

Faszination Forschung

Forschungshighlights der TUM

Technische Universität München

Das Wissenschaftsmagazin

August 2020 | Ausgabe 25

Virologie und Infektionskontrolle

Hepatitis B – eine therapeutische Impfung verspricht Heilung

Onkolytische Viren – eine Waffe gegen Krebs

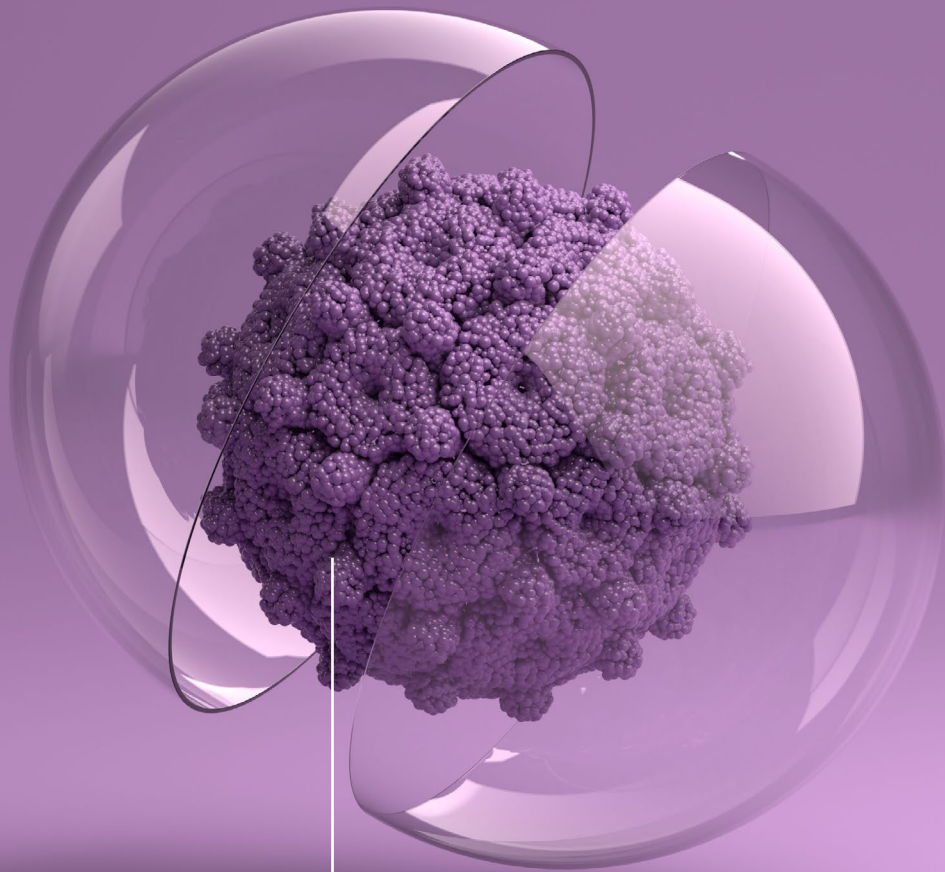
Weltgesundheits – vernachlässigte Tropenkrankheiten

ISSN 18653022



9 771865 302004

Schutzgebühr
EUR 9,00



Hepatitis-B-Virus

**Eine therapeutische Impfung, die
Hepatitis-B-Infektionen heilen kann**

Seite 06

Liebe Leserinnen und Leser,

Täglich sind wir Viren und Bakterien ausgesetzt – meist ohne dass wir sie überhaupt wahrnehmen. Das Immunsystem ist schlagkräftig genug, die meisten Angriffe abzuwehren, bevor eine spürbare Beeinträchtigung eintritt. Immer wieder aber kommt es zu regionalen Ausbreitungen von Viren wie Covid-19 – jedoch selten zuvor traf uns ein Virus mit solcher Wucht. Vor aktuellem Hintergrund entstand diese Ausgabe der Faszination Forschung. Sie widmet sich der Virologie und Infektionskontrolle. An erster Stelle ist die Medizin gefragt, doch Sie werden überrascht sein, aus welchen anderen Blickwinkeln sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der TUM diesen Themenkomplexen widmen.

Unsere Virologin Prof. Ulrike Protzer beschäftigt sich seit langem mit dem Hepatitis-B-Virus. Dieser kann zu einer chronischen Infektion führen. In Deutschland werden Neugeborene gegen Hepatitis B geimpft, doch in vielen anderen Gegenden ist dies nicht möglich. Frau Protzer entwickelt daher eine therapeutische Impfung, die Erkrankte wieder heilen soll.

Prof. Andreas Pichlmair untersucht Viren auf molekularer Ebene. Er interessiert sich dafür, welche Proteine für die Interaktion des Virus mit menschlichen Wirtszellen notwendig sind. Dabei untersucht er auch, ob die neu entdeckten, biologisch relevanten Signalwege der Virusinfektion auch bei anderen Krankheiten eine Rolle spielen, für die es bereits wirksame Medikamente gibt. Dies könnte die Entwicklung neuer Wirkstoffe deutlich beschleunigen.

Wenn das Immunsystem Infekte oder Tumore nicht in den Griff bekommt, schaltet es in einen reduzierten Funktionszustand. Prof. Dietmar Zehn identifizierte das Protein, das wie ein molekularer Schalter den Wechsel zwischen aktivem und reduziertem Zustand auslöst. Wenn es gelingt, „erschöpfte“ Immunzellen gezielt zu reaktivieren, wären neue Behandlungsansätze für chronische Infektionen, aber auch für Tumore denkbar.

Dass sich Viren immer auf Kosten einer Wirtszelle vermehren, nutzt Dr. Jennifer E. Altomonte, um Viren gezielt als Waffe gegen Krebs einzusetzen. Ihr Team hat im Labor ein hybrides Virus erzeugt, das sich in Tumorzellen vermehrt und diese zerstört.

Anders als Viren lassen sich bakterielle Infektionskrankheiten mit Antibiotika effektiv behandeln. Doch zunehmend entwickeln Bakterien Resistenzen gegen die Wirkstoffe. Der Chemiker Stephan A. Sieber hat eine Substanz entdeckt, die gegen die gefährlichen multiresistenten Keime wirkt. PK150



ist so effektiv, dass es Bakterien sogar im Ruhestadium abtöten kann.

Den Kampf gegen multiresistente Keime hat auch ein studentisches Team aufgenommen. Sie entwickelten ein neues Herstellungsverfahren für Bakteriophagen. Das sind Viren, die Bakterien befallen und töten. Die Idee wurde beim internationalen iGEM-Wettbewerb 2018 ausgezeichnet. Nun soll das Verfahren auf den Markt gebracht werden – im Rahmen einer Unternehmensgründung.

Infektionskrankheiten, die in reichen Industrienationen nahezu unbekannt sind, erforscht Prof. Clarissa Prazeres da Costa. Wurminfektionen führen zu Verdauungsproblemen, Blutarmut und bei Kindern zu schweren Entwicklungsstörungen. Um ihren Wirt, den Menschen, möglichst lang am Leben zu halten, setzen Parasiten Moleküle frei, die die Immunantwort aktiv hemmen. Wie dieser Mechanismus genau funktioniert, will da Costa herausfinden.

Dass in Zeiten einer Viruspandemie nicht nur Virologen und Epidemiologen gehört werden sollen, betont Prof. Alena Buyx. Sie wirft den Blick auf die ethischen Konflikte, die entstehen, wenn ein leistungsfähiges Gesundheitssystem gesichert werden muss und zugleich schwerwiegende wirtschaftliche und gesellschaftliche Nebenfolgen, zum Beispiel durch einen Shutdown, möglichst gering zu halten sind.

Die neue Ausgabe der Faszination Forschung zeigt eindrucksvoll auf, dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der TUM durch ihre grundlegende Forschung einen großartigen Beitrag für die Gesundheit und das Wohlergehen der Menschheit leisten.

Ihr

Thomas F. Hofmann
Präsident

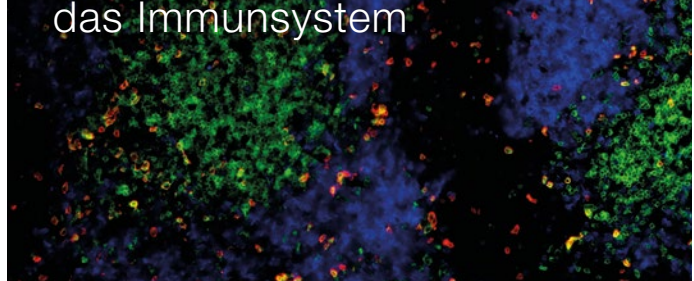
Seite 48

Viren gegen Krebs



Seite 32

Schutzschalter für das Immunsystem



Seite 06

„Diese Impfung soll **allen Ländern zugutekommen**“



Inhaltsverzeichnis

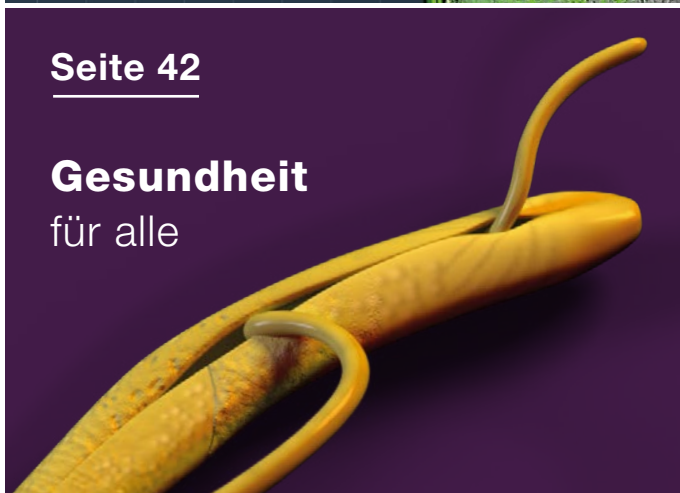
- 06** „Diese Impfung soll allen Ländern zugutekommen“
890 Millionen Menschen sterben jedes Jahr an den Folgen einer Hepatitis-B-Infektion. Ulrike Protzer hat einen therapeutischen Impfstoff entwickelt, der die Krankheit tatsächlich heilen könnte.
- 16** Was ein Virus wirklich braucht
Um sich zu vermehren, greift ein Virus in die Proteinproduktion seines Wirts ein. Andreas Pichlmair untersucht, welche Proteine für das Virus wichtig sind. Sie eignen sich als Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Therapien.
- 26** „Die Bereitschaft zu Datenspenden ist sehr hoch.“
Pandemien sind Krisenzeiten. Aber es gibt auch viel Solidarität, zum Beispiel in Form von Datenspenden. Alena Buyx plädiert dafür, diese medizinischen Daten für die öffentlich geförderte medizinische Forschung nutzbar zu machen.

- 32** Schutzschalter für das Immunsystem
Wenn das Immunsystem Infekte oder Tumore nicht in den Griff bekommt, schaltet es in einen reduzierten Funktionszustand. Dietmar Zehn hat das Protein, das dieses Umschalten verursacht, identifiziert. Es könnte einen Weg für effektivere Behandlungsansätze bei chronischen Infektionen und Tumoren aufzeigen.
- 42** Gesundheit für alle
Wurminfektionen sind in Ländern mit niedrigem Einkommen weit verbreitet. Clarissa Prazeres da-Costa erforscht, wie diese vernachlässigten Tropenkrankheiten das Immunsystem beeinflussen.



Seite 16

Was ein Virus
wirklich braucht



Seite 42

Gesundheit
für alle



Seite 58

Krankenhauskeime im
Klammergriff

46 Weltgesundheit braucht einen multidisziplinären Ansatz

„Gesundheit für alle“ gehört zu den Nachhaltigkeitszielen der Vereinten Nationen (UN). Das Center for Global Health an der TUM Fakultät für Medizin befasst sich mit diesen Themen.

48 Viren gegen Krebs

Jennifer E. Altomonte setzt auf die tödliche Wirkung bestimmter Viren gegen bösartige Tumore. Mit ihrem Team optimiert sie deren therapeutisches Potenzial, indem sie neue onkolytische Viren mithilfe von Genmodifikationen entwickelt.

58 Krankenhauskeime im Klammergriff

Stephan A. Sieber hat eine Substanz gefunden, die sehr effektiv gegen gefährliche, multiresistente Krankenhauskeime wirkt.

68 Feinde zu Verbündeten gemacht

Hochspezialisierte Viren sind äußerst wirksam im Kampf gegen bakterielle Entzündungen. Das Spin-off Invitris der TUM macht die Herstellung dieser Phagen deutlich schneller und kostengünstiger.

In jeder Ausgabe

03 Editorial

70 Autoren

70 Impressum

E

Hier finden Sie die englische Ausgabe als PDF:

www.tum.de/faszination-forschung-25

„Diese Impfung soll allen Ländern zugutekommen.“

Eine chronische Infektion mit Hepatitis B führt häufig zu Leberzirrhose und Leberkrebs. Heilbar ist die Krankheit bisher nicht. Jetzt wollen Forscherinnen und Forscher um Prof. Ulrike Protzer genau das schaffen und das Virus mithilfe einer therapeutischen Impfung aus den Leberzellen vertreiben.

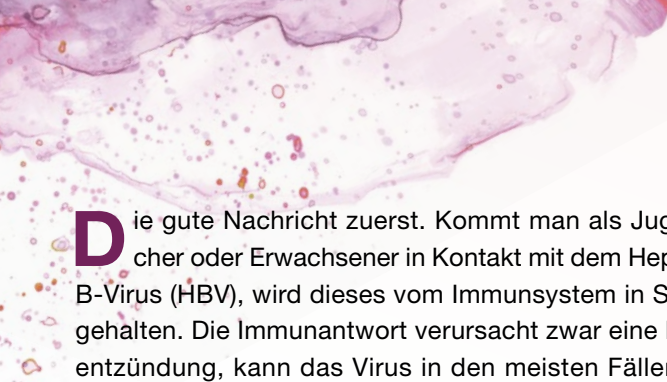
Short version

“This vaccination should benefit every country” E

Around the world, 260 million people have a chronic hepatitis B (HBV) infection. The virus exists in their liver cells. Every year, 890,000 people die as a result of the infection. Medications to date have only been able to keep the virus in check. Prof. Ulrike Protzer has developed a new therapeutic vaccine that might be able to cure hepatitis B completely. It stimulates the body's entire immune system and enables it to fight the virus effectively and fully eliminate it. Protzer's prime-boost method is comprised of several phases. To begin with, the patients are given protein vaccines that stimulate the B cells, which in turn form antibodies against the HBV and also warns the T cells of a threat. The next step is another vaccination with a modified, complex MVA vaccine. This primarily activates the T cells, which remove the virus DNA from liver cells and destroy cells that remain infected. Clinical trials are scheduled to start in early 2021. □



Link
https://web.med.tum.de/en/home/



Die gute Nachricht zuerst. Kommt man als Jugendlicher oder Erwachsener in Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), wird dieses vom Immunsystem in Schach gehalten. Die Immunantwort verursacht zwar eine Leberentzündung, kann das Virus in den meisten Fällen aber bekämpfen und eliminieren. Nur fünf bis zehn Prozent aller Patienten entwickeln eine chronische Infektion. Jetzt die schlechte. Bei Babys und Kleinkindern sieht die Lage ganz anders aus. Ihr Immunsystem ist noch nicht ausgereift, die notwendigen Abwehrmechanismen gegen HBV fehlen. Daher kann sich das Virus in 90 Prozent aller Fälle in den Leberzellen einnisten. Dort verbleibt es dann ein Leben lang. „Zunächst bleibt die Infektion unbemerkt. Erst viele Jahre später, wenn die Leber schon stark geschädigt ist oder sich ein Leberkrebs entwickelt, stellt sie sich heraus“, erklärt Prof. Ulrike Protzer, Direktorin des Instituts für Virologie an der TUM und am Helmholtz Zentrum München.

Etwa 260 Millionen Menschen leiden an einer chronischen Infektion mit dem Virus. Die meisten wissen es nicht, und die, die es wissen, sagen es oft nicht aus Angst vor einer Stigmatisierung. Betroffenen wird oft Drogenmissbrauch unterstellt, obwohl es viele andere Infektionsursachen gibt. Leberzirrhose und Leberkrebs sind häufige Langzeitfolgen einer chronischen Infektion. Das Hepatitis-B-Virus tötete auf diese Weise allein im Jahr 2017 etwa 890.000 Menschen. Damit gehört es zu den tödlichsten Krankheiten weltweit. Und während die Zahl der Todesfälle bei Malaria, HIV oder Tuberkulose stetig sinkt, steigt die Kurve bei Hepatitis B weiterhin an.

Seit fast 40 Jahren gibt es einen prophylaktischen Impfstoff für Hepatitis B. In Deutschland wird jeder Säugling

im ersten Lebensjahr damit versorgt. Doch in anderen Weltgegenden ist dies nicht der Fall. Weil das Virus zudem besonders gut von infizierten Müttern auf ihre Neugeborenen übergehen kann, muss der Impfstoff in solchen Fällen innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt gegeben werden. In abgeschiedenen Gegenden in Afrika oder Asien ist das unmöglich.

Hepatitis B wird man also nicht allein durch eine prophylaktische Impfung ausrotten. Und die bisherigen Medikamente führen auch nur dazu, die Infektion zu kontrollieren. Was man aber wirklich braucht, ist eine Möglichkeit, das Virus wieder aus den Leberzellen zu entfernen.

Eine therapeutische Impfung heilt

Ulrike Protzer hat einen Therapieansatz entwickelt, der Hepatitis-B-Erkrankte heilen soll. Sie nennt ihn TherVacB. Mithilfe einer sogenannten therapeutischen Impfung will sie das Immunsystem fit machen für den Kampf gegen das Virus und es somit aus dem Körper vertreiben. Das Konzept hinter TherVacB ist neu und allen anderen derzeit in klinischer Testung befindlichen Vakzin-Kandidaten überlegen. Um es zu verstehen, muss man zunächst wissen, wie das Hepatitis-B-Virus funktioniert.

Wenn sich eine Person mit dem Virus infiziert, dann zirkuliert es durch die Blutbahn, bis es die Leberzellen erreicht. Dort wird es von einem zelleigenen Transporter, der eigentlich Gallensäure transportiert, in die Zellen hineingeschmuggelt und importiert sein winziges Genom in den Zellkern. Gerade einmal 3.200 Basenpaare lang ist es, zirkulär und nur teilweise doppelsträngig. Zum Vergleich: Das menschliche Genom ist eine Million Mal größer und selbst ein Herpesvirus hat 50 bis 70 Mal mehr DNA. ▶

1.500.000

Menschen starben 2017 an Hepatitis und den Folgen

1

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

sind weltweit trauriger Spitzenreiter der zum Tod führenden Krankheiten.

2

Krebs

führt am zweithäufigsten zum Tod.

3

Atemwegserkrankungen

belegen mit knapp 4 Millionen Toten Platz 3 der tödlichsten Krankheiten der Welt.

4

Infektionen der unteren Atemwege

Daran sterben etwa 2,5 Millionen Menschen jährlich.

5

Demenz

fordert jedes Jahr weltweit etwa 2,5 Millionen Tote.

6

Verdauungskrankheiten

sind für 2,4 Millionen Menschen im Jahr die Todesursache.

7

Neugeborenen-Krankheiten

führen weltweit für über 3 Millionen Babys im Jahr zum Tod.

8

Diarrhöe

belegt Platz 8 mit ca. 1,6 Millionen Menschen, die weltweit daran sterben.

9

Chronische Lebererkrankungen und akute Hepatitis

töten jedes Jahr etwa 1,5 Millionen Menschen.

10

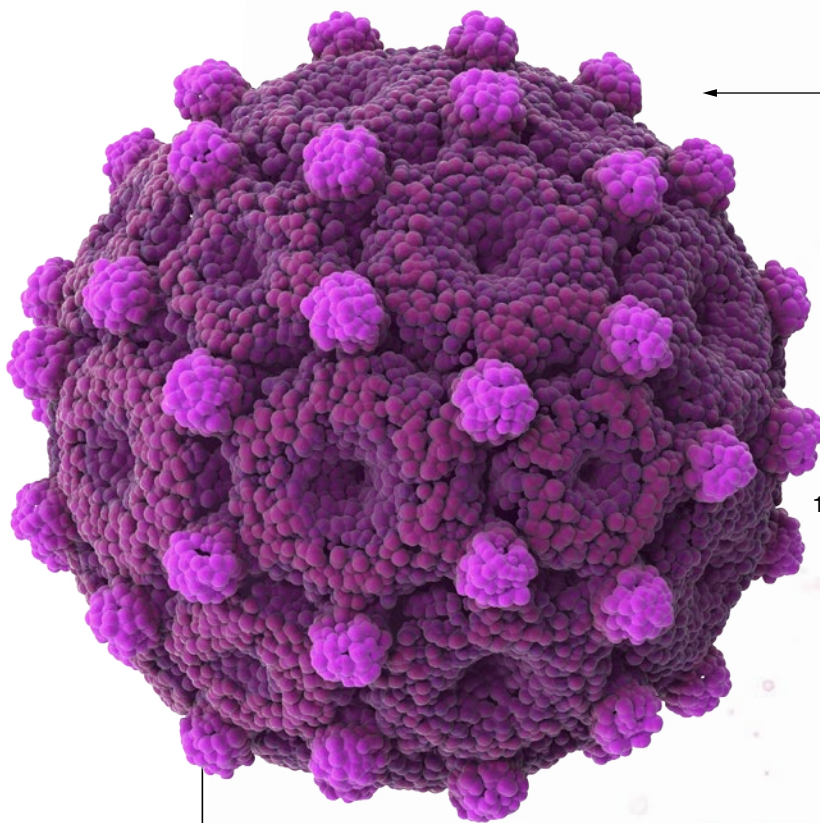
Diabetes

tötet weltweit jedes Jahr fast 1,4 Millionen Menschen.

Die Reparaturmaschinerie der Leberzellen erkennt diese virale DNA fälschlicherweise als eigene und beginnt damit, den kürzeren DNA-Strang mit den passenden Basenpaaren aufzufüllen. Dadurch entsteht die sogenannte cccDNA, die für immer im Zellkern verbleibt. Erst jetzt können die viralen Gene transkribiert und Proteine hergestellt werden. Ein Ansatz wäre also, die Virusreplikation zu behindern, indem man die Proteinsynthese oder die RNA-Transkription stört. „Bisher schädigt man damit aber auch die zellulären Enzyme“, erklärt Ulrike Protzer. Eine Alternative ist die sogenannte RNA-Interferenz. „Mit kleinen, sogenannten „small interfering“ (si)RNAs kann man die Produktion von Virus-Proteinen hemmen, ohne die Wirtszelle zu schädigen. Aber leider reicht das alleine

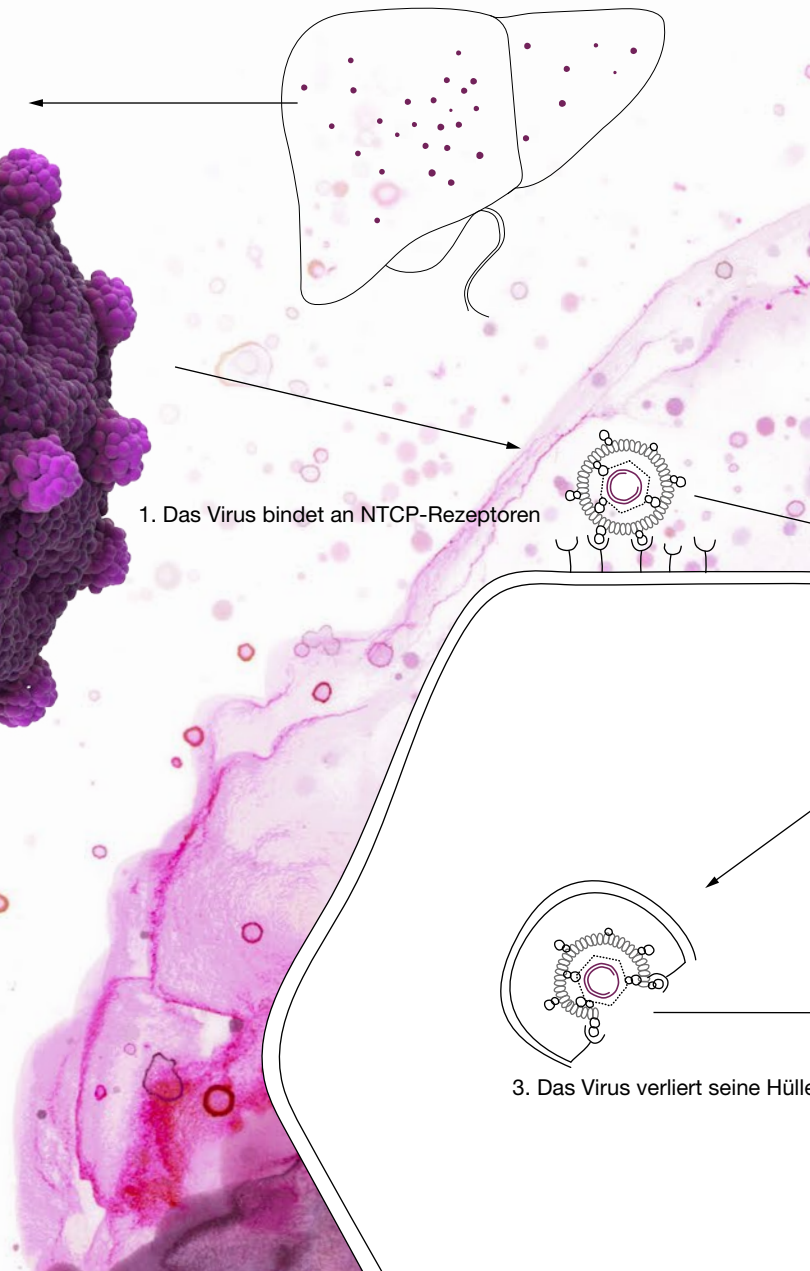
nicht, um das Virus zu eliminieren“, sagt sie. siRNAs sind gerade in der frühen klinischen Prüfung und sollen bald verfügbar sein.

Am aussichtsreichsten für die Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen ist es, das Immunsystem dazu anzuleiten, die cccDNA aus den Leberzellen zu entfernen oder infizierte Zellen zu zerstören. Eigentlich kann das Immunsystem das. Doch bei den chronisch Infizierten reagiert das Immunsystem nicht adäquat auf den Eindringling. Deshalb soll eine therapeutische Impfung den Körper in die Lage versetzen, die Viren vollständig zu vertreiben. „Die Störung der Immunantwort betrifft alle Bereiche, deshalb müssen wir mit unserer Impfung auch alle stimulieren“, erklärt Protzer. ▶



Hepatitis-B-Virus

Das Hepatitis-B-Virus nutzt Leberzellen zur Vermehrung.

