

- ▶ MikroRNA-200 steuert Leben und Tod von β -Zellen
- ▶ „Ferngesteuerte“ Salmonellen als Mittel gegen Krebs
- ▶ Ketamin zur Behandlung von Depression und Suizidalität

© Springer-Verlag 2015

Gen in den Schlagzeilen

MikroRNA-200 steuert Leben und Tod von β -Zellen

■ Diabetes ist heute mit über 380 Millionen Betroffenen weltweit eine der Volkskrankheiten unserer Zeit, und das mit steigender Tendenz. Eine Tatsache bei Diabetes ist, dass die Insulinproduzierenden β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse absterben, bei Typ 1-Diabetes durch Autoimmunreaktionen, bei Typ 2-Diabetes durch Stress aufgrund erhöhter Insulinproduktion.

Was das Absterben der β -Zellen auslöst oder steuert, war bis jetzt ungeklärt. Die Gruppe von Markus Stoffel an der ETH Zürich hat hier einen neuen Mechanismus entdeckt, der auf Kandidaten der nicht-Protein-codierenden Genklasse der MikroRNAs basiert (Belgardt BF et al., *Nature Medicine* (2015), doi:10.1038/nm.3862). Die Forscher beobachteten, dass die Expression und Aktivität der miR-200-Genfamilie in den β -Zellen diabetischer Mäuse stark erhöht ist, und dass die spezifische Überexpression von miR-200 in β -Zellen diese in den programmierten Zelltod treibt. Im umgekehrten Fall zeigten die Autoren, dass der

Knockout von miR-200 das Absterben der β -Zellen verhindert und gegen Typ 2-Diabetes schützt. In dem aufgedeckten Mechanismus steuert miR-200 ein regulatorisches Netzwerk, in dem die Aktivität von Genen unterdrückt wird, die für die Stress-Resistenz und das Überleben zuständig sind, wie z. B. Dnajc3 (p58IPK), Xiap, Trp53 und Bax. Diese Ergebnisse demonstrieren eine essenzielle Funktion der miR-200-Genfamilie für das Absterben und Überleben Insulin-produzierender β -Zellen, mit der Hoffnung auf neue therapeutische Möglichkeiten im Kampf gegen Diabetes.

→ Die miR-200-Familie gehört zur Klasse der nicht-Protein-codierenden Gene, auch „dunkle Materie“ der Biologie genannt, also dem Bereich unseres Erbguts, der keine Proteine codiert, aber 98 Prozent unseres Genoms ausmacht und wichtige regulatorische Funktionen ausübt – die Ergebnisse der Gruppe um Markus Stoffel zur miR-200 unterstreichen dies eindrucksvoll. Da diese MikroRNA-Familie bis auf

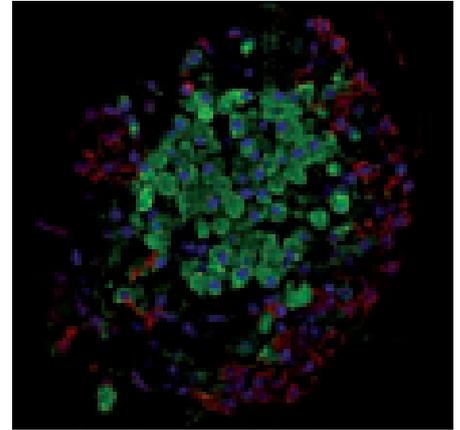


Abb.: Die β -Zellen der Langerhanssche Insel des Pankreas (hier: der Ratte, grün) produzieren Insulin. Diese sterben bei Diabetes ab. Ein neu entdeckter Mechanismus zeigt, dass bei diabetischen Mäusen die erhöhte Expression der miR-200-Genfamilie zum Absterben der β -Zellen führt. © Masur, Wikimedia Commons.

einen Kandidaten absolut identisch auch im Menschen existiert, wird es interessant sein zu sehen, wie sich diese Forschungserfolge im Modellorganismus Maus auch auf menschliche β -Zellen und die humane Pathophysiologie von Diabetes übertragen lassen.

Marcel Scheideler, Neuherberg ■

Mikroorganismus in den Schlagzeilen

„Ferngesteuerte“ Salmonellen als Mittel gegen Krebs

■ Krebserkrankungen waren 2013 die zweithäufigste Todesursache in den Industrienationen. Trotz der Fortschritte bei etablierten Therapien wie chirurgischer Entfernung bösartiger Neubildungen, Chemo- und Radiotherapie nimmt die Zahl der Krebserkrankungen zu. Deswegen werden neue, effektivere Methoden zur Krebstherapie dringend gesucht. Eine faszinierende Möglichkeit in dieser Hinsicht ist die Verwendung von bakteriellen Stämmen, die die Fähigkeit besitzen, sich selektiv im Tumorgewebe anzureichern und dort eine Anti-Tumorstoffwirkung zu entfalten. Wissenschaftlern am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig ist es gelungen, die Infektionsaggressivität genetisch modifizierter Salmonellen durch Zugabe eines bestimmten Zuckers im Wirt fernzusteuern. Die Anti-Tumorstoffwirkung bleibt dabei bestehen.

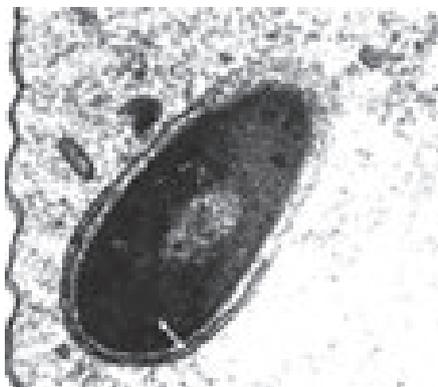


Abb.: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Salmonelle in einer Wirtszelle. © I. Gentschev.

