, der Schwerpunkt ihrer Arbeit ist dabei die Identifikation menschlicher Überreste mit Hilfe der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse und Methoden. „Wir haben dafür eine gut ausgestattete ‚Werkzeugkiste‘, die Auswahl

der Methode hängt von der Fragestellung ab“, erklärt Parson seine Arbeit, die bei älteren Fällen zur reinen Knochenarbeit wird.

DIE DNA-UNTERSUCHUNGEN aus Norwegen waren Teil eines Projekts der Universität Bergen, das sich mit der Aufarbeitung des Utøya-Massakers beschäftigt. „Seit dieser Tat gibt es in Norwegen einen Diskurs über Nationalbewusstsein“, berichtet Parson. Laut den Projekt-Proponenten schien es bisher in der politischen Debatte in Norwegen generell akzeptiert zu sein, dass die Zuwanderung in den 1970er-Jahren begann und es zuvor eine homogene, aus „ethnischen“ Norwegern zusammengesetzte Gesellschaft gab. Doch entspricht diese Annahme der Realität? Innsbruck machte sozusagen die Probe aufs Exempel, bekam im Jahr 2012 Skelettfunde aus Trondheim, wo man seit den 1970er-Jahren mehrere Friedhöfe ausgegraben hatte. Die ältesten Funde stammten aus dem 11. Jahrhundert, andere reichten bis in das 17. und 18. Jahrhundert zurück. So wie in jedem Fall von altem Knochenmaterial wurden in Innsbruck Zahn- und Oberschenkelknochenproben von 97 Skeletten dokumentiert, vermessen, gewogen und fotografiert. Der nächste Schritt ist die Reinigung. „Wir müssen die DNA entfernen, die durch Dritte an die Proben gelangt ist. Bei altem Gewebe oder musealen Proben ist das sehr aufwendig“, erläutert der Leiter des Forschungsschwerpunkts „Forensische Molekularbiologie“.

Der mechanischen Grobreinigung – schleifen, sandstrahlen und schneiden – folgt eine chemische Reinigung, bis ein blitzblankes Knochenstück vorliegt, frei von exogener DNA. Danach kommen Knochenmühlen zum Einsatz, das feinporige Knochenmehl wird wieder chemisch behandelt, um die Knochenzellen aufzubrechen und die DNA zu extrahieren. Einige Tage und aufwendige Schritte im Labor benötigt dazu ein zweiköpfiges Team, im Idealfall liegt die DNA nach der Extraktion als wässrige Lösung im Reagenzglas vor. Parson: „Die DNA ist im Gegensatz zu Fetten und Eiweißen wasserlöslich, daher kann man sie auf diese Art trennen.“ Die so gewonnene DNA kann nun untersucht werden, welches Instrument aus der Werkzeugkiste geholt wird, entscheidet die Pro-



Das Schicksal der Zarenfamilie

„Als 1994 die ersten Ergebnisse zur Zarenfamilie publiziert wurden, ist mir bewusst geworden, dass man mit DNA-Analyse alter Knochen Menschen identifizieren kann“, erinnert sich Walther Parson an diesen „bleibenden“ Eindruck. 1994 und drei Jahre später wurden die 1991 bei Jekaterinburg gefundenen sterblichen Überreste von zwei Erwachsenen und drei Kindern untersucht. Diese erste historische DNA-Analyse der Geschichte identifizierte den im Juli 1918 ermordeten Zar Nikolaus II., seine Frau Alexandra und die drei Kinder Olga, Tatjana und Anastasia. 2007 wurden die Knochen zweier weiterer Kinder entdeckt, diese kamen zur Analyse an das Institut für Gerichtliche Medizin in Innsbruck. Die Knochen waren stark zerstört und bestanden nur aus kleinen, zersetzten Stücken, da die Leichen verbrannt und die Knochen in Schwefelsäure getaucht worden waren. Trotzdem gelang es dem Team von Parson, die Identität von Kronprinz Alexei und seiner Schwester Maria zu klären. Zum gleichen Ergebnis kam das Armed Forces DNA Identification Laboratory in Maryland, bestätigt wurden die Untersuchungen von der University of Strathclyde in Glasgow. 90 Jahre nach der Ermordung der Zarenfamilie war deren Schicksal nun endgültig geklärt.

blemstellung. Die Trondheimer DNA wurde typisiert und molekular-genetisch analysiert, ein spezielles Augenmerk wurde dabei auf die haploiden DNA-Marker der mitochondrialen und Y-chromosomalen DNA gelegt, da mit Hilfe der sogenannten Haplogruppen, in denen Menschen mit den gleichen Mutationen zusammengefasst sind, die Verbreitung des modernen Menschen und historische Wanderrouten bestimmt werden können.

„Wir haben keinen einzigen Hinweis auf Erblinien, die man nur in Norwegen findet“, fasst Walther Parson das zentrale, im August 2015 in Bergen präsentierte Ergebnis zusammen, Migration nach Norwegen fand bereits im Mittelalter statt. Zwar würden die mittelalterlichen Norweger individuelle Erblinien vorweisen, die gehäuft in Skandinavien vorkommen, mehrere Dutzend Haplogruppen aber würde man auch in Zentral- und Südeuropa finden, in drei Fällen stamme der Ursprung der Erblinie sogar aus Zentral- und Ostasien. Die wissenschaftliche Conclusio lautet: Den indigenen Norweger gibt es nicht.

„Das Interessante an unserer Arbeit ist, dass wir mit naturwissenschaftlichen Methoden mit ganz anderen Gebieten in Kontakt kommen – mit Politik, Gesellschaft, Geschichte und Kultur“, erzählt der Tiroler und nennt ein Beispiel, das DNA-Analyse mit Alnmenen verknüpft: „Bei einem Treffen der Akademie der Wissenschaften berichtete der

Innsbrucker Sprachwissenschaftler Gerhard Rampl über seine Forschungen zu Osttiroler Alnmenen. Rampl kann in den Alnmenen den sprachlichen Ursprung erkennen.“ Ein Ursprung, der – je nach Besiedelungszeit – slawisch, romanisch oder bajuwarisch sein kann und sich in den Alnmenen erhalten hat. Parson und sein Team stellten sich nun die Frage, ob man diese sprachliche Kartierung auch DNA-mäßig belegen kann.

ÜBER DIE BLUTSPENDEAKTION des Österreichischen Roten Kreuz konnten die Innsbrucker Forscher das Einverständnis männlicher Osttiroler einholen, deren Blut zu untersuchen, daraus Y-chromosomale Muster zu erstellen, diese mit Mustern aus heutigen romanischen, slawischen und bajuwarischen zu vergleichen und daraus eine „Besiedelungskarte“ zu erstellen. „Legt man unsere Karte über jene von Gerhard Rampl, sind sie ident“,

beschreibt Parson das Ergebnis der disziplinenübergreifenden historischen Forschung. „Natürlich kann man sich fragen, warum wir das gemacht haben“, lacht Parson, liefert aber in einem Atemzug den Grund: „Das Ergebnis sagt uns viel über das Leben, bestätigt es doch den patrilokalen Lebensstil. Der älteste Sohn bekommt den Hof, die Töchter und jüngeren

„Das Interessante unserer Arbeit ist, dass wir mit naturwissenschaftlichen Methoden mit ganz anderen Wissenschaftsgebieten in Kontakt kommen.“

Walther Parson

Söhne ziehen weg. Diese Signatur bleibt erhalten.“ Andere historische Forschung führte Parsons Team nach Südamerika, konnten sie doch in Zusammenarbeit mit internationalen Forschungspartnern durch spezifische Beprobung, hochqualitative mtDNA-Analysen sowie umfangreiche Datenbankabfragen Licht in die Besiedelung Südamerikas bringen: Entlang der Pazifikküste zog es die ersten Menschen vom Norden kommend in nur wenigen Jahrtausenden bis an die Südspitze des Kontinents, das Innere des Kontinents wurde über die südlichen Anden bevölkert. Die Erkenntnisse aus der Studie deuten nicht auf die oft vermutete frühe Trennung der ersten nach Süden ziehenden Siedler in eine westlich und eine östlich der Anden lebende Bevölkerungsgruppe hin.

Auf regionales, aber auch internationales Interesse stieß die Innsbrucker Suche nach „Verwandten“ des vor rund 5 250 Jahren gestorbenen Ötzi. Der „Mann aus dem Eis“ gehört der Haplogruppe G (Untergruppe G-L91) an, die heute nur noch selten anzutreffen ist. Im Rahmen eines Projekts zur Besiedlungsgeschichte Tirols analysierten die Forscher DNA-Abschnitte von 3 713 freiwilligen Spendern, darunter befanden sich 19 Personen,

die ebenfalls L91 zuzuordnen sind – sie sind mit Ötzi weitläufig verwandt, da sie sich mit ihm einen gemeinsamen Vorfahren, der wahrscheinlich vor 10 000 Jahren gelebt hat, teilen.

NOCH BESSERE ERGEBNISSE erwartet sich Walther Parson in der Zukunft von neuen wissenschaftlichen Methoden. Die DNA-Sequenzen, mit denen sein Team zur Zeit arbeitet, bestehen aus rund 100 Basenpaaren, das entspricht der Größe eines Zehntausendstel Millimeters. Bei sehr alten, verbrannten oder chemisch zerstörten Proben greift diese Methode allerdings nicht, die – so die Annahme – „Next Generation Sequencing Methods“ allerdings sehr wohl. „Unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beschäftigen sich seit zweieinhalb Jahren damit, die ersten Labor-Ergebnisse sind auch vielversprechend“, berichtet Parson, bis zur Etablierung als anerkannte gerichtsmmedizinische Methode wird es allerdings noch einige Jahre dauern.

Im Fall des mutmaßlichen Mordes an 43 Studenten in Mexiko im Jahr 2014 entschlossen sich die Innsbrucker Experten – in Absprache mit der mexikanischen Staatsanwaltschaft – schon jetzt diesen Weg zu gehen, da mit dem Standard-DNA-Analyseverfahren nur eine der 17 Proben, die man aus Mexiko erhalten hatte, eindeutig einem vermissten Studenten zugeordnet werden konnte. Der Grund: Die 16 anderen Proben waren derart zerstört, „dass wir nicht einmal erkennen konnten, ob sie menschlichen Ursprungs sind“. Die Methode des Primer Extension Capture Massively Parallel Sequencing (PECMPS) ermöglicht es aber, DNA-Sequenzen mit einer „Größe“ von einem Hunderttausendstel Millimeter zu untersuchen. Neun Proben konnten damit identifiziert werden, zwei enthielten menschliche mitochondriale DNA. Eine Probe konnte dem früher identifizierten Studenten zugeordnet werden, die mitochondriale DNA der zweiten Probe stimmt mit jener der Familie eines anderen Studenten überein. Für Parson war der Einsatz der Methode, die weltweit erstmals in einem Kriminalfall zum Einsatz kam, wieder einmal eine Probe aufs Exempel: „Wir wissen jetzt, dass wir in Proben DNA finden können, die früher nicht analysierbar waren.“ **AH** 

Zur Person

An das Institut für Gerichtliche Medizin der Medizinischen Universität Innsbruck kam der 1966 in Innsbruck geborene Walther Parson aus finanziellen Gründen – die Weltreise nach dem Ende des Biologiestudiums an der Universität Innsbruck (1993) musste abbezahlt werden. Aus dem Werkvertrag (1994) wurde eine fixe Anstellung (1996), eine Assistenzprofessur (1997) und schließlich – nach Dissertation (1999) und Habilitation (2001) – eine Außerordentliche Professur (2001) an dem von Richard Scheithauer geleiteten Institut. Parsons Arbeit wurde mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet, zudem ist er Mitglied namhafter wissenschaftlicher Gesellschaften, u.a. seit Herbst 2015 Präsident der „International Society for Forensic Genetics (ISFG)“.





„Eine Jobgarantie gibt es nirgends, ich kenne aber niemand, der nach dem PhD-Abschluss ein Problem gehabt hätte.“

Hans-Georg Kraft

Reger Austausch

Hans-Georg Kraft, Koordinator des PhD-Programms „Genetics and Genomics“, über das Studium, das Interessierte aus aller Welt nach Innsbruck lockt.

Seit 2006 gibt es das PhD-Programm „Genetics and Genomics“ in Innsbruck. Ein Alleinstellungsmerkmal?

HANS-GEORG KRAFT: Generell unterscheidet uns die Programmstruktur von den anderen Medizinern in Österreich. Sie bietet den Studierenden die Möglichkeit, nicht nur in einer Klinik, sondern auch in breiteren Feldern ihren PhD zu machen. Gerade die Humangenetik ist so ein übergreifendes Feld, das mit vielen Kliniken zusammenarbeitet. Für das PhD-Programm, das noch von Gerd Utermann initiiert wurde, heißt das: Die Laborarbeiten machen die Studierenden bei uns, praktische Arbeit wie Probensammeln passiert in der Klinik. Da gibt es einen sehr regen Austausch.

Voraussetzung für das Studium sind ...

KRAFT: ... ein abgeschlossenes Medizinstudium oder ein fachverwandtes Fach. Von den derzeit 17 Studierenden sind zwei, drei Mediziner, der Rest kommt aus der Naturwissenschaft. Durch das Studium der Molekularen Medizin, das es seit 2011 als Bachelor, inzwischen auch als Master an der Medizinischen Universität Innsbruck gibt, hoffen wir aber auf eigenen Nachwuchs.

Gibt es noch andere Voraussetzungen?

KRAFT: Die Bezahlung der Studierenden, das heißt, die Betreuerinnen bzw. Betreuer müssen einen Grant oder eine andere Art der Finanzierung haben.

Die Bezahlung der Studierenden bedeutet auch eine gewisse Reglementierung der Studienplätze?

KRAFT: Ja. Interessierte an PhD-Stellen melden sich bei mir – und das aus der ganzen Welt, vor allem aus Europa und Asien ...

... woher das internationale Interesse?

KRAFT: Nicht durch Werbung, sondern über Publikationen. In diesem Bereich wird in Innsbruck sehr viel und international publiziert.

Wie werden die Studierenden ausgewählt?

KRAFT: Ich kontaktiere die Betreuerinnen und Betreuer in diesem Programm und frage, ob es eine Stelle gibt. Wenn ja, treten sie in Kontakt mit potenziellen Studierenden, schauen sich deren CV an. Dann gibt es ein persönliches Gespräch. Umgekehrt sucht der Studierende natürlich die Betreuerin oder den Betreuer anhand der Publikationen aus.

Ein sehr persönliches Verhältnis.

KRAFT: Ja, es gibt maximal zwei, drei Dissertationen pro Betreuerin bzw. Betreuer. AH ¶

StudienFakten

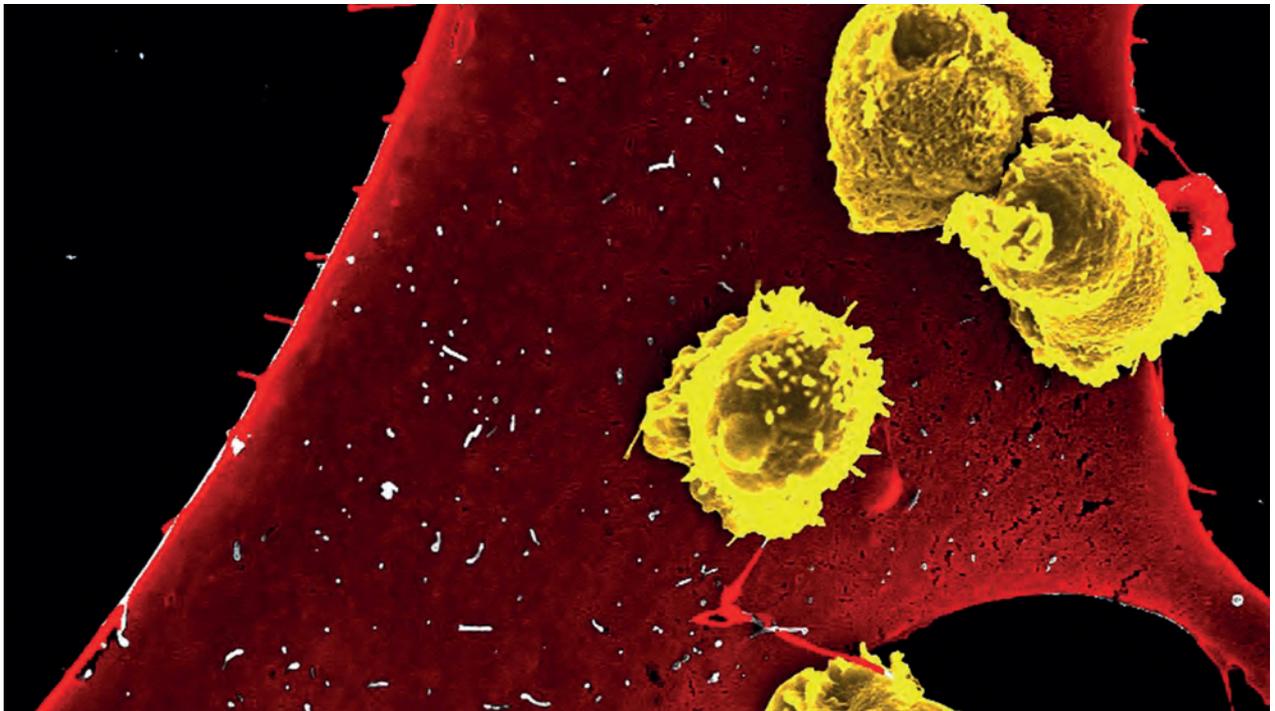
Die Medizinische Universität Innsbruck bietet neun PhD-Programme an, darunter auch „Genetics and Genomics“. Das Studium umfasst mindestens sechs Semester, dies entspricht 180 ECTS-Punkten, aufgeteilt auf Dissertation (150) und Lehrveranstaltungen (30). Letztere teilen sich auf in allgemeine Fächer, programmspezifische Kernfächer, Forschungsseminare, Clubs / Programmseminare sowie Wahlfächer, wobei, wie Studienkoordinator Hans-Georg Kraft betont, „in vielen Bereichen die Stunden aber von den Studierenden sehr frei – auch aus anderen Fachrichtungen – gewählt werden können“.

Der Pfadfinder

Für Gottfried Baier ist Krebs eine Immunerkrankung. Mit Hilfe der Immun-Checkpoints Cbl-b und NR2F6 setzt der Biologe auf die Re-Education des bei Krebserkrankungen sträflich versagenden Immunsystems.

Gottfried Baier gibt offen zu: „Es ist eine sture Variante. 1992 habe ich in den USA als Post-Doc das Enzym PKC-theta erstmals identifiziert. Seither folge ich diesem Enzym und seinem zellulären Pathway.“ Was der Direktor der Sektion für Translationale Zellgenetik an der Medizinischen Universität Innsbruck als Pathway bezeichnet, sind die biochemischen Mechanismen der Signalprozesse, für die Baier ein ausgeprägtes Interesse entwickelt hat. Der Pathway, bei dem PKC-theta eine Hauptrolle spielt, ist jener der erworbenen Immunabwehr. Ein gesundes Immunsystem ist auf der einen Seite fähig, Krankheitserreger wie Bakterien und Viren, aber auch Krebszellen auszulöschen, auf der

anderen Seite erkennt es körpereigene Zellen sowie Gewebe und verschont diese. „Krebszellen sind aber leider gute Immunologen – sie wenden Tricks an, um dem Immunsystem zu entkommen“, sagt der Molekular-Immunologe. Mit seinem Team will er diese Tricks verstehen, um selbst Tricks anzuwenden, die den Tumor überlisten. Erreichen will Baier das mit Re-Education: „Wir müssen bei Krebs das Immunsystem wieder dazu bringen, seine eigentliche Rolle zu übernehmen.“ Eine Überlegung also, die Krebs als Immunerkrankung definiert und, so Baier, vor rund zehn Jahren noch sehr umstritten war. Dass diese Diskussionen in der Zwischenzeit leiser geworden sind, ist auch das Verdienst österreichischer



T-Lymphozyten (gelb) erkennen und zerstören eine Melanoma-Tumorzelle (rot).

