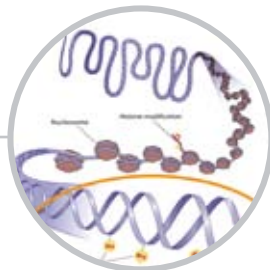


2015



Doktor Robert Pfleger-Stiftung

Stiftungstätigkeit in den Jahren 2011 - 2015



2015



Doktor Robert Pfleger-Stiftung

Stiftungstätigkeit in den Jahren 2011 - 2015

Inhalt

	Seite
1. Vorworte	6
1.1 „Stiftungen in Oberfranken – Tradition und Zukunft“ Heidrun Piwernetz, Regierungspräsidentin von Oberfranken	6
1.2 „Sympathische Halbdistanz, privater Eigensinn, Mäzenatentum.“ Ein Vorschlag zum Gebrauch von Grundbegriffen. Dr. Thomas Kempf, Mitglied des Vorstands Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung	8
2. „Stiftungstätigkeit in den Jahren 2011 – 2015“ Reiner Schmidt, Stellvertretender Vorsitzender des Stiftungsrats der Doktor Robert Pfleger-Stiftung	12
3. Sozial-karitatives Engagement	16
3.1 „Die Giechburgschule in Scheßlitz“ Soziale Einrichtung mit großem Herzen und reichem Programm	16
3.2 „35 Jahre Robert Pfleger-Kinderhort“ Anlaufstelle und Betreuungsort für Kinder und Heranwachsende	20
3.3 „Ein Ort der ganzheitlichen Förderung“ Therapieräume für die Heilpädagogische Tagesstätte der Lebens- hilfe Bamberg e.V., Cosimo Mangione, Lebenshilfe Bamberg e.V.	24
3.4 „Beraten – Wohnen – Pflegen in Forchheim“ Eine Mustereinrichtung der Diakonie Neuendettelsau Dipl. Pflegewirt (FH) Johannes Kraus, Einrichtungsleiter des Kompetenzzentrums Beraten – Wohnen – Pflegen der Diakonie Neuendettelsau	26
3.5 „Der Geist Combonis am Torschuster“ Nothilfeeinrichtung für junge Menschen mit bitterer Vergangenheit Emil Hartmann, Gesamtleiter Don Bosco Jugendwerk	29
4. Förderung der medizinischen Forschung	32
4.1 „Mechanismen der Depression“, Katharina Domschke Epigenetische Mechanismen der Entstehung und Therapie von Depression	32
4.2 „Stoffwechsel und Alterung“, Karsten Seeger Veränderungen des Stoffwechsels durch zelluläre Alterung	36
4.3 „Arzneimittel und Arzneimitteltransport“ Jörg König und Martin Fromm Mehrfach transfizierte Zellmodelle zur Untersuchung des Zusammenspiels von Arzneimitteltransport und -metabolismus	41

	Seite
4.4 „Ein lebensnotwendiger Rezeptor“ , Ralf Stumm Strukturelle Schlüsselemente der CXCR7-Funktion – Charakteristika eines atypischen Chemokin-Rezeptors	50
4.5 „Nierenerkrankungen und Nierenversagen“ , Markus Wörnle Die Rolle viraler DNA-Erkennungsmechanismen auf humanen Mesangialzellen	54
4.6 „Tissue Engineering“ , Günter Finkenzeller Aktivierung des HIF-1alpha Transkriptionsfaktors zur Induktion der Neovaskularisation und Knochenregeneration im Rahmen des Tissue Engineering vaskularisierter Ersatzgewebe	58
4.7 „Behandlung von Adipositas“ , Werner Dammermann, Stefan Lüth Koloskopische Infusion von aufgereinigtem Stuhl gesunder Spender zur Behandlung der Adipositas	62
5. Zustiftung und soziale Verantwortung Das Vermächtnis des Ehepaars Schumann und die Einrichtung der „Schumann-Stipendien“	66
6. Der Robert Pflieger-Forschungspreis	70
6.1 Robert Pflieger-Preis 2010 an Hanns Hatt	70
6.2 Robert Pflieger-Forschungspreis 2012 an Florian Holsboer und Michael Hecker	74
6.3 Robert Pflieger-Preis 2014 an Ruppert Handgretinger und Thomas Klingebiel	83
7. Blick zurück	90
7.1 „Wie Robert Pflieger zu dem wurde, der er war“ , Horst Pflieger Persönliches Kurzportrait eines Naturwissenschaftlers und Unternehmers mit sozialer Verantwortung	90
7.2 „Oncoming next: Der Forschungspreis 2016 geht an Matthias Schwab als einem Spezialisten in der Pharmakogenomik“	98
8. Anhang	100
8.1 Die Stiftung, der Stiftungsrat und der Wissenschaftliche Beirat	100
8.2 Kontakt und Impressum	101

Vorworte

Stiftungen in Oberfranken – Tradition und Zukunft

Philanthropie hat Tradition und ist ein weltweites Phänomen, das sich in der Regel auf religiöse Wurzeln zurückverfolgen lässt. So finden wir die Kultur des „Gebens“ in allen Religionen. Ob die älteste uns überlieferte Stiftung ebenfalls religiös motiviert war, wissen wir nicht. Kein Geringerer als der griechische Philosoph Platon ist uns als der Stifter bekannt. Mit Unterbrechungen währte seine Stiftung 900 Jahre, bis sie im Jahre 529 von Kaiser Justinian aufgelöst wurde. Gerade dieser römische Kaiser war es, der im Jahr 529 mit seinem Codex Justinianus für Europa und den östlichen Mittelmeerraum einen Grundstein für die Regelung des Stiftungswesens in der christlichen wie auch in der islamischen Welt geschaffen hat. In seinem Text werden die wörtlich genannten „gottgefälligen Zwecke“ Ausdruck zwischen Gottesbeziehung und Stiftungshandeln.

Im mittelalterlichen Europa ist es zuerst der Adel, der für sein Seelenheil großzügige Schenkungen an die Kirche gibt. Schauplatz für die bedeutendste deutsche „Stiftung“ des Mittelalters ist unser heutiges Oberfranken. Kaiser Heinrich II. stiftet das Bistum Bamberg und stattet es mit reichen Ländereien in Franken und Bayern aus. Mit dem wachsenden Wohlstand in den Städten werden auch Bürger zu Stiftern. Vor allem sie sind es, welche die frühesten Sozialeinrichtungen – die Hospitäler und Siechenhäuser – in unserem Land schaffen. Diese im 13. Jahrhundert in Hof, Bamberg und Bayreuth entstandenen Stiftungen, die vor allem über reichen land- und forstwirtschaftlichen Besitz verfügten, leben und wirken noch immer segensreich in vielfältiger Weise in der Alten- und Behindertenhilfe. Hier finden wir das zentrale Merkmal einer Stiftung – die Langlebigkeit und ihre Sorge für das Gemeinwohl – für die Menschen heute und für die kommenden Generationen.

Oberfranken verfügt über eine facettenreiche Stiftungslandschaft mit aktuell 353 rechtsfähigen Stiftungen, die von der Regierung von Oberfranken beraten, betreut und beaufsichtigt werden. Alleine in den letzten fünf Jahren ist damit ihre Zahl um mehr als fünfzig gewachsen. Oberfranken ist „Stifterland“. An diesen Zahlen kann man das Verantwortungsgefühl und die Verbundenheit der oberfränkischen Stifter zu ihrer Region ablesen. Der Regierungsbezirk Oberfranken hat damit eine höhere Stiftungsdichte als manches Bundesland. Die Stiftungszwecke umfassen – um nur wenige Beispiele zu nennen – Förderung von Wissenschaft und Forschung, Kunst und Kultur, des Denkmalschutzes, soziale Maßnahmen, die Erhaltung des Weltkulturerbes Bamberg, die Förderung der Telefonseelsorge in Bayreuth, die Hilfe für Unfallopfer in der Region, die Unterstützung für Sehbehinderte, Hilfe für schwersterkrankte Kinder, die Förderung der Wiedereingliederung psychisch kranker Menschen, die Förderung der Eingliederung von Schülern mit Migrationshintergrund, die Förderung der musikalischen Früherziehung oder auch die Biotopflegerie im Fichtelgebirge. Die Tätigkeitsschwerpunkte bei den zahlreichen neuen Stiftungen liegen im sozialen Bereich. Es hat in



Heidrun Piwernetz

Regierungspräsidentin
von Oberfranken

den letzten Jahren aber auch die Zahl der Stiftungen, die sich der Wissenschaft und Forschung widmen, deutlich zugenommen. Es ist erfreulich zu beobachten, wie es Stiftungen immer wieder gelingt innovative Projekte und Ideen mit auf den Weg zu bringen und damit positive Veränderungen in unserem Lebensumfeld zu ermöglichen. Die meisten Stiftungen sind zur Erfüllung des Stiftungszweckes auf ihr Finanzvermögen angewiesen. Die „Null-Zins-Politik“ der Europäischen Zentralbank schmälert deren Ertragsbasis erheblich. Vor allem für kleinere Stiftungen wird eine vernünftige Zweckerfüllung schwierig. Glücklicherweise können sich in dieser Zeit vor allem Stiftungen, die am richtigen Ort über Immobilienbesitz oder aber über Unternehmensbeteiligungen eines ertragsstarken Unternehmens verfügen. Wenn auch die Marktsituation in der Pharmaindustrie nicht immer als einfach zu bezeichnen ist, kann man wohl sagen, dass sich die Doktor Robert Pflieger-Stiftung als eine der drei großen Unternehmensträger-Stiftungen in Oberfranken in der glücklichen Situation befindet, nicht auf die Geldmarktzinsen angewiesen zu sein.

Der Berliner Wissenschaftler und Unternehmer Robert Pflieger hat gegen Ende des Zweiten Weltkrieges mit seiner Familie in dem von schweren Zerstörungen verschonten Bamberg eine neue Heimat gefunden. Und wie viele andere, die in dieser Zeit nach Oberfranken gekommen sind, hat er mit seiner Schaffenskraft und Offenheit für Weiterentwicklung seinen Anteil zum „Wirtschaftswunder“ beigetragen. Und es war ihm, dem Schüler mehrerer Nobelpreisträger, wichtig auch sein Wissen zu vermitteln. Bereits ab dem Wintersemester 1945/46 hat er zunächst als Lehrbeauftragter und später als außerplanmäßiger Professor an der Universität Erlangen junge Menschen auf ihrem wissenschaftlichen Weg begleitet und betreut. Auf diese Weise hat Herr Pflieger Verantwortung in der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses übernommen und ist zeitlebens der wissenschaftlichen Forschung verbunden geblieben.

Die Stifterpersönlichkeit Robert Pflieger zeichnet sich durch ein hohes Verantwortungsbewusstsein gegenüber Staat und Gesellschaft aus. Für ihn war es selbstverständlich, dass Eigentum auch Verpflichtung bedeutet und diese Grundeinstellung führte auf konsequentem Weg hin zur testamentarischen Einsetzung einer Stiftung als Erbe seines Unternehmens. Damit hat er seinem Unternehmen und den Mitarbeitern eine gute Zukunft gesichert und die Gemeinwohlbindung verankert. Für das Modell der Unternehmensträger-Stiftung gibt es viele erfolgreiche Beispiele wie die Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung. Eine ebenso eng mit dem Unternehmen verbundene Stiftung, die gerade auch in Bamberg genannt werden sollte, ist die Robert Bosch Stiftung. Die Doktor Robert Pflieger-Stiftung ist wie das Unternehmen Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH innovativ und zukunftsorientiert. Sie fördert die medizinische und pharmazeutische Forschung und unterstützt das Jugendförderzentrum BASKIDhall in Bamberg. Für die erfolgreiche Umsetzung des Stifterwillens und für ihr stets verantwortungsvolles Handeln danke ich den Mitgliedern des Stiftungsrats mit ihrem Vorsitzenden Herrn Prof. Dr. Ing. Rainer Drewello.

Robert Pflieger hat der Gesellschaft ein bedeutendes Vermächtnis hinterlassen. Möge dieses Vorbild in der Region und darüber hinaus für Viele Anregung sein, sich mit einer eigenen Stiftung für unsere Gesellschaft zu engagieren.

Sympathische Halbdistanz, privater Eigensinn, Mäzenatentum.

Ein Vorschlag zum Gebrauch von Grundbegriffen.

Es ist durchaus nicht sicher, welche Rolle eine Stiftung in einer Stadt spielt, oder nach Auffassung Mancher vielleicht spielen sollte – außer, dass man sagen könnte: sehr viele und sehr viele verschiedene¹. Vielfach wird dabei (unbefragt) vorausgesetzt, dass eine Stiftung eine Rolle spielt. Aber die Frage mag berechtigt sein, ob sie vielleicht gar keine hat? Denn Stiftungen und Stadt, das sind zwei unterschiedliche Welten, welche gut ohne einander auskommen. Sie können durch Kommunikation Kontakt herstellen, aber diese Kommunikation ist weder notwendig, noch ist es wahrscheinlich, dass sie dauerhaft aufrechterhalten wird. Das ist nichts Besonderes, sondern normal. Niklas Luhmann spricht von der grundlegenden „Unwahrscheinlichkeit einer kommunikativen Operation“² schon innerhalb nur eines einzigen Systems, und da wird die Sache nicht besser, wenn man zwei davon hat.

Sofern man also die Differenz zwischen Stiftungen und Stadt akzeptiert, sieht man leichter, dass hinter der Frage nach der Rolle einer Stiftung die Frage nach der fortdauernden Reaktualisierung oder der Aufrechterhaltung einer unwahrscheinlichen Kommunikation steht. Dass bei dieser Art der Betrachtung Einwände wie ‚Das mag für die Theorie richtig sein, bringt aber für die Praxis wenig‘ nicht greifen, soll sich im Folgenden zeigen.

Zunächst: Der Hinweis auf die Gemeinnützigkeit einer Stiftung ist wichtig, ändert an dem Zwei-Welten-Befund aber nichts. Der Umstand, dass eine Stiftung gemeinnützig ist, besagt zunächst nur, dass ihre kommunikativen Operationen auf die Gesellschaft bezogen werden können, hebt die Differenz von Stiftung und Stadt aber nicht auf. Um der Beobachtung dieser Differenz – im Übrigen auch der Differenz von Stiftung und Sport, Stiftung und Wissenschaft, Stiftung und Bildung usw. – zu entsprechen, wird hier der Begriff der „sympathischen Halbdistanz“ vorgeschlagen.

Das Adjektiv „sympathisch“ soll die durch Gemeinnützigkeit vorhandene grundsätzliche Disposition zur Kommunikation mit anderen sozialen Systemen zum Ausdruck bringen. „Halbdistanz“ bringt demgegenüber stärker die Differenzqualitäten zum Ausdruck, berücksichtigt aber auch, dass es bestimmte Kontakte zur Außenwelt, also Kommunikationen, geben muss, da eine Stiftung sonst weder von anderen wahrgenommen werden, noch sich selbst wahrnehmen könnte. Absolute Distanz ist nicht möglich, daher „Halbdistanz“.

Der Begriff „Sympathische Halbdistanz“ ist zugleich ein Begriff, der der „Absicherung von Erwartungen gegen Enttäuschungen“³ dient. Denn wenn



Dr. Thomas Kempf

Mitglied des Vorstands
Alfried Krupp von Bohlen
und Halbach-Stiftung

man sich die Differenz von Stiftung und Stadt vor Augen hält, dann kann die Tatsache, dass etwa eine Kommune die Kooperation mit einer Stiftung beendet, für den einzelnen Beteiligten vielleicht im ersten Moment enttäuschend sein, sie wird aber zugleich als das wahrscheinliche und darum sogar erwartbare und deshalb weniger enttäuschende Ausbleiben der Reaktualisierung von Kommunikation erkennbar.

Zudem könnte sich der Begriff „sympathische Halbdistanz“ als „komplexitätsgünstige semantische Erfindung“⁴ erweisen, da er besser als mancher andere Vorschlag (Stiftung als Unternehmen⁵, Kreative Philanthropie⁶) geeignet ist, sich bei wachsend komplexen Systemverhältnissen zu bewähren.


Es soll aber darauf hingewiesen werden, dass, ausgehend von der konstatierten Differenzqualität zwischen Stiftungen und Stadt Fragen wie „Was können Städte und Regionen wissen?“ und „Wie kann dieses Wissen in der Kommunikation zwischen Stiftung und Stadt aktualisiert werden?“ leichter zugänglich werden.

Um den ‚Sitz im Leben‘ einer privaten Stiftung besser zu verstehen, sind zwei weitere Grundbegriffe hilfreich: „privater Eigensinn“ und „Mäzenatentum“.

Dass bei der Errichtung einer Stiftung durch einen vermögenden Stifter privater Eigensinn im Spiel ist, mag jedem einleuchten. Dies gilt jedoch auch für Bürgerstiftungen, die Polytechnische Gesellschaft und andere, wie auch immer geartete kollektive Initiativen. Der Begriff „privater Eigensinn“ soll hier etwas Zusätzliches hervorheben, das über das umgangssprachlich Gemeinte hinausgeht. Die privatrechtlich errichtete Stiftung steht außerhalb des Funktionssystems der Politik, der Wirtschaft oder der Wissenschaft. Ihr wohnt – unabhängig von der persönlichen Eigenart des Stifters – ein eigener Sinn, ein in den großen Funktionssystemen nicht zur Gänze aufgehender ‚Eigensinn‘ inne und die unterschwellige Doppeldeutigkeit des Begriffs „privater Eigensinn“ soll dieses konstitutive Nicht-Aufgehen, die grundlegende Differenz zur Umwelt der Stiftung, ausdrücken. In gewisser Hinsicht ist „privater Eigensinn“ eine Reformulierung des mit „sympathischer Halbdistanz“ beschriebenen Differenzsachverhaltes aber mit einem stärker stiftungsspezifischen Akzent.⁷

Dem Begriff „privater Eigensinn“ wohnt auch eine gewisse Distanz zu Kollektivbegriffen wie etwa „Zivilgesellschaft“ inne. Sie führen häufig eine positive gemeinte Fortschrittsbedeutung mit sich („Wir brauchen mehr Zivilgesellschaft!“). „Privater Eigensinn“ ist demgegenüber evolutionssemantisch wertungsneutral.

Worin sich Fortschrittsfreude und Evolutionsbeobachtung unterscheiden, tritt dann besonders hervor, wenn die Ausgangsanalysen sich ähneln. So hat Jürgen Habermas in seinem 1985 erschienenen Aufsatz über „Die Krise des Wohlfahrtsstaates und die Erschöpfung utopischer



Energien“⁸ darauf hingewiesen, dass unterhalb der Ebene der „politische[n] Eliten“ eine „Vielzahl anonymer Gruppen und kollektiver Akteure“ tätig sei, die „durch ihre soziale Macht den Spielraum für die Thematisierung und Entscheidung politischer Fragen vorgängig festlegen“ und es darunter „schwer greifbare Kommunikationsströme“ gebe, die „die Gestalt der politischen Kultur bestimmen“⁹. Abgesehen davon, dass nicht recht deutlich wird, worin sich „anonyme Gruppen“ und „schwer greifbare Kommunikationsströme“ unterscheiden, kommt Habermas zu dem Schluss, das „jedes Projekt, das die Gewichte zugunsten solidarischer Steuerleistungen verschieben möchte, [...] die untere Arena gegenüber den beiden oberen mobilisieren“ müsse.

Sehr ähnlich, aber ohne sozialpolitische Fortschrittsaufforderung, hat Niklas Luhmann 1989 den grundlegenden Sachverhalt beschrieben.¹⁰ Luhmann diagnostizierte, dass die „Lockerung und Deregulierung sozialer Bindungen“¹¹ zu „mehr oder weniger zufälligen Prozessen der Häufung und Zersetzung von Engagements“ führe. Er verband damit aber keine Aussage darüber, welche ‚Kommunikationsströme‘ man ‚mobilisieren‘ müsse. Er verband damit vielmehr die Feststellung, dass die „Fluktuation von Kollektivbindungen“ ein „radikale[s] und problematische[s] Phänomen“ sei, da man nicht wisse, „wie stark sie die Evolutionschancen der modernen Gesellschaft beeinflussen.“

Sofern man Übereinkunft erzielen könnte, dass die in der sogenannten ‚Zivilgesellschaft‘ engagierten Stiftungen ‚Kommunikationsströme‘ oder ‚Häufungen von Engagements‘ organisieren, wäre die Frage interessant, inwieweit sie darauf reflektieren, dass deren Folgen für die Gesellschaft unbekannt sind. Dies dürfte schwierig sein, ohne die eigene Handlungsgrundlage in Frage zu stellen. Die ihren privaten Eigensinn mitreflektierende Stiftung jedenfalls kann ihr Wirken in der Gesellschaft beobachten und sie kann beobachten, dass sie die Folgen ihrer Interventionen nicht beobachten kann – außer im Rückblick und vielleicht mit der besonderen Note, dass sie nicht oder ganz anders eingetroffen sind als man erhofft hatte. Sie muss daraus aber keine selbstersetzenden Schlüsse ziehen müssen, da der private Eigensinn gerade aus dieser Differenz von Stiftung und Umwelt lebt.

Deshalb – und damit soll der dritte Grundbegriff angesprochen werden – ist auch jede Form des Stiftungshandelns mit einem Element des Mäzenatentums verbunden. Mäzenatentum wird heute tendenziell abgewertet mit Zuschreibungen wie ‚mangelndes Nachhaltigkeitsdenken‘ oder ‚veraltete Vorstellung von Philanthropie‘. Auch die journalistischen Vorstöße, privaten Stiftungen die Verpflichtung zu einem öffentlichen

Gesellschaftsdienstlichkeitsnachweis aufzuerlegen¹², wenden sich im Kern gegen Mäzenatentum. Aber es hilft nichts: „Mäzenatentum“ bringt nur den Umstand zum Ausdruck, dass jede Kommunikation jederzeit beendbar ist.

Stiftungshandeln ist gegenüber jedweder Umwelt kontingent, weil es keine Zwangsläufigkeit gibt, genau dies, in genau dieser Weise mit genau diesem Partner gemeinsam zu tun. Unter diesem Aspekt betrachtet liegt im Mäzenatentum sogar eine positive Handlungsoption für jede private Stiftung – und zwar unabhängig davon, ob es sich um die Stiftung eines Einzelnen oder um eine kollektiv errichtete Bürgerstiftung handelt.

Mäzenatentum, also die Freiheit, eine kommunikative Handlung zu beenden, ist unvermeidlich.

Wenn man bereit ist, zu akzeptieren, dass Stiftungen nicht gezwungen sind, zu tun, was sie tun, (weil die Differenz zwischen Stiftung und Politik, Stiftung und Wissenschaft, Stiftung und Kommune etc. unhintergebar ist und immer im Hintergrund jeder Kommunikation mitläuft,) dann sind „sympathische Halbdistanz“, „privater Eigensinn“ und „Mäzenatentum“ vielleicht geeignete Begriffe, zu einem von Soll-Vorstellungen¹³ unabhängigen Verständnis von Stiftungen gelangen.

¹ Der nachfolgende Text geht auf einen Vortrag im Rahmen einer Veranstaltung zum Thema „Stiftungen als Akteure im städtischen Raum“ zurück, die Überlegungen gelten vielleicht aber auch für das Verhältnis von Stiftungen zu größeren regionalen oder politischen Einheiten.

² Luhmann, Niklas: Die Gesellschaft der Gesellschaft. Frankfurt 20118. S. 190ff. Siehe auch Luhmann, Niklas: Einführung in die Theorie der Gesellschaft. Heidelberg 20092 S. 192f. Luhmann, Niklas: Sinn, Selbstreferenz und soziokulturelle Evolution. In: Luhmann, Niklas: Ideenevolution. Frankfurt 2008. S. 7-71. Hier vor allem S. 8ff.

³ Siehe Luhmann; Niklas: Gesellschaft der Gesellschaft. S. 136. Dort gebraucht, um anzuzeigen was symbolisch generalisierte Kommunikationsmedien nicht sind.

⁴ Luhmann, Niklas: Gesellschaftsstruktur und Semantik. Bd. 1. Frankfurt 20104. S.313.

⁵ Göring, Michael: Unternehmen Stiftung. Stiften mit Herz und Verstand. München 2009.

⁶ Anheier, Helmut K. / Diana Leat: Zu einer neuen Philanthropie des 21. Jahrhunderts: Perspektiven für Förderstiftungen. In: Kocka, Jürgen / Günter Stock (Hrsg.): Stiften, Schenken, Prägen. Zivilgesellschaftliche Wissenschaftsförderung im Wandel. Frankfurt, New York 2011. S.101-115.

⁷ Für Negt / Kluge ist Eigensinn „der auf einen Punkt zusammengezogene Protest gegen Enteignung“. Etwas davon schwingt hier mit, abzüglich der kämpferischen Note. An gleicher Stelle heißt es: „Damit es Eigensinn geben kann, muss schon eine starke Autonomie des Verhaltens erobert sein.“ Dies würden Stifter wohl für sich in Anspruch nehmen. Siehe Negt, Oskar / Kluge, Alexander: Geschichte und Eigensinn. Frankfurt 19837. S.765ff. Zitate S. 766.

⁸ Auszugsweise zunächst in der Zeitschrift Merkur, Heft 431, Januar 1985. Dann in Habermas, Jürgen: Die neue Unübersichtlichkeit. Frankfurt 1985.S. 141-163.

⁹ Habermas: Die Krise des Wohlfahrtsstaates. S.159.

¹⁰ Siehe das Kapitel „Individuum, Individualität, Individualismus“ in Luhmann, Niklas: Gesellschaftsstruktur und Semantik. Bd. 3. Frankfurt 20043, S.149-258.

¹¹ Luhmann: Gesellschaftsstruktur. Bd. 3. S. 255/56

¹² Siehe zum Beispiel Jacobi, Robert: Die Goodwill-Gesellschaft: Die unsichtbare Welt der Stifter, Spender und Mäzene. Hamburg 2009.

¹³ Eine klare Formulierung für das, was Stiftungen leisten sollen bei Anheier / Leat: Zu einer neuen Philanthropie. S.107: „Wir argumentieren, dass die konventionellen Ansätze Stiftungen davon abhalten, ihr entscheidendes Charakteristikum – die Unabhängigkeit von Marktzwängen und politischen Einschränkungen – auszunutzen, um einen einzigartigen Beitrag zur demokratischen Debatte zu leisten.“

Stiftungstätigkeit in den Jahren 2011 – 2015

I. Fördermittel

Die Stiftung hat in der Berichtsperiode von 2011 bis 2015 ca. 7 Mio. Euro für medizinisch-wissenschaftliche Forschungsvorhaben, für den Robert Pfleger-Forschungspreis und für sozial-karitative Projekte zur Verfügung stellen können. Insgesamt hat es sich um mehr als 50 Projekte gehandelt.

In der Summe hat die Doktor Robert Pfleger-Stiftung seit ihrer Gründung im Jahre 1972 die medizinische Forschung mit etwa 27 Mio. Euro und sozial-karitative Anliegen mit mehr als 16 Mio. Euro gefördert. Von 1972 bis Ende 2015 wurden mehr als 43 Mio. Euro an Mitteln ausgeschüttet.

II. Besondere Vorhaben

Herausragend unter den 2011 – 2015 mitfinanzierten Großprojekten, auf die sich der gesamte Stiftungsrat einhellig verständigte, sind zu nennen:

- Das Kompetenzzentrum Forchheim Beraten – Wohnen – Pflegen; eine Einrichtung für Menschen mit Demenz der Diakonie Neuendettelsau, das mit einem Förderbeitrag von knapp 2,3 Mio. Euro unterstützt wurde (vgl. Kap. 3.4)
- Der Umbau und die Sanierung des Comboni-Hauses der deutschen Provinz der Salesianer Don Boscos in Bamberg zur Betreuung von therapeutischen Kinderwohngruppen, Wohngruppen für unbegleitete minderjährige Flüchtlinge und innenbetreutes Wohnen, der mit einem Betrag bis zu 2,5 Mio. Euro gefördert wird (vgl. Kap. 3.5)
- Die Unterstützung eines Jugendförderzentrums im Bamberger Stadtteil Gereuth zur Gewährleistung der pädagogischen Betreuung im Rahmen der offenen Jugendarbeit, Titel „Jugendfreizeitstätte BaskIDhall“, mit einer maximalen Fördersumme von 250.000,00 Euro.

III. Sozial-karitative Projekte

Zu weiteren größeren, von der Stiftung geförderten sozial-karitativen Projekten sind unter anderem noch folgende Vorhaben und Unterstützungsleistungen zu zählen:

- Förderung des „Universitären Kinderhauses“ der Otto-Friedrich-Universität zu Bamberg durch Übernahme der Einrichtungskosten mit knapp 60.000,00 Euro (2011), ergänzt um die Unterstützung der Einrichtung einer Großtagespflegestelle der Universität mit maximal 55.000,00 Euro (2015).
- Anschubfinanzierung einer Gerontopsychiatrischen Fachkraft der Sozialstiftung Bamberg mit einem Betrag von 62.500,00 Euro (2011).
- Finanzierung von Personenbeförderungsfahrzeugen für:
 - die Rennsteig Werkstätten gGmbH, Neuhaus am Rennweg (40.000,00 Euro; 2011)
 - die Lebenshilfe Rügen, Stralsund und Umgebung e.V. (30.000,00 Euro;



Reiner Schmidt

Stellvertretender
Vorsitzender des
Stiftungsrats der Doktor
Robert Pfleger-Stiftung

- 2013) sowie die Lebenshilfe-Weimar/Apolda e.V. (36.000,00 Euro; 2015)
- die Caritas für den Landkreis Forchheim e.V., die Stadt Hirschaid und die Stadt Bamberg mit einem Gesamtbeitrag von insgesamt ca. 75.000,00 Euro (2012 – 15)
- den Bayerischen Blinden- und Sehbehindertenbund e.V., Bamberg mit einem Beitrag 20.000,00 Euro (2015).
- Förderung der Beratung von Mukopolysaccharidose-Betroffenen (MPS) der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V., Aschaffenburg mit einem Förderbetrag von 30.000,00 Euro (2013).
- Unterstützung des Präventionsprogramms „Gesund und erfolgreich altern“ der Liga für Ältere e.V., Würzburg mit einem Beitrag von 56.000,00 Euro (2014).
- Teilfinanzierung eines Umbaus zur integrativen Jugendarbeit des Theaters Chapeau Claque e.V. in Bamberg, einer Jugend-Kultur-Bildung, mit einem maximalen Förderbeitrag von 60.000,00 Euro (2014).

