



Zellbasierte Gewebemodelle zum Testen von Wirkstoffen. (Bild: Knud Dobberke / Fraunhofer ISC)

Corona: Wirkstoffe im Schnelltest

Mit Gewebemodellen der menschlichen Atemwegs-Schleimhaut suchen Würzburger Forschungsgruppen nach Wirkstoffen gegen das neue Coronavirus.

Die durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte Pandemie schränkt das öffentliche Leben und die Wirtschaft in bisher ungekannter Weise ein. Entsprechend groß sind die weltweiten Forschungsanstrengungen, die Wissenslücken in Bezug auf den neuen Erreger zu füllen und wirksame Therapien zu entwickeln.

Daran wird auch in Würzburg gearbeitet: Hier wollen Forscher des Fraunhofer-Translationszentrums für Regenerative Therapien (TLZ-RT) gemeinsam mit dem Virologen Professor Jochen Bodem von der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg Wirkstoffe gegen das Virus identifizieren. Dafür setzen sie spezielle Gewebemodelle ein.

Organoide der Atemwegs-Schleimhaut im Einsatz

Eigentlich sehen die Gewebemodelle des TLZ-RT ganz unspektakulär aus: In transparenten Plastikplatten lagern Zellkulturträger in hellrosa Nährlösung.

Doch hinter dem nüchternen Aussehen verbirgt sich etwas, das die Entwicklung von Wirkstoffen und Arzneimitteln revolutionieren könnte. Auf den unscheinbaren Trägern werden nämlich ganze organotypische Gewebemodelle kultiviert – also nicht nur einzelne Zellen des Verdauungstraktes, sondern Darm-Organoiden, die alle wesentlichen Zellen der Darmschleimhaut enthalten. Oder nicht nur einzelne Zellen aus den Atemwegen, sondern ein Zellmodell der menschlichen Atemwegs-Schleimhaut, die das primäre Zielgewebe des Virus SARS-CoV-2 ist.

Schnelle Wirkstofftests mit Gewebemodellen

Aktuell untersucht das Fraunhofer-Team gemeinsam mit Bodems Arbeitsgruppe definierte Substanzen auf ihre Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2. „Wir analysieren, ob sich durch die

Zugabe bestimmter Substanzen die Vervielfältigung der Viren in den Gewebemodellen aufhalten lässt. Außerdem untersuchen wir, wie sich eine Infektion mit SARS-CoV-2 auf die Funktionalität – zum Beispiel auf die Barrierefunktion oder Schleimbildung – der Atemwegsmodelle auswirkt. Mit unseren Modellen der Atemwege erhalten wir somit ein umfassendes Bild über die wahrscheinlichen Prozesse, wie sie wohl auch nach einer Infektion im Menschen ablaufen würden“, so Projektleiterin Dr. Maria Steinke vom TLZ-RT. „Im ersten Schritt könnte es auch schon eine Hilfe sein, wenn wir Wirkstoffe finden, die die Viren schwächen und das körpereigene Immunsystem stärken und stabilisieren.“

An den Gewebemodellen können auch Wirkstoffe getestet werden, die bereits für andere Erkrankungen zugelassen sind. Dadurch hoffen die Forschungsgruppen, möglichst schnell Therapeutika gegen SARS-CoV-2 zu finden, weil die üblichen und notwendigen langwierigen Zulassungsverfahren für Medikamente abgekürzt werden könnten.

Forschungsansatz für spezifischen Frühwarntest

Ein weiterer Baustein zur Bekämpfung der Corona-Pandemie könnten Frühwarntests sein, die bereits in einem sehr frühen Stadium der Infektion zuverlässig auf SARS-CoV-2 reagieren.

„Hier könnte eventuell die Tatsache nützlich sein, dass Betroffene zu einem relativ frühen Infektionszeitpunkt häufig von Magen-Darm-Beschwerden berichten. Ob und wie das mit den Coronaviren zusammenhängt, ist noch unklar. Aber hier könnte man zum Beispiel unsere Modellsysteme für den Magen-Darm-Trakt anwenden, um das herauszufinden“, ergänzt PD Dr. Marco Metzger, Leiter des Fraunhofer TLZ-RT. Gegenwärtig habe man beim Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine Reihe von Projektanträgen mit Kooperationspartnern aus Würzburg und Leipzig gestellt, um diese Arbeiten weiter finanzieren zu können.

Zuverlässige Aussagen mit weniger Tierversuchen

Die Forschungsgruppen des TLZ-RT sind mit ihren menschlichen 3D-Gewebemodellen ganz weit vorne in der biomedizinischen Forschung.

„Diese zellbasierten Modelle setzen wir zum Beispiel ein, um Wirkstoffe, Arzneimittel oder auch Kosmetika für Forschung und Industrie zu testen. Dadurch werden deutlich weniger Tierversuche benötigt, und die Ergebnisse der Tests sind zuverlässiger auf den Menschen übertragbar, weil wir menschliche Zellen aus Zellbanken für die Testmodelle verwenden können“, erklärt Professor Gerhard Sextl, Leiter des Fraunhofer-Instituts für Silicatforschung ISC in Würzburg, zu dem das TLZ-RT seit 2017 gehört.

Besonders interessant sind die Modelle für die vorklinische Phase der Medikamentenentwicklung – wenn es darum geht, schnell und sicher die richtigen Wirkstoffe für die jeweilige Erkrankung identifizieren zu können. Hier möchte man gerne wegkommen von den bisher noch überwiegend verwendeten Tierversuchen oder den sehr vereinfachten 2D-Zellkultursystemen.

Kontakt

Marie-Luise Righi, Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC, Leitung PR und Kommunikation, T +49 931 4100-150, righi@isc.fraunhofer.de

Wie Chromosomen Gestalt annehmen

Christian Häring ist vom Europäischen Molekularbiologie-Labor in Heidelberg ans Biozentrum der Universität Würzburg gewechselt: Hier leitet der Chromosomen-Forscher den Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie II.