Teams rund um Josef Penninger (Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien) und den Innsbrucker Zellgenetiker Baier.

AM AUSGANGSPUNKT des Weges von Baier stand PKC-theta, ein Enzym, das bei der Aktivierung von für die Immunabwehr wichtigen T-Zellen von entscheidender Bedeutung ist. Einer der Tricks von Tumorzellen besteht darin, die Genexpression in diesen T-Zellen zu verändern. Im Jahr 2000 identifizierte Penninger das Protein Cbl-b als negativen Regulator dieser T-Zell-Aktivierung. Cbl-b erzeugt Toleranz gegen körpereigene Strukturen und ist, so Baier, „einer von den bislang bekannten sogenannten Immun-Checkpoints und somit gut für uns.“ Es sei denn, Cbl-b wird ausgetrickst. „Unsere Hypothese ist, dass Tumorzellen als ehemalige Gewebezellen zum ausufernden Zellwachstum auch noch das sogenannte Immunprivileg induzieren“, stellt Baier fest: „In bestimmten Regionen des Auges etwa werden bei bakteriellen Infektionen nicht die großen Kaliber des Immunsystems aufgefahren, sondern die kleinen, da als Kollateralschaden der Verlust des Augenlichts drohen würde.“ Ähnlich agiert der Tumor. Er „beansprucht“ ein aberrantes Immunprivileg für sich, in dem er Immun-Checkpoints hochreguliert und somit das Immunsystem beschwichtigt.

2009 verortete Baier Cbl-b auf dem PKC-theta-Pathway, 2012 bestätigte er mit seinem Team Cbl-b als „Ausschalter der Antitumorimmunität“. Auf seinem Pfad wurde er noch einmal fündig. „NR2F6 ist ein nukleärer Hormonrezeptor, der von PKC-theta direkt reguliert wird und verhindert, dass das Immunsystem chronisch überschießt“, beschreibt Baier einen weiteren dieser intensiv erforschten Immun-Checkpoints. Und sehr viel deutet darauf hin, dass NR2F6 ein lohnendes Ziel für eine Immuntherapie gegen Krebs sein dürfte.

„2013 wurde erstmals ein Immun-Checkpoint-Inhibitor gegen das Zelloberflächenprotein PD-1 für Krebspatientinnen und -patienten mit Tumorstadium IV zugelassen. Es überleben ausweglose Fälle, allerdings sprechen nur wenige Prozent auf diese Therapie an. Zudem gibt es Nebenwirkungen, da das Immunsystem massiv aktiviert wird und es dadurch zu Autoimmunität kommen kann. Ähnlich ver-

hält es sich bei dem Zelloberflächenprotein CTLA4“, erklärt der Innsbrucker Forscher diese Immun-Checkpoint-Blocker, die beide als biotechnologisch hergestelltes Biological zudem extrem teuer sind. Ähnlich komplex erscheint ein pharmakologischer Inhibitor für das Protein Cbl-b. Ganz anders sieht es bei NR2F6 aus. Baier: „NR2F6 und Cbl-b sind im Gegensatz zu PD1 und CTLA4 intrazelluläre Checkpoints. NR2F6 ist zudem ein Transkriptionsfaktor mit einer sogenannten Ligandenbindungsdomäne.“ Diese biologische Zielstruktur ist direkt von Medikamenten beeinflussbar, das Gros der in der Klinik eingesetzten Medikamente richten sich gegen solche Domänen.

Dass Baier mit NR2F6 am richtigen Pfad ist, konnte er mit Natascha Kleiter und Victoria Klepsch im Zellkultur- und Mausmodell und in mehreren Publikationen sowie Patenten zeigen. Im Tumormikromilieu regulieren Immunzellen NR2F6 hoch, als Folge wächst der Tumor. „Wenn wir aber NR2F6 genetisch inhibieren, funktioniert dieses aberrante Immunprivileg nicht, die T-Zellen bleiben in unmittelbarer Tumornähe reaktiv und halten so den Tumor in Schach, induzieren aber auch keine Autoimmunität“, berichtet der Wissenschaftler von seiner Forschungsarbeit.

Sein Ansatz „intrazellulär, druggable & lokal feinmoduliert“ weckte auch das Interesse der Industrie, drei große Pharmaunternehmen sind – gemeinsam mit Baier und seiner Arbeitsgruppe – auf der Suche nach NR2F6-Antagonisten, um den Weg der klinischen Prüfung zu beschreiten. Ein „bench to bedside“, das der Innsbrucker bereits mit PKC-theta und Cbl-b erfolgreich gehen konnte. Innsbrucker Grundlagenwissen und begleitende Arbeit rund um PKC-theta floss in die Entwicklung eines neuen immunosuppressiven Medikaments ein (Phase 3 erfolgreich abgeschlossen), ein RNA-Interferenz-basierender Cbl-b-Inhibitor befindet sich mit dem österreichischen Wirtschaftspartner Apeiron Biologics in der Phase 1/2. PKC-theta, NR2F6 und Cbl-b also als Zwischenschritte des selben Pathways, der Erkrankungen des Immunsystems moduliert, auch wenn das Erreichen von klinischen Therapieerfolgen basierend auf diesem molekularen Verständnis, wie Baier sagt, noch Jahre dauern kann.

„NR2F6 ist intrazellulär und druggable. Das ist ein Quantensprung.“ Gottfried Baier

Gottfried Baier

Der 1963 in Bludenz geborene Gottfried Baier studierte an der Universität Innsbruck Biologie. Für seine Diplomarbeit forschte er am Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, für die Dissertation in Innsbruck am Institut für Medizinische Mikrobiologie. Als Post-Doc war Baier vier Jahre am La Jolla Institute in Kalifornien, ehe er 1994 Universitätsassistent am Innsbrucker Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik wurde. Es folgten die Habilitation und außerordentliche Professur im Jahr 1997. Seit 2011 ist Baier Universitätsprofessor und Direktor der Sektion für Translationale Zellgenetik an der Medizinischen Universität Innsbruck.



AH 9

Neue Dimensionen

80 Prozent der seltenen Krankheiten haben eine genetische Ursache. Als Brückenfach zwischen Klinik und Grundlagenforschung versucht die Humangenetik, in interdisziplinärer Arbeit die „Orphan Diseases“ besser zu verstehen.

Johannes Zschocke

Das Medizinstudium absolvierte der gebürtige Kölner (Jahrgang 1964) an der Universität Freiburg und der Queen's University in Belfast. Nach der Promotion 1991 ging er wieder nach Belfast ans Department of Medical Genetics, wo er auch einen PhD in Molekulargenetik erwarb. 1995 kam Zschocke als Assistenzarzt an die Universitätskinderklinik in Marburg, ab 2000 forschte er am Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg (2002 Facharzt für Humangenetik, 2003 Habilitation). Im Jahr 2008 wurde Zschocke nach Innsbruck berufen und leitet seither die Sektion für Humangenetik.



Sie sind selten – und dennoch betrifft es viele. „Von einer ‚seltenen Krankheit‘ spricht man, wenn weniger als ein Mensch pro 2 000 Einwohnerinnen und Einwohnern daran erkrankt“, nennt Johannes Zschocke, Leiter der Sektion für Humangenetik an der Medizinischen Universität Innsbruck, einen Punkt des scheinbaren Widerspruchs. Der zweite Punkt ist die Anzahl der seltenen Krankheiten. Um die 7 000 lautet eine Schätzung, mit „zwischen 6 000 und 8 000“ legt sich auch das „Forum Seltene Krankheiten“ – ein Zusammenschluss von österreichischen Ärztinnen und Ärzten, die Betroffene mit sogenannten „Orphan Diseases“ betreuen – nicht fest. Rund fünf Prozent der Bevölkerung sind von seltenen Krankheiten betroffen, auf Tirol umgelegt bedeutet dies mehr als 30 000 Menschen, auch wenn diese Zahlen, so Zschocke, mit Vorsicht zu genießen sind. Relativ einig ist sich die wissenschaftliche Community bei einer weiteren Zahl: Rund 80 Prozent der seltenen Krankheiten haben eine genetische Ursache, werden also vor allem durch erbliche Faktoren ausgelöst. „Alldings“, gibt Zschocke zu bedenken, „kennen wir heute die Funktion, geschweige die Varianten von vielen Genen noch nicht, wissen nicht, welchen Krankheiten sie zugeordnet sind.“ Daher, sagt Zschocke, führen Fortschritte der Genetik zu neuen Dimensionen in Bezug auf seltene Krankheiten: „Durch die neuen genetischen Sequenzierungsverfahren werden monatlich neue seltene Krankheiten erstmals beschrieben bzw. aufgeklärt“. Be-

teiligt an solcher Ursachenklärung ist in regelmäßigen Abständen auch die Innsbrucker Sektion für Humangenetik.

Mit der Entdeckung von Mutationen im Gen FKBP14 gelang es 2012 einem Humangenetik-Team rund um Johannes Zschocke, Ärztinnen und Ärzten der Neuropädiatrie Innsbruck sowie weiteren Kooperationspartnern, die Ursache für eine Variante des Ehlers-Danlos-Syndroms zu finden. Diese erbliche Bindegewebserkrankung lässt sich in verschiedene Typen unterteilen, hauptsächlich gekennzeichnet ist sie durch eine Überdehnbarkeit der Haut und durch überbewegliche Gelenke.

Ebenfalls 2012 war es eine von der Innsbrucker Humangenetik geleitete Arbeitsgruppe, die den Gendefekt, der für das Kohlschütter-Tönz-Syndrom verantwortlich ist, entdeckte. Diese – äußerst – seltene Krankheit (seit der Erstbeschreibung im Jahr 1974 wurden bis heute 25 Fälle dokumentiert) präsentiert sich durch das Auftreten einer frühkindlichen Entwicklungsstörung mit Epilepsie in Kombination mit auffallenden Verfärbungen an den (Milch-)Zähnen aufgrund des Fehlens von Zahnschmelz.

2013 wiederum war es die Forschungsgruppe Dermatogenetik an der Sektion für Humangenetik, die eine Deaktivierung des Enzyms Ceramid-Synthase 3 – verursacht durch eine Mutation im Gen CERS3 – als Auslöser für die Entstehung einer angeborenen Ichthyose (eine schwere Form der Verhornungsstörung der Haut) identifizieren konnte.

Keine neu entdeckte Krankheit, kein erstmals identifizierter Gendefekt, sondern eine diagnostizierte seltene Krankheit war es im Frühjahr 2015, welche die „Brückenfunktion“ zwischen Grundlagenforschung und Klinik sowie den interdisziplinären Ansatz der Humangenetik betonte. In enger Zusammenarbeit konnten ein Augenarzt, eine Kinderärztin, ein Nephrologe und ein Humangenetiker Licht in die langjährige, generationenübergreifende Krankengeschichte einer Tiroler Familie bringen: Morbus Fabry, eine den Stoffwechsel betreffende Krankheit, die zu Schlaganfall, Herzinfarkt und Nierenversagen führen kann, außerdem leiden Betroffene an chronischen Schmerzen und häufig an Depressionen. Vor allem aber: Morbus Fabry ist behandelbar, der Familie konnte geholfen werden.

„**INSOFERN**“, merkt Johannes Zschocke an, „ist die Humangenetik ein merkwürdiges Fach: Wir haben keine Patientinnen und Patienten ‚nur für uns‘, sondern arbeiten immer mit anderen Disziplinen zusammen.“ Dabei

übernehme man zwei Aufgaben, erstens die klinisch-genetische Diagnose inklusive der immer aufwendiger werdenden Labordiagnostik, und zweitens die verständliche Vermittlung von Informationen an betroffene Personen und deren Angehörige. Denn auch wenn es bei vielen Orphan Diseases (noch) keine effektiven Therapien gibt, ist, so Zschocke, der Umgang mit „einer Krankheit, die einen Namen hat“, leichter als mit einer, die man nicht einordnen könne. Dieses Wissen verringert die Unsicherheit, gibt Informationen über Verlauf und Prognose, hilft, das eigene Leben zu planen bzw. damit zurechtzukommen, und ermöglicht manchmal eine spezifische Therapie. Therapien, ist der Humangenetiker Zschocke überzeugt, die in den nächsten Jahren, Jahrzehnten vielseitiger werden: „Durch das immer bessere Verstehen der Genetik und der Pathomechanismen wird es möglich werden, spezifisch auf den einzelnen Betroffenen abgestimmt zu behandeln.“

„Durch die neuen genetischen Verfahren werden monatlich ‚neue‘ seltene Krankheiten erstmals beschrieben bzw. aufgeklärt.“

Johannes Zschocke

DB/AH ↴



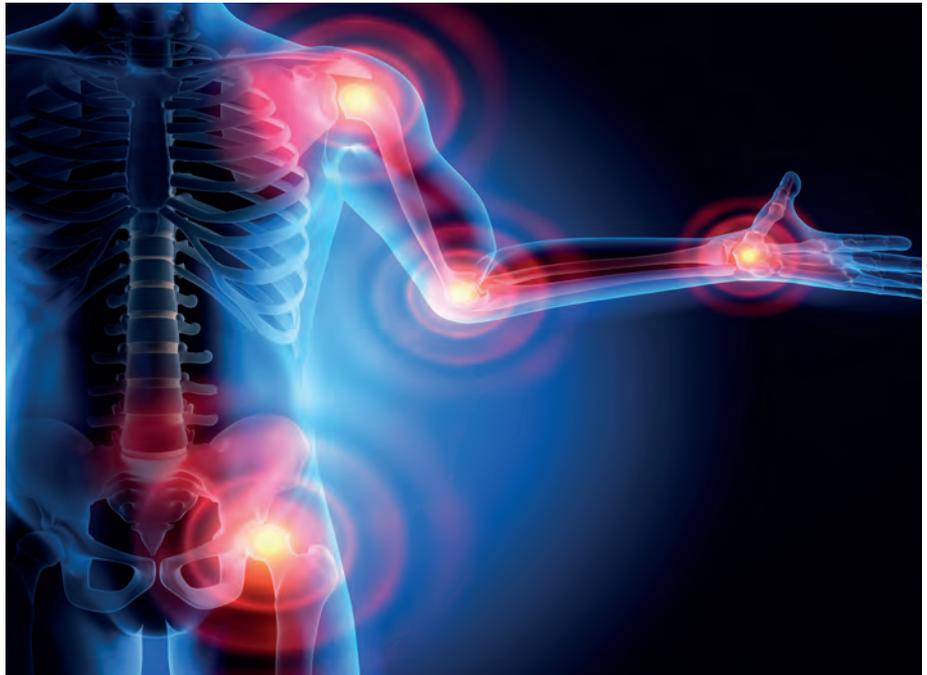
Johannes Zschocke: „Von einer ‚seltene Krankheit‘ spricht man, wenn weniger als ein Mensch pro 2.000 Einwohnerinnen und Einwohnern daran erkrankt.“

Schmerz lass nach

Ein internationales Konsortium – koordiniert von der Innsbrucker Physiologin Michaela Kress – will die molekulargenetischen Mechanismen verstehen, die bei chronischen Schmerzen eine tragende Rolle spielen.

Projekt **ncRNAPain**

Das von der EU finanzierte Projekt ncRNAPain (Non-coding RNAs in neurogenic and neuropathic pain mechanisms and their application for risk assessment, patient stratification and personalised pain medicine) sucht nach Biomarkern, mit denen sich Patientinnen und Patienten identifizieren lassen, die ein erhöhtes Risiko für chronischen Schmerz haben. Im Besonderen soll die Rolle von nicht-kodierenden RNA-Abschnitten bei chronischen Schmerzen aufgeklärt werden. Das Projekt läuft bis 2017, das Projektvolumen beträgt rund sechs Millionen Euro, an dem Projekt beteiligt sind Arbeitsgruppen aus Österreich, Deutschland, Dänemark, Tschechien, Frankreich, Israel, Italien und Großbritannien, koordiniert wird es von Michaela Kress, Direktorin der Sektion für Physiologie der Medizinischen Universität Innsbruck.



Akuter Schmerz ist ein Warnsignal, das hilft, den Körper zu schützen. Dabei werden Nozizeptoren, freie sensorische Nervenendigungen, durch eine Verletzung des Körpergewebes gereizt, wandeln diesen Reiz in elektrische Signale um und schicken diese sehr schnell weiter ins Rückenmark – dort werden Schutzreflexe ausgelöst, wie das Zurückziehen der Hand, noch bevor die Berührung der heißen Herdplatte schmerzt. Die Information gelangt bis in die Großhirnrinde, wo der Schmerz bewusst wahrgenommen wird und dann bewusst das verletzte Gewebe geschont werden kann. Doch Schmerz ist nicht gleich Schmerz, weiß die Physiologin Michaela Kress. So leiden allein in Österreich 1,5 Millionen Menschen unter chronischen

Schmerzen. Der Schmerz hat dabei seine eigentliche Funktion als Warnsignal verloren und sich zu einem eigenständigen Krankheitsbild entwickelt – und auch beim chronischen Schmerz sind die Ursachen ebenso vielfältig wie die Syndrome. Das komplexe regionale Schmerzsyndrom, kurz CRPS, etwa kann nach Knochenbrüchen auftreten. „Normalerweise heilen Knochenbrüche aus, bei einigen Betroffenen bleiben in der betroffenen Extremität aber sehr starke Schmerzen mit Entzündungszeichen bestehen“, berichtet Kress. Eine weitere chronische Schmerzerkrankung ist der neuropathische Schmerz, der durch Läsionen, Infektionen oder andere Schäden in den Nervenzellen ausgelöst wird – die häufigste Ursache ist die diabetische Neuropa-

thie. „Eigentlich entwickeln sich bei allen Diabetespatientinnen und -patienten bei langem Krankheitsverlauf irgendwann Schäden an den peripheren Nerven, man spricht von einer Neuropathie“, sagt die Direktorin der Sektion für Physiologie. Allerdings ist die diabetische Neuropathie nur in rund 50 Prozent der Fälle schmerzhaft.

„**WARUM DAS SO IST**, wissen wir nicht“, räumt Kress ein, ähnlich sei es bei CRPS, „es ist nicht bekannt, warum manche Menschen an CRPS erkranken, die meisten aber nicht.“ Ändern soll dies das von Kress geleitete EU-Projekt ncRNAPain: „Wir suchen Biomarker, mit denen sich Patientinnen und Patienten identifizieren lassen, die ein erhöhtes Risiko für chronischen Schmerz haben.“ Ein Hintergrundgedanke des Projekts: Kennt man die Fälle, in denen das Schmerzrisiko hoch ist, und versteht man den Schmerzmechanismus, kann frühzeitig eine wirksame und zielgerichtete Schmerztherapie bereitgestellt werden. Erreichen will das internationale Projektteam das Ziel mit Hilfe von Untersuchungen der nicht codierenden RNA (ncRNA).

Die ncRNA führte lange Zeit ein Schattendasein, wurde gar als „Junk“ bezeichnet – was sich in den letzten Jahren geändert hat. Innerhalb der ncRNA sind die nur aus etwa 20 Nukleotiden bestehenden microRNAs bisher am besten untersucht. Sie entstehen aus Vorläuferstufen im Zellkern und werden, so Kress, von dort ins Zytoplasma ausgeschleust. MicroRNAs binden an RNA, was zu Stilllegung oder Abbau der entsprechenden RNA-Abschnitte führen kann, womit die Proteinbiosynthese für das betreffende Protein gestoppt wird. „MicroRNAs steuern nicht einzelne Moleküle, sondern ganze Molekülgruppen und Signalwege an“, zählt Kress eine Eigenschaft der microRNA auf, welche die Forscherin nutzen will.