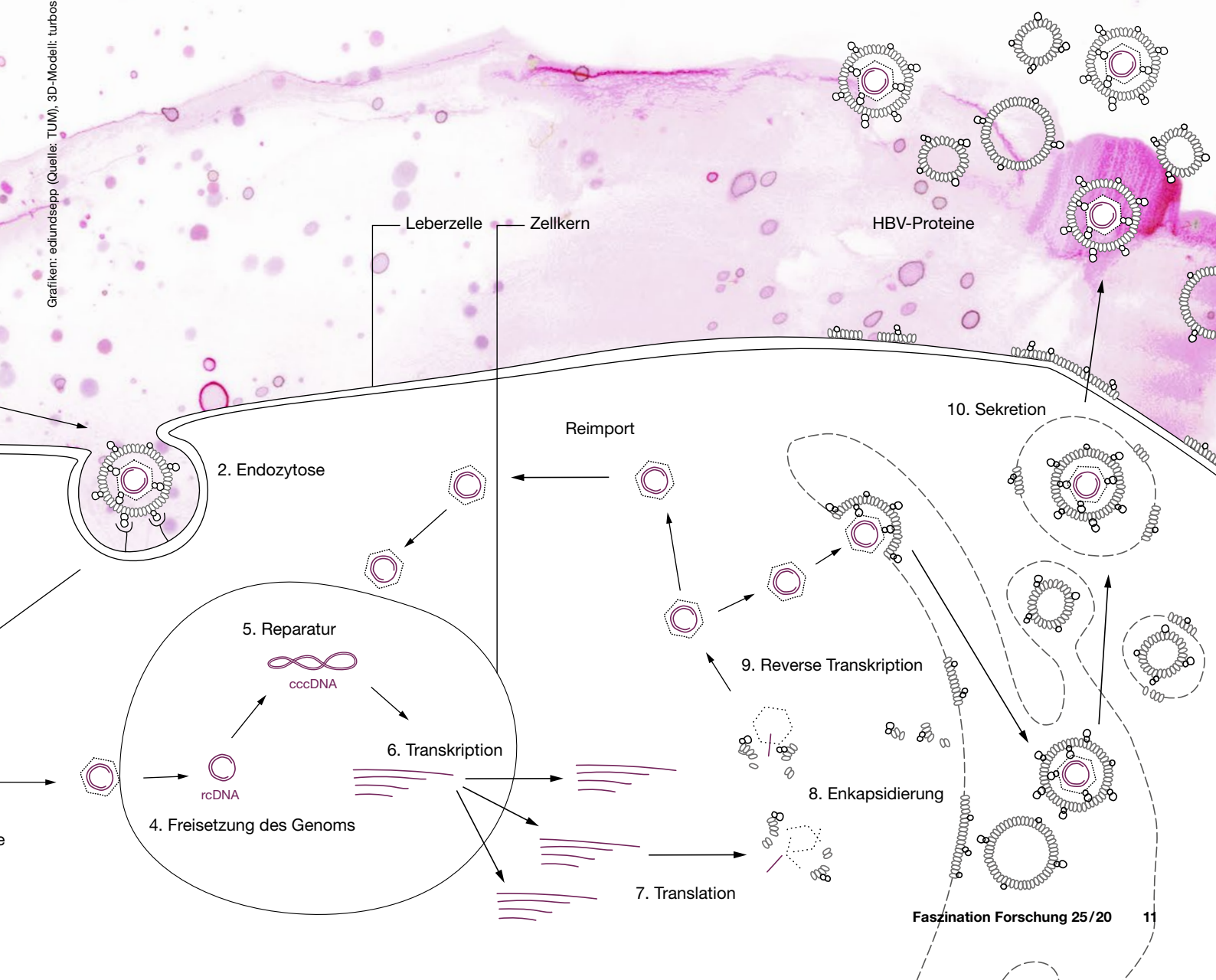




Prof. Ulrike Protzer

Ulrike Protzer hat Humanmedizin an den Universitäten Erlangen, Basel und Durban (Südafrika) studiert. Sie hält zwei Facharzttitel: den für Innere Medizin sowie den für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie. Von 2002 bis 2007 leitete sie eine Nachwuchsgruppe am Zentrum für Molekulare Medizin der Universität Köln. Ende 2007 übernahm sie den Lehrstuhl für Virologie an der TUM und ist seitdem Direktorin des Instituts für Virologie an der TUM und am Helmholtz Zentrum München.

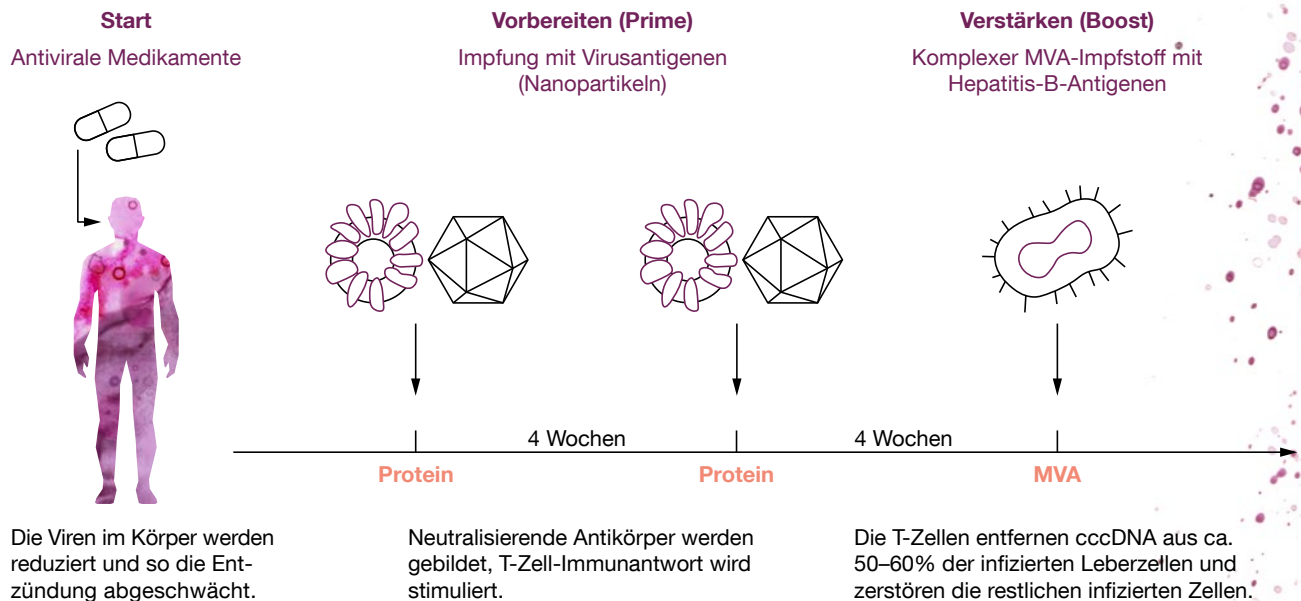
Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM), 3D-Modell: turbosquid; Bildquelle: Kurt Bauer





*Die Störung der Immun-
antwort betrifft alle Bereiche,
deshalb müssen wir mit
unserer Impfung auch alle
stimulieren.*

Ulrike Protzer



Die Phasen der therapeutischen Impfung zur Heilung von Hepatitis B (TherVacB).

Geimpft wird mehrmals

Die Impfung findet in mehreren Phasen statt. „Prime-Boost“ nennt die Virologin das Konzept, auf Deutsch etwa „Vorbereiten-Verstärken“. Zuerst, quasi als Schritt null, erhalten die Patienten antivirale Medikamente, die die Replikation der Virus-DNA in den Leberzellen behindern. Sobald siRNAs klinisch verfügbar sind, werden diese für Schritt null eingesetzt. Im nächsten Schritt bekommen die Patienten zwei Mal im Abstand von vier Wochen eine Impfung, die unterschiedliche Virusantigene enthält. Das stimuliert die B- und T-Helferzellen des Immunsystems. Neutralisierende Antikörper werden gebildet, die eine weitere Ausbreitung des Virus in der Leber stoppen. Die T-Zellen sind jetzt vorgewarnt, dass bald ein Eindringling kommen wird.

Weitere vier Wochen später folgt der nächste Schritt, die Verstärkung. Man gibt einen Impfstoff, der den T-Zellen die Antigene des Hepatitis-B-Virus präsentiert, die sie selbst in der Leber nicht mehr erkennen können. Dann haben die T-Zellen zwei Aufgaben zu erfüllen. Einerseits schütten sie sogenannte Zytokine aus, die über eine komplizierte Signalkaskade die cccDNA in den Leberzellen abbauen. Etwa 50 bis 60 Prozent der infizierten Leberzellen werden so von Virus-DNA befreit. Die restlichen infizierten Hepatozyten werden von den T-Killerzellen zerstört.

Dieser Impfstoff ist ein eigens entwickelter, komplexer MVA-Impfstoff. „MVA ist der perfekte Impfvektor, denn er boostet B- und T-Zellen gleichermaßen“, erklärt Protzer.

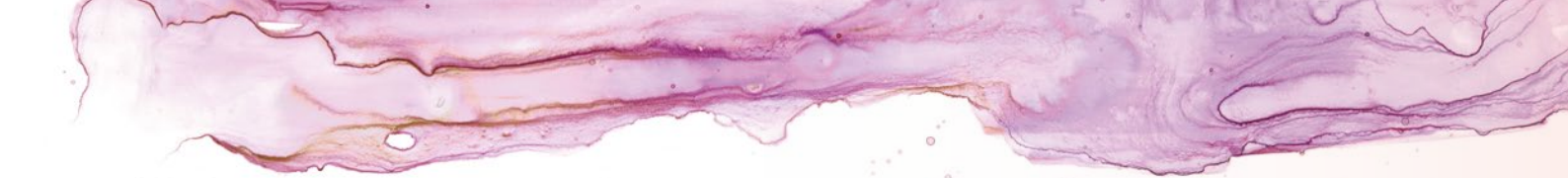
Ein eigens entwickelter Impfstoff

MVA steht für modifiziertes Vacciniavirus Ankara. Es handelt sich um ein abgeschwächtes Virus aus der Familie der Pockenviren, das zwar menschliche Zellen infizieren, sich dort aber nicht mehr vermehren kann und auch keine Krankheitssymptome auslöst. Das Erbgut des MVA-Virus dient als Rückgrat. Im Labor können neue Gensequenzen eingebracht werden, die für Antigene anderer Viren kodieren und eine Immunantwort gegen diese Antigene auslösen.

Diese Technik eignet sich prinzipiell für die Herstellung ganz unterschiedlicher Impfstoffe. Zurzeit läuft eine klinische Studie zu einer Grippe-Impfung auf Basis von MVA. Auch für die Herstellung eines Corona-Impfstoffes wird dieses System getestet.

Meistens wird lediglich ein neues Gen in das MVA-Rückgrat eingebaut. Manchmal zwei. Doch Ulrike Protzer wollte, dass ihr Hepatitis-B-Impfstoff effizient gegen nahezu alle Hepatitis-B-Stämme der Welt wirkt. Ein oder zwei Gene reichten dafür nicht aus. Sie brauchte fünf. „Ich weiß nicht, ob jemand anderes schon mal so verrückt war, fünf neue Gene da hineinzupacken“, sagt Protzer lachend. Viele glaubten nicht daran, dass das funktionieren könnte. Aber es hat geklappt.

Noch eine weitere Hürde war zu überwinden. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler brauchten ein geeignetes Adjuvans, also einen Wirkverstärker, der die initiale Immunantwort intensiviert. „Es gibt quasi keine frei verfügbaren Adjuvantien“, sagt Protzer, „die Patente darauf ▶



liegen fast alle in der Hand einer einzigen Pharmafirma.“ Diese hätte zwar ein Produkt zur Verfügung gestellt, wollte im Gegenzug aber alle Patentrechte an Protzers neuem TherVacB-Vakzin. Auf diesen Deal ließ sie sich nicht ein. Schließlich wurden sie doch noch fündig und können jetzt das Adjuvans CpG 1018 verwenden, das bereits in einem prophylaktischen Hepatitis-B-Impfstoff zum Einsatz kommt und daher zugelassen ist.

In präklinischen Mausmodellen konnte Ulrike Protzer zeigen, dass das Immunsystem wie gewünscht auf die Prime-Boost-Impfung reagiert. Die Hepatitis-B-Antigene verschwinden aus dem Blut, stattdessen finden sich dort jetzt zahlreiche Antikörper gegen das Virus. Die T-Zellen tun den Rest – die Leber ist geheilt. „Wir sind überzeugt, dass das Prinzip, das wir entwickelt haben, sich auch für einen Impfstoff gegen das neue SARS-Coronavirus eignet“, meint sie.

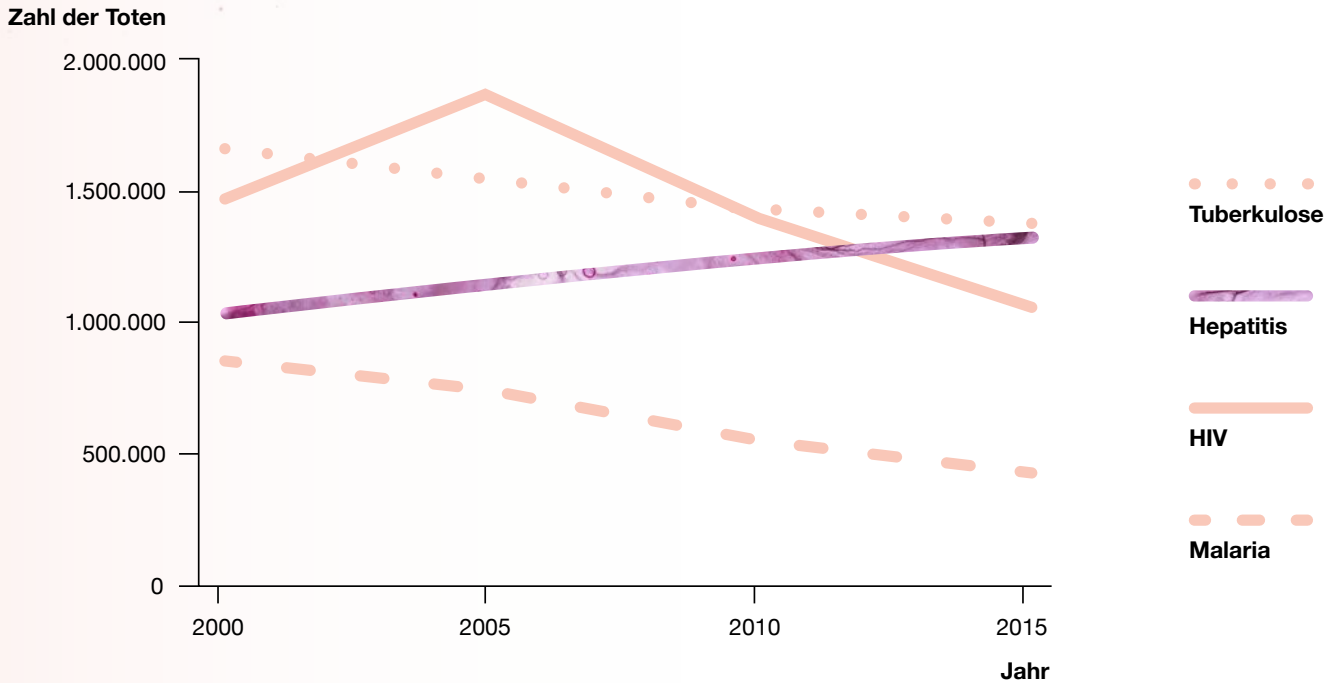
Jetzt muss der Impfstoff nach allen Regeln der Guten Herstellungspraxis, besser bekannt als Good Manufacturing Practice (GMP), hergestellt werden. Dann folgen Toxizi-

tätstests an Mäusen und Ratten. Anfang nächsten Jahres soll dann eine klinische Studie der Phase 1a am Menschen starten. Dort werden zunächst gesunde Probanden geimpft, um die optimale Dosis und die beste Wirkstoffkombination für die Prime-Boost-Technik zu finden.

Es ist äußerst selten, dass eine klinische Studie im akademischen Umfeld ohne Beteiligung der Pharmaindustrie startet. „Das klappt nur, weil wir an diesem Projekt mit dem Klinikum rechts der Isar, der Ludwig-Maximilians-Universität München und unseren Partnern in ganz Europa Hand in Hand arbeiten“, berichtet Protzer. „Anderers wäre das gar nicht machbar.“

Fast 20 Millionen Euro haben die Forscher für das Projekt bereits eingeworben. Allesamt öffentliche Fördermittel. Darauf ist Ulrike Protzer besonders stolz. „Dadurch sind wir unabhängig von Investoren, die nicht nur humanitären Interessen folgen, sondern auch Geld verdienen wollen“, sagt sie. „Unser Impfstoff soll eines Tages schließlich Patienten in allen Ländern zugutekommen.“

■ *Claudia Doyle*



Hepatitis-B- und C-Erkrankungen sind weltweit ein wachsendes Problem. Während die Zahl der Todesfälle bei Malaria, HIV oder Tuberkulose stetig sinkt, steigt die Kurve bei Hepatitis weiterhin an.

Klinische Studien – Der Weg vom Labor in die Klinik

Vom Labor bis in die Klinik ist es für jedes Medikament ein weiter Weg. Zunächst wird ein potenzieller Wirkstoff zumeist an Zellen in einer Petrischale getestet. Wenn sich hier eine Wirkung zeigt, dann finden Experimente am Tiermodell statt, die die Erkrankung möglichst genau nachstellen. „Erst dann folgen die klinischen Studien am Menschen, die sich in vier Phasen einteilen lassen“, erklärt Christoph D. Spinner, Oberarzt der Infektiologie. Gemeinsam mit dem Bundesamt für Arzneimittel- und Medizinprodukte muss von den beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern festgelegt werden, wie viele Patienten eingeschlossen werden müssen, damit die Ergebnisse voraussichtlich aussagefähig sind.

In Phase 1 wird die Substanz auf ihre Sicherheit geprüft. „Man will damit ausschließen, dass im komplexen menschlichen Organismus völlig unerwartete Reaktionen auftreten“, erklärt Spinner. Daher finden diese Versuche zumeist an gesunden Probanden statt. Phase 2 dient der Dosisfindung und findet an einer kleinen Gruppe von Patienten statt. In Phase 3 schließlich findet die Wirksamkeits- und Sicherheitsprüfung statt. Wenn auch hier positive Ergebnisse vorliegen, kann die Substanz zugelassen werden. Die Phase 4 heißt daher auch Post-Zulassungsstudie. Sie dient dazu, bisher nicht entdeckte Nebenwirkungen und Langzeiteffekte zu erkennen.

Die TUM ist für die Durchführung solcher Studien sehr gut aufgestellt. „Die Infrastruktur, die wir hier vorhalten, konnten wir über Nacht aktivieren“, sagt Christoph Spinner. „Daher können wir auch seit dem Frühjahr intensiv an der Entwicklung von Medikamenten gegen Covid-19 arbeiten.“

Was ein Virus wirklich braucht

Viren interagieren vielfältig mit einer Zelle, wenn sie diese infizieren. Mithilfe der Massenspektrometrie untersucht Prof. Andreas Pichlmair solche Wechselwirkungen auf Proteinebene. Die gewonnenen Daten werden anschließend gezielt für Netzwerkanalysen verwendet. Der Virologe möchte verstehen, welche zellulären Bestandteile und Signalwege für die Vermehrung der Viren notwendig sind, um diese für die Entwicklung von Medikamenten zu nutzen.

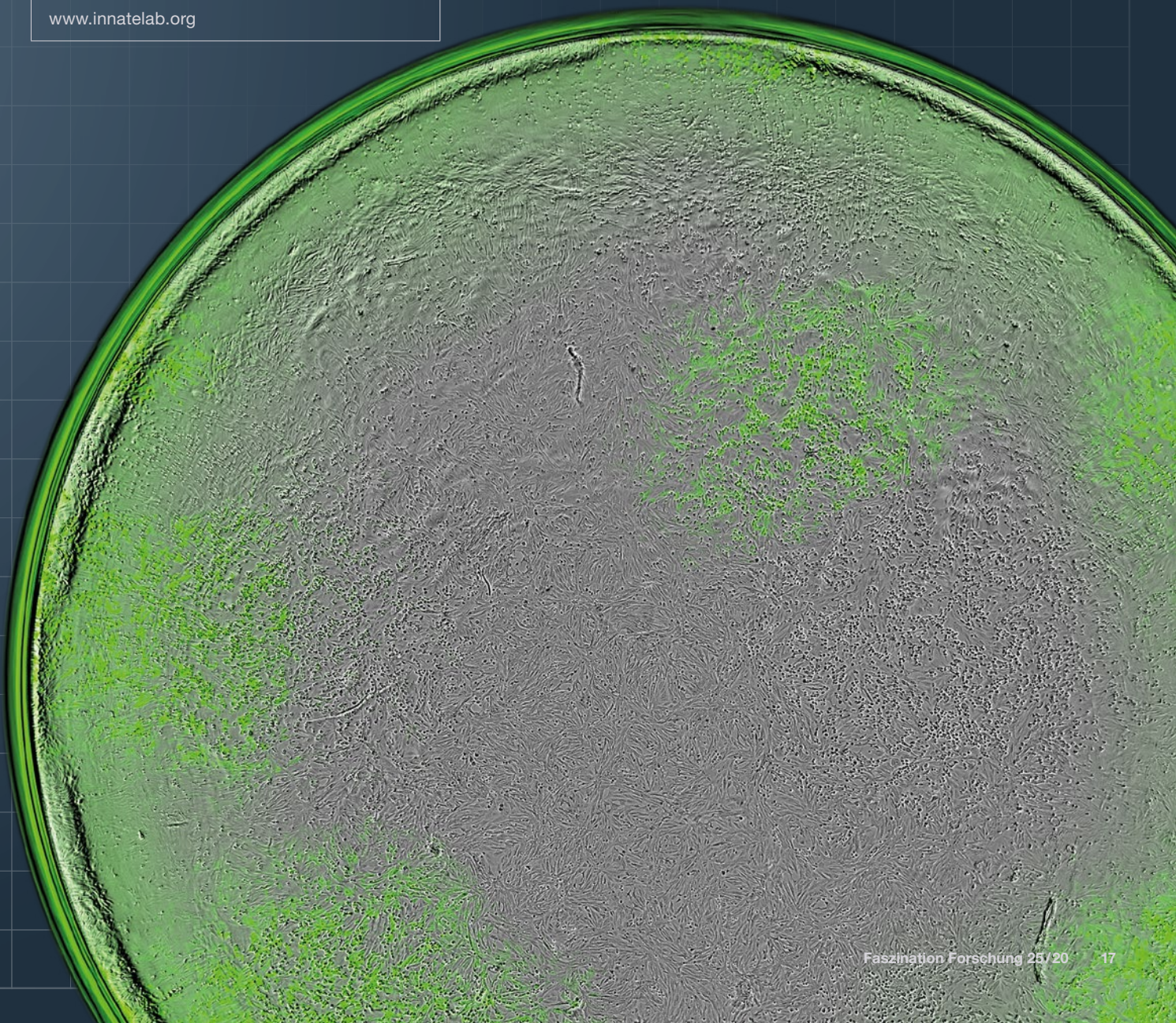
What a Virus really Needs

Viruses infect host cells and take advantage of its molecular machinery for their own reproductive purposes. This requires numerous interactions between the virus and the proteins of the host cell. Prof. Andreas Pichlmair, a virologist at TU Munich, is using mass spectrometry to detect the proteins involved. These proteins could provide a starting point from which to develop therapies – including for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). Mass spectrometry is a technique that measures the mass of molecules. Each molecule has a unique mass, which allows the researchers to attribute each measurement reading to the molecule name by referring to a database. This technique

also allows researchers to determine the quantity in which each molecule is present. Pichlmair and his team are examining how the protein composition of cells changes at set intervals after a viral infection. The researchers account for the changes they observe on the basis of data generated in network analyses. This allows them to identify the cellular signaling pathways essential to viruses' survival. In parallel with this, researchers are seeking to discover whether these signaling pathways might also play a role in other diseases for which medications are already available. If so, it could significantly accelerate the development of new agents. □

Link

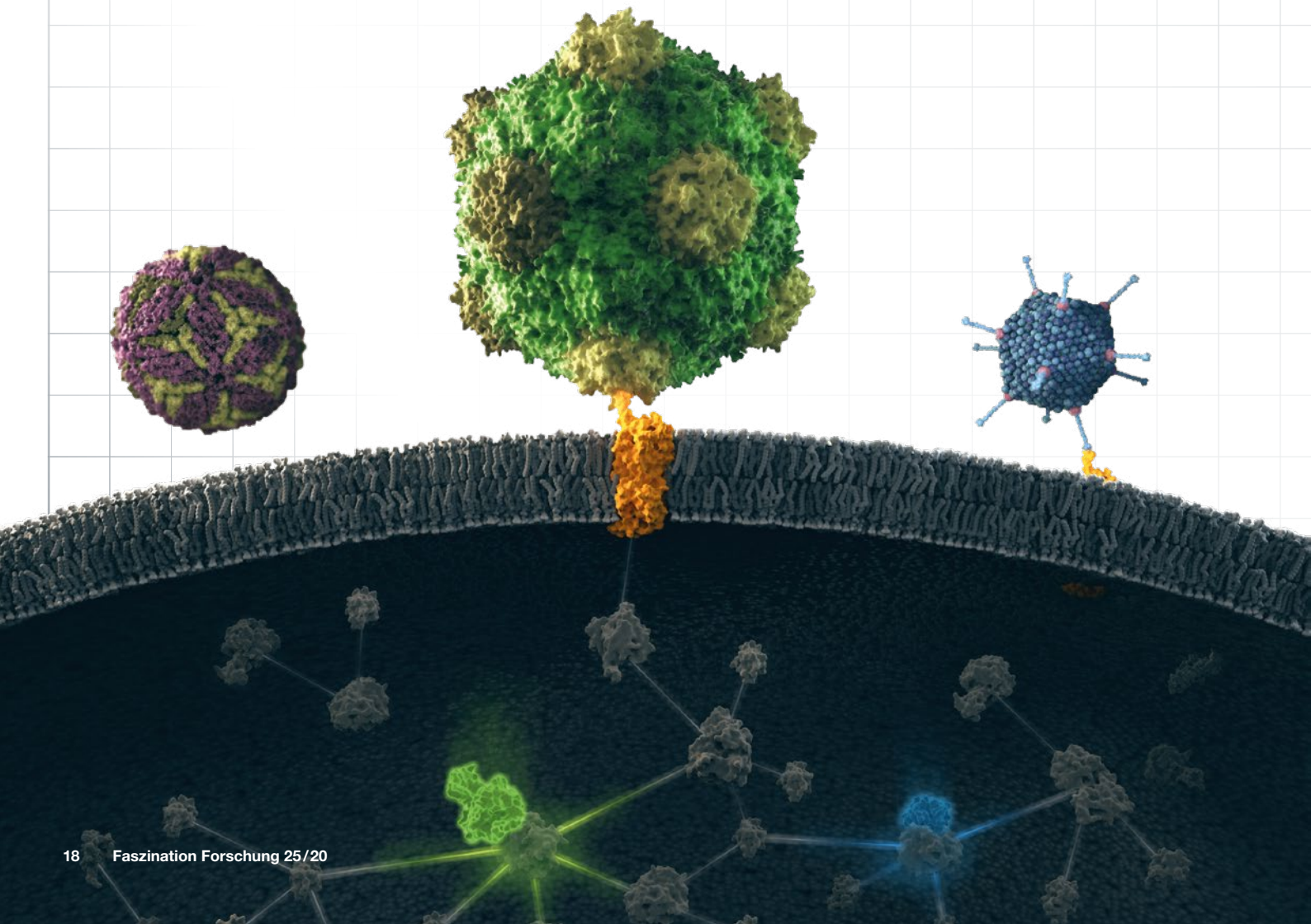
www.innatelab.org



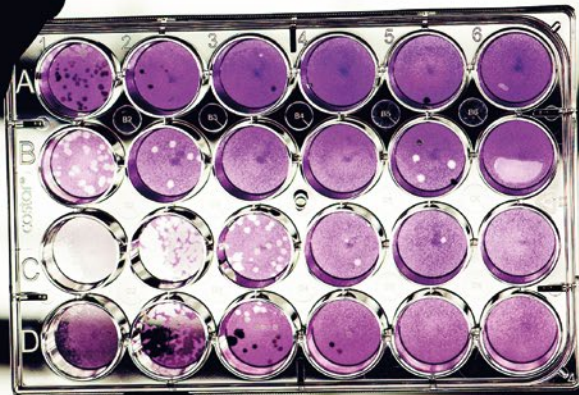
Viren sind von fremden Zellen abhängig, in denen sie sich vermehren können. Selbst sind sie dazu nicht in der Lage. Sie nisten sich in eine Wirtszelle ein und bedienen sich der molekularen Maschinerie der Zelle für ihre eigene Vervielfältigung. Zunächst aber müssen sie den Immunzellen des Wirts entkommen. Entweder indem sie sich tarnen, um nicht erkannt zu werden, oder indem sie die Signalwege manipulieren, mit denen das Immunsystem des Wirts sonst Alarm schlägt. Für all diese Schritte sind Interaktionen des Virus mit zellulären Faktoren notwendig. Prof. Andreas Pichlmair interessiert sich für die beteiligten Eiweiße (Proteine): Diejenigen, die das Virus in der Wirtszelle gezielt abschaltet, etwa um nicht enttarnt zu werden, und diejenigen, die das Virus für seine Vervielfältigung nutzt. „Denn diese Proteine eignen sich potenziell als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Therapien“, so der Virologe der TUM. Etwa gegen das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2.