IV. Medizinische Vorhaben

An Forschungsvorhaben aus dem Bereich der Medizin mit einem größeren Fördervolumen sind folgende Projekte zu nennen:

- Dr. rer. nat. B. Niesler, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Heidelberg: „Mikro-RNA-Profilung zur Identifizierung von Kandidaten für die Diagnose und Therapie vom Reizdarmsyndrom“. Fördersumme: 87.800,00 Euro (2011).
- Dr. med. J. Grosse, Klinik u. Poliklinik f. Urologie, Universitätsklinikum Aachen: „Proof-of-concept Studie für die funktionelle autologe Rekonstruktion des Harntraktes im Tissue Engineering Ansatz am Göttinger Minipig“. Fördersumme: 83.939,00 Euro (2011).
- Prof. Dr. Paul Enck, PD Dr. Alexander Sokolov, Universitätsklinikum Tübingen, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie: „Untersuchung zentraler Mechanismen von Schmerzmittel- und Placebo-Analgesie bei somatischen und viszeralen Schmerzen mittels Magnetenzephalographie (MEG)“. Fördersumme: 76.800,00 Euro (2011).
- Prof. Dr. med. Christian Bogdan, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: „Mechanismus der Toll-like Rezeptor 9-abhängigen Erregerkontrolle bei der viszeralen Leishmaniose“. Fördersumme: 95.600 Euro (2012).
- Dr. K. Zimmermann, Prof. Dr. Reeh, Inst. f. Physiologie und Pathophysiologie, Med. Fakultät FAU Erlangen-Nürnberg: „Beitrag des TRPC5 Rezeptorkanals zu Zahnschmerz und Dentinüberempfindlichkeit“. Fördersumme: 65.000,00 Euro (2013).
- PD Dr. S. Lüth / PD Dr. J. Aberle, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

Zentrum für Innere Medizin: „Stuhltransplantation zur Behandlung von Adipositas“. Fördersumme: 84.000,00 Euro (2014).

- Prof. Dr. H. Morawietz, Med. Fakultät, Med. Klinik und Poliklinik III Dresden: „Einfluss einer Mineralokortikoid-Rezeptor-Blockade auf die Gefäßfunktion im arteriosklerotischen Mausmodell“. Fördersumme: 70.600,00 Euro (2014).
- Dr. med. J. H. Westhoff, Klinik Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Heidelberg: „Identifizierung nierentoxischer Medikamente mittels intelligenter Hochdurchsatz-Mikroskopie am Zebrafisch“. Fördersumme: 69.800,00 Euro (2014).
- Dr. B Ebner, Herzzentrum TUD, Universitätsklinikum CGC, Dresden: „Effektive Reduktion der Herzinsuffizienz durch Pharmakologische Postkonditionierung mit Levosimendan – eine experimentelle Langzeitanalyse zu Vorbereitung einer klinischen Studie“. Fördersumme: 63.600,00 Euro (2014).
- Dr. med. M. Kreuzer, Prof. Dr. med. D. Haffner, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Med. Hochschule Hannover: „Nicht-invasive Früherkennung von Gefäßschäden bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung vor und nach Transplantation“. Fördersumme: 79.853,00 Euro (2015).

V. Zustiftung durch das Ehepaar Schumann

Im Jahr 2010 haben Herr Josef Schumann, ein ehemaliger Mitarbeiter der Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH, und dessen Ehefrau Gisela Schumann durch letztwillige Verfügung der Doktor Robert Pfleger-Stiftung ihr Vermögen im Wert von ca. 1,1 Mio. Euro vermacht. Die Stiftung finanziert aus den Erträgen dieses Vermögens „Schumann-Stipendien“ für Studierende und Absolventen von Studiengängen der Sozialen Arbeit und des Gesundheitswesens. Vorrangig geht es um die Themen Jugend- bzw. Altenhilfe, Kinder- und Jugendgesundheit, Gesundheit im Alter und vergleichbare Themen. Bislang konnten 18 Stipendiaten mit einem Gesamtbetrag von ca. 100.000 Euro gefördert werden (vgl. Kap. 5).

VI. Personalia

Hedwig Hegler

Am 31. Dezember 2010 ist das langjährige Stiftungsratsmitglied Frau Hedwig Hegler aus dem Stiftungsrat ausgeschieden. Frau Hegler war seit den 1950er Jahren für die Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH aktiv. Sie hat diese an leitender Stelle mit aufgebaut. Im Jahr 1971 ist sie von dem Gründer und Inhaber der Firma, Herrn Prof. Dr. Robert Pfleger, testamentarisch zum lebenslangen Mitglied der Stiftung bestellt worden. Frau Hegler war seit der Errichtung der Stiftung am 24. September 1974 mehr als 36 Jahre Mitglied des Stiftungsrates. Sie war von 1974 bis 1989 stellvertretende Stiftungsratsvorsitzende und sodann

von 1989 bis 1993 die Vorsitzende des Stiftungsrates. Frau Hegler hat maßgebenden Einfluss auf die Gründung der Doktor Robert Pflieger-Stiftung und deren spätere Tätigkeit genommen. Auf ihre Initiative sind viele Aktivitäten der Stiftung zurückzuführen, insbesondere im Bereich des sozial-karitativen Engagements. Im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich hat sie insbesondere den Robert Pflieger-Forschungspreis initiiert, der seit 1986 alle zwei Jahre vergeben wird und seitdem zu einem der herausragenden Wissenschaftspreise im Bereich der Medizin geworden ist. Hedwig Hegler ist am 28. Oktober 2011 verstorben. Die Stiftung wird ihr ein ehrendes Andenken bewahren.

Dr. Heinz Bertholdt

Im Juli 2013 ist das ebenfalls jahrzehntelange Mitglied des Stiftungsrates, Herr Dr. Heinz Bertholdt aus dem Stiftungsrat ausgeschieden. Herr Dr. Heinz Bertholdt war noch von Herrn Prof. Dr. Robert Pflieger in der Firma Dr. Robert Pflieger Chemische Fabrik GmbH angestellt worden. Er war von 1972 bis 1992 Geschäftsführer dieser Firma und ist darüber hinaus von Herrn Prof. Dr. Robert Pflieger testamentarisch zum lebenslangen Mitglied der Stiftung bestellt worden. Er war von 1989 bis 1993 deren stellvertretender Vorsitzender und dann von 1994 bis 1999 deren Vorsitzender. Auch Herr Dr. Bertholdt konnte der Stiftung maßgebliche Impulse verleihen.

Prof. Dr.-Ing. Rainer Drewello

Zum 1. Januar 2011 ist Prof. Dr. Rainer Drewello zum Stiftungsratsvorsitzenden gewählt und 2013 in seinem Amt für eine weitere Periode bestätigt worden. Prof. Drewello ist Diplomchemiker, promovierte in den Werkstoffwissenschaften zum Dr.-Ing. und ist seit Dezember 2000 ordentlicher Universitätsprofessor an der Otto-Friedrich-Universität Bamberg. Dem Stiftungsrat gehört er seit dem Jahr 2008 an.

Prof. Dr. Angelika M. Vollmar

Im August/September 2015 hat der Stiftungsrat die Universitätsprofessorin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Frau Dr. Angelika M. Vollmar, Inhaberin des Lehrstuhls für pharmazeutische Biologie, als neues Mitglied in den Stiftungsrat gewählt.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerd Geißlinger

Im August/September 2015 hat der Wissenschaftliche Beirat, der für die Auswahl der Preisträger des Robert Pflieger-Forschungspreises verantwortlich ist, den Direktor des Instituts für Klinische Pharmakologie der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main, Herrn Gerd Geißlinger, zum Vorsitzenden ernannt.

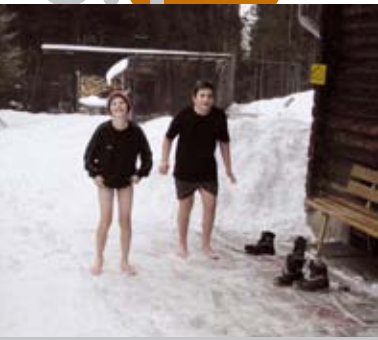
Sozial-karitatives Engagement

Die Giechburgschule in Scheßlitz – Soziale Einrichtung mit großem Herzen und reichem Programm

Unterrichtsthema Alpen und Meer in der 5./6. Klasse der Giechburgschule Scheßlitz

Seit vielen Jahren fahren die Klassen 5 und 6 abwechselnd ein Jahr ans Meer und ein Jahr in die Berge. In den letzten fünf Jahren zog es uns in den Naturpark der Vorpommerischen Boddenlandschaft sowie nach Radolfzell am Bodensee. Die Kinder sollen in Geschichte, Sozialkunde, Erdkunde die Besonderheiten von Meeres und der Alpen kennenlernen, historische Bezüge wie Alpenüberquerungen oder die Hanse erfahren und mehr über die dort lebenden Menschen und ihre Kultur und Wirtschaft lernen. In Physik, Chemie, Biologie werden sie mit der Tier- und Pflanzenwelt der Regionen bekannt gemacht und dürfen am Ort die landschaftsformenden Elemente Wasser, Feuer und Kälte am eigenen Leib erleben.

Natürlich ist es dem Franken nicht unbedingt gegeben, weit herumzukommen. Etwa die Hälfte der Kinder stammt aus ländlichen Gemeinden, wo die Eltern selbst noch nie am Meer waren; wenn schon, dann stand eher ein Ausflug ins Allgäu an. Das Wetterphänomen der Föhnwinde ist für unsere Schüler ebenso fremd wie es Salzwiesen oder Deiche sind. Für die Kinder ist auch die direkte Begegnung mit den unterschiedlichen Wetter- und Landschaftsphänomenen überwältigend. Am Meer haben sie sich bisher jedes Jahr ohne Umschweife in die Fluten gestürzt. Ohne Lernen vor Ort mit allen Sinnen wären die Lernergebnisse weit weniger einprägsam und Erinnerungen der Schüler bei weitem nicht so nachhaltig.





Zelten, Grillen und Rodeln in Saalburg

Mit Schlafsack und Isomatte im Gepäck fuhren 20 Schüler und drei Lehrkräfte mit dem Bus zum Bleichlochstausee. Viele von uns übernachteten das erste Mal im Zelt. Gleich am ersten Tag ging es mit Kanus auf den Stausee. Dann stand eine Wanderung zur Sommerrodelbahn auf dem Programm. Grillen und Lagerfeuer waren ein Muss. In einer Nacht liefen wir mit den Leitern des Camps ohne Taschenlampen und zum Teil alleine durch den Wald. Am letzten Tag versuchten wir bei einer Nonsens-Olympiade unsere Nase vorne zu haben. In den drei Tagen war für jeden etwas dabei und die Zeit ging viel zu schnell vorbei.



Playmobil SVE

Getreu dem Motto: Spielen – Bewegen – Erleben fuhren wir im Juni 2015 in den Playmobil-Funpark nach Zirndorf. Bei schönem Wetter konnten die Kinder im Piratenschiff, auf der Ritterburg, an der Polizeistation, im Westernbereich und in vielen anderen Themenresorts in Wunschwelten eintauchen und sich dort mit allen Sinnen ausleben. Viel Freude hatten die Kinder auf den Abenteuerspielplätzen, die eine große Bandbreite an Bewegungsmöglichkeiten aufwiesen. Alle Kinder sowie die Erwachsenen hatten mehr als Spaß an den Herausforderungen des sehr speziellen Parks und konnten sich so einmal anders kennenlernen.



Kinder auf dem Bauernhof

Im Juli 2015 fuhren wir mit einem angemieteten Bus zum Bauernhof der Familie Pfeufer in Neudorf. Die Kinder der schulvorbereitenden Einrichtung erlebten eine Führung durch die Schweineställe und durften hautnah in Kontakt mit den Ferkeln treten. Das Ehepaar Pfeufer zeigte Ihnen Maschinen und Geräte, die für die Bewirtschaftung notwendig sind. Eine besondere Attraktion war natürlich das Sitzen und Fahren auf einem Mähdrescher und einem großen Traktor. Nach einer gemütlichen Brotzeit konnten sich die Kinder noch auf den Kettcars und Kinderfahrzeugen austoben, bevor es zurück zur Schule ging.

Schullandheimaufenthalte einmal anders

Vom 31.03. – 04.04.2014 fuhren die Klassen 3, 4a und 4b mit dem Bus ins Schullandheim nach Weißenstadt. Während des viertägigen Aufenthaltes gab es ein abwechslungsreiches Programm. Neben einer Nachtwanderung und einem von Erlebnispädagogen betreuten Indianertag wurde gespielt und Buttons gebastelt. Das Essen war an den Vorlieben der Kinder orientiert und stets reichlich; keinem fehlte es an etwas. Am letzten Tag wurde schon nach dem Frühstück mit großem Bedauern die Heimreise angetreten.

Im Schuljahr 2014/15 nahmen die Klassen 3/4 und 4 an einem Schullandheimaufenthalt im evangelischen Bildungs- und Tagungszentrum Bad Alexandersbad teil. Neben einer Fledermausführung wurde die Wasser-, Wald- und Steinwelt des Fichtelgebirges; und es stand ein Ausflug ins Felsenlabyrinth an. Die Schülerinnen und Schüler hatten dann die Möglichkeit, sich ihre Freizeit selbst zu gestalten. Hierfür besuchten sie die Sporthalle, spielten Brett- oder Kartenspiele, vergnügten sich auf dem Spielplatz und unternahmen vieles andere mehr. Sie durften sich im Haus frei bewegen und hatten nur die Essenszeiten einzuhalten.

Schülerinnen und Schüler haben durch die Ausflüge und Heimaufenthalte erfahren, Verantwortung für sich und andere zu übernehmen und mit anderen auszukommen. Im Schullandheim lernten sie die Regeln für das gemeinschaftliche Zusammenleben innerhalb des Hauses zu akzeptieren und Essens-, Ausflugs- und Zu-Bett-Geh-Zeiten zu beachten. Und sie haben erfahren, achtsam mit dem eigenen Besitz und dem Eigentum anderer umzugehen. Dank der Doktor Robert Pfleger-Stiftung war es auch finanziell schlechter gestellten Familien ermöglicht, ihr Kind an den Freizeiten und Ausflügen teilhaben zu lassen. Schülerinnen und Schüler aller gesellschaftlichen Schichten wurden in ihrer Selbstständigkeit befördert und ihrem Selbstwertgefühl gestärkt. Hierfür sagen wir vielen Dank!

Mit unseren SVE-Kindern sind wir mit dem Bus in das Figurantheater „Kuckucksheim“ nach Heppstädt gefahren. Dort sahen wir das Stück „Olles Reise zu König Winter“. Eine spannende Geschichte, gespielt von Stefan Kügel mit seinen wunderbaren Puppen.

Ein herzliches Dankeschön



35 Jahre Robert Pfleger-Kinderhort Anlaufstelle und Betreuungsort für Kinder und Heranwachsende

Was ist ein Kinderhort?

Der Dr. Robert Pfleger Kinderhort ist eine Kindertagesstätte, in der durchschnittlich 80 schulpflichtige Kinder im Alter von sechs bis fünfzehn Jahren, durch familienergänzende, sozialpädagogische Arbeit betreut werden. Die Kinder und Jugendlichen sind im Hort in sechs weitgehend altershomogene Gruppen eingeteilt und werden jeweils von einer/einem Erzieher/in betreut. Eine umfassende und flexible Betreuung am Nachmittag kommt vielen Familien sehr entgegen. Da mittlerweile oft beide Elternteile berufstätig sind, wird den Familien eine Hausaufgaben- und Freizeitbetreuung angeboten. Zusätzlich unterstützt vor allem das Hausaufgabenangebot viele Familien anderer Kulturkreise.

Einige Kinder besuchen den Dr. Robert Pfleger Kinderhort, da es für manche Eltern, besonders wenn sie alleinerziehend sind, nur schwer möglich ist, ihre Kinder bei den Hausaufgaben oder anderen schulischen Belangen ausreichend zu unterstützen und zusätzlich eine sinnvolle Freizeitgestaltung, besonders auch in den Schulferien, zu ermöglichen.

Ferienfreizeit für den Kinderhort

Das 35-jährige Jubiläum des Dr. Robert Pfleger Kinderhortes stand im Jahr 2013 an. Es sollte kein großes Fest zu diesem Anlass geben, aber das Team hatte beschlossen, gemeinsam mit den Kindern und Jugendlichen zu „feiern“, die täglich den Kinderhort besuchen. Für viele dieser Kinder ist der Ort nicht nur Hausaufgabenhilfe, sondern auch ein zweites Zuhause. Aus diesem Grund sollte der Geburtstag mit allen Kindern und Jugendlichen in Form einer gemeinsamen Ferienfreizeit verbracht werden, die ein unvergessliches Erlebnis für alle werden sollte. Problematisch war allerdings die prekäre familiäre und finanzielle Situation vieler Kinder. Um wirklich allen die Ferienfreizeit zu ermöglichen, musste der Kostenanteil der Eltern so gering wie möglich gehalten werden. Deshalb traten die Mitarbeiter des Hortes mit der Bitte um Unterstützung an die Pfleger-Stiftung heran und konnten diese vom Konzept überzeugen.

So konnten in der ersten Pfingstferienwoche 59 Kinder und neun Erwachsene im Doppelstockbus zum Bungalowdorf nach Volkersberg in der Röhn fahren. Dort angekommen wurden alle Kinder erst einmal in die Häuser verteilt, wo diese sofort ihre Koffer auspackten, die Betten bezogen, sich häuslich

einrichteten und das Gelände erkundeten. Erste Spiele wurden ausgepackt und am Nachmittag Traumfänger für den guten Schlaf gebastelt. Den Abend ließen wir gemeinsam am Lagerfeuer mit einer Geschichte ausklingen. Den zweiten Tag verbrachten wir im Wildpark Klaushof. Dort wurde gewandert und sich auf Spielplätzen ausgetobt. „Echte“ Tiere wurden zuerst angeschaut, dann gestreichelt und schließlich gefüttert (Ziegen, Rehe, Esel, Gänse, Fasane etc.). Zurück im Bungalowdorf gab es ein krasses Volleyballspiel und nach dem Abendessen einen Filmabend mit reichlich Popcorn, bevor alle müde ins Bett fielen.

Am darauffolgenden Tag regnete es in Strömen. Aber ein Bus brachte uns ins Freizeitbad „Sintflut“ nach Bad Brückenau. Dort war den ganzen Tag rutschen, schwimmen, planschen, springen und „climbing“ an der Wasserkletterwand angesagt. Zurückgekehrt durften die Kinder ihre eigene Pizza belegen und im Holzbackofen backen. Am Lagerfeuer mit Liedern und Stockbrot klang der Tag aus.

Der Donnerstag war von Klettern und Abseilen im nahegelegenen Hochseilgarten geprägt. Die Größeren durften sich an den Hochseilelementen ausprobieren und die Kleineren hatten viel Freude an den Niedrigseilelementen und witzigen Spielen. Nach dem Essen mit anschließender Siegerehrung für die ordentlichsten Häuser, gab es aufgrund des schlechten Wetters einen Spieleabend mit einem abschließenden Film. Ein paar Große machten um Mitternacht noch eine gruselige Nachtwanderung und hatten offenbar viel Spaß dabei. Am letzten Tag ging es mit dem Großreinemachen los. Nach dem Mittagessen fuhren wir dann mit dem Doppelstockbus zurück nach Bamberg, wo die Kinder schon von Ihren Eltern erwartet wurden. Alle waren schon ein bisschen traurig, dass die Freizeit vorbei war.

Sowohl die Kinder als auch die Mitarbeiter haben die Tage sehr genossen. Trotz der großen Gruppe, haben sich alle gut verstanden und es gab kaum Differenzen. Schön zu sehen war, wie mutig die „Kleineren“ waren und wie gut die „Großen“ die Erwachsenen unterstützten und sich um die Jüngeren kümmerten. Gut, dass alles geklappt und jeder mitgeholfen hat.

Ein großer Teil der Kinder kam zum ersten Mal in den Genuss einer solchen Reise, da viele Eltern sich so einen Ausflug für ein Kind oder mehrere Kinder nicht leisten können. Im Namen der Kinder, der Jugendlichen und der Erwachsenen, und im Namen des Diakonischen Werkes Bamberg-Forchheim e.V. ergeht ein herzliches Dankeschön an die Pfleger Stiftung





für die gewährte Unterstützung. Bedankt hat sich der Dr. Robert Pflieger Kinderhort zum jährlichen Sommerfest der Einrichtung mit einem Bäumchen, das stellvertretend an Frau Gisela Beer überreicht wurde.

Anmerkung der Stiftung: Das Bäumchen, ein echter Ginko, hat nun einen Ehrenplatz direkt am Firmeneingang und wächst und gedeiht prächtig!

Tische, Stühle, Schränke – was man halt so braucht

Bereits im Jahr 2012 konnte der Robert-Pfleger-Kinderhort dank der Unterstützung der Pflieger-Stiftung einen Teil der alten Möbel (Tische, Stühle und Schränke) ersetzen. In zwei von sechs Hortgruppen profitierten die Kinder von dieser Anschaffung und haben nun optimale Voraussetzung zum Lernen und Erledigen der Hausaufgaben durch höhenverstellbare Tische und ergonomische Stühle. In den restlichen vier Gruppen wurde es immer schwieriger das teilweise 25 Jahre alte Mobiliar so zu reparieren, dass es noch nutzbar war. Die Überlegung, jedes Jahr das Mobiliar nur einer Gruppe zu ersetzen, wurde verworfen, denn eine einmalige Großbestellung ist aufgrund höherer Rabatte bei weitem preiswerter. Dies konnte der Doktor Robert Pflieger-Stiftung klar gemacht werden, die dem Kauf neuer höhenverstellbarer Tische und Stühle und weiterer Möbel für den Grundschulbereich sofort zustimmte.

Aber eine Frage blieb offen: Wie sollen die Möbel aufgebaut, montiert und eingeräumt werden, wenn gleichzeitig die alten Möbel bis zur letzten Minute zum Hausaufgabenmachen gebraucht werden? Das konnte also nur an einem Wochenende geschehen. Aber kann das Team des Kinderhortes dies alleine schaffen?

„...Du sollst ein Segen sein“ – das Jahresthema der Diakonie Bamberg-Forchheim passte doppelt gut auf Samstag, den 28. Februar 2015. In einer gemeinsamen Aktion halfen Vorstände, Abteilungsleitungen, Leitungskräfte aus den Kitas und den Seniorenzentren sowie Mitarbeiter der Geschäftsstelle der Diakonie Bamberg-Forchheim den Hort in Bamberg wieder auszustatten. Gleich ab 9 Uhr am Vormittag wurde ausgepackt, ausgeräumt, geschraubt und das neue Mobiliar an seinen Platz in die Gruppenräumen gestellt. Anke Hassel, die Seele und Leiterin des Hortes, und ihr Team freuten sich über die tatkräftige Unterstützung ihrer Kollegen und der Vorstandschaft. „Möglich gemacht hat diese gemeinsame Aktion aber erst die Spende der Pfleger-Stiftung über 15.000 Euro“, erklärte Dr. Norbert Kern, Vorstandsvorsitzender der Diakonie Bamberg-Forchheim, der selbst tatkräftig mit anpackte. Er bedankte sich herzlich bei Rainer Drewello, der es sich als Stiftungsratsvorsitzender nicht nehmen ließ, gemeinsam mit Gisela Beer von der Pfleger-Stiftung an diesem Tag den Kinderhort zu besuchen.

Insgesamt hat die Doktor Robert Pfleger-Stiftung 23.765,27 Euro für neue Möbel gespendet. Innerhalb von zwei Jahren konnten so die alten und maroden Tische und Stühle gegen eine neue ergonomische Einrichtung ausgetauscht werden!



Ein Ort der ganzheitlichen Förderung

Therapieräume für die Heilpädagogische Tagesstätte der Lebenshilfe Bamberg e.V.

Die Förderung der individuellen Persönlichkeitsentwicklung „hin zu größtmöglicher Selbstständigkeit“: Das ist seit Mitte der 1960er Jahre der pädagogische Auftrag der Heilpädagogischen Tagesstätte der Lebenshilfe Bamberg. Etwa 180 Kinder aus der Stadt und dem Landkreis Bamberg finden hier täglich im Anschluss an den Unterricht in der Bertold-Scharfenberg-Schule für Menschen mit geistiger Behinderung, die im gleichen Gebäude ist, einen Ort der aufmerksamen Fürsorge, der persönlichen Entfaltung, der respektvollen Begegnung und der sozialen Teilhabe. Der Personenkreis umfasst geistig behinderte oder von geistiger Behinderung bedrohte Kinder und Jugendliche im Vorschul- und Schulalter. Mathias Baum, der Leiter der Einrichtung, erläutert einen der zentralen Grundsätze der Einrichtung: „Für uns steht das einzelne Kind bzw. der einzelne Jugendliche in seiner Ganzheit im Zentrum unseres Handelns. Um dies mit den Worten des bedeutenden schweizer Heilpädagogen Kobi zu formulieren: „Heilen bedeutet nicht Vollständigkeit erreichen zu wollen, sondern Ganzheit“.

Um dieser Maxime gerecht zu werden, bietet die Tagesstätte neben Bildungs-, Förder-, Erziehungs- und Pflegemaßnahmen bei Bedarf auch Leistungen zur medizinischen Rehabilitation an. Diese werden von einem Kinderarzt in einem Behandlungsplan festgelegt und dienen dazu, eine Verschlimmerung des gesundheitlichen Zustandes zu verhüten und das Entwicklungspotential des Kindes vollkommen auszuschöpfen. Erbracht werden diese Leistungen durch



3.3



Cosimo Mangione

Lebenshilfe Bamberg e.V.

einen medizinischen Fachdienst, welcher Maßnahmen aus den Bereichen der Physiotherapie, Ergotherapie und der Logopädie anbietet.

Als im Jahr 2011 ein Rahmenvertrag zwischen den Rehabilitationsträgern und den unterschiedlichen Behindertenverbänden vereinbart wurde, legte man u. a. auch die räumlichen Voraussetzungen für die Durchführung der Therapien in heilpädagogischen Tagesstätten neu fest. Die Notwendigkeit, allzu bald die Forderungen des Rahmenvertrages umzusetzen, und die steigende Anzahl der neu aufgenommenen therapiebedürftigen Kinder, die in jenen Jahren zu verzeichnen war, ließen die bereits angespannte Raumsituation bedrohlich eskalieren. Die stellvertretende Leiterin Frau Fitz-Wolf erinnert sich an die damalige Entwicklung: „Wir platzten aus allen Nähten und es war nicht mehr möglich, eine effektive Therapie in einer störungsfreien Umgebung zu gewährleisten. Wir befanden uns in einer kritischen Notsituation.“

Der einzige Ausweg war der Bau von neuen Therapieräumen. Die Suche nach einer schnellen und unbürokratischen Finanzierung für die Realisierung des Projektes gestaltete sich zunächst schwierig. Erst als die Lebenshilfe sich an die Doktor Robert Pflieger-Stiftung wandte, konnte man aufatmen. Aufgrund einer Zuwendung von 50.000 Euro konnte an der Südseite des bestehenden Gebäudes der Anbau von weiteren zusätzlichen Therapieräumen geplant und schnell realisiert werden. Als im Mai 2011 der Erweiterungsbau feierlich eingeweiht wurde, war man wieder sicher, nachhaltige Bedingungen geschaffen zu haben, um die Teilhabe der Kinder und Jugendlichen mit Behinderungen optimal zu fördern.



Beraten – Wohnen – Pflegen in Forchheim

3.4

Eine Mustereinrichtung der Diakonie Neuendettelsau

Das Kompetenzzentrum „Beraten – Wohnen – Pflegen“ wurde Ende Februar 2014 eröffnet. Die Einrichtung stößt in der Fachwelt auf großes Interesse, denn es wurde versucht, Wohnen, Pflege und Gewerbe in einer Anlage zu vereinen. Zur Sattlertorstraße entstanden zwei frei stehende Wohn- und Geschäftshäuser mit 22 Wohnungen und acht Gewerbeeinheiten. Im Erdgeschoss wurden Läden, Praxen und Räume für Beratung eingerichtet. Durch eine kleine Passage gelangt man zum zentralen Quartiersplatz. Von dort betritt man das Pflegewohnheim, das in familiären Wohngruppen 95 Bewohnerinnen und Bewohnern beherbergen kann. Es baut auf dem bewährten Wohngruppenprinzip auf: Je zwölf Personen bilden eine Wohngruppe, sodass auf drei Stockwerken insgesamt acht Wohngemeinschaften entstehen, darunter zwei beschützende Wohnbereiche im Erdgeschoss. Ein besonderes Merkmal sind die geschützten Gärten, in denen sich Menschen mit Demenz auch ohne Hilfe bewegen können.

In der Innenraumgestaltung liegt jedem Bauteil des Pflegeheims ein regionales Thema zugrunde. Waldmotive für das Haus im Norden, Fluss- bzw. Wassermotive für das mittlere Haus und Stadtmotive für den südlichen Baukörper. Wenn man von Norden nach Süden durch die Etage geht, kommt man beispielsweise von der „Fränkischen Schweiz“ entlang der „Regnitz“ nach „Forchheim“. Mit den unterschiedlichen Atmosphären werden verschiedene Wohnstile in zurückhaltender Art angeboten.