„Vielen Schmerzzuständen liegt eine Dysbalance in der Neuroimmuninteraktion, die auf allen Ebenen des Schmerzweges eine Rolle spielt, zugrunde“, erklärt Kress: „Antiinflammatorische Zytokine sind in niedriger Konzentration vorhanden, proinflammatorische in hoher.“ Die Lösung könnte eine Re-Balancierung sein – mit Hilfe der microRNA. Dass diese Richtung interessant sei, sagt Kress,

würden erste Studien zu einigen chronischen Schmerzerkrankungen wie Fibromyalgie, CRPS oder Migräne nahelegen: „Bei einigen Erkrankungen ist eine Herunterregulation von bestimmten microRNAs zu beobachten, andere microRNAs sind dagegen hochreguliert.“ Es sei möglich, dass bestimmte Regulationsmuster als Biomarker für die Diagnostik einsetzbar sein könnten. Doch die bisherigen Studien haben einen Nachteil: es sind nur wenige Patientinnen und Patienten sowie eine begrenzte Anzahl an microRNAs untersucht worden, nämlich maximal 1200 – im Hinblick auf die inzwischen bekannten rund 7000 microRNAs zu wenig. Alle ncRNAs systematisch auszuwerten, ist daher ein Projektziel. „Man kann die microRNAs aber auch – auf unterschiedliche Art – als Tool verwenden, um die Zelle zu manipulieren“, spricht Kress einen potenziellen Therapieweg via microRNA an. Derzeit, zur Halbzeit des Projekts, sei man aber dabei, die zum Schmerz führenden Mechanismen zu verstehen, die Zielgene und Signalwege, welche durch microRNA-Muster gesteuert werden, zu identifizieren.

Von an CRPS bzw. diabetischer Neuropathie erkrankten Patientinnen und Patienten habe man inzwischen microRNA-Profile, auch, so Kress, „eine Shortlist von Kandidaten“, das Gleiche gibt es aus zwei Mausmodellen, am dritten, „das wesentlich komplexer ist“, wird noch gearbeitet. Entwickelt und etabliert wurden zuerst Standards, wie man mit microRNA und entsprechenden Kontrollgenen umgeht, ebenso Tools, „um microRNA in Neurone einzuschleusen“. Grundlagenwissen, das helfen soll, geeignete Biomarker für eine besser Diagnostik bei CRPS und diabetischer Neuropathie zu finden. „Natürlich hoffen wir, dass unsere Erkenntnisse auch auf andere chronische Schmerzerkrankungen übertragen werden können.“ Darauf aufbauend könnten Biomarker auch helfen, jedem Patienten das optimale Schmerzmittel zuzuordnen. Das große, aber auch sehr langfristige Ziel, sagt Kress, wären aber neue Therapiemöglichkeiten. Therapien, die nicht nur das Leiden der Betroffenen und ihrer Familien lindern würden, sondern auch dazu beitragen würden, die beträchtlichen direkten und indirekten Kosten von chronischen Schmerzerkrankungen für die Gesellschaft zu senken.

DB/AH 



Michaela **Kress**

Die 1963 in Gunzenhausen (D) geborene Michaela Kress studierte Medizin an den Universitäten Erlangen und Galway (Promotion 1993). Nach einem Forschungsaufenthalt in Bristol 1994 wurde Kress 1996 Hochschulassistentin, 2000 Oberassistentin am Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie der Universität Erlangen (Habilitation 1998). Im Jahr 2003 wurde Michaela Kress als Universitätsprofessorin für Medizinische Physiologie nach Innsbruck berufen, wo sie der Sektion für Physiologie als Leiterin vorsteht.

Die Datenfischer

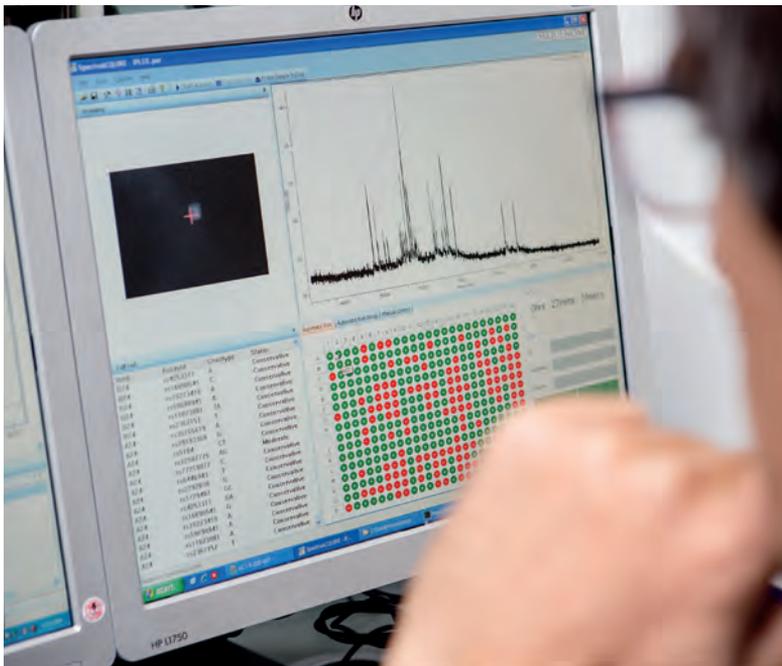
Cloudgene nennt sich die von Innsbrucker Informatikern und Genetikern entwickelte Plattform, mit der große Mengen an genetischen Daten in kurzer Zeit verarbeitet werden können. Und das weltweit sowie kostenlos.

Im Jahr 2006 waren die zwei Informatiker Sebastian Schönherr und Hansi Weißensteiner auf der Suche nach einem Diplomarbeitsthema. Günther Specht, Professor für Datenbanken und Informationssysteme an der Universität Innsbruck, gab ihnen den Hinweis auf ein Projekt, allerdings nicht an seinem Informatikinstitut, sondern auf eines an der Medizinischen Universität Innsbruck. Schönherr und Weißensteiner machten sich auf den Weg und trafen auf Florian Kronenberg, den Leiter der Sektion für Genetische Epidemiologie. „Im Prinzip ging es um ein System, mit dem biologische und genetische Daten verwaltet werden sollten“, erinnern sich Schönherr und Weißensteiner und den-

ken an ein kommunikatives Problem zurück. „Wir verstanden ihre Sprache nicht, sie nicht die unsere. Wir mussten erst lernen, miteinander zu kommunizieren“, lacht Kronenberg.

Die sprachliche Interaktion wurde perfektioniert und mündete nicht nur in Diplomarbeiten und Dissertationen, sondern es entstand mit Lukas Forer als dritten Informatiker eine sektionseigene Big-Data-Abteilung sowie die Open-Source-Plattform Cloudgene, auf die Forscher der ganzen Welt zugreifen und die für unterschiedliche Anwendungen zur Verfügung gestellt wird. Mit einer davon, dem Imputationsserver konnte – in Kooperation mit der University of Michigan – vor Kurzem die stolze Marke von zwei Millionen imputierter menschlicher Genome geknackt werden.

Als im Juli des Jahres 2000 Bill Clinton die Forscher Francis Collins und Craig Venter ins Weiße Haus bat, standen zehn Jahre Arbeit, an der anfangs über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in 40 Ländern teilnahmen, kurz vor dem Abschluss. „Ohne Zweifel halten wir hiermit die wichtigste und wundervollste Karte in den Händen, die Menschen jemals erstellt haben“, verkündete der damalige US-Präsident etwas verfrüht, aber dennoch stolz die Entschlüsselung des menschlichen Genoms (die vollständige Sequenzierung wurde im Februar 2001 publiziert). Rund 15 Jahre später lässt sich das gesamte Genom eines Menschen in wenigen Stunden sequenzieren, die Datenmengen, die dabei anfallen, sind allerdings enorm. Nachdem Schönherr und Weißensteiner 2007 für Kronenbergs Genetik-Team ein Informationssystem aufgebaut hatten, stellte sich 2009 mit dem Zugang von Forer die Frage, „wie man die Datenmengen effizient parallel ana-



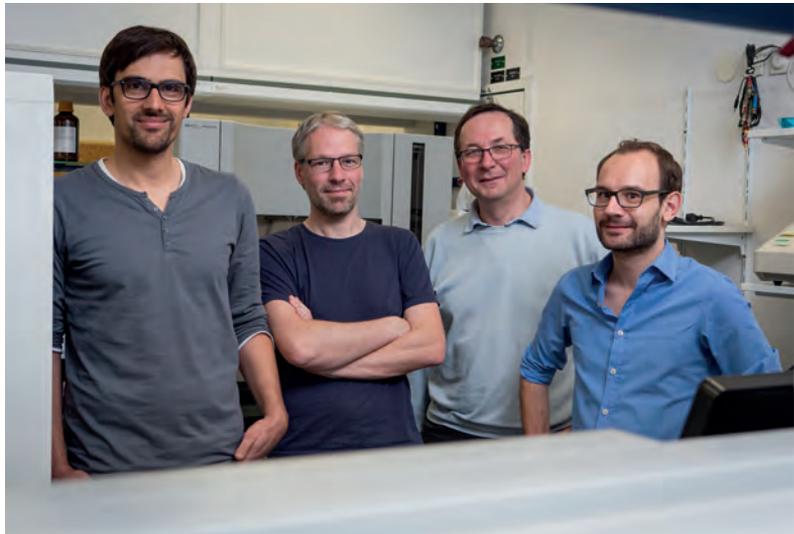
Im Dezember wurde die stolze Marke von zwei Millionen imputierter menschlicher Genome geknackt.

lysieren und speichern kann.“ Eine Frage, deren Beantwortung mit neuen Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung („Next Generation Sequencing“) noch dringlicher wurde.

Die Lösung war ein – zuerst aus alten Geräten zusammengebastelter – Computer-Cluster, mit dem die Rechenleistung massiv gesteigert werden konnte, dessen Verwendung aber, räumt Schönherr ein, „für einen Nicht-Informatiker mühsam ist“. Das Informatikertrio arbeitete daher daran, den Cluster benutzerfreundlich zu machen. „Genau an dieser Schnittstelle zwischen Parallelität und Usability entstand Cloudgene“, sagt Forer und Schönherr ergänzt: „So ein System gab es noch nicht.“ Der User dockt am Cloudgene-Cluster an, lädt seine Daten, z. B. die sequenzierte DNA von 2 000 Probanden, ins System und kann diese am normalen PC-Arbeitsplatz analysieren und parallel komplizierte Berechnungen laufen lassen.

2012 PUBLIZIERTEN die Innsbrucker ihre Arbeit über Cloudgene im Online-Fachmagazin *BMC Bioinformatics*. Es dauerte nicht lange und die University of Michigan meldete sich, wo der Südtiroler Christian Fuchsberger als Post-Doc am Center for Statistical Genetics tätig war. Ob man denn nicht einen Algorithmus, an dessen Entwicklung er beteiligt war, in Cloudgene integrieren könnte? Die Antwort war „Ja“, rund 500 wissenschaftliche User greifen in der Zwischenzeit auf diesen Imputationserver zu. „Mit dem Algorithmus können über einen öffentlichen Referenzdatensatz Datensätze abgeglichen werden“, erläutert Lukas Forer das Prinzip. Für viele Studien, so der Informatiker, wird nicht das gesamte Genom der Probanden sequenziert, sondern nur ein Teil. Mit mathematischen Methoden können diese Abschnitte anhand von Referenzgenomen imputiert, sozusagen hochgerechnet werden, was die Aussagekraft des Datensatzes erhöht. Kronenberg: „Anfangs nutzten wir ein öffentliches Referenzpanel von 2 500 Genomen, inzwischen können wir – als einer von zwei Anbietern weltweit – auf eines mit 32 500 zugreifen. Das wird die Durchschlagskraft von Cloudgene weiter erhöhen.“

Ein anderes, über Cloudgene laufendes Service ist der in Innsbruck entwickelte



Das genetische Big-Data-Team Sebastian Schönherr, Hansi Weißensteiner, Florian Kronenberg (Leiter der Sektion für Genetische Epidemiologie) und Lukas Forer (v. li.).

mtDNA-Server, mit dem mitochondriale DNA analysiert werden kann, ein Teil davon ist die Inhouse-Software HaploGrep. Sie ermöglicht mit Hilfe von mitochondrialer DNA eine automatische Zuordnung von Personen zu sogenannten Haplogruppen, womit verwandtschaftliche Verhältnisse von Menschen festgestellt werden können. „HaploGrep hat rund 1 500 weltweite Zugriffe im Monat“, berichtet Weißensteiner.

An der University of Michigan läuft in der Zwischenzeit schon die nächste Anwendung über Cloudgene. „Das ist unser Ansatz. Cloudgene ist eine Plattform, in die Anwendungsfälle integriert werden. Diese stellen wir als Service jedem zur Verfügung“, hält Sebastian Schönherr fest. Und zwar als Open-Source-Plattform und damit kostenlos, wie die Wissenschaftler betonen. „Als Informatiker wollten wir jedem den Zugang gewährleisten, um Abhängigkeiten von Institutionen zu vermeiden“, räumt Schönherr ein, „zudem ist die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen gegeben“, fügt Lukas Forer hinzu. Einen weiteren Aspekt liefert Florian Kronenberg: „Im Bereich der Genetik ist es zu einem Umdenken gekommen. Vor etwa zehn Jahren ist jeder noch auf seinen Daten gesessen. Die Erfahrung hat aber gezeigt: Arbeitet man alleine, kommt man einige Schritte weiter, arbeitet man aber zusammen, wird es erst zu einer Reise.“

AH ¶

Die Spinne im Netz

Gerd Utermann, langjähriger Leiter der Innsbrucker Humangenetik und Klinischen Genetik, wirft einen Blick zurück in eine Zeit, in der automatische Sequenzierer noch „Riesentrümmer“ waren.

Genetik, Genomik und Epigenetik ist einer der Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Universität Innsbruck. Das war nicht immer so.

GERD UTERMANN: Nein. Als nach der Autonomie der Universität im Jahr 2004 die Schwerpunktbildung begann, habe ich mich um Genetik und Genomik als Schwerpunkt bemüht, man wollte aber nicht mitziehen.

Wo sehen Sie heute die Gründe dafür?

UTERMANN: Wir waren als Genetik so etwas wie die Spinne im Netz und haben mit sehr vielen Institutionen zusammengearbeitet, insbesondere mit Kliniken, die naturgemäß Patientinnen und Patienten für genetische Untersuchungen haben. Gleichwertige Partner gab es aber noch nicht.

Heute gilt „Genetik, Genomik und Epigenetik“ als Brückenforschungsbereich in Innsbruck. Eine Entwicklung zugunsten der Genetik?

UTERMANN: Das kann man so sagen. Es ist auch durch die Berufungspolitik entstanden. Alexander Hüttenhofer kam 2003 aus Münster, Florian Kronenberg 2004 wieder aus dem Ausland zurück, Johannes Zschocke 2008 nach Innsbruck. Es waren also mehr Personen da, außerdem bekam die Genetik mit dem Fortschritt der Methodik wie Next Generation Sequencing einen anderen Stellenwert.

2003 gab es mit dem Abschluss des Human Genome Project einen Hype rund um die Genomik. Trotzdem kam es zu keinem Schwerpunkt.

UTERMANN: Die Wissenschaftler selbst wussten: Das war nicht das Ende. Erstens war das Genom noch nicht komplett, es war ein Fleckerlteppich aus Genomen verschiedenster Menschen – und zudem hatte es noch riesige

Lücken. Der Hype ist durch das Rennen zwischen dem offiziellen Genomprojekt von Francis Collins und dem privaten von Craig Venter entstanden – das hat die Journalisten wahnsinnig interessiert. Und außerdem: Eine Schwerpunktsetzung sollte nicht aufgrund eines Hypes erfolgen, sondern aufgrund der Kompetenzen einer Universität.

Sie wurden 1984 auf die Professur für Medizinische Biologie und Genetik berufen. Wie sehen Sie die Entwicklung seit damals?

UTERMANN: Es war ein kontinuierlicher Weg. Als ich in Innsbruck angefangen habe, hat man noch keine Gene untersucht, sondern Genprodukte. Viele unserer Arbeiten behandelten Genprodukte, man konnte daraus indirekt auf die Gene schließen. Die Technologien dafür waren noch nicht da, dafür haben wir im Labor selbst viel gemacht, zwei Meter hohe Säulen auf der Leiter stehend selbst gegossen, um auf ihnen Substanzen aufzutrennen. Wir haben die Gele, mit denen man Proteine auftrennt, selbst gemacht. Es war – bis in die 90er-Jahre – ein ganz anderes Arbeiten. *Sie waren auch im Team, das an der Tiroler Gletschermumie geforscht hat.*

UTERMANN: Die Ötzi-Untersuchungen selbst wurden nicht bei uns gemacht, wir hatten nicht die Ausrüstung. Untersucht wurde auch nur ein Teil des mitochondrialen Genoms. Die erste genetische Arbeit zum Eismann brachte keine neuen Erkenntnisse, sie zeigte aber, dass man aus einer 5 000 Jahre alten Mumie DNA extrahieren und lesen kann. Die damaligen Sequenzierverfahren waren nicht so hochempfindlich wie heute, die ersten automatischen Sequenzierer waren Riesentrümmer, heute haben sie die Größe einer

„Für die ganzen Daten braucht es heute Bioinformatiker, wir hatten nicht einmal einen in der Gruppe.“



Gerd Utermann: „In Bezug auf Geschwindigkeit und Genauigkeit hat sich die Sequenzierung enorm verbessert, beim Erkenntnisgewinn bin ich mir nicht so sicher.“

Zigaretenschachtel. Für die Daten braucht es heute Bioinformatiker, wir hatten nicht einmal einen in der Gruppe – die Statistik, die man benötigte, konnte man noch selbst machen.

Wo waren Ihre Forschungsschwerpunkte?

UTERMANN: Sie lagen an zwei Fronten: Das eine waren multifaktorielle Erkrankungen, insbesondere Herz-Kreislauf, und genetische kardiovaskuläre Risikofaktoren. Das ist ein Gebiet, auf dem jetzt noch in Innsbruck gearbeitet wird. Das andere war, dass wir in der klinischen Genetik immer breiter aufgestellt waren und sehr viele Patientinnen und Patienten molekular abgeklärt und genetisch beraten haben. Im Rahmen dieser Beratungen kamen immer wieder Patientinnen und Patienten ratsuchend zu uns, die seltene genetische Erkrankungen hatten, deren Ursache man zu dieser Zeit nicht kannte – es ging um monogenetische Erkrankungen. Wir bemühten uns, die Ursachen zu finden und haben die Technologien dafür aufgebaut. Wir konnten eine ganze Serie von seltenen Krankheiten als Erste aufklären.

Zum Beispiel?

UTERMANN: Mit den Kollegen Hartmut Glossman und Fabian Möbius von der biochemischen Pharmakologie etwa das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom. Das ist eine Cholesteroll-Stoffwechselstörung. Cholesteroll wird immer als böse angesehen, der Mensch

braucht es aber auch. Kann man es nicht richtig produzieren, gibt es schwerste Malformationen. Wir konnten die molekularen Ursachen aufklären und beschreiben, in Folgearbeiten Mutationsspektren, und bei drei sehr häufigen Mutationen zeigen, wie sie sich ausbreiten.

Hat sich neben der Technik eigentlich auch die Effizienz der Sequenzierung verbessert?

UTERMANN: In Bezug auf Geschwindigkeit und Genauigkeit enorm, in Bezug auf den Erkenntnisgewinn bin ich mir nicht so sicher. Es wurde zu meiner Zeit einfach anders gearbeitet, es wurden aber genauso bahnbrechende Erkenntnisgewinne erzielt.