Das gesamte Erbgut des Menschen ist in 46 Chromosomen untergebracht. Diese stabförmigen Kleinststrukturen sind aber nicht immer in den Körperzellen zu erkennen. Sie bilden sich erst dann, wenn eine Zellteilung bevorsteht. Vorher sieht die menschliche DNA ganz anders aus – nämlich wie ein Wollknäuel, mit dem eine Katze gespielt hat.

Wie aus dem wirren Knäuel die klar strukturierten Chromosomen werden, dafür interessiert sich der Biochemiker Christian Häring. „Dieser Prozess heißt Chromosomenkondensation und hat eine Schlüsselfunktion im Zellzyklus“, sagt der Forscher. Nur wenn die Chromosomen sich ordentlich herausbilden, können sie bei der Zellteilung fehlerfrei auf die Tochterzellen verteilt werden.



Professor Christian Häring erforscht, welche molekularen Maschinen die Architektur der Chromosomen bestimmen. (Bild: privat)

Läuft bei der Aufteilung der Chromosomen etwas falsch, kann das gravierende Folgen haben. Viele Krebszellen etwa tragen nicht den korrekten Chromosomensatz. Auch spontane Fehlgeburten entstehen meistens, wenn es bei der Entstehung des Embryos zur fehlerhaften Verteilung von Chromosomen kommt.

Condensin als Architekt der Chromosomen

Christian Häring erforscht die molekularen Maschinen, die die dreidimensionale Architektur der Chromosomen organisieren. Ein zentraler Akteur bei diesem Prozess ist das Condensin. Dieser kompliziert gebaute Proteinkomplex hat sich im Lauf der Evolution kaum verändert. Er ist bei Amöben sehr ähnlich strukturiert wie bei Pilzen, Vögeln und Menschen.

Härings Forschungsteam hat unter anderem herausgefunden, dass Condensin die DNA wie eine große Ringstruktur umgibt und sich an ihr entlang bewegt: „Wir vermuten, dass das Condensin diese Motoraktivität nutzt, um die DNA-Stränge der ungeordneten Knäuelstruktur in große Schleifen zu legen, aus denen sich dann die Chromosomen formen.“

Wie diese molekularen Maschinen jedoch in einer geregelten Art und Weise funktionieren, ist noch weitgehend unbekannt. Ein grundlegender Einblick in diese Mechanismen wird jedoch unabdingbar sein um zu verstehen, wie die Aufteilung der Chromosomen so abläuft, wie Theodor Boveri sie vor über einem Jahrhundert in Würzburg erstmalig beschrieben hat.

Stark interdisziplinäre Forschungsarbeit

In den vergangenen zwölf Jahren hat Häring als Gruppenleiter am Europäischen Molekularbiologie-Labor EMBL in Heidelberg geforscht. Zum 1. April 2020 ist er einem Ruf an die Uni Würzburg gefolgt. Hier leitet er nun als Nachfolger von Professor Manfred Scharl den Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie II am Biozentrum.

An der Uni Würzburg will der neue Professor weiterhin stark interdisziplinär arbeiten, um die molekularen Maschinen, die die Genomarchitektur steuern, immer besser zu verstehen. „Wir kombinieren Ansätze aus der Biochemie, der molekularen Zellbiologie und der Strukturbiologie“, so der Wissenschaftler.

Werdegang des neuen Professors

Christian Häring, Jahrgang 1974, hat an der Universität Regensburg Biochemie studiert. Für seine Doktorarbeit, die er 2003 abschloss, ging er an die Universität Wien. Als Postdoc forschte er in Wien und Oxford; 2007 wechselte er dann als Gruppenleiter ans EMBL in Heidelberg. Dort war er in den Abteilungen für Gene Expression, Cell Biology and Biophysics sowie Structural and Computational Biology tätig.

Kontakt

Prof. Dr. Christian Häring, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie II, Biozentrum der Universität Würzburg, T +49 931 31-89247, christian.haering@uni-wuerzburg.de

Juristische Corona-Hilfe

Viele Unternehmen und Bürger in Bayern haben in der Coronakrise Fragen rechtlicher Art. Unterstützung bekommen sie von einem Team an der Juristischen Fakultät der Universität Würzburg. Das Motto: „Wir.Helfen.Bayern“.

„Wir helfen der bayerischen Wirtschaft, aber auch den bayerischen Arbeitnehmern und Bürgern, die rechtlichen Folgen der Corona-Krise möglichst umfassend zu identifizieren“, so Projektleiterin Inge Scherer. Mit dieser neuartigen Initiative möchten die Professorin und ihr Team Antworten auf häufig gestellte Fragen der bayerischen Unternehmen und der unmittelbar betroffenen Bürger liefern.

Die Betroffenen können ihre Fragen online einreichen. Die Projektmitarbeiter kategorisieren, priorisieren und beantworten die Fragen. Über das Onlineportal erhalten die Fragesteller praxisnahe Antworten und weiterführende Informationen zur Selbsthilfe.

Erste Antworten finden sich auf der frei zugänglichen Internetseite www.wir-helfen-bayern.de

Kann ich meine Mietzahlungen in der Corona-Krise einfach kommentarlos aussetzen? Wie lange muss man warten, wenn ein (Online)-Händler Ware als „sofort verfügbar“ kennzeichnet,

die Ware dann aber nicht geliefert wird? Das sind nur zwei Beispiele für Fragen, die auf der Internetseite beantwortet sind.

Erste Anfragen führten zu der Initiative

„Die ‚rechtliche Corona-Folgen-Beseitigung‘ als Forschungsfeld und die Initiative ‚Wir.Helfen. Bayern‘ sind innerhalb weniger Tage entstanden, nachdem die coronabedingten juristischen Fragen an meiner Professur erheblich zugenommen haben“, erklärt Inge Scherer.