Die Wohngruppen in der Pflege sind speziell auf die unterschiedlichen Bedürfnisse von Menschen mit Demenz ausgerichtet. Die familienähnliche



**Dipl. Pflegewirt (FH)
Johannes Kraus**

Einrichtungsleiter des
Kompetenzzentrums
Beraten – Wohnen –
Pflegen der Diakonie
Neuendettelsau



Atmosphäre in den kleinen überschaubaren Wohngruppen soll den Menschen Halt und Geborgenheit vermitteln. Im Mittelpunkt steht dabei das Prinzip „Leben um eine Mitte“. Räumlich gesehen bedeutet das: Der Alltag der Menschen spielt sich hauptsächlich in einem offenen Wohnzimmer mit integrierter Küche ab. Der großzügige Raum bietet Sicht nach außen, ein angrenzender Balkon kann bei schönem Wetter genutzt werden. Hier können die Senioren beisammen sitzen oder auch unter Betreuung Arbeiten in der Küche übernehmen.

Nicht nur die Pflege steht im Fokus der Einrichtung, sondern ganz besonders die Förderung der Kompetenzen der Bewohner. Deshalb wird versucht soviel wie möglich über die Menschen über die Angehörigen zu erfahren. Biographien werden ermittelt, persönliche Möbel oder Einrichtungsgegenstände sind ausdrücklich erwünscht.

Menschen, die an Demenz erkrankt sind, wollen sich je nach Krankheitsverlauf viel bewegen. Leider werden sie durch ihre Orientierungslosigkeit eingeschränkt. Deshalb wurden die Gänge und Räume im Gebäude auf den verschiedenen Ebenen architektonisch so angelegt, dass sich immer neue Sichtperspektiven für den Erkrankten ergeben und er einen Alternativweg erkennen kann. Ein weiterer Vorteil der Einrichtung ist, dass das Kompetenzzentrum sehr nahe am Zentrum von Forchheim liegt. Das stadtnahe Leben wird somit in den Alltag der Bewohner integriert, indem Besuche auf den nahen Wochenmarkt geplant werden oder auch die Prozession zu Fronleichnam direkt durch die Wohnanlage zieht.





Stärker als viele andere Patienten benötigen Menschen mit Demenz und ihre Angehörigen menschliche Zuwendung. Wenn die Erinnerung verloren geht, folgt eine Phase der Unsicherheit und der Angst und Verzweiflung. Wer an Demenz erkrankt, verliert nach und nach seine Orientierung und persönliche Bindungen lösen sich auf – die Persönlichkeit eines Menschen aber geht nicht verloren. Deshalb wird auf Werte wie Respekt, Zufriedenheit und eine wohltuende Atmosphäre genauestens geachtet. Und die Bewohner werden in ihren Bedürfnissen individuell begleitet. Jeder im Haus profitiert von einer persönlichen Tagesstruktur, in der man von Pflegefachkräften und Pflegefachhelfern unterstützt wird und die nach vorhandenen Kompetenzen gefördert werden.



Unsere Ziele sind es, Menschen mit Demenz in ihrer eigenen Welt leben zu lassen. Sie leben im Hier und Jetzt, freuen sich über ein Lachen oder ärgern sich über einen Vorfall. Das Kompetenzzentrum Forchheim der Diakonie Neuendettelsau will diesen Menschen ein Zuhause bieten, in dem sie sich wohl fühlen können und wo man sie individuell unterstützen kann. Und die Beratung der Angehörigen ist ein wichtiger Faktor einer guten Betreuung.



Gut ein Jahr dauerten die Bauarbeiten für das Kompetenzzentrum Demenz in Forchheim: Die Architektur des Hauses ist nach menschlichen Grundbedürfnissen wie Privatsphäre und Intimität, Rückzug und Schutz ausgelegt, aber auch nach Offenheit, Gemeinschaft und Kommunikation. Der Berliner Architekt Eckard Feddersen hat seine reichen Erfahrungen und Ideen in die Planung einfließen lassen. In Forchheim entstand so ein Konzept, das Funktionalpflege der Erkrankten und Gruppenbewohnern verbindet. Die Nachfrage nach den vorhandenen Angeboten ist groß. 73 Einzel- und 11 Doppelzimmer stehen den Bewohnern zur Verfügung, auch acht Tagespflegeplätze und eingestreute Kurzzeitpflegeplätze. Inzwischen ist die Einrichtung mit 89 Plätzen von 95 sehr gut ausgelastet.

Von der Doktor Robert Pflieger-Stiftung wurde die Einrichtung mit einem Betrag von ca. 2,3 Mio. Euro unterstützt.

Der Geist Combonis am Torschuster

3.5

Nothilfeeinrichtung für junge Menschen mit bitterer Vergangenheit

Als Don Bosco im Jahre 1884 von einem Journalisten nach dem Wesen seines Erziehungsstiles gefragt wurde, antwortete er: „Das ist ganz einfach: Den Jungen volle Freiheit lassen, das zu tun, was ihnen am meisten gefällt. Es kommt darauf an, die Keime der guten Anlagen zu entdecken und sich zu bemühen, diese zu entwickeln“.

Don Bosco ging mit unerschütterlichem Optimismus und Zugewandtheit auf junge Menschen zu, die im Vergleich zu anderen benachteiligt waren und machte ihnen Mut. Seine Mitbrüder und Mitarbeiter ermahnte er: In jedem jungen Menschen stecke ein guter Kern, „auch im Verwegensten“, und forderte sie auf, unablässig nach diesem zu suchen.

Mit dieser Haltung und unterschiedlichen pädagogischen und psychologischen Expertisen kümmern sich die Mitarbeiterinnen des katholischen Ordens der Salesianer Don Boscos um junge Menschen, die sich, wenn man so will, „verhaltensoriginell“ verhalten (mit weniger charmanten Worten: „verhaltensauffällig“ sind). Gemeint sind Kinder und Jugendliche, die nicht mehr zuhause leben wollen oder dürfen, weil die Eltern es trotz guten Willens aufgrund der eigenen physischen und psychischen Verfassung nicht mehr schaffen, die Jugendlichen zu betreuen; oder weil häusliche Situationen entstanden sind, die das Wohl der jungen Menschen gefährden und ihre Würde verletzen. Die jungen Menschen sind traumatisiert, bindungsgestört und emotional förderbedürftig. Dieser Gruppe von Kindern und Jugendlichen soll das „Comboni-Haus“ in der Obere Karolinenstraße 7 in Bamberg eine neue Heimat sein.



Emil Hartmann

Gesamtleiter Don Bosco
Jugendwerk



Der Standort bietet eine Reihe von Synergieeffekten: Die Wohngruppen können eng mit den vorhandenen Jugendhilfeangeboten im Josefsheim der Salesianer Don Bosco kooperieren; und sie können die dort bereits vorhandenen Möglichkeiten nutzen, so den heilpädagogischen Zirkus Giovanni, den Hochseilgarten mit Team-Parcour, den Fußball- und Wasserspielplatz sowie die anderen Freizeiteinrichtungen der weitläufigen Anlage.

Das Gebäude musste aufgrund seiner Bausubstanz aus dem 18. Jahrhundert und der geplanten Nutzungsänderung im Innenbereich komplett saniert werden. Die erforderlichen Maßnahmen betrafen sämtliche Ausbaugewerke. Neben der Erneuerung und Ergänzung der haustechnischen Installation war die Raumschale denkmalgerecht zu behandeln und die Ausstattung und Einbauten unter raumpädagogischen Gesichtspunkten zu optimieren. Die Baumaßnahme umfasste deshalb mehrere Teilbereiche:

- Umsetzung des Brandschutzkonzeptes für die Nutzung als Jugendhilfeeinrichtung
- Umbau und Instandsetzung des Bestands in den einzelnen Geschossen
- Denkmalgerechte Sanierung des Haupttreppenhauses und der Repräsentationsräume
- Sanierung der Remisen
- Wiederherstellung der Außenanlagen.

Im **Hauptgebäude**, dem zentralen Missionshaus St. Heinrich, sind zwei therapeutische Wohngruppen eingerichtet, die für eine stationäre therapeutische Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Missbrauchs- und Gewalterfahrungen, mit Traumatisierungen oder Bindungsstörungen

ausgelegt sind. Dazu kommen noch zwei Verselbständigungsplätze für Jugendliche, die sich im Übergang von der therapeutischen Umgebung in ein selbständiges Leben befinden.

Die **Remise „Süd“** im Hof des Hauptgebäudes ist für das sogenannte „innenbetreute Wohnen“ hergerichtet. Dort wird ein Betreuungsangebot vorgehalten für bis zu vier Personen, die eine intensive Betreuung in der Wohngruppe nicht mehr brauchen, aber noch auf selbständiges Leben im letzten Schritt vorbereitet werden müssen. Fachkräfte helfen den Jugendlichen dabei, sich selbst zu versorgen und den beruflichen bzw. Ausbildungsalltag selbstbestimmt zu bewältigen.

In der **Remise „West“** wird es nun die Möglichkeit geben, Eltern und Personensorgeberechtigte mit ihren Kindern temporär aufzunehmen und die Erziehungsberechtigten anzuleiten und zu befähigen, ihrer Sorgspflicht möglichst bald wieder zuhause nachgehen zu können.

Die ehemaligen **Repräsentationsräume im Hauptgebäude** werden für interne und externe Tagungen genutzt, mit der Absicht die fachliche Qualifizierung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und die Weiterentwicklung der Jugendhilfe insgesamt zu befördern. Im Erdgeschoss wurden die bestehende Küche und das Refektorium gemäß den Hygienevorschriften saniert. Dies diene zum einen zur Sicherstellung der Versorgung der Wohngruppen, zum anderen aber auch, um ggf. ein Tagescafé im Rahmen der „Arbeitserprobung“ mit benachteiligten jungen Menschen im Alter von 16 Jahren und älter unter Anleitung zu betreiben. Letzteres entspräche einem Übungscafé in einer „Livesituation“, das auf eine Ausbildung vorbereiten würde. Der Standort in der Nähe des Doms zu Bamberg ist attraktiv und könnte zu einem Leuchtturmprojekt des Engagements für benachteiligte junge Menschen mitten im Weltkulturerbe der Stadt werden.

Insgesamt gehen wir davon aus, dass die Lage und die Atmosphäre des Gebäudes und die der Räume eine heilsame Wirkung auf die jungen Menschen und deren Eltern haben wird. „Die Doktor Robert Pfleger-Stiftung hat dieses wunderbare Engagement für benachteiligte junge Menschen ermöglicht. Dafür sind wir – auch im Namen der jungen Menschen – unendlich und von Herzen dankbar und fühlen uns umso mehr verpflichtet, ja ermutigt, mit unserer Haltung und Professionen für junge Menschen mit erheblichen Benachteiligungen da zu sein.“



Förderung der medizinischen Forschung

Mechanismen der Depression

Epigenetische Mechanismen der Entstehung und Therapie von Depression

1. Zum Forschungsvorhaben

Die Depression ist durch Herabgestimmtheit, Antriebs- und Freudlosigkeit, Interessensverlust, Störungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses, Minderung des Selbstwertgefühls, Schuldgefühle, häufig Angstgefühle, Pessimismus, häufig suizidale Gedanken sowie Störungen vegetativer Funktionen wie des Schlafes, des Appetits und der Libido charakterisiert. Die depressive Störung zählt mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 20% zu den häufigsten Erkrankungen auf psychiatrisch-psychotherapeutischem Fachgebiet und ist für die Patienten ausgesprochen belastend.

Die Entstehung der Depression ist multifaktoriell, wobei in Zwillingsstudien mit einer Heritabilität von ca. 40% ein hoher Anteil genetischer Faktoren festgestellt wurde. Bislang sind lediglich einige wenige mögliche Risikogene der Depression bekannt. Wir selbst konnten z.B. Varianten in den Genen für den Serotonintransporter (5-HTT) und die Monoaminoxidase A (MAOA) als mögliche Risikofaktoren für die Depression, insbesondere bei Frauen, identifizieren (Baune et al., 2007; Kersting et al., 2007).

Für die Behandlung der Depression stehen sowohl medikamentöse (z.B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSRIs) als auch psychotherapeutische



**Univ.-Prof. Dr. Dr. med.
Katharina Domschke,
M.A. (USA)**

Stellvertretende Direktorin
Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie

Zentrum für Psychische
Gesundheit

Universitätsklinikum
Würzburg

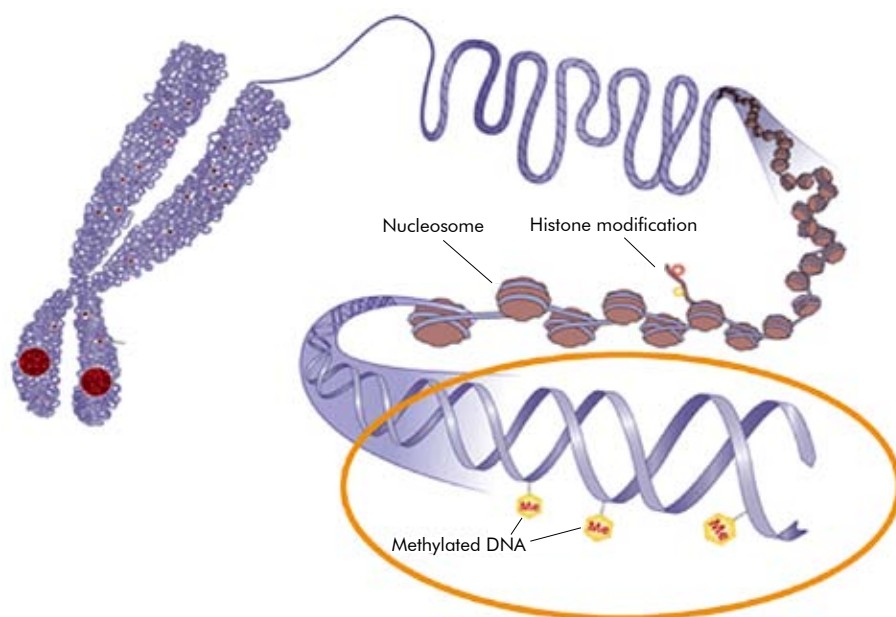


Abb. 1: Epigenetische Mechanismen

nach Zaidi et al., Mol Cell Biol, 2010

Optionen sowie die Elektrokrampftherapie (EKT) zur Verfügung, die sehr gut verträglich und wirksam sind. Allerdings spricht gut ein Drittel der Patienten mit Depression nicht oder nur unzureichend auf eine initiale antidepressive Therapie an, was z.T. durch genetische Faktoren bedingt zu sein scheint. Auch diesbezüglich haben wir in der Vergangenheit einen Einfluss von Varianten in u.a. den 5-HTT und MAOA Genen auf das Therapieansprechen („Response“) auf eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva finden können (Baffa et al., 2010; Domschke et al., 2008).

Neben genetischen Faktoren, also Variationen in der Erbsubstanz, d.h. der DNA Sequenz selbst, rücken in den letzten Jahren zunehmend epigenetische Mechanismen in den Mittelpunkt der Forschungsaufmerksamkeit. Eine dieser epigenetischen Modifikationen stellt die Methylierung der Base Cytosin in Cytosin/Guanin-reichen Regionen („CpG Islands“) der Steuerungsregion eines Gens („Promotor“) dar. Die Methylierung eines Gens durch die DNA-Methyltransferase führt meist dazu, dass die DNA nicht ablesbar, d.h. nicht in RNA überscribbar („transkribierbar“) ist, und damit das Gen in weniger aktiver oder gar inaktiver Form vorliegt.

In dem hier in Rede stehenden, seit 2013 geförderten Projekt werden nun in Therapie-epigenetischen Analysen Methylierungsmuster als mögliche Biomarker für ein Nicht-Ansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie untersucht.



Abb. 2: 5-HTT Methylierung und Therapieresponse

Legende zu Abb. 2: HAM-D = Punktwert auf der Hamilton Depression Skala

Erste Ergebnisse zeigen, dass Methylierungsmuster in den 5-HTT und MAOA Genen den Erfolg einer Pharmakotherapie mit SSRIs bis zu einem gewissen Grad vorhersagen können. So sprachen depressive Patienten, die eine geringe Methylierung, also vermutlich eine erhöhte Aktivität der 5-HTT und MAOA Gene aufwiesen, deutlich schlechter auf eine sechswöchige Therapie mit SSRIs an als Patienten mit einer hohen Methylierung (Domschke et al., 2014; Domschke et al., 2015; siehe **Abb. 2**).

Diese Therapie-epigenetischen Untersuchungen bei Patienten mit Depression können wesentlich zum besseren Verständnis des Pathomechanismus, der Ausprägung und der therapeutischen Beeinflussbarkeit der Depression beitragen. Auf der Basis Therapie-epigenetischer Befunde sollen in Zukunft individuelle prädiktive Profile hinsichtlich des Therapieansprechens bei Depression generiert werden, die in der Folge im Sinne einer „personalisierten Medizin“ zu maßgeschneiderten, d.h. individuell angepassten therapeutischen Interventionen und damit zu einem rascheren Behandlungserfolg, einer Verkürzung der Leidenszeit der Patienten und letztlich auch einer signifikanten Kostenersparnis im Gesundheitssystem führen können.

2. Abstract

The present pilot data emerging from some of the first pharmacoepigenetic studies available in major depression suggests that hypomethylation of candidate genes of depression such as the serotonin transporter gene (5-HTT) or the monoamine oxidase A gene (MAOA) – possibly via consecutively decreased serotonin / norepinephrine availability – negatively influences response to SSRI treatment in patients with major depression. A pharmacoepigenetic approach as applied in the present studies could eventually aid in establishing peripheral epigenetic biomarkers of treatment response and thereby contribute to the development of a more personalized treatment of major depression.

3. Literaturhinweise

Baffa, A., Hohoff, C., Baune, B. T., Müller-Tidow, C., Tidow, N., Freitag, C., Zwanzger, P., Deckert, J., Arolt, V., **Domschke, K.:** Norepinephrine and serotonin transporter genes: Impact on treatment response in depression, *Neuropsychobiology*, 2010; 62:121-131.

Baune, B. T., Hohoff, C., Mortensen, L. S., Deckert, J., Arolt, V., **Domschke, K.:** Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) association with melancholic depression: a female specific effect?, *Depress Anxiety*, 2007; 25:920-925.

Domschke, K., Hohoff, C., Mortensen, L. S., Roehrs, T., Deckert, J., Arolt, V., Baune, B. T.: MAO-A

variant influences antidepressant treatment response in female patients with Major Depression, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008; 32:224-228.

Domschke, K., Tidow, N., Schwarte, K., Deckert, J., Lesch, K. P., Arolt, V., Zwanzger, P., Baune, B. T.: Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response, *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014; 17:1167-1176.

Domschke, K., Tidow, N., Schwarte, K., Ziegler, C., Lesch, K. P., Deckert, J., Arolt, V., Zwanzger, P., Baune, B. T.: Pharmacoeugenetics of depression – No major influence of MAO-A DNA methylation on treatment response, *J Neural Transm*, 2015; 122:99-108.

Kersting, A., Kroker, K., Horstmann, J., Baune, B., Hohoff, C., Mortensen, L. S., Neumann, L., Arolt, V., **Domschke, K.**: Association of MAO-A variant with complicated grief in Major Depression, *Neuropsychobiology*, 2007; 56:191-196.



4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.02.2013 – Ende Mai 2017

Projektteam: (von links) Dr. Dipl.-Psych. Agnes Gajewska, Michael Gottschalk, M.Sc., Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA), Christoph Schartner, M.Sc., Christiane Ziegler, M.Sc., Dipl.-Psych. Miriam Schiele, Dipl.-Psych. Marina Mahr, Max Geiger, M.Sc.,

es fehlten: Carola Gagel (BTA), Dr. med. Andrea Gehrman, Julia Merk (MTA), Brigitte Schmidt (Ärztin), Fabian Seeger (cand. psych.), Nalisoa Stövesand (MTA), Dipl.-Psych. Saskia Stonawski

Kontakt:

Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA)

Stellvertretende Direktorin
Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie, Psychosomatik
und Psychotherapie
Zentrum für Psychische
Gesundheit Universitäts-
klinikum Würzburg
Füchsleinstraße 15
D-97080 Würzburg
Domschke_K@ukw.de
Tel. (0931) 20177100
Fax (0931) 20177109

Stoffwechsel und Alterung

Veränderungen des Stoffwechsels durch zelluläre Alterung

1. Zum Forschungsvorhaben

Alle mehrzelligen Organismen sind Alterungsprozessen unterworfen und (schädlichen) Umwelteinflüssen ausgesetzt. Das Wissen zu Veränderungen im Stoffwechsel von Zellen, die einem Alterungsprozess unterworfen sind, führt zu einem besseren Verständnis von Krebstherapien und kann letztendlich zur Linderung von Nebenwirkungen führen.

Zelluläre Alterung, auch als Seneszenz bezeichnet, bedeutet, dass die Zellen keine Zellteilung mehr durchführen, aber der Stoffwechsel der Zelle weiterhin aktiv ist. Beispiele für zelluläre Alterung gibt es im täglichen Leben. Beim Menschen kann zelluläre Alterung gut an der Haut beobachtet werden und zeigt sich unter anderem an Erscheinungen wie Altersflecken oder Leberflecken (Nävi). Leonard Hayflick (1) beobachtete in den 1960er Jahren an Zellen, die im Labor kultiviert wurden, erstmals das Phänomen der Seneszenz. Er stellte fest, dass die Zellen nur eine begrenzte Anzahl von Zellteilungen durchführen. Diese Grenze wird Hayflick-Grenze genannt und ist von Zelltyp zu Zelltyp verschieden. Pigmentzellen (Melanozyten) erreichen nach etwa 25 Zellteilungen den Zustand der Seneszenz, Bindegewebszellen (Fibroblasten) nach etwa 60 Zellteilungen. Die Ursache der replikativen Alterung ist die Verkürzung der Telomere bei Verdopplung der DNA, die im Rahmen der Zellteilung erfolgt. Seneszenz kann aber auch durch andere Faktoren ausgelöst werden, zum Beispiel DNA-Schäden durch ein Cytostatikum oder die Überexpression eines Onkogens. Die eingangs erwähnten Leberflecken entstehen durch onkogen-induzierte Seneszenz und Altersflecken durch replikative Seneszenz. Obwohl seneszente Zellen irreversibel ihre Zellteilung gestoppt haben, sind sie für den Organismus von großer Bedeutung, da sie verstärkt Cytokine ausschütten. Cytokine sind Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren. Sie spielen eine wichtige Rolle für immunologische Reaktionen und bei Entzündungsprozessen. Somit beeinflussen seneszente Zellen ihre benachbarten Zellen. Einerseits können sie durch freigesetzte Cytokine die Teilung umliegender Zellen fördern und somit beispielsweise das Tumorstadium begünstigen, andererseits stellt Seneszenz einen Tumorsuppressormechanismus dar, indem es dem Immunsystem ermöglicht, geschädigte Zellen zu eliminieren. Seneszente Zellen teilen sich nicht mehr, sind aber trotzdem metabolisch aktiv. Deshalb stellten wir uns die Frage, ob es Unterschiede im Stoffwechsel von jungen und alten Zellen gibt. Bei unseren metabolischen Untersuchungen wurden die wasserlöslichen Metabolite extrahiert und davon anschließend ein Nuclear Magnetic Resonance-Spektrum (NMR) aufgenommen. Die NMR-Signale liefern Informationen darüber, welche Metaboliten vorhanden sind und wie viel von den einzelnen



Dr. Karsten Seeger

Universität zu Lübeck

Institut für Chemie

Metaboliten enthalten ist. Ein Vergleich der Spektren zeigte, dass seneszente Zellen und junge Zellen sich in der Menge einzelner Metabolite unterscheiden. Es ist außerdem möglich, die verschiedenen Auslöser der Seneszenz zu unterscheiden. Ähnliche Verfahren werden erfolgreich angewendet, um metabolische Veränderungen z. B. bei Autoimmunerkrankungen zu erkennen (2) oder die Herkunft von Nahrungsmitteln zu untersuchen.

In unseren Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass es Unterschiede im Metabolismus zwischen jungen und seneszenten Zellen gibt (3). Besonders im Cholinstoffwechsel sind Änderungen zu beobachten. Der Cholinstoffwechsel spielt eine wichtige Rolle beim Aufbau von Biomembranen und ist auch bei Krebszellen deutlich verändert (4). Bei unseren Untersuchungen an der humanen Lungenfibroblastenzelllinie WI-38 stellten wir fest, dass mit Erreichen der Seneszenz die Menge an dem Metaboliten Glycerophosphocholin (GPC) erhöht ist und es zu einer deutlichen Abnahme des Metaboliten Phosphocholin (PC) kommt. Die Erhöhung von GPC war unabhängig vom Auslöser, der zur Seneszenz führte. Dies ließ uns die Hypothese aufstellen, dass GPC ein allgemeiner Marker für zelluläre Seneszenz ist. Dafür untersuchten wir im geförderten Projekt Fibroblasten und Melanozyten aus der Haut. Bei den Zellen handelte es sich um primäre Zellen, wodurch aufgrund fortwährender Teilungen seneszente Zellen erhalten werden konnten (Abb. I). Parallel dazu induzierten wir Seneszenz bei jungen Zellen durch Gabe von Etoposid einem Zytostatikum. Die Etoposid-induzierte Seneszenz spiegelt so in gewissem Maße die Verhältnisse bei einer Chemotherapie von jungen Krebspatienten wider, weil diese Patienten weniger seneszente Zellen im Körper besitzen. Den seneszenten Zustand haben wir durch etablierte Seneszenz-Marker (5) nachgewiesen (Abb. I). Dies ist möglich, da gealterte Zellen andere Enzymaktivitäten aufweisen, bzw. sich durch die Packung der Erbinformationen unterscheiden (6). Für die Hautfibroblasten konnten die Ergebnisse aus unseren Vorarbeiten bestätigt werden (Abb. II). Melanozyten hingegen zeigten keine Änderungen für GPC bei replikativer Seneszenz und bei Etoposid-induzierter Seneszenz. Änderungen bezüglich des Phosphocholine waren bei den Fibroblasten nicht zu beobachten und bei den Melanozyten nur gering ausgeprägt, und dies auch nur im Falle der replikativen Seneszenz. Gemäß der bislang gewonnenen Daten scheint die Zunahme an GPC bei Fibroblasten ein Marker und bei Melanozyten hingegen kein Marker für zelluläre Seneszenz zu sein. Unsere Untersuchungen liefern wichtige Grundlagen für systembiologische Studien und verhelfen somit zu neuen Ansatzpunkten bezüglich des Verständnisses der zellulären Prozesse bei der Krebstherapie von jungen Patienten und zielen auf die Linderung bzw. Vermeidung von Nebenwirkungen ab.

2. Abstract

Cellular senescence is an important tumor suppression mechanism and contributes to organismic ageing. Senescent cells are characterized by a stable arrest of proliferation. They are, however, still metabolically active and influence neighboring cells and tissues. The senescent state can be reached by different stresses, e.g. overexpression of oncogenes, cytotoxic compounds or loss of telomeres due to replication. An untargeted metabolomic approach using NMR spectroscopy has identified an increased glycerophosphocholine (GPC) level as a metabolic marker for senescence in the human embryonic lung fibroblast cell-line WI-38. These changes in metabolism are independent of the respective triggers. The alterations in choline metabolism emphasize the role of senescence in tumor suppression, because they are opposed to the well-known changes during malignant transformation of cells. In a project funded by the Dr. Robert Pflieger-Stiftung we investigated whether these metabolic changes also occur in other cell types. Primary human epidermal cells were cultured until they reached replicative senescence. In our current study, the GPC amount was also increased in senescent primary epidermal fibroblasts. In contrast, the primary epidermal melanocytes did not show changes in GPC-levels for replicative senescence and DNA damage induced senescence. The phosphocholine level remained constant in the fibroblasts and marginally distinct in replicative senescent melanocytes when compared to proliferative cells (control). According to our data, it seems that an increase of GPC-level is a marker for cellular senescence in fibroblasts but not in melanocytes. Our findings are essential for future system biology studies and thus form a basis for a better understanding of the cellular processes in cancer therapy. They also aim at a reduction and prevention of side-effects.

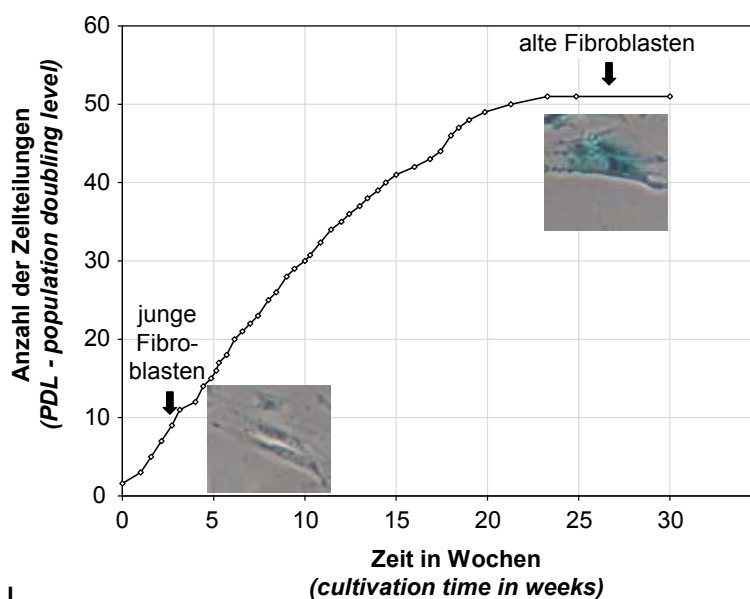


Abb. 1

Abb. I: Wachstumskurve von Hautfibroblasten.