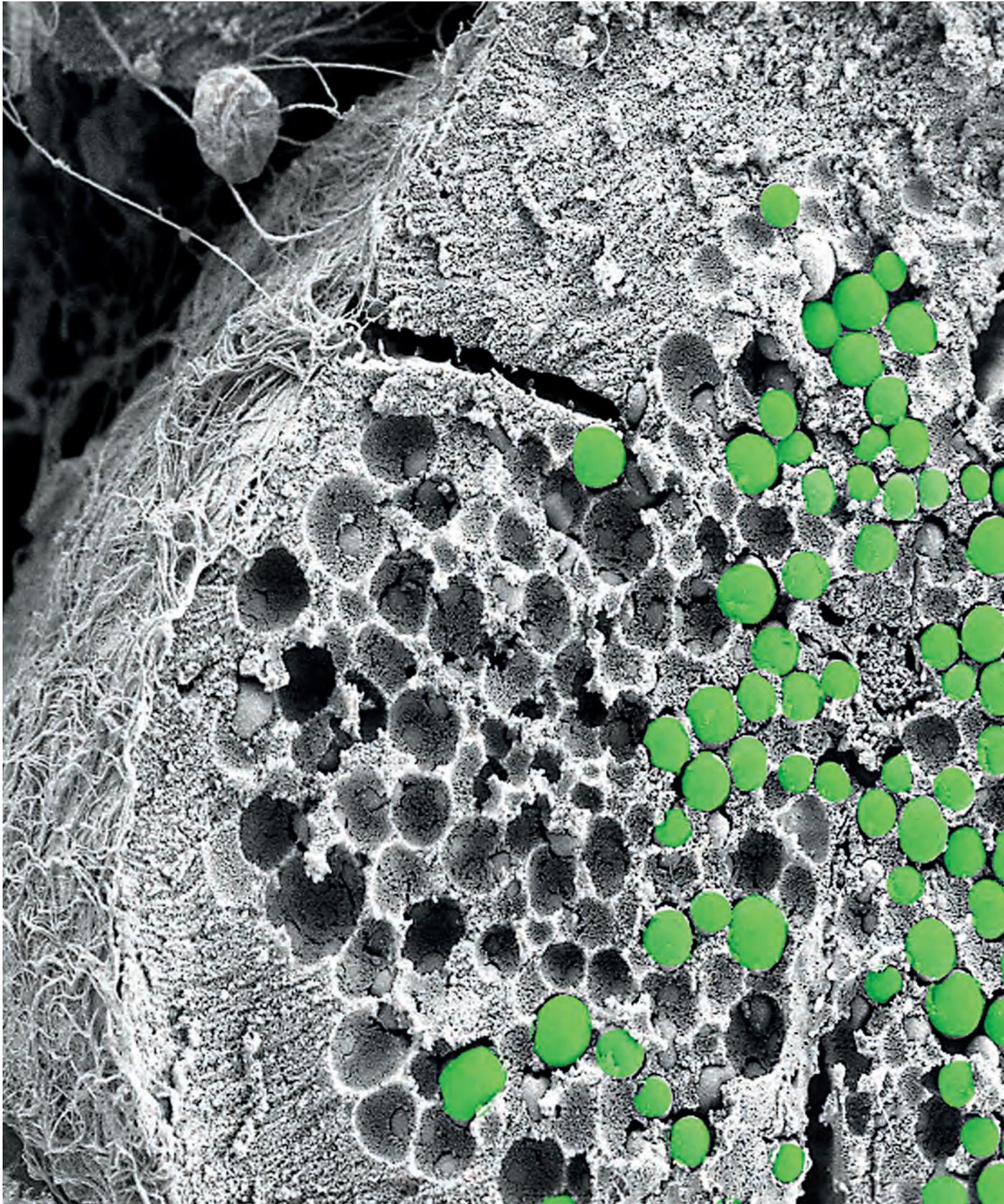
Ende der 80er-Jahre publizierten Sie in Science den Aufsatz „The mysteries of lipoprotein(a)“. Gibt es diese mysteries heute auch noch?

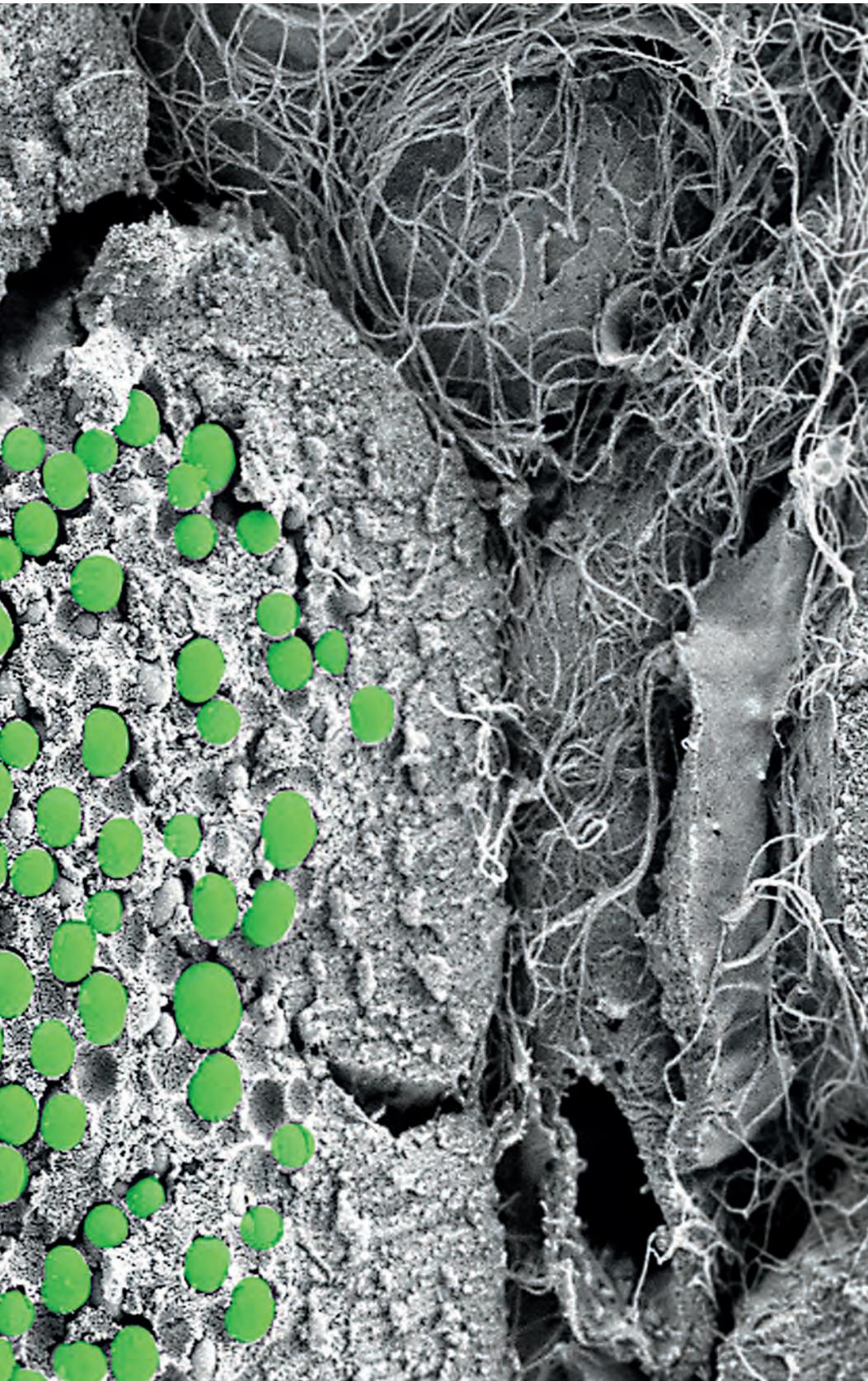
UTERMANN: Ja, genau beim Lp(a) gibt es sie immer noch. Inzwischen ist geklärt, dass es ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Gezeigt haben wir schon 1991 – mit einer Methode, die heute als „Mendelian Randomization“ bezeichnet wird –, dass es wirklich kausal zusammenhängt. Da waren über 1000 Patientinnen und Patienten in der Studie. Das ist also in der Zwischenzeit geklärt, mysteriös ist immer noch die physiologische Rolle von Lp(a). Warum die Evolution dieses komplexe Gebilde überhaupt gemacht hat, weiß man noch immer nicht. Es muss aber einen Benefit von Lp(a) geben. **DB/RED**

Gerd Utermann

1939 in Bad Oeynhausen in Deutschland geboren, studierte Gerd Utermann in Marburg, Freiburg und Wien Medizin. Von 1973 bis 1984 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Humangenetik mit genetischer Poliklinik in Marburg, 1976 habilitierte er sich für das Fach Humangenetik. 1984 wurde er nach Innsbruck als Professor für Medizinische Biologie und Genetik berufen. Sein wissenschaftliches Werk umfasst über 200 Publikationen, unter anderem in so angesehenen Journalen wie *Nature*, *Science* sowie *New England Journal of Medicine*, er wurde über 14 000 Mal zitiert. Gerd Utermann emeritierte im Jahr 2008.







Im Detail:
Sekretgranula

Granula sind unter dem Mikroskop deutlich sichtbare, bläschenförmige Einlagerungen in biologischen Zellen, die meist Speicher- oder Sekretstoffe enthalten (z. B. Glykogen-, Lipid-, Protein-, Ferritin- oder Pigment-Granula). Das rasterelektronenmikroskopische (SEM) Bild von Kristian Pfaller (Division für Histologie und Embryologie der Medizinischen Universität Innsbruck) zeigt ein Drüsenendstück aus dem Pankreas, die Epithelzellen sind aufgeschnitten. Dadurch sind die Sekretgranula (im Bild nachträglich grün eingefärbt) in der Zelle zu sehen. Sekretgranula enthalten Verdauungsenzyme, die über den *ductus pancreaticus*, den Bauchspeicheldrüsengang, in den Dünndarm abgegeben werden.

Neue Entdeckung

Geschädigte Herzen zu regenerieren ist eine Vision der Medizin. In Fischen und neugeborenen Mäusen ist Herzregeneration möglich. Unklar war aber, ob sich auch menschliche Herzen regenerieren können. Forscherinnen und Forscher der Medizinischen Universität Innsbruck und des Instituts für Molekulare Biotechnologie in Wien haben nun zum ersten Mal bei einem Säugling die vollständige klinische und funktionelle Regeneration des Herzens nach einem Infarkt beschrieben. Die Entdeckung nährt die Hoffnung, dass in Zukunft gezielte Herzregeneration beim Menschen möglich sein könnte. Die Arbeit wurde in der Fachzeitschrift *Circulation Research* veröffentlicht. Aus Innsbruck waren der Kardiologe Bernhard



Haubner (li.), seine Kollegin Johanna Schneider und der ehemalige Leiter der Kinderkardiologie, Jörg-Ingolf Stein, beteiligt. Das Neugeborene erlitt bereits in der ersten Stunde seines Lebens einen massiven Herzinfarkt, verursacht durch den Verschluss eines wichtigen Herzkranzgefäßes. Eineinhalb Monate nach seiner schweren Erkrankung konnte das Kind mit normaler Herzfunktion entlassen werden. „Diese Beobachtung beweist, dass sich ein menschliches Herz nach einer massiven Schädigung vollständig erholen kann“, berichtet Jörg-Ingolf Stein.

Mechanismus entlarvt



Die molekularen Mechanismen der Proteinherstellung sind ein zentrales Forschungsthema an der Sektion für Genomik und RNomik (Direktor Alexander Hüttenhofer, re.) des Biozentrums. Ist dieser Prozess der Proteinsynthese gestört, können Krankheiten die Folge sein, weshalb der Aufklärung dieser Regulations-Mechanismen große Bedeutung zukommt. Wie sich Modifikationen auf der Boten-RNA (mRNA) auf die Proteinsynthese auswirken, war bislang unklar. Ein Forschungsteam der Sektion konnte nun erstmals im Detail zeigen, dass spezifische Effekte in diesem Prozess von der jeweiligen Position der mRNA-Modifikationen abhängig sind.



Premiere des Clinical PhD

Im Herbst 2011 startete an der Medizinischen Universität Innsbruck das erste berufsbegleitende Doktoratsstudium der klinisch-medizinischen Wissenschaften (Clinical PhD), vier Jahre später gibt es mit Normann Steiner (Uniklinik f. Hämatologie & Onkologie), Alois Schiefecker (Uniklinik f. Neurologie) und Andreas Seeber (Uniklinik f. Hämatologie & Onkologie; im Bild v. li.) die ersten Absolventen. Die in Österreich einzigartige Besonderheit des Innsbrucker Clinical PhD besteht in ihrer Ausrichtung als vollzeitäquivalentes, berufsbegleitendes Doktoratsstudium, das zusätzlich zur Facharztausbildung – in sechs unterschiedlichen interdisziplinären Programmen – absolviert werden kann.

Summer School

Im September 2015 fand die erste Summer School „Emotions in Motion“ in Innsbruck statt. 20 postgraduierte Studierende lernten, was im Gehirn passiert, wenn wir fühlen oder uns fürchten. „Innsbruck hat sich als universitärer Standort angeboten, da sich Forschungsteams an beiden Universitäten mit Emotionen, insbesondere der Angst, auseinandersetzen“, resümierte Organisatorin Christine Bandtlow, Vizerektorin der Medizinischen Universität Innsbruck.

FWF-Projekte



In der letzten Vergabesitzung 2015 bewilligte der FWF vier Forschungsvorhaben an der Medizinischen Universität Innsbruck. Geleitet werden die Projekte von Michaela Kress (Sektion f. Physiologie), Natascha Veronika Kleiter (Sektion f. Zellgenetik), Marc-Michael Zaruba (Uniklinik f. Innere Medizin III) und Klaus Scheffzek (Sektion f. Biologische Chemie). Zudem können sich Rana El Rawas (Uniklinik f. Allgemeine u. Sozialpsychiatrie) und Matthias Erlacher (Sektion f. Genomik u. RNomik) über finanzielle Förderungen aus dem Matching Funds freuen. Auf Basis der FWF-Empfehlung ko-finanziert dadurch das Land Tirol Projekte, die den Standort stärken.

Aufgeklärt

Die Medizinische Universität Innsbruck ist ein führendes Zentrum für die Erforschung der Mikrovillus Einschlusskrankung (MVID). Bei dieser lebensbedrohlichen Durchfallerkrankung ist der Bürstensaum im Darm entweder schon bei der Geburt nicht vorhanden oder verloren gegangen, sodass Flüssigkeit und Nährstoffe nicht über den Darm aufgenommen werden können. Als Auslöser für MVID konnte im Jahr 2008 ein interdisziplinäres Innsbrucker Team um den Zellbiologen Lukas A. Huber und den Pädiater Thomas Müller das Motorprotein MYO5B identifizieren. Nun lieferte die Innsbrucker Arbeitsgruppe weitreichende Einsichten in die Pathologie von MVID. Die Arbeit wurde im renommierten *Journal of Cell Biology* veröffentlicht, sie wurde zudem mit einem Editorial und dem Titelfoto gewürdigt.

Krebshilfe

Forschungsvorhaben und Dissertationen in den Bereichen Früherkennung und Behandlung von Tumorerkrankungen sowie grundlegender Fragen der Kontrolle des Zellwachstums werden von der Österreichischen Krebshilfe Tirol jährlich mit einer bedeutenden Summe unterstützt. Die Förderungen 2015 in der Höhe von 183.000 Euro wurden Ende November im Rahmen des „Onkologischen Kolloquiums“ übergeben. Ermöglicht wurde diese onkologische Nachwuchsforschung durch das engagierte Sammeln von Spenden durch Tiroler Schülerinnen und Schüler.



Zeitbombe im Bauch

Die zehnthäufigste Todesursache in Österreich ist ein Bauchaortenaneurysma. Dabei handelt es sich um Erweiterungen von Schlagadern, die häufig im Rahmen der Gefäßalterung auftreten. Zumeist ist die große Körperschlagader (Aorta) betroffen. Da diese Gefäßerkrankung keine oder nur uncharakteristische Beschwerden verursacht, wird sie häufig nicht erkannt. Dann ist die Gefahr groß, dass das Aneurysma einreißt und damit zum innerlichen Verbluten führt. „Ein Bauchaortenaneurysma kann mithilfe eines Ultraschalls zuverlässig erkannt werden. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen könnten die Sterblichkeit halbieren“, erklärt Gustav Fraedrich, Direktor der Innsbrucker Universitätsklinik für Gefäßchirurgie (re.). Anhand der Größe des Aneurysmas zeigt sich, ob eine Operation notwendig ist. „Aneurysmen können jahrelang konstant klein bleiben, dann ist die Gefahr des Einreißen gering und man verzichtet auf eine Operation“, so Rudolf Kirchmair von der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie. Ab einer gewissen Größe muss die Aorta – je nach Lage mit einer Operation oder einer minimal-invasiven Methode – stabilisiert und damit die Gefahr des Einreißen des Aneurysmas gebannt werden. Die minimal-invasive Methode, bei der eine Prothese (Stentgraft) durch einen kleinen Schnitt in der Leiste eingesetzt wird, konnte in den vergangenen Jahren weiterentwickelt werden. Im Rahmen des österreichweiten Gefäßtages am 16. November 2015 wies Fraedrich, Präsident des Österreichischen Gefäßverbandes, auf die Gefahr des Bauchaortenaneurysmas hin. Eine Erweiterung der Gefäßwand der Aorta im Bauch kann jederzeit lebensbedrohlich werden, wenn sie plötzlich platzt. Der Direktor der Universitätsklinik für Gefäßchirurgie ruft daher zur Vorsorge auf und verwies auf die neuen, verbesserten Therapiemöglichkeiten.



Wir hören zu.



Wir planen.



Wir setzen um.



Wir denken weiter.

KULTIG

KULTIG Werbeagentur
Maria-Theresien-Straße 21
6020 Innsbruck
T +43 (0)512 89 00 33
office@kultig.at

Faszinierende Zellen

Im Fokus der Arbeit von Patrizia Stoitzner stehen die Langerhans-Zellen, ihre Interaktion mit Hautkrebs und ihre Funktion in der Tumorummuntherapie.

„Schon bei meiner Diplomarbeit hat mich fasziniert, wie Langerhans-Zellen sehr lange und verzweigte Zellfortsätze entwickeln, sich so durch das Bindegewebsgeflecht der Haut bewegen können und bis zu den Lymphknoten wandern.“

Patrizia Stoitzner



Als der deutsche Pathologe Paul Langerhans 1868 erstmals von Zellen mit sehr langen und verzweigten Fortsätzen berichtete, glaubte er noch, Nervenzellen der Haut beschrieben zu haben, heute weiß man, dass es sich bei den nach ihm benannten Langerhans-Zellen um dendritische Zellen des Immunsystems handelt. Langerhans-Zellen sind in der Lage, Antigene von Krankheitserregern oder Tumorzellen aufzunehmen und diese den T-Zellen, den Effektorzellen des Immunsystems, zu präsentieren. Damit übernehmen sie eine wichtige Wächterfunktion und sind essenziell für die Induktion einer Immunantwort. „Im Falle einer Infektion der Haut oder bei Tumorwachstum sorgen die Langerhans-Zellen dafür, dass das Netzwerk der Immunabwehr aktiviert wird“, betont die Innsbrucker Biologin Patrizia Stoitzner, deren Arbeit zur Erforschung der Langerhans-Zellen – und auch weiterer dendritischer Zellen der Haut – in engem Zusammenhang mit der Entstehung von Hautkrebs und der Tumorummuntherapie steht.

„Ziel dieser Arbeit ist nicht nur ein allgemein besseres Verständnis des Immunsystems der Haut, wir möchten auch Möglichkeiten aufzeigen, wie wir das Immunsystem manipulieren können, um neue und verbesserte immuntherapeutische Ansätze zur Behandlung von Hautkrebs zu entwickeln“, sagt die Leiterin des Labors für Langerhans-Zellforschung an der Uniklinik für Dermatologie und Venerologie. Ein Ansatz ist die epikutane Immunisierung, bei der körpereigene dendritische Zellen der Haut mit Antigenen beladen werden, die dann wiederum Immunantworten gegen den Tumor auslösen sollen. Andere Untersuchungen im Rahmen eines FWF-Projekts befassen sich mit der Brückenfunktion dendritischer Zellen zwischen angeborener und erworbener Immunität bei der Immunantwort gegen das Plattenepithelkarzinom, zudem wird im Doktoratskolleg „Molecular Cell Biology and Oncology“ die Interaktion von dendritischen Zellen der Haut mit Melanomzellen erforscht.