Ihren Mitarbeitern bescheinigt Scherer, dass sie in der aktuellen Situation einen großartigen Beitrag leisten. „Die beteiligten Wissenschaftler und studentischen Hilfskräfte erbringen ihren Einsatz für die Initiative nicht in der regulären Dienstzeit an der Universität.“ Und sie arbeiten allesamt rein virtuell zusammen – ganz nach dem Motto #WirBleibenZuhause.

Große Erfahrung im Wissenstransfer

Die Jura-Professorin und ihr Team können im Rahmen der juristischen Hilfeleistung auf einen beinahe zehnjährigen Erfahrungsschatz zum rechtlichen Wissenstransfer für Unternehmen und zu Kooperationen zwischen Universität und außeruniversitärer beruflicher Praxis zurückgreifen.

„Damit hat die Professur vor allem im Hinblick auf kleine und mittlere Unternehmen einen sehr guten Einblick in die aktuelle Lage“, wie Scherer ausführt. „Mit unserer Initiative wollen wir aber noch einen Schritt weitergehen und unsere Expertise kurzfristig der gesamten bayerischen Wirtschaft und Gesellschaft zur Verfügung stellen“, so die Würzburger Juristin.

Rechtliche Corona-Folgen jetzt erkennen

Das Projekt will auch einen Beitrag dazu leisten, die akuten und die langfristigen negativen Auswirkungen der Corona-Pandemie zu minimieren oder zu vermeiden.

Als Beispiele nennt Projektinitiator Christian Lengl den Umgang mit Arbeitnehmern oder das Verhalten gegenüber Geschäftspartnern: „Spätestens in der Zeit nach den aktuellen, wirtschaftlichen Einschnitten sind die Unternehmen wieder auf engagierte Mitarbeiter angewiesen. Gleiches gilt für langjährige, vertrauensvolle Geschäftsbeziehungen und Lieferketten.“ Daher könnten kreative und sogar bisher juristisch noch nicht endgültig geklärte Lösungen in der Krise sinnvolle Grundlagen für Entscheidungen darstellen.

Aktuell enorme Informationslücken

Neue gesetzliche und juristische Regelungen sind ein Grund für Informationslücken sowohl bei Bürgern und Angestellten als auch bei Unternehmern. Inge Scherer sieht daneben auch einen allgemein veränderten Informations- und Kommunikationsfluss: „Vielen Betroffenen fehlt es an klassischen Ansprechpartnern.“ Durch die Corona-Auswirkungen seien Fachabteilungen in Unternehmen, aber auch Behörden und Verbände an der Belastungsgrenze. Andere Akteure wie Wirtschaftsrechtskanzleien und Steuerberater seien aktuell stark mit Einzelfallprüfungen eingedeckt oder selbst von personellen Engpässen betroffen.

Die Professur für Bürgerliches Recht und Zivilprozessrecht der Universität Würzburg sammelt weiterhin Fragen aus Gesellschaft und Wirtschaft. Wer rechtliche Fragen hat, soll sich nicht scheuen, sie dem Projektteam zu stellen. „Je mehr Fragestellungen eingehen, desto besser lässt sich der Bedarf an Handlungsempfehlungen ableiten. Helfen Sie mit, damit wir helfen können!“, so der Aufruf des Teams.

Kontakt

Prof. Dr. Inge Scherer, Institut für Bürgerliches Recht und Zivilprozessrecht, Juristische Fakultät, Universität Würzburg, T +49 931 31-82330, scherer@jura.uni-wuerzburg.de

Christian Lengl, Institut für Bürgerliches Recht und Zivilprozessrecht, Juristische Fakultät, Universität Würzburg, T +49 931 31-80037, ch.lengl@jura.uni-wuerzburg.de

Impuls für die Pilzforschung

Die Zellen von Pilzen können erstmals auch mit einer relativ einfachen mikroskopischen Methode analysiert werden. Forscher aus Würzburg und Cordoba stellen die Neuerung in der Zeitschrift „Frontiers in Microbiology“ vor.

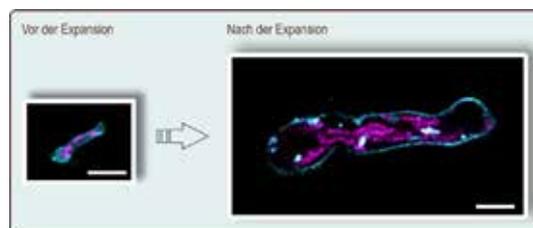
Pilze spielen für die Menschheit eine wichtige Rolle. Im Boden zerlegen sie abgestorbenes organisches Material, so dass es für Pflanzen als Nährstoff zugänglich wird. In industriellen biotechnologischen Anlagen produzieren Pilze täglich Unmengen von Chemikalien und Nahrungsmitteln. Außerdem stellen Pilze sehr komplexe Wirkstoffe her, die Potential für medizinische Anwendungen haben könnten.

Auf der anderen Seite gibt es Pilze, die Nutzpflanzen schädigen oder Menschen krankmachen. Infektionen mit dem Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* zum Beispiel können tödlich enden – vor allem Menschen mit stark geschwächtem Immunsystem, etwa nach einer Stammzell- oder einer Organtransplantation, sind davon betroffen.

Trotz dieser großen Bedeutung sind Pilze weit weniger gut erforscht als andere Organismen. „Für neue Erkenntnisse in der Pilzbiologie ist es auch nötig, dass möglichst viele Forscherinnen und Forscher Zugang zu modernsten analytischen Methoden erhalten“, sagt Dr. Ulrich Terpitz vom Biozentrum der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg.