Replikativ seneszente Zellen wurden durch wiederholtes Passagieren der Zellen erhalten. Der seneszente Zustand ist am Plateau der Wachstumskurve und der deutlichen Blaufärbung der Zellen durch den Seneszenz-Marker SA- β -Gal erkennbar.

Fig. I Growth curve of skin fibroblasts.

Primary human epidermal cells were cultured until they reached replicative senescence. The senescent state is marked by a plateau of the growth curve and by positive SA- β -Gal staining.

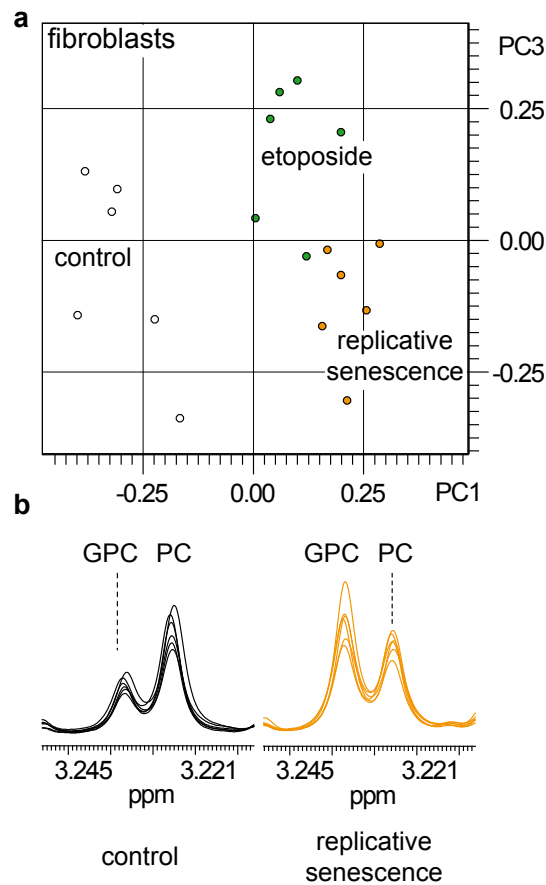


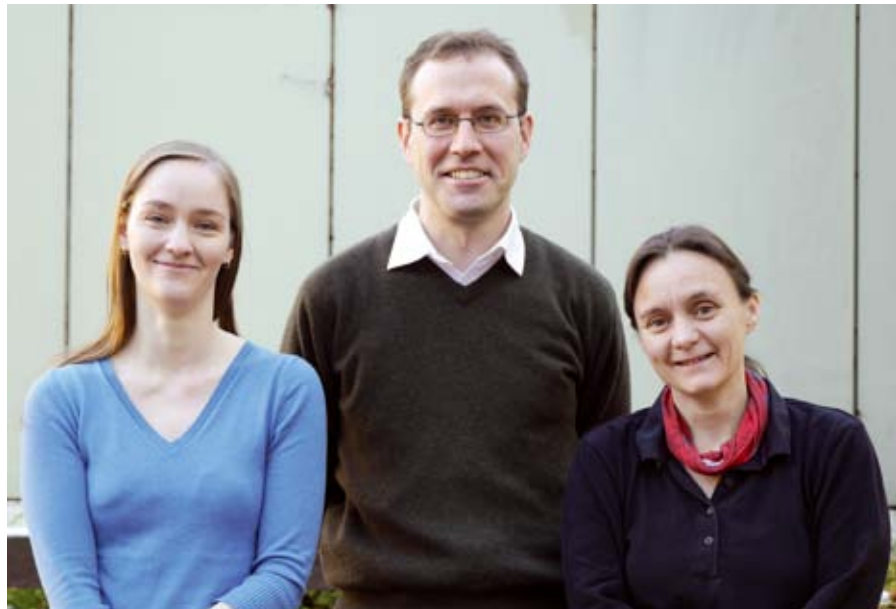
Abb. II

Abb II (a) Hauptkomponentenanalyse von seneszenten und proliferierenden Zellen. Die Unterscheidung von proliferierenden Zellen (○), Etoposid-induzierter Seneszenz (●) und replikativer Seneszenz (●) kann für Fibroblasten mit den Hauptkomponenten PC1 und PC3 einer Hauptkomponentenanalyse erreicht werden. **(b)** NMR-Spektren von Extrakten seneszenter und proliferierender Fibroblasten. Deutlich erkennbar ist die Änderung der Menge an Glycerophosphocholin (GPC) und Phosphocholin (PC).

Fig II (a) Principal component analysis of senescent and proliferative fibroblasts. Proliferative cells (○), etoposide-induced senescence (●) and replicative senescence (●) are metabolically different. Principal components PC1 and PC3 of a principal component analysis allow discrimination of the three groups. **(b)** NMR-spectra of senescent and proliferative cells. The changes in glycerophosphocholine (GPC) levels and in phosphocholine (PC) levels are evident.

3. Literaturhinweise

- (1) Hayflick, L., Moorhead, P.S. (1961): The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25 585-621.
- (2) Seeger, K. (2009): Metabolic changes in autoimmune diseases. *Curr. Drug Discov. Technol.* 6 256-61.
- (3) Gey, C., Seeger, K. (2013): Metabolic changes during cellular senescence investigated by proton NMR-spectroscopy. *Mech. Ageing Dev.* 134 130-38.
- (4) Glunde, K., Bhujwalla, Z. M., Ronen, S.M. (2011): Choline metabolism in malignant transformation. *Nat. Rev. Cancer* 11 835-48.
- (5) Dimri, G.P. et al. (1995): A biomarker that identifies senescent human cells in culture and aging skin in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92 9363-67.
- (6) Rodier, F., Campisi, J. (2011): Four faces of cellular senescence. *J. Cell Biol.* 192 547-56.



4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde am Institut für Chemie der Universität zu Lübeck durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.03.2014 – 28.02.2015

Arbeitsgruppe: Barbara Richer, Dr. Karsten Seeger, Cordula Windler
(von links)

Kontakt:

Dr. Karsten Seeger

Universität zu Lübeck
Institut für Chemie

Ratzeburger Allee 160
D-23562 Lübeck

Tel. +49 451 500 4298

Fax +49 451 500 4241

karsten.seeger@

chemie.uni-luebeck.de

www.chemie.uni-luebeck.de

Mehrfach transfizierte Zellmodelle zur Untersuchung des Zusammenspiels von Arzneimitteltransport und -metabolismus

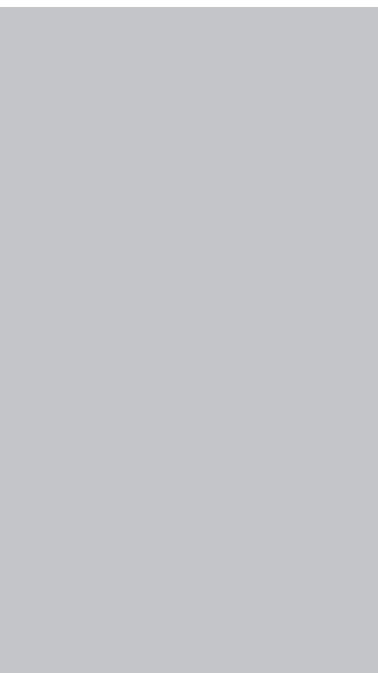
Der Bericht ist eine Zusammenfassung des Vorhabens „Invitro-Untersuchungen zu Auswirkungen aufnahmetransporter-vermittelter Arzneimittelinteraktionen auf den nachfolgenden Metabolismus und den Export des Lipidsenkers Ezetimib mit tripeltransfizierten MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 Zellen und des Folgeantrags: Quadrupeltransfizierte MDCK-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1-MRP2 Zellen: Ein Modellsystem zur Analyse des hepatischen Arzneistoffwechsels und -transports.

1. Zum Forschungsvorhaben

Die Leber spielt eine entscheidende Rolle bei der Elimination von endogenen Substanzen und von Arzneimitteln. Um biliär eliminiert werden zu können, müssen viele Arzneimittel zuerst in der Leber metabolisiert werden. Die so genannte hepatobiliäre Elimination von Arzneimitteln gliedert sich in vier Phasen (Abb. 1), welche von unterschiedlichen Proteinen durchgeführt werden.

In der Phase 0 (Abb. 1: blau - Aufnahme) werden Arzneimittel zuerst aus dem Blut in den Hepatozyten aufgenommen. Dieser Transport über die basolaterale Hepatozytenmembran wird von Aufnahmetransportern vermittelt, welche fast ausschließlich zur Superfamilie der SLC (Solute Carrier) Transporter gehören (Hediger et al, 2004). Im Mittelpunkt dieser Forschungsvorhaben stand mit dem OATP1B1-Protein ein Mitglied der SLC21/SLCO-Familie (König et al, 2000; König et al, 2013). Zum Substratspektrum dieses Transporters gehören neben endogenen Substanzen (z.B. Gallensäuren und Hormonmetaboliten) auch viele, häufig verschriebene Arzneimittel wie z.B. Lipidsenker (Statine), orale Antidiabetika (z.B. Repaglinid) und Antibiotika [z.B. Rifampicin (König, 2011)].

Nach der Aufnahme findet intrazellulär in der Regel der Metabolismus des Arzneimittels statt, welcher sich in zwei Phasen unterteilt. In Phase I (Abb. 1: blau – Oxidation) vermitteln u.a. Monooxygenasen der Cytochrom P450-Familie Oxygenierungsreaktionen. Von besonderer Bedeutung und Forschungsgegenstand dieser Anträge war mit dem CYP3A4-Protein ein Phase I-Enzym, welches ca. 60% aller Arzneimittel ganz oder teilweise metabolisiert. Als Phase II schließen sich dann Konjugationsreaktionen (Abb. 1: blau – Konjugation) an, welche z.B. durch UDP-Glukuronosyltransferasen (z.B. UGT1A1 – Gegenstand dieser Anträge) vermittelt werden. Als letzte Phase (Phase III) steht dann der ATP-getriebene Export dieser Arzneimittel-



**Prof. Dr. rer. nat.
Jörg König**

Institut für Experimentelle
und Klinische Pharma-
kologie und Toxikologie
Lehrstuhl für Klinische
Pharmakologie und
Klinische Toxikologie
Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-
Nürnberg

metabolite (oder auch der nicht metabolisierten Arzneimittel) über die kanalikuläre Membran in die Galle an (Abb. 1: blau – Export). Dieser Transport wird hauptsächlich von Mitgliedern der ABC-Familie (ATP-binding Cassette) vermittelt und mit dem MRP2-Protein stand eine Exportpumpe im Fokus dieser Forschungsvorhaben, welche verschiedene Arzneimittel und Arzneimittelkonjugate [z.B. Chemotherapeutika (Vincristin, Vinblastin), Lipidsenker (Pravastatin) und Antibiotika (Rifampicin)] transportiert (Keppler, 2011).

Viele Arzneimittel durchlaufen sequenziell diese vier Phasen der hepatobiliären Elimination. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass einige Arzneimittel nach ihrer hepatozellulären Aufnahme direkt konjugiert werden können [z.B. der Cholesterols-Resorptionshemmer Ezetimib (Abb. 1: rot – Konjugation)] oder sogar ohne einen metabolisierenden Schritt in die Galle transportiert werden [z.B. der Lipidsenker Pravastatin (Abb. 1: grüner Pfeil)].

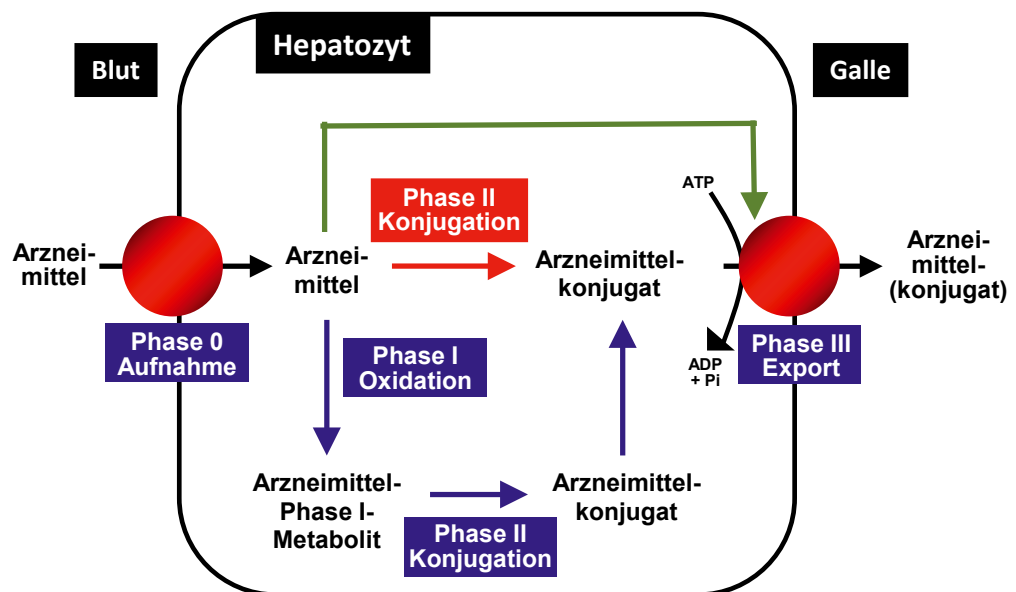


Abb. 1. Phasenkonzept der hepatobiliären Elimination von Arzneimitteln. Viele Arzneimittel durchlaufen alle vier Phasen (blau) – die transportervermittelte Aufnahme aus dem Blut in den Hepatozyten (Phase 0), die Oxygenierungsreaktion (Phase I) zum Arzneimittel-Phase-I-Metabolit, die Konjugation (Phase II) zum Arzneimittelkonjugat und den abschließenden Export in die Galle (Phase III). Einige Arzneimittel können aber auch direkt nach der Aufnahme konjugiert werden (rot) und werden dann als Arzneimittelkonjugat in die Galle transportiert, andere Arzneimittel werden ohne einen metabolischen Schritt direkt nach ihrer Aufnahme unverändert in die Galle exportiert (grün).

Um Vorhersagen über die Kinetik eines Arzneimittels oder über seine Elimination aus dem Körper treffen zu können, ist es wichtig, die am Transport und am Metabolismus des Arzneimittels beteiligten Proteine zu identifizieren und die kinetischen Parameter zu charakterisieren. Zu diesen kinetischen Parametern gehören z.B. die K_m -Werte, die ein Maß für die Affinität eines Arzneimittels zum Transportprotein oder zum metabolisierenden Enzym sind. Bisher werden solche Charakterisierungen und die Bestimmung der kinetischen Parameter hauptsächlich unter Verwendung einzel transfizierter Zellmodelle (welche das zu untersuchende Protein rekombinant überexprimieren) durchgeführt. Damit kann zwar isoliert ein Protein untersucht und seine Rolle am Transport oder Metabolismus eines Arzneimittels charakterisiert werden. Aussagen über das Zusammenspiel von Transport und Metabolismus können mit solchen Zellsystemen aber nicht getroffen werden. An diesem Punkt setzten beide Forschungsprojekte an.

Basis für die Entwicklung mehrfachtransfizierter Zellmodelle war eine vorhandene, doppeltransfizierte Zelllinie (MDCK-OATP1B1-MRP2) mit der parallelen Expression des Aufnahmetransporters OATP1B1 und der Exportpumpe MRP2 (Kopplow et al, 2005). Mit Hilfe dieses Zellmodells lassen sich die Aufnahme und der Export (Abbildung 1: grüner Pfeil) ohne einen metabolischen Schritt in einem Zellmodell untersuchen. Werden MDCK-Zellen auf einem Filterinsert (ThinCert) kultiviert, zeigen sie ein polarisiertes Wachstum und trennen ein basales von einem apikalen Kompartiment (Abb. 2). Dadurch lassen sich mit MDCK-Zellmodellen die Vorgänge der hepato biliären Elimination von Arzneimittel *in vitro* nachstellen. Die Aufnahme aus dem basalen Kompartiment, vermittelt durch den Aufnahmetransporter OATP1B1 (Abb. 2, rot) entspricht dann dem Transport eines Arzneimittels aus dem Blut in den Hepatozyten und der Transport in das apikale Kompartiment, vermittelt durch die Exportpumpe MRP2 (Abb. 2, blau) dem Export eines Arzneimittels in die Galle. Messparameter für diese Art von Zellmodellen sind zum einen die intrazellulären Konzentrationen eines Arzneimittels, die der Aufnahme über die basale Membran entsprechen sowie die ins apikale Kompartiment transportierte Konzentrationen des Arzneimittels, die dann Rückschlüsse über den Export geben.



**Prof. Dr. med.
Martin Fromm**

*Universitätsprofessor für
Klinische Pharmakologie
und Klinische Toxikologie
Institut für Experimentelle
und Klinische Pharma-
kologie und Toxikologie*

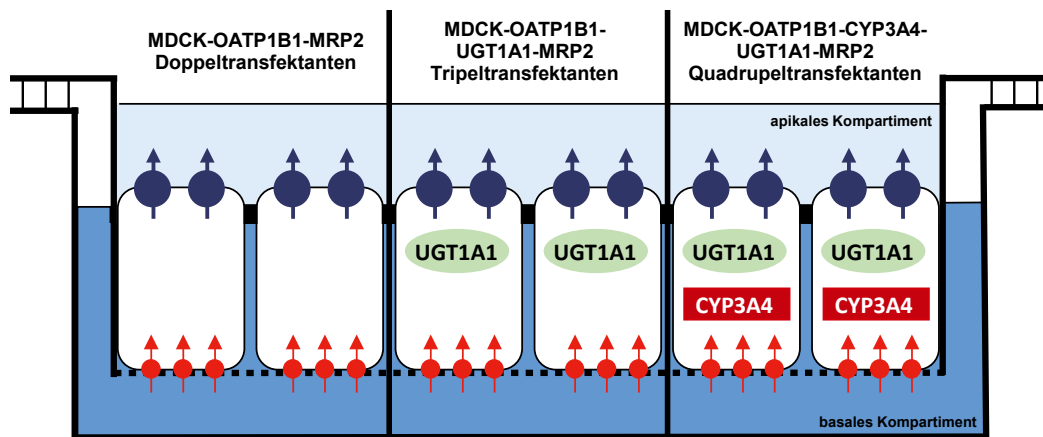


Abb. 2. Mehrfachtransfizierte Zellmodelle auf Basis von MDCK-Zellen. Die Zellen wachsen hier als polarisierte Monolayer auf einer Filtermembran, die ein basales (der Pfortader-Blutseite entsprechend) und ein apikales Kompartiment (der Gallenseite entsprechend) trennen. Ausgangsmodell für beide Anträge war die vorhandene doppeltransfizierte Zelllinie MDCK-OATP1B1-MRP2 (im Schema links) mit der parallelen Expression des Aufnahmetransporters OATP1B1 (rot) und der Exportpumpe MRP2 (blau). Im ersten Teilprojekt wurde dann das Phase II-Enzym UGT1A1 (grün) in dieses Modell integriert. Daraus resultierte die Tripeltransfektante MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 (im Schema mittig). Im Folgeantrag wurde abschließend das Phase I-Enzym CYP3A4 (rot) in die Tripeltransfektanten eingebaut. Die dabei etablierte Quadrupeltransfektante MDCK-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1-MRP2 (im Schema rechts) exprimiert rekombinant alle vier Proteine, die für die hepatobiliäre Elimination verschiedener Arzneimittel benötigt werden.

Im ersten Teilprojekt sollte nun in dieses doppeltransfizierte Zellmodell die erste metabolische Komponente rekombinant zur Expression gebracht werden. Hierfür wurde das Phase II-Enzym UGT1A1 ausgewählt. Zum einen metabolisiert dieses Enzym verschiedene, häufig verabreichte Arzneimittel. Zum anderen sind verschiedene Arzneimittel auch ohne einen vorgeschalteten Phase I-Schritt Substrate dieses Phase II-Enzyms (und die Konjugate sind dann Substrate der Exportpumpe MRP2), wohingegen Phase I-Metabolite keine Substrate der Exportpumpe MRP2 darstellen. Eine Tripeltransfektante MDCK-OATP1B1-CYP3A4-MRP2 würde aus diesem Grund wenig Sinn machen, da die gebildeten Metabolite nur intrazellulär akkumulieren würden, ohne ins apikale Kompartiment transportiert werden zu können. Somit sollte im ersten Teilprojekt die Tripeltransfektante MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 etabliert und funktionell charakterisiert werden. Zusätzlich wurde die Doppeltransfektante MDCK-OATP1B1-UGT1A1 hergestellt, der im Vergleich zur Tripeltransfektanten die Exportpumpe MRP2 fehlt. Sie dient als Kontrolle der intrazellulär synthetisierten Menge an Phase II-Metaboliten. Als Substrat zur Charakterisierung dieser Zellen wurde der Cholesterolsorptionshemmer Ezetimib ausgewählt, der als Substrat aller drei Komponenten bereits beschrieben wurde.

Nach der initialen Charakterisierung der verschiedenen mehrfachtransfizierten Zelllinien durch quantitative RT-PCR und Immunblotanalysen erfolgten funktionelle Untersuchungen unter Verwendung von Ezetimib, welches dem basalen Kompartiment zugegeben wurde (Fahrmayr et al, 2012). Abbildung 3 zeigt das Ergebnis eines solchen vektoriiellen Transportversuchs. Ezetimib und Ezetimib-glukuronid wurden mittels Massenspektrometrie quantifiziert.

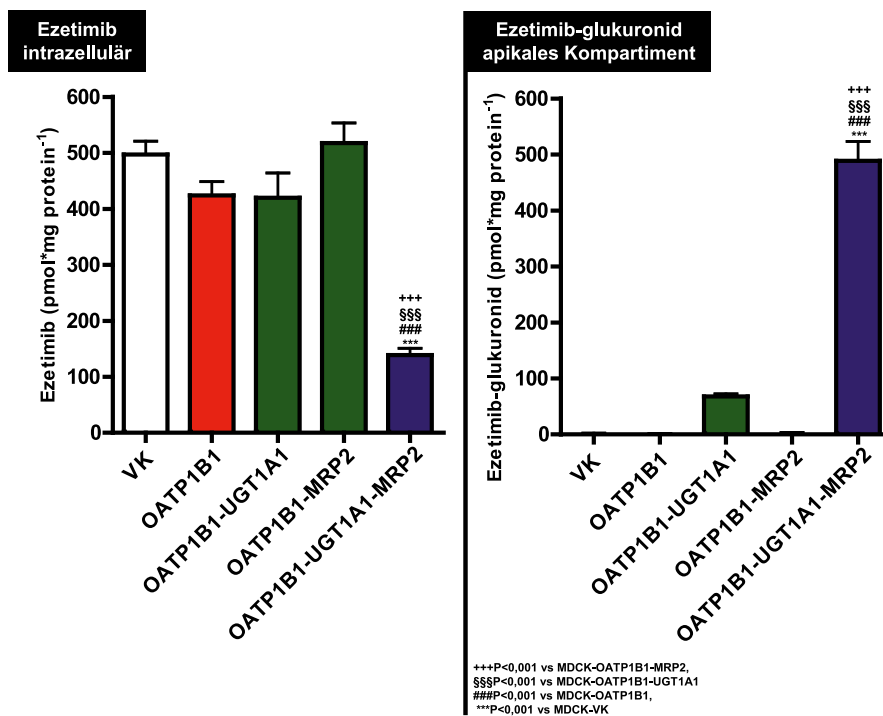


Abb. 3. Aufnahme, Metabolismus und Export von Ezetimib. Ezetimib wurde in einer Konzentration von 1 μM dem basalen Kompartiment zugegeben. Nach 30 Minuten wurden die intrazellulären Konzentrationen von Ezetimib sowie die apikalen Konzentrationen von Ezetimib-glukuronid gemessen. Weiß = MDCK-Co-Zellen (Kontrollzellen), rot = MDCK-OATP1B1-Zellen (Einzeltransfektanten mit der Expression des Aufnahmetransporters OATP1B1), grün = MDCK-OATP1B1-UGT1A1- und MDCK-OATP1B1-MRP2-Zellen (Doppeltransfektanten mit der Expression des Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Phase II-Enzyms UGT1A1 bzw. der Exportpumpe MRP2), blau = MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2-Zellen (Tripeltransfektanten). [Abbildung modifiziert nach (Fahrmayr et al, 2012)].

Diese funktionellen Daten zeigen deutlich, dass Ezetimib-glukuronid nur dann in ausreichendem Maße gebildet und in das apikale Kompartiment transportiert wird, wenn alle Komponenten im Zellmodell vorhanden sind. Der UGT1A1-vermittelte Metabolismus von Ezetimib zum Ezetimib-glukuronid und dessen Export durch MRP2 geht einher mit einer signifikanten Abnahme von intrazellulärem Ezetimib und einem gesteigerten Transport dieses Glukuronids ins apikale Kompartiment (Abbildung 3, blaue Säule). Dies belegt, dass alle drei untersuchten molekularen Komponenten, die für die hepatobiliäre Elimination von Ezetimib benötigt werden, in diesem in vitro Zellsystem funktionell aktiv sind.

Basierend auf dieser Tripeltransfektante wurde dann im Folgeprojekt die fehlende Komponente, ein Phase I-Enzym, in dieses Zellsystem integriert. Hierbei wurde mit dem CYP3A4-Protein ein Phase I-Enzym gewählt, welches ca. 60%

aller bekannten Arzneimittel metabolisiert. Mit der in einen Expressionsvektor klonierten CYP3A4-cDNA wurden die Tripeltransfektanten transfiziert und somit die quadrupeltransfizierte Zelllinie MDCK-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1-MRP2 generiert. Zusätzlich wurden als weitere Kontrollzelllinien die Tripeltransfektanten MDCK-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1 (hier fehlt die Exportpumpe MRP2) sowie die Tripeltransfektante OATP1B1-CYP3A4-MRP2 (hier fehlt das Phase II-Enzym UGT1A1) etabliert. Wie bereits beim ersten Teilprojekt wurden auch hier quantitativ die mRNA-Expression (mittels qRT-PCR) und die Proteinmenge (mittels Immunblotanalyse mit desitometrischer Ermittlung der Proteinmenge) ermittelt. Diese Untersuchungen belegen, dass nur in den mit den entsprechenden cDNAs transfizierten Zelllinien auch das entsprechende Protein auf mRNA- und Proteinebene nachweisbar war (Fahrmayr et al, 2013).

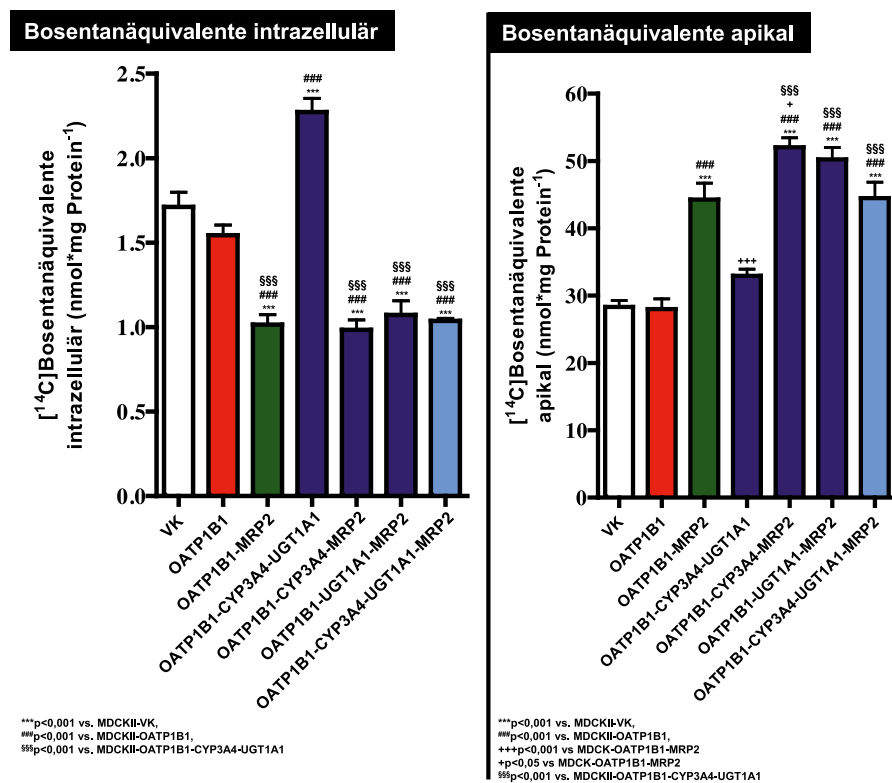


Abb. 4. Intrazelluläre und apikale Gesamtkonzentrationen von [¹⁴C]Bosentan (20 μM) und seinen Metaboliten (gemessen als Bosentanäquivalente). Weiß = MDCK-Co-Zellen; rot = MDCK-OATP1B1-Einzeltransfektanten, grün = MDCK-OATP1B1-MRP2-Doppeltransfektanten, dunkelblau = verschiedenen MDCK-Tripeltransfektanten, hellblau = MDCK-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1-MRP2-Quadrupeltransfektanten [(Abbildung modifiziert nach (Fahrmayr et al, 2013))].

Zur funktionellen Charakterisierung wurden vektorielle Transportversuche mit dem Substrat Bosentan, einem Endothelin-Rezeptorantagonist, durchgeführt

(Fahrmayr et al, 2013). Von diesem war bekannt, dass der Aufnahmetransporter OATP1B1 am Transport beteiligt ist und dass sowohl CYP3A4 als auch UGT1A1 dieses Arzneimittel metabolisieren. Was bisher noch nicht untersucht war, betraf die Rolle der humanen Exportpumpe MRP2. Zwar waren Daten zum Transport von Bosentan (und wahrscheinlich auch seiner konjugierten Metabolite), vermittelt durch das Mrp2-Protein der Maus bekannt, ob aber auch das menschliche MRP2-Protein dieses Arzneimittel transportiert, war bis dato nicht untersucht.