Ein wichtiger Faktor in ihren Projekten ist für Stoitzner die internationale Vernetzung ihres Teams. Sie selbst sammelte während ihres Doktorsats Erfahrung in Erlangen, Würzburg und Wien, mit Hilfe eines Erwin-Schrödinger-Stipendiums verbrachte sie zwei Forschungsjahre im neuseeländischen Wellington. Von Bedeutung seien auch, sagt Stoitzner, internationale Fachkongresse: „Bereits als Dissertantin hat mir mein damaliger Betreuer Nikolaus Romani, der Leiter der Experimentellen Dermatologie an der Hautklinik Innsbruck, die Möglichkeit gegeben, an fachlichen Konferenzen teilzunehmen.“ Dort sei die Innsbrucker Kompetenz für die Langerhans-Zellbiologie wahrgenommen worden. „Da kam es auch vor, dass wir auf Papers anderer Forschungsgruppen vertreten waren, zu denen wir experimentelle Erkenntnisse beigetragen haben“, so Stoitzner. [AS/RED](#)



David Teis

Der 1975 geborene Grazer studierte in seiner Heimatstadt Mikrobiologie, das anschließende Doktorat absolvierte er am Wiener Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie. 2003 wechselte er an die Sektion für Zellbiologie nach Innsbruck, wo er heute das Labor für „Membrane Traffic and Signaling“ leitet. Von 2005 bis 2009 forschte er als Post-Doc in den USA, 2009 erhielt er den START-Preis, die höchste Auszeichnung für den wissenschaftlichen Nachwuchs in Österreich.

Ständige Neugier

David Teis widmet sich der Frage, wie der Abbau von Membran-Proteinen der Zelloberfläche das Wachstum und die Funktion von Zellen reguliert.

Die Zellen, die kleinsten lebenden Einheiten des menschlichen Organismus, lassen David Teis seit seiner Diplomarbeit nicht mehr los. „Ist eine Frage beantwortet, dann ergeben sich weitere wichtige Fragen und schon ist meine Neugier aufs Neue entfacht“, gesteht der 40-Jährige. In dem von ihm geleiteten „Membrane Traffic and Signaling“-Labor will er mit seinem Team verstehen, wie der selektive Abbau von Proteinen, im Speziellen der Abbau von Membran-Proteinen der Zelloberfläche, das Wachstum und die Funktion von Zellen reguliert.

„Zellen müssen sich ständig an ihre Umgebung anpassen. Mit der Umgebung ändert sich auch das Zellprogramm. Das geschieht unter anderem, indem manche Proteine der Zelloberfläche neu hinzugefügt, andere dafür aber abgebaut werden. Den Abbau von Membran-Proteinen bewerkstelligen die ‚endosomal sorting complexes required for transport‘, kurz ESCRT-Proteine, die zusammen eine komplexe molekulare Maschine bilden. Deren Verständnis kann wichtige Erkenntnisse für ESCRT-assoziierte Krankheiten wie Krebs, Neuro-Degeneration und AIDS im Allgemeinen liefern“, erklärt Teis. Vor Kurzem gelang es seinem Team von der Sektion für Zellbiolo-

gie in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen, neue Einblicke in die ESCRT-abhängige Membran-Deformierung zu gewinnen und somit besser zu verstehen, wie diese Transport-Container (MVBs) zusammengebaut werden. „Dafür verwendeten wir aufgrund der universellen Funktion der ESCRT-Komplexe Bäckerhefe als Modellorganismus“, hält der mehrfach ausgezeichnete Forscher fest. Auch in Zukunft fokussiert seine Arbeitsgruppe auf die ESCRT-Komplexe. „Viren wie HIV und Ebola usurpieren ESCRT-Komplexe, um aus infizierten menschlichen Zellen zu sprossen und dann neue Zellen zu infizieren. Nachdem dieser Vorgang ähnlich verläuft wie die Biogenese von MVBs, können wir in Hefe aufklären, wie die ESCRT-Komplexe Zell-Membranen verbiegen. Vielleicht werden wir dadurch auch besser verstehen, wie bestimmte Viren menschliche Zellen verlassen“, sagt Teis, der über Wien – und seinen Doktorvater Lukas Huber – aus Graz nach Innsbruck kam, wo er sich in den Tiroler Bergen zwar wohlfühlt, „doch hin und wieder müssen echtes Kernöl und südsteirischer Wein importiert werden“.

„Mit einem Team zu arbeiten, um zum ersten Mal einen neuen biologischen Prozess zu beschreiben und zu verstehen – genau das schätze ich an meiner Arbeit.“ David Teis

DH/RED ¶



Nicole Concin mit Projektmitarbeiterin und Postdoc Katarzyna Koziel (re.) im biochemischen Labor des Departments für Frauenheilkunde.

Das mutierte Wächter-Gen

Ein EU-Projekt unter der Leitung von Nicole Concin konzentriert sich auf das mutierte Protein p53 mit dem Ziel einer besseren Therapie des hoch aggressiven Typ-2-Eierstockkrebses. Die ersten Ergebnisse der Phase-1-Studie liegen nun vor.

Selbst drei brillante Väter sind kein Garant für einen klingenden Namen. Arnold Levine, Albert B. DeLeo und David P. Lane entdeckten 1979 unabhängig voneinander ein besonderes Protein: Als Transkriptionsfaktor reguliert es nach einer DNA-Schädigung die Expression von Genen, die an der Kontrolle des Zellzyklus, am Auslösen des programmierten Zelltods oder an der DNA-Reparatur beteiligt sind. Sprachliche Kreativität war nicht die Stärke der drei US-Forscher, sie nannten das Protein schlicht und einfach p53. Heute wird es aufgrund seiner schützenden Eigenschaften gerne als „Wächter des Genoms“ bezeichnet – mutiert dieser Wächter allerdings, verliert er seine Schutzfunktion und spielt eine entscheidende Rolle bei Krebs-erkrankungen. In 50 Prozent aller menschl-

chen Malignomen, der bösartigen Tumore, liegt eine p53-Mutation vor, beim Ovarialkarzinom, dem Eierstockkrebs, beträgt die Mutationsrate 55 bis 60 Prozent, beim Typ-2-Eierstockkrebs, einer hochaggressiven und schnell wachsenden Subgruppe mit hoher Mortalität, gar 97 Prozent. Und genau auf diesen Typ des Ovarialkarzinoms konzentriert sich ein von Nicole Concin, Professorin für Experimentelle Frauenheilkunde an der Medizinischen Universität Innsbruck, geleitetes EU-Projekt – dass p53 dabei eine Rolle spielt, verwundert nicht.

„Der Eierstockkrebs“, erklärt Concin, „ist unter den gynäkologischen Malignomen der Problemfall.“ Den „Problemfall“ verdeutlichen die Zahlen: Rund 66 700 Frauen in Europa erkranken an einem epithelialen Ovarialkarzinom, mit 41 900 Todesfällen im Jahr weist



Ein Small Molecule als „Sprengstoff“ für mutiertes p53

Das Gen p53 wird wegen seiner speziellen Schutzfunktion auch „Wächter des Genoms“ genannt. p53 bzw. das daraus codierte Protein p53 wird aktiv, wenn es in Zellen zu Schädigungen kommt. Entweder bewirkt das Protein das Einschalten von Reparaturmaßnahmen oder – falls der Schaden zu groß ist – das Absterben der Zelle. Somit kann sich kein beschädigtes Genom vermehren. Ein durch Mutation inaktives p53-Protein (mutp53) verliert nicht nur diese Schutzfunktion, sondern erwirbt noch eine neue negative Eigenschaft dazu – es macht die Tumorzelle noch aggressiver und erleichtert ihr die Metastasierung. mutp53 bildet mit Hsp90, einem für die Faltung und Aktivierung vieler Substratproteine verantwortlichen Protein, und anderen Stoffen einen stabilen Komplex. Dieser schützt mutp53 vor dem Abbau durch die Proteine MDM2 und CHIP, das Small Molecule Ganetespiab hingegen ist durch seine geringe Größe in der Lage, in die Zellen einzudringen und dort den stabilen Komplex aufzulösen. In der Folge kann mutp53 abgebaut werden.

diese Erkrankung europaweit die höchste Mortalitätsrate unter den gynäkologischen Malignomen auf. „Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt zwar inzwischen bei circa 50 Prozent, die Heilungsrate aber leider weiterhin bei niedrigen 15 bis 20 Prozent“, sagt die Ärztin. Effektive Screeningmethoden gibt es nicht, die Symptome für Eierstockkrebs sind zudem schwach ausgeprägt und unspezifisch. Die Konsequenz: Beschwerden treten meist dann auf, wenn der Tumor schon metastasiert und sich Tumorzellen unter anderem entlang des Bauchfells ausbreiten – rund 70 Prozent der Fälle von Eierstockkrebs sind bei der Erstdiagnose schon in einem fortgeschrittenen Stadium.

SCHULD AN DEM ungehemmten Wuchern der Ovarialkarzinomzellen ist unter anderem das mutierte Protein p53, das neben dem Verlust seiner schützenden Eigenschaften zudem noch negative dazugewonnen hat (siehe Infobox). Auf den zweiten Aspekt legte die deutsche Forscherin Ute Moll ihr

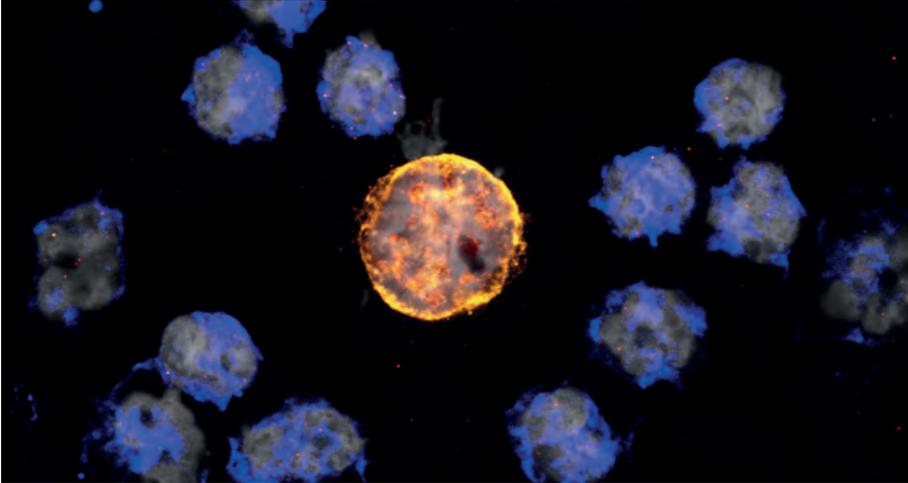
„Wir haben gezeigt, dass die Kombination von Ganetespiab und Paclitaxel möglich ist und gut vertragen wird.“

Nicole Concini

Augenmerk und entdeckte einen Zusammenhang von p53 und dem Protein Hsp90. Auf dieses Protein wiederum zielt Ganetespiab ab, ein von einem kleinen US-Pharmaunternehmen entwickeltes Medikament. Das Small Molecule kommt derzeit in einer klinischen Phase-3-Studie für das Lungenkarzinom, aber auch in mehr als 20 anderen Studien zum Einsatz. Ein Angriff auf Hsp90 soll den p53-Hsp90-Komplex

quasi zum Einsturz bringen, das mutierte p53 abbauen und – das zeigen In-Vitro-Versuche – die Krebszellen durch dieses abrupte Entziehen von mutiertem p53 zum Absterben bringen. So lautete der Ansatz, für den ein Konsortium aus 18 europäischen Partnern eine Sechs-Millionen-Förderung aus dem siebten Rahmenprogramm der EU an Land ziehen konnten, geleitet wird das Projekt GANNET53 (Laufzeit fünfeneinhalb Jahre) von Innsbruck aus.

„Wir starteten mit dem Projekt im Oktober 2013, schon im Juni 2014 begann die Phase-1-Studie für zehn Patientinnen“, berichtet Concini. In fünf klinische Zentren (Innsbruck, Hamburg, Berlin, Lyon und Leuven) wurde einerseits die Verträglichkeit von Ganetespiab in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Paclitaxel, andererseits die Dosismenge von Ganetespiab untersucht. „Die ersten drei Patientinnen haben die bewusst niedrige Dosis – 100 Milligramm Ganetespiab und 80 Milligramm Paclitaxel jeweils pro Quadratmeter Körperoberfläche – erhalten“, so die Medizinerin. Als sich nach dem vorgesehenen Beobachtungszeitraum zeigte, dass diese Dosis gut vertragen wird, wurde bei den nächsten Patientinnen auf die – aus anderen Studien empfohlene – Dosis von 150 mg/m² Ganetespiab erhöht. Concini: „Wir haben gezeigt, dass die Kombination beider Wirkstoffe möglich ist und gut vertragen wird.“ Als nächster Schritt ist nun die Phase-2-Studie mit 222 Patientinnen an 13 klinischen Zentren in vier Ländern am Laufen.



Eine zirkulierende Tumorzelle (Gelb = Zytokeratine, Rot = p53) und normale Leukozyten (Blau = CD45, Grau = Zellkerne).

„Mit Stand Anfang Jänner 2016 wurden 78 Patientinnen behandelt, fünf sind im Screening“, schildert die Gynäkologin: „Für die Rekrutierung der Patientinnen haben wir eigentlich zweieinhalb Jahre eingeplant. So wie es derzeit aussieht, könnte das schneller gehen.“ In Phase 2 soll nun die Effizienz der Ganetespib-Paclitaxel-Kombination evaluiert werden. Ziel, so Concin, wäre ein progressionsfreies Überleben der Patientinnen über eine lange Zeit, handelt es sich doch um eine Gruppe mit schlechter Prognose: Nach einer operativen Entfernung des Tumors ist bei den Patientinnen die Erkrankung wieder aufgetreten ist, zudem sprechen sie auf die gängige, platinhaltige Chemotherapie nicht mehr an.

„WIR WERDEN SECHS MONATE nach Therapiebeginn die Daten erstmals bezüglich Progression analysieren, erhoffen uns eine hohe Rate an partiellen oder kompletten Remissionen bzw. stabilisierten Erkrankungen. Mit einer herkömmlichen Therapie hätte zu diesem Zeitpunkt weit mehr als die Hälfte der Patientinnen eine Progression“, beschreibt die Wissenschaftlerin einen Aspekt der Phase-2-Studie. Das Ziel des Projekts, sagt sie, sei die Entwicklung einer neuen, effizienten medikamentösen Behandlung, „welche die Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität erhöht“, die ambitionierte Hoffnung sei – „Wenn das Konzept bei dieser Patientinnengruppe mit schlechter Prognose aufgeht.“ – die Kombination Ganetespib-Paclitaxel oder eine andere Ganetespib-Kombination

früher in der Behandlungskette einzusetzen und eventuell „die Heilungsrate nach oben zu bringen“.

Unterstützung erwartet sich Nicole Concin dabei von den grundwissenschaftlichen Aspekten des Großprojekts. An der Berliner Charité wird eine Multi-Center-Biobank aufgebaut, in welche die Daten von Biomaterial-Proben, die allen Patientinnen vor und während der Therapie entnommen werden, einfließen. Projektpartner Robert Zeillinger konzentriert sich im Forschungslabor „Molekulare Onkologie“ der Medizinischen Universität Wien auf die sogenannten zirkulierenden Tumorzellen (CTC). „Diese Zellen zirkulieren im Blut der Krebspatientinnen. Diese wenigen Zellen zu finden, ist aber vergleichbar mit der Suche nach der Nadel im Heuhaufen“, berichtet Concin. Das Projektteam will sie aber nicht nur finden, sondern sozusagen aus der Blutbahn fischen und auf das Vorhandensein von p53, mutiertem p53 und dem p53-Hsp90-Komplex untersuchen. Concin: „Robert Zeillinger ist in der Zwischenzeit in der Lage, bei 100 Prozent der Patientinnen mit Eierstockkrebs seltene Zellen im Blut nachzuweisen.“ Eine einfache Blutprobe, so die Hoffnung für die Zukunft, könnte somit ein einfaches Monitoring der Therapie gewährleisten. „In Verbindung mit den Daten der Biobank und dem Krankheitsverlauf der Patientinnen ist es auch unser Ziel, einen prädiktiven Test zu entwickeln, mit dem wir wissen, wer wie gut auf unsere Therapie anspricht“, blickt Nicole Concin in die Zukunft.“

AH ↗

Nicole Concin

1972 in Bregenz geboren, studierte Nicole Concin in Wien Medizin, wo sie 1998 promovierte. Während des Studiums begann sie ihre wissenschaftliche Forschungsarbeit im Labor für Molekulare Onkologie (Leitung: Robert Zeillinger) und beschäftigte sich besonders mit dem Ovarialkarzinom. Ende 2000 kam Concin als Assistenzärztin an die Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Innsbruck, 2004 übernahm sie die Leitung einer Forschungsgruppe am Department für Frauenheilkunde. 2006 wurde sie Oberärztin, 2012 Professorin für Experimentelle Frauenheilkunde. Seit Herbst 2013 leitet Nicole Concin das EU-Projekt GANNET53 (Ganetespib in metastatic, p53 mutant, platinum-resistant ovarian cancer).



Gegendertes Risiko

Die weiblichen Hormone verschaffen Frauen unter 50 einen „Überlebensvorteil“ bei koronaren Herzerkrankungen, Bluthochdruck erklärt die höhere Herz-Kreislauf-Mortalität bei jüngeren Männern.

Die Zahlen sind mehr als deutlich: Pro Jahr sterben in Europa etwa 77 000 Frauen und 253 000 Männer unter 65 Jahren an der koronaren Herzerkrankung (KHK). Diesen ausgeprägten Geschlechterunterschied haben Statistikerinnen und Statistiker der Medizinischen Universität Innsbruck genauer unter die Lupe genommen. „In unserer Studie untersuchten wir, inwieweit die etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren diesen gravierenden Geschlechterunterschied verursachend erklären können. Immerhin weisen Gesundenuntersuchungsteilnehmer unter 50 Jahren eine im Vergleich zu Teilnehmerinnen um den Faktor 4,7 erhöhte Sterblichkeit an KHK aus. Bei Männern über 50 Jahren war die Sterblichkeit immer noch um den Faktor 1,9

erhöht“, erklärt Hanno Ulmer, interimistischer Leiter des Departments für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie an der Medizinischen Universität Innsbruck

Bluthochdruck, erhöhtes Cholesterin, Blutzucker und Nikotinkonsum gelten als „etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren“, über die – so das Studienergebnis – 40,9 Prozent des Geschlechterunterschieds in der Altersgruppe der unter 50-Jährigen erklärt werden können. „Der dominierende Faktor war der systolische Blutdruck mit einem Erklärungswert von 21,7 Prozent, gefolgt von Cholesterin mit zehn Prozent. Bei den über 50-Jährigen erreichte der Beitrag der Risikofaktoren nur einen Wert von 8,2 Prozent“, erläutert Erstautor Josef Fritz. Da es sich bei den erklärenden Faktoren im Wesentlichen um Blutdruck und Cholesterin handelt, stimmen die Ergebnisse mit der sogenannten „Östrogenhypothese“ überein, die annimmt, dass Frauen über die weiblichen Hormone durch niedrigeren Blutdruck und einen günstigeren Lipidstatus bevorteilt sind.

Die in Medizin-Kreisen bekannte Tatsache, dass Männer im jüngeren Alter das höhere Herzinfarktrisiko aufweisen, wird nun durch die Erkenntnis erhärtet, dass Bluthochdruck der wichtigste Erklärungsfaktor für das erhöhte Erkrankungsrisiko von Männern jüngeren Alters gegenüber gleichaltrigen Frauen darstellt. „Damit hat unsere Studie auch einen praktischen Nutzen in der Vorsorgemedizin“, betont Ulmer. Mitautorin Margarethe Hochleitner, Professorin für Gender Medizin in Innsbruck, verweist noch auf einen weiteren interessanten Aspekt: „Insgesamt zeigt uns die Statistik, dass mehr Frauen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sterben als Männer, allerdings eher in höherem Alter und aus Gründen, die uns die gendermedizinische Forschung noch liefern kann.“

DH/RED

Detailinfo zur Studie

Die geschlechtsspezifische KHK-Mortalität wurde altersstratifiziert mittels prospektiver Kohortendaten aus Österreich untersucht. Die Kohortenstudie basiert auf der Vorarlberger Gesundenuntersuchungsdatenbank, die zwischen 1985 und 2004 vom Arbeitskreis für Vorsorge- und Sozialmedizin aufgebaut wurde. Über einen medianen Follow-up Zeitraum von 14,6 Jahren wurden bei 117 264 Personen, die zum Zeitpunkt der Gesundenuntersuchung jünger als 50 Jahre waren und bei 54 998 älteren Personen insgesamt 3 892 KHK indizierte Todesfälle registriert. Veröffentlicht wurde die Studie im Fachmagazin *Atherosclerosis*.