Erfolgreich mit Expansionsmikroskopie

Eine solche Methode hat Terpitz' Team in Kollaboration mit drei weiteren Arbeitsgruppen entwickelt: Erstmals lassen sich nun auch Pilze mit Hilfe der Expansionsmikroskopie (ExM)



Bei der Expansionsmikroskopie wird das Präparat um mehr als das Vierfache vergrößert. Hier ist ein Keimschlauch von *Aspergillus fumigatus* vor und nach der Expansion zu sehen; der Maßstab entspricht zehn Mikrometern. Gefärbt wurden die Plasmamembran (türkis) und die Mitochondrien (pink). (Bild: Ulrich Terpitz / Universität Würzburg)

darstellen. Diese Methode macht zelluläre Strukturen mit einer Auflösung von unter 60 Nanometern sichtbar – und zwar mit einem konventionellen konfokalen Fluoreszenzmikroskop.

„Das ist zwar weniger als mit hochtechnisierten supraauflösenden Fluoreszenzmikroskopen erreicht werden kann, jedoch ist der Zugang zu solchen Anlagen insbesondere für Pilzforscher häufig eingeschränkt. Dagegen sind Standard-Fluoreszenzmikroskope weit verbreitet, und die Expansionsmikroskopie kann in jedem biologischen Labor durchgeführt werden“, sagt Terpitz.

An der Entwicklung mitgewirkt haben die JMU-Arbeitsgruppen von Professor Markus Sauer (Biozentrum) und Dr. Johannes Wagener (Institut für Hygiene und Mikrobiologie) sowie die Gruppe „Molecular Genetics of Fungal Pathogenicity“ um Professor Antonio Di Pietro von der Universität Cordoba in Spanien.

Methode bei drei Pilzarten angewendet

Die Vorgehensweise bei der ExM ist laut Terpitz recht einfach: Die gefärbte Pilzprobe wird in ein Polyacrylamid-Hydrogel eingebettet und die fluoreszierenden Farbstoffe im Hydrogel verankert. Nach der Zugabe von Wasser dehnt sich das Polymer wie ein Gummibärchen im Wasserglas aus. Dabei expandiert es auch die fluoreszierenden Farbstoffe in gleichmäßiger Weise.

Zuvor ist allerdings ein Problem zu lösen: Pilze besitzen eine Zellwand, die vor der Expansion entfernt werden muss. Die Forscher verwenden dafür zellwandauflösende Enzyme. „Das Ergebnis ist ein leicht zu handhabendes Protokoll für die ExM von Pilzen, das für verschiedene Pilzspezies einschließlich des klinisch relevanten *Aspergillus fumigatus* anwendbar ist“, so Terpitz. Die Forscher wandten ihre Methode auch auf die Erreger des Maisbeulenbrands (*Ustilago*) und der Tomatenwelke (*Fusarium oxysporum*) an.

Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

Erarbeitet wurden diese Ergebnisse im Rahmen des transregionalen Sonderforschungsbereichs 124 FungiNet (Jena/Würzburg), der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wird. Als nächstes wollen die JMU-Forscher die Reaktion des Immunsystems auf eindringende Pilze mit der Expansionsmikroskopie darstellen. Dazu bringen sie in Zellkulturen Pilze mit Immunzellen in Kontakt.

Publikation

Götz, R., Panzer, S., Trinks, N., Eilts, J., Wagener, J., Turra, D., Di Pietro, A., Sauer, M., and Terpitz, U.; *Expansion microscopy for cell biology analysis in fungi. Frontiers in Microbiology*, 3. April 2020, doi: 10.3389/fmicb.2020.00574

Kontakt

PD Dr. Ulrich Terpitz, Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik, Universität Würzburg, ulrich.terpitz@uni-wuerzburg.de



Masken können ihren Teil dazu beitragen, die weitere Ausbreitung des Coronavirus einzudämmen.

(Bild: Alexandra Koch / Pixabay)

Mundschutz – die „Impfung“ aus Stoff

In der Corona-Pandemie beim Einkaufen im Supermarkt einen Mund-Nase-Schutz tragen? Ja, sagt Professor Carsten Scheller vom Lehrstuhl für Virologie. Lesen Sie hier ein Interview rund um die Maske.

In vielen asiatischen Ländern prägen sie seit langer Zeit das Bild in den Straßen. Auch Tschechien und Österreich haben sie jetzt als Pflicht eingeführt: die Masken. Was halten Sie davon?

Carsten Scheller: Die Covid-19-Infektion wird hauptsächlich per Tröpfchen übertragen, die von Menschen, die infiziert sind, ausgeatmet werden. Diese Tröpfchen enthalten das SARS-CoV2-Virus, den Erreger der Erkrankung Covid-19. Und wenn man diese Tröpfchen einatmet, kann man sich infizieren. Bisher versuchen wir, dieses durch die 1,5-Meter-Abstandsregel zu verhindern. Noch besser wäre es, das Ausatmen dieser Tröpfchen an der Quelle zu reduzieren, von der sie stammen: der Person, die diese Tröpfchen ausatmet.

Welchen Unterschied gibt es bei den Masken hinsichtlich ihrer Wirksamkeit?

Carsten Scheller: Wir haben verschiedene Masken, die verschiedene Aufgaben erfüllen. Die einfachsten Modelle sind der Mund-Nasenschutz, den Sie vielleicht von Ihrem Zahnarzt oder von Bildern aus dem OP kennen. Dieser einfache Schutz reicht vollkommen aus, um zu verhindern, dass Tröpfchen in großer Menge ausgeatmet werden können. Wenn sie richtig angelegt werden, kann man davon ausgehen, dass sie auch den Träger selbst zu einem gewissen Grad schützen. Deshalb tragen jetzt bei uns im Klinikum alle Mitarbeiter einen solchen Mundschutz. Bei Hochrisikokontakten, also zum Beispiel bei der Versorgung von Covid-19-Patienten auf den Infektionsstationen, wird für Klinikpersonal ein anderer Mundschutz empfohlen, der noch mehr Sicherheit gibt. Das sind dann die FFP2/3-Masken, bei denen der Schwerpunkt ganz klar auf dem persönlichen Eigenschutz liegt. Solche Masken sind aber für die allermeis-

ten von uns im öffentlichen Raum nicht sinnvoll, insbesondere dann nicht, wenn man keiner Risikogruppe angehört: das persönliche Risiko, schwer an Covid-19 zu erkranken, ist für die allermeisten gering.

