

PROF. HENRIETTE UHLENHAUT

Wo ist die Alternative zu Cortison?



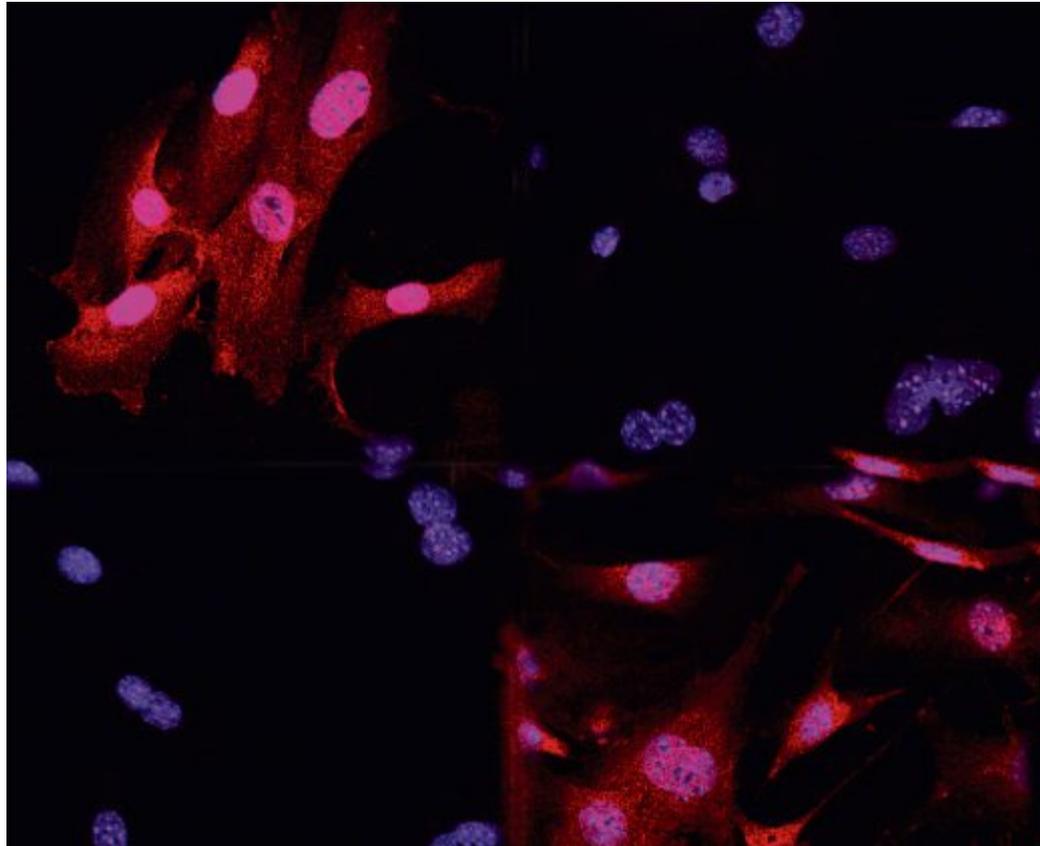
Woran arbeiten Sie aktuell konkret?

Prof. Henriette Uhlenhaut: „Unsere Arbeitsgruppe befasst sich mit so genannten Glucocorticoiden. Das sind Steroidhormone wie Cortisol, die von der Nebenniere täglich vor dem Aufwachen oder als Antwort auf Stress ausgeschüttet werden. Gebunden an ihren Glucocorticoid-Rezeptor kontrollieren diese Steroide sowohl Immunreaktionen als auch den Zucker- und Fettstoffwechsel.“

Weil die Immunabwehr durch den Glucocorticoid-Rezeptor so effizient ausgeschaltet werden kann, gehören synthetische Steroidpräparate wie Kortison zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten überhaupt – und das schon seit Jahrzehnten.“

Welches Ziel verfolgt die Studie genau?