MED-EL

MED-EL Medical Electronics mit Hauptsitz in Innsbruck ist führender Anbieter für Hörimplantat-Systeme. Das von DI Dr. Ingeborg und Prof. Dr. Erwin Hochmair gegründete Familienunternehmen zählt zu den Pionieren der Branche und feierte 2015 bereits sein 25-jähriges Bestehen. MED-EL bietet derzeit die breiteste Produktpalette implantierbarer Lösungen für Menschen mit Hörverlust an. Kontinuierliche, hohe Investitionen in Forschung und Entwicklung stehen an erster Stelle.

Der Grundstein für MED-EL wurde in den 1970er Jahren an der Technischen Universität Wien gelegt. Dort erforschten die Wissenschaftler DI Dr. Ingeborg und Prof. Dr. Erwin Hochmair die grundlegenden Voraussetzungen für die Stimulation von Nervensträngen mit elektrischen Signalen sowie Klangver-

arbeitungstechnologien. Für ihre Forschungstätigkeit und die Entwicklung des modernen Cochleaimplantats wurde Dr. Ingeborg Hochmair 2013 mit dem renommierten Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award sowie 2015, zusammen mit ihrem Ehemann Prof. Dr. Erwin Hochmair, mit dem Fritz J. und Dolores H. Russ Prize geehrt.

FORSCHUNG, DESIGN & ENTWICKLUNG: MIT INNOVATIONEN ZUKUNFT SICHERN

Seit der Gründung investiert MED-EL fortwährend in Forschung, Design und Entwicklung. Diese Bereiche sowie die Fertigung sind in der Firmenzentrale in Innsbruck angesiedelt. Die Forschungsquote beträgt 15% vom Umsatz.

Der Erfolg des Unternehmens basiert auf der engen, interdisziplinären Zu-

sammenarbeit mit hochqualifizierten Forschern und Entwicklern (Engineering, Software, Physik, Chemie, Medizin etc.). Diese Vernetzung sorgt für Innovationen, die die Marktführerschaft von MED-EL sichern und ausbauen. MED-EL ist ferner an zahlreichen EU Forschungsprogrammen und dem Christian Doppler Labor an der Universität Innsbruck beteiligt. Das Unternehmen fördert darüber hinaus angewandte Forschung mittels internationaler und nationaler Kooperationen mit über 100 Forschungseinrichtungen.

Derzeit ist MED-EL in über 100 Ländern vertreten. Über 95 Prozent der Hörimplantate werden exportiert und von rund 1.500 HNO-Kliniken weltweit abgenommen.



Hörimplantat-Systeme

Ideale Lösungen bei Hörverlust mit weltweit einzigartigem MRT-Sicherheit



SYNCHRONY Cochleaimplantat-System



SYNCHRONY EAS Hörimplantat-System



BONEBRIDGE® Knochenleitungs-implantat-System



VIBRANT SOUNDBRIDGE® Mittelohrimplantat-System

hearLIFE

MED-EL Medical Electronics | Fürstengasse 77a | 6020 Innsbruck | office@medel.com
MED-EL Niederlassung Wien | Fürstengasse 1 | 1090 Wien | office@at.medel.com

medel.com



Hightech aus Österreich

Mechanismen auf der Spur

Im Jänner 2015 startete in Innsbruck ein neues CD-Labor. Leiterin Susanne Kaser geht der Frage nach, wie sich Ernährung auf die Entwicklung einer Insulinresistenz auswirkt und welche Rolle die Proteine APOA5 und DPP-4 dabei spielen.

CD-Labor

Christian-Doppler-Labore werden an österreichischen Universitäten oder außeruniversitären Forschungsinstitutionen für maximal sieben Jahre eingerichtet. Die Kosten für das gesamte Vorhaben teilen sich zu je 50 Prozent das Wissenschaftsministerium und die kooperierenden Unternehmen. Benannt sind die Labore nach dem österreichischer Mathematiker und Physiker Christian Doppler (1803–1853). Er entdeckte den nach ihm benannten „Doppler-Effekt“ in der Akustik und Optik.



Insulinresistenz ist nicht Insulinresistenz“, sagt Susanne Kaser – und macht dadurch eine schwierige medizinische Fragestellung nicht unbedingt leichter. Insulinresistenz, die verminderte Empfindlichkeit des Körpers auf Insulin, gilt als eine Vorstufe von Diabetes Mellitus Typ 2. Die Aufgabe des Hormons Insulin ist, Glucose aus dem Blut in die Zellen zu bringen. Sprechen diese aber nicht mehr richtig auf Insulin an, spricht man von Insulinresistenz. Als Folge verbleibt die Glucose im Blut, was wiederum den Blutzuckerspiegel dauerhaft erhöht. Nur welche Mechanismen führen dazu, dass vor allem das Fettgewebe, die Skelettmuskulatur und die Leber immer schlechter auf Insulin ansprechen?

„Wir kennen diese Mechanismen nicht“, gesteht die Internistin Kaser. In den nächsten sieben Jahren aber kann sich die Mitarbeiterin der Innsbrucker Universitätsklinik für Innere Medizin I vermehrt diesen Mechanismen und anderen Fragestellungen rund um Insulinresistenz widmen. Die Christian-Doppler-Gesellschaft genehmigte mit Jahresbeginn 2015 ein CD-Labor an der Medizinischen Universität Innsbruck, mit dem Pharmaunternehmen Merck Sharp & Dohme fand sich ein Partner,

der das Forschungsvorhaben finanziell mittragen wird.

Im Jahr 2013 lag die weltweite Prävalenz an Diabetes bei 382 Millionen Menschen – das sind 8,3 Prozent der Bevölkerung im Alter von 20 bis 79 Jahren. In Österreich sind rund 600 000 Menschen von Diabetes betroffen, davon über eine halbe Million von Diabetes Mellitus Typ 2. Besonders Typ 2 wird oft als Zivilisationskrankheit bezeichnet, gelten doch falsche Ernährung, Übergewicht und genetische Veranlagung als Hauptauslöser. Zwei Prozesse spielen dabei eine maßgebliche Rolle: Eine verminderte Insulinproduktion sowie die Insulinresistenz.

„**INSULINRESISTENZ** führt langfristig zu einem Anstieg des Blutzuckers, aber auch zu Veränderungen im Fettsäurestoffwechsel“, hält Kaser fest. Diese wiederum bedingen Fettablagerungen in der Leber, im Bereich des Herzens, aber auch im Fettgewebe selbst. Die Wissenschaftlerin will nun genauer wissen, welche Diäten, also Ernährungsweisen, für welche Veränderungen verantwortlich sind. „Einiges wissen wir ja schon, etwa die Folgen einer fettreichen Diät für Leber und Fettge-

webe oder dass eine fructosereiche Diät zur Verfettung der Leber und in der Folge zu Insulinresistenz führen kann“, erklärt Kaser. Unbekannt ist aber, ob etwa Fructose primär auf Fettzellen und erst dann auf Leberzellen Einfluss nimmt oder umgekehrt.

„Diese Sequenzen und die Abhängigkeit des Gewebes von der Ernährung sind eines unserer Forschungsziele“, so die Ärztin, die unter anderem mit den Universitätskliniken für Innere Medizin I und VI sowie den Sektionen für Genetische Epidemiologie und für Allgemeine Pathologie kooperiert. Im Mausmodell sollen nun die Auswirkungen einer fettreichen, fructosereichen und einer mit Cholesterin angereicherten, kombiniert fett- und saccharosereichen Diät auf verschiedene im Glucosestoffwechsel wichtige Organe analysiert werden. Aber auch die Fettart selbst ist ein maßgeblicher Faktor. „Zahlreiche Studien attestieren der mediterranen Diät ein gutes Zeugnis, wenn es um die Vorbeugung stoffwechselassoziierter Erkrankungen geht“, weiß die Forscherin.

IM FOKUS VON KASER und ihrem Team stehen auch zwei Proteine, die im Fettgewebe und in der Leber aktiv sind: Apolipoprotein A5 (APOA5) und Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). Kaser: „Mit APOA5 arbeiten wir schon seit einigen Jahren. Wir konnten zeigen, dass es eine wesentliche Rolle bei Fettablagerungen spielt und vor allem in der Entstehung der – ebenso an der Entwicklung von Diabetes Typ 2 beteiligten – nicht-alkoholischen Fettleber eine relevante Einflussgröße ist.“ Dieser Rolle will sie nun näher nachgehen, aber auch der Frage, ob APOA5 eine ähnliche Rolle bei Fettansammlungen in Fettzellen spielt.

DPP-4 wiederum ist ein Enzym, welches im Blut das für den Zuckerstoffwechsel wichtige Hormon GLP-1 abbaut – daher kommen in der Diabetestherapie Medikamente, die gegen DPP-4 gerichtet sind, zum Einsatz. „Es gibt aber Hinweise, dass DPP-4 sowohl in Fett- als auch Leberzellen von Bedeutung ist“, merkt Kaser an. Daher will sie untersuchen, ob es einen Einfluss von unterschiedlichen Diäten auf die Expression von DPP-4 gibt.

„Wenn wir die zellulären Funktionen dieser Proteine entschlüsseln können, haben wir schon viel gewonnen, ebenso, wenn wir den



„Wenn wir die zellulären Funktionen der Proteine APOA5 und DPP-4 entschlüsseln können, haben wir schon viel gewonnen.“

Susanne Kaser, Universitätsklinik für Innere Medizin I

Einfluss der Ernährung auf Insulinresistenz besser verstehen“, beschreibt Kaser einen Teil ihres Forschungsvorhaben. Die Überlegung: Weiß man, welches Gewebe auf welche Ernährung wie reagiert und in welchem Fall genetische Veranlagungen auf welche Gewebe Einfluss nehmen, kann auch eine potenzielle Diabetes-Therapie zielgerichteter, sprich individualisiert angedacht werden – denn Insulinresistenz ist eben nicht Insulinresistenz. **AH** ¶

Fragezeichen verschwinden lassen

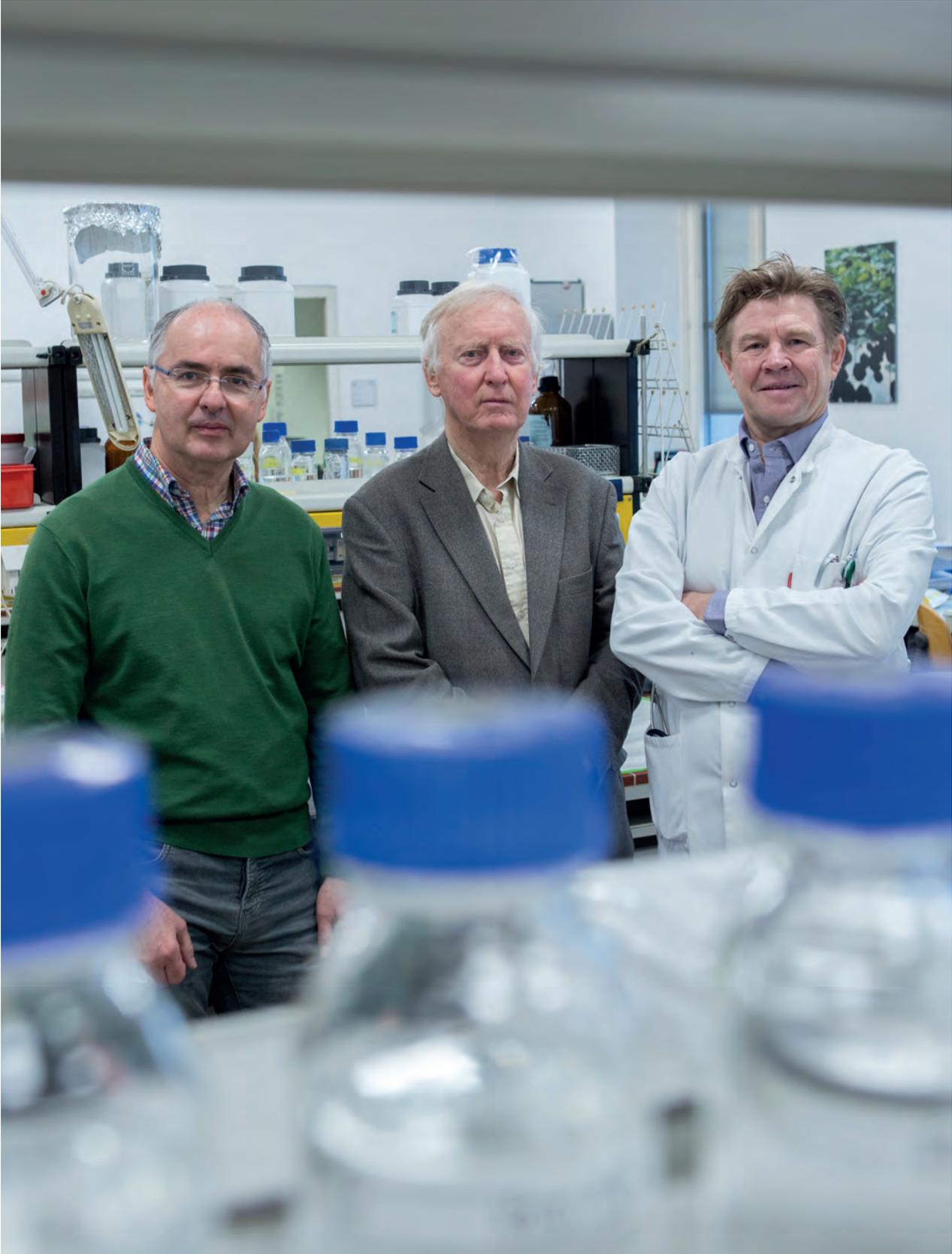
Das in Innsbruck charakterisierte Peptid Secretoneurin sorgt derzeit für Aufsehen. Basierend auf Arbeiten von Innsbrucker Forschern kann aus theoretischem Wissen klinische Relevanz erwachsen. Eine Geschichte von Grundlagenforschung, wissenschaftlicher Zusammenarbeit und Zufällen mit noch offenem Ende.

Begonnen hatte alles vor 50 Jahren in Oxford. Der junge Innsbrucker Wissenschaftler Hans Winkler war an der renommierten Universität dieser Stadt mit der Charakterisierung eines Eiweißes beschäftigt, „eines Peptids, das wir damals Chromogranin A genannt haben“, erinnert sich der mittlerweile emeritierte Professor und ehemalige Leiter des Departments für Pharmakologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Dieses Chromogranin A entpuppte sich in weiterer Folge als äußerst wertvoll und dient heute als histopathologischer und Serum-Marker für neuro-endokrine Tumore.

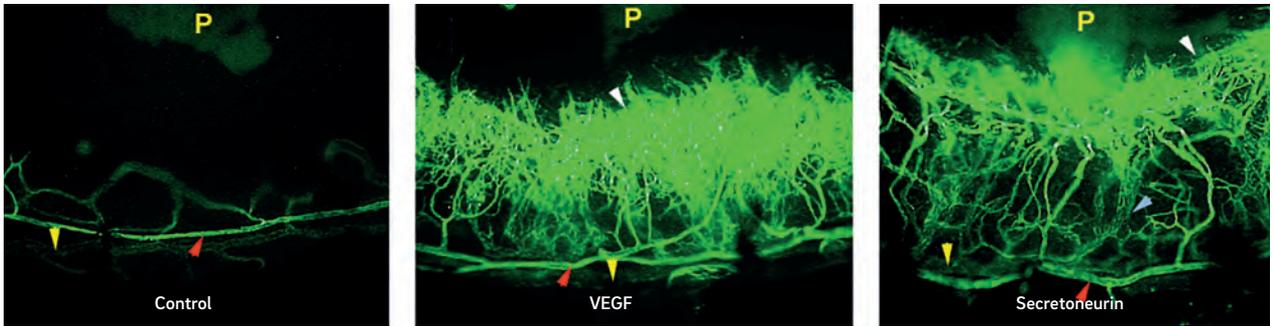
In Innsbruck – einige Jahre später, in den 1990ern – wurde dieses Eiweiß vor allem von Reiner Fischer-Colbrie, ebenfalls vom Department für Pharmakologie, weiter untersucht – mit der Erkenntnis, dass es ebenso ein Chromogranin B und C (auch Secretogranin II genannt) gibt. Er charakterisierte gemeinsam mit Rudolf Kirchmair ein neues Peptid, das aus Secretogranin II gebildet wird und dem der Name Secretoneurin gegeben wurde – in diesem Sinne also ein „Innsbruck

Peptid“. „Wir erkannten, dass dieses Peptid, das Secretoneurin, nicht nur im Gehirn vorkommt, sondern auch ganz bestimmte Funktionen besitzt – unter anderem wirkt es vor allem chemotaktisch“, erklärt Fischer-Colbrie die Einstufung von Secretoneurin als funktionelles Neuropeptid. Diese Erkenntnisse wurden von den Innsbrucker Forschern veröffentlicht und weltweit wurde an Secretoneurin weitergeforscht.

WIE ES DER ZUFALL wollte, befand sich Rudolf Kirchmair, der inzwischen auf die Universitätsklinik für Innere Medizin gewechselt war, 2001 auf einem Forschungsaufenthalt in Boston bei Jeffrey Isner, dem Experten für Gefäßneubildung. „Es war gerade zu einer Zeit, als sehr interessante Publikationen zu Secretoneurin erschienen sind“, erzählt Kirchmair – das „Innsbruck Peptid“ war im Gespräch. „Eine Publikation beschäftigte sich mit einer engen Verbindung zwischen Blutgefäßen und Secretoneurin. Die zweite wichtige Publikation war, dass eine Innsbrucker Gruppe um Reiner Fischer-Colbrie



Reiner Fischer-Colbrie, Hans Winkler und Rudolf Kirchmair (v. li.): Jahrelange Forschungen am Peptid Secretoneurin, das „einen enormen klinischen Nutzen“ erhoffen lässt.



Nach Implantation eines Pellets (P) in die normalerweise avaskuläre Hornhaut (Bild links) zeigt sich durch Secretoneurin eine deutliche Blutgefäßneubildung (Angiogenese; Bild rechts), die vergleichbar mit dem bekannten angiogenetischen Faktor VEGF (vascular endothelial growth factor) ist (Bild Mitte).

herausfand, dass es bei Sauerstoffmangel im Gehirn zu einer vermehrten Bildung von Secretoneurin kommt.“ Sauerstoffmangel ist ein starker Stimulus für Blutgefäßneubildung – diese zwei Erkenntnisse führten dazu, dass die Wirkung von Secretoneurin auf Blutgefäße besonders in den Fokus der Forscher gelangte. Es wurde klar, dass Secretoneurin einen gefäßbildenden Faktor, der aus dem Nervensystem kommt, darstellt.

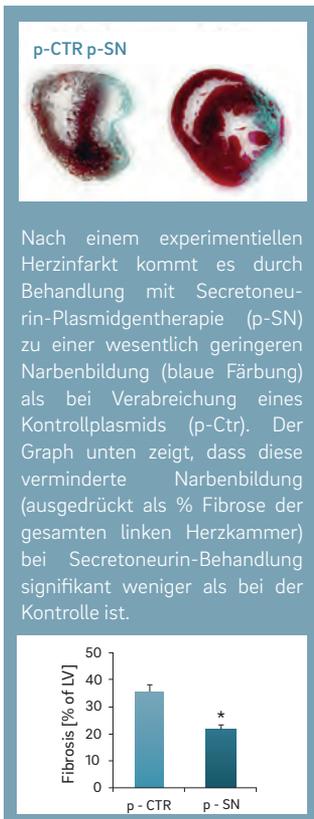
Die Forschung ging nun in eine neue Richtung. „Wir konnten zeigen, dass es nach einer Durchblutungsstörung am Herzen durch Behandlung mit Secretoneurin zu Blutgefäßneubildungen und in Folge zu einer Verbesserung der Herzfunktion kommt. Für uns war dadurch belegt, dass Secretoneurin die durch einen Herzinfarkt verursachten Durchblutungsstörungen mindern konnte“, so Kirchmair – allerdings lediglich im Tierversuch (die Erst-Autorin dieser Arbeit, Karin Albrecht-Schgör, wurde dafür im Jahr 2013 mit dem Sanofi-Forschungspreis ausgezeichnet).