Die Ergebnisse eines Transportversuchs unter Verwendung von radioaktiv-markiertem Bosentan sind in Abbildung 4 gezeigt. Hierbei konnten, bedingt durch diese Markierung, nur so genannte Bosentanäquivalente gemessen werden. Eine Unterscheidung zwischen einzelnen Metaboliten wurde anschließend qualitativ mittels Massenspektrometrie durchgeführt. Wurde Bosentan in einer Konzentration von $20\ \mu\text{M}$ dem basalen Kompartiment zugegeben, konnte in allen Zelllinien, die die Exportpumpe MRP2 exprimieren, eine signifikant niedrigere Konzentration an Bosentanäquivalenten interzellulär gemessen werden (Abbildung 4). Damit korrelierten erhöhte Konzentrationen an Bosentanäquivalenten im apikalen Kompartiment. Das humane MRP2-Protein transportiert demnach Bosentan (und wahrscheinlich auch seine glukuronidierten Konjugatmetabolite). Eine erhöhte intrazelluläre Konzentration an Bosentanäquivalenten wurde demzufolge in der Tripeltransfektanten MDCK-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1 (Abbildung 4, blau) gemessen, der die Exportpumpe fehlt und die somit nicht in der Lage ist, ausreichend Bosentanäquivalente ins apikale Kompartiment zu transportieren. In weiterführenden Analysen konnten dann in allen Zelllinien mit der Expression des Phase I-Enzyms CYP3A4 die Phase I-Metabolite Ro 48-5033 und Ro 47-8634 nachgewiesen werden. Weiterhin konnte erstmals ein direktes Phase II-Glukuronidkonjugat von Bosentan in allen Zellen mit der Expression des Phase II-Enzyms UGT1A1 detektiert werden. Dieses Konjugat wurde weiterhin im apikalen Kompartiment aller Zellen detektiert, die UGT1A1 zusammen mit der Exportpumpe MRP2 exprimieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in beiden Teilprojekten gelungen ist, mehrfachtransfizierte Zellmodelle zu etablieren, mit deren Hilfe nun das Zusammenspiel zwischen Arzneimitteltransport und – metabolismus genauer untersucht werden kann. Neben der Charakterisierung neuer Arzneimittel als Substrate von Transportern oder metabolisierenden Enzymen und der Möglichkeit, den Gesamtprozess der hepatobiliären Elimination von Arzneimitteln, bestehend in der Aufnahme des Arzneimittels aus dem Blut in die Zelle, dem intrazellulären Phase I- und Phase II-Metabolismus und dem abschließenden Export über die apikale Membran, erstmal an einem definierten in vitro Zellsystem zu untersuchen, bieten diese Modelle auch weitere Anwendungsmöglichkeiten. So kann mit diesen Tripel- und der Quadrupeltransfektanten auch erstmals der Einfluss aufnahmetransporter-vermittelter Arzneimittelinteraktionen auf den nachfolgenden Metabolismus und Export analysiert werden.

2. Abstract

The coordinate activity of hepatic uptake transporters, intracellularly localized metabolizing enzymes and export pumps is an important determinant of drug disposition. However, to date only a few in vitro cell systems are available for the analysis of the interplay of drug transport and drug metabolism. Therefore, the aim of both research projects was to establish multiple-transfected cell lines with the parallel expression of the basolaterally localized hepatic uptake transporter OATP1B1 (gene symbol *SLCO1B1*), the metabolizing enzymes CYP3A4 (Phase I enzyme) and UGT1A1 (Phase II enzyme) and the apically localized export pump MRP2 (gene symbol *ABCC2*). The basis for these transfectants was the double-transfected MDCK-OATP1B1-MRP2 cell line, recombinantly overexpressing OATP1B1 and MRP2. MDCK cells grow in a polarized fashion when cultured on special filter inserts (ThinCerts) and they separate a basal compartment from an apical compartment (fig. 2).

In the first part, we established the triple-transfected MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 cell line expressing in addition to both transport proteins also the phase II metabolizing enzyme UGT1A1 (Fahrmayr et al, 2012). Because several drugs are directly metabolized by phase II enzymes without an upstream phase I step, this triple-transfectant should serve as proof-of-principle. As model drug for the analysis of the newly established triple-transfectant, the cholesterol-lowering drug ezetimibe was used. Using monolayers of MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 cells as well as single- and double-transfected MDCK cells expressing the uptake transporter OATP1B1 or OATP1B1 together with the export pump MRP2, respectively, we studied the intracellular concentrations and the vectorial transport after administration of ezetimibe to the basal compartment. These experiments demonstrated that the intracellular accumulation of ezetimibe was significantly lower in MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 cells compared with all other cell lines (fig. 3). In line with these findings, higher amounts of ezetimibe glucuronide were detected in the apical compartment of the triple-transfected cell line (fig. 3) showing that ezetimibe glucuronide is a substrate of the human export pump MRP2. These results demonstrated the functional interplay between transporter-mediated uptake, phase II metabolism and export by apically localized export pumps and that this interplay can be studied by in vitro cell systems.

In the follow-up project, we used the triple transfectant MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 cell line to integrate the phase I enzyme CYP3A4 resulting in the quadruple-transfected cell line MDCK-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1-MRP2 (Fahrmayr et al, 2013). In addition, several triple-transfected cell lines were established as control cell lines. As model substrate for the characterization of this cell line, we used the endothelin receptor antagonist bosentan. Vectorial transport experiments with adding radioactive-labelled bosentan to the basal compartment demonstrated that the intracellular accumulation of bosentan equivalents (i.e. parent compound and metabolites) was significantly lower in all cell lines expressing MRP2. Accordingly, higher amounts of bosentan equivalents were measured in

the apical compartment of cells expressing MRP2 (fig. 4). HPLC and LC-MS measurements revealed that particularly unchanged bosentan accumulated in the apical compartments. Furthermore, two phase I metabolites could be detected in cell lines expressing CYP3A4 demonstrating the functionality of this enzyme. In addition, a direct glucuronide of bosentan could be identified for the first time in cells expressing UGT1A1 and in the apical compartments of cell lines expressing UGT1A1 together with MRP2. Taken together these analyses demonstrated that cell lines expressing simultaneously transport proteins and metabolizing enzymes represent useful tools for the investigation of the interplay of hepatic drug transport and drug metabolism.

3. Literaturhinweise

Fahrmayr, C., König, J., Auge, D., Mieth, M., Fromm, M. F. (2012): Identification of drugs and drug metabolites as substrates of multidrug resistance protein 2 (MRP2) using triple-transfected MDCK-OATP1B1-UGT1A1-MRP2 cells. *Br J Pharmacol* **165**: 1836-1847.

Fahrmayr, C., König, J., Auge, D., Mieth, M., Münch, K., Segrestaa, J., Pfeifer, T., Treiber, A., Fromm, M. F. (2013): Phase I and II metabolism and MRP2-mediated export of bosentan in a MDCKII-OATP1B1-CYP3A4-UGT1A1-MRP2 quadruple-transfected cell line. *Br J Pharmacol* **169**: 21-33.

Hediger, M. A., Romero, M. F., Peng, J. B., Rolfs, A., Takanaga, H., Bruford, E. A. (2004): The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteinsIntroduction. *Pflugers Arch* **447**: 465-468.

Keppler, D. (2011): Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCs): importance for pathophysiology and drug therapy. *Handb Exp Pharmacol*: 299-323.

König, J. (2011): Uptake transporters of the human OATP family: molecular characteristics, substrates, their role in drug-drug interactions, and functional consequences of polymorphisms. *Handb Exp Pharmacol*: 1-28.

König, J., Cui, Y. H., Nies, A. T., Keppler, D. (2000): A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **278**: G156-G164.

König, J., Müller, F., Fromm, M. F. (2013): Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev* **65**: 944-966.

Kopplow, K., Letschert, K., König, J., Walter, B., Keppler, D. (2005): Human hepatobiliary transport of organic anions analyzed by quadruple-transfected cells. *Mol Pharmacol* **68**: 1031-1038.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde am Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.01.2011 – 31.12.2014

**Prof. Dr. rer. nat.
Jörg König**

Institut für Experimentelle
und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Lehrstuhl für Klinische
Pharmakologie und
Klinische Toxikologie
Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-
Nürnberg

Fahrstraße 17
D-91054 Erlangen
Tel. +49 9131 85-22077
Fax +49 9131 85-22773
joerg.koenig@fau.de

**Prof. Dr. med.
Martin Fromm**

Universitätsprofessor für
Klinische Pharmakologie
und Klinische Toxikologie
Institut für Experimentelle
und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Fahrstraße 17
D-91054 Erlangen
Tel. +49 9131 85-22772
Fax +49 9131 85-22773
martin.fromm@fau.de

Ein lebensnotwendiger Rezeptor

Strukturelle Schlüsselemente der CXCR7-Funktion – Charakteristika eines atypischen Chemokin-Rezeptors

1. Zum Forschungsvorhaben

Chemokinrezeptoren gehören zur großen und vielfältigen Gruppe der G Protein-gekoppelten Rezeptoren, die den Großteil der pharmakologischen Angriffspunkte in der medikamentösen Therapie ausmachen. Ihre Liganden, die Chemokine, sind eine Untergruppe der Zytokine. Die Aufgaben des Chemokinsystems sind breit gefächert und liegen unter anderem im Bereich der Leukozyten-Wanderung durch den Organismus, aber auch bei Entzündungsreaktionen, beim Krebsgeschehen und der Embryonalentwicklung.

Atypische Chemokinrezeptoren bilden eine Untergruppe der Chemokinrezeptoren, die vor kurzem in das Zentrum des wissenschaftlichen Interesses gerückt ist. Hierzu gehört auch der CXCR7-Rezeptor, mit dessen Funktionen sich unser Vorhaben befasst. Atypische Chemokinrezeptoren sind strukturell den G Protein-gekoppelten Rezeptoren sehr ähnlich, betreiben aber dennoch keine G Protein-abhängige Signaltransduktion. Ihre besondere Funktion liegt vielmehr darin, im Extrazellulärraum vorhandene Ligandenmoleküle mit hoher Affinität zu binden, sehr schnell zu internalisieren und dem Abbau zuzuführen. Dies wird auch mit dem Begriff „scavenger-Aktivität“ bezeichnet. Diese Rezeptoren sind aufgrund ihrer hohen Internalisierungsgeschwindigkeit und eines ausgeprägten recycling an die Zelloberfläche extrem effizient darin, lokal im Gewebe Konzentrationsgradienten ihrer Liganden zu erzeugen. Im Falle des CXCR7-Rezeptors ist es das Chemokin CXCL12, das aus der Umgebung entfernt wird. Dies hat zur Folge, dass der zweite CXCL12-Rezeptor, der CXCR4 genannt wird, geringeren Ligandenspiegeln ausgesetzt ist und folglich in geringerem Ausmaße aktiviert wird. Der CXCR4-Rezeptor wiederum ist an vielen Zellwanderungsprozessen während der Embryonalentwicklung, Hämatopoiese, Entzündung sowie Krebsentstehung und -metastasierung entscheidend beteiligt. Zu verstehen, welche Faktoren den Aktivierungszustand des CXCR4-Rezeptors beeinflussen, ist für die Weiterentwicklung existierender CXCR4-antagonistischer Pharmakotherapiestrategien von zentraler Bedeutung. Eine offensichtliche Folge der „scavenger“-Aktivität des CXCR7 ist, dass für den CXCR4-Rezeptor kleinere Mengen des endogenen Liganden CXCL12 zur Verfügung stehen und es zu einer gedämpften CXCR4-Funktion kommt. Durch die Abnahme der verfügbaren Ligandenmenge kommt es darüber hinaus auch zur Erhaltung der Ansprechbarkeit des CXCR4-Signalwegs, da Zellen unter anhaltend hohen CXCL12-Stimulation beginnen, den CXCR4-Rezeptor abzubauen. In der Summe besteht die Wirkung des CXCR7-Rezeptors, bzw. seiner „scavenging“-Funktion also in der lokalen „Feindosierung“ des Liganden und in der Kontrolle der Ansprechbarkeit des CXCL12/CXCR4-Signalwegs.



**Prof. Dr. rer. physiol.
Ralf Stumm**

Universitätsklinikum Jena

Wir stellen uns die Frage, welche Eigenschaften des CXCR7-Moleküls den CXCR7-Rezeptor zu einem atypischen Rezeptor machen. Welche strukturellen Schlüsselemente sind dafür verantwortlich? Welche Auswirkungen haben minderfunktionelle Rezeptorvarianten speziell für die CXCL12-geleitete Zellwanderung? Wie verändern diese Varianten das Zusammenspiel mit dem CXCR4-Rezeptor? Mit welchen Veränderungen in den Protein-Protein-Interaktionen lässt sich eine Minderfunktionalität einer Rezeptorvariante oder vielleicht auch grundsätzlich die Fähigkeit zum scavenging erfassen? In welcher Weise interagiert ein scavenging Rezeptor mit klassischen Adapterproteinen wie zum Beispiel den beta-Arrestinen und unter welchen Bedingungen betreibt er eventuell Signaltransduktion? Diesen und anderen Fragen geht die Arbeitsgruppe seit mehreren Jahren nach. Hierbei kommen in der Gruppe genetische Modelle (transgene, knock-out und knock-in Mäuse) zum Einsatz, an denen wir mit Lebendzellmikroskopie, Gewebs-Explantaten, Histologie und biochemischen Techniken die CXCL12-abhängige Zellwanderung untersuchen und den Funktionszustand der CXCL12-Rezeptoren erfassen. Parallel setzen wir primäre Kulturen von Nervenzellen und Zell-Linien ein, um grundlegende Eigenschaften der Rezeptoren und ihrer Mutanten zu untersuchen.

Bei unserer Arbeit ist die Positionierung der GABAergen Neurone im zerebralen Kortex ein wichtiger readout für CXCL12-gesteuerte Zellmigration. An diesem Modell konnten wir in den vergangenen Jahren unser Konzept in vivo belegen, dass das Zusammenspiel des atypischen CXCR7- und des konventionellen CXCR4-Chemokinrezeptors für die dauerhafte Ansprechbarkeit des CXCL12-Signalwegs von entscheidender Bedeutung ist. Darüber hinaus gelang es, die Regulation der Aktivität der CXCR4-Rezeptors über intrazelluläre Phosphorylierungen in Abhängigkeit von CXCR7 in vivo und in vitro zu belegen, dafür notwendige strukturelle Elemente des CXCR7 einzukreisen und erstmals CXCR7 Phosphorylierung als kritisches Element der CXCR7 Regulation nachzuweisen. Diese initial durch die Pfleger-Stiftung geförderte Arbeit wird mittlerweile DFG-gefördert mit dem Ziel fortgesetzt, intrazelluläre Vorgänge, die die CXCL12-Rezeptoren in ihrer Funktion kontrollieren, in vivo zu charakterisieren. In einem weiteren DFG-Projekt arbeiten wir an dem Konzept, dass CXCR4 an einer von Monozyten und Neutrophilen getragenen Entzündungsreaktion im geschädigten Gehirn beteiligt sind und dass über genetische und pharmakologische Manipulation des CXCL12 Systems in Entzündungsprozesse eingegriffen werden kann.

2. Abstract

Scavenger receptors such as the atypical chemokine receptor CXCR7 remove ligand from the extracellular space in an extraordinarily efficient way by binding, internalising and feeding the ligand into a degrading pathway. Work from this and other groups has shown that a fully functional CXCR7 scavenging receptor is essential for the correct spatial and timely migration of interneurons during embryonic development in the neocortex. Moreover, the interplay of ligand (CXCL12), its scavenging receptor CXCR7 and its signalling receptor CXCR4 is critical for a fully sufficient performance of the system, as CXCR7 prevents

downregulation of CXCR4 by excessive amounts of CXCL12 ligand, thus fine-tuning ligand levels and CXCR4 responses locally. We are now investigating the structural and molecular basis of the scavenger property of CXCR7. Although structurally highly similar to classical G protein-coupled receptors, CXCR7 does not run typical G protein coupled signaling mechanisms. The migration and positioning of GABAergic neurons in the developing cortex has proved a tractable model to investigate CXCL12-dependent migration processes. Using this model, we will explore in vivo the role of phosphorylation, G protein-coupled receptor kinases, intracellular adaptors and internalization pathways in chemokine-guided cell migration.

3. Literaturhinweise

(eigene Arbeiten der Gruppe von Prof. Stumm):

- 1: Sánchez-Alcañiz JA, Haegel S, Mueller W, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R, Marín O. Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness. *Neuron*. 2011 Jan 13;69(1):77-90. doi: 10.1016/j.neuron.2010.12.006. PubMed PMID: 21220100.
- 2: Hoffmann F, Müller W, Schütz D, Penfold ME, Wong YH, Schulz S, Stumm R. Rapid uptake and degradation of CXCL12 depend on CXCR7 carboxyl-terminal serine/threonine residues. *J Biol Chem*. 2012 Aug 17;287(34):28362-77. doi: 10.1074/jbc.M111.335679. Epub 2012 Jun 26. PubMed PMID: 22736769; PubMed Central PMCID: PMC3436560.
- 3: Mueller W, Schütz D, Nagel F, Schulz S, Stumm R. Hierarchical organization of multi-site phosphorylation at the CXCR4 C terminus. *PLoS One*. 2013 May 29;8(5):e64975. doi: 10.1371/journal.pone.0064975. Print 2013. PubMed PMID: 23734232; PubMed Central PMCID: PMC3666969.
- 4: Abe P, Mueller W, Schütz D, MacKay F, Thelen M, Zhang P, Stumm R. CXCR7 prevents excessive CXCL12-mediated downregulation of CXCR4 in migrating cortical interneurons. *Development*. 2014 May;141(9):1857-63. doi: 10.1242/dev.104224. Epub 2014 Apr 9. PubMed PMID: 24718993.
- 5: Memi F, Abe P, Cariboni A, MacKay F, Parnavelas JG, Stumm R. CXC chemokine receptor 7 (CXCR7) affects the migration of GnRH neurons by regulating CXCL12 availability. *J Neurosci*. 2013 Oct 30;33(44):17527-37. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0857-13.2013. PubMed PMID: 24174685; PubMed Central PMCID: PMC3812513.
- 6: Schultheiß C, Abe P, Hoffmann F, Mueller W, Kreuder AE, Schütz D, Haegel S, Redecker C, Keiner S, Kannan S, Claasen JH, Pfrieger FW, Stumm R. CXCR4 prevents dispersion of granule neuron precursors in the adult dentate gyrus. *Hippocampus*. 2013 Dec;23(12):1345-58. doi: 10.1002/hipo.22180. Epub 2013 Sep 10. PubMed PMID: 23929505.
- 7: Haegel S, Einer C, Thiele S, Mueller W, Nietzsche S, Lupp A, Mackay F, Schulz S, Stumm R. CXC chemokine receptor 7 (CXCR7) regulates CXCR4 protein expression and capillary tuft development in mouse kidney. *PLoS One*. 2012;7(8):e42814. doi: 10.1371/journal.pone.0042814. Epub 2012 Aug 6. PubMed PMID: 22880115; PubMed Central PMCID: PMC3412803.
- 8: Abe P, Molnár Z, Tzeng YS, Lai DM, Arnold SJ, Stumm R. Intermediate Progenitors Facilitate Intracortical Progression of Thalamocortical Axons and Interneurons through CXCL12 Chemokine Signaling. *J Neurosci*. 2015 Sep 23;35(38):13053-63. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1488-15.2015. PubMed PMID: 26400936.

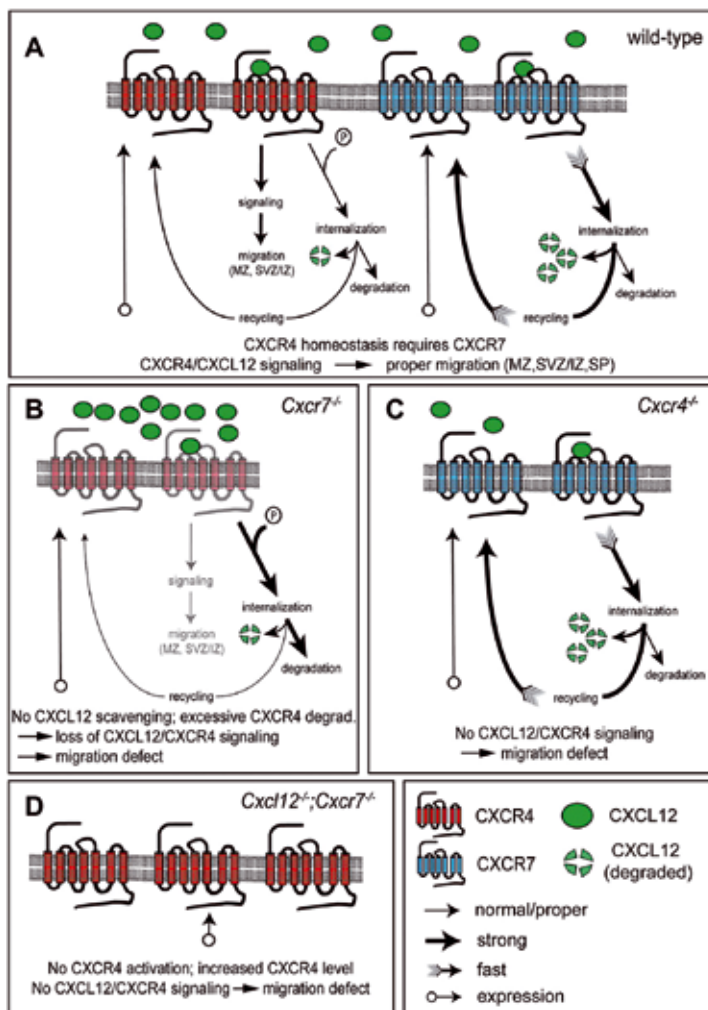


Abbildung:

Scheme illustrating the interplay of CXCR4, CXCR7 and CXCL12 required for correct migration of cortical interneurons

- A)** CXCL12 induces signaling and phosphorylation of CXCR4 as well as internalization of the CXCL12/CXCR4 complex. Internalized CXCR4 is recycled or degraded. CXCL12/CXCR4 signaling supports interneuron migration. Synthesis and degradation of CXCR4 are at equilibrium. CXCR7 mediates rapid internalization and degradation of CXCL12.
- B)** Absence of CXCR7 leads to extracellular CXCL12 accumulation and excessive CXCR4 activation and degradation. Loss of CXCR4 results in insufficient CXCL12/CXCR4 signaling and defective interneuron migration.
- C)** Lack of CXCL12/CXCR4 signaling causes defective interneuron migration.
- D)** The CXCR4 level is increased in the absence of CXCL12. CXCR7 deficiency does not cause excessive CXCR4 degradation because CXCR4 does not become phosphorylated when CXCL12 is not present. Lack of CXCL12/ CXCR4 signaling causes defective interneuron migration.

4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde Institut für Pharmakologie und Toxikologie Fachbereich Med., Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.06.2012 – 31.08.2015

Kontakt:

**Prof. Dr. rer. physiol.
Ralf Stumm**

Universitätsklinikum Jena

Bachstraße 18

D-07743 Jena

ralf.stumm@med.uni-jena.de

Die Rolle viraler DNA Erkennungsmechanismen auf humanen Mesangialzellen

1. Zum Forschungsvorhaben

Entzündliche glomeruläre Nierenerkrankungen, sog. Glomerulonephritiden sind eine häufige Ursache des akuten Nierenversagens. Der klinische Verlauf dieser Erkrankungen ist oft dramatisch und häufig lebensbedrohlich und kann im terminalen, dialysepflichtigen Nierenversagen enden.

Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese von Glomerulonephritiden spielen Immunkomplexe, die fremde Nukleinsäuren viralen oder bakteriellen Ursprungs oder endogene RNA oder DNA enthalten, wie dies z.B. beim Systemischen Lupus erythematodes (SLE) der Fall ist. Virus-assoziierte Glomerulonephritiden werden häufig durch Infektionen mit dem Hepatitis B oder Hepatitis C Virus aber auch durch HIV ausgelöst. Durch Ablagerung der Immunkomplexe im Mesangium der Niere kommt es zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, Adhäsionsmolekülen und Wachstumsfaktoren. Diese entzündlichen Prozesse führen zu glomerulären Fibrinablagerungen, der Akkumulation von Matrixkomponenten im Mesangium und in der glomerulären Basalmembran sowie nachfolgender Fibrosierung, die das Fortschreiten der Erkrankung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz bedingen. Auf zellulärer Ebene kommt hierbei den Mesangialzellen eine besondere Bedeutung zu, da sie nicht nur aufgrund ihrer unmittelbaren Nähe zum fenestrierten glomerulären Endothel in direktem Kontakt mit zirkulierenden Immunkomplexen und Nukleinsäurefragmenten stehen, sondern eine immunmodulatorische Wirkung innehaben. An sämtlichen der genannten Abläufe sind zudem Matrixmetalloproteinasen und deren Inhibitoren sowie verschiedene prokoagulatorische und fibrinolytische Faktoren beteiligt.

Es ist wahrscheinlich, dass während immunvermittelter entzündlicher Nierenerkrankungen, die durch virale DNA ausgelöst werden, eine direkte Aktivierung von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems auf humanen Mesangialzellen zur Produktion von Faktoren führt, die wesentlich zur Pathogenese und zum Verlauf der Erkrankung beitragen. Welche Rezeptoren an der Vermittlung dieser Effekte beteiligt sind und wie deren Aktivierung erfolgen kann ist bislang noch nicht ausreichend geklärt.

Wir beschäftigen uns in diesem Projekt mit der Rolle von DNA-erkennenden Rezeptorsystemen des angeborenen Immunsystems bei der Pathogenese von virus-assoziierten entzündlichen glomerulären Nierenerkrankungen.



**PD Dr. med.
Markus Wörnle**

Medizinische Klinik und
Poliklinik IV – Innenstadt
Klinikum der Universität
München

Wir untersuchen die Expression verschiedener Faktoren, die für die Progression des Nierenversagens verantwortlich sind nach Aktivierung dieser Rezeptorsysteme sowie Internalisierungsmechanismen für virale DNA und vergleichend auch für endogene humane genomische DNA. Ein besonderer Fokus liegt auf der Bedeutung des antimikrobiellen Peptids LL37, das bei Autoimmunerkrankungen, die durch endogene DNA ausgelöst werden von großer pathogenetischer Bedeutung ist.

2. Abstract

The innate immune response to viral pathogens constitutes the first line of defense and contributes to both the infection-associated initiation of kidney diseases and to infection-associated flares of established kidney disease. Little is known about the relevance of viral receptors sensing DNA. Mesangial cells are able to respond similar to immune cells upon activation.

Hence we analyzed the effects of a synthetic double-stranded DNA on the expression of viral receptors, cytokines, chemokines and growth factors in human mesangial cells. We hereby show that human mesangial cells express viral receptors of the innate immune system which are induced upon ligand engagement. Furthermore, stimulation of mesangial cells with the synthetic analogue of viral DNA, poly (dA:dT) induces an inflammatory response including the upregulation of adhesion molecules, which is mediated exclusively by TLR9 and involves an IRF3-dependent pathway.

Functional sensing of viral DNA induces a variety of mediators of inflammation, all known to be linked to the initiation and progression of viral-disease associated glomerulonephritis. Furthermore, we provide evidence for the ability of LL37 to bind and internalize viral (Fig. 1) or endogenous (data not shown) DNA into non-immune cells. DNA nucleotides internalized by LL37 suppress the production of proinflammatory mediators suggesting a protective effect against direct responses to viral infection or circulating DNA-fragments of endogenous origin (Fig. 2).

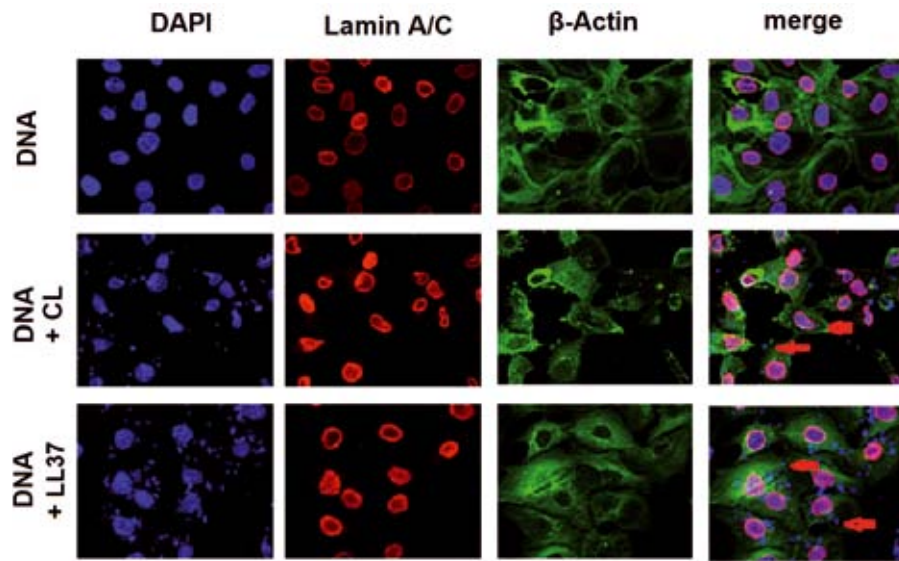
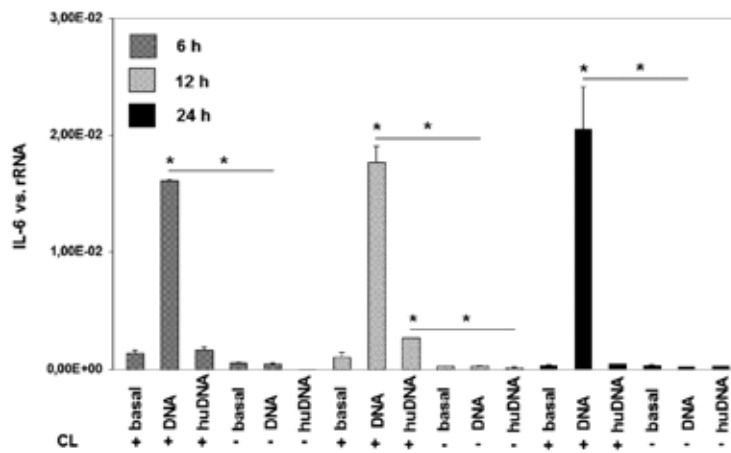


Fig. 1: Human mesangial cells were stimulated for 6 hours with poly (dA:dT) (DNA) without or after transfection with cationic lipids (CL) or LL37 and immunofluorescence staining for DAPI, lamin A/C and beta-actin was performed. Both, cationic lipids and LL37 are able to internalize DNA (blue spots, red arrows).