Ein Mund-Nase-Schutz kann nicht zu 100 Prozent verhindern, dass Tröpfchen freigesetzt werden. Warum ist es aber dennoch sinnvoll, diesen Schutz zu tragen?

Carsten Scheller: Bei einer Epidemie geht es darum, an möglichst vielen Stellschrauben zu drehen, um das Virus zu schwächen. Die Epidemiologen sprechen hierbei von der Reproduktionszahl R . Sie gibt an, wieviele Menschen von einer infizierten Person durchschnittlich angesteckt werden können. Bei Covid-19 sind das nach bisherigen Schätzungen ungefähr drei. Jede Maßnahme, die eine Übertragung unwahrscheinlicher macht, senkt diese Zahl. Je weiter wir es schaffen, diese Zahl in Richtung eins zu senken, desto weniger schnell kann sich das Virus ausbreiten. Senken wir diese Zahl unter eins, stoppt die Epidemie sogar. Insofern sind auch Teileffekte sinnvoll, wenn sie dabei helfen, die Zahl R weiter zu senken. Man kann sich das so vorstellen: Die Abstandsregel senkt die Zahl R um einen gewissen Betrag, das Händewaschen nach dem Einkauf ebenfalls, und das Tragen eines Mund-Nasenschutzes würde einen weiteren Beitrag dazu leisten. Daneben sind aber natürlich auch andere Maßnahmen extrem wichtig: Häufiges Testen gegen das Virus und Isolation von Erkrankten. Unser Ziel muss also sein: „verkleinert das R “.

Würde eine Impfung auch das R verkleinern?

Carsten Scheller: Ja. Neben dem individuellen Schutz hat eine Impfung auch eine Wirkung auf dieses R , weil sie die Wahrscheinlichkeit verringert, dass ein Virus auf andere Personen übertragen werden kann, wenn diese auch geimpft sind. Leider haben wir aber keinen Impfstoff gegen Covid-19 – und er wird möglicherweise auch erst so spät kommen, dass wir uns in der Zwischenzeit etwas anderes einfallen lassen müssen, um uns besser zu schützen. Interessant ist übrigens folgende Überlegung: Auch die jährliche Grippe-Impfung, für die ich an dieser Stelle ausdrücklich werben möchte, verhindert nicht immer bei jedem Einzelnen eine Infektion mit Influenza. Wenn aber viele Menschen geimpft werden, sinkt für alle die Wahrscheinlichkeit, sich zu infizieren. Genau diese Wirkung sollte auch das verbreitete Tragen von einem Mund-Nasenschutz in der Öffentlichkeit haben: Es wäre gewissermaßen eine Impfung aus Stoff.

Wo wären solche Masken besonders effektiv?

Carsten Scheller: Nicht alle Menschen geben das Virus mit der gleichen Wahrscheinlichkeit weiter. Die Kassiererin im Supermarkt, der Verkäufer im Modegeschäft oder die Beraterin in der Bank begegnen täglich hunderten von Menschen. Wenn diese Personen mit dem Virus infiziert sind, können sie während der ein bis zwei Wochen, in denen sie die Infektion tragen, zu „Superspreadern“ werden, die das Virus an viele andere Menschen weitergeben – auch, wenn sie selbst gar nicht bemerken, dass sie infiziert sind. In diesen Fällen wäre das Tragen eines solchen Mund-Nasenschutzes besonders sinnvoll. Aber natürlich gilt dies auch für jeden Einzelnen, denn in der Summe haben auch die „normalen“ Menschen untereinander eine Vielzahl von Kontakten.

Wie sind die Erfahrungen in anderen Ländern, in denen schon Masken getragen werden?

Carsten Scheller: Wie kennen die Bilder aus Japan, Südkorea oder China, wo Menschen in der kalten Jahreszeit schon seit vielen Jahren ganz selbstverständlich solche Masken tragen, um sich vor Erkältungskrankheiten zu schützen. Es ist leider sehr schwierig, die Effekte des Tragens dieser Masken im Vergleich mit anderen Ländern wissenschaftlich genau zu messen, weil verschiedenste Faktoren, wie zum Beispiel die Altersstruktur, die Durchimpfungsrate oder die Dichte der Besiedlung ebenfalls eine große Rolle bei der Übertragung von Tröpfcheninfektionen spielen. Empirisch gesehen kann man aber feststellen, dass in der jetzigen Covid-19-Pandemie die Länder Südkorea, Japan und nach offiziellen Angaben inzwischen auch China die Krise sehr gut meistern – auch ohne großflächige Ladenschließungen. Auch hier muss man natürlich genau hinschauen: Japan zum Beispiel testet sehr wenig und hat deshalb niedrige gemeldete Fallzahlen; umgekehrt werden aus Japan aber auch kaum Todesfälle gemeldet und ein Zusammenbruch des Gesundheitssystems wie in Italien, Spanien und Teilen Frankreichs wird derzeit noch nicht beobachtet. Allerdings ist die Lage natürlich sehr dynamisch und es ist schwierig zu sagen, ob das so bleiben wird.

Österreich hat eine Maskenpflicht für Menschen eingeführt, die einkaufen wollen. Ein Modell auch für uns?