BEIM MENSCHEN wurden bisher noch keine Behandlungen durchgeführt. Konkrete Gedanken kreisen jedoch bereits um die Therapieform. Im Tierversuch hat sich schon gezeigt, dass die Gentherapie besonders erfolgversprechend ist. Im Gegensatz zur herkömmlichen Behandlung bietet die Gentherapie laut Kirchmair zwar mehr Möglichkeiten, doch steckt diese noch in den Kinderschuhen: „Denn wir wissen: Wird das Peptid wie bei einer herkömmlichen Proteintherapie direkt in das Gewebe, wo Sauerstoffmangel herrscht, injiziert, dauert der positive Effekt nur kurz – das Peptid wird innerhalb weniger Stunden abgebaut.“ Anders verhält es sich

bei einer Gentherapie. „Wir haben das Secretoneurin-Gen als Plasmidvektor injiziert und konnten so zeigen, dass über einen längeren Zeitraum, bis hin zu einem Monat, Blutgefäße vermehrt gebildet wurden“, meint Kirchmair. Diese Art der Behandlung führt zu einer über Wochen dauernden Produktion, ohne das vorhandene Genom zu verändern. Derzeit wird auch nach besseren Applikationsformen als die Plasmid-Gentherapie gesucht. Dabei haben Kirchmair und Fischer-Colbrie Viren im Blick. Ein Virus soll das Gen in die Zelle bringen – am erfolgversprechendsten sind dabei laut den Forschern Adeno-assoziierte Viren. „Das ist eine Therapiestrategie, die wir verfolgen möchten. Eine andere ist, dass man versuchen könnte, das Secretoneurin-Peptid selbst in Partikel zu packen, die länger als nur wenige Stunden halten. Hier arbeiten wir mit einer Gruppe aus Frankreich zusammen.“

Das Potenzial von Secretoneurin für einen klinischen Nutzen ist laut den Forschern enorm. „Wenn es gelänge, beim Menschen, etwa bei einem Herzinfarkt, durch Zugabe des Peptids die Schäden zu reduzieren oder die Regeneration zu fördern, wäre dies ein beträchtlicher Fortschritt“, ist Winkler überzeugt. Oder mit einem umgekehrten Effekt auch Blutgefäßwachstum zu verhindern – wie es etwa bei einem Tumor wünschenswert wäre: „Hier müssen wir aber noch viel lernen.“

Auch das *Journal American College Cardiology* rückte vor Kurzem Secretoneurin in den Fokus der Forschung und stellte in einem Editorial die Frage, „Will Secretoneurin be the next Big Thing?“ „Unsere Aufgabe ist es, dieses Fragezeichen zum Verschwinden zu bringen“, sagt dazu Hans Winkler. **DB**



Ein neuer Ansatz

Ein Forschungsteam um Roswitha Sgonc von der Sektion für Experimentelle Pathophysiologie und Immunologie hat eine neue, effiziente Therapiemöglichkeit zur Behandlung ischämischer Läsionen bei der systemischen Sklerose entwickelt.

Sie ist eine Autoimmunerkrankung, ist gekennzeichnet durch Blutgefäßschädigungen, Entzündungen sowie Bindegewebsvermehrung und kann bislang nicht geheilt werden – die systemische Sklerose. Roswitha Sgonc, Leiterin des Labors für Experimentelle Rheumatologie der Medizinischen Universität Innsbruck, beschäftigt sich seit über 20 Jahren mit der Erforschung dieser Krankheit, mit ihrem Team gelang es ihr auch, tiefergehende Einblicke in deren Entstehung zu erhalten, insbesondere in die frühe, beim Menschen noch symptomfrei verlaufende Krankheitsphase. Sgonc zeigte etwa auf, dass das Absterben von Endothelzellen am Beginn der Erkrankung steht. Rund zwei Drittel der Erkrankten mit systemischer Sklerose entwickeln im weiteren Verlauf ischämische Ulcera. Diese Geschwüre sind allerdings nicht nur ein Symptom der seltenen, systemischen Sklerose, sondern kommen vor allem bei älteren Menschen beispielsweise in Folge längerer Bettlägerigkeit in Form von Druckgeschwüren vor oder treten bei Diabetikerinnen und Diabetikern in Form eines sogenannten „diabetischen Fußes“ auf. Die aktuellen Forschungsergebnisse von Sgonc und ihrem Team geben nun Hinweise auf die Therapiemöglichkeit bei diesen weitverbreiteten Erkrankungen.

DER NEU ENTWICKELTE Therapieansatz setzt bei vorhergegangenen Forschungsarbeiten an, die zeigten, dass es bei systemischer Sklerose zu einer unkontrollierten und chronischen Überexpression des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) kommt. VEGF ist ein sehr potenter Mediator der Blutgefäßbildung, sofern die Abgabe zeitlich und räumlich streng kontrolliert erfolgt. Um dies zu erreichen, wurde VEGF an Fibrin gekoppelt. Dies ermöglicht eine kontrollierte Freisetzung von VEGF durch einsprossende



Endothelzellen nach deren Bedarf und führt in Folge zur Bildung stabiler Blutgefäße. In der im *Annals of the Rheumatic Diseases*, dem weltweit erstgereihten Forschungsjournal für Rheumatologie, veröffentlichten Arbeit wies das Innsbrucker Team – in Kooperation mit dem Zentrum für Experimentelle Rheumatologie des Universitätsspitals Zürich – nun nach, dass die lokale Behandlung ischämischer Ulcera mit diesem VEGF-Fibrin-Gel im Tiermodell bereits nach sieben Tagen zu einer sehr deutlichen klinischen Verbesserung führt und auch das Auftreten von ischämischen Läsionen verhindern kann. „Die neuesten, noch nicht publizierten Daten zeigen, dass dieser Effekt auch 28 Tage nach einmaliger Applikation noch anhält. Bisher gibt es auch keine Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen wie z.B. eine Verstärkung der Fibrose“, erklärt Sgonc. Diverse Langzeiteffekte dieser Therapie werden nun im Nachfolgeprojekt eingehend untersucht. Bestätigt es sich, dass die Therapie mit VEGF-Fibrin-Gel zur dauerhaften Bildung stabiler Blutgefäße führt, ohne eine Fibrose zu fördern, soll die Wirksamkeit dieses neuen Therapieansatzes in klinischen Studien geprüft werden.

HOF/RED

Teamarbeit

Die Forschungsarbeit von Roswitha Sgonc (li.) und Shadab Alipour Birgani (beide Sektion für Experimentelle Pathophysiologie und Immunologie) sowie Johann Gruber (Uniklinik für Innere Medizin VI; re.) basiert auf einem Tiermodell, das ursprünglich von der University of California, Davis stammt und gemeinsam mit Hermann Dietrich in Innsbruck etabliert wurde. Die Besonderheit dabei ist, dass die verwendeten Hühner nicht durch einen Experimentator verändert wurden, sondern die Erkrankung bei den betreffenden Tieren spontan, also von selbst, auftritt.

Schnellwaschgang für einen Tropfen Blut

An der Innsbrucker Universitätsklinik für Kardiologie testet ein Team rund um Johannes Mair ein neues Point-of-Care-Messgerät.

Ziel der europaweiten Studie ist eine schnelle und effiziente Herzinfarkt-Diagnose.

Da steckt ein zweifach innovativer Ansatz drin, er vereint eine schnelle Trenn- mit einer genauen Nachweistechnologie“, sagt Johannes Mair und deutet auf ein eher kleines Gerät für solch eine doppelte Packung an Innovation. Rund 30 Zentimeter lang und etwas mehr als zehn Zentimeter breit ist der Minicare I–20, ein sogenannter Point-of-Care-Tester, der – geht es nach Projektbetreiber und Entwickler Philips – die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts entscheidend beschleunigen soll. Ob das so ist, wird seit Jänner 2015 im Rahmen des EU-Projekts Lab2Go an sechs medizinischen Zentren getestet, unter anderem auch an der Innsbrucker Universitätsklinik für Innere Medizin III, wo das Team rund um den Kardiologen Mair den Tiroler Teil der europaweiten Studie durchführt.

Rund 20 000 akute Myokardinfarkte dokumentiert der Bericht „Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich“ für das Jahr 2011, viele Betroffene kommen mit Brustschmerzsymptomen ins Krankenhaus. Die derzeit übliche

Diagnose wird mittels Elektrokardiogramm erstellt, das EKG verbildlicht die normalen oder eben nicht normalen Herzströme. Nur: „Nicht alle Herzinfarkte sind über das EKG diagnostizierbar“, weiß Mair, sogenannte Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkte müssen mit Hilfe des Patientenbluts diagnostiziert werden – ein Biomarker macht sozusagen die Herzmuskelschädigung sichtbar.

In den 1980er-Jahren begann sich der deutsche Mediziner Hugo Katus mit kardialen Markern zu beschäftigen und stieß dabei auf die Proteinkomplexe der Troponine. Einer davon, das kardiale Troponin (bestehend aus Troponin I, T und C), kommt nur im Herzmuskel vor, wird dieser – etwa durch einen Herzinfarkt – geschädigt, wird kardiales Troponin aus den Muskelzellen des Herzens ins Blut freigesetzt. Katus entwickelte in der Folge ein Standardverfahren zum Nachweis von Troponin im Blut. In der Zwischenzeit längst Standard dauert diese Laboruntersuchung nach der Blutabnahme allerdings immer noch rund eine Stunde, für Herzinfarktpatientinnen und



Projekt Lab2Go

„Demonstrating Minicare, a miniaturized biophotonics platform for fast and lab-equivalent Point-of-Care diagnostics“ lautet der offizielle, über das „Competitiveness and Innovation Framework Programme“ der Europäischen Kommission geförderte Projekt „Lab2Go“. Projektleader ist Royal Philips in Amsterdam, Projektpartner neben der Medizinischen Universität Innsbruck sind: Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust; St. George's Hospital, London; Microsystems Limited, Warrington/UK; Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris; Klinikum Nürnberg; Conworx Technology GmbH, Berlin; Scienion AG, Berlin

-patienten wertvolle Zeit, ehe sie entsprechend spezialisierten Krankenhäusern mit einem Herzkatheterlabor zugewiesen bzw. geeignete Behandlungen eingeleitet werden können. Zeit, die mit Hilfe von Minicare I-20 eingespart werden soll. Vergleichbar einem Messgerät zur Bestimmung des Blutzuckerwerts für zu Hause reicht dazu nur ein Tropfen Blut – und zwar kapilläres Blut, etwa aus dem Ohrläppchen oder der Fingerkuppe.

DIESER TROPFEN BLUT kommt auf den Messstreifen, dieser wiederum in den Minicare I-20. Über verschiedene Membrane wird das Vollblut in seine Bestandteile zerlegt, das Plasma kommt in die Reaktionskammer. „Spezielle Partikel, die mit gegen Troponin I gerichtete Antikörper beschichtet sind, binden das Troponin aus dem Plasma“, berichtet Mair, der sich in seiner Forschungsarbeit seit Jahren mit kardialen Markern beschäftigt. Durch ein Magnetfeld werden diese Nanopartikel auf eine Seite der Kammer gelockt, worauf Partikel mit gebundenem Troponin I dort andocken. Ein zweites Magnetfeld zieht die nicht-angedockten Nanopartikel auf die andere Seite. Mair: „Die Trennung durch die Manipulation der Magnetfelder ist neu, man erspart sich damit das zeitaufwendige Wegwaschen der ungebundenen Artikel.“ Nach diesem „Schnellwaschgang“ werden nun mit Hilfe eines Lasers die Partikel mit gebundenem Troponin I gemessen. „Nach etwa zehn Minuten haben wir das Ergebnis, die Höhe des Troponinspiegels im Blut“, erläutert Bernadette Wille, die für die Durchführung der Studie verantwortlich zeichnet.

Seit Jänner habe man etwas mehr als 200 Patientinnen und Patienten mit dem Minicare I-20 untersucht, schildert Wille, einen Teil auf der Station, um mit zwei Geräten die Untersuchung von kapillärem und venösem Blut zu vergleichen, den anderen Teil in der Notaufnahme, um einen Vergleich von Point-of-Care-Messung und Labormessung zu haben. Die vorläufigen Ergebnisse beider Vergleiche, aber auch die Schnelligkeit, Robustheit und Empfindlichkeit der Tests sind für Johannes Mair sehr vielversprechend, Bernadette Wille sieht einen großen Pluspunkt in der kapillären Blutabnahme, erlaube diese doch auch weniger geschultem Personal, den Test durchzu-

führen. „Man darf auch nicht vergessen“, hält Mair fest, „dass anhand von Troponin eine neue, vielseitig einsetzbare Messtechnologie evaluiert wird.“ Eine Messtechnologie, mit der nach anderen Markern im Blut gefahndet werden könnte, die aber auch im Bereich der Selbsttestung – analog zur Blutzuckermessung durch Betroffene – zum Einsatz kommen könnte. Noch Zukunftsmusik, auch wenn sich die Entwicklung und Testung des Minicare I-20 nach mehrjähriger Arbeit in der Endphase befindet. Mair: „Wenn alles gut geht, sollte es mit der CE-Zertifizierung in der ersten Hälfte von 2016 klappen.“ AH ↗



Bernadette Wille, Johannes Mair: Über 200 Herzinfarkt-Fälle getestet. „Ergebnisse sind vielversprechend“.

Die Filmmacher

Biofilme stehen im Fokus der Arbeit von Michael Nogler und seinem Team an der Abteilung für experimentelle Orthopädie, um implantatassoziierte Infektionen besser diagnostizieren und therapieren oder gar verhindern zu können.

In Zeiten, in denen schon fast alles „Bio“ ist, könnte ein „Biofilm“ ökologisch-nachhaltiges Kino sein – möchte man meinen. Doch Biofilme sind viel älter als Hollywood und gelten als eine sehr ursprüngliche Form des Lebens: In Australien gefundene Stromatolithen – biogene Sedimentgesteine – sind die ältesten bislang bekannten Fossilien und stammen von Mikroorganismen in Biofilmen ab, die vor 3,2 Milliarden Jahren gelebt haben. Als Lebensform haben sich Biofilme derart gut bewährt, dass sie bis heute weit verbreitet sind. Oft als „Schleimschicht“ oder „Belag“ wahrgenommen, kommen sie bevor-

zugt an Grenzflächen – wie etwa zwischen Gas- und Flüssigphasen – vor und sind zum Beispiel bei der Selbstreinigung von Gewässern von ökologischer Bedeutung. Doch sie sind auch ein Gefahrenherd – in mehr als 60 Prozent aller bakteriellen Infektionskrankheiten schützen sich die Erreger durch die Bildung von Biofilmen. Eine dieser Krankheiten ist die implantatassoziierte Infektion.

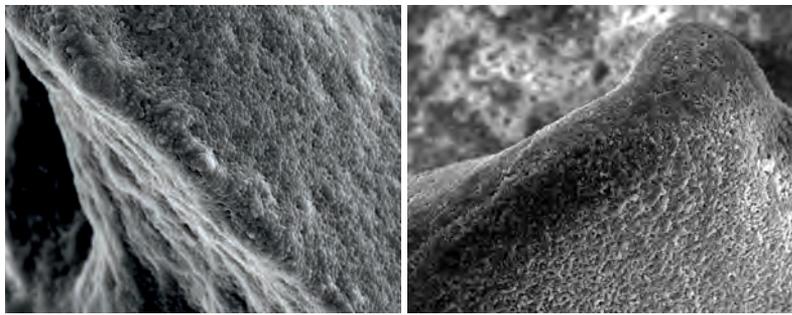
„Biofilme bilden sich, wenn Bakterien in ausreichender Zahl und Virulenz auf die Oberfläche des Implantats treffen. Die Bakterien kommunizieren miteinander, gemeinsam bilden sie dann eine extrazelluläre Matrix, hinter



Michael Nogler: „Unser Ziel ist, dass die Prothese in den ersten drei, vier Tagen, vielleicht sogar in den ersten zwei Wochen von sich aus Antibiotika abgibt.“

der sie vor Angriffen des Immunsystems oder vor Antibiotika geschützt sind“, veranschaulicht Michael Nogler, stellvertretender Direktor der Innsbrucker Uniklinik für Orthopädie, den Ausgangspunkt der Infektion. „Vom Implantat, das totes Material ist, können sie auch nicht bekämpft werden“, beschreibt Nogler das Dilemma. Ein Dilemma, das kurz nach dem chirurgischen Eingriff, aber auch Jahre später eintreten kann. Nogler: „Vor der Operation wird mit einer prophylaktischen Antibiotikaverabreichung versucht, eine Infektion zu verhindern. Problematisch sind spätere, durch andere Keimquellen – wie etwa eitrige Wunden – verursachte Infektionen.“ Zwar sind die Infektionen selten (Nogler: „Etwa 0,2 bis 0,5 Prozent bei Erstimplantaten.“), tangieren aber alle Implantate (Venen- und Harnkatheter, Schrittmacher, Kniegelenke etc.), sind für die Betroffenen schmerzhaft und können auch die Entfernung des Implantats zur Folge haben – ein geringes Problem bei einem Harnkatheter, ein großes bei operativ aufwendigen wie z. B. Hüftprothesen. Weshalb sich Nogler, auch Leiter der Abteilung für Experimentelle Orthopädie, in seiner Forschungsarbeit unter anderem auf Biofilme konzentriert.

„WIR FORSCHEN in drei Bereichen. Wir wollen die Treffgenauigkeit bei der Diagnose erhöhen, die Behandlungsstrategien optimieren und arbeiten an Methoden, damit sich die Prothese sozusagen selbst gegen Biofilme schützen kann“, sagt Nogler. Für Diagnose und Behandlung setzt man dabei – in Kooperation mit der von Cornelia Lass-Flörl geleiteten Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie – auf die Methode der Sonikation. Dabei wird in einer Flüssigkeit mit Hilfe von Ultraschall der Biofilm vom entfernten Implantat abgeschüttelt, die Flüssigkeit mit den „abgeschüttelten“ Mikroorganismen wird anschließend untersucht. „Wir haben damit die Anzahl der Keime, die wir finden, deutlich erhöht“, berichtet Nogler. Das genaue Wissen, welche Keime für die Infektion verantwortlich waren, ist notwendig, um diese mit den entsprechenden Antibiotika zu bekämpfen, bevor neu implantiert wird. Am Implantat selbst arbeiten der Innsbrucker und sein Team – die Biologin Débora Coraça-Huber und der Mikrobiologe Christoph Ammann – mit Be-



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Biofilms von *Staphylococcus aureus*-Bakterien auf einem Substrat aus Titan. Millionen von einzelnen, runden Bakterien bilden einen solchen Biofilm.

schichtungen. „Es gibt schon mit Silber beschichtete Prothesen. Diese geben bakterizid wirkende Silberionen ab, können aber nicht bei in den Knochen einwachsenden Implantaten eingesetzt werden“, erklärt Nogler. Daher beschäftigt sich der Orthopäde mit Antibiotikabeschichtungen. „Unser Ziel ist, dass die Prothese in den ersten drei, vier Tagen, vielleicht sogar in den ersten zwei Wochen Antibiotika abgibt, die lokal Bakterien bekämpfen, es also zu keiner Biofilmbildung kommt.“ Eine Arbeit, die im abteilungseigenen Labor stattfindet, in dem man auch auf ein Biofilmmodell zurückgreifen kann, ist es doch Débora Coraça-Huber gelungen, in einem kleinen Bioreaktor die perfekten Umweltbedingungen für einen „Implantat-Biofilm“ zu simulieren.