Viren steuern die Proteinproduktion der Zelle

Gelingt es Viren, ihr Erbgut in die Wirtszelle einzuschleusen, übernehmen sie die Kontrolle der zellulären Fabrikanlagen. Sie drosseln beispielsweise die Produktion von Proteinen, die das Immunsystem der Wirtszelle für die Abwehr benötigt. Gleichzeitig lassen sie die Produktion von Proteinen, die sie für ihre eigene Fortpflanzung benötigen, hochfahren. Zellen, aber auch Viren, bestehen zum großen Teil aus Proteinen. Diese bilden Strukturen und ermöglichen als Enzyme chemische Reaktionen. Rund 20.000 Gene, welche für Eiweißmoleküle codieren, gibt es in einer Zelle. Manche Eiweiße werden nicht oder nur in wenigen Kopien erzeugt, andere kommen millionenfach vor. Um zu untersuchen, für welche Eiweiße sich die Viren interessieren, nutzen Pichlmair und sein Team die Massenspektrometrie. Dieses Verfahren misst die Masse von Molekülen wie etwa Proteinen. Weil jedes Molekül eine einzigartige Masse besitzt, können die Forscher aus den



Viren verursachen zytopathische Effekte in den infizierten Zellen. Die Zellen werden fixiert und mit Kristallviolett eingefärbt. Wo das Virus sich vermehrt, zerstört es die Zellschicht, sodass in den jeweiligen Schalen Löcher im violetten Zellrasen entstehen.



Daten das Repertoire und die Menge der einzelnen Proteine in einer Probe ermitteln. Die Forscher vergleichen die Proteine in gesunden Zellen mit denen in infizierten. Dabei beobachten sie, wie sich die Proteinzusammensetzung in bestimmten Zeitintervallen nach dem Vireneinfekt verändert.

Was die Forscher am Ende der Messungen in den Händen halten, ist eine Liste von mehreren tausend Proteinen und ihre jeweiligen Mengen.

Die Proteinfunktion als Ansatz für mögliche Medikamente

Bestimmte Proteine verändern sich bei fast allen Infektionen: Beispielsweise diejenigen, die für den Energiestoffwechsel notwendig sind. Andere Proteine verändern sich aber nur bei einem bestimmten Virus. Alle Proteine, deren Mengen sich durch den Infekt verändern, sind vermutlich für das Virus wichtig. Die Funktion vieler dieser Proteine ist unbekannt. Für sie interessiert sich Pichlmair. Er möchte verstehen, wieso das Virus sie benötigt. Denn dann ließen sich gezielt und schnell neue Medikamente entwickeln. Dabei hilft den Forschern die sogenannte Netzwerkanalyse. Sie basiert auf der Analyse von komplexen Abläufen im Inneren von Zellen. So lösen unter-

schiedliche Reize innerhalb von Zellen verschiedenste Interaktionen von Molekülen aus. Manche solcher Moleküle aktivieren oder deaktivieren sich gegenseitig. Andere schalten die Produktion von Proteinen an oder ab. Manche solcher Interaktionen im Inneren von Zellen sind bekannt, andere beginnt man erst zu verstehen. Oft spielt die Produktion von Proteinen dabei eine Rolle. Solche Interaktionen im Zellinneren werden auch Signalkaskaden oder Signalwege genannt, weil eine Reaktion wie ein Signal viele weitere auslöst und dabei oft verstärkt. Die Signalkaskaden wechselwirken miteinander, sodass die Zelle mit einer Vielzahl an Möglichkeiten auf das Pathogen reagieren kann. Für die Forscher wird es dadurch schwieriger, die beteiligten Prozesse zu verstehen.

Netzwerkanalysen liefern Hinweise

Eine Vielzahl solcher Kaskaden sind bereits bekannt und in Datenbanken hinterlegt. Mit diesen Datenbanken analysiert Pichlmair die Liste der Proteine aus der Massenspektrometrie. Das Ergebnis nutzt er, um zu interpretieren, was in der Zelle nach einer Infektion passiert. Welche Reaktionen im Inneren der Zelle ablaufen und welche Signalwege aktiviert werden, wenn ein Virus die Zelle befallt. „Je mehr solcher komplexen Daten vorliegen, ▶

umso präziser wird das Bild“, sagt Pichlmair. Und je bekannter der jeweilige Signalweg, umso eindeutiger lässt sich erkennen, ob ein Virus diesen benötigt. Aber Pichlmair schränkt ein: „Es gibt viele Messwerte, die wir noch nicht interpretieren können, weil die Netzwerkdaten dazu noch zu dürftig sind oder ganz fehlen.“

Coronavirus: Suche nach Parallelen zu anderen Krankheiten

Das Coronavirus SARS-CoV-2 ist aus etwa 27 Proteinen aufgebaut. Von einigen sind die Funktionen bekannt, von anderen noch nicht. „Was wir aufgrund der Massenspektrometrie sehen, ist dass es wie bei anderen Viren auch ganz bestimmte Proteine des Virus, aber auch der Wirtszelle gibt, die für das Virus wichtig sind“, sagt Pichlmair. Ziel des Teams um Pichlmair ist es, Signalkaskaden zu identifizieren, die bei einem Infekt mit dem Coronavirus aktiviert werden. Parallel dazu versucht das Team herauszufinden, ob diese Kaskaden auch bei anderen Erkrankungen eine Rolle spielen, für die es bereits Medikamente gibt. Denn so ließen sich neue therapeutische Wirkstoffe, die gegen SARS-CoV-2 wirken könnten, deutlich schneller ermitteln. Für dieses sogenannte Arzneimittel-Repurposing kommen Medikamente in Betracht, die schon für andere Erkrankungen zugelassen oder zumindest weitgehend erprobt sind. Medikamente, die in Signalkaskaden eingreifen, sind vor allem aus der Behandlung von Krebserkrankungen bekannt. ▶

≈ 20.000

DE: Proteine können theoretisch mit dem Virus interagieren

29

Proteine exprimiert das Virus

1.000

Proteine sind an virale Proteine gebunden



Die Zellen werden in Stickstoff gelagert.

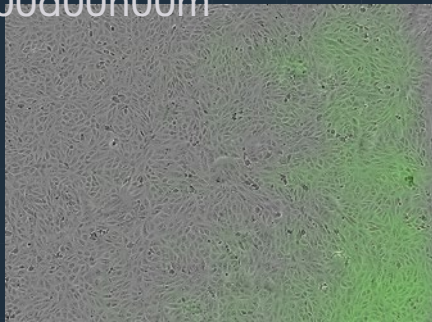


Bildquellen: Magdalena Jooss

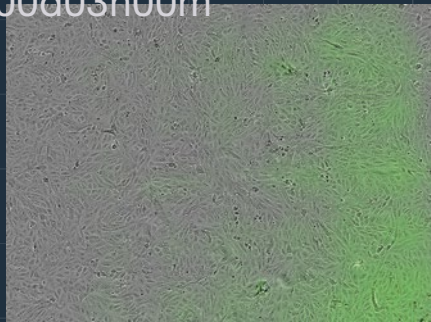
Prof. Andreas Pichlmair

Andreas Pichlmair studierte an der Veterinärmedizinischen Universität in Wien. Für seine Doktorarbeit wechselte er an die Universität Freiburg/Breisgau. Danach promovierte er in London am Cancer Research UK (heute: Francis Crick Institute) und verbrachte drei Jahre als Post-Doc am Center for Molecular Medicine der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien. Von 2011 bis 2017 etablierte er als Forschungsgruppenleiter sein eigenes Labor am Max-Planck-Institut für Biochemie in München. 2017 erhielt er einen Ruf als Associate Professor an die TUM. Sein Forschungsgebiet ist die Interaktion von viralen Proteinen und ihren Wirtsorganismen. Er nutzt vor allem die Massenspektrometrie und kombiniert diese beispielsweise mit Netzwerkanalysen oder anderen Systemanalysen. Der Virologe möchte verstehen, welche zellulären Bestandteile und Signalwege für Viren überlebensnotwendig sind und sich deshalb für die Entwicklung von Medikamenten eignen.

00d00h00m



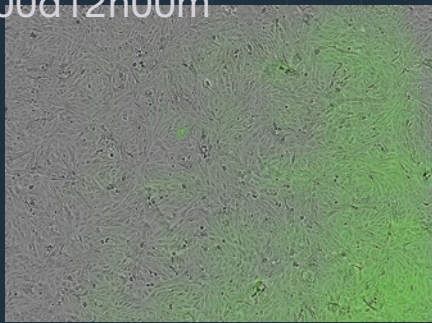
00d03h00m



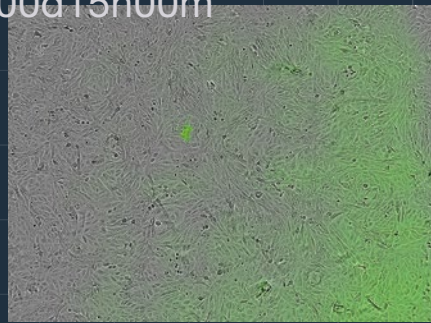
00d06h00m



00d12h00m



00d15h00m



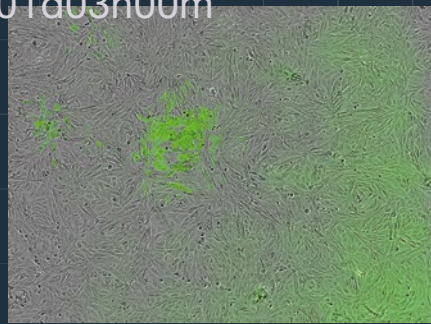
00d18h00m



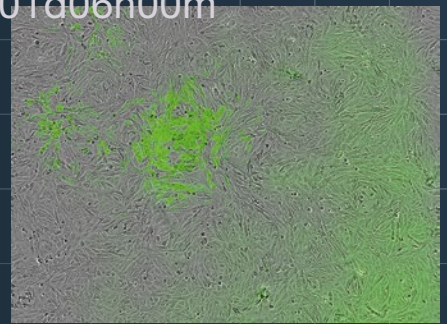
01d00h00m



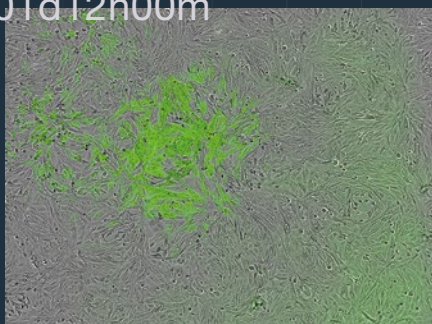
01d03h00m



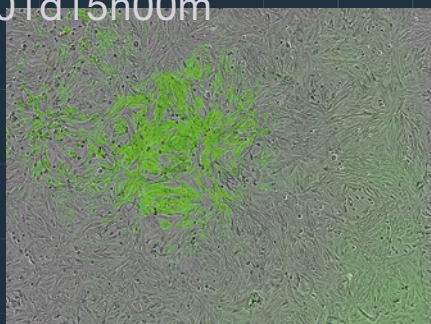
01d06h00m



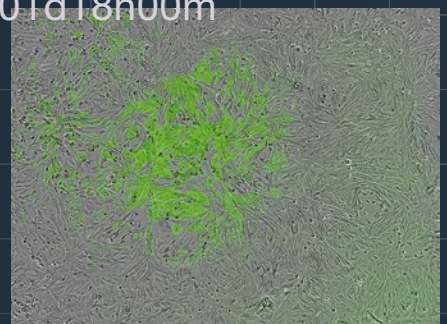
01d12h00m



01d15h00m

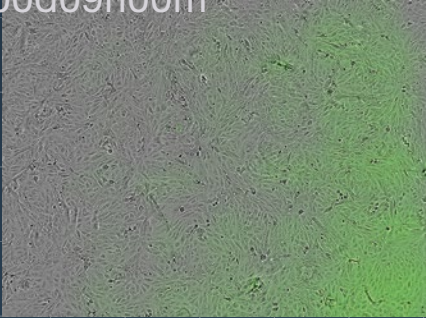


01d18h00m



Eine Zellkultur wird mit SARS-CoV-2, welches mit grün fluoreszierendem Farbstoff markiert ist, in Kontakt gebracht. Um die Replikation des Virus zu verfolgen, wird mit dem Screening-Mikroskop (rechts) dieselbe Messung alle 3 Stunden durchgeführt. So lässt sich die zeitliche Entwicklung und Ausbreitung des Virus beobachten.

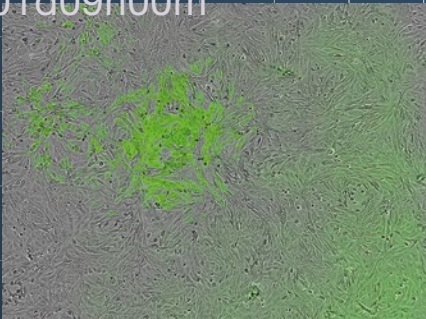
00d09h00m



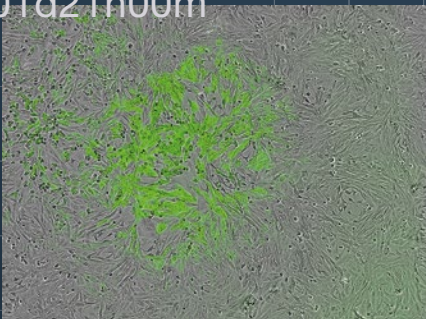
00d21h00m

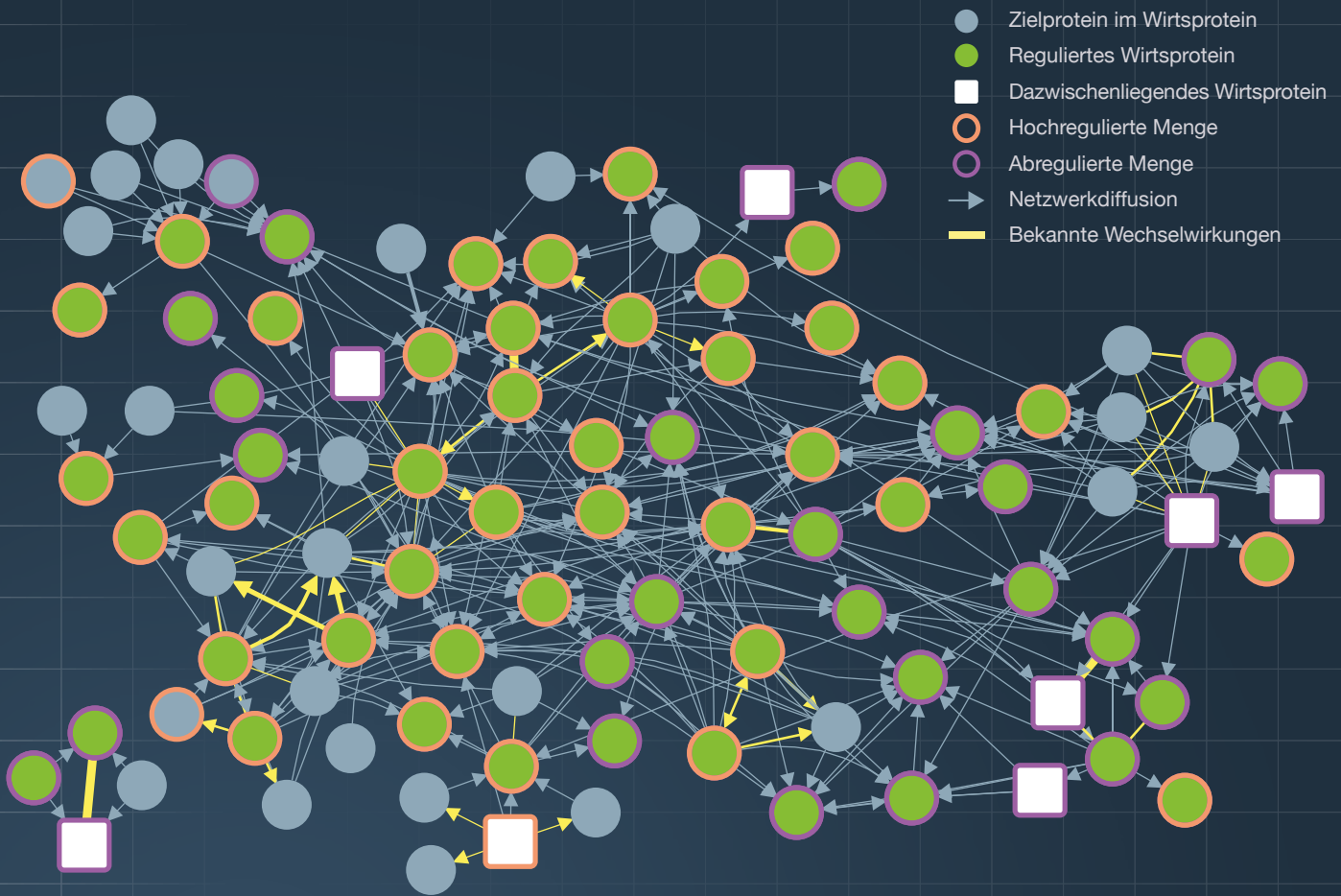


01d09h00m

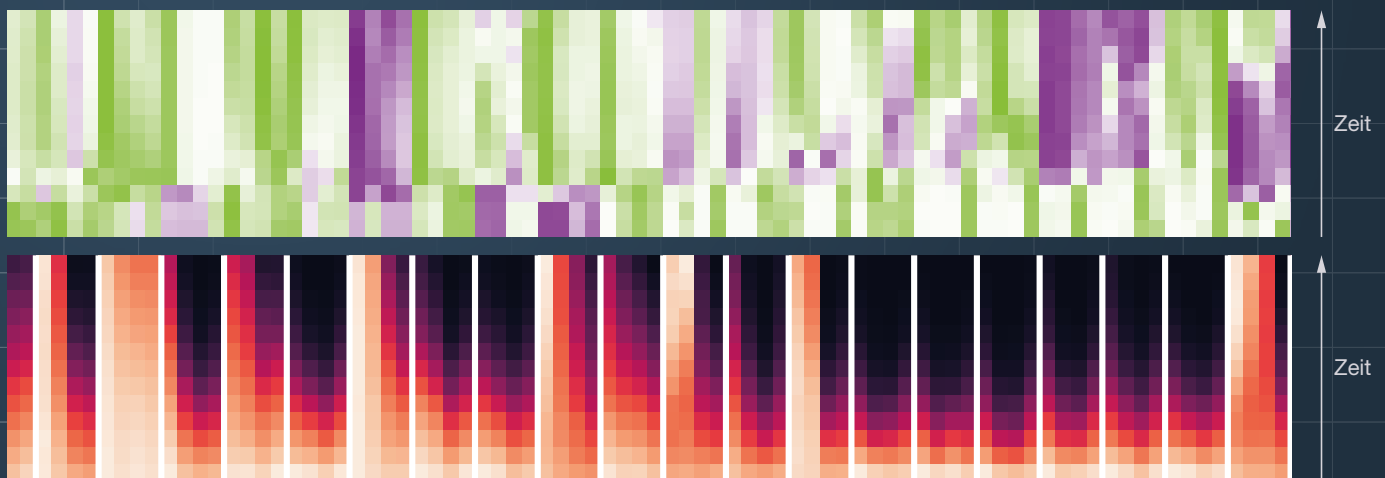


01d21h00m





Das Netzwerk in diesem Bild zeigt was passiert, nachdem das SARS-CoV-2 ORF7 Protein in einer Zelle exprimiert wurde. Jeder Netzwerkknoten steht für ein bestimmtes Protein. Graue Knoten zeigen Proteine, an die das Virus bindet. Grüne Knoten zeigen nachgelagerte Veränderungen in der Protein-Expression des Wirts. Orange Umrandungen stehen für einen Anstieg der Menge, lila Ränder für eine Verringerung. Diese Proteine sind Ziele für das Virusprotein, denn es verändert ihre Produktionsmenge. Die gelben Linien zeigen aktuell bekannte molekulare Wechselwirkungen in der Zelle. So hilft die Netzwerkanalyse, ein tieferes molekulares Verständnis für die Aktivitäten des Virusproteins in der Zelle zu bekommen.



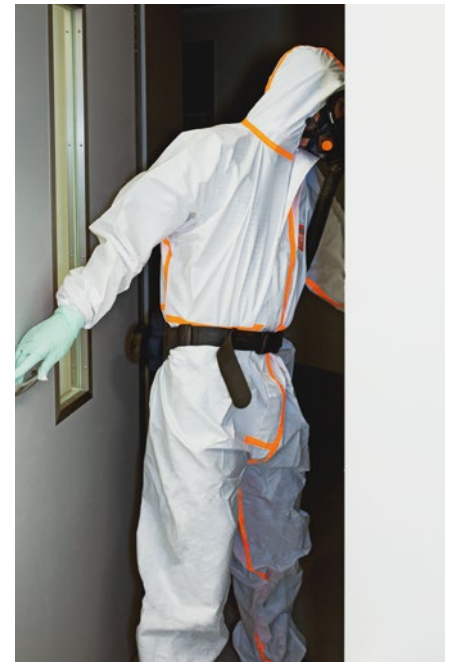
Das Ergebnis eines Screenings wie es auf der vorhergehenden Seite gezeigt ist. Oben: Signal des grün fluoreszierenden Proteins. Weniger grün/mehr lila zeigt weniger Virus an. Unten: Zellwachstum. Dunklere Farben stehen für höhere Zelldichten. Jede Spalte repräsentiert einen Test mit einer anderen Substanz, jedes Quadrat innerhalb einer Spalte steht für eine Messung. Dunkelrote/lila Farben zeigen an, dass die jeweilige Substanz wirksam gegen das Virus zu sein scheint.

Während einige seiner Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter weiter Daten sammeln und analysieren, testen andere bereits die Wirkung von identifizierten Substanzklassen. Erlauben sie die Virenvermehrung oder wirken sie hemmend? Die Forscher nutzen dazu Zellkulturen und Coronaviren, die mit einem fluoreszierenden grünen Farbstoff markiert wurden. Infizierte Zellen, in denen sich das Virus vermehrt, leuchten grün. In Ansätzen mit den erfolgreichen Wirkstoffen erlischt die grüne Farbe oder sie leuchtet erst gar nicht. Ein Screening-Mikroskop ermöglicht einen hohen Durchsatz von Proben. Das Gerät wurde vom Karl Max von Bauernfeind-Verein, einem langjährigen Partner der TUM, mitfinanziert. Wie bei allen Untersuchungen, bei denen das Virus direkt zum Einsatz kommt, befindet es sich im S3 Labor. Labore der Schutzstufe drei (S3) sind gegenüber der Außenwelt abgeschlossene, isolierte Räumlichkeiten, die so angelegt sind, dass Erreger nicht unbeabsichtigt aus ihnen entweichen können. 574 unabhängige Messungen können Pichlmair und sein Team mithilfe des modernen Mikroskops alle drei bis vier Tage durchführen.

Ein wirklich interdisziplinäres Team

„Das Besondere an unserer Arbeit ist, dass wir Massenspektrometrie, bioinformatische Analysen, Virologie und Zellbiologie miteinander verbinden“, sagt Pichlmair. Der Ansatz erfordert viel Erfahrung aus ganz verschiedenen Bereichen. Pichlmairs Team ist multidisziplinär und besteht aus Virologen, Zellbiologen, Ingenieuren und Bioinformatikern. Seine 18 Mitarbeiter arbeiten Hand in Hand und fügen jeder als Spezialist seinen oder ihren Teil bei, um das Puzzle zusammenzusetzen. Wieder andere überprüfen, dass keine Artefakte gemessen werden. Gemeinsam arbeitet das Team daran, zu verstehen, was genau Viren für ihre Vermehrung benötigen. „Die Herausforderung ist, nicht einfach blinde Tests zu machen, bei denen man nicht versteht, was passiert, sondern die interessanten Substanzklassen zu identifizieren, die uns erlauben, mithilfe unseres Wissens zukunftsorientierte Therapien zu entwickeln“, sagt Pichlmair.

Karoline Stürmer



Viele Experimente werden in Laboren mit der Biologischen Schutzstufe 3 (BSL-3) durchgeführt. BSL-3 Labore sind abgedichtet und baulich von der Umgebung abgetrennt. Sie sind so ausgelegt, dass Erreger nicht unbeabsichtigt entweichen können. Spezielle Bekleidungs Vorschriften und HEPA-gefilterte Belüftung schützt die Wissenschaftler davor, sich zu infizieren.



„There is a great willingness to donate data“

E

Pandemics are times of crisis. However, they often also increase solidarity. Medical ethicist Alena Buyx advocates making medical data available for medical research in the form of solidary „data donations“. □

„Die Bereitschaft zu Datenspenden ist sehr hoch.“

Infektionskrankheiten und Pandemien bringen eine ganze Reihe ethischer Konflikte mit sich, die nur schwer zu lösen sind. In solchen Krisenzeiten zeigen sich jedoch auch positive soziale Effekte wie eine erhöhte Solidarität und Spendenbereitschaft. Die Medizinethikern Prof. Alena Buyx plädiert dafür, persönliche medizinische Daten nicht nur unter der Perspektive individueller Autonomie zu betrachten, sondern sie in Form von „Datenspenden“ für die medizinische Forschung nutzbar zu machen.

Prof. Buyx, Infektionskrankheiten und Pandemien waren in den letzten Monaten ein großes Thema. Welche ethischen Fragen stellen sich in diesem Kontext?

Alena Buyx: Bei Pandemien gibt es einen tiefen ethischen Konflikt – darauf haben wir auch im Deutschen Ethikrat hingewiesen. Auf der einen Seite muss die Funktionsfähigkeit unseres Gesundheitswesens aufrechterhalten werden. Dazu müssen Mittel zur Eindämmung der Pandemie ergriffen werden. Auf der anderen Seite führen diese ‚Lockdown‘-Maßnahmen zu dramatischen Folgeschäden in wirtschaftlicher, sozialer und psychologischer Hinsicht. Das sind zusehends zwei Seiten einer Medaille. Diese beiden Aspekte müssen in irgendeiner Form balanciert werden.

Link

www.or.tum.de

Können Medizinethiker in solchen Konfliktsituationen Lösungen aufzeigen oder Empfehlungen geben?

Alena Buyx: Der Konflikt ist in der Regel nicht lösbar, aber man kann versuchen, ihn abzumildern, und sich bemühen, eine Verhältnismäßigkeit zu wahren. So muss immer wieder sorgfältig geprüft werden, ob die geltenden Maßnahmen der Pandemieeindämmung noch verhältnismäßig sind. Es müssen Fragen beantwortet werden wie: Hat sich von der Evidenz her etwas geändert? Haben wir etwas Neues gelernt – entweder über das Virus oder darüber, ob und wie wir mit den Maßnahmen Erfolge erzielen oder nicht? ▶



„Wir haben sozusagen ein gemeinsames Interesse an unserer aller Gesundheit.“

Alena Buyx

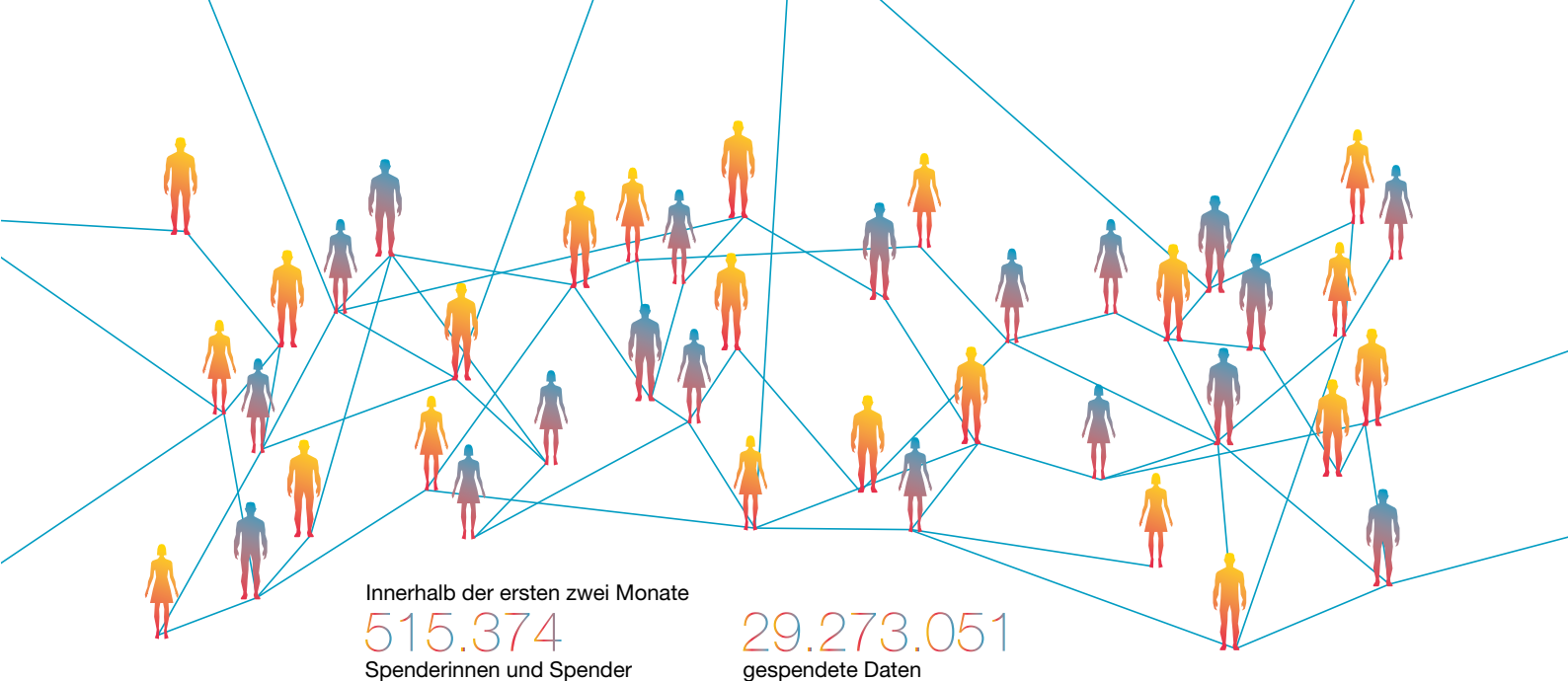
Man sollte das Feld also nicht nur den medizinischen Fachexperten überlassen?