Viele Menschen nehmen regelmäßig Kortison ein. Es kommt in der Behandlung von Rheuma, Asthma oder Multiple Sklerose aber auch von Covid-19 zum Einsatz. Steroid-Medikamente wie Cortison sind sehr effektiv, haben aber schwere Nebenwirkungen. Henriette Uhlenhaut, Professorin an der Technischen Universität München (TUM), und ihr Team erforschen die Wirkung des Medikaments, um die Grundlage dafür zu legen, ähnlich wirkende Präparate mit geringeren Nebenwirkungen zu entwickeln.



Immunfluoreszenz-Färbung vom GR (Glucocorticoid-Rezeptor, rot) in Maus-Zellen, die auf ein Entzündungssignal reagieren, und deren Zellkern blau angefärbt wurde. Man erkennt, wie der GR ohne Steroid im Cytoplasma der Zelle verteilt ist, und nach Gabe des Medikaments (Dexamethason) im Zellkern zu finden ist (rot und blau überlagern sich im runden Kern). Foto: Escoter/TUM



Prof. Henriette Uhlenhaut und ihr Team erforschen die Wirkung von Kortison, um die Grundlage dafür zu legen, ähnlich wirkende Präparate mit geringeren Nebenwirkungen zu entwickeln. Fotos (2): Heddergott/TUM

Prof. Henriette Uhlenhaut: „Diese nützliche Eigenschaft ist leider mit starken Nebenwirkungen verbunden, da dasselbe Hormon beziehungsweise Medikament in anderen Zellen außerhalb des Immunsystems unterschiedliche Funktionen hat. So wird zum Beispiel Muskelmasse reduziert oder Fett eingelagert. Wie genau Steroidpräparate wirken, verstehen wir immer noch nicht. Wir wollen daher die molekularen Mechanismen aufdecken, durch die Steroide wie Kortison Entzündungsreaktionen stoppen. Wenn wir wissen, wie Kortison wirkt, also wie Entzündungs-Gene in Zellen des Immunsystems stumm geschaltet werden, können wir uns auf die Suche nach Molekülen machen, die dieselbe effektive entzündungshemmende Wirkung wie Kortison haben, aber weniger Nebenwirkungen.“

Was ist neu daran?

Prof. Henriette Uhlenhaut: „Die bisherige Meinung in der Wissenschaft lautete, dass die entzündungshemmende Wirkung dieser Steroide durch Protein-Protein-Wechselwirkungen zu Stande kommt. Es wurde angenommen, dass der Glucocorticoid-Rezeptor – das ist das Protein, das diese Medikamente oder Hormone bindet – im Zellkern an andere entzündungsauslösende Proteine andockt, ohne die DNA zu berühren. Das Forschungsteam konnte nun mit einem neuen Mausmodell zeigen, dass anders als jahrelang angenommen, die DNA-Bindung notwendig ist, damit diese Medikamente wirken können. Ohne DNA-Bindung an Chromosomen, Chromatin oder an Gene durch den Glucocorticoid-Rezeptor bleibt diese Wirkung aus!“

Ein Meilenstein für die Medikamentenentwicklung?

Prof. Henriette Uhlenhaut: „Wir wissen jetzt, dass die DNA-Bindung eine wichtige Rolle spielt, haben aber immer noch keinen Weg gefunden, die Nebenwirkungen von den gewünschten Wirkungen zu trennen.“

Deswegen werden wir natürlich weiter forschen. Auch bei Covid-19 ist noch nicht klar, worauf der Behandlungserfolg beruhe. Dazu sei weitere Forschung in dem Bereich notwendig.

Bisher hatten sich viele Ansätze auf die Protein-Protein-Kontakte fokussiert, was vielleicht deren ausbleibenden Erfolg erklärt. Nachdem dieser Ansatz nun verworfen werden kann, wird die weitere Forschung im Hinblick auf die Medikamentenentwicklung von Kortison-Alternativen nun ihren Blick auf die DNA richten.“