A



B

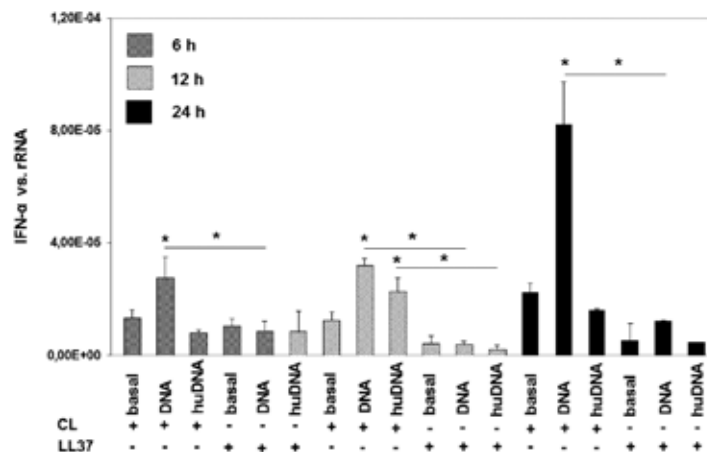


Fig. 2: Human mesangial cells were cultivated under basal conditions or stimulated with viral DNA (DNA) or human genomic DNA (huDNA) for different time intervals (6, 12, 24 hours) either after transfection with lipofectamin (CL) or LL37. Expression of IL-6 (**A**) and IFN- α (**B**) was analyzed by RT-PCR. Viral DNA induced expression of IL-6 and IFN- α after 6, 12 and 24 hours and human genomic DNA induced expression of these factors after 12 hours after transfection with cationic lipids. These effects could be blocked when mesangial cells were transfected with LL37 instead of cationic lipids.

3. Literaturhinweise

Aderem, A., Ulevitch, R. J. (2000): Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 406: 782-787.

Bosch, X. (2011): Systemic lupus erythematosus and the neutrophil. *N. Engl. J. Med.* 365: 758-760.

Muruve, D. A., Pétrilli, V., Zaiss, A.K., White, L.R., Clark, S.A., Ross, P.J., Parks, R.J., Tschopp, J. (2008): The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature* 452: 103-107.

Stetson, D.B., Medzhitov, R. (2006): Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response. *Immunity* 24: 93-103.

Suzuki, H., Suzuki, Y., Narita, I., Aizawa, M., Kihara, M., Yamanaka, T., Kanou, T., Tsukaguchi, H., Novak, J., Horikoshi, S., Tomino, Y. (2008): Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19: 2384-2395.

Wörnle, M., Schmid, H., Banas, B., Merkle, M., Henger, A., Roeder, M., Blattner, S., Bock, E., Kretzler, M., Gröne, H.J., Schlöndorff, D. (2006): Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.* 168: 370-385.

4. Anhang

Das Forschungsprojekt wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.03.2015 – Mitte Juni 2017

Kontakt:

**PD Dr. med.
Markus Wörnle**

Medizinische Klinik und
Poliklinik IV – Innenstadt
Klinikum der Universität
München

Ziemssenstraße 1
D-80336 München
markus.woernle@
med.uni-muenchen.de

Tissue Engineering

Aktivierung des HIF-1alpha Transkriptionsfaktors zur Induktion der Neovaskularisation und Knochenregeneration im Rahmen des Tissue Engineering vaskularisierter Ersatzgewebe

1. Zum Forschungsvorhaben

Nahezu alle Gewebe sind auf eine effiziente Blutversorgung angewiesen, um eine Versorgung der Zellen mit Nährstoffen und Sauerstoff zu gewährleisten. Dieser Umstand muss auch bei der Weiterentwicklung des „Tissue Engineering“-Konzeptes im Rahmen klinischer Anwendungen berücksichtigt werden, da die Implantation großvolumiger avaskulärer Ersatzgewebe unweigerlich einen Implantatverlust infolge des Auftretens eines hypoxischen Milieus zur Folge hätte. Dies gilt insbesondere auch für das Tissue Engineering von Knochengewebe. Knochen stellt ein dynamisches Gewebe dar, dessen Entwicklung in hohem Maße abhängig ist von der Blutversorgung. Die Blutversorgung spielt auch eine wichtige Rolle bei der Frakturheilung.

Es konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass die genetische oder pharmakologische Inhibierung der Angiogenese assoziiert ist mit einer insuffizienten Knochenregeneration in unterschiedlichen Frakturheilungsmodellen, während im Gegensatz hierzu die lokale Gabe von angiogenen Wachstumsfaktoren, wie z.B. VEGF, eine Verstärkung der Blutgefäßbildung und eine verbesserte Knochenneubildung bewirkt. Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass die Vaskularisation eine Grundvoraussetzung für eine effiziente Knochenregeneration darstellt.

Der Signalweg des Hypoxia-inducible factor (HIF) ist von zentraler Bedeutung für die Perzeption und Verarbeitung von Signalen, die entstehen wenn ein Gewebe unter Sauerstoffmangel leidet (Hypoxie). Der Transkriptionsfaktor HIF-1a koordiniert Genprogramme, die involviert sind in angiogene und metabolische Prozesse. HIF-1a spielt auch eine wichtige Rolle bei der Knochenbildung und bei der Frakturheilung indem es angiogene und osteogene Prozesse koppelt. So konnte gezeigt werden, dass HIF-1a defiziente Mäuse eine verminderte Vaskularisation von Knochengewebe verbunden mit einem reduzierten Knochenvolumen aufweisen.

In der geförderten Studie haben wir daher den Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1a Signalweg als potenziellen Induktor der Neoangiogenese und der Knochenregeneration studiert. Es wurde hierbei untersucht, ob die genetische Aktivierung von HIF-1a einen positiven Effekt hat auf die Vaskularisation und Knochenbildung in einem Femurdefektmodell der Nacktratte. Hierzu haben wir humane adulte mesenchymale Stammzellen (MSCs) verwendet, die mit einem Adenovirus infiziert wurden, der für Hif-1a kodiert. Als



**Prof. Dr. rer. nat.
Günter Finkenzeller**

Leiter der Sektion
Forschung und Tissue
Engineering
Klinik für Plastische
und Handchirurgie

Negativ-Kontrolle wurden MSCs eingesetzt, die mit einem Adenovirus infiziert wurden, das das green fluorescent protein (GFP) kodiert. Zunächst sollte in *in vitro* Experimenten geklärt werden, welche Effekte die Überexpression von Hif-1 α in MSCs hat. Wir konnten zeigen, dass die Infektion der MSCs mit dem Hif-1 α Adenovirus zu einer dramatischen Zunahme in der Expression von Hif-1 α führte, die mehrere 100-fache über der endogenen Expression lag. Die Überexpression von Hif-1 α bewirkte in den MSCs eine Zunahme der Proliferation, der Migration und schützte die Zellen vor dem Zelltod. Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass die Expression von Genen, die in Zusammenhang stehen mit der Angiogenese, durch die Überexpression von Hif-1 α stark erhöht wurde. Es ist bekannt, dass MSCs unter bestimmten Bedingungen zu Osteoblasten differenzieren können. Daher haben wir auch untersucht, ob dieser Prozess der Differenzierung durch Hif-1 α moduliert wird, konnten aber keine Anhaltspunkte hierfür finden. Das bedeutet, die osteogene Differenzierung von MSCs wurde durch die Hif-1 α Überexpression nicht verändert.

Nachdem wir die Labore Charakterisierung der Effekte von Hif-1 α in MSCs abgeschlossen haben, wurden die mit Adenoviren infizierten MSCs verwendet, um ein kommerziell erhältliches artifizielles Knochenersatzmaterial (Gelfoam, Fa. Pfizer) zu besiedeln. Dieses Material, besiedelt mit den Hif-1 α überexprimierenden MSCs wurde dann in Femurknochendefekte von Nacktratten implantiert, um zu untersuchen, ob hierüber eine verbesserte Vaskularisation und Knochenregeneration erzielt werden kann. Die Experimente, die aufgrund der langen Regenerationszeit von Knochen zeitaufwendig sind, sind noch nicht abgeschlossen. Ergebnisse zur immunhistologischen Auswertung der Explantate werden im Frühjahr des Jahres 2016 erwartet.

2. Abstract

Reconstruction of large bone defects still represents a major medical challenge. In recent years, tissue engineering has developed techniques based on adult mesenchymal stem cells (MSCs) that could represent an attractive therapeutic option to treat large bone defects in the future. It has been demonstrated in various animal models that *ex vivo* expanded MSCs are capable of promoting the regeneration of skeletal defects after implantation. However, for the efficient regeneration of bone in tissue engineering applications, a rapid vascularization of implanted grafts is essential to ensure the survival of cells in the early post-implantational phase. A promising strategy to enhance vascularization of MSC-containing implants could consist of overexpression of the angiogenic master transcription factor Hypoxia-inducible factor 1 (Hif-1) in the MSCs in order to induce angiogenesis and support osteogenesis. In the present study, we overexpressed Hif-1 α in MSCs by using recombinant adenoviruses and investigated cell-autonomous effects. Overexpression of Hif-1 α enhanced proliferation, migration, cell survival and expression of pro-angiogenic genes. Other parameters such as expression of the osteogenic markers BMP-2 and RunX2 were decreased. Hif-1 α overexpression had no effect on invasion, senescence and osteo-

genic differentiation of MSCs. Our experiments revealed multifarious effects of Hif-1 α overexpression on cell-autonomous parameters. Therefore, Hif-1 α overexpression may represent a therapeutic option to improve cellular functions of MSCs to treat critical sized bone defects. Currently, we are analyzing the effects of Hif-1 α overexpression in vivo by using a critical-sized femur defect model of nude rats. In this context, we have seeded Hif-1 α overexpressing MSCs into Gelfoam scaffolds and implanted these constructs into 5-mm femur defects. These experiments are still ongoing. We obtain the data from immunohistochemical stainings of the explants in springtime 2016.

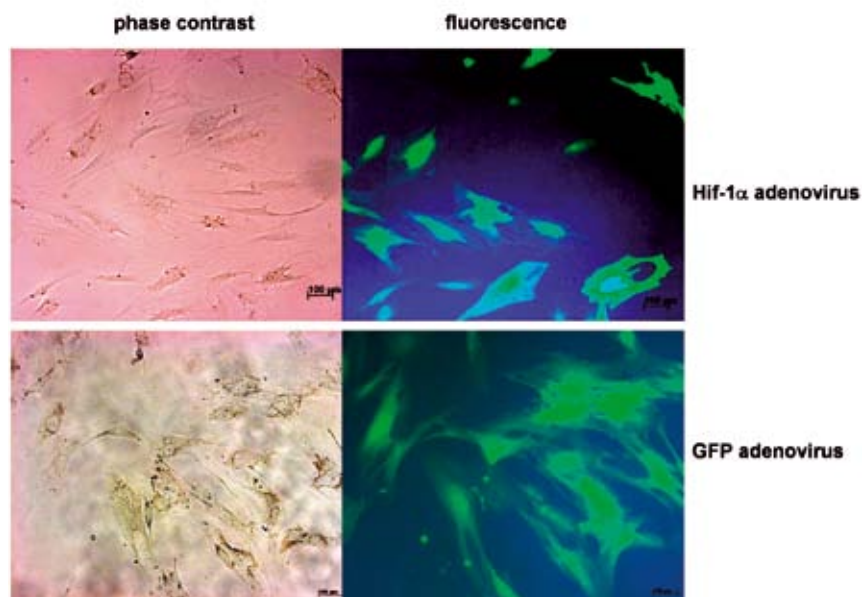


Fig. 1: Shown are phase-contrast and fluorescence images of GFP- and Hif-1 α - adenovirus infected MSCs. Both adenoviruses encode the green fluorescent protein (GFP). At a multiplicity of infection (MOI) of 1, more than 90 % of MSCs are infected and express the GFP gene.

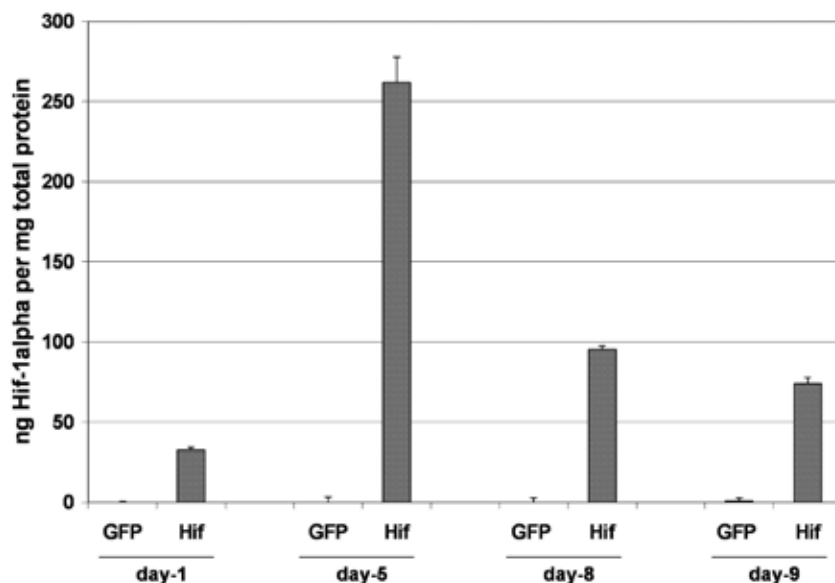


Fig. 2: Hif-1 α protein levels in MSCs transduced with Hif-1 α or GFP adenovirus were determined by ELISA. MSCs were infected with GFP adenovirus or Hif-1 α adenovirus and incubated for the indicated time periods. Hif-1 α was measured by ELISA and Hif-1 α protein was normalized to total protein. Shown are mean values \pm standard deviations from three independent experiments.

3. Literaturhinweise

Cassell, O. C., Hofer, S. O., Morrison, W. A., and Knight, K. R. (2002): Vascularisation of tissue-engineered grafts: the regulation of angiogenesis in reconstructive surgery and in disease states. *Br J Plast Surg* 55, 603-610.

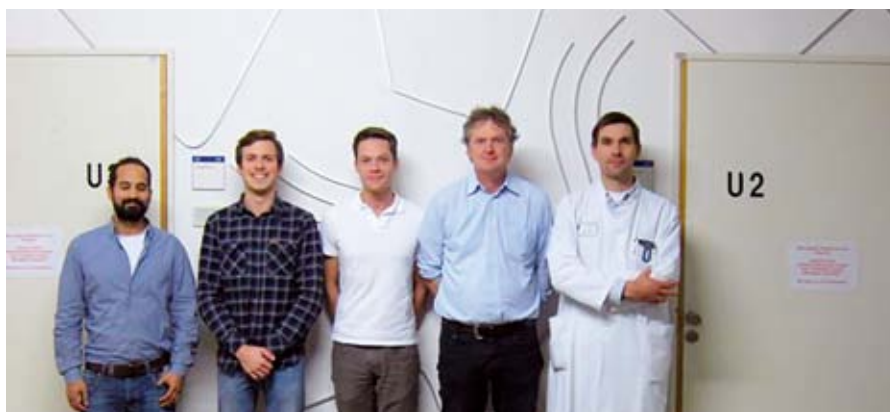
Gerber, H. P., Vu, T. H., Ryan, A. M., Kowalski, J., Werb, Z., and Ferrara, N. (1999): VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 5, 623-628.

Lampert, F. M., Kütscher, C., Stark, G.B and Finkenzeller, G. (2015): Overexpression of Hif-1 α in mesenchymal stem cells affects cell-autonomous angiogenic and osteogenic parameters. *Journal of Cellular Biochemistry*, [epub ahead of print].

Steffens, L., Wenger, A., Stark, G.B., and Finkenzeller, G. (2008): In vivo engineering of a human vasculature for bone tissue engineering applications. *J Cell Mol Med*, 13 (9B), 3380-3386.

Wang, Y., Wan, C., Deng, L., Liu, X., Cao, X., Gilbert, S.R., Bouxsein, M.L., Faugere, M.C., Goldberg, R.E., Gerstenfeld, L.C., et al. (2007): The hypoxia-inducible factor alpha pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development. *J Clin Invest* 117, 1616-1626.

Zou, D., Zhang, Z., He, J., Zhang, K., Ye, D., Han, W., Zhou, J., Wang, Y., Li, Q., Liu, X., et al. (2012): Blood vessel formation in the tissue-engineered bone with the constitutively active form of HIF-1 α mediated BMSCs. *Biomaterials* 33, 2097-2108.



4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wird an der Klinik für Plastische Chirurgie an der Universitätsklinik Freiburg durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.09.2014 – 29.02.2016

Arbeitsgruppe: Dr. Florian Lampert, Prof. Dr. Günter Finkenzeller,
(von rechts) Thomas Boschet, Christian Kütscher, Pradeep Wyss

Kontakt:

**Prof. Dr. rer. nat.
Günter Finkenzeller**

Leiter der Sektion Forschung
und Tissue Engineering
Klinik für Plastische
und Handchirurgie
Universitätsklinik Freiburg

Hugstetterstr. 55
D-79106 Freiburg
Tel. +49 (0)761 270 63670
Fax +49 (0)761 270 63680
guenter.finkenzeller@
uniklinik-freiburg.de

Behandlung von Adipositas

Koloskopische Infusion von aufgereinigtem Stuhl gesunder Spender zur Behandlung der Adipositas

1. Zum Forschungsvorhaben

Eine über das Normalmaß gehende Vermehrung des Körperfetts wird als Übergewicht und im Extremfall auch als Fettsucht (lat. Adipositas) bezeichnet. Adipositas ist eine häufige Erkrankung der westlichen Zivilisation mit stark steigender Verbreitung. Schätzungen der WHO zufolge werden im Jahr 2015 ca. 700 Millionen Menschen weltweit an Adipositas leiden, in Deutschland waren zwischen 2005 und 2007 laut einer Studie des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz an 13.207 Menschen 45,5% der Männer und 29,5% der Frauen übergewichtig und 20,5% der Männer sowie 21,1% der Frauen adipös.

Die Adipositas stellt somit ein wichtiges Forschungsgebiet dar, da die weitere Entschlüsselung der dazugehörigen Krankheitsursachen helfen kann auch den Folgeerkrankungen der Adipositas, wie Diabetes, Bluthochdruck, Arteriosklerose, Fettstoffwechselstörungen und Krebs vorzubeugen.

Die Therapie einer Adipositas erfolgt zunächst durch Umstellung der Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität. Diese Maßnahmen können im Einzelfall doch erfolgreich sein. Darüber hinaus können selten Medikamente zum Einsatz kommen, die das Hungergefühl hemmen. Diese Maßnahmen bleiben häufig ohne Erfolg. Es stehen auch operative Verfahren zur Verfügung (Magenverkleinerung, Magen-Bypass) die wirksam sind, aber einen langwierigen und schweren Eingriff erfordern. Eine ganz andere und möglicherweise vielversprechende neue Methode zur Therapie der krankhaften Fettsucht ist die Transplantation von Stuhl gesunder (schlanker) Spender.

Die Transplantation von Stuhl gesunder Spender wurde kürzlich sehr erfolgreich bei Patienten mit ständig wiederkehrender Infektion des Darms mit dem Erreger *Clostridium difficile* erprobt. Sie war deutlich wirksamer als eine Antibiotika-Behandlung. Von 16 gesunden 13 Patienten (81%) nach einmaliger Transplantation und zwei weitere (94%) nach zweimaliger Transplantation. Darüber hinaus wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet. Ziel dieser Studie ist es, eine neue sichere und wirksame Behandlung aller Patienten mit Adipositas zu entwickeln.

Das Team (Abb. Anhang) hat im Frühjahr 2015 mit der Arbeit an der Studie begonnen. Als erstes wurde erfolgreich ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Ärztekammer der Hansestadt Hamburg gestellt, in der alle potentiellen Risiken aber auch Vorteile der Studie genau dargelegt wurden.



Dr. rer. nat.

Werner Dammermann

University Medical Center

Hamburg-Eppendorf

Center of Internal

Medicine / Center of

Experimental Medicine

1. Department of

Medicine / Department

of Anatomy and

Experimental Morphology/

Institute of Experimental

Immunology and Hepatology

Auf Basis des erteilten positiven Ethikvotums konnte dann mit der Rekrutierung potentieller gesunder Stuhlsender begonnen werden. Die Spender wurden in Zusammenarbeit mit dem Blutspendedienst des Instituts für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikum Hamburg angesprochen, sofern sie zwischen 18 und 30 Jahren alt und mit einem Body-Mass-Index (BMI) von 18,5 bis 24 von schlanker Statur waren. Zusätzlich zeichneten sie sich durch eine hohe Spendenbereitschaft aus (mind. einmal im Quartal zur Blutspende).

Um das Risiko einer Infektion bei der Infusion des Stuhls vom Spender auf den Empfänger auszuschließen, werden alle Spender regelmäßig im Blut und im Stuhl auf infektiöse Erreger und Parasiten untersucht (Abb. 2). Auf diesem Wege konnten sechs gesunde und schlanke Spender rekrutiert werden, die für die Transplantation von Stuhl im Jahr 2016 bereitstehen.

Prä-Screening (Blutspender):

Titel der Studie	Koloskopische Infusion von aufgereinigtem Stuhl gesunder Spender zur Behandlung der Adipositas
Projekt-Nr.	-
EurdraCT-Nr.	-
Phase	-
Studienleiter	Prof. Dr. Stefan Lüth (UKE), PD Dr. Jens Aberle (UKE)
Studiendesign	Interventionell, prospektiv, monozentrisch
Infektionsparameter	Biomaterial
HIV	Serum
HTLV-1	Serum
HTLV-2	Serum
Hepatitis A-Virus	Serum
Hepatitis B-Virus	Serum
Hepatitis C-Virus	Serum
Hepatitis D-Virus	Serum
Hepatitis E-Virus	Serum
CMV	Serum
EBV	Serum
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Stuhl
<i>Entamoeba histolytica</i>	Serum
<i>Blastocystis hominis</i>	Stuhl (CAVE: muss histologisch fixiert werden) Serum
<i>Dientamoeba fragilis</i>	Stuhl (CAVE: muss histologisch fixiert werden)
<i>Clostridium difficile</i>	Stuhl
Salmonellen	Serum
Shigellen	Stuhl
Yersinien	Serum
<i>E. coli</i>	Stuhl
Campylobacter	Serum

Bitte zusätzliche **Rückstellproben (Stuhl und Serum)** abnehmen, d.h. extra ein Stuhl- und Serumröhrchen.

Abb. 2 A: Liste der infektiösen Erreger und Parasiten für die Untersuchung des Bluts und Stuhls gesunder Spender.



Abb. 2 B: Aufgereinigter Stuhl gesunder Spender für die koloskopische Infusion.

2. Abstract

Obesity is a common disease of Western civilization and based on a continuous abnormal increase of body fat. According to WHO estimates in 2015 about 700 million people are suffering from obesity worldwide. According to a study by the Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection between 2005 and 2007 in Germany out of 13,207 people 45.5% of men and 29.5% of women were overweight, while 20.5% of men and 21.1% of women were obese.

Thus, obesity is an important area of research and the further investigation of the associated causes of disease could help prevent direct complications, such as diabetes, hypertension, atherosclerosis, lipid-metabolism disorders and cancer.

Obesity is treated first by changes in diet and increased physical activity. These measures may be successful in individual cases. Moreover, drugs are available, that inhibit the feeling of hunger. Yet, these measures often remain without success. There are also surgical procedures available – stomach stapling, gastric bypass – which are effective but require a lengthy and highly invasive surgery.

A very different and potentially promising new method for the treatment of morbid obesity is the transplantation of stool from healthy (slender) donors. Transplantation of stool from healthy donors was recently successfully tested in patients with continuously recurring intestinal infection with the pathogen *Clostridium difficile*. It was much more effective than antibiotic treatment. Out of 16 patients 13 (81%) recovered fully after a single transplantation and two (94%) after two transplantations. Furthermore, no serious side effects were observed.

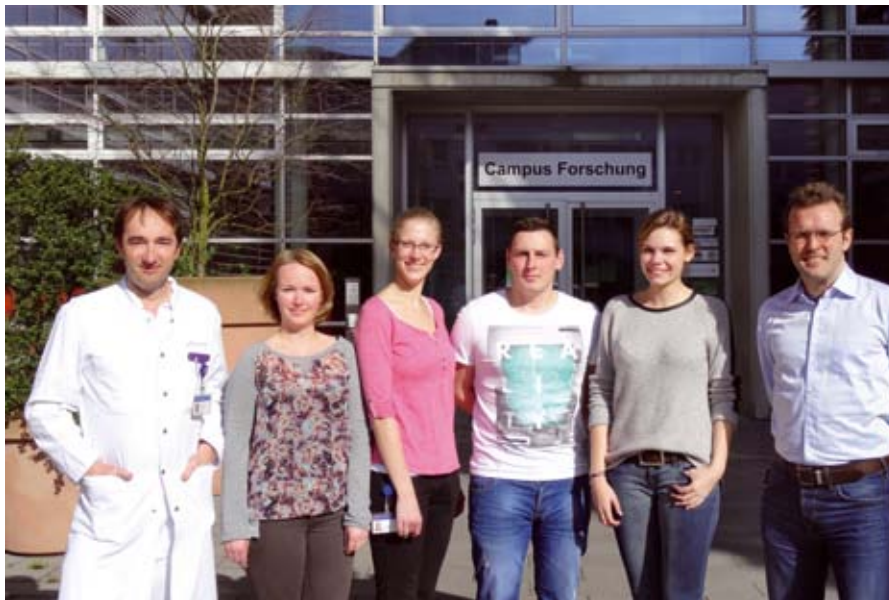
The aim of this study is now to develop a new safe and effective treatment for obese patients.

3. Literaturhinweise

Ridaura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., Cheng, J., Duncan, A.E., Kau, A.L., Griffin, N.W., Lombard, V., Henrissat, B., Bain, J.R., et al. (2013): Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 341, 1241214.

van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M., Visser, C.E., Kuijper, E.J., Bartelsman, J.F., Tijssen, J.G., et al. (2013): Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 368, 407-415.

Vrieze, A., van, N.E., Holleman, F., Salojarvi, J., Kootte, R.S., Bartelsman, J.F., Dallinga-Thie, G.M., Ackermans, M.T., Serlie, M.J., Oozeer, R., et al. (2012): Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 143, 913-916.



4. Anhang

Das Forschungsvorhaben wurde bis jetzt am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Förderzeitraum: 01.01.2015

Studien-Team um Prof. Dr. Stefan Lüth und PD Dr. Jens Aberle (von links nach rechts): Prof. Dr. Stefan Lüth, Claudia Kühne (Med. Doktorandin), Katharina Heinzl (BTA), Marcus Böttcher (BSc-Student), Alena Palkowitz (BSc-Studentin), PD Dr. Jens Aberle.

Kontakt:

Dr. rer. nat.
Werner Dammermann

University Medical Center
Hamburg-Eppendorf
Center of Internal
Medicine / Center of
Experimental Medicine
1. Department of
Medicine / Department
of Anatomy and
Experimental Morphology/
Institute of Experimental
Immunology and Hepatology
Building N 62,
Ground Floor, Room 4
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg

Zustiftung und soziale Verantwortung

Das Vermächtnis des Ehepaars Schumann und die Einrichtung der „Schumann-Stipendien“

Am 01.12.2010 erhielt die Doktor Robert Pfleger-Stiftung eine Benachrichtigung vom Amtsgericht Königstein im Taunus über ein gemeinschaftliches Testament des Ehepaars Josef und Gisela Schumann, das vom 12.01.1987 datiert und die Stiftung als Erbin des Vermögens nennt. Die Nachricht kam sehr überraschend und veranlasste uns, die Unterlagen des Ehepaars hinsichtlich der Biographien der beiden Schumanns durchzusehen und die Gründe für die Entscheidung zu erkunden. Dabei stellte sich Folgendes heraus: Josef Schumann wurde am 27.07.1924 in Wiesbaden geboren, hatte das „Photographen Handwerk“ erlernt und war ab Mai 1948 als Fotolaborant in seiner Heimatstadt tätig. Gisela Schumann, geboren am 05.03.1926 in Diepholz, absolvierte die Oberschule für Mädchen und wollte an sich Medizin studieren. Nach dem Krieg führten die beiden ein Fotostudio in Wiesbaden, das sich auf dem Gelände der US-Kaserne in Wiesbaden befand. Die Eheschließung erfolgte am 24.10.1958.

Ab 01.07.1971 nahm Josef Schumann bei der Dr. R. Pfleger GmbH eine Anstellung im Außendienst an, die er, laut Firmenzeugnis, „immer zur vollsten Zufriedenheit und stets korrekt“ erfüllte. Am 31.03.1983 trat er aus gesundheitlichen Gründen in den Ruhestand ein; er verstarb am 23.09.1994 im Alter von 70 Jahren an einem Herzinfarkt.