Alena Buyx: Der Ethikrat hat gesagt, dass es im Pandemiefall keinen Automatismus geben darf, und wir nur noch auf die von Virologen und Epidemiologen bereitgestellten Daten starren. Und dem alles unterordnen. Das geht nicht. Hier müssen politische Entscheidungen getroffen werden, die können nicht nur von den Pandemiedaten diktiert werden. Es müssen viele andere Aspekte und Interessen mitberücksichtigt werden.

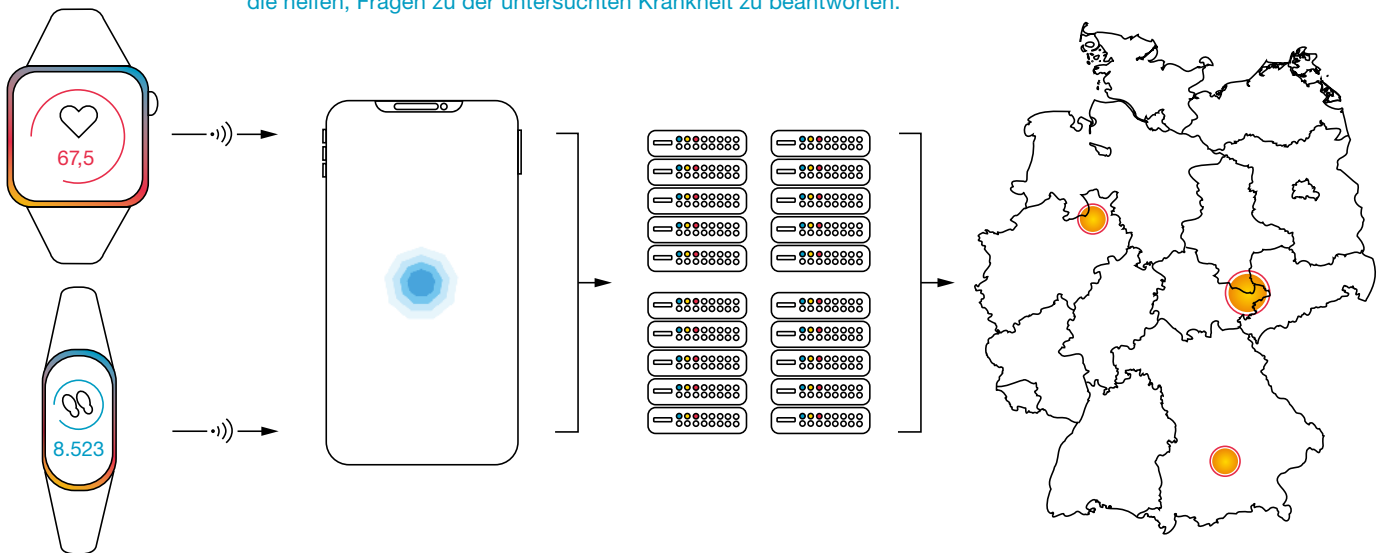
Im Kontext einer Krise zeigen sich Menschen solidarisch – ein Thema, das auch für den Ethikrat eine große Rolle spielt und das Sie in die Diskussion eingebracht haben?

Alena Buyx: Datenschutzgesetze und Regularien sorgten in der Vergangenheit dafür, dass medizinische Informati-

onen nur sehr risikominimiert preisgegeben wurden. Mit dem Instrument der informierten Einwilligung sollte alles ganz selbstbestimmt und aufgeklärt erfolgen. Meine Kollegin Barbara Prainsack und ich haben 2013 in einem internationalen Journal für Medizinrecht ein in diesem Bereich sehr häufig zitiertes Paper veröffentlicht, in dem wir darauf hingewiesen haben, dass es den Menschen nicht nur um Selbstbestimmung und um Risikominimierung geht. Wenn Personen an datenreichen Forschungsvorhaben teilnehmen, haben sie auch eine prosoziale Motivation. Damit ist gemeint, dass Menschen für andere, die vielleicht eine ähnliche Erkrankung haben, etwas freiwillig tun möchten, selbst wenn sie dabei kleineren Risiken ausgesetzt sind, etwa mit Blick auf den Datenschutz. Wir haben sozusagen ein gemeinsames Interesse an unserer aller Gesundheit. Wir sollten deshalb diese Art von Forschung auch als eine solidarische Praxis verstehen. ▶



Bei Datenspenden wie der Corona-Datenspende-App des Robert Koch-Instituts geht es darum, so viele Daten von so vielen Menschen wie möglich einzusammeln. Je mehr Daten vorliegen, desto besser können die Datensätze nach Mustern durchsucht werden, die helfen, Fragen zu der untersuchten Krankheit zu beantworten.



Fitnessbänder und Smartwatches sammeln Daten wie Puls und Aktivität.

In die App haben die Nutzer Daten zu ungefährem Alter, Gewicht, Größe sowie ihre Postleitzahl eingegeben.

Ein zentraler Server verarbeitet die Daten.

An Veränderungen der regionalen Verteilung, beispielsweise des Ruhepulses, kann man erkennen, ob in einer Region zum Beispiel immer mehr Menschen Fieber haben. Das wäre ein Hinweis auf ein beginnendes Infektionsgeschehen.

Was ist eine Datenspende?

Bei einer Datenspende stellen Patientinnen und Patienten ihre – meist anonymisierten – medizinischen Daten der Forschung zur Verfügung. Diese Daten können relativ neutrale Informationen wie Geschlecht oder Gewicht umfassen, es können Daten aus Fitness-Apps sein, aber auch sensible Informationen wie Röntgenbilder und Laborbefunde. Den so entstandenen Datensatz nutzen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, um neue Erkenntnisse zu gewinnen und Therapien abzuleiten.

Aktuelles Beispiel ist die vom Robert Koch-Institut entwickelte Corona-Datenspende-App. Das RKI bittet um Daten von Fitnessarmbändern und Smartwatches, weil es sich daraus Hinweise auf Symptome einer Infektion mit COVID-19 erwartet. Die Wissenschaftlerinnen hoffen, mehr über die Ausbreitung des Virus und über die Dunkelziffer, also die Zahl der nicht erfassten Infektionen, zu erfahren. Die Informationen sollen helfen, bessere Maßnahmen gegen das Virus zu entwickeln.

„Man kann die Datenspende so gestalten, dass sie mit geltendem Datenschutzrecht überhaupt nicht in Konflikt gerät.“

Alena Buyx

Eine Form der solidarischen Praxis ist die freiwillige Datenspende?

Alena Buyx: Die Idee der Datenspende wird ja nun auch in der breiteren öffentlichen Diskussion verhandelt. Zum Hintergrund: Wir haben in mehreren Studien zur Sekundärdatennutzung im Klinikumfeld festgestellt, dass viele Leute prosozial und solidarisch handeln möchten und gern ihre Daten spenden, selbst wenn bei der Sammlung noch nicht genau feststeht, um welche Fragen es in der Forschung einmal gehen soll. Das waren immer weit über 80 Prozent der Befragten, zum Teil sogar über 90 Prozent. Wir können also davon ausgehen, dass sehr viele Menschen eine hohe soziale Motivation haben, ihre medizinischen Daten zu spenden. Wir haben aber auch herausgefunden, dass die Menschen das nur wollen, wenn die Spende dem Gemeinwohl, also der öffentlichen medizinischen Forschung, dient. Für Konzerne wie Google oder Facebook würden sie die Daten so nicht spenden wollen. Datenspenden müssen also eine echte solidarische Praxis sein.

Wie steht es um den Schutz dieser gespendeten Daten?

Alena Buyx: Natürlich muss es auch für die gespendeten Daten Sicherheit und Schutz geben. Datenspende heißt ja nicht, dass man Selbstbestimmung und Datenschutz aushebelt. Die Datenschutzvorgaben müssen gewahrt bleiben. Die Menschen erwarten sich Schutzmechanismen wie Anonymisierung, Verschlüsselung, sichere Server und Zugriffsbeschränkungen. Und das ist auch kein Problem: Man kann die Datenspende so gestalten, dass sie mit geltendem Datenschutzrecht überhaupt nicht in Konflikt gerät. Unter solchen Vorgaben ist die Bereitschaft der Menschen hoch, ihre Daten und auch ihre Biomaterialien einem dem Gemeinwohl dienenden Zweck in der Forschung zu spenden.

Fänden Sie es sinnvoll, solche Datenspenden zwingend vorzuschreiben und beispielsweise in ein Gesetz zu gießen?

Alena Buyx: Ich bin immer ein Fan von freiwilligen Lösungen, wenn irgendwie möglich. Eine verpflichtende Datenspende wäre aus meiner Sicht eine absolute Ultima Ratio. Ich glaube auch nicht, dass wir eine Verpflichtung brauchen. Wenn man gut erklärt, wofür man die Daten braucht, gibt es eine ganz große Spendenbereitschaft – einfach, weil wir so eine hohe solidarische Bereitschaft haben.

■

Klaus Manhart



Prof. Alena Buyx

Alena Buyx ist Professorin für Ethik der Medizin und Gesundheitstechnologien und Direktorin des Instituts für Geschichte und Ethik der Medizin an der TUM. Frau Buyx ist Ärztin mit Abschlüssen in Philosophie und Soziologie. Ihre Forschung umfasst das gesamte Gebiet der Ethik der Biomedizin und der öffentlichen Gesundheit, mit besonderem Schwerpunkt auf der Ethik medizinischer Inno-

tionen und Gesundheitstechnologien, der Forschungsethik, Fragen der Solidarität sowie neuen partizipatorischen Ansätzen in der Biomedizin. Sie ist Vorsitzende des Deutschen Ethikrats und Mitglied des WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing.

Schutzschalter für das Immunsystem

Wenn das Immunsystem Infekte oder Tumore nicht in den Griff bekommt, schaltet es in einen reduzierten Funktionszustand. Prof. Dietmar Zehn identifizierte den molekularen Schalter, der den Wechsel zwischen aktivem und reduziertem Zustand des Immunsystems auslöst. Wenn es gelingt, diese erschöpften Immunzellen gezielter zu reaktivieren, wären neue Behandlungsansätze für chronische Infektionen, aber auch für Tumore denkbar.

Short version

Circuit breaker for the immune system

E

If the immune system is unable to get a grip on an infection or tumor, cytotoxic T cells switch into a lower functional state after a period of time. While this change compromises the ability to eliminate a virus, it has also benefits for the body, as a prolonged aggressive immune response takes a significant toll on cells and tissue. In the case of cancer patients, however, the deactivation of T cells allows tumors to continue to grow massively.

Prof. Dietmar Zehn has identified the molecular circuit breaker that causes the immune system to switch between active and reduced functional states – the TOX protein. After binding to the DNA of T cells, it induces the transcription of genes associated with the state of exhaustion, such as the surface receptor PD-1.

The researchers are using laboratory mice infected with a virus and administering genetically modified T cells without a TOX gene. Using this method, they have been able to show that T cells without a TOX gene do not throttle back their activity. However, the researchers have made another important discovery: TOX not only protects the affected tissue from excess damage but also saves the T cells from an early death. These insights reveal a new molecularly focused approach to manipulate the attenuation and survival of T cells. In addition, they pave the road towards a more effective immunotherapy against chronic infection and cancer. □

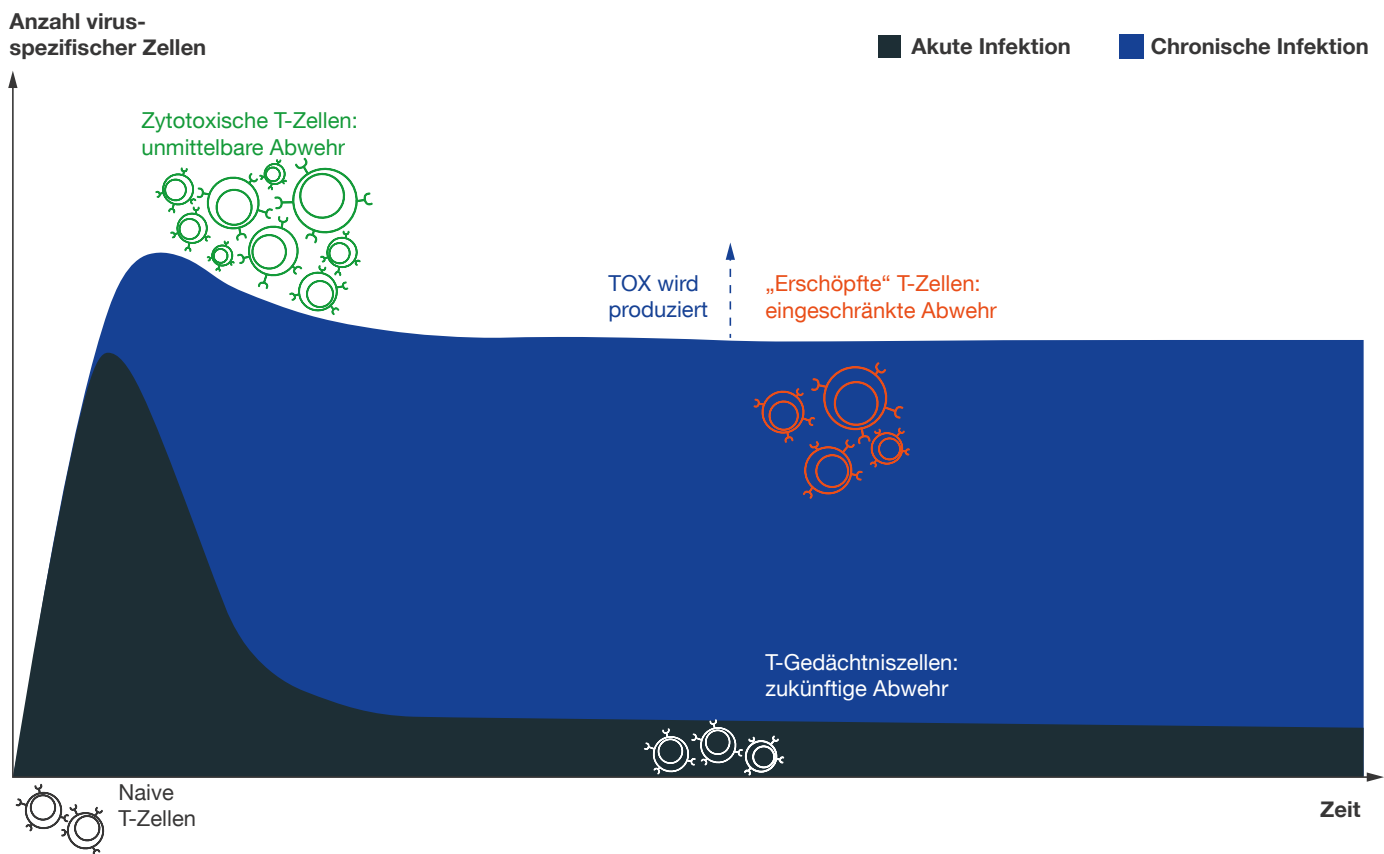


Link

www.physio.wzw.tum.de

Ob Viren, Bakterien oder einzellige Parasiten, sogenannte Protozoen, ein Infekt mit einem Krankheitserreger versetzt das Immunsystem in maximale Alarmbereitschaft. Während die Eindringlinge die Körperzellen befallen, werden die Immunzellen wie T- oder B-Zellen aktiv, vermehren sich und kämpfen aggressiv gegen die Erreger. Sogenannte zytotoxische T-Zellen – spezialisierte Zellen des Immunsystems – haben dabei eine besondere Aufgabe, denn sie eliminieren bereits infizierte Zellen oder auch Tumorzellen. Dies ist möglich, weil die betroffenen Zellen in der Regel Proteine auf ihrer Zelloberfläche tragen, die sie für zytotoxische T-Zellen wie mit einer Signalfolge markieren. Schaffen die T-Zellen es nach mehreren Tagen bis Wochen nicht, die Erkrankung zu besiegen, fallen sie oft in

einen Zustand mit stark eingeschränkten Funktionen. Sie können dann Erreger oder den Tumor zwar noch bedingt im Zaum halten, aber nicht vollständig überwinden. Aus einem akuten Infekt von Hepatitis C oder HIV im Menschen etwa, entwickelt sich dann ein chronischer. Der Erschöpfungszustand der Immunzellen hat aber auch Vorteile. Denn im Dauerfeuer des alarmierten Immunsystems wird das betroffene Gewebe massiv geschädigt. Mit der Verringerung der T-Zell-Aktivität findet der Körper einen Kompromiss zwischen der Erkrankung und den Kollateralschäden, die eine andauernde starke Immunantwort verursachen würde. Anders bei Krebspatienten. Bei ihnen wirkt sich der Erschöpfungszustand eindeutig negativ aus, denn das Herunterschalten der T-Zellen lässt Tumore massiv weiterwachsen.

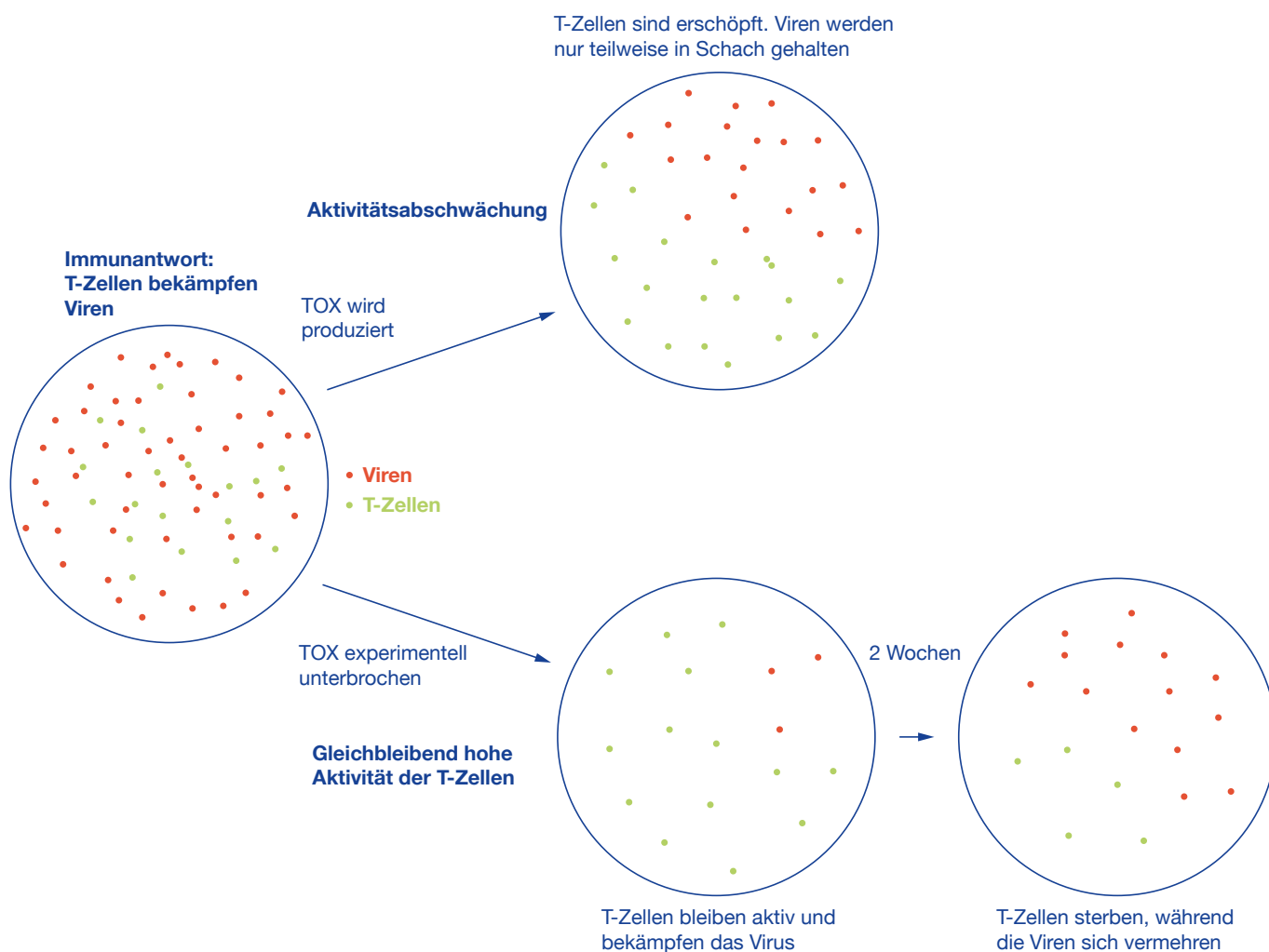


Verlauf der Immunantwort auf eine Virusinfektion. Das Immunsystem erkennt virusbefallene Zellen als körperfremde Strukturen. Zu Beginn einer Infektion gibt es nur wenige Zellen, die gegen vom Virus befallene Zellen wirken können. Diese virusspezifischen, zytotoxischen Zellen vermehren sich dann sehr stark und zerstören die Virus-produzierenden Zellen. Bei einer akuten Infektion (schwarze Fläche) gelingt dies. Anschließend bleibt ein Teil der virusspezifischen Zellen als T-Gedächtniszellen für den Fall einer erneuten Infektion zurück. Bei einer chronischen Infektion (blaue Fläche) können die Viren nicht vollständig durch die Immunabwehr eliminiert werden. Die zytotoxischen T-Zellen fallen ab einem bestimmten Punkt in einen Erschöpfungszustand. Dieser Zustand geht mit der Produktion des Proteins TOX einher. Im Ergebnis bleibt im Körper eine eingeschränkte Immunabwehr erhalten, die das Virus in Schach hält, aber nicht eliminiert.

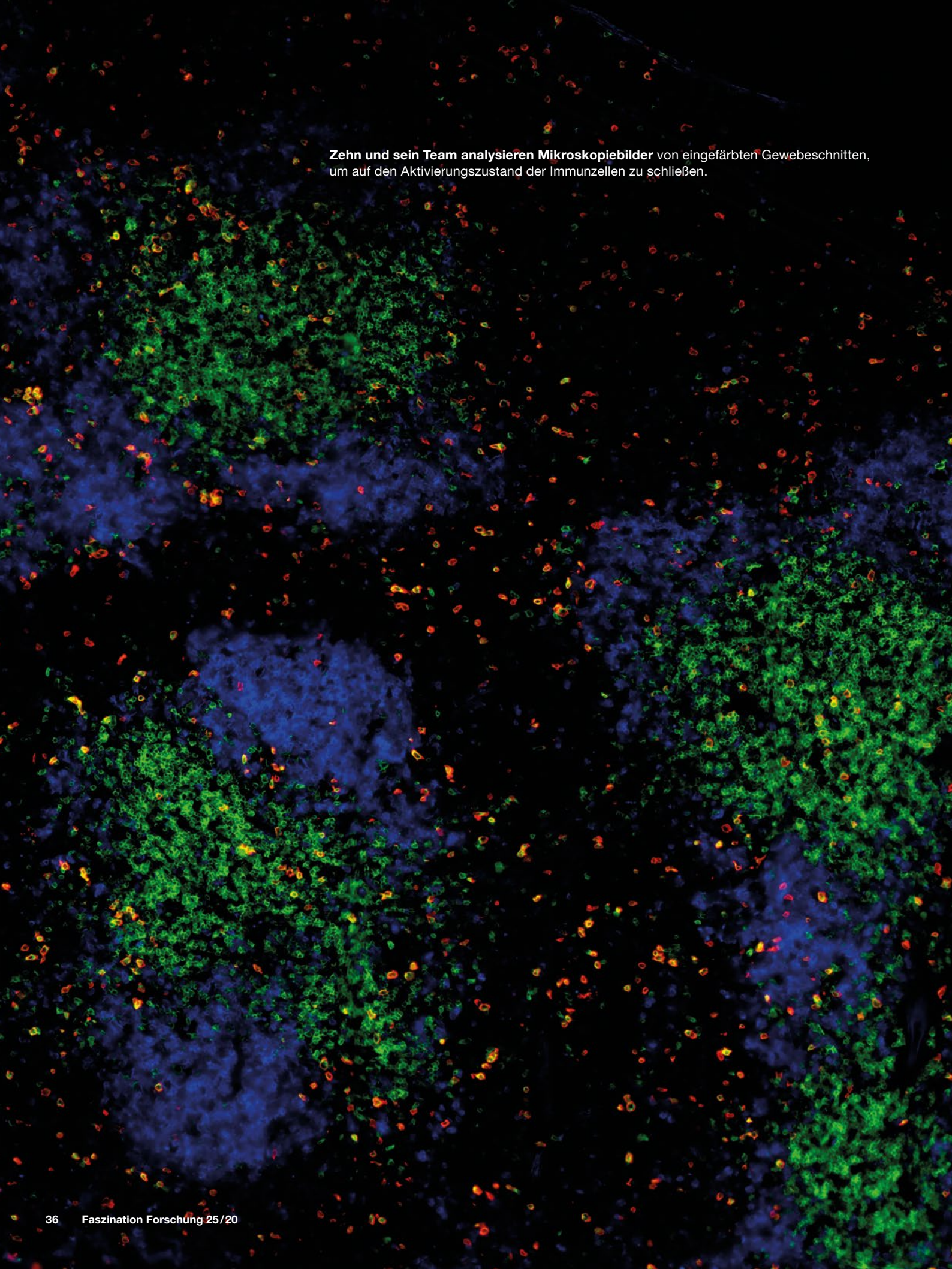
Den Zellzustand gezielt umschalten

Dem Forschungsteam der TUM um Prof. Dietmar Zehn ist es kürzlich mit Unterstützung von Kolleginnen und Kollegen der Universität Freiburg, aus den USA und aus Israel gelungen, den molekularen Schalter zu identifizieren, der Zellen vom aktiven in den erschöpften Zustand wechseln lässt. Der Professor für Physiologie und Immunologie am Wissenschaftszentrum Weihenstephan der TUM hat die Ergebnisse seiner Studien im renommierten Fachjournal „Nature“ veröffentlicht – zeitgleich mit zwei weiteren Arbeitsgruppen aus den USA, die unabhängig voneinander zu den gleichen Ergebnissen kamen. Die Arbeiten stützen sich in wesentlichen Punkten und zeigen, dass das Protein

TOX als molekularer Regulator der Erschöpfung fungiert. Schon lange waren Tumor- und Infektionsforscher auf der Suche nach einem Molekül, das den Wechsel zwischen aktivem und erschöpftem Zustand triggert. In naher Zukunft könnte nun ein gezieltes Umschalten in den einen oder anderen Zustand möglich werden, hoffen die Forscherinnen. Wenn es effektiver gelingen würde, erschöpfte Zellen erneut und gezielt zu aktivieren, wären bessere Behandlungsansätze für chronische Infektionen, aber auch für Tumore denkbar. Doch dafür müssen die Forscher zunächst die zugrundeliegenden Mechanismen genauer verstehen. ▶



In seinen Versuchen konnte Dietmar Zehns Team bestätigen, dass T-Zellen, die über das TOX-Gen verfügen, ihre Aktivität im Lauf der Infektion drosseln. Die Zahl der Viren geht zurück, sinkt aber nicht auf Null. Eine Art Dauerzustand stellt sich ein. Können T-Zellen kein TOX produzieren, bleiben sie im aktiven Zustand. Die Virusinfektion wird zu Beginn besser bekämpft, nach einiger Zeit sinkt die Zahl der T-Zellen und die Viren vermehren sich wieder.