Durch den Zuckerentzug nach der Tumorthherapie wandeln sich die aggressiven Salmonellen in eine harmlosere Variante um und kön-

nen so durch das Wirtsimmunsystem schneller eliminiert werden. Dadurch könnte die Gefahr einer bakteriellen Infektion für die Krebspatienten gebannt werden. Die kürzlich veröffentlichten Daten zeigen, dass diese Salmonellen in der Lage sind, Tumorstoffwachstum in mehreren Maus-Tumormodellen zu reduzieren, ohne dabei den Wirt zu schädigen (Frahm M et al., *mBio* (2015), doi:10.1128/mBio.00254-15).

→ Die Frage, ob solche „ferngesteuerten“ Salmonellen als Waffe gegen Krebs bei Menschen wirksam sein könnten, kann allerdings nur in Studien mit humanen Krebspatienten beantwortet werden. Diese klinischen Untersuchungen erfordern einen enormen zeitlichen und finanziellen Aufwand, sind aber unverzichtbar für die Erprobung neuer Krebsmittel.

Ivaylo Gentschev, Würzburg ■

Arzneimittel in den Schlagzeilen

Ketamin zur Behandlung von Depression und Suizidalität

■ Der tragische und in suizidaler Absicht verursachte Absturz der Germanwings-Maschine in den französischen Alpen hat in dramatischer Weise aufgezeigt, dass unser pharmakologisches Instrumentarium zur Behandlung von Depression und Suizidalität unzureichend ist. Wir verstehen die pathophysiologischen Grundlagen dieser Gemütszustände noch immer viel zu wenig und gleichzeitig haben viele große Pharmaunternehmen ihre Abteilungen zur Erforschung neuropsychiatrischer Medikamente wegen gescheiterter klinischer Studien geschlossen. Die Leidtragenden sind die Patienten und letztlich können die Konsequenzen von Depression und Suizidalität jeden Menschen jederzeit treffen. Ein großes Problem in der derzeitigen Pharmakotherapie der Depression besteht darin, dass zwischen dem Beginn der Medikation und dem Wirkungseintritt eine mehrwöchige Phase liegt, in der ein erhöhtes Suizidrisiko besteht.

Nun gibt es neue Hoffnung: Ketamin kann im Gegensatz zu den meisten anderen Antidepressiva Depression und Suizidalität innerhalb von wenigen Stunden reduzieren. Ketamin wurde bereits 1962 als Injektionsanästhetikum in die Klinik eingeführt. Es induziert einen Trance-ähnlichen Zustand, Amnesie und

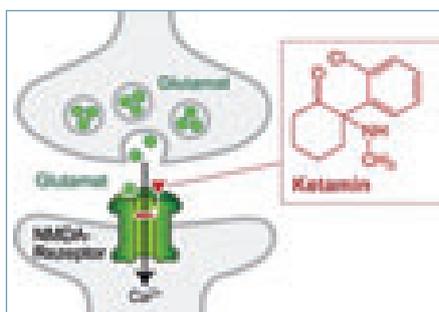


Abb.: Ketamin blockiert allosterisch den NMDA-Rezeptor, der physiologisch durch den Neurotransmitter Glutamat aktiviert wird.

Analgesie. Ketamin wird aber auch als Partydroge unter dem Namen „Special K“ missbraucht. Es wird allgemein angenommen, dass Ketamin seine Wirkungen vor allem über eine allosterische Hemmung der Wirkungen des Neurotransmitters Glutamat am NMDA-Rezeptor in Neuronen vermittelt. Der NMDA-Rezeptor erregt Neuronen über einen Kalziumeinstrom (**Abb.**).

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe von klinischen Studien zu den Wirkungen von Ketamin bei Depression und Suizidalität durchgeführt. Aktuelle Metaanalysen dieser

Studien kommen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass Ketamin bei akuter Suizidalität und Depression signifikante Wirkungen besitzt (Coyle CM, Laws KR, Hum Psychopharmacol (2015), doi:10.1002/hup.2475; Reinstatler L, Youssef NA, Drugs R D (2015) 15:37-43).

In einem *new in focus*-Beitrag (Reardon S, Nature (2015) 517:130–131) werden die neuen Entwicklungen zum Ketamin in einen breiteren Kontext gestellt. Zahlreiche Pharmafirmen arbeiten an der Entwicklung von oral und/oder nasal anwendbaren Präparaten, die Ketamin bzw. patentierbare Ketaminderivate enthalten.

→ *Inzwischen wird Ketamin auch bereits off-label, d. h. ohne offizielle Zulassung durch die Arzneimittelbehörden, von Psychiatern an schwerkranke depressive und suizidale Patienten verschrieben. Dies ist nicht ungefährlich, da Ketamin auch gravierende unerwünschte Wirkungen wie Halluzinationen hervorrufen kann. Die klinische Realität zeigt sehr deutlich, wie groß der Bedarf an neuen und sicheren Antidepressiva ist. Es ist zu hoffen, dass es rasch zur offiziellen Zulassung von Ketaminpräparaten für die neuen Indikationen kommt.*

**Roland Seifert, Hannover
und Lutz Hein, Freiburg** ■