Carsten Scheller: Ich persönlich würde dazu raten. Die Abstandsregel ist gut, aber sie verhindert nicht zuverlässig, dass wir uns im Alltag doch auf engerem Raum begegnen: Vor dem Kühlregal im Supermarkt oder in engen öffentlichen Verkehrsmitteln. Auch das Verteilungskonzept, das in Österreich angewendet wird, ist sehr klug: Jedes Geschäft, das geöffnet hat, muss den Kunden am Eingang einen Mundschutz zu Verfügung stellen. Entscheidend ist natürlich, dass wir auch eine entsprechende Anzahl an Masken bekommen. Für ganz Deutschland würden wir dann mehrere hundert Millionen benötigen. Bis die verfügbar wären, wird es leider ein bisschen dauern.

Ist das Tragen von Masken in der Bevölkerung nicht schwer zu vermitteln?

Carsten Scheller: Ohne einen Mundschutz ist das Leben natürlich schöner. Aber wir erleben in Zeiten von Covid-19 eine große Solidarität untereinander, und das Tragen dieser Masken hat ja eigentlich den besonderen Charme, andere schützen zu wollen – und damit im Umkehrschluss natürlich auch sich selbst. Ich kann mir deshalb vorstellen, dass solche Vorschläge auf eine breite Akzeptanz stoßen können; insbesondere, wenn sie ein Baustein dazu sein können, ein Stück Normalität im Leben zurückzugewinnen, so dass auch die Geschäfte und die vielen kleinen Unternehmen wieder öffnen können.

Medizinische Schutzausrüstung ist in diesen Tagen ein begehrtes Gut. Würde die Empfehlung, einen Mundschutz im öffentlichen Raum zu tragen, die Konkurrenz auf den Märkten nicht noch verschärfen?

Carsten Scheller: Das ist ein wichtiger Punkt. Wir müssen sicherstellen können, dass unsere Kliniken, Arztpraxen, Pflegeheime und Pflegedienste weiterhin ausreichend mit Schutzausrüstung versorgt werden können. Da weltweit die Nachfrage an Mundschutz steigen wird, könnte man darüber nachdenken, den öffentlichen Bereich mit ganz eigenen Produkten zu versorgen,

zum Beispiel mit genähten Masken aus Stoff. Die Kontaktbeschränkungen und Ladenschließungen gelten ja vorerst bis zum 20. April. Vielleicht kann man die Zeit bis dahin weiter intensiv nutzen, um die Produktion von Mundschutzmasken zu organisieren. Wer als Trendsetter aktiv werden möchte, ist herzlich dazu eingeladen, sich einen Mundschutz selber zu nähen.

Wäre mit dem Tragen von Masken automatisch alles gelöst?

Carsten Scheller: Das Tragen von Masken kann immer nur ein Baustein in einem ganzen Bündel von Maßnahmen sein, allerdings möglicherweise ein wichtiger. Dazu kommt die 1,5-Meter-Abstandsregel und das regelmäßige Händewaschen mit Seife. Außerdem müssen wir natürlich weiterhin viele Testungen von Patienten mit Erkältungssymptomen durchführen, um Infektionen aufzuspüren. Stichprobentestungen können helfen, die Dynamik des Infektionsgeschehens besser einzuschätzen, schneller auf Veränderungen zu reagieren und den Ausbruch von Covid-19-Infektionen in Seniorenheimen und Pflegeheimen früher zu entdecken.

Neue Leitlinie für die Krebstherapie

Erstmals setzt eine Leitlinie Standards für die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von hormoninaktiven Tumoren der Hirnanhangdrüse.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie wurde unter der Beteiligung von zwölf weiteren Fachgesellschaften im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet. Sie liefert Medizinerinnen und Medizinern wichtige Informationen und Entscheidungshilfen bei der Untersuchung und Behandlung hormoninaktiver Tumoren der Hirnanhangdrüse (Hypophyse).



Martin Fassnacht und Timo Deutschbein vom Uniklinikum Würzburg. (Bild: Universitätsklinikum Würzburg)

Die Federführung bei der Publikation hatte – neben Dr. Cornelia Jausch-Hancke von der DKD Helios Klinik Wiesbaden – Professor Martin Fassnacht, der Leiter der Endokrinologie und Diabetologie des Uniklinikums Würzburg (UKW). Außerdem wirkte Privatdozent Dr. Timo Deutschbein, Oberarzt in der Endokrinologie und Leiter der endokrinologischen Hypophysenambulanz des UKW, als Leitliniensekretär maßgeblich bei der Erstellung mit.

Häufig, aber klinisch oft unauffällig

„Tumoren der Hirnanhangdrüse können in jedem Lebensalter auftreten und sind bei Erwachsenen häufig. Wir vermuten, dass zehn Prozent der Allgemeinbevölkerung betroffen sind“, so Fassnacht. Allerdings seien viele der Tumoren klinisch nicht auffällig und würden oft nur zufällig entdeckt.

„Hypophysentumoren sind in den allermeisten Fällen gutartig; es handelt sich in der Regel um sogenannte Adenome. Allerdings kann es durchaus sein, dass umliegendes Gewebe

durch die Raumforderung beeinträchtigt wird“, erläutert Fassnacht. Und das kann nach seinen Worten wiederum zu Symptomen wie Sehstörungen führen.

„Eine viel häufigere Folge des Tumors sind jedoch hormonelle Veränderungen. Bildet die Hirnanhangdrüse zu viele oder zu wenige Hormone, können sehr unterschiedliche Beschwerden auftreten – beispielsweise Abgeschlagenheit, Frieren, Kreislaufstörungen, niedriger Blutdruck, Muskelschwäche oder eine Fettstoffwechselstörung“ ergänzt Dr. Deutschbein.

Behandlungsbedarf hängt von Größe und Beschwerden ab

Nicht alle Tumoren der Hypophyse müssen behandelt werden. Ob eine Behandlung nötig ist, hängt von ihrer Größe ab und davon, ob sie Beschwerden verursachen.

Bislang gab es bei der Diagnostik und Therapie von Hypophysenadenomen allerdings kein standardisiertes Vorgehen. „Durch die klaren Empfehlungen der Leitlinie stellen wir sicher, dass nicht einfach ‚irgendwelche‘ Hormonuntersuchungen veranlasst werden, sondern die klinischen Befunde, die Begleiterkrankungen und die Einnahme von Medikamenten mitberücksichtigt werden“, sagt Dr. Jausch-Hancke.