Zehn und sein Team analysieren Mikroskopiebilder von eingefärbten Gewebeschnitten, um auf den Aktivierungszustand der Immunzellen zu schließen.

„Wahrscheinlich ist der Erschöpfungszustand sogar nützlich, weil er den Körper bei chronischen Infektionen vor zu starken und schädigenden Immunantworten schützt.“

Dietmar Zehn

Das Protein TOX ist der Schlüssel

TOX ist ein Regulator der Transkription. Er bindet im Zellkern normalerweise an die Erbsubstanz (DNA) und reguliert das Ablesen bestimmter Gene, die notwendig sind, um den Erschöpfungszustand der T-Zellen auszulösen. Wurde das Molekül TOX inaktiviert, indem die Forscher seine DNA-Bindedomäne entfernten, löste der Infekt keinen Erschöpfungszustand mehr aus. Allerdings wirkt TOX nur in einem frühen Zustand der Infektion. „TOX wird nur benötigt, um den Erschöpfungszustand der T-Zellen einzuschalten, nicht aber, um ihn aufrechtzuerhalten“, sagt Zehn. Dabei scheinen epigenetische Veränderungen in der DNA der T-Zellen eine Rolle zu spielen. Die Gene werden dabei durch Verknüpfung mit chemischen Verbindungen dauerhaft eingeschaltet, sodass die Bindung des Regulators selbst anschließend nicht mehr benötigt wird. Welche Gene TOX direkt einschaltet, ist bisher noch unbekannt. „Wir sehen aber eine starke Korrelation mit dem PD-1-Rezeptor“, sagt Zehn. Rezeptoren sind Moleküle auf der Zelloberfläche, an die andere Moleküle andocken können und so Signalprozesse in der Zelle auslösen. Erst kürzlich stand dieser Rezeptor mit dem Namen Programmed Death 1 bei der Verleihung des Medizin-Nobelprei-

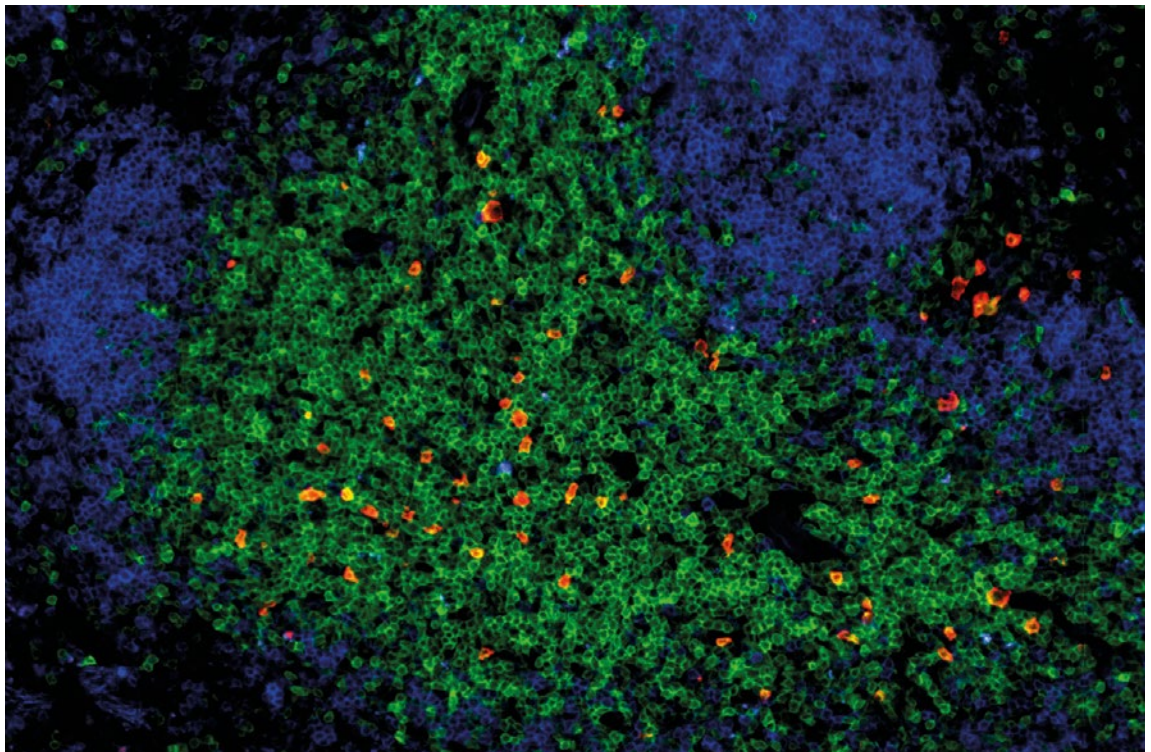
ses 2018 im Fokus. Wissenschaftler aus den USA und aus Japan hatten gezeigt, dass sich durch das Ausschalten von Rezeptoren wie PD-1 die Bekämpfung von Tumoren verbessern lässt. Dies zeige die Relevanz des Forschungsgebiets, betont Zehn. Noch ist der Wirkmechanismus von TOX ungeklärt, aber die Ergebnisse lassen sich so interpretieren, dass TOX im Zellkern von T-Zellen ein genetisches Programm einschaltet, das als Folge PD-1-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche auftauchen lässt. „Das ist vermutlich nicht der vollständige Mechanismus, aber ein wichtiger Aspekt“, sagt Zehn.

Die Forscherinnen verwenden das Mausmodell und einen Transfer gentechnisch veränderter T-Zellen. Dabei konnten sie zeigen, dass T-Zellen ohne TOX-Gen ihre Aktivität nicht drosselten. Aber damit waren zwei wichtige Nachteile verknüpft:

Mäuse mit T-Zellen ohne TOX-Gen konnten Vireninfektionen zwar initial besser bekämpfen, ihr Gesamtzustand war aber schlechter als der ihrer Verwandten mit unveränderten T-Zellen. Hintergrund: Das nicht gebremste Immunsystem kann größere Schäden verursachen als der Infekt selber. ▶

„Nur wenn wir die Mechanismen des Immunsystems besser verstehen, können wir es im Ernstfall über Medikamente und Impfungen auch gezielt beeinflussen.“

Dietmar Zehn



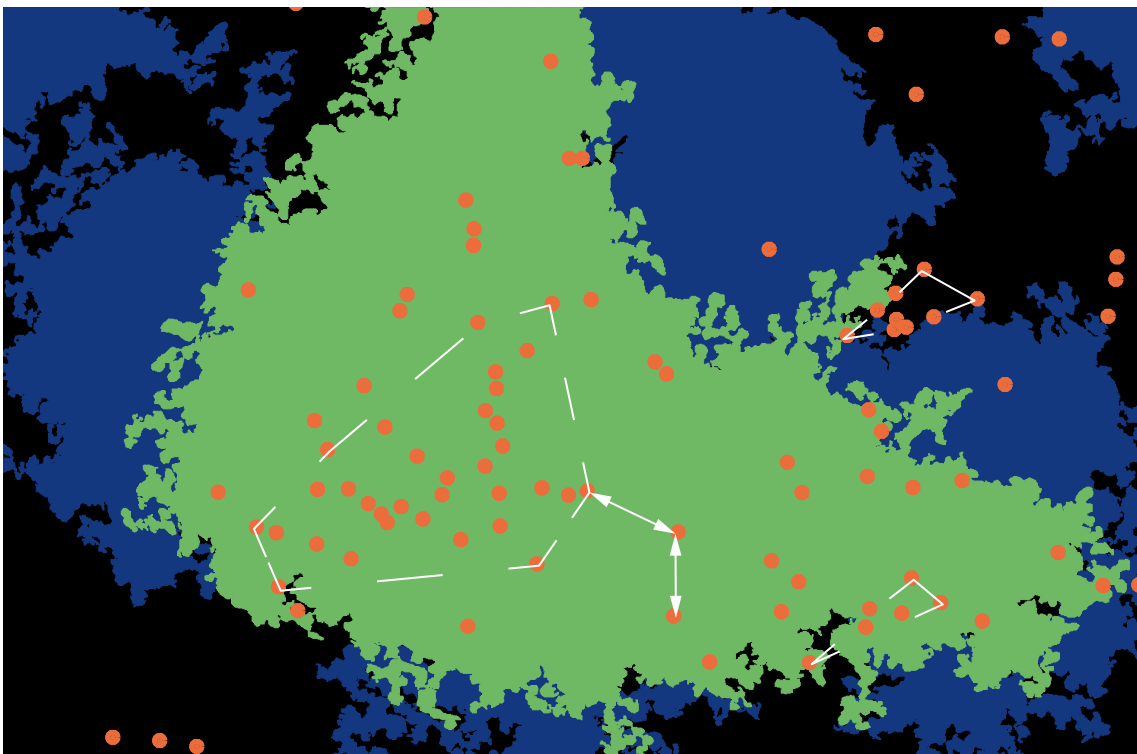
Aus dem Ort und der Dichte von Zellen können wichtige Informationen über den Aktivierungszustand abgeleitet werden. Das Bild zeigt eine Mikroskopie-Aufnahme von verschiedenen Immunzellen in der Milz. Blau: B-Zell-Zone, grün: T-Zell-Zone, rot: pathogen-spezifische Modell-Zellen, die im Bereich der T-Zell-Zone aktiviert wurden.

Ohne das TOX-Protein bleiben die Zellen im aktiven Zustand

Ein weiterer Aspekt: Auch ohne TOX hielt der aktive Zustand der T-Zellen aber nur zwei Wochen an. Danach vermehrten sich die Viren wieder, während die Zahl der T-Zellen ohne TOX-Protein abnahm. „Wahrscheinlich sterben die Zellen, wenn sie dauerhaft sehr stark aktiviert werden und nicht in den Erschöpfungszustand eintreten können“, folgert Zehn. TOX schützt also nicht nur das betroffene Gewebe, sondern auch die T-Zellen vor einem frühen Tod. Aktivierte T-Zellen sind sehr kurzlebig. „Bei chronischen Erkrankungen oder Tumoren taucht eine kleine Teilgruppe auf, die extrem langlebige T-Zellen und eine Art von Stammzellen-Population darstellt“, sagt Zehn. Und diese Stammzellen halten die Immunantwort aufrecht und bilden ständig neue viruspezifische Zellen. Je mehr dieser Stammzellen vorhanden sind, umso besser scheint ihr Potenzial, auf unterschiedliche Tumorthérapien anzusprechen. „Wir arbeiten im Moment mit Kolleginnen und Kol-

legen daran, dies für die Behandlung von Tumorpatienten zu nutzen“, sagt Zehn.

Sein nächstes Ziel ist es, Moleküle zu finden, mit denen sich der Funktionszustand der Zellen manipulieren lässt, wobei beide Richtungen für die Entwicklung von Therapieansätzen eine Rolle spielen können. Patienten mit chronischen Infekten wie Hepatitis C, HIV oder Tumoren würden von einer Aktivitätssteigerung profitieren. Aber möglicherweise gibt es auch Erkrankungen, bei denen Patienten von einer Senkung der Aktivität Vorteile hätten. Bei Autoimmunerkrankungen etwa, aber auch bei manchen Infektionen. „Bei der Coronaviruserkrankung COVID-19 beispielsweise wäre es denkbar, dass bei Patienten mit schwerem Verlauf das Immunsystem über das Ziel hinausschießt und TOX dabei eine Rolle spielt“, sagt Zehn. Ihn interessiert, warum die meisten Infizierten mit dem Virus klar kommen, aber ein Teil nicht. Wo gibt ▶



Das Mikroskopiebild wird computergestützt in eine Vektorgrafik überführt. Die gestrichelten Linien zeigen lokale Akkumulationen, Pfeile zeigen Abstandsmessungen. Die Wissenschaftler nutzen diese, um Ansammlungen in spezifischen Bereichen zu berechnen und um Zell-Zell-Abstände zu messen.



es eine Fehlregulation und wieso? Hatten Patienten mit schweren Verläufen vielleicht vorher einen anderen Infekt mit einem ähnlichen Erreger? Generell schützt uns das Immunsystem gegen eine Reinfektion mit dem gleichen Erreger. Es gibt aber auch Fälle, in denen eine zweite Infektion mit einem ähnlichen, aber nicht identischen Virus zu schwereren Verläufen als bei der ersten Infektion führt. Ob dies bei COVID-19 der Fall ist, ist aber bisher unklar. „Fest steht, nur wenn wir die Mechanismen des Immunsystems besser verstehen, können wir es im Ernstfall über Medikamente und Impfungen auch gezielt beeinflussen“, sagt Zehn.

■ *Karoline Stürmer*

Prof. Dietmar Zehn

Nach dem Medizinstudium an der Charité forschte Dietmar Zehn fünf Jahre lang als Postdoc in einem renommierten immunologischen Labor an der Universität von Washington in den USA. Dort widmete er sich der Grundlagenforschung von Infektions- und Autoimmunerkrankungen. Anschließend leitete er sechs Jahre lang ein Labor in der Schweiz und erhielt während dieser Zeit unter anderem eine Förderprofessur des Schweizerischen Nationalfonds (SNF). 2015 folgte er einem Ruf an die TUM und übernahm den Lehrstuhl für Physiologie und Immunologie der „School of Life Sciences Weihenstephan“. Sein Fachgebiet sind molekulare und zelluläre Mechanismen der T-Zell-vermittelten Immunantworten bei akuten und chronischen Infektionen und Tumoren sowie Immuntoleranz und Autoimmunerkrankungen. Dietmar Zehn ist Träger zahlreicher Auszeichnungen und Fellowships. 2015 erhielt er den europäischen AC-TERIA-Preis für Immunologie. 2018 gelang es ihm, den ERC Consolidator Grant einzuzerben und dies im direkten Anschluss an einen 2013 erhaltenen ERC Starting Grant. Beide Förderungen richten sich an Spitzenforscher, welche bereits exzellente Forschungsleistungen erbracht haben, und laufen über fünf Jahre. 2020 hat er für die TUM ein Bund-Land kofinanziertes neues Zentralinstitut zum Thema Infektionsprävention in einem kompetitiven Wettbewerb eingeworben.

40 Millionen Euro für neues TUM Institut

Die TUM bündelt ihre Kompetenzen zur Entwicklung innovativer Strategien bei Prävention, Bekämpfung und Verhinderung der Verbreitung resistenter Krankheitserreger in Menschen und Nutztieren in einem neuen Zentrum für integrierte Infektionsprävention.

Die starke Zunahme resistenter Bakterien und die damit verbundene, massiv steigende Gefahr antibiotisch nicht behandelbarer Infektionen bei Mensch und Tier sind langfristig eine der größten wissenschaftlichen, medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderungen unserer Zeit. „Ohne Innovationen droht ein Rückfall in die prä-antibiotische Zeit, in der sich einfache Verletzungen zu tödlichen Bedrohungen entwickeln konnten“, erklären die Hauptantragsteller und Professoren der TUM, Dietmar Zehn, Percy Knolle und Bernhard Küster. „Die Zahl der durch Infektionen verursachten Todesfälle von derzeit knapp unter einer Million pro Jahr könnte auf rund zehn Millionen im Jahr 2050 ansteigen.“

Die TUM vereinigt daher ihre Kompetenzen zur Entwicklung innovativer Strategien bei Prävention, Bekämpfung und Verhinderung der Verbreitung resistenter Erreger in einem neuen Forschungsgebäude, dem Zentrum für Integrierte Infektionsprävention (ZIP).

Bund und Freistaat werden das Neubauvorhaben auf dem Campus Weihenstephan jeweils zur Hälfte mit insgesamt rund 40 Millionen Euro unterstützen.

Schneller Forschungstransfer in die Praxis

Die Forschung des neuen Zentrums gliedert sich in drei Programmsäulen: Modulation und Dynamik des Mikrobioms, Stärkung lokaler Immunität an mikrobiell besiedelten Grenzflächen und innovative Technologien.

Mit einer speziesübergreifenden Betrachtung resistenter Bakterien in Menschen und Nutztieren setzt das ZIP einen weltweit einzigartigen Schwerpunkt an den Schnittstellen von Medizin, Lebenswissenschaften, Mikrobiologie, Bioanalytik und Informatik.

Eine wichtige Zielsetzung des Instituts ist es, neue Präventionsstrategien schnellstmöglich in die praktische Anwendung zu bringen. Damit sollen der Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung weitgehend vermieden, bestehende Infektionen besser kontrolliert und Übertragungswege zwischen Tier und Mensch unterbunden werden.

Einbettung in eine einzigartige Forschungslandschaft

Wissenschaftsminister Bernd Sibler zur Förderung des ZIP: „Durch ihre multidisziplinäre Forschung bietet die TUM für das drängende Zukunftsthema bakterielle Resistenzen ein national und international herausragendes und stimulierendes Forschungsumfeld. Mit dem Zentrum für Integrierte Infektionsprävention erhält sie daher zu Recht ein hochmodernes Forschungsgebäude, in dem ihre Forschungskompetenzen an der Schnittstelle von Gesundheitsforschung und „Big Data“, von den Agrar- und Ernährungswissenschaften über die Biomedizin bis hin zu den Computerwissenschaften interdisziplinär zusammengeführt und auf internationalem Niveau gestärkt werden.“

„Die Infektionsprävention als zentrale Programmatik des ZIP ist aktueller denn je und setzt völlig neue Forschungsansätze voraus“, sagt der Präsident der TUM, Prof. Thomas F. Hofmann. „Um die enormen Potenziale des ZIP zu aktivieren, haben wir mit strategischen Spitzenberufungen, durch Bündelung finanzieller Ressourcen sowie durch erfolgreiche Anstrengungen in Nachwuchsförderung, Gleichstellung, Diversität und Technologietransfer das erfolgskritische, interdisziplinäre Umfeld bereits geschaffen.“

■ *Andreas Battenberg*

„Die Infektionsprävention als zentrale Programmatik des ZIP ist aktueller denn je und setzt völlig neue Forschungsansätze voraus.“

Prof. Thomas F. Hofmann

Healthy lives for all

E

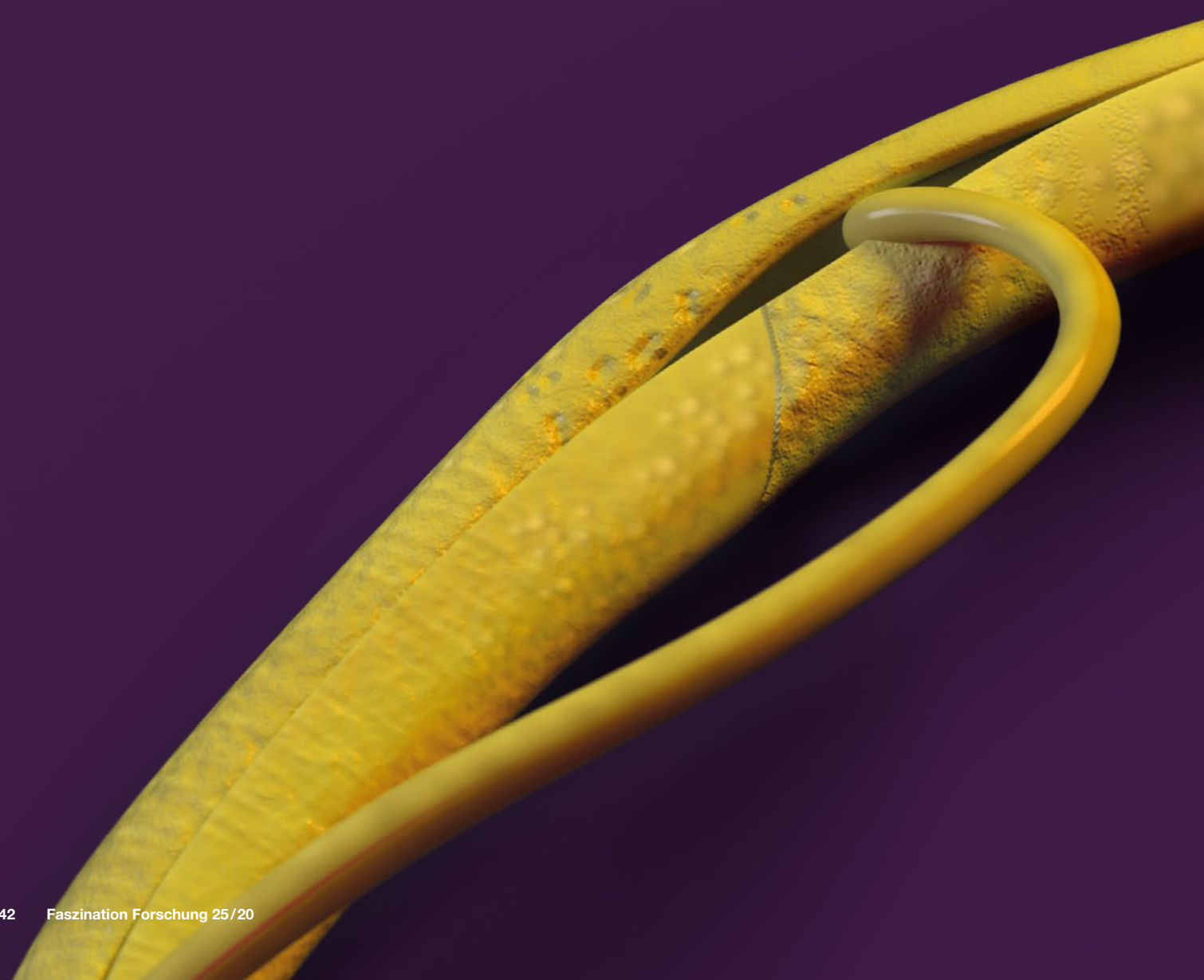
Worm infections are widespread in low to middle-income countries. Prof. Clarissa Prazeres da Costa conducts research into how these neglected tropical diseases affect the immune system. □

Link

www.mikro.bio.med.tum.de/node/52

Wurminfektionen sind in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen weit verbreitet. Prof. Clarissa Prazeres da Costa erforscht, wie diese vernachlässigten Tropenkrankheiten das Immunsystem beeinflussen. Als Co-Direktorin des Center for Global Health an der medizinischen Fakultät der TUM fördert sie außerdem interdisziplinäre und internationale Forschungskollaborationen.

Gesundheit für alle





1,5 Milliarden

Menschen sind weltweit mit parasitären Würmern infiziert



Weltweit sind etwa 1,5 Milliarden Menschen mit parasitären Würmern infiziert. Als Helminthen werden die Saug-, Band- oder Fadenwürmer fachsprachlich bezeichnet, die über mit Urin oder Fäkalien verunreinigte Nahrungsmittel und Trinkwasser, über Stechmücken oder direkt über die Haut in den Menschen gelangen. Sie haben komplexe Lebenszyklen entwickelt und zirkulieren zwischen der Umwelt und ihrem Wirt, dem Menschen. Bis vor ca. 100 Jahren waren sie in Deutschland und anderen wirtschaftlich starken Ländern so weit verbreitet wie jetzt nur noch in Ländern ohne adäquate öffentliche Kanalisation und sanitäre Anlagen. Heutzutage allerdings sind solche Infektionen bei uns nahezu unbekannt. Sie gehören daher zu den sogenannten vernachlässigten oder armutsassoziierten Tropenkrankheiten (Neglected Tropical Diseases, NTDs), die vergleichsweise wenig erforscht sind.

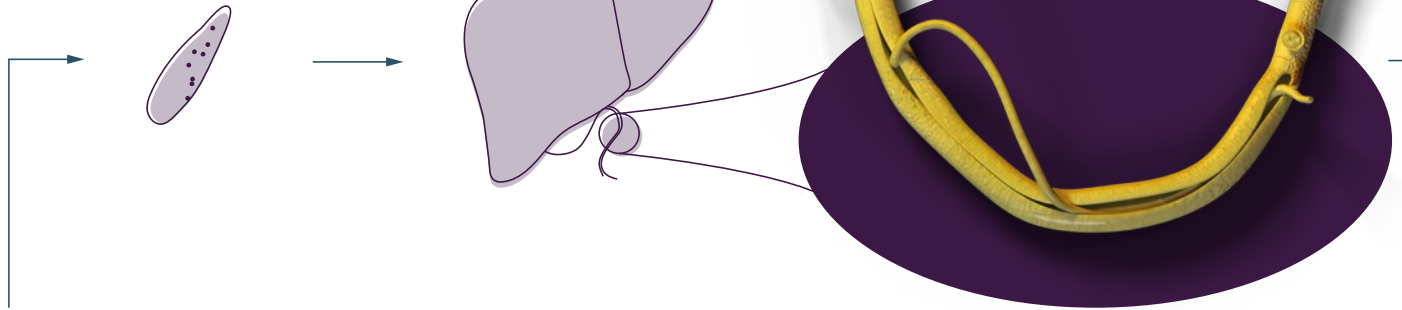
Diese parasitären Würmer haben sich seit langer Zeit gemeinsam bzw. koevolutionär mit dem menschlichen Immunsystem entwickelt. Sie besetzen nahezu sämtliche Organe des Menschen, und jeder Parasit etabliert sich langfristig in seiner eigenen Nische, von der Haut über die Leber bis zum Gehirn. Symptome können von leichten Verdauungsproblemen oder Blutarmut bis zu schweren Wachstums- und Entwicklungsstörungen bei Kindern reichen. Aber: „Selten verlaufen diese Erkrankungen tödlich, und oft ist man fast unerkannt ein Leben lang infiziert“, erklärt Prof. Clarissa Prazeres da Costa, die am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (MIH) der TUM eine Arbeitsgruppe zum Thema „Infection and Immunity in Global Health“ leitet.

Um möglichst lange in ihrem Wirt zu überleben, müssen Würmer das Immunsystem überlisten, und wie genau ▶

Entwicklung der Schistosomen

Paarung

Adulte Pärchenegel

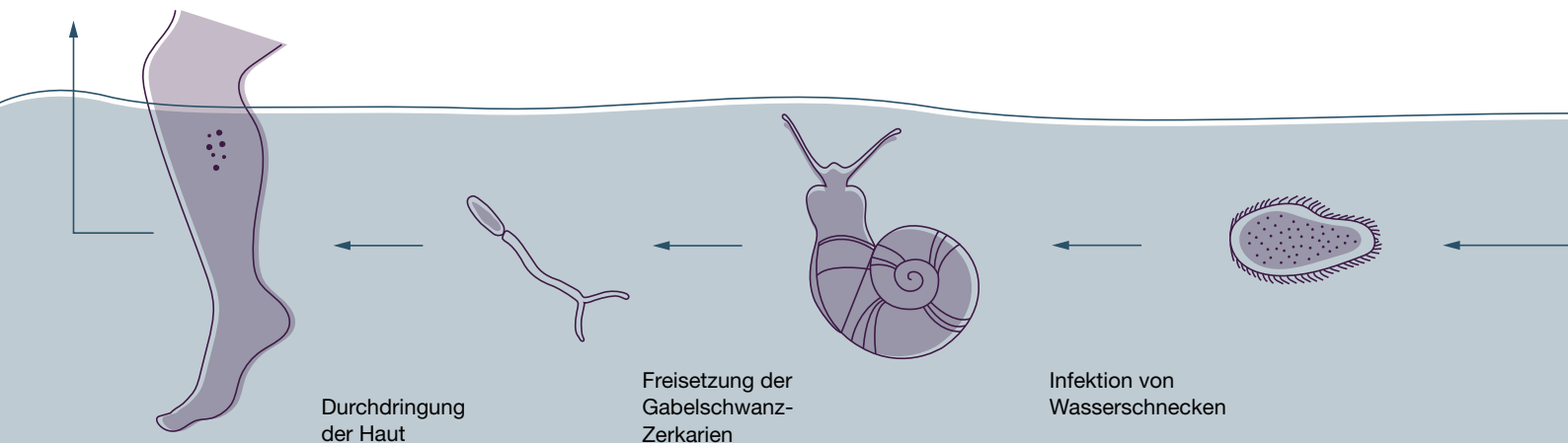


sie das erreichen, ist ein faszinierender Prozess, den da Costa besser verstehen will. Mit ihrem Team hat sie unter anderem herausgefunden, dass Helminthen Moleküle freisetzen, welche die Immunantwort ihres Wirts aktiv hemmen. Außerdem führen sie zur vermehrten Freisetzung von Suppressor-Zellen, welche die Aktivierung des Immunsystems weiter unterdrücken. Diese Immunmodulation beeinflusst auch, wie mit Helminthen infizierte Personen auf andere Krankheiten, wie beispielsweise Allergien, zusätzliche Infektionen wie Hepatitis B und C oder Impfungen, reagieren, nämlich oftmals deutlich schwächer. „Wir Immunologen können viel von unseren ‚alten Freunden‘ lernen, wenn wir besser verstehen, wie sie unser Immunsystem austricksen“, so da Costa.