Gisela Schumann fand in den 1960er Jahren eine Anstellung im kaufmännischen Bereich bei der Lurgi GmbH Frankfurt und ging dort zum 30.09.1984 in den Ruhestand. Nach dem Tod ihrer Mutter Frieda Henrich am 27.03.1991 erbe sie zusammen mit ihrem Bruder Manfred ein Wohn- und Geschäftshaus in Wiesbaden. Sie lebte bis zuletzt im eigenen Haus in Königstein und verstarb am 31.10.2010 im Alter von 84 Jahren.

Am 12.01.1987 legte das Ehepaar Schumann eine notariell beglaubigte gemeinschaftliche letztwillige Verfügung vor, bei der sie sich gegenseitig zu Erben einsetzten. Schlusserbin nach dem Tod des Längstlebenden sollte die Doktor Robert Pfleger-Stiftung in Bamberg sein.

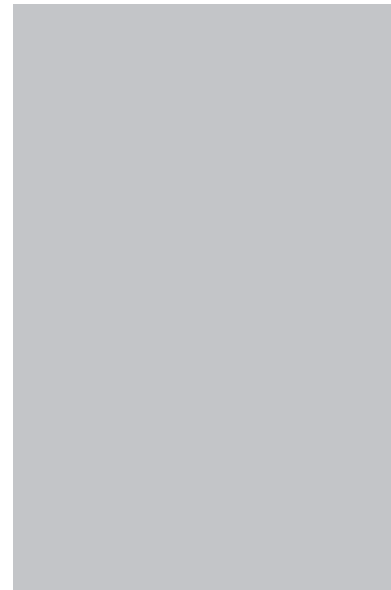
Was bleibt von einem Leben? Splitter aus dem Hause der Schumanns deuten auf ein reise- und unternehmungslustiges Ehepaar, das sich sein Heim im Geist der 1970er Jahre erbaute und einrichtete. Persönliche Vorlieben galten der Fotografie, Naturerlebnissen und dem eigenen Garten. Aus der großen Anzahl an Tüchern, Hüten, Schirmen und Damenmänteln ließ sich auf einen ausgefallenen Geschmack von Gisela Schumann schließen, während ihr Mann Josef einen reichen Schatz an Utensilien (Werbebroschüren, Probe-



packungen von Arzneimittel etc.) speicherte, der mit seiner Tätigkeit in Bamberg zu tun hatte. Die Anstellung bei Pflieger war ihm mehr als ein reiner Broterwerb; vielmehr schien er sich mit der Firma zu einem Gutteil identifiziert zu haben. Es waren frappierende und für die Pflieger'sche Firmenkultur der 1970er und 80er Jahre schmeichelhafte Erkenntnisse, die sich aus der Durchsicht des Nachlasses ergaben. In einem Brief von Gisela Schumann an das Personalbüro der Firma, der nach dem Tod ihres Mannes geschrieben wurde, erfährt man Folgendes: *„Mein Mann hat Ihre Firma und den Gründer immer sehr gerühmt wegen ihres Engagements auf caritativ-sozialem Gebiet, besonders auch die Doktor Robert Pflieger-Stiftung. An diese ist, wenn ich das sagen darf, auch in unserem gemeinsamen Testament gedacht, welches nach meinem Tode in Kraft tritt.“* (12.10.1994)

Was tun am Ende eines Lebens? Das Ehepaar Schumann blieb kinderlos und vermachte sein gesamtes Immobilien- und Barvermögen im Wert von 1,1 Mio. Euro an die Stiftung. Fakt ist, dass sich das Ehepaar im Vollbesitz seiner geistigen Kräfte zu diesem Schritt entschloss – und nicht den leisesten Hinweis an die Erbin übermittelte. Die Verwendung des Vermögens wurde freigestellt und ist mit keinerlei Auflagen verknüpft. Die Stiftung erhielt einen Blankoscheck; vielleicht verbunden mit dem stillen Wunsch, nicht ganz in Vergessenheit zu geraten; eine würdige Ruhestätte zu erhalten; über andere etwas an die Nachkommen weitergeben zu können. Eine honorige Entscheidung, die allen Respekt verdient.

Für die Stiftung war es eine Selbstverständlichkeit für eine würdige Beisetzung zu sorgen und die Pflege der Ruhestätte der Schumanns auf dem Friedhof in Königstein im Taunus über den Tag hinaus zu übernehmen. Und es war uns eine Ehre, Gisela Schumann mit aufrichtigen Dankesworten zu verabschieden. Über die Verwendung der Mittel wurde vom Stiftungsrat im Jahr 2011 wie folgt entschieden: Sämtliche Erträge aus dem ins Grundkapital der Doktor Robert Pflieger-Stiftung übertragenen Vermögens des Ehepaars Schumann werden jährlich in Form von besonderen Stipendien ausgeschüttet, die der sozialen Arbeit verbunden sind und sich der Hilfe pflegebedürftiger Menschen widmen. Die Zweckbindung ist eine Reaktion auf die Demenzerkrankung von Gisela Schumann, die auf Hilfe angewiesen war, ohne die sie keinen würdigen Lebensabend gehabt hätte. Da soziale Belange nicht im Fokus einer wirtschaftlich denkenden Gesellschaft stehen, nichts desto trotz aber Teil eines menschenwürdigen Zusammenlebens sind, sollen die mit dem Namen der Stifter versehenen Stipendien die nachkommenden Generationen beim Erwerb ihrer Qualifikation unterstützen. Die ersten Tranchen der „Schumann-Stipendien“ hatten ein Gesamtvolumen von 108.000,00 Euro und gingen in





den Jahren bis 2016 an 18 Stipendiaten des Fachbereichs der Sozialen Arbeit der Hochschule Coburg. Im Mittelpunkt stand das Projekt „Putzmunter – alles für einen gesunden Start“. Wir sind sicher, dass gerade dieses Vorhaben und diese Art der Förderung die ganze Zustimmung unserer Stifter gefunden hätte.

Verehrte Schumanns: Im Namen der Stipendiaten und der Hochschule Coburg möchten wir uns bei Ihnen für Ihre großzügige Entscheidung bedanken. Bleiben Sie uns bitte verbunden, wo auch immer sie nun sein mögen. Wir werden das Unsere dazu beitragen.

„Putzmunter – alles für einen gesunden Start!“

Auszug aus dem Abschlussbericht für das Schumann-Stipendium vom März 2015 bis Februar 2016

Tatjana Fuder, 26.01.2016

Im Folgenden möchte ich Ihnen die Entwicklung unseres Projektes „Putzmunter – alles für einen gesunden Start“ darlegen.

1. Runder Tisch

Die wahrscheinlich größte und nachhaltigste Entwicklung unseres Projektes im letzten Jahr war die Organisation eines „Runden Tisches“. Da wir stets bestrebt sind, unser Projekt zu verbessern und weiter zu entwickeln, haben wir beschlossen, ein Treffen mit den Akteuren verschiedener Einrichtungen des Gesundheitswesens in Coburg zu organisieren. Darüber hinaus soll dies auch zur Klärung und Diskussion wichtiger Leitfragen rund um unser Projekt dienen. Beim Runden Tisch wurden von den zwölf Teilnehmern folgende Fragen besprochen:

**Rainer Drewello und
Reiner Schmidt**

*Vorsitzende des
Stiftungsrats der Doktor
Robert Pfleger-Stiftung*

Gisela Beer

Office Management

- Wie kann eine bessere Vernetzung gelingen?
- Wie werden die Zielgruppe und vor allem die sozial Schwachen erreicht?
- Welche gesundheitsförderlichen Themen sind für Eltern interessant?

In dieser 1,5-stündigen, ideenreichen und erfolgreichen Zusammenarbeit wurden vorerst zwei Prioritäten gesetzt. Zum einen wird das Veranstaltungskonzept überarbeitet. Es wird in Zukunft 4 Themen geben, die jedes halbe Jahr wiederholt werden. Diese vier Veranstaltungen sind:

- Sprachentwicklung
- Zeit für mich – Zeit fürs Baby
- Eltern-Kind-Kochkurs
- Erste Hilfe Kurs

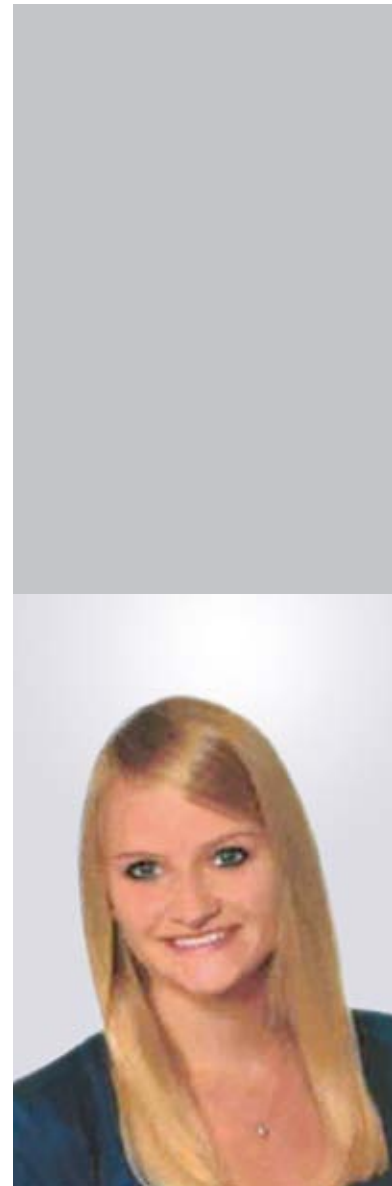
Die Veranstaltung „Zeit für mich“ ist eine weitere Entwicklung, da diese Veranstaltung im letzten Jahr neu konzipiert wurde. Im Zuge dieser Neuerung resultieren auch Änderungen bei der Flyer Gestaltung, da wir nun einen Halbjahreskalender mit den festgelegten Veranstaltungen erstellen werden. Mit häufigeren Wiederholungen, anstatt mehreren Themen, und einem intensiveren und attraktiverem Ausbau der vier Veranstaltungen wollen wir mehr Qualität statt Quantität erreichen.

Als zweite Priorität stehen die Pflege der bereits bestehenden Kontakte, das Marketing und die Zielgruppe im Mittelpunkt. Dabei wollen wir die Kommunikation und Zusammenarbeit mit Institutionen im Raum Coburg ausbauen, um somit auch den Bekanntheitsgrad unseres Projektes zu erhöhen und dadurch vor allem sozial schwächere Familien zu erreichen. Hiermit soll die Nachhaltigkeit des Projektes gesichert und ausgebaut werden.

(...)

Für mich war das Stipendium weit mehr als eine finanzielle Unterstützung, Es hat mir geholfen, mich durch unser Projekt „Putzmunter – alles für einen gesunden Start!“ sozial zu engagieren und zu helfen, wo es mir möglich war. Meine Faszination für die Themen Ernährung, Bewegung und Entwicklung findet sich auch in diesem Projekt wieder und ich konnte darüber hinaus die gelernten Inhalte meines Studiums in die Praxis umsetzen und weitere kostbare Erfahrungen sammeln. Besonders freute ich mich über die positive Rückmeldung der Teilnehmer und die Erkenntnis, der Gesellschaft einen Mehrwert schaffen zu können. Ich konnte mich aktiv engagieren und mit viel Spaß und Interesse unser Projekt „Putzmunter – alles für einen gesunden Start!“ weiter entwickeln.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!



Tatjana Fuder

Der Robert Pflieger-Forschungspreis

Robert Pflieger-Forschungspreis 2010 an Hanns Hatt

„Die Nase ist der Mittelpunkt unseres Gesichts. Sie ragt hervor, fällt sofort jedem auf und lässt sich nicht verleugnen. Wir gehen immer der Nase nach, stecken sie gern in anderer Leute Angelegenheiten, obwohl uns deren Nasen oft nicht passen; wir verdienen uns goldene Nasen oder laufen Gefahr, auf sie zu fallen, worauf wir sie gestrichen voll haben. Ungern lassen wir uns etwas aus der Nase ziehen, weil wir schon drei Meilen gegen den Wind riechen können, dass uns da nur jemand auf der Nase herumtanzen will.“

(Hanns Hatt: Niemand riecht so gut wie Du. Piper Verlag, 2010)

Die Nase und der Geruchssinn sind in unserem alltäglichen Bewusstsein unterrepräsentiert, und das obwohl die Nase als Wächter der Zusammensetzung unserer Einatemluft eine entscheidende Rolle spielt. Sie prüft, erwärmt und filtert täglich ca. 10.000 Liter Luft; sie fungiert als Frühwarnsystem, das lebensrettend wirken kann, beispielsweise bei einem Brand oder beim Prüfen von möglicherweise verdorbener Nahrung; und sie hat natürlich noch feinere Betätigungsfelder, die nicht alle über unser Bewusstsein laufen. Dabei denke man nur an den Aufbau zwischenmenschlicher Beziehungen.

Der Riechsinn ist entwicklungsgeschichtlich alt und vor der Entstehung des Sehens und des Hörens entstanden, was sich nicht zuletzt in der Hirnanatomie und der engen Beziehung zum Hirnstamm widerspiegelt. Ins Rampenlicht einer breiten Öffentlichkeit rückte die Nase im Jahr 1985 mit dem Roman „Das Parfüm“ von Patrick Süskind – in den Fokus der modernen Wissenschaft allerdings erst 1991 mit der Entdeckung der Multi-Genfamilie der Riechrezeptoren durch Linda Buck und Richard Axel (Cell 65, 175-187). Beide Wissenschaftler haben hierfür im Jahr 2004 den Nobelpreis für Medizin erhalten. Der Nachweis, dass diese Gene wirklich für Rezeptoren kodieren, also Proteine sind, die mit Duftmolekülen reagieren, und eine elektrophysiologische Reaktion auslösen können, gelang der Gruppe von Stuart Firestein an der Yale-Universität mit Riechrezeptoren der Ratte (Zhao et al (1998) Science 279, 237-242). Und eben der Gruppe um Prof. Hatt in Bochum mit der Entdeckung des Riechrezeptors Nummer 40 vom Chromosom 17 des Menschen: Aus einem Arsenal von 100 Duftstoffen, das von der Firma Henkel zur Verfügung gestellt wurde, wirkte besonders „Helional“, ein Duftstoff, an eine frische Meeresbrise erinnert (Wetzel et al (1999) J. Neuroscience 19, 7426-7433).

Dass Gene für Riechrezeptoren auch außerhalb der Nase exprimiert werden, war umstritten, bis dann Hatt den Rezeptor OR17-4 im Spermium untersuchte.



**Prof. Dr. Dr. Dr. med.
habil. Hanns Hatt**

Ruhr-Universität Bochum
Lehrstuhl für Zellphysiologie

Universitätsstraße 150
Gebäude ND4
D-44780 Bochum

Tel. (0234) 32-24586
Fax (0234) 32-14129
Hanns.Hatt@ruhr-uni-
bochum.de

Hier reagiert besonders die Substanz „Bourgeonal“, die nach Maiglöckchen duftet (Spehr et al (2003) Science 299, 2054-2058). Die Spermien schwammen in Richtung des Duftmoleküls, was einer kleinen Sensation gleichkam, die für den Befruchtungsvorgang und für die weitere Forschungsarbeit der Gruppe um Hanns Hatt entscheidend war. Fest stand, dass Riechrezeptoren also auch in Körperzellen außerhalb der Nase biologische Funktionen ausüben können. Damit war ein neues Forschungsfeld eröffnet. An zwei Beispielen soll die Bedeutung der Forschungsergebnisse skizziert werden:

a) Prostatazellen können einen Rezeptor exprimieren, der neben einem Steroid auch auf einen Duftstoff anspricht, nämlich das nach Veilchen riechende „ β -Ionon“, das in Pflanzen gebildet wird (Neuhaus et al (2009) J. Biol.Chem. 284, 16218-16225). Dieser Rezeptor war vorher als sogenannter ‚Orphanrezeptor‘ bekannt – ein Agens ohne bekannten Liganden (prostate-specific G-protein coupled receptor, PSGR), das bei Prostatakarzinomzellen vermehrt auftritt. Der Clou der Entdeckung war, dass die Krebszellen ihr Wachstum einstellten, sobald das β -Ionon gebunden wurde. Eine Signalkaskade über sogenannten MAP-Kinasen wurde angeschaltet und die Proliferation eingeschränkt. Weitergedacht, eröffnet sich damit ein neuer Weg zur wirksamen Kontrolle von Krebszellen.

b) Das zweite Beispiel beschreibt Rezeptoren im Gehirn: insbesondere die $\beta 1$ -Untereinheit des GABAA-Rezeptors, welcher offenbar auf Duftstoffe anspricht, in diesem Fall um Derivate des Dioxans. In Neuronen des Hypothalamus kontrollieren diese Rezeptoren den Wachheitszustand. Festgestellt wurde, dass ein Inhaltsstoff des Jasmins, das „Carveol“, Mäuse in den Schlaf versetzen kann. Der Befund kann auf ein neues Feld der direkten Beeinflussung der Hirnaktivität durch Duftstoffe hindeuten, was nicht genug gewürdigt werden kann. (Sergeeva et al (2010) J. Biol. Chem. Fragment dioxane derivatives identify $\beta 1$ subunit-containing GABAA receptors).

Professor Hatt lieferte grundlegende Beiträge auf dem Gebiet der Erforschung des Riechprozesses und des Geruchssinnes. Er war so erfolgreich, dass er sich selbst als „Botschafter des Riechens“ bezeichnet. Er studierte 1967-1972 Biologie und Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und von 1975-1981 Humanmedizin. 1976 folgte der Abschluss der Promotion in Biologie (Zoologie) zum Dr. rer. nat., 1981 die Approbation in Medizin mit der Promotion zum Dr. med. im Jahr 1983 an der Technischen Universität, München (TUM). Er habilitierte sich 1984 in Physiologie an der Medizinischen Fakultät der TUM und wurde 1991 als C3-Professor an das Physiologische Institut der Medizinischen Fakultät der TUM berufen. Seit 1992 ist er ordentlicher C4-Professor für Zellphysiologie an der Ruhr-Universität Bochum. 2010 wurde er zum Präsident der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste ernannt.

Laudator:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Helmut Sies, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Literaturhinweise

Hanns Hatt: *Dem Rätsel des Riechens auf der Spur. Grundlagen der Duftwahrnehmung. supposé, Hörbuch, Köln 2006*

Hanns Hatt, Regine Dee: *Das Maiglöckchen-Phänomen. Alles über das Riechen und wie es unser Leben bestimmt. Piper, München 2008*

Hanns Hatt: *Niemand riecht so gut wie du. 3. Auflage, Piper Taschenbuch 2009*

Hanns Hatt: *Das kleine Buch vom Riechen und Schmecken. Albrecht Knaus Verlag 2012*

Leseprobe: Interview „Der Feinste aller Sinne“

GEOkompakt Nr. 36 – 09/2013

Weshalb wir manche Düfte anziehend finden, andere dagegen abstoßend, welche geheimen Botschaften unser Schweiß enthält, warum es nicht immer ratsam ist, ein Parfum zu tragen: Der Zellphysiologe Hanns Hatt erklärt, welche Macht Gerüche über uns haben – und wie jeder von uns zum Duftexperten werden kann

GEOkompakt: Herr Professor Hatt, wir haben uns vorhin zur Begrüßung die Hand gegeben, uns also berührt, nun reden wir miteinander, hören die Stimme des anderen und schauen uns an. Es wäre allerdings höchst befremdlich, wollten wir nun einmal aneinander riechen. Warum ist das so?

Professor Hanns Hatt: Als Riechforscher bedaure ich es, dass sich derlei nicht gehört. Dass uns heutzutage die kulturellen Gepflogenheiten verbieten, an fremden Menschen zu schnüffeln und so mithilfe der Düfte etwas über andere zu erfahren. Ein Hund, der darf noch unbesorgt schnuppern, der darf auch mal stinken.

Riechen ist offensichtlich ein sehr intimer Sinn.

So ist es. Und dieser Sinn besitzt heutzutage mehr Intimität als Sehen oder als Hören. Ich lasse mir einen Fingerabdruck abnehmen, ich lasse ein Foto von mir machen. Das gestatte ich, ich muss es sogar, etwa wenn ich in die USA einreisen möchte. Wollte mir allerdings ein Kontrolleur mit einem Wattebausch die Achselhöhle auswischen und dann diese persönliche Duftprobe in einem Gefäß aufbewahren, hätte ich wahrscheinlich etwas dagegen. Auch wenn die Prozedur theoretisch sinnvoll wäre. Denn der Körpergeruch eines Menschen ist ebenso einmalig wie sein Fingerabdruck, wie sein Abbild auf einem Foto.

Jeder Mensch hat einen ganz individuellen Körpergeruch?

Ja, der ist völlig unverwechselbar, man könnte damit eine Person zweifelsfrei identifizieren. Und wenn ich an Ihnen riechen dürfte – das ist nun das Bedauerliche, und da

kommen wir auf die Frage zurück –, dann würde ich außer über diesen persönlichen Duft auch einiges über Ihr allgemeines Befinden erfahren. Ob Sie gestresst sind, sich wohlfühlen, ob Sie Angst haben. Bei einer Frau würde ich vielleicht erfahren, ob sie gerade den Eisprung hat. Es gibt ganz viele Informationen, die in unserem Körperduft enthalten sind. Dadurch, dass wir uns versagen, ihn wahrzunehmen, versagen wir uns, etwas mehr über unser Gegenüber zu erfahren. Kinder dürfen das noch, und sie tun es auch. Die gehen direkt zu Erwachsenen hin und beriechen sie.

Aber läuft denn die Weitergabe von Informationen über den Körperduft nicht gänzlich unbewusst ab?

Nein. Wir könnten durchaus bewusst Botschaften wahrnehmen, wir müssten es nur üben. Ich möchte Menschen davon überzeugen, dass sie nicht nur mit offenen Augen und offenen Ohren durch die Welt gehen, sondern auch mit einer offenen Nase. Es ist ein Training, eine Gewohnheit. Wir müssen unsere Aufmerksamkeit wieder verstärkt auf Düfte lenken.

Weshalb tun wir das nicht automatisch?

Weil wir das nie gelernt, nie erfahren haben. Ich persönlich habe mir das bewusste Riechen erst in den letzten Jahren angewöhnt. Wenn ich etwa einen Raum betrete, blicke ich mich nicht nur um, ich rieche mich auch um. Sie sind wahrscheinlich vorhin in mein Büro gekommen und haben geschaut, wie es bei einem Professor so aussieht. Aber haben Sie auch mal geschnuppert, wie es bei mir riecht? Sie hätten Informationen über diesen Raum bekommen – mitunter liegt die Erklärung, warum man sich in manchen Räumen unwohl fühlt, obwohl sie noch so schön eingerichtet sind, im Duft. Ein anderes Beispiel: Wenn ich im Zug oder im Flugzeug am Gang sitze und Menschen an mir vorbeilaufen, schaue ich die nicht nur an, ich versuche oft auch, eine Geruchsprobe von ihnen zu erhaschen – ich rieche sie gewissermaßen an.

Funktioniert das denn überhaupt, weil doch die meisten Menschen versuchen, ihren eigenen Körperduft zu übertünchen durch Parfums oder Deos?

Im Prinzip schon. Die Nase kann durchaus differenzieren zwischen natürlichem Körpergeruch und künstlichen Gerüchen. Der Individualgeruch ist ein ganz persönliches Parfum. Er besteht aus zahlreichen Duftkomponenten, deren Kombination tatsächlich personenspezifisch ist. Diese körpereigene, hochkomplexe Parfummischung aktiviert Riechzellen in der Nase. Für diese Zellen ist es völlig gleichgültig, ob andere Zelltypen das künstliche Parfum, das ein Mensch aufgetragen hat, erspüren. Die Zellen leiten die Information ans Gehirn weiter – wir erhalten also die spezifische Information, der restliche Geruch kommt eben noch hinzu.

Robert Pflieger-Forschungspreis 2012 an Florian Holsboer und Michael Hecker

Personalisierte Psychiatrie: Neue Medizin für die Seele

Menschen mit psychischen Störungen sprechen sehr unterschiedlich auf Medikamente oder andere Therapien an. Mediziner wollen die Behandlung daher möglichst individuell zuschneiden. Zu diesem Zweck suchen sie nach biologischen und genetischen Kennzeichen, so genannten Biomarkern, die Aufschluss darüber geben, was der Erkrankung im Einzelfall zu Grunde liegt – und was sie zu lindern hilft.

(© Christian Wolf, Spektrum.de, 11.11.2011)

Wissenschaftlich hervorgetreten ist **Professor Holsboer** durch seine bahnbrechenden Arbeiten über die biochemischen und genetischen Ursachen und damit der Ätiopathogenese von Depressionen, Angsterkrankungen und Schlafstörungen. Die Arbeiten bilden auch die Basis für seine Bemühungen um eine personalisierte, d. h. eine an genetischen Befunden und Biomarkern ausgerichtete Therapie von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Die Ergebnisse seiner Studien sind in einer Vielzahl von renommierten Journalen in dort publizierten Arbeiten niedergelegt. Darüber hinaus hat Professor Holsboer eine Reihe bedeutsamer Bücher publiziert, von denen beispielhaft das ‚Handbuch der Psychopharmakotherapie‘ sowie ‚Anxiety and Anxiolytic Drugs‘ genannt seien.

Aufgrund seiner wissenschaftlichen Verdienste wurde Professor Holsboer mehrfach ausgezeichnet. Erwähnt seien der Gay-Lussac-Humboldt-Preis 1997, der Anna-Monica-Preis 2003, der ECNP Neuropsychopharmacology Award 2006, die Ehrendoktorwürde der Universität Leiden 2008 und der Leloir-Preis der argentinischen Staatsregierung 2010. Die hohe Wertschätzung von Professor Holsboer geht weiterhin daraus hervor, dass er seit 1999 Ehrenmitglied des American College of Psychiatrists seit 1994 Member of the College of Neuro-Psychopharmacology und seit 1998 Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina ist.

Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Dr. h.c. Florian Holsboer studierte ab 1965 Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und wurde 1975 zum Dr. rer. nat. promoviert. 1974 folgten ein Studium der Medizin und die Promotion zum Dr. med. im Jahr, 1979. Nach dem Chemiestudium war er wissenschaftlicher Assistent am Institut für Anorganische Chemie, danach Assistenzarzt an der Nervenlinik der LMU. 1981 wechselte er an die psychiatrische Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und habilitierte sich dort 1984 für das Fach Neurologie/Psychiatrie. 1986 erhielt



**Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.
Dr. h.c. Florian Holsboer**

HMNC Holding GmbH

Maximilianstraße 34

D-80539 München

Tel. (089) 255437150

Fax (089) 255437157

info@hmnc.de

er einen Ruf auf den Lehrstuhl für Psychiatrie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, den er bis zu seiner Ernennung zum Direktor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München im Jahre 1989 innehatte, dessen Direktor er bis 2014 war. Seit Juli 2014 ist er Geschäftsführer der 2010 von ihm und Carsten Maschmeyer gegründeten HMNC GmbH.

Literaturhinweise

Florian Holsboer: Biologie für die Seele – Mein Weg zur personalisierten Medizin. Beck-Verlag 2009

Florian Holsboer, Gerhard Gründer, Otto Benkert: Handbuch der Psychopharmakotherapie. Springer 2007

Florian Holsboer, Fritz von Friedl: Endlich glücklich – Wege aus der Depression. Hörbuch, Mai 2006

Florian Holsboer, Andreas Ströhle: Anxiety and Anxiolytic Drugs. Springer 2005

Jahrestagung in Genf: WHO warnt vor Ausbreitung gefährlicher Krankheiten

Die Bedrohung durch Infektionskrankheiten steige dramatisch, erklärt die WHO und fordert mehr Engagement der Uno-Mitgliedstaaten. Deutschland will bei Gesundheitskrisen künftig mit Laborexperthen helfen.

Ebola, Zika, Gelbfieber – und immer wieder eine traurige Erkenntnis: Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist nicht genügend für die Vorbeugung und Bewältigung von globalen Gesundheitskrisen gewappnet. Nun hat sie an alle Staaten appelliert, mehr für den Schutz der Menschen vor Erregern gefährlicher Infektionskrankheiten zu tun. „Was wir derzeit beobachten, sieht mehr und mehr wie ein dramatischer Anstieg der Bedrohung durch neue und wieder auferstehende Infektionskrankheiten aus“, sagte WHO-Generaldirektorin Margaret Chan am Montag in Genf. „Die Welt ist nicht genügend vorbereitet, um damit fertig zu werden“, betonte sie bei der Eröffnung der 69. Weltgesundheitsversammlung.

(SPIEGEL ONLINE – 23.05.2016)

Professor Michael Hecker wird für seine eingehenden Untersuchungen des Proteoms von *Staphylococcus aureus* geehrt, die zu neuen Erkenntnissen der Physiologie und Pathophysiologie geführt haben und neue Ansätze für die Therapie und Diagnostik dieses Keimes ergeben. Seine Arbeiten eröffnen Perspektiven im umfassenden Verständnis der durch Bakterien hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Der von Michael Hecker geleiteten Arbeitsgruppe ist es gelungen:



**Prof. Dr. rer. nat.
Michael Hecker**

*Mikrobielle Physiologie/
Molekulare Biologie
Ernst-Moritz-Arndt-
Universität Greifswald*

*Domstraße 11
D-17487 Greifswald
Tel. (03834) 86-4233
Fax (03834) 86-4202
hecker@uni-greifswald.de*

- die Wirkung infektionsrelevanter Stimuli (NO-Stress, oxidativer Stress, Eisenmangel etc.) und damit das Infektionsgeschehen auf molekularer Ebene besser zu verstehen;
- den physiologischen Zustand der Staphylococcus aureus-Zellen in infizierten Makrophagen und Epithelzellen mit Hilfe einer Signaturbibliotheken für Proteome zu untersuchen;
- erstmalig die Gesamtheit der zelloberflächenassoziierten Proteine und mit ihnen die Virulenzfaktoren noch unbekannter Funktion zu identifizieren und zu quantifizieren, was für die Klärung der Adhäsion, Kolonisierung, Biofilmbildung und Zellinvasion von großer Bedeutung ist;
- die Gesamtheit der extrazellulären Virulenzfaktoren zu identifizieren, darunter viele mit neuer Funktion, die bisher noch nicht bekannt waren (bspw. mit Funktion in der Immunevasion);
- die Antwort des Wirtes mit seinem Immunoproteom global zu beschreiben, was für zukünftige Vaccinierungsstrategien von großer Bedeutung sein könnte.