Unter- und Überversorgung vermeiden

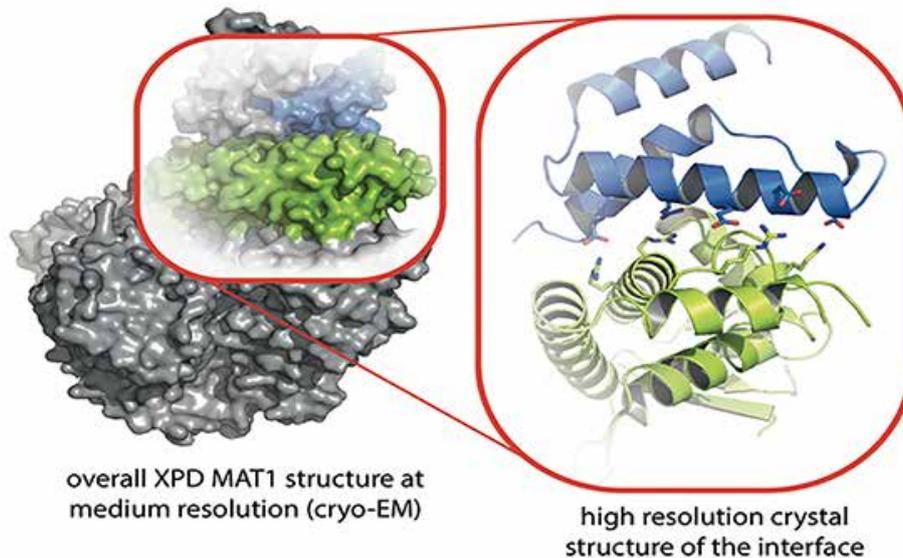
Die Leitlinie hilft, sowohl eine Unter- als auch eine Überdiagnostik zu vermeiden. Gleiches gilt für die Therapie. Laut der Leitlinie sollte in jedem Fall ein erfahrenes interdisziplinäres Team, zu dem mindestens Fachleute aus Endokrinologie, Neurochirurgie und Neuroradiologie gehören sollten, die Behandlung steuern.

Schalter für DNA-Reparatur-Werkzeug entdeckt

Forscher der Universitäten Würzburg und Strasbourg haben einen neuen Bereich in einem menschlichen DNA-Reparatur-Komplex entdeckt. Das könnte für neue Ansatzpunkte in der Krebstherapie sorgen.

Wissenschaftler der Universität Würzburg und der Universität Strasbourg haben einen neuen wichtigen molekularen Bereich in einem essentiellen menschlichen DNA-Reparatur-Komplex identifiziert, bestehend aus den Proteinen XPD und MAT1. Dieser Komplex bildet eine zentrale Einheit im Nukleotid-Exzisions-DNA-Reparaturmechanismus (NER) und schützt somit unsere Erbinformationen. Die Erkenntnisse wurden im Fachjournal Nature Communications veröffentlicht und könnten neue Ansatzpunkte für die Krebstherapie liefern.

Das Erbgut des Menschen ist ständig schädlichen Einflüssen ausgesetzt, zum Beispiel dem UV-Licht der Sonne. Werden diese Schäden in der DNA nicht rechtzeitig repariert, können Krebserkrankungen oder vorzeitiges Altern die Folge sein. Unser Organismus hat im Laufe der Zeit effiziente Reparaturmechanismen entwickelt, die verschiedenen Schädigungen im Erbgut entgegenwirken können. Die NER ist einer dieser Mechanismen. Um diese komplexen biolo-



Struktur des Proteinkomplexes der Proteine XPD (grün) und MAT₁ (blau). Die Ausschnittsvergrößerung zeigt die hoch aufgelöste Röntgen-Struktur der Binderegionen beider Proteine.

(Bild: Rudolf-Virchow-Zentrum / Universität Würzburg)

gischen Prozesse zu koordinieren, ist es von größter Wichtigkeit, dass alle beteiligten Komponenten streng reguliert und aufeinander abgestimmt sind. Das XPD-Protein nimmt dabei eine Schlüsselstellung in der DNA-Reparatur ein.

Wichtige funktionale Region in der DNA-Reparatur identifiziert

Um das Zusammenspiel der beteiligten Proteine besser zu verstehen, analysierten die Arbeitsgruppen von Professorin Caroline Kisker vom Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg und Professor Jean Marc Egly vom Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire der Universität Strasbourg (Frankreich) deren molekulare Struktur.

Die beiden Forschungsgruppen konnten in einem kombinatorischen Ansatz jetzt eine neue funktionale Region im XPD-Protein identifizieren, welche sowohl mechanistisch für die XPD-Aktivität als auch für die Interaktion mit anderen Proteinen zentral ist. „Unsere strukturbio-logischen Analysen haben es ermöglicht, den Mechanismus der XPD-Regulation durch MAT₁ aufzuschlüsseln, was wiederum wichtige Rückschlüsse auf die XPD-Funktion zulässt“, berichtet Kisker.

MAT₁ ist wichtigster Interaktionspartner

Eine zentrale Einheit der NER ist der Protein-Komplex TFIIH, der aus zehn Untereinheiten besteht. Dem Protein XPD kommt im TFIIH eine Schlüsselrolle zu, sowohl bei der DNA-Reparatur als auch bei der Transkription, also dem normalen Ablesen der DNA. Allerdings darf das Protein ausschließlich während seiner Reparaturfunktion als Enzym aktiv sein. Wie das XPD für die verschiedenen Situationen an- und ausgeschaltet wird, konnten die Wissenschaftler nun zeigen: Das Protein MAT₁ ist als Interaktionspartner für die Steuerung enorm wichtig.