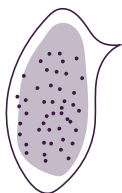
Interessanterweise hat sie in Experimenten an Tieren herausgefunden, dass eine Parasiteninfektion während der Schwangerschaft auch Auswirkungen auf die Entwicklung des Immunsystems der nächsten Generation hat. Ob es sich beim Menschen auch so verhält und welchen Einfluss Parasiteninfektionen allgemein auf die Frauengesundheit haben, wird zurzeit anhand von Studien in dem zentralafrikanischen Land Gabun untersucht. Diese Forschung treibt da Costa auch am Center for Global Health

(CGH) an der TUM voran, das sie mitgegründet hat und als Co-Direktorin mit Prof. Andrea Winkler (Klinik für Neurologie) leitet. „Wir fühlen uns den UN-Nachhaltigkeitszielen verpflichtet, insbesondere dem dritten Ziel ‚Gesundheit für alle‘.“ Um es zu erreichen, gilt es unter anderem, die vernachlässigten Tropenkrankheiten zu eliminieren. Dafür braucht man multidisziplinäre Forschungsansätze für nachhaltige Innovationen, und diese will das CGH an der TUM voranbringen. „Diesen Austausch über Fachgrenzen hinweg wollen wir mit dem CGH fördern, insbesondere auch während der COVID-19-Krise, die sich auf die wissenschaftliche Forschung und die Wissenschaftlerinnen gleichermaßen auswirkt“, sagt da Costa.

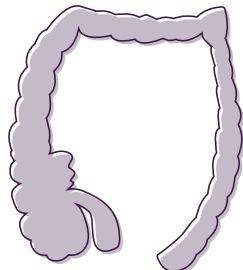
Pandemien wie die aktuelle Corona-Pandemie stellen vor allem Länder des globalen Südens vor besondere Herausforderungen. In 42 afrikanischen Ländern gibt es insgesamt nur etwa 2.000 Beatmungsgeräte. Zum Vergleich: Allein Deutschland hat regulär 23.000 davon in Betrieb und könnte auf 30.000 aufstocken. Es fehlt zudem an ausreichender Schutzkleidung für das medizinische Personal. Diesem Ressourcenmangel will da Costa mit Innovation begegnen. Gemeinsam mit Fabian Jodeit und Prof. Petra Mela vom Lehrstuhl für Medizintechnische Materi-



Produktion von Eiern



Ei-Passage in Darm und Blase



Prof. Clarissa Prazeres da Costa

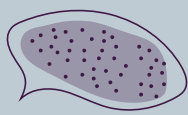
Die Humanmedizinerin und Infektiologin Clarissa Prazeres da Costa hat sich auf die Tropenmedizin, Parasitologie und Immunologie spezialisiert. Sie ist Leiterin der diagnostischen Parasitologie-Abteilung, Oberärztin und Lehrbeauftragte des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene. Seit 2005 leitet sie die Arbeitsgruppe „Infection and Immunity in Global Health“ und ist Co-Direktorin und Mitgründerin des 2016 ins Leben gerufenen Center for Global Health (CGH) an der Fakultät für Medizin der TUM.

alien und Implantate und Prof. Andreas Pichlmair vom Institut für Virologie sowie in Kooperation mit der Firma Plasmatreteat sollen Möglichkeiten untersucht werden, um Wegwerfartikel mithilfe von plasmaaktiviertem Wasserdampf zu sterilisieren und SARS-CoV-2-Viren zu inaktivieren. Damit könnten Schläuche für Beatmungsgeräte, Schutzmasken oder -anzüge mehrfach verwendet werden. „Die Methode ist günstig und mobil einsetzbar, ideale Voraussetzungen für den Einsatz in infrastrukturschwachen Regionen dieser Welt“, erläutert da Costa die Vorteile. In Zusammenarbeit mit Prof. Eugénia da Conceição-Heldt und Prof. Janina Steinert von der TUM School of Governance sowie Martin Schlegel von der Klinik für Anästhesiologie arbeitet sie zudem an einem Projekt, bei dem die Rolle der WHO während der COVID-19-Pandemie als Krisenmanagerin untersucht werden soll. Exemplarisch dafür dient das internationale sogenannte SOLIDARITY Trial der WHO, eine Medikamentenstudie, bei der auch das Klinikum rechts der Isar registriert ist. Dem Motto „Gesundheit für alle“ fühlt sich da Costa verpflichtet: mit ihrer Grundlagenforschung zur Infektionsimmunologie und mit ihrem Einsatz für interdisziplinäre Forschung am CGH.



■ *Claudia Doyle*

Schlüpfen der Mirazidien



Freisetzung von Eiern mit Stuhl und Urin



Ein komplexer Lebenszyklus: Parasitäre Würmer wie Schistosomen (Pärcheneigel) gelangen als Larven (Zerkarien) – freigesetzt vom Zwischenwirt Süßwasserschnecken – in den menschlichen Körper. Sie durchdringen die intakte Haut und durchlaufen im Körper weitere Entwicklungsstadien. Letztendlich setzen die weiblichen Würmer Eier frei, die über einen Entzündungsprozess in Darm oder Blase gelangen. Das kann typische Krankheitssymptome auslösen. Aus den ausgeschiedenen Eiern schlüpfen Wimpernlarven, die den Zwischenwirt infizieren und sich erneut vermehren. Damit schließt sich der Zyklus.

Weltgesundheit braucht einen multidisziplinären Ansatz

Seit Ausbruch der COVID-19-Pandemie ist die Gesundheit der Weltbevölkerung wieder in den Fokus gerückt. „Gesundheit für alle“ (Health for all) gehört zu den Nachhaltigkeitszielen der Vereinten Nationen (UN) und beschäftigt auch Prof. Clarissa Prazeres da Costa, Fachärztin für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, intensiv. Gemeinsam mit Prof. Andrea Winkler hat sie das Center for Global Health an der TUM Fakultät für Medizin gegründet.

Prof. da Costa, was ist unter Global Health zu verstehen?

Es handelt sich um ein Konzept und eine globale Selbstverpflichtung der UN-Mitglieder, ein gesundes Leben für alle Menschen zu gewährleisten und ihr Wohlergehen zu fördern. Das Thema Weltgesundheit beschäftigt aber nicht nur die klassische Biomedizin. Der Fokus liegt auf der Gesundheitssystemperspektive. Deshalb ist ein multidisziplinärer Ansatz von zentraler Bedeutung.

Wie kamen Sie als Grundlagenforscherin zu diesem Thema?

Mein Vater ist indischer Abstammung, er arbeitete für ein amerikanisches Unternehmen, und wir sind viel gereist. Ich war in Nepal und auf den Philippinen als Ärztin im Einsatz und habe erlebt, wie sehr die Menschen an vermeidbaren akuten und chronischen Infektionskrankheiten leiden. Nach dem Medizinstudium folgte die Vertiefung mit Infektionskrankheiten. Inzwischen hat sich mein Schwerpunkt erweitert: vom Labor zum Krankenbett. Ich möchte einfach mit meiner Forschung konkrete Hilfe leisten und in der Lehre die Studierenden für globale Gesundheitsaspekte sensibilisieren.

Mit welchen Krankheiten müssen sich ärmere Länder auseinandersetzen?

Im Gegensatz zu Industrieländern gehören dort Infektionskrankheiten zu den häufigsten Todesursachen. Abgesehen von generell schwachen Gesundheitssystemen hinkt auch die Entwicklung neuer Medikamente hinterher. Ich gebe Ihnen ein Beispiel: An Schistosomiasis, einer Wurmerkrankung, die unbehandelt zu chronischer Blasen- und Leberentzündung führt, sind derzeit 230 Millionen Menschen erkrankt, genauso viele wie an Malaria. Gegenwärtig gibt es nur ein Medikament, aber es ist oft zu teuer und nicht verfügbar. Dieses wird von Pharmaunternehmen gespendet und in Mas-

1 NO POVERTY



2 ZERO HUNGER



5 GENDER EQUALITY



6 CLEAN WATER AND SANITATION



9 INDUSTRY, INNOVATION AND INFRASTRUCTURE



10 REDUCED INEQUALITIES



13 CLIMATE ACTION



14 LIFE BELOW WATER



Global Health Needs a Multidisciplinary Approach

E

“Ensuring healthy lives for all” is one of the United Nations’ Sustainable Development Goals. As a basic researcher, infectiologist and a specialist in the fields of medical microbiology and infectious epidemiology, Prof. Clarissa Prazeres da Costa strives to embed medical research in the concept of global health and establish corresponding research networks. □



senverabreichungsprogrammen mit Unterstützung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor allem an Schulkinder verabreicht. Diese Vorgehensweise birgt aber die Gefahr der Resistenzentwicklung. Die dringend benötigte Medikamentenentwicklung wird kaum unterstützt, da sie aufgrund der enormen Kosten für Pharmafirmen wenig lukrativ ist. Außerdem benötigen wir dringend eine akkurate und innovative Diagnostik, die wenig kostet und robust funktioniert, um den Erfolg von solch großen Therapieprogrammen zu messen.

Wie lässt sich Forschung in strukturschwachen Ländern etablieren?

Indem wir beispielsweise Forschungsnetzwerke initiieren. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das Bundesforschungsministerium haben hierzu spezielle Programme aufgelegt, an denen wir beteiligt sind. Dann wäre auch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) zu nennen – ein Forschungsverbund, in dem mehr als 500 Ärzte und Naturwissenschaftlerinnen gemeinsam an neuen Methoden zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten arbeiten. Dort sind auch vier Partnerinstitutionen aus Subsahara-Afrika eingebunden.

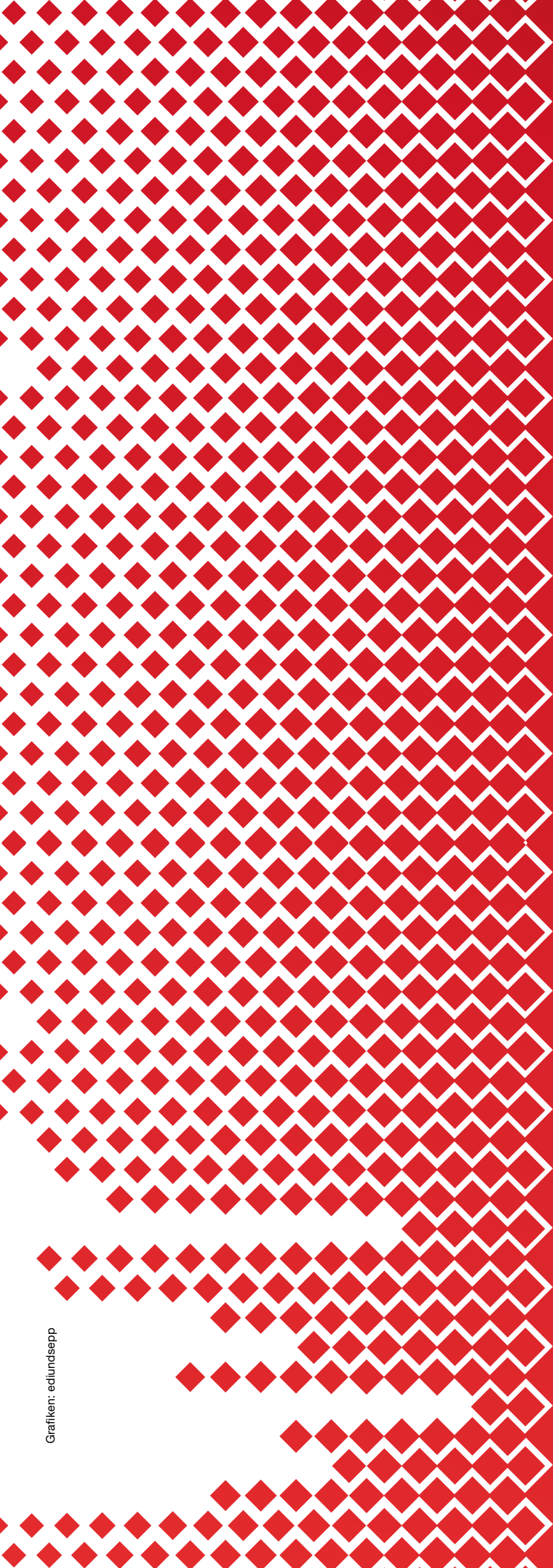
Können Sie kurz erläutern, worum es bei den Projekten mit Ihrer Beteiligung geht?

Im vom BMBF geförderten Subsahara-Forschungsnetzwerk „Cystinet Africa“ arbeiten wir gemeinsam mit meiner Kollegin Prof. Andrea Winkler an einem interdisziplinären Ansatz, um die parasitäre Schweinebandwurmerkrankung zu kontrollieren. Dabei nimmt dieser Ansatz Mensch, Tier und Umwelt im Sinne von „One Health“ in den Blick. In einem weiteren von der DFG geförderten Projekt im zentralafrikanischen Gabun erforscht unsere Arbeitsgruppe die immunologischen Auswirkungen der Wurminfektion bzw. Schistosomiasis während der Schwangerschaft beim Menschen. Wir konnten vorab in Tierversuchen zeigen, dass die Infektion während der Schwangerschaft die Nachkommen vor Allergien schützt. Es ist wichtig, die Mechanismen zu verstehen, weil dies Auswirkungen haben kann, wie erste Ergebnisse zeigen. Beispielsweise können Infektionen der Mütter sogar die Effektivität der Impfung von Kindern beeinflussen. Hier arbeiten deutsche und afrikanische Doktorandinnen Hand in Hand zusammen. Derzeit bauen wir mit TUM und internationalen Wissenschaftler am Center for Global Health ein Netzwerk zum Thema „Globale Frauengesundheit“ auf. Darin wird der Forschungsbereich „Immunität und Schwangerschaft“ eingebettet sein.

Interview von Eve Tsakiridou

Viren gegen Krebs

Viren existieren stets auf Kosten anderer Lebewesen. Oft haben sie es auf bestimmte Organe abgesehen: Das neue Corona-Virus zielt auf die Lunge, Tollwut aufs Gehirn und HIV auf das Immunsystem. Am Klinikum rechts der Isar will man die tödliche Potenz der Partikel gegen bösartige Tumore einsetzen. Ein Team um Dr. Jennifer E. Altomonte entwickelt Viren im Hinblick auf ihr optimales therapeutisches Potential in Krebszellen. Dabei rufen sie Immunzellen auf den Plan, die ihrerseits den Krebs eindämmen.



Grafiken: edlundepp

Link

www.med2.mri.tum.de/en/research/ag-altomonte.php

Fighting Cancer with Viruses

E

Harnessing viruses as a weapon against cancer? A fascinating idea – and one increasingly close to becoming reality. Private lecturer Dr. Jennifer E. Altomonte is making a decisive contribution to this at the TUM Klinikum rechts der Isar. Her team has genetically modified two oncolytic viruses (onco = tumor, lysis = degradation) and combined them to form a hybrid virus that multiplies rapidly in tumor cells – and only in tumor cells – and destroys them. The dying cells not only release thousands of copies of the viruses – that go on to destroy more cancer tissue – but also bring the body's own immune cells to the scene, which in turn begin to fight the tumor cells. The hybrid viruses have proven effective in cell cultures and preclinical animal models for tumor diseases and do not have toxic side effects. This removes the largest hurdles to subsequent steps. Researchers plan to further optimize the activation of immune responses, examine commercial production of hybrid viruses, and test the new virus therapy on human subjects. □

PD Dr. Jennifer E. Altomonte

Privatdozentin Dr. Jennifer E. Altomonte, Jahrgang 1976, studierte Mikrobiologie, Biochemie und Molekularbiologie an der Pennsylvania State University. 1999 zog sie zurück in ihre Geburtsstadt New York. Dort arbeitete sie zunächst am Institute for Gene and Cell Medicine der Mount Sinai School of Medicine an der Entwicklung viraler Vektoren zur Gentherapie von Stoffwechselstörungen. Vier Jahre später wechselte sie in ein anderes Labor innerhalb desselben Instituts, wo sie ihre Forschung über onkolytische Viren begann. Parallel dazu forschte sie am John Jay College of Criminal Justice an molekularen Methoden zur Ursachenabklärung des Sudden Infant Death-Syndroms und schloss dort 2006 mit dem Master of Science in forensischer Wissenschaft ab. 2006 wechselte sie ins Labor von Dr. Oliver Ebert am Klinikum rechts der Isar, promovierte an der TUM und übernahm 2016 die Laborleitung.



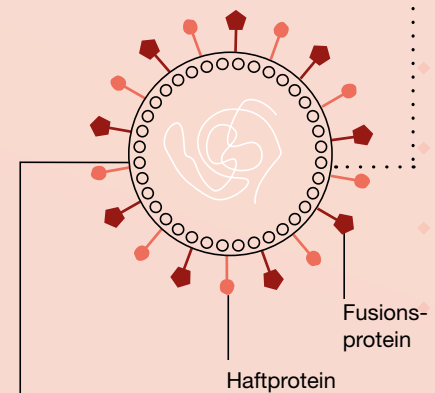
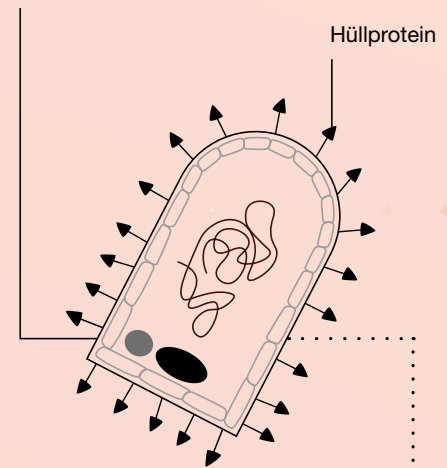


Viren als Waffe gegen Krebs? Die Idee klingt bestechend. Und sie ist nicht neu. Bereits anno 1904 beschrieb der amerikanische Medizinprofessor George Dock einen Leukämie-Patienten, dessen Leiden nach einer Infektion mit Kuhpocken zurückgegangen war. Wenig später kursierten Berichte von einer jungen Frau mit Gebärmutterhalskrebs, deren Zustand sich nach dem Kontakt mit Tollwutviren kurzzeitig gebessert hatte. „Schon spekulierten einige über das enorme therapeutische Potenzial von Viren. Doch erst seit etwa dreißig Jahren haben wir die nötigen Kenntnisse und wissenschaftlichen Instrumente, um praktikable Therapien zu entwickeln“, sagt Privatdozentin Dr. Jennifer Altomonte, die am Klinikum rechts der Isar an virusbasierten Krebstherapien forscht.

Weltweit arbeiten Forschungsgruppen daran, Virustherapien zu verbessern

Mittlerweile haben Biologen mehr als zwei Dutzend Viren identifiziert, die sich in Tumorzellen vermehren können und zum Tod der Zellen führen. Zu diesen onkolytischen Viren (onko = Geschwulst, lyse = Zerfall) gehören alte Bekannte wie die Erreger von Polio, Herpes und Windpocken – aber auch Spezies, die normalerweise keine Menschen befallen. In China ist seit 2003 ein verändertes Adenovirus zur Behandlung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich zugelassen. In Europa und in den USA wird seit 2015 ein abgewandeltes Herpesvirus zur Therapie spezieller Formen von Hautkrebs vermarktet. Weltweit arbeiten zahlreiche Forschungsgruppen daran, die Wirksamkeit und Sicherheit von Virustherapien zu verbessern. Jennifer Altomonte hat in den 16 Jahren, die sie der Entwicklung dieser neuartigen Biotherapie bislang gewidmet hat, entscheidende Fortschritte gemacht. Die gebürtige US-Amerikanerin setzt auf das vesikuläre Stomatitis-Virus (VSV) und das Newcastle Disease Virus (NDV). Beide sind für ihre onkolytische Wirkung bekannt. VSV befällt normalerweise Huftiere wie Ziegen und Rinder, NDV infiziert Vögel. Die Erreger verursachen keine Erkrankungen beim Menschen – und eben dies birgt einen enormen Vorteil für ihre medizinische Verwendung, erklärt die promovierte Mikrobiologin: „Das menschliche Immunsystem kommt normalerweise nicht in Kontakt mit VSV und NDV. Es hat also keine Erfahrung mit diesen Viren. Deshalb braucht es einige Zeit, um sie im Körper aufzuspüren und zu beseitigen. Und in dieser Zeit können die Viren zu den Tumorzellen vordringen und sie zerstören.“

VSV
Vesikuläres
Stomatitis-Virus



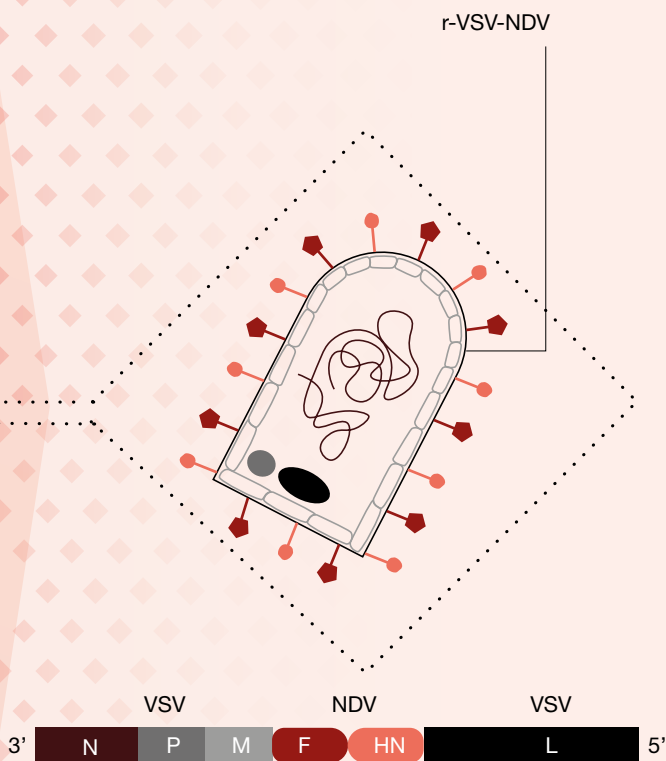
NDV
Newcastle Disease
Virus

Für die übrigen Organe stellen diese Viren keine Gefahr dar. Zwar dringen sie im menschlichen Körper auch in gesunde Zellen ein. Doch diese erkennen sie als Feinde und eliminieren sie binnen Stunden. Dieser Schutzmechanismus kommt bei der Verwandlung gesunder Zellen in Tumorzellen abhanden. Das erklärt, warum die Viren dort – und nur dort! – leichtes Spiel haben.

Ein Virus, das Tumorzellen tötet, aber Mensch und Umwelt nicht schadet

Prinzipiell gilt dies für alle Arten von Tumoren, auch wenn Altomontes Team sich derzeit auf Leberkrebs konzentriert. Das VSV kann sich in seinen Wirtszellen extrem schnell vervielfältigen und greift auf umliegende Tumorzellen über, um auch diese zu töten. Das NDV besitzt spezielle Haft- und Fusionsproteine, die infizierte Tumorzellen mit ihren Nachbarn verschmelzen lassen. Als onkolytische Viren eingesetzt arbeiten die zwei Erreger auf unterschiedliche Weise, aber beide sind für die Zerstörung des Tumorgewebes wirksam.

Allerdings sind diese vorteilhaften Eigenschaften verknüpft mit dem Risiko schwerwiegender Nebeneffekte: „Wir wissen, dass das VSV bei Mäusen und Ratten – und womöglich auch beim Menschen – toxische Nebenwirkungen im Gehirn und in der Leber hervorrufen kann, wenn es in hohen Dosen verabreicht wird. Das NDV ist zwar ungefährlich für Menschen, aber tödlich für Vögel. Es kann die Umwelt und die Geflügelindustrie ernsthaft gefährden. Deshalb haben wir ein Hybrid der beiden Viren entwickelt, das die guten Eigenschaften beider Spezies erhält, aber diese inakzeptablen Sicherheitsrisiken eliminiert“, so Altomonte. ▶



Das Beste von Beidem: Forscher haben die Eigenschaften zweier onkolytischer Viren kombiniert, um ein Hybridvirus zu erzeugen. Die Grundstruktur dieses chimären Virus stammt aus dem vesikulären Stomatitis-Virus (VSV). Das VSV-Hüllprotein (Pfeile) trägt zum Sicherheitsrisiko des VSV bei. Es wurde durch zwei vorteilhafte Proteine aus dem Newcastle Disease Virus (NDV) ersetzt. Das HN-Protein befähigt das Virus, sich an Krebszellen anzuhängen, während das F-Protein bewirkt, dass infizierte Tumorzellen mit benachbarten Zellen fusionieren. Das neu geschaffene Konstrukt rVSV-NDV besitzt im Vergleich zu den Elternviren verbesserte onkolytische Eigenschaften und schaltet gleichzeitig das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen für Mensch und Umwelt aus.

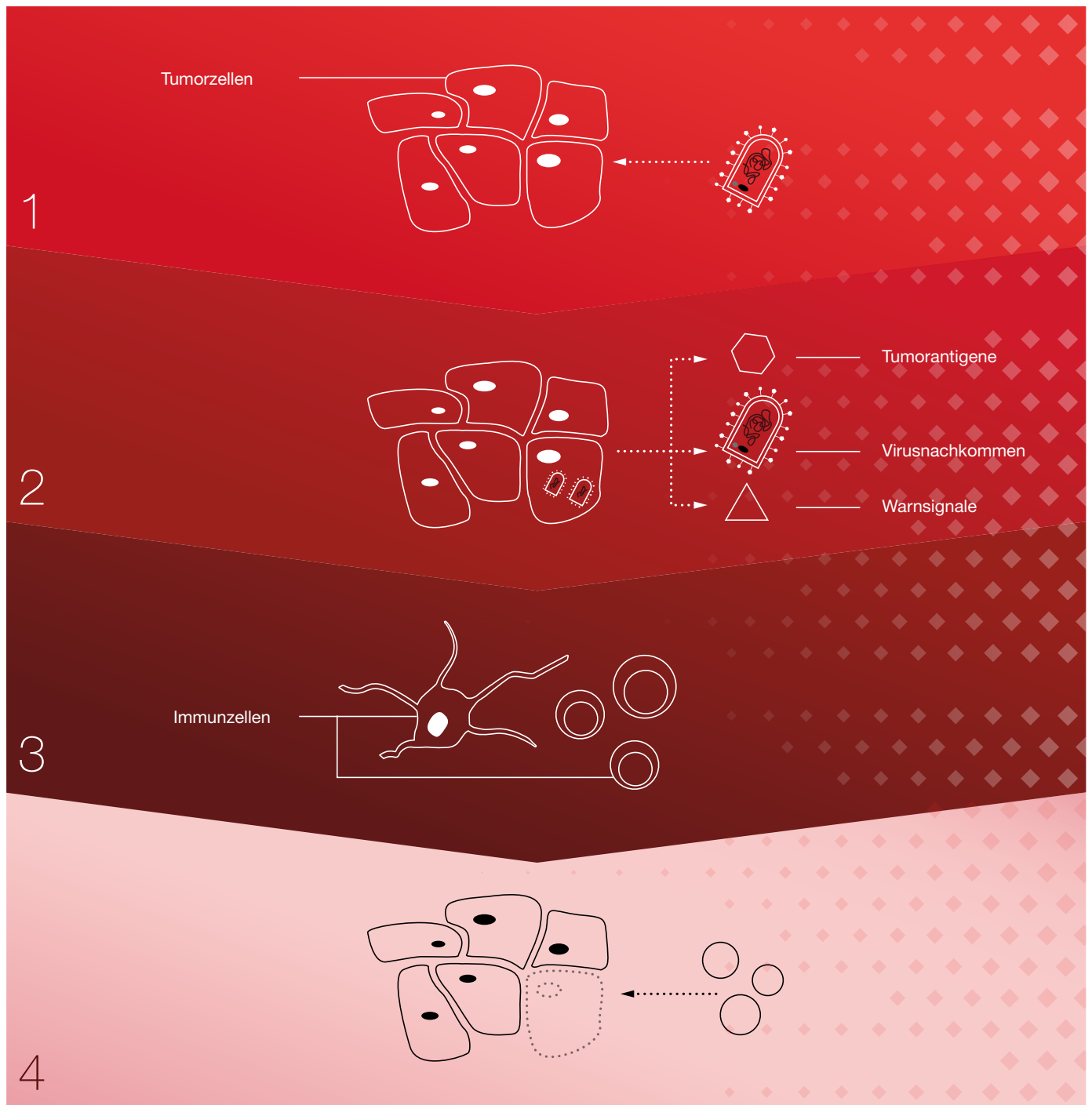


Herausgekommen ist ein Virenkonstrukt namens rVSV-NDV. In Zellkulturen und in Tiermodellen zeigte das Hybridvirus bereits Wirkung. Beeindruckende Ergebnisse erzielten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an präklinischen Tiermodellen mit Lebertumoren: Bei Mäusen, die mit den neuartigen Viren behandelt wurden, bildeten sich die bösartigen Geschwulste zurück und die Tiere überlebten im Durchschnitt doppelt so lange wie Kontrolltiere, die Placebos erhalten hatten. Besonders beeindruckend ist ein zusätzlicher Aspekt der Therapie, den Altomonte nun erstmals an Mäusen mit Hautkrebs nachweisen konnte: „Bei den meisten Tieren wurden selbst diejenigen Tumore kleiner oder wuchsen langsamer, die gar nicht direkt mit Viren infiziert worden waren. Wir können auch ausschließen, dass die Viren mit dem Blutstrom dorthin gelangt sind. Diese Tumor-Remission muss also vom körpereigenen Immunsystem in seinem Kampf gegen den Krebs vermittelt worden sein“, so die Wissenschaftlerin. ▶

„Erst seit etwa 30 Jahren haben wir die nötigen Kenntnisse und wissenschaftlichen Instrumente, um praktikable Therapien zu entwickeln.“

Jennifer Altomonte

◀ **Jennifer Altomonte und ihre Doktorandin Teresa Krabbe** möchten ein Biotech-Unternehmen gründen, um die neuartigen hybriden onkolytischen Viren weiterzuentwickeln und zu vermarkten. Im Herbst 2019 wurden sie mit dem m4 Award des Bayerischen Wirtschaftsministeriums sowie mit dem EXIST-Forschungstransfer des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWi) ausgezeichnet.