„Normalerweise wird mit Biofilmen gearbeitet, die circa 72 Stunden alt sind. Wir können wochenalte Biofilme in unterschiedlichen Zusammensetzungen präsentieren“, erzählt Nogler. Ein nicht zu unterschätzender Vorteil, entspricht das doch der Zeit, in dem die Keime im menschlichen Körper klinisch auffällig werden. Das Biofilmmodell habe sich in der Zwischenzeit etabliert, so Nogler, Partner aus Wirtschaft und Forschung wenden sich an die Abteilung. Coraça-Huber konnte für eine Forschungsgruppe der Hygiene-Sektion am Modell etwa das Potenzial von N-Chlortaurin, eine bei Entzündungen von aktivierten weißen Blutkörperchen produzierte Substanz, gegen Biofilme nachweisen. Und an der Uniklinik für Innere Medizin VI arbeitet der Infektiologe Günter Weiss an Strategien, um Bakterien – und somit auch Biofilme – durch Eisenentzug besser angreifbar zu machen. Unterstützung holt er sich dabei von den Filmemachern der Experimentellen Orthopädie. AH

Zur Person

Michael Nogler schloss im Jahr 1988 das Studium der Politikwissenschaft an der Universität Innsbruck ab, danach begann er Medizin zu studieren (Promotion 1995). 1996 wurde er Universitätsassistent an der Universitätsklinik für Orthopädie, habilitierte sich 2001 für Orthopädie sowie Orthopädische Chirurgie, beendete 2002 seine Facharztausbildung und wurde Oberarzt. 2012 wurde der gebürtige Innsbrucker zum Professor für Experimentelle Orthopädie an der Medizinischen Universität Innsbruck berufen. Neben seinen Forschungen zu implantatassoziierten Infektionen widmet er sich mit seinem Team auch navigations- und robotergestützten Assistenzsystemen.



Ideale Partner

Cornelia Lass-Flörl, Leiterin des Christian-Doppler-Labors für invasive Pilzinfektionen, und CAST-Geschäftsführer Florian Becke über die Kooperation von Forschung mit Unternehmen und das gesteigerte Interesse an Selbstständigkeit.



Florian Becke: „Stärker wird auch das Nachdenken darüber, eigenverantwortlich Ergebnisse auf den Markt zu bringen.“

Information

CAST – center of academic spin-offs tyrol ist das Gründungszentrum der Universitäten, Fachhochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen Tirols und wird seit 2013 von Florian Becke als Geschäftsführer geleitet. CAST stimuliert akademische Unternehmensgründungen und betreut bzw. begleitet sie auf dem Weg in die Selbstständigkeit. Weiters unterstützt CAST die akademische Forschung dabei, ihre Erfindungen, wissenschaftliche Erkenntnisse und Patente der Wirtschaft zugänglich zu machen.

Frau Professor Lass-Flörl, im Mai 2015 nahm das Christian-Doppler-Labor für invasive Pilzinfektionen unter Ihrer Leitung den Betrieb auf. Wie kam es dazu?

CORNELIA LASS-FLÖRL: Vorausschicken möchte ich, dass mich translationale Forschung fasziniert, mich interessiert, ob Neuerungen auf dem Markt einen Einfluss auf Public Health haben. Wissenschaftlich komme ich aus dem Fach Hygiene und medizinische Mikrobiologie, habe also sehr viel mit Infektionen zu tun, die immer mehr werden. Einige wenige Hardcore-Forscher suchen Flächen, die alles, was lebt, eliminieren sollen. Der Gedanke war mir zuerst fremd, je mehr ich darüber nachgedacht habe, desto mehr fasziniert war ich. Ich begann mich damit zu beschäftigen und zeitgleich ist die Kufsteiner Firma Fritz Egger an mich herangetreten: Sie hätten Interesse, für ihre Spanplatten neue

Oberflächen auszuprobieren, unter anderem antimikrobiell beschichtete.

Ist das ein untypischer Weg, dass sich Unternehmen mit Anliegen an Unis wenden?

FLORIAN BECKE: Es ist einer der Wege, die passieren. Die Universität ist der Hort der Forschung, bei Entwicklung und Innovation ist immer die Frage, inwieweit etwas auf den Markt kommt. Insofern sind Universitäten die idealen Partner, um mit starken Unternehmen etwas umzusetzen. Es gibt natürlich unterschiedlichste Arten der Zusammenarbeit: Man entwickelt an der Universität Dinge soweit, dass man sie verkaufen, lizenzieren oder verpartnern kann. In dem Fall von Frau Professor Lass-Flörl will ein Unternehmen eine neue Sparte eröffnen und geht mit einer Institution, die in diesem Bereich exzellent ist, zusammen, um gemeinsam Neues zu entwickeln. Das ist auch eine der Stärken der

Doppler-Labore: Es ist eine Verpartnerung, man kann planen, eine nachhaltige Beziehung aufbauen.

LASS-FLÖRL: Andererseits ist es eine Schwierigkeit, Firmen zu finden, die sieben Jahre in das Projekt investieren – Egger war dazu bereit. Ich wollte auch noch mein ursprüngliches Wissenschaftsfeld, die Pilzinfektionen, einbringen, mit Gilead Sciences konnte ich eine österreichische Firma, die sich damit beschäftigt, gewinnen.

Sind universitäre Kooperationen mit Unternehmen heute häufiger als vor 20 Jahren?

LASS-FLÖRL: Universitär sind wir meiner Meinung nach – und so wie ich groß wurde – immer noch auf FWF und EU-Projekte gedrillt.

BECKE: Ich komme aus der Naturwissenschaft, da streckte man während meiner Studienzzeit die ersten Fühler aus, allerdings stark von dem Bestreben getrieben, neue Geldquellen zu nutzen – fachlich wollte man aber das weiter machen, was man halt machte. In den letzten 20 Jahren ist es zu einem Umdenken gekommen, weil realisiert wurde, dass Industrieunternehmen über eine Menge Know-how, Markt- und Detailwissen verfügen, das man für das akademische Umfeld nutzen kann. Und dieses Zusammenspiel kann einen deutlichen Mehrwert liefern.

LASS-FLÖRL: Als Beispiel: Bei der Suche nach der optimalen Fläche sind von uns chemische Fragen aufgeworfen worden, die ich nicht beantworten konnte. Egger hatte innerhalb kürzester Zeit den firmeneigenen Chemiker aus Hamburg bei der Hand.

War für Sie eine Firmengründung ein Thema?

LASS-FLÖRL: Ich persönlich sehe meine Aufgabe in Lehre und Forschung, vor allem aber, junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler „großzuziehen“. Eine Firmengründung wäre mir zu aufwendig, ich müsste Dinge machen, die mich nicht interessieren. Daher ist diese Variante für mich die optimale. *Als CAST haben sie auch mit Forscherinnen und Forschern zu tun, die diesen Schritt ins Unternehmertum setzen wollen. Wird das Interesse an diesem Schritt größer?*

BECKE: In den 80er-Jahren kam es international, in den 90er-Jahren in Österreich und Tirol zu einem Umdenken: Akademisch ist schön, es gibt aber auch Menschen, die eine Alternative zur akademischen Karriere suchen, die

wissenschaftliche Ergebnisse auf dem Markt sehen wollen. Und ja, die Nachfrage ist gestiegen, junge Leute zeigen deutlich mehr Interesse. Es docken mehr Studierende bei uns an, um sich mit ihren Ideen selbstständig zu machen. Stärker wird auch das Nachdenken darüber, eigenverantwortlich Ergebnisse auf den Markt zu bringen. Solchen Menschen sollte man die Möglichkeit geben, das zu tun, und sie in ihrem Weg in die Selbstständigkeit unterstützen. Finanzielle Hilfe gibt es etwa von CAST, der aws und der FFG, im finanzintensiven Bereich braucht es schon recht früh privates Kapital. Man muss dafür die akademische Umwelt nicht immer verlassen, man kann Mentor sein, der wissenschaftliche Kopf im Hintergrund, das operative Business betreiben andere. Wichtig ist, dass man das macht, von dem man glaubt, dass man es gut kann, und was am meisten Spaß macht.

Hat sich abseits der Einstellung junger Forscherinnen und Forscher in Tirol etwas geändert?

BECKE: Auch medial wird mehr darüber diskutiert, wie man Rahmenbedingungen optimieren kann. Aus unserer Sicht natürlich eine wunderbare Entwicklung. Aber man braucht die wunderbare Kombination von Persönlichkeit und gutem Team sowie guter Idee. Ein gutes Team, das mit Gründergeist beseelt ist, erkennt weniger gute Geschäftsideen, sortiert diese aus und entwickelt die guten Geschäftsideen permanent weiter. **AH** ↴

Zur Person

Cornelia Lass-Flörl (Jahrgang 1964) studierte in Innsbruck Medizin. Nach ihrer Promotion 1992 war sie an der bakteriologisch-serologischen Untersuchungsanstalt Innsbruck tätig, ehe sie 1994 an das Institut für Hygiene wechselte. Im Jahr 2000 schloss sie ihre Ausbildung zur Fachärztin für Hygiene und Mikrobiologie ab, die Habilitation folgte 2002, die Professur 2009. Seit 2009 ist Lass-Flörl Direktorin der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck.



Cornelia Lass-Flörl: „Der glückliche Zufall war, dass die Firma Egger zur gleichen Zeit an das Gleiche dachte.“

Viren auf Tumor-Jagd

Dorothee von Laer setzt im Kampf gegen Krebs auf zwei Dinge: Auf VSV-GP, ein von ihr maßgeschneidertes Virus, und auf das Spin-off ViraTherapeutics, das die Virologin der Medizinischen Universität Innsbruck im Jahr 2013 gegründet hat.

Virusängste, die sind für Dorothee von Laer etwas Irrationales. „90 Prozent der Viren sind harmlos. Allgemein bekannt sind nur diejenigen, die krank machen“, stellt die Medizinerin fest. Insofern ist das Vesicular Stomatitis Virus (VSV) ein unbekanntes, was sich aber, geht es nach der Leiterin der Sektion Virologie an der Medizinischen Universität Innsbruck, ändern wird: Leicht modifiziert soll das Virus, das im Normalfall Rinder und Huftiere infiziert, als sogenanntes onkolytisches Virus Jagd auf Tumorzellen im menschlichen Körper machen und diese zerstören.

„Im Gegensatz zu anderen onkolytischer Viren kann unser Virus systemisch, also intravenös, gegeben werden.“

Dorothee von Laer

Im Labor und Mausmodell waren von Laer und ihr Team schon erfolgreich, den – kostenintensiven – Schritt in die klinische Testung will sie „spätestens im Jänner 2017“ mit ihrer eigenen Firma, dem Spin-off ViraTherapeutics, setzen.

Für die gebürtige Hamburgerin ist ViraTherapeutics nicht der erste unternehmerische Versuch, „mit anderen Wissenschaftlern habe ich 2000 in Hamburg eine Firma gegründet“. Zwei Ansätze wurden dabei verfolgt, einerseits eine Gentherapie gegen HIV-Infektion, andererseits ein Peptid gegen Hepatitis B. Beide Ansätze sind in der klinischen Phase, sind auslizenziert und werden in der Zwischenzeit von einer anderen Firma weiterverfolgt. „Aus dieser Erfahrung habe ich viel

gelernt“, sagt von Laer. Notwendig sei die Gründung von ViraTherapeutics gewesen, da es in Österreich bei der Entwicklung von innovativen Therapien bzw. Arzneimitteln eine Finanzierungslücke zwischen Labor und klinischer Phase gibt. „Für Förderungen des FWF ist das schon zu anwendungsorientiert, für Förderungen von FFG oder aws benötigt es Firmenpartner. Diese steigen aber bei innovativen Ansätzen erst nach der klinischen Phase 1 ein, bis dahin benötigt man aber zwischen zehn und zwanzig Millionen Euro“, beschreibt die Forscherin das Problem, das sich auch auf den privaten Sektor ausdehnt: „Für Venture-Kapital braucht es eine Firma.“ Und da von Laer nicht wollte, „dass meine innovative Therapie nur Mäuse heilt“, gründete sie im Jahr 2013 ihr Unternehmen.

IM PRINZIP BERUHT von Laers Ansatz darauf, dass Viren, die sich nicht selbstständig vermehren können, in Zellen eindringen, dort das metabolische System „hijacken“ und sich auf Kosten der Zelle vermehren. Zellen schützen sich dagegen durch natürliche Immunmechanismen, der sogenannten Interferonreaktion, bei Tumorzellen hingegen ist dieser Schutz abgeschaltet. Auf der Suche nach einem Virus, das unter Tumorzellen möglichst großen Schaden anrichtet, gesunde Körperzellen aber in Ruhe lässt, stieß von Laer auf VSV, ein für den Menschen nicht ansteckendes und in

der Regel harmloses Virus, das aber, räumt die Ärztin ein, „in hohen Dosierungen zu einer Gehirnentzündung führen kann.“ Eine Gefahr, die das Innsbrucker Team mit dem – gentechnischen – Austausch des Hüllproteins bannt. Das derart maßgeschneiderte VSV-GP entwickelt im Zellkultur- und Tiermodell eine hoch spezifische Aktivität gegen Krebszellen. „Wir arbeiten mit verschiedenen Tumormodellen. Ein Großteil wird geheilt, einige gehen zurück, kommen aber wieder“, berichtet von Laer und zählt noch einen Vorteil ihres patentierten Virus auf: „Im Gegensatz zu anderen onkolytischen Viren kann unser Virus systemisch, also intravenös, gegeben werden.“ Ein immenser Vorteil, da damit auch metastasierende Tumore bekämpft werden können.

Mit ihrem wissenschaftlichen und unternehmerischen Ansatz konnte von Laer schon vor der Firmengründung überzeugen (1. Platz Businessplanwettbewerb adventure X 2012, 1. Platz Best of Biotech 2012, Tiroler Innovationspreis 2012, 2. Platz Science4Life Venture Cup 2013), beim Schritt zum Start-up griff sie auf die Hilfe des Tiroler Gründerzentrums CAST zurück. „Die Unterstützung durch CAST war und ist sehr gut, aber auch jene durch universitäre Einrichtungen, wie etwa die beiden Servicecenter Forschung und Recht sowie das Koordinierungszentrum für Klinische

Studien“, betont sie, zudem bestärkt sie das Interesse von Innsbrucker Klinikern an der innovativen Therapie.

DIE ERSTEN ZWEI Jahre finanzierte sich das Spin-off durch eine Pre-Seed Förderung der Austria Wirtschaftsservice Gesellschaft (aws) und von CAST. Im Sommer 2014 stieg die Tiroler Privatstiftung EMPL als Business Angel ein. „EMPL hat uns über ein kleines Tief hinweggeholfen, der Einstieg sicherte uns zudem eine Seedfinancing-Förderung der aws – rund eine Million Euro – und eine 900 000-Euro-Unterstützung durch die FFG, die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft, im Rahmen des Programms Research Studio Austria“, berichtet die Viren-Expertin. Im Juni 2015 schließlich stießen mit der Boehringer Ingelheim Venture Fund GmbH und der EMBL Ventures GmbH zwei, so von Laer, renommierte Life-Science-Investoren mit 3,6 Millionen Euro dazu, inklusive der Gelder aus der aws-Venture-Capital-Initiative und öffentlichen Unterstützungen stehen nun insgesamt 5,5 Millionen Euro zur Verfügung. Doch nicht nur Venture-Capital-Gesellschaften sind auf ViraTherapeutics aufmerksam geworden, an die Tür geklopft habe, so Dorothee von Laer, inzwischen auch schon Big Pharma. **AH** 

Dorothee von Laer

Die gebürtige Hamburgerin (Jahrgang 1958) studierte in ihrer Heimatstadt Medizin. Von 1992 bis 1996 war sie an der Abteilung für Virologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg tätig, wo sie ihre Fachärztinausbildung abschloss und sich habilitierte. Nach vier Jahren an der Universität Hamburg (Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie) wechselte sie im Jahr 2000 nach Frankfurt an das Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus, 2003 wurde sie zudem Professorin für Angewandte Virologie und Gentherapie an der Goethe Universität, Frankfurt. 2010 wurde von Laer an die Medizinische Universität Innsbruck berufen und leitet seither die Sektion für Virologie.



Dorothee von Laer: Die Firmengründung von ViraTherapeutics war notwendig, da die Virologin nicht wollte, „dass meine innovative Therapie nur Mäuse heilt“.

Alles Mayo

Ein „International Scholarship Award“ führte Barbara Rantner für drei Wochen an die Mayo Clinic in Rochester und an die Cleveland Clinic, deren gefäßchirurgische Abteilungen weit über ihre Landesgrenzen hinaus bekannt sind.

Rochester könnte eigentlich ‚Mayo City‘ heißen“, sagt Barbara Rantner, „in dieser kleinen Stadt ist fast alles Mayo – jedes Hotel, beinahe jedes Gebäude und sogar zahlreiche Bars tragen den Namen der prestigeträchtigen Klinik.“ Gelegenheit, Rochester und die gefäßchirurgische Abteilung der Mayo Clinic, aber auch jene der Cleveland Clinic kennenzulernen, hatte Rantner, stellvertretende Direktorin an der von Gustav Fraedrich geleiteten Universitätsklinik für Gefäßchirurgie, im Sommer 2015. Der „International Scholarship Award“ der Amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie ermöglichte der Innsbrucker Ärztin ein dreiwöchiges Stipendium in den USA, ein – für die bereits mehrfach ausgezeichnete Innsbrucker Gefäßchirurgin – besonderer Auslandsaufenthalt, reiste sie doch gemeinsam mit ihrem knapp einjährigen Sohn und ihrem Lebensgefährten.

„Nachdem ich mich für Aorten Chirurgie interessiere, war schon bei der Bewerbung für das Stipendium klar, dass ich gerne gefäßchirurgische Zentren mit diesem Schwerpunkt besuchen würde“, berichtet Rantner.

Start der Reise war in Chicago, wo Rantner den Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie besuchte: „Das Programm war insgesamt sehr vielseitig und von hohem wissenschaftlichen Gehalt. Bereits am ersten Abend fand die offizielle Verleihung der Stipendien statt und ich hatte dabei Gelegenheit, die drei anderen Stipendiaten kennenzulernen.“ Erste Station danach war eine Woche Cleveland, wo die Innsbruckerin vom ersten Tag an gut in das Team integriert wurde und eine Vielzahl komplexer Aorteneingriffe miterleben konnte.

„Über das Wochenende fuhren wir zurück nach Chicago und weiter nordwestlich nach Rochester. Auch hier war die Aufnahme im Krankenhaus sehr freundlich und das Programm top organisiert.“ An der Mayo Clinic war Rantner, gemeinsam mit einem taiwanesischen Stipendiaten, beim Klinikgeschehen live dabei. „Unsere Mentoren ließen uns an zahlreichen sehr komplexen endovaskulären und auch offenen Operationen teilnehmen. Zusätzlich waren wir in die normale Routine der ambulanten Patientinnen- und Patientenversorgung und in die Fortbildungsreihe an der Klinik eingebunden“, erzählt Rantner. Die Mayo Clinic überzeugte sie durch klare Strukturen, standardisierte Abläufe und „das große Zusammengehörigkeitsgefühl aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter“.

Das Stipendium habe ihr, resümiert die Ärztin, eine sehr interessante und sowohl von beruflicher als auch von privater Seite bereichernde Rundreise ermöglicht. Barbara Rantner: „Der Einblick in diese renommierten Kliniken hat mir einerseits gezeigt, dass wir in Innsbruck sehr wohl mit dem hohen Niveau mithalten können, andererseits konnte ich zahlreiche neue Erfahrungen sammeln, die man sehr gut auch in der eigenen Klinik umsetzen könnte.“

RED 



Barbara Rantner mit Peter Gloviczki von der Mayo Clinic im OP.

Humanitäre Soforthilfe. Unabhängig. Unparteiisch. Unbürokratisch.

schulterwurf



Wir lassen die Hilfe nicht untergehen.

Die Tragödie muss gestoppt werden! An den Grenzen Europas sterben Menschen, die auf der Suche nach Schutz aus Kriegsgebieten geflohen sind.

Ärzte ohne Grenzen ist mit Schiffen auf dem Mittelmeer unterwegs, um in Seenot geratene Bootsflüchtlinge zu retten und medizinisch zu versorgen.

COFFEEkult Coffeeshops

3 × in Innsbruck



Müllerstraße 21
(Ecke Andreas-Hofer-Straße)



Ing.-Thommen-Straße 3

AZW / Innrain 98

Unser Kaffee ist **KULT.**
coffee Kult.com