Den Forschungsgruppen gelang es, die molekulare dreidimensionale Struktur (Kristallstruktur) der XPD-Arch-Domäne und seinen Interaktionspartner MAT1 zu identifizieren. „Dies hat es uns ermöglicht, funktional wichtige Bereiche innerhalb des Interaktionsbereiches im XPD-Protein zu analysieren, die unerlässlich für eine funktionale NER sind“, erklärt Dr. Jochen Kuper. Zum einen sind diese Bereiche direkt mit der Aktivität des Proteins verbunden und zum anderen regulieren sie nachfolgende Prozesse durch die Rekrutierung und Positionierung von wichtigen „downstream“ NER-Komponenten. Ist MAT1 an XPD gebunden, werden diese Bereiche verdeckt und XPD ist inaktiv.

XPD in der Krebstherapie

Auch in Zukunft wird die Funktion der NER stark im Fokus stehen, da dieser Mechanismus auch bei der Behandlung von Krebserkrankungen eine Rolle spielt. Viele Krebs-Chemotherapeutika greifen die DNA von Krebszellen an, verursachen erhebliche Schäden in ihrem Genom und führen damit zum Tod der Krebszellen. Ein effektiver DNA-Reparaturmechanismus in den Krebszellen kann dies aber verhindern und somit die Wirkung des Therapeutikums stark abschwächen. Die DNA-Reparaturinhibitoren eröffnen somit einen attraktiven Weg in der Krebsbehandlung.

„Bereits jetzt sehen wir, dass die NER wichtige Zielstrukturen für die Krebstherapie liefern kann. Gerade das XPD-Protein nimmt aufgrund seiner zentralen Bedeutung hier eine Schlüsselstellung ein“, betont Kisker. „Wir arbeiten gerade intensiv daran, weitere zentrale Komponenten des TFIIH zu analysieren, um deren Struktur-Funktionsbeziehung zu klären. Außerdem haben wir eine Kampagne initiiert, um Wirkstoffe gegen das XPD-Protein zu identifizieren und sie auf ihre therapeutische Nutzbarkeit zu überprüfen“, ergänzen Kisker und Kuper.

Publikation

Stefan Peissert, Florian Sauer, Daniel B. Grabarczyk, Cathy Braun, Gudrun Sander, Arnaud Poterszman, Jean-Marc Egly, Jochen Kuper and Caroline Kisker: In TFIIH the Arch domain of XPD is mechanistically essential for transcription and DNA repair. Nature Communications (April 2020), doi 10.1038/s41467-020-15241-9

Kontakt

Prof. Dr. Caroline Kisker, Lehrstuhl Strukturbiologie, Rudolf-Virchow-Zentrum, Universität Würzburg, T +49 931 31-80381, caroline.kisker@virchow.uni-wuerzburg.de

Herzkrank in Zeiten von Corona

Für Patienten mit Herzinsuffizienz ist das neue Coronavirus besonders riskant. Das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz untersucht im Rahmen einer weltweiten Studie, wie sich das Virus bei diesen Patienten auswirkt.

Immer noch gibt es sehr viel mehr Herzranke als Coronaranke. Und viel mehr Menschen sterben an Herzschwäche als an dem neuen Coronavirus SARS-CoV-2. Wenn zur Herzschwäche noch eine Covid-19-Infektion dazukommt, ist das besonders riskant für die Betroffenen (Covid-19 steht für Coronavirus Disease 2019).

Am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI) wird jetzt ein Teil einer Studie an 22.000 Patientinnen und Patienten mit Herzschwäche durchgeführt. In dieser Studie wird weltweit geprüft, ob eine bestätigte Covid-19 oder ein Verdacht auf eine solche Erkrankung vorliegt.

„Patienten mit Herzinsuffizienz sind meist älter und haben Begleiterkrankungen, stellen also ein ausgeprägtes Risikokollektiv für Covid-19 dar. Wir werden aus der Studie lernen, wie sich eine Covid-19-Infektion bei diesen Patienten auswirkt und ob sie besonders anfällig sind“, erklärt Professor Georg Ertl, Studienleiter für Deutschland und Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Würzburg.

Herzinsuffizienz-Patienten erhalten als Standardtherapie sogenannte ACE-Hemmer. Diese Medikamente wirken am Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE). Genau dieses Enzym benutzt auch das neue Coronavirus als Rezeptor, um in die Zellen zu gelangen. „Welche Bedeutung das für unsere Patienten hat, ist nicht klar“ sagt Professor Stefan Störk, der die Studie mit Professor Ertl in Deutschland leitet.

Empfehlung: ACE-Hemmer weiterhin nehmen

Professor Christoph Maack, Sprecher des DZHI, weist auf einen Artikel im Fachmagazin New England Journal of Medicine hin. „Dessen wichtigste Botschaft ist, dass Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, auf keinen Fall ihre Medikamente weglassen sollten. Die schädigende Wirkung ist nicht nachgewiesen, der organschützende Effekt aber bei vielen Erkrankungen erwiesen.“

Bei Fragen und Unsicherheiten sollten Patienten sich mit ihrem Hausarzt, Kardiologen oder der Herzinsuffizienz-Ambulanz im DZHI in Verbindung setzen, T (0931) 201-46301. Außerhalb der Sprechzeiten sollten sie den Bereitschaftsdienst unter der Nummer 116 117 anrufen und in Notfällen umgehend die Rettungsleitstelle 112.

Professor Ertl legt großen Wert darauf, dass alle Patienten wissen, dass sie am Uniklinikum weiter wie bisher mit den gewohnten medizinischen Standards versorgt werden: „Bitte schieben Sie nichts ohne ärztliche Beratung raus. Corona darf nicht auf Kosten unserer Patienten mit Herzkrankheiten, Krebs oder anderen schweren Erkrankungen gehen!“

(Pressemitteilung des DZHI vom 3. April 2020)