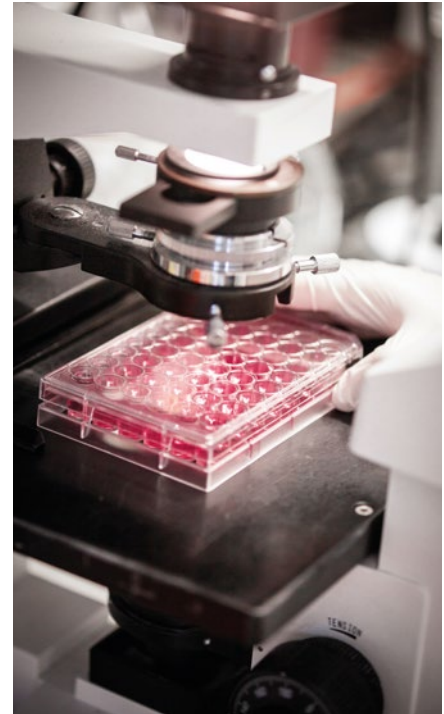


Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM); Bildquelle: Juli Eberle

Fusion mit dem Tumor: Onkolytische Viren infizieren gezielt Krebszellen (1) und vermehren sich darin. Die sterbenden Krebszellen (2) entlassen nicht nur tausende Kopien des Virus, welche weitere Krebszellen befallen, sondern auch Tumor-Antigene und chemische Signale, welche das körpereigene Immunsystem auf den Plan rufen. Dadurch werden spezifische Immunzellen aktiviert (3), die auch nicht infizierte Krebszellen erkennen und mithilfe von Zellgiften vernichten (4). Diese Immunantwort richtet sich sowohl gegen den Haupttumor, als auch gegen Metastasen – und bleibt auch dann bestehen, wenn die Virusinfektion abgeklungen ist.

„Wir hoffen, die Zulassung für unsere erste klinische Studie in den nächsten zwei Jahren zu erhalten.“

Jennifer Altomonte



Eine Forscherin bereitet eine Verdünnung onkolytischer Viren in Kochsalzlösung vor, um in Zellplatten gezüchtete Tumorzellen zu infizieren. Die Zellen werden unter dem Mikroskop untersucht, um Veränderungen in der Zellmorphologie als Reaktion auf eine Virusinfektion festzustellen.

Ein Biotech-Unternehmen ist in Planung

Die Mobilisierung spezifischer Immunzellen ist Teil des Therapiekonzepts. Dabei nutzt man ein Phänomen, das mit der Virusinfektion einhergeht: Wenn sich die Erreger im Tumorgewebe vermehren und es zerstören, senden die sterbenden Zellen Warnsignale aus. Gleichzeitig moduliert die Virusinfektion bestimmte Mechanismen, die Krebszellen nutzen, um vom Immunsystem nicht entdeckt und beseitigt zu werden. Beide Effekte führen dazu, dass der Tumor quasi seine Tarnkappe verliert und für die Körperabwehr sichtbar wird. Prompt werden spezifische Immunzellen aktiviert, die Tumorzellen attackieren, und zwar auch jene, die von der Virusinfektion weiter entfernt sind. Dieser therapeutisch äußerst günstige Folgeeffekt der Virusinfektion zeigte sich in beeindruckender Weise auch bei Altomontes Studien: „Wir haben einige Langzeitüberlebende, bei denen keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Überdies bilden sich keine neuen Tumore, wenn wir diesen Tieren erneut Krebszellen verabreichen. Der immunologische Schutz wirkt also selbst dann noch, wenn die onkolytischen Viren längst aus dem Körper verschwunden sind“, betont die Biologin.

Auch hinsichtlich der Sicherheit ist die Wahl-Münchenerin zufrieden mit den Studienergebnissen: Selbst sehr hohe Dosen der kreierte Viren führten bei gesunden Mäusen zu keinen erkennbaren toxischen Effekten. Damit sind die wichtigsten Hürden genommen, um diesen therapeutischen Ansatz in die klinische Anwendung zu überführen: Eine Reihe von Projekten läuft bereits oder ist in Planung. Dazu gehören die Entwicklung neuer Strategien, um die Immunantwort noch stärker zu aktivieren, sowie die großtechnische kommerzielle Produktion der hybriden Viren und schließlich die Erprobung der neuen Virustherapie am Menschen. Alle diese Vorhaben kosten viel Geld. Doch weil sie alle sehr vielversprechend und klug geplant sind, werden sie aus mehreren Quellen mit insgesamt rund drei Millionen Euro gefördert. Im Herbst 2019 wurden Jennifer Altomonte und ihre Doktorandin Teresa Krabbe mit dem m4 Award des Bayerischen Wirtschaftsministeriums sowie mit dem EXIST-Forschungstransfer des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie ausgezeichnet. Die mit insgesamt 1,5 Millionen Euro dotierten Preise sollen die Gründung eines geplanten Biotech-Unternehmens na-

mens FUSIX ermöglichen, das die neuartigen hybriden onkolytischen Viren entwickeln und am Ende auch vermarkten soll. „Wir hoffen, dass wir innerhalb der nächsten zwei Jahre unser Etappenziel erreichen: die Zulassung für eine erste klinische Studie“, so Altomonte.

Besonders hohe Erwartungen ruhen auf einem Projekt namens ONCO-VAX, das von 2020 an fünf Jahre lang vom Europäischen Forschungsrat in Form eines Starting Grant gefördert wird. Es zielt auf die Entwicklung eines Impfstoffes ab. Er soll die nach einer Virusinfektion in Gang gesetzte Immunantwort verstärken und einen langfristigen Schutz gegen Tumorzellen bieten. Vorstellbar ist folgendes Szenario: Zuerst entnimmt man aus dem Tumor eines bestimmten Patienten via Biopsie Krebszellen und züchtet sie in der Kulturschale. Sodann infiziert man diese Tumorzellen mit rVSV-NDV, auf dass sie sterben und

dabei ihre Tumorantigene preisgeben. Damit konfrontiert man spezielle Immunzellen aus dem Blut desselben Krebspatienten, die dann aktiviert werden und die spezifischen Antigene dieser Tumorzellen genau identifizieren können. Die derart aktivierten Immunzellen werden dem Patienten als Impfstoff verabreicht und versprechen einen wirksamen und langanhaltenden Immunschutz gegen den Tumor selbst und seine Metastasen.

Eine kühne Vision. Ob und wann sie sich erfüllen wird? Jennifer Altomonte bleibt realistisch: „Selbst wenn wir mit dieser Therapie nur einige Patienten erreichen und das Fortschreiten ihrer Krebserkrankung verzögern könnten, so wäre dies ein Gewinn von Lebenszeit. Und zwar ohne die meist quälenden Nebenwirkungen der heute verfügbaren Therapien.“

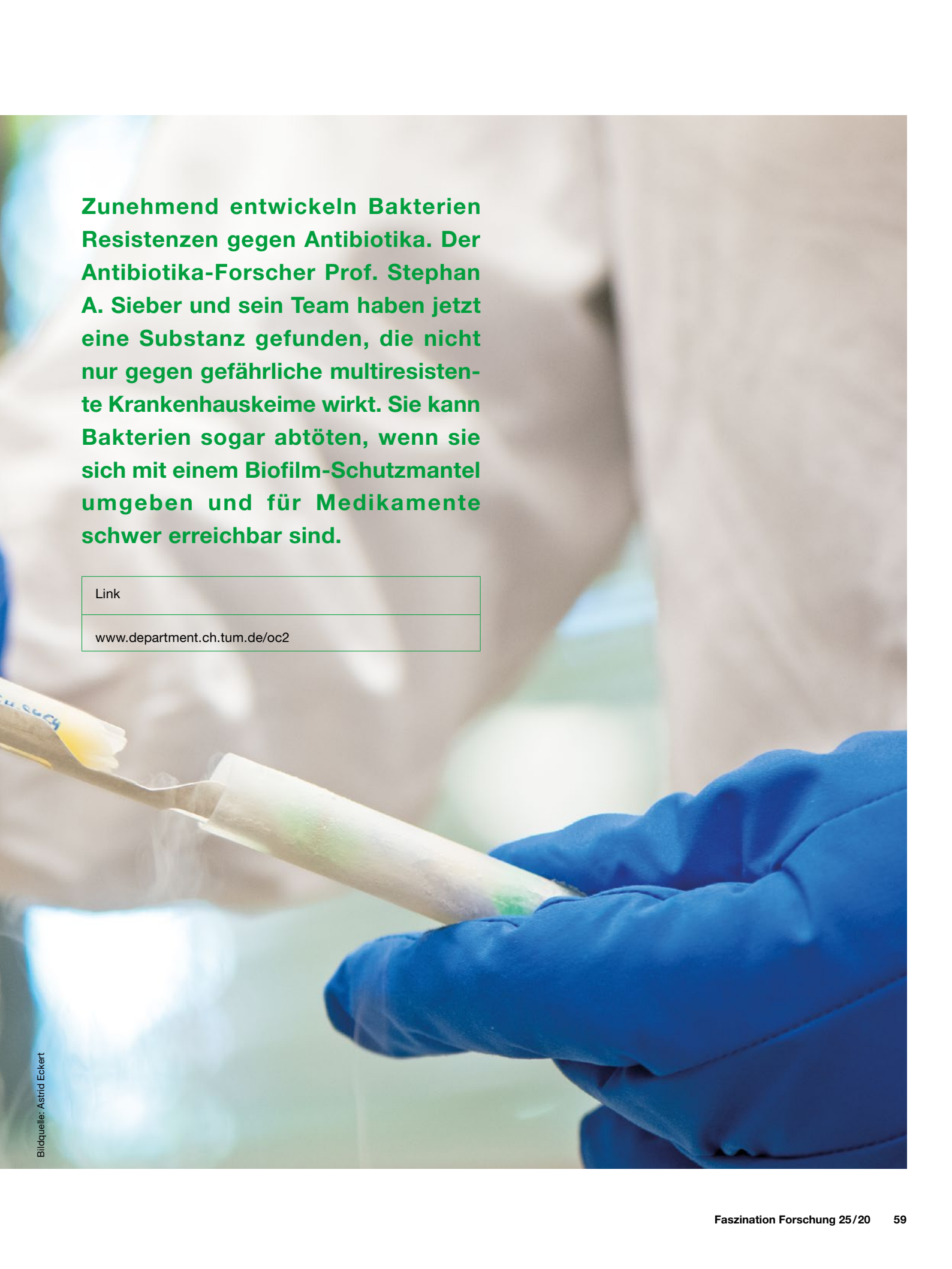


Monika Offenberger





Krankenhauskeime im Klammergriff



Zunehmend entwickeln Bakterien Resistenzen gegen Antibiotika. Der Antibiotika-Forscher Prof. Stephan A. Sieber und sein Team haben jetzt eine Substanz gefunden, die nicht nur gegen gefährliche multiresistente Krankenhauskeime wirkt. Sie kann Bakterien sogar abtöten, wenn sie sich mit einem Biofilm-Schutzmantel umgeben und für Medikamente schwer erreichbar sind.

Link

www.department.ch.tum.de/oc2

Short version

Fighting superbugs with super drugs



Infectious bacterial diseases are treatable today thanks to the discovery of antibiotics around 100 years ago. Antibiotics are tolerable, cost efficient and effective. For many years, they were widely prescribed and used liberally in animal husbandry. However, since the late 1990s, a growing problem has become apparent: Multi-resistant germs endemic in hospitals that represent a life-threatening danger to vulnerable patients. Hardly any effective antibiotics exist to counter them. Prof. Stephan Sieber, holder of the Chair of Organic Chemistry II at TUM, discovered PK150 – a substance effective against multi-resistant bacteria. PK150 is effective because it attacks bacteria on two fronts: First, it instigates the uncontrolled release of certain proteins that essentially cause the bacterium to break itself down; second, it disrupts the bacterium's energy supply. Consequently, PK150 is also capable of killing off "persistent" bacteria in an idle state, even when they have also surrounded themselves with a protective biofilm layer. The next step will involve developing PK150 into a drug.

□

„Die Entwicklungspipeline für Antibiotika weltweit ist recht übersichtlich.“

Stephan A. Sieber

Klaus M. schien großes Glück gehabt zu haben, als er bei einem Routinecheck von seinem Herzleiden erfuhr. Der Endfünfziger war schlank und sportlich, das Herzleiden hätte niemand bei ihm vermutet. Es wurde rechtzeitig erkannt und erfolgreich operiert. Ein halbes Jahr später war Klaus M. tot. Krankenhauskeime hatten ihn infiziert, multiresistente Bakterien, die auf keines der verabreichten Antibiotika ansprachen. Ohne die Unterstützung dieser Medikamente hatte sein Körper, der durch die OP geschwächt war, der Infektion nichts entgegenzusetzen.

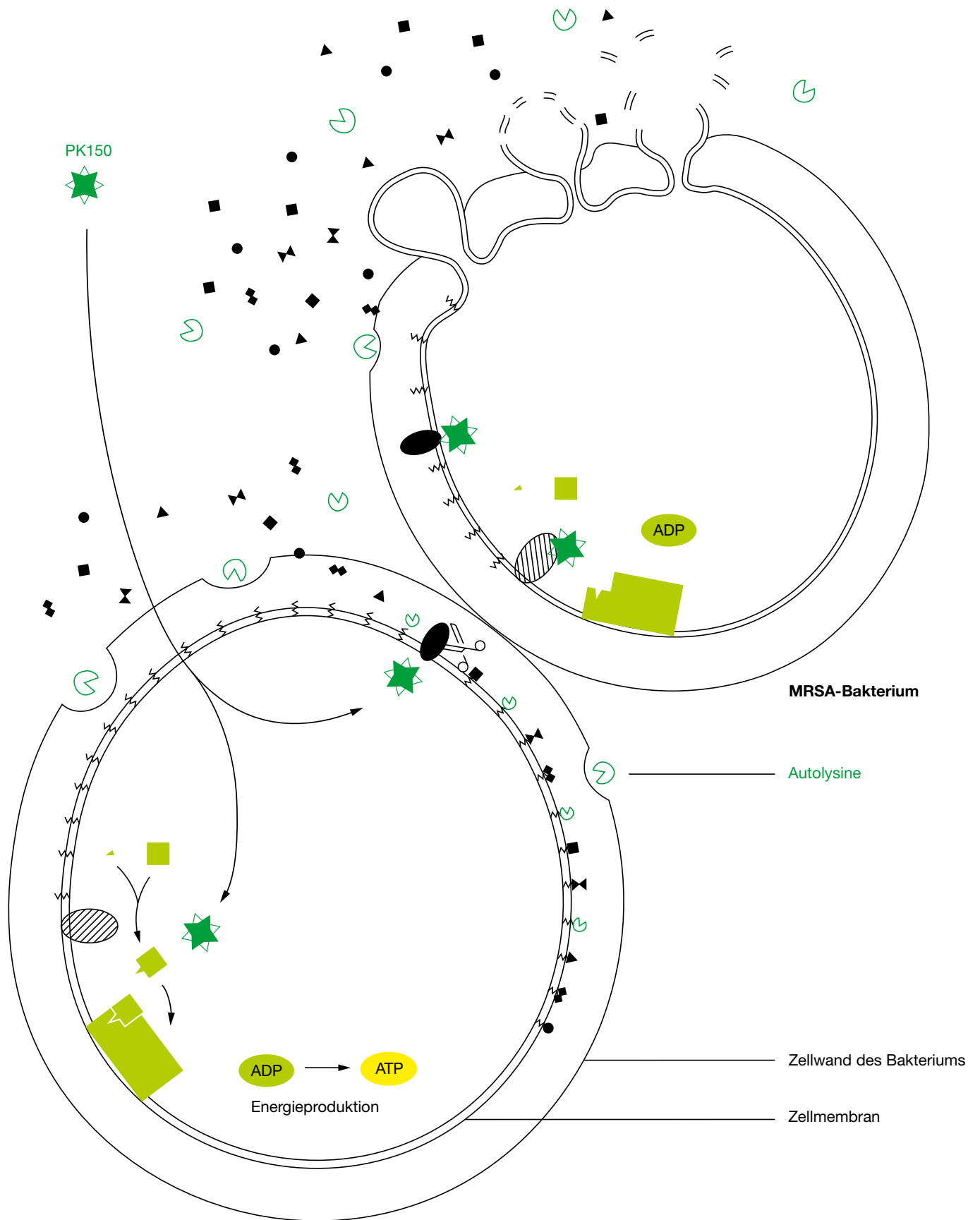
Dass jemand in der westlichen Welt an bakteriellen Infektionen stirbt, ist heutzutage selten. Einst gefürchtete Krankheiten wie Pest, Cholera und Fleckfieber, die in früheren Jahrhunderten ganze Landstriche entvölkerten, treten in Deutschland nicht mehr auf. Zwei Drittel der rund 1 Million Menschen, die jährlich in Deutschland sterben, erliegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs. 2018 waren nur rund 0,1 Prozent der Sterbefälle auf (meldepflichtige) bakterielle Infektionskrankheiten zurückzuführen.

Die Gründe liegen in unseren hohen Hygienestandards und der guten medizinischen Versorgung, gegen einige Erreger kann man impfen. Vor allem aber gibt es viele effektive und gut verträgliche Antibiotika.

Antibiotikaresistenzen bedrohen die Weltgesundheit

Seit Alexander Fleming 1928 das Penicillin entdeckte, haben die Antibiotika einen wahren Siegeszug gegen bakterielle Erkrankungen gehalten. Heute sind rund 80 verschiedene Klassen an Antibiotika zugelassen, die meisten von ihnen wurden in den „goldenen Jahren“ der Antibiotika-Forschung von 1940 bis 1970 entwickelt. Antibiotika galten als „Wundermittel“ und wurden oft verschrieben. Auch in der landwirtschaftlichen Tierhaltung und Tiermast wurden Antibiotika breit eingesetzt.

Doch seit Ende der 1990er-Jahre zeigen sich die Schattenseiten: Bakterien entwickeln zunehmend Resistenzen, einzelne Bakterienstämme sogar gegen mehrere Substanzklassen gleichzeitig: Multiresistente Keime entstehen, ▶



PK150 blockiert im Bakterium zwei wichtige Mechanismen gleichzeitig. Es bindet an zwei Enzyme in der Bakterienzelle. Das eine Enzym (schwarz) setzt in der Folge Proteine frei. Darunter sind auch Autolysine, das sind Proteine, die die Zellwand auflösen. Das andere Enzym (gestrichelt), das an PK150 bindet, ist für die Energiegewinnung im Bakterium wichtig. PK150 tötet das Bakterium, indem es seine Energieversorgung blockiert und die Zellwand der Bakterienzelle platzen lässt.

die in Krankenhäusern heimisch werden. Medien sprechen von „Superkeimen“, die Weltgesundheitsorganisation WHO nennt Antibiotikaresistenzen eine der größten Bedrohungen für die Weltgesundheit. Sie veröffentlichte 2017 eine Liste mit den zwölf gefährlichsten resistenten Keimen und fordert Regierungen auf, Anreize für die Entwicklung von Medikamenten gegen diese Erreger zu setzen – zu wenig neuartige Antibiotika sind entwickelt worden, um mit der Resistenzbildung Schritt zu halten. Denn die Pharmariesen haben sich aus der Antibiotika-Entwicklung längst zurückgezogen und überlassen das Feld mittleren und kleinen Unternehmen. Neuentwicklungen kosten Milliarden und das Risiko ist hoch, dass Bakterien resistent werden, wenn die neuen Medikamente auf dem Markt sind. Antibiotika mit neuen Wirkweisen werden zudem erst eingesetzt, wenn gängige Mittel versagen, daher machen sie zunächst nur wenig Umsatz. Stephan Sieber, Antibiotika-Forscher und Professor für Organische Chemie an der TUM, hat kürzlich zusammen mit Kolleginnen und Kollegen eine Studie zur aktuellen Antibiotikaforschung verfasst: „Die Entwicklungspipeline für Antibiotika weltweit ist recht übersichtlich“, findet er. „Von den rund 50 Wirkstoffen, die derzeit in klinischen Phasen getestet werden, gibt es nur wenige echte Neuentwicklungen. Die meisten Kandidaten sind Abwandlungen klassischer Antibiotika, die nochmal etwas verbessert werden.“

Ein Krebsmedikament weist den Weg

Umso mehr freut es Sieber, dass er und sein Team in seinem Projekt „aBACTER“ einem Antibiotika-Kandidaten auf die Spur gekommen sind, der anders wirkt als die meisten Antibiotika. Diese klassischen Medikamente stören entweder die Neubildung der Bakterienzellwand die bakterielle Proteinherstellung oder die DNA-Verdopplung. Siebers Wirkstoff hingegen greift die Bakterien auf zwei Weisen an, von denen jede einzelne bereits tödlich wäre: Die Substanz bringt die Zellen dazu, selbst ihre Zellwand aufzulösen, und sie blockiert die Energiegewinnung. Die Forschungsgeschichte des aBACTER-Projekts beginnt vor gut fünf Jahren. Auf der Suche nach Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen stößt das Team um Sieber auf ein Medikament, das eigentlich gegen Krebs zugelassen ist, jedoch auch schwach antibiotische Eigenschaften hat. Um diese womöglich zu verbessern, stellen die Forscherinnen und Forscher der TUM eine Reihe von chemischen Varianten her und testen sie gegen multiresistente MRSA-Bakterien, gefährliche Krankenhauskeime.

Eine Variante ist ein Volltreffer. Das Molekül erhält den Namen PK150. Schon winzige Mengen reichen aus, um MRSA-Bakterien abzutöten. „Eine geringe Wirkkonzentration ist wichtig, damit der Stoff später im menschlichen Körper eine möglichst geringe Toxizität entfaltet“, erklärt Sieber.

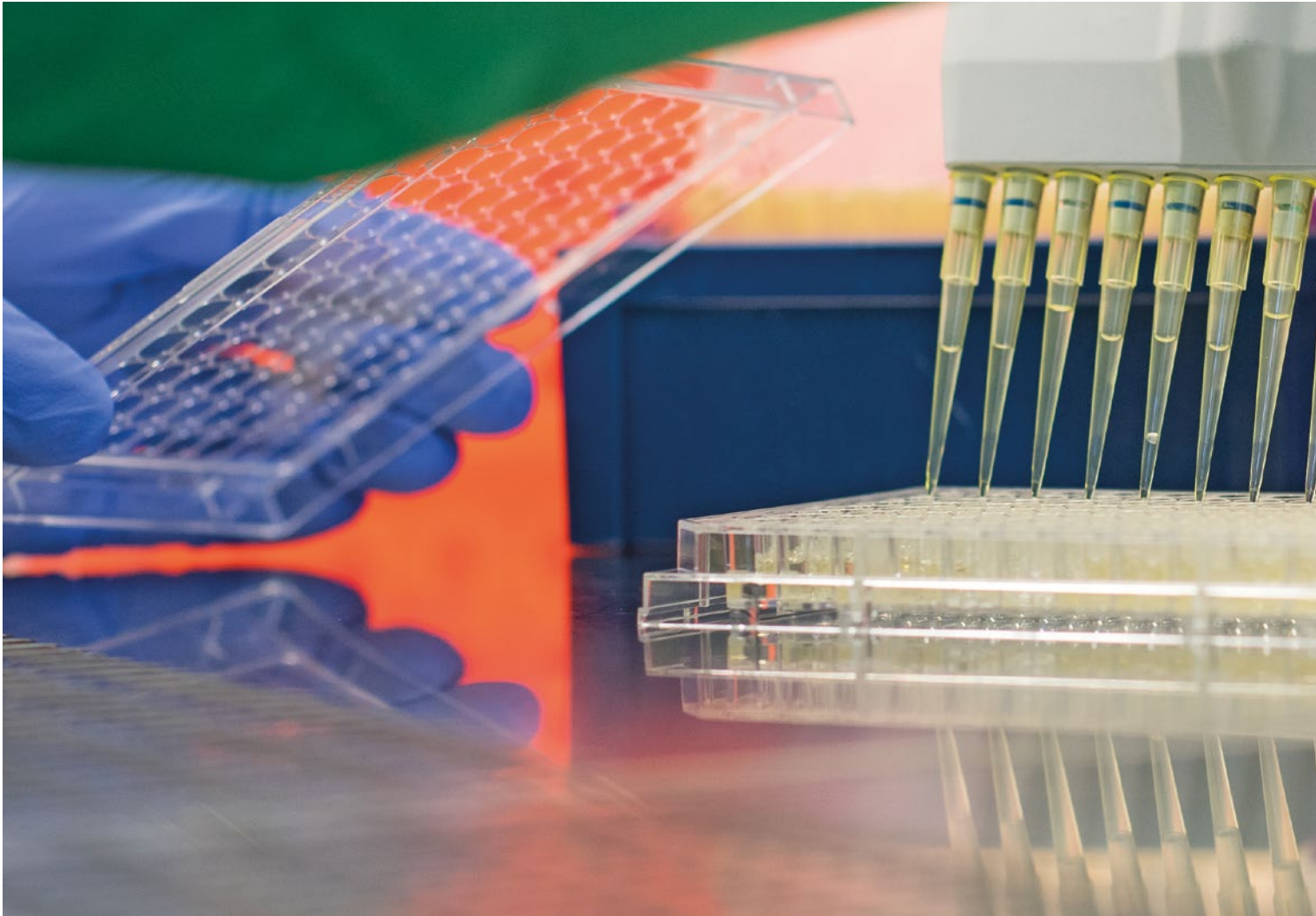
Doch können die Bakterien womöglich rasch unempfindlich gegen PK150 werden? Siebers Team gibt sich alle Mühe, Resistenzen gegen PK150 zu provozieren. Die Forscherinnen und Forscher setzen die MRSA-Bakterien über längere Zeit geringen Wirkstoffkonzentrationen aus, die nur einen Teil von ihnen abtöten. Die Überlebenden erhalten auf diese Weise die Möglichkeit, ihr Erbgut so zu verändern, dass ihnen das Antibiotikum nichts mehr anhaben kann. Meist brauchen die Bakterien dafür vier bis zehn Tage. ▶

Prof. Stephan A. Sieber

Stephan A. Sieber, Jahrgang 1976, ist Professor für Organische Chemie II an der TUM. Nach seiner Doktorarbeit in Marburg und Boston (Harvard) lernte der Chemiker als Postdoc im Scripps Research Institute, Kalifornien, die Technik der Target-Identifizierung kennen. Damit lässt sich in humanen Zellen nach Bindungspartnern von Krebswirkstoffen suchen. Als Emmy-Noether-Stipendiat an der LMU begann er, diese Technik auf Bakterien zu übertragen, um Wirkmechanismen von Antibiotika aufzuklären. 2009 wurde er an die TUM berufen, 2010 startete er AVIRU, ein Spin-off, das multiresistente Keime mit einer neuen Technik zu Leibe rückt. Sein Projekt aBACTER wird vom VIP+-Programm des Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert, 2019 gewann es den bayerischen m4 Award.