In Fortführung der Studien arbeitet die von Prof. Hecker geleitete Arbeitsgruppe daran, einen Zusammenhang zwischen dem Muster der Pathogenitätsfaktoren (zelloberflächenassoziierte und extrazelluläre Proteine) und dem durch klinische Isolate ausgelösten Krankheitsbild herzustellen. Hier konnte Hecker zeigen, dass aggressive neue Isolate zum Teil völlig neue Virulenzfaktoren „erworben“ haben. Damit konnte mittels des Einsatzes der „Proteomics“ wichtige neue Erkenntnisse der Pathophysiologie des Erregers entdeckt werden. Die Ergebnisse sollen gemeinsam mit Industriepartnern genutzt werden, um mit Hilfe von Protein Arrays zu einer Differentialdiagnostik pathogener Staphylococcus aureus-Stämme zu gelangen. Die Proteomtechnologie wird von Hecker und seinen Mitarbeitern auch erfolgreich eingesetzt, um mit Hilfe der von der Arbeitsgruppe erarbeiteten Proteomsignaturbibliothek in Zusammenarbeit mit industriellen und akademischen Partnern neue „Drug Targets“ zu identifizieren und die molekulare Wirkungsmechanismen neuer Antibiotika zu untersuchen.

Prof. Dr. rer. nat. Michael Hecker absolvierte bis 1970 ein Studium der Biologie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, an der er zum Dr. rer. nat. promovierte. Von 1973 – 1976 war er als wissenschaftlicher Assistent am Pflanzenphysiologischen Institut, 1977 habilitierte er sich dort. Ab 1986 war er in Greifswald Professor für Mikrobiologie und Molekularbiologie, 1992 wurde er zu C4-Professor für Mikrobiologie und Molekularbiologie ernannt. Seit 2003 leitet er in Greifswald das Interfakultäre

Zentrum für Funktionelle Genomforschung, seit 2006 den Transregio-Sonderforschungsbereich „Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära“.

Literaturhinweise

M. Hecker, W. Babel: Physiologie der Mikroorganismen: Die Zelle, ihre Umwelt und die Mechanismen der Adaptation. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena/ Stuttgart 1988.

M. Hecker, S. Müllner (Hrsg.): Proteomics of Microorganisms. Springer, 2003.

M. Hecker, I. Humphery-Smith (Hrsg.): Microbial Proteomics. Functional Biology of Whole Organisms. Wiley, USA 2006.

M. Hecker, P. Jungblut (Hrsg.): Proteomics of Microbial Pathogens. Wiley-VCH, 2007.

M. Hecker, J. Hacker (Hrsg.): Was ist Leben? Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2012.

Laudator:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Dres. h.c. Ernst Mutschler

Biozentrum Niederursel Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler,
Frankfurt a.M.



Von links: Stiftungsratsvorsitzender Rainer Drewello, die beiden Preisträger Prof. Michael Hecker und Prof. Florian Holsboer und der stellv. Stiftungsratsvorsitzender Reiner Schmidt.

Florian Holsboer: „Wir legen die Basis für eine personalisierte Psychiatrie“

München, 22.12.2015

|transkript: In der Onkologie feiert die personalisierte Medizin große Erfolge. Was bremst den Ansatz in der Psychiatrie, zum Beispiel beim Krankheitsproblem Nr. 1: der Depression?

Holsboer: Onkologen haben einen großen Vorteil, wenn es um die Identifizierung der molekularen Störungen geht, die der Krebserkrankung zugrunde liegen: Sie können erkranktes Gewebe entnehmen, das molekulare Ziel identifizieren und dann Patientengruppen mit ebendiesem molekularen Defekt zielgerichtet mit einem Antikörper therapieren. Ärzte, die eine Depression diagnostizieren, haben diese Möglichkeit zur Gewebeentnahme nicht. Ihnen fehlte bisher auch eine Entscheidungshilfe, wenn es darum geht, das Antidepressivum auszuwählen, auf das der Patient individuell am besten anspricht und das auf seine individuelle Symptomatik oder Krankheitsursache optimal zugeschnitten ist. Entsprechend sehen heutige Antidepressiva auch aus: es sind Breitbandtherapeutika, die an allen erdenklichen Stellschrauben drehen, entsprechend unspezifisch wirken und zahlreiche Nebenwirkungen haben.

|transkript: Bereits bevor Sie zusammen mit Carsten Maschmeyer die HMNC Holding GmbH gründeten, haben Sie intensiv daran gearbeitet, die Diagnose von Depressionen auf molekulare Füße zu stellen – warum?

Holsboer: Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie habe ich jahrzehntelang dafür gekämpft, eine objektive Labordiagnostik in die Psychiatrie einzuführen. Ein Grund: Ob ein Patient auf das gewählte Antidepressivum anspricht, ist erst nach 6 bis 12 Wochen Therapie klar – eine quälend lange Wartezeit für den Patienten, gerade auch wegen der teils sehr unangenehmen Nebenwirkungen. Dies wirkt sich direkt auf die Therapietreue und damit den Therapieerfolg aus. Es gibt keinen größeren Risikofaktor für das Wiederauftreten der Depression als eine unvollständige Krankheitsremission. Deshalb haben wir vor knapp 15 Jahren am Max-Planck-Institut begonnen, einen Test zu entwickeln, mit dem wir bereits vor der Verordnung prüfen können, ob ein Patient auf das gewählte Antidepressivum anspricht, ob er möglicherweise eine höhere Dosis oder sogar ein anderes Präparat benötigt. Seit diesem Sommer vermarktet die HMNC diesen sogenannten ABCB1-Test.

|transkript: Auf welcher Basis identifiziert der Test die Drug Responder?

Holsboer: Am Max-Planck-Institut haben wir als weltweit erste Gruppe erkannt und 2004 publiziert, dass ein Transportmolekül im Endothel der Hirnkapillaren entscheidend dafür ist, wie gut ein Antidepressivum über die Blut-Hirn-Schranke transportiert wird. Die Aufgabe dieses P-Glykoproteins ist es, das Hirn vor dem Eindringen möglicherweise schädlicher Fremdstoffe zu schützen. Aber auch nützliche Moleküle wie Medikamente werden, nachdem sie an das Transportprotein gebunden wurden, unter Energieverbrauch wieder in die Blutbahn zurückbefördert. Wir haben entdeckt, dass es viele verschiedene Varianten des Gens gibt, welches das P-Glykoprotein kodiert. Das erklärt, weshalb Patienten ganz unterschiedlich auf ein Antidepressivum ansprechen. Je nachdem welche Genvarianten vorliegen, wird dieses nämlich schneller oder langsamer in das Blut zurücktransportiert. Es gelangt also mehr oder weniger Wirkstoff ins Gehirn. Unser ABCB1-Test weist nach, welche Genvariante vorliegt. Das einzige, was wir dazu brauchen, ist eine Blutprobe, aus der wir die DNA isolieren. Das Testergebnis zeigt dem Arzt, ob der Patient bei der normalen Dosis anspricht, ob er von Anfang an eine höhere Dosis wählen muss oder ob er besser auf ein Antidepressivum zurückgreift, das nicht vom P-Glykoprotein erkannt wird.

|transkript: Wie gehen Sie als kleines Unternehmen denn die Vermarktung eines solchen Tests an?

Holsboer: Wir gehen dabei schrittweise vor. Seit Juli bieten wir den Test in einer Pilotphase in Kooperation mit Labor Berlin als Dienstleistung in der Schweiz und in Deutschland an. Von Anfang nächsten Jahres an werden wir ihn dann als Kit vermarkten, den Krankenhauslabors bestellen können. Unser Ziel ist es zu zeigen, dass wir in diesen Ländern ein Produkt anbieten können, das vom Markt angenommen wird. Für den weltweiten Vertrieb wollen wir dann einen großen Diagnostikpartner gewinnen.

|transkript: Wie schätzen Sie das Marktpotential für den ABCB1-Test ein?

Holsboer: Weltweit gibt es 350 Millionen Patienten, die an Depressionen leiden. In Deutschland haben wir gut 4 Millionen Erkrankte, von denen zumindest die Hälfte mit Antidepressiva behandelt werden müssen. Wenn die alle den Test machen, den wir derzeit als Selbstzahlerlei-

stung für 167 Euro anbieten, sind wir sehr zufrieden. Wir haben über die Jahre viel Eigenkapital investiert, das nun wieder eingespielt werden will.

|transkript: Wie realistisch, glauben Sie, ist dieses Ziel?

Holsboer: Wenn es sich durchsetzt, dass der Arzt zu Beginn einer Pharmakotherapie nicht nur ein Blutbild macht, sondern auch einen Test, der die Therapieauswahl verbessern hilft, sind wir dem Ziel schon sehr nahe, dass der Test Bestandteil der medizinischen Leitlinien wird. In der Schweiz ist der ABCB1-Test bereits in die dortigen Leitlinien aufgenommen, in Deutschland sind wir sozusagen im Vorzimmer. Ist der Test erst einmal in diese, in Deutschland sehr bindenden Empfehlungen für die ärztliche Praxis aufgenommen, ist die Annahme, dass wir zumindest 25% der Erkrankten erreichen, nicht mehr sehr utopisch.

|transkript: Wie wollen Sie die Einnahmen aus dem Testgeschäft nutzen?

Holsboer: Der ABCB1-Test ist nur der erste Schritt. Er ermöglicht die optimierte Anwendung bereits existierender Therapieoptionen. Das ist nichts radikal Neues. Es wurde ja bereits vor zehn Jahren erkannt, dass man mit der Entwicklung von Antidepressiva nach altem Muster nicht weiterkommt. Ihre klinische Wirkung ist mehr oder weniger gleich, es gibt nur Fortschritte bei den Nebenwirkungen. Der Versuch der Industrie, gezieltere Ansätze gegen Depression zu verfolgen, etwa die Wirkung der Stresshormone CRH1 oder Vasopressin im Gehirn zu blockieren, ist indes gescheitert. Die Unternehmen haben sich aus der Entwicklung zurückgezogen. Das hatte seinen Grund nicht etwa darin, dass CRHR1-Antagonisten nicht wirksam gewesen wären. Es fehlten nur die Mittel, die ungefähr 20% der Patienten zu identifizieren, bei denen die Überexpression von CRH krankheitsverursachend ist. Wir haben einen DNA-Test, der uns in Kombination mit bestimmten EEG-Mustern verrät, ob dies der Fall ist. Unser Plan ist es, ein geeignetes, bereits vorgetestetes Präparat in Eigenregie für diese Patienten-Subpopulation weiterzuentwickeln. Das ist für Investoren hochinteressant.

|transkript: Sie haben also intern das Testgeschäft vom Aufbau einer eigenen Pipeline getrennt?

Holsboer: Wir haben Labortests, die wir heute schon einsetzen können, sowie Medikamente, denen wir durch die Kombination mit Labortests

eine neue Chance geben. Da gibt es in der Firma noch andere Beispiele. Ein weiteres Entwicklungsprojekt wurde bereits am Max-Planck-Institut für Psychiatrie begonnen. Dabei geht es um die Entwicklung eines vom angstlösenden Neuropeptid S abgeleiteten Wirkstoffes. Auf der Diagnostikseite stößt ein Genexpressionstest, mit dem wir eine Untergruppe von Menschen mit posttraumatischem Stresssyndrom erkennen können, auf großes Interesse des US-Verteidigungsministeriums.

|transkript: Fühlen Sie sich angesichts dieser ambitionierten Vorhaben eher am Start oder eher am Ziel?

Holsboer: Beides. Für mich ist es zunächst eine große Befriedigung zu sehen, dass sich all die Mühen gelohnt zu haben scheinen. Mit dem ABCB1-Test steht zum ersten Mal ein fachspezifischer Labortest vor der Einführung in die psychiatrische Diagnostik.

© |transkript Nr. 12 | 21. Jahrgang 2015, Seite 56

Michael Hecker: „Der Kämpfer gegen Infektionskrankheiten“

Rostock, 02.07.2012


OSTSEE-ZEITUNG: Hat das Bedrohungspotenzial gefährlicher Infektionskrankheiten zugenommen?

Prof. Michael Hecker: Infektionskrankheiten nehmen bei den Todesursachen nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs den dritten Platz ein. Bakterien können eine Vielzahl solcher Erkrankungen auslösen.

OZ: Wo besteht besonderer Handlungsbedarf?

Hecker: Es gibt einen dramatischen Zuwachs der Antibiotikaresistenzen. Da Antibiotika immer noch sehr sorglos eingesetzt werden, haben die meisten Bakterienstämme eine hohe Widerstandsfähigkeit entwickelt. So schlagen die am Markt erhältlichen Antibiotika auf eine Vielzahl von Erregern nicht mehr an. Das kann eine ernste Bedrohung für die Menschheit werden.

OZ: Wie tragen Sie mit Ihrer Forschungsarbeit zur Bekämpfung dieser Krankheiten bei?



Hecker: Unsere Arbeit eröffnet ganz neue Perspektiven im umfassenden Verständnis bakterieller Infektionskrankheiten. Ich betone das unsere, weil unsere Leistungen eine Teamarbeit sind.

OZ: Worum geht es speziell in Greifswald?

Hecker: Der Schlüssel zu den molekularen Ursachen solcher Erkrankungen liegt in den Proteinen. Diese Eiweißstoffe sind auch für die krankmachende Wirkung pathogener Bakterien verantwortlich. Uns ist es gelungen, die Gesamtheit der Proteine des gefährlichen *Staphylococcus aureus* zu identifizieren und genau definierten Bereichen seines Lebens innerhalb und außerhalb der Zelle zuzuordnen. Wir schlugen eine Brücke vom Bauplan der Organismen über die Proteinausstattung bis zu ganz allgemeinen Lebensprozessen.

OZ: Greifswald ist besonders stark in der funktionellen Genomforschung oder?

Hecker: Ja, wir haben hier ein Referenzlabor aufgebaut. Mit der Proteom-Analyse lässt sich die Gesamtheit der Proteine, das Proteom, eines Organismus untersuchen. Wir erhalten damit Aufschluss über die Moleküle, die als Hauptakteure unsere Lebensprozesse steuern. Und wir bekommen ein klares Bild davon, wie das Miteinander der Proteine den Bauplan zum wirklichen Leben erweckt.

OZ: Was bedeutet das für den Kampf gegen Krankheiten?

Hecker: Wir bekommen ein Panoramablick, mit dessen Hilfe wir bakterielle Erreger umfassend beschreiben und bekämpfen können. Durch die Sichtbarkeit der krankheitsverursachenden Proteine legen wir deren Funktion im Krankheitsgeschehen offen.

OZ: Ist das der Grundstein für neue, wirksame Antibiotika?

Hecker: Bisher konnte die Entwicklung von neuen, antibiotisch wirkenden Medikamenten nicht mit der Geschwindigkeit mithalten, mit der sich Resistenzen gebildet hatten. Unsere Forschung trägt langfristig zur Entstehung neuer hochwirksamer Präparate bei. Durch die Kooperation mit Immunologen könnte es irgendwann auch gelingen, neue Impfstoffe zu entwickeln. Aber das ist Zukunftsmusik.

(© Christian Wild, Ostseezeitung, 02.07.2012)

Robert Pflieger-Forschungspreis 2014 an Ruppert Handgretinger und Thomas Klingebiel

6.3

„Die Professoren Handgretinger und Klingebiel haben mit ihren Arbeitsgruppen entscheidend zur Etablierung und Verbesserung der haploidenten Stammzelltransplantation beigetragen. Sie zählen zu den führenden Experten auf ihrem Gebiet. Die von ihnen etablierten Verfahren wurden inzwischen weltweit von vielen Zentren übernommen, da die haploidente Transplantation zu ähnlichen oder sogar besseren Ergebnissen als die Transplantation mit Stammzellen von HLA-identischen Geschwistern oder unverwandten Fremdspendern führt. Mit Hilfe dieses Verfahrens steht heutzutage für jedes Kind ein Spender zur Verfügung“.

(Michel Eichelbaum, Laudatio 2014)

Akuter Blutkrebs der Lymphozyten (lymphoblastischer Leukämie) zählt zu den häufigsten bösartigen Krankheiten im Kindesalter. Im Jahr erkranken ca. 470 Kinder. Bei ca. 80% der Patienten lässt sich die Leukämie mit Chemotherapie heilen, für die anderen ist eine Knochenmark- oder Stammzelltransplantation die einzige Chance auf eine Gesundung.

Die Therapie maligner Erkrankungen im Kindesalter hat in den vergangenen Jahrzehnten enorme Fortschritte erzielt. So ist die Überlebensrate bei akutem Blutkrebs von 10 bis 20% in den 1970er Jahren auf heute 85 bis 90% angestiegen. Die Behandlungserfolge sind dabei nicht auf neue Medikamente zurückzuführen, sondern das Ergebnis sorgfältig geplanter klinischer Studien, in denen Risikogruppen identifiziert und neue Behandlungsstrategien entwickelt wurden. Zu einer entscheidenden Verbesserung der Überlebenschance von Kindern der Hochrisikogruppe hat die sogenannte „allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSCT) beigetragen. Sie ist die einzige kurative Therapie, da hämatopoetische Stammzellen des Knochenmarks jene Zellen sind, aus denen die verschiedenen Blutzellen gebildet werden. Nur für etwa zwei Drittel der Kinder kann ein passender Geschwister- oder Fremdspender gefunden werden, der geeignete Stammzellen zur Regeneration des Immunsystems liefert. Grund ist die Unverträglichkeit des Immunsystems von Spender und Empfänger. Bei einem hohen Prozentsatz erkrankter Kinder ist die Methode nicht einsetzbar, weil nur 25 bis 30% der Empfänger HLA-identische Geschwister haben. Weil es oft Monate dauert, bis ein geeigneter Spender gefunden wird, ist es für eine Heilung meist zu spät.

Der Grund der Unverträglichkeit des Immunsystems ist im Polymorphismus des HLA-Systems und der Vielzahl an sogenannten Allelen eines Gens zu suchen, seinen unterschiedlichen Zustandsformen. Da es große Differenzen im Auftreten dieser Allele in den verschiedenen Ethnien gibt, ist es nahezu unmöglich für Minderheiten einen Spender zu finden. (Nachgewiesen ist dies für



**Prof. Dr. med.
Rupert Handgretinger**

Ärztlicher Direktor
Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendmedizin Tübingen
Kinderheilkunde I

Hoppe-Seyler-Straße 1
D-72076 Tübingen
Tel. (07071) 29-80894
Fax (07071) 29-4713
Rupert.Handgretinger@
med.uni-tuebingen.de

die kurdischstämmige Bevölkerung). Zwar sind in den vorhandenen Spenderdateien weltweit nahezu 20 Millionen potentielle Spender erfasst, doch ist die Mehrzahl europäischer Abstammung und kommt aufgrund der individuellen HLA-Gen-Ausstattung nur selten als Spender in Betracht.

Seit den frühen 1990er Jahren waren Rupert Handgretinger und Thomas Klingebiel maßgeblich an der Basisentwicklung der Immuntherapie und der haploidenten hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) für pädiatrische Krebserkrankungen beteiligt. Mit dem Verfahren wurde ein Weg etabliert, bei dem mit den Eltern oder den Geschwistern stets ein potentieller Spender verfügbar ist. Im Gegensatz zur herkömmlichen allogenen Transplantation, bei der 10 HLA-Allele übereinstimmen müssen, ist bei der neu entwickelten Methode nur eine Übereinstimmung von fünf HLA-Allelen erforderlich. Ein zweiter Vorteil der Methode ist, keine zusätzliche immunsuppressive Therapie benötigen zu müssen.

Um haploidenten Transplantationen mit einem Elternteil als Stammzellspender durchzuführen, hat die Arbeitsgruppe einen Weg vorgeschlagen, mit dem alloreaktive T-Lymphozyten aus dem Transplantat entfernt werden, welche zu tödlichen Abstoßungsreaktionen führen. Die Tübinger haben weltweit erstmals die Methode der immunmagnetischen Positivselektion von peripheren CD34⁺-Stammzellen getestet und in klinischen Studien eingesetzt. Sie konnten zeigen, dass die Transplantation von Megadosen der isolierten Stammzellen zu einer raschen Erholung der Hämatopoese der Patienten führt. Im Rahmen der Untersuchungen wurde zudem nachgewiesen, dass natürliche Killerzellen einen effektiven Abstoßungseffekt auslösen können, und dass den Killer-Immunoglobulin-ähnlichen Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von Rückfällen bei Patienten mit Leukämie nach haploidenter Transplantation zukommt.

Neben der haploidenten Transplantation haben die Preisträger zelluläre Therapiestrategien, insbesondere mit natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) etabliert. Basierend auf diesen Untersuchungen wurden NK-Zellen therapeutisch eingesetzt. Die von der Gruppe entwickelte Methode der sogenannten CD3/CD19-Depletion beruht darauf, dass neben den CD34⁺ Stammzellen auch NK-Zellen zusammen mit dem Transplantat transplantiert werden. Die Methode wird inzwischen von vielen Transplantationszentren eingesetzt und zeigt in klinischen Studien höchst erfolgversprechende Ergebnisse. Der besondere immuntherapeutische Ansatz wurde inzwischen auf weitere pädiatrische Krebserkrankungen ausgeweitet. In einer Studie von Patienten mit rezidiviertem Neuroblastom wird in einer internationalen Multicenter-Studie im Anschluss an eine haploidente Stammzelltransplantation eine weitere Immuntherapie mit einem Anti-Neuroblastom-

Antikörper (ch14.18) durchgeführt, deren erste Resultate vielversprechend sind.

Prof. Ruppert Handgretinger studierte Physik und Mathematik in Freiburg im Breisgau. Im Anschluss an eine zweijährige Tätigkeit als Krankenpflegehelfer folgte ein Studium der Humanmedizin an den Universitäten Essen, München und Tübingen. Von 1986 bis 2000 war er wissenschaftlicher Angestellter an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen. 1996 schloss er seine Habilitation für das Fach Kinderheilkunde an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen ab; dort war er von 1996 bis 2000 Klinischer Oberarzt (Allgemeine Kinderheilkunde). 1999 erhielt er einen Ruf auf die C4-Professor für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität Frankfurt a.M.. Er lehnte ab und nahm einen Ruf am St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, Tennessee, USA an und leitete dort von 2000 bis 2005 die Abteilung für Stammzelltransplantation. 2005 wurde er Ärztlicher Direktor der Abteilung I der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Seit 2011 ist er Geschäftsführender Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin.

Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel studierte Humanmedizin an den Universitäten Marburg und Lübeck, promovierte 1980 und wurde Wissenschaftlicher Mitarbeiter/Arzt am Pathologischen Institut und an der Kinderklinik der Universität Tübingen. 1988 wurde er Facharzt für Kinderheilkunde. 1992 folgte die Habilitation für das Fach Kinderheilkunde an der Universität Tübingen. Im Jahr 2000 nahm er eine C4-Professor an und wurde Direktor der Klinik III, Kinder- und Jugendmedizin der Universität Frankfurt a.M. Dort baute er den Schwerpunkt „Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ auf. Seit 2006 ist er Vorsitzender der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Seit 2007 fungiert er als Prodekan des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt.

Laudator: Prof. Dr. med. Michel Eichelbaum

Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie Stuttgart

Literaturhinweise

- 1) **Handgretinger R.**, Lang P, Andre MC. Exploitation of Natural Killer (NK) cells for the treatment of acute leukemia. Blood 2016 (Epub ahead of print).
- 2) Schilbach K, Alkhaled M, Welker C, Eckert F, Blank G, Ziegler H, Sterk M, Muller F, Sonntag K, Wieder T, Braumuller H, Schmitt J, Eylich M, Schleicher S, Seitz C, Erbacher A, Pichler BJ, Muller H, Tighe R, Lim A, Gillies SD, Strittmatter W, Rocken M, **Handgretinger R.** Cancer-targeted IL-12 controls human rhabdomyosarcoma by senescence induction and myogenic differentiation. Oncoimmunology 2015; 19;4(7):e1014760.
- 3) Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A, Zecca M, Moretta L,



**Prof. Dr. med.
Thomas Klingebiel**

Direktor der Klinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum
Frankfurt

Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt a. Main
Tel. (069) 6301-5094
Fax (069) 6301-6700
thomas.klingebiel@kgu.de

Locatelli F, **Handgretinger R**. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood* 2014; 124(17):2744-2747.

- 4) Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, Ebinger M, Kreyenberg H, Witte KE, Feucht J, Pfeiffer M, Teltschik HM, Kyzirakos C, Feuchtinger T, **Handgretinger R**. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica* 2014; 99(7):1212-1219.
- 5) Braumuller H, Wieder T, Brenner E, Assmann S, Hahn M, Alkhaled M, Schilbach K, Essmann F, Kneilling M, Griessinger C, Ranta F, Ullrich S, Mocikat R, Braungart K, Mehra T, Fehrenbacher B, Berdel J, Niessner H, Meier F, van den BM, Haring HU, **Handgretinger R**, Quintanilla-Martinez L, Fend F, Pesic M, Bauer J, Zender L, Schaller M, Schulze-Osthoff K, Rocken M. T-helper-1-cell cytokines drive cancer into senescence. *Nature* 2013; 494(7437):361-365.

Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, Balduzzi A, Owoc-Lempach J, Fagioli F, Or R, Peters C, Aversa F, Polge E, Dini G, Rocha V; Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood* 115: 3437-3446 (2010)

Klingebiel T. Role of purging in PBSC transplantation for neuroblastoma. *Lancet Oncol* 14: 919 (2013)

Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A, Eckert C, Salzmann-Manrique E, Meisel R, Poetschger U, Stachel D, Schrappe M, Alten J, Schrauder A, Schulz A, Lang P, Müller I, Albert MH, Willasch AM, **Klingebiel TE***, Peters C*. Monitoring of Minimal Residual Disease After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Allows for the Identification of Impending Relapse: Results of the ALL-BFM-SCT 2003 Trial. *J Clin Oncol* 33: 1275-84 (2015) *contributed equally

Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, Lang P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Meisel R, Matthes-Martin S, Gungor T, Holter W, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Zimmermann M, **Klingebiel T**. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors-The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *J Clin Oncol* 33: 1265-74 (2015)

Tramsen L, Salzmann-Manrique E, Bochennek K, **Klingebiel T**, Reinhardt D, Creutzig U, Sung L, Lehrnbecher T. Lack of Effectiveness of Neutropenic Diet and Social Restrictions as Anti-Infective Measures in Children With Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of the AML-BFM 2004 Trial. *J Clin Oncol* (2016) [Epub ahead of print]

Von links: Stiftungsrat Gerd Geißlinger, stellv. Stiftungsvorsitzender Reiner Schmidt, die beiden Preisträger Prof. Thomas Klingebiel und Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger, Gesundheitsministerin Melanie Huml und Stiftungsvorsitzender Rainer Drewello.



„Sterbehilfe bei Kindern ist inakzeptabel“

FRANKFURTER Neue Presse

Frankfurt, 15.02.2014

Heute ist Internationaler Weltkinderkrebstag. Etwa 1800 Kinder und Jugendliche erkranken jährlich allein in Deutschland an der oft tödlich verlaufenden Krankheit. In Belgien dürfen sie jetzt Sterbehilfe für sich beanspruchen. In Deutschland ist das verboten. FNP-Redakteurin Julia Lorenz sprach mit **Professor Thomas Klingebiel**, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Uniklinikums, über Sterbehilfe und was die Palliativmedizin für sterbenskranke Kinder tun kann.

FNP: Das belgische Parlament hat in dieser Woche ein Gesetz verabschiedet, das auch Kindern und Jugendlichen unter bestimmten Umständen erlaubt, das Töten auf Verlangen für sich in Anspruch zu nehmen. Somit dürfen Mediziner etwa krebskranken Minderjährigen eine tödliche Dosis Medikamente verabreichen, wenn sie noch in der Lage sind, die Entscheidung selbst zu fällen und die Eltern einwilligen. Was halten Sie als Kindermediziner davon?

Prof. Thomas Klingebiel: Gar nichts!

FNP: Warum?

Klingebiel: Ich glaube, dass das nicht die richtige Reaktion auf ein vorhandenes Problem ist.

FNP: Wie meinen Sie das?

Klingebiel: Der Umgang mit den Patienten ist das Entscheidende. Uns darf nie über die Lippen kommen, dass wir für einen Patienten „nichts mehr tun können“. Denn die Kinder und Jugendlichen wollen leben. Sie haben Ziele, Hoffnungen und Träume. Und selbst wenn sie noch so schwer krank sind, wollen sie ihr Leben nicht vorzeitig beenden. Und daher können wir etwas für unsere Patienten tun, solange sie leben.

FNP: Dennoch argumentieren Ihre Kollegen in Belgien, dass es Minderjährige gibt, deren Schmerzen nicht gelindert werden können und sie somit ein Recht auf Sterbehilfe haben. Was machen Sie denn, um den Kindern zu helfen?

Klingebiel: Sie brauchen Zuwendung und zwar nicht nur im