Bildquelle: Astrid Eckert

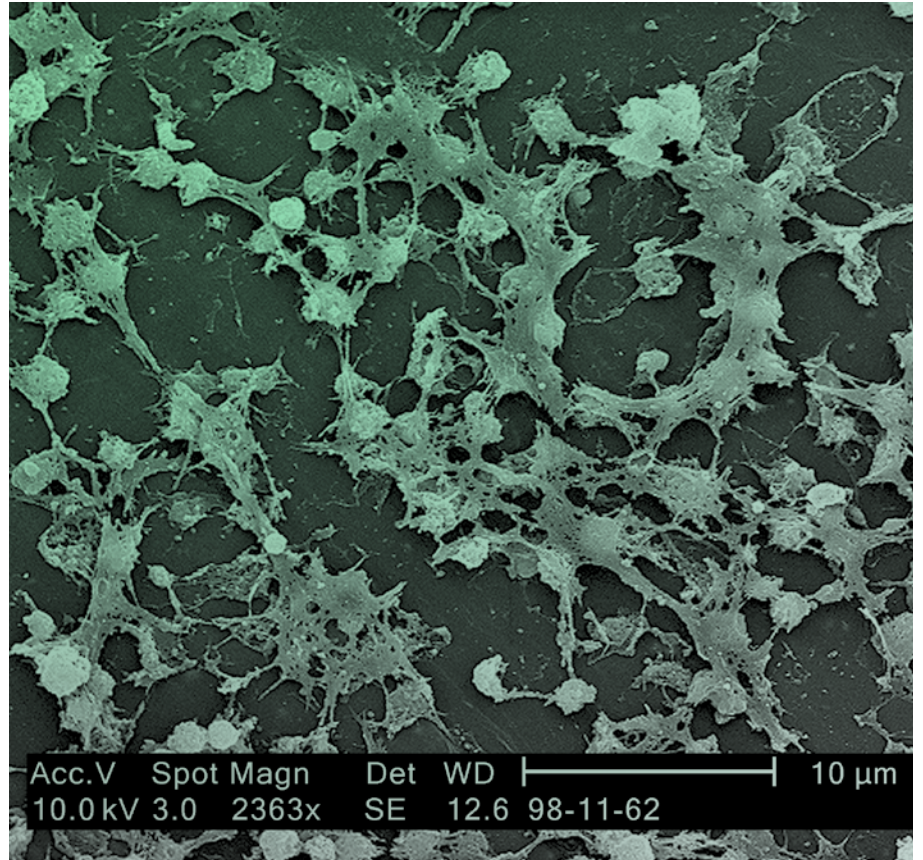


An PK150 scheitern sie jedoch auch noch nach einem Monat. Sieber freut sich: „Im Labor ist es uns nicht gelungen, die Bakterien resistent gegen PK150 zu bekommen. Noch nicht einmal, als wir über spezielle Substanzen die genetische Variantenbildung in Bakterien gefördert haben.“ Sieber und sein Team wollen nun genau wissen, wie PK150 wirkt. Sie finden heraus, dass PK150 an zwei Enzyme in der Bakterienzelle bindet. Das eine Enzym kontrolliert in den Bakterienzellen den Proteintransport. PK150 überaktiviert es, mit fatalen Folgen für das Bakterium: Unkontrolliert werden Proteine freigesetzt, darunter solche, die die Zellwand auflösen, sogenannte Autolysine (deutsch: „Selbstaflöser“). Normalerweise benötigt das Bakterium Autolysine lediglich sehr fein dosiert während der Zellteilung. Jetzt aber durchlöchern sie die Bakterienzellwand geradezu.

Das andere Enzym, an das PK150 bindet, nutzt das Bakterium für den Energiestoffwechsel. PK150 blockiert es, schon das alleine brächte dem Bakterium den Tod. „Weil PK150 zwei wichtige Mechanismen gleichzeitig blockiert, ist es wohl so schwierig für das Bakterium, gegen PK150 resistent zu werden“, vermutet Sieber.

Tests an vielen resistenten Keimen

Der nächste Schritt führt die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der TUM in den Harz, nach Wernigerode ins Nationale Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken des Robert Koch-Instituts. Dort werden resistente Keime aus ganz Deutschland gesammelt, und dort zeigt PK150, dass es nicht nur gegen MRSA-Bakterien, sondern auch gegen eine Menge weiterer gefährlicher Bakterien wirkt.



Rasterelektronenmikroskopisches (REM) Bild von Staphylococcus aureus-Bakterien, die an der Innenfläche (Lumen) eines Dauerkatheters gefunden wurden. Die klebrig aussehende Substanz zwischen den runden Bakterien wird als Biofilm bezeichnet. Die Bakterien sondern diese Substanz ab, um sich vor Angriffen durch antimikrobielle Mittel wie Antibiotika zu schützen.

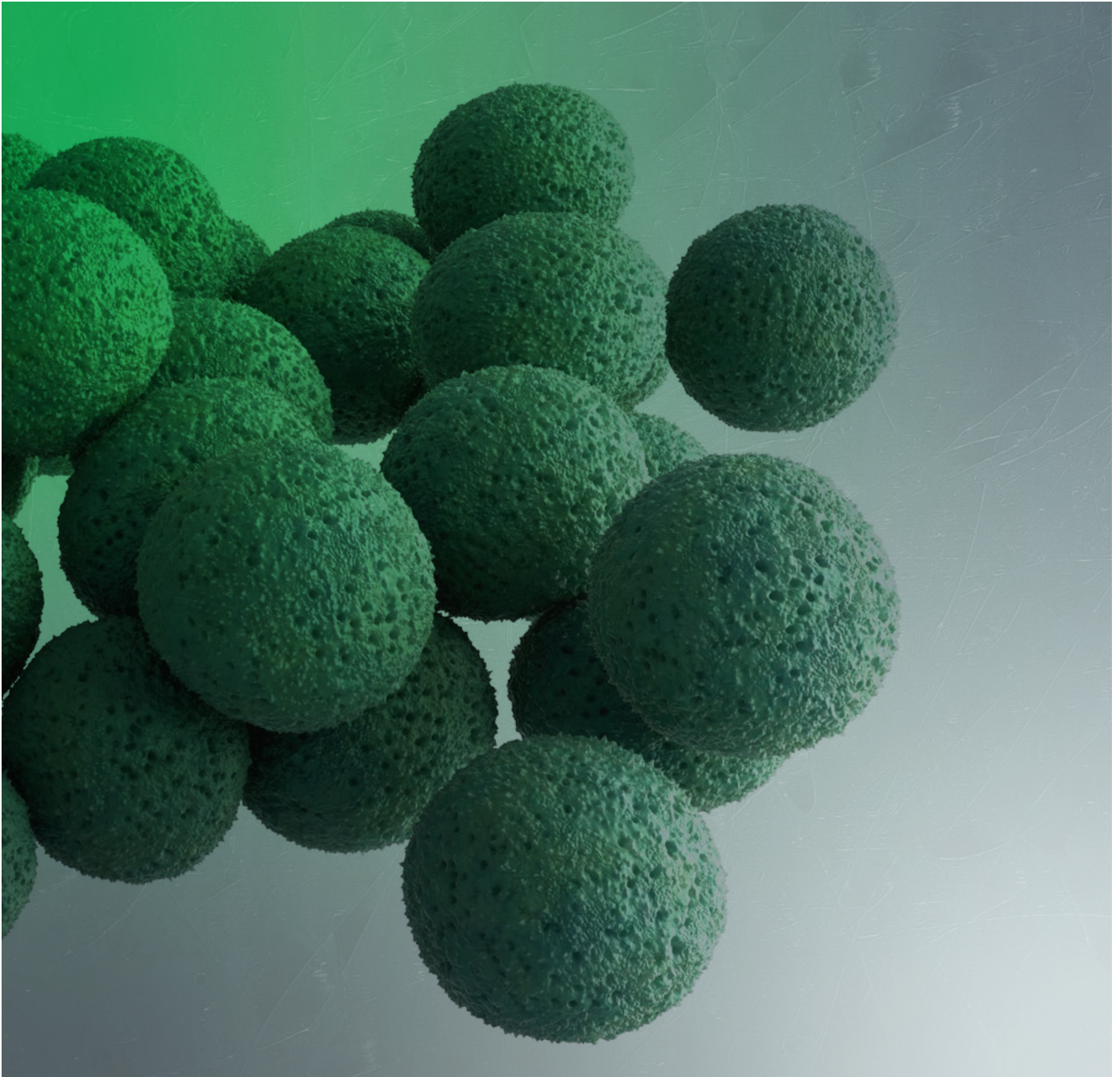
Außerdem kann PK150 durch seine neuartige Wirkungsweise auch solche Bakterien erwischen, an denen andere Antibiotika scheitern. Denn Bakterien tolerieren zuweilen Antibiotika, indem sie sich „totstellen“: Sie verfallen in einen Ruhezustand, in dem sie sich kaum noch teilen und nur noch einen minimalen Stoffwechsel haben. In diesem Ruhezustand werden sie Persister genannt. Weil viele Antibiotika auf den Teilungsmechanismus oder einen aktiven Stoffwechsel zielen, sind Persister vor ihnen sicher. Gruppen von Persister-Bakterien umgeben sich teilweise auch mit einem zähen Schleim, einem schützenden Biofilm. Auf einer künstlichen Hüfte oder einem Katheter im menschlichen Körper sind sie so vor dem Immunsystem und auch vor vielen Antibiotika sicher, können aber zum Ausgangspunkt schwerer Infektionen werden. Siebers Team beobachtete, dass PK150 sowohl Persister töten als auch ►

Petrischale mit wachsenden Bakterien (links) und nicht wachsenden Bakterien (rechts), denen ein wichtiges Gen fehlt. Das Protein, das von diesem Gen kodiert wird, ist ein attraktives Angriffsziel für Antibiotika.



Bakterienkolonien (kleine Punkte) werden für anschließende Untersuchungen ausgewählt.





3D-Illustration von Staphylococcus-Bakterien

Biofilme auflösen kann. „Das ist wohl von allen Merkmalen dieser Substanz das spannendste“, meint Sieber, „denn ein Antibiotikum, das Biofilme dauerhaft auflösen kann, gibt es nicht auf dem Markt.“

In den kommenden Jahren soll PK150 zu einem Wirkstoff weiterentwickelt werden, der sich in klinischen Studien an Patienten bewähren soll. Die Forscher der TUM haben die bakteriell verursachte Herzinnenhautentzündung (infektiöse Endokarditis) im Visier, für deren Behandlung PK150

einmal zugelassen werden soll – Biofilme und Krankenhauskeime spielen bei dieser Krankheit eine große Rolle. Bis zu einer Zulassung als Medikament muss PK150 allerdings erst einmal zeigen, dass die Substanz auch im menschlichen Körper wirkt und gut verträglich ist. Dann aber könnten viele multiresistente Keime mit einer vollkommen neuen Antibiotika-Klasse bekämpft werden.

■ *Markus Bernards*

Turning enemies into allies

E

Phages to replace antibiotics: TUM spin-off Invitris has developed a new production process for bacteriophages that is faster and more cost-effective than other methods to date. These specialized viruses can be used to treat bacterial infections. □

Feinde zu Verbündeten gemacht

Ein Studierendenteam entwickelte ein neues Herstellungsverfahren für Bakteriophagen. Das sind hochspezialisierte Viren, die sich gegen multiresistente bakterielle Infektionen einsetzen lassen. Daraus entstand am Lehrstuhl für Biophysik der TUM das Spin-off Invitris. Ein erster Einsatz des Verfahrens scheint bald möglich. Auch die Unternehmensgründung ist geplant.

Ob in der Lunge, im Magen oder im Darm: Bakterien können überall im Körper Infektionen hervorrufen. Oft werden diese mit Antibiotika behandelt, allerdings werden Bakterien schnell dagegen immun. Eine potenzielle Alternative zu Antibiotika sind ganz bestimmte Virengruppen. Diese Bakteriophagen befallen und töten Bakterien, sind dabei aber für menschliche Zellen unschädlich. Als die natürlichen Feinde von Bakterien eignen sie sich also, um bakterielle Infektionen zu therapieren. Obwohl seit fast einem Jahrhundert bekannt, ist der Einsatz der Phagen-Therapie bislang limitiert. Der Grund: Es fehlen sichere und effiziente Herstellungsverfahren für therapeutische Bakteriophagen.

Dieser Herausforderung nahm sich 2018 ein studentisches Team der TUM und der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) an. Anlass war der internationale Wettbewerb für Studierende der Synthetischen Biologie namens iGEM (international Genetically Engineered Machine Competition), an dem Studierende der TUM und der LMU in Kooperation seit Jahren erfolgreich teilnehmen. 2018 fand sich ein 16-köpfiges Team aus verschiedenen Disziplinen wie der Molekularbiologie, der Biotechnologie, der Bioinformatik und der Elektrotechnik zusammen.

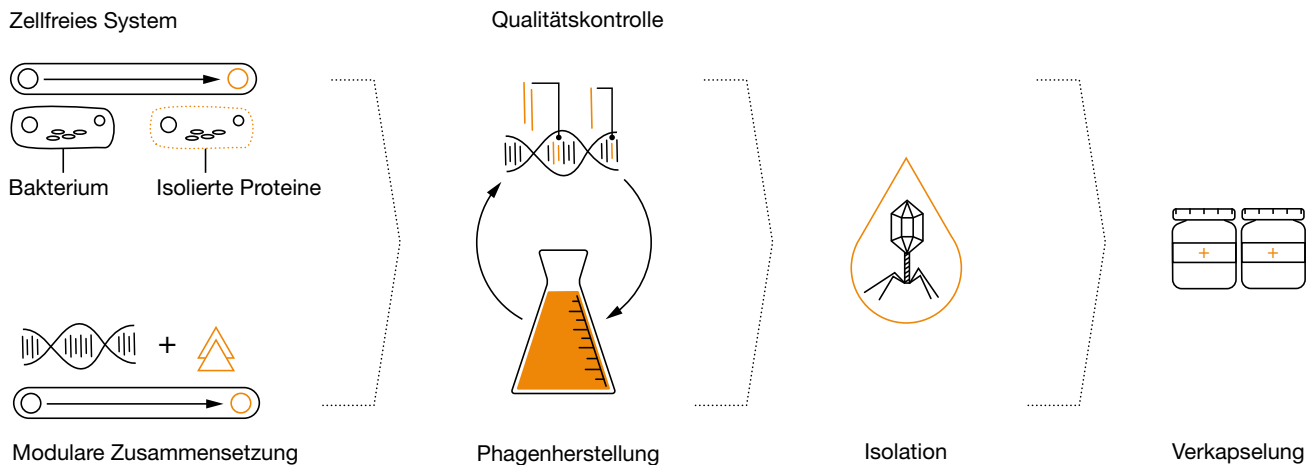
Die zellfreie Produktion von Phagen ist im Vergleich zu den bisherigen Verfahren schneller und reduziert den Aufwand im Labor. Dazu werden die Proteine zunächst aus nicht-pathogenen Bakterienzellen isoliert und die DNA der gewünschten Phage dazugegeben. Die Qualität oder Reinheit der Phagen-DNA wird kontrolliert, bevor die Phage isoliert und verkapselt wird.

Zellfreies Herstellungsverfahren überzeugt

Gemeinsam entwickelten sie die Idee für eine neue Produktion von Phagen. Zur Erklärung: Phagen benötigen für ihre Vermehrung eine Wirtszelle – also ein Bakterium. Bei den bisherigen Verfahren werden alle vom Bakterium ausgeschiedenen Krankheitserreger (Pathogene) entnommen und mit ihnen die Phagen produziert. Dies macht anschließend kosten- und zeitaufwändige Reinigungsmethoden mit hohen Sicherheitsstufen im Reinraum erforderlich. Das iGEM-Team dagegen setzte auf ein zellfreies System. Zunächst isolierten sie die Proteine aus nicht-pathogenen Bakterienzellen, die standardmäßig für die Herstellung von Proteinen und Phagen zuständig sind. Daraus produzierten sie ein Extrakt und gaben die DNA der gewünschten Phage dazu. Der große Vorteil: Bei diesem zellfreien Verfahren entfallen die aufwändigen Reinigungsmethoden und Phagen lassen sich so deutlich schneller und sicherer herstellen. Damit gewann das Team beim iGEM-Finale im Oktober 2018 in Boston unter 350 anderen Teams den zweiten Preis, neben anderen Auszeichnungen wie dem Best-Entrepreneurship-Projekt.

„Schätzungen zufolge werden 2050 zehn Millionen Menschen an einer Antibiotikaresistenz sterben. Dem können wir hoffentlich entgegenwirken.“

Franziska Winzig



Um das zellfreie Verfahren anschließend weiter voranzutreiben, entstand das Spin-off Invitris. Drei Studierende und ein Supervisor aus dem iGEM-Team sowie ein neu dazu gekommener promovierter Bioinformatiker/Betriebswirt sind nun dabei, das Verfahren kontinuierlich zu verbessern. Grundsätzlich lässt es sich bei allen Therapien bakterieller Infektionen einsetzen. „Da jede Phagensorte nur eine bestimmte Bakterienspezies befällt, lässt sich nach dem Invitris-Verfahren jede gewünschte Sorte zusammensetzen, typischerweise während einer Inkubationszeit von nur wenigen Stunden“, erklärt Franziska Winzig von Invitris, die im sechsten Semester Biologie studiert und ihre Bachelorarbeit über das Verfahren schreiben wird. „Schätzungen zufolge werden 2050 zehn Millionen Menschen an einer Antibiotikaresistenz sterben – mehr als alle Krebsverstorbenen zusammen. Dem können wir hoffentlich entgegenwirken“, freut sich Winzig.

Bald im Einsatz

Auch die Unternehmensgründung ist geplant, verrät sie. Um sich darauf vorzubereiten, nutzte das Team Förderungen der TUM und nahm beispielsweise 2019 am MedTech Bootcamp von UnternehmerTUM teil, das Gründende auf

die Inkubationsphase und die erste Finanzierung vorbereitet. Ziel ist es nun, das Verfahren so bald wie möglich auf den Markt zu bringen „Starten werden wir voraussichtlich in Belgien“, so Franziska Winzig. Dank einer 2018 beschlossenen sogenannten magistralen Präparation dürfen hier Phagen zur Therapie ohne vorherige klinische Studien eingesetzt werden, was derzeit auch in Deutschland geprüft wird. Das Invitris-Team ist nun dabei, sich für eine Zertifizierung zu bewerben. Kontakt hat es bereits zu einem belgischen Militärkrankenhaus: Hier könnte das zellfreie Verfahren für Phagen-Therapien gegen Wundinfektionen zum ersten Mal zum Einsatz kommen.



Gitta Rohling

Link
www.invitris.com

Autoren

Dr. Markus Bernards ist seit mehr als 20 Jahren als Wissenschaftsjournalist und Wissenschaftskommunikator tätig und lebt in Frankfurt am Main. Er studierte Molekularbiologie in Köln und arbeitete für einen medizinischen Fachverlag, ein Biotech-Unternehmen, eine Agentur für Wissenschaftskommunikation sowie für Forschungseinrichtungen und Universitäten einschließlich der TUM.

science-communications@netcologne.de

Claudia Doyle ist Wissenschaftsjournalistin und schreibt über Gesundheit, Infektionskrankheiten und Ökologie. Ihre Geschichten erscheinen in der Süddeutschen Zeitung, Spiegel und Spiegel+, in der Frankfurter Allgemeinen Sonntagszeitung und in vielen Zeitschriften und Radiosendern. Sie ist Absolventin der Deutschen Journalistenschule in München und besitzt einen Masterabschluss in Journalismus und einen Bachelor in Biochemie.

www.writingaboutscience.de

Dr. Klaus Manhart ist freier Autor für IT und Wissenschaft. Er studierte Logik und Wissenschaftsphilosophie und Sozialwissenschaften an der Universität München. Nach seiner Doktorarbeit arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an den Universitäten München und Leipzig auf den Gebieten Computersimulation, Spieltheorie und Künstliche Intelligenz. Seit 1999 ist er als freier Autor in München tätig.

www.klaus-manhart.de

Dr. Monika Offenberger hat an der LMU Biologie studiert. Sie promovierte über Brutssubstrate heimischer Drosophiliden an der LMU. Seit 30 Jahren schreibt sie als freie Wissenschaftsjournalistin für Tageszeitungen, Magazine, Buchverlage und Forschungseinrichtungen über Themen aus Umwelt, Naturschutz und Lebenswissenschaften.

monika.offenberger@mnet-mail.de

Gitta Rohling M.Sc., M.A., arbeitet unter der Marke Tech Talks als PR-Beraterin, Redakteurin und Texterin. Rund um Technologie, Wissenschaft und Innovation unterstützt sie Unternehmen und Organisationen bei ihrer gesamten Kommunikation.

www.tech-talks.de

Dr. Karoline Stürmer ist freie Autorin. Sie studierte Biologie in Regensburg und begann nach ihrer Doktorarbeit vor mehr als 20 Jahren für verschiedene Zeitungen, Zeitschriften und Forschungseinrichtungen zu schreiben. Ihre Hauptinteressengebiete sind medizinische Entdeckungen, angewandte Wissenschaften und die Auswirkungen des Klimawandels auf die Natur.

Dr. Eve Tsakiridou hat Biologie und Philosophie studiert und im Bereich Hirnforschung promoviert. Das journalistische Handwerkzeug hat sie bei der Westdeutschen Allgemeinen Zeitung gelernt. Sie arbeitet als Autorin und Podcasterin, u. a. mit den Schwerpunkten Technologie und Wissenschaft. Dabei interessiert sie vor allem, welche Auswirkungen technologische Fortschritte auf Mensch und Gesellschaft haben.



Impressum

Faszination Forschung

Das Wissenschaftsmagazin der Technischen Universität München, gefördert durch die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder

Herausgeber

Prof. Dr. Thomas F. Hofmann,
Präsident der Technischen Universität München

Redakteurinnen

Dr. Christine Rüth, Tina Heun-Ratte

Bildredakteurin

Andrea Klee

Übersetzung und Lektorat

Baker & Company, München

Gestaltung und Layout

ediundsepp Gestaltungsgesellschaft, München

Autoren in dieser Ausgabe

Andreas Battenberg (TUM), Dr. Markus Bernards, Claudia Doyle,
Dr. Klaus Manhart, Dr. Monika Offenberger, Gitta Rohling,
Dr. Karoline Stürmer, Dr. Eve Tsakiridou

V.i.S.d.P.

Fiorina Schulz

Fotografen

Kurt Bauer, Juli Eberle, Astrid Eckert, Magdalena Jooss,
Stefan Rumpf

Redaktionsanschrift

Technische Universität München
Corporate Communications Center
80290 München

Webseite

www.tum.de/faszination-forschung

E-Mail

faszination-forschung@zv.tum.de

Druck

Druckerei Joh. Walch GmbH & Co. KG, Augsburg

Auflage

63.500

ISSN: 1865-3022

Erscheinungsweise

Zweimal jährlich

Erscheinungsdatum für diese Ausgabe

August 2020

Titelgrafik

Christian Scheck, ediundsepp, turbosquid

Zum Sprachgebrauch

Nach Artikel 3 Abs. 2 des Grundgesetzes sind Frauen und Männer gleichberechtigt. Alle Personen- und Funktionsbezeichnungen im Magazin beziehen sich in gleicher Weise auf Frauen und Männer.

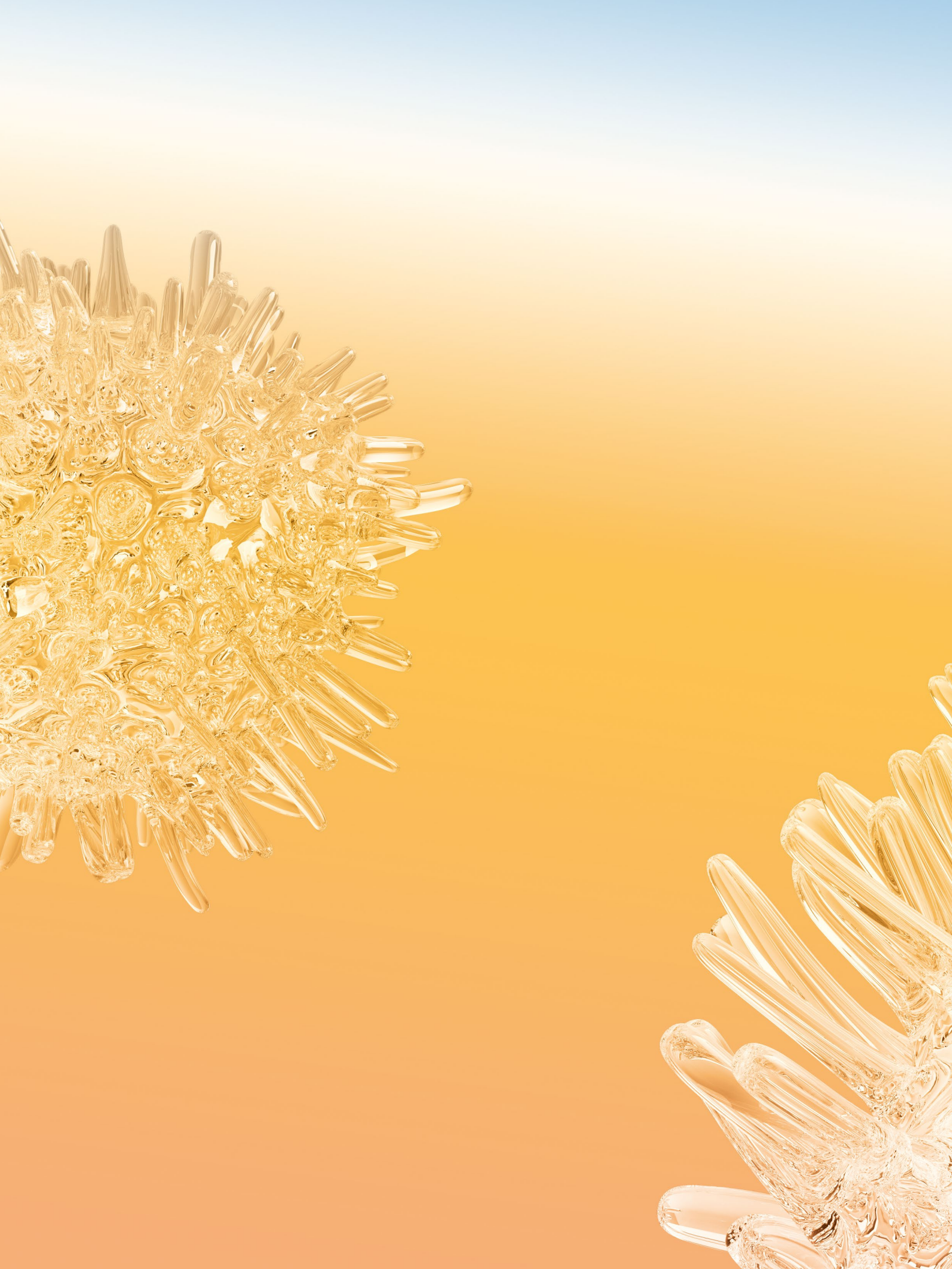


As builders of the future, we work all day to make your daily life better. **By thinking beyond chemistry.**

Whether it's biotechnology, physics or materials science – we connect disciplines, areas of expertise and perspectives to create sustainable solutions that add value in partnership with our customers. That means we play a leading role in our markets as well as in driving our industry's development. We are passionate about giving our customers' products outstanding properties. And that answers the question of why we exist: to make people's lives better day in, day out. **Leading beyond chemistry to improve life, today and tomorrow.**

.....
www.evonik.com

 **EVONIK**
Leading Beyond Chemistry



Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

Faszination Forschung 25 | 2020

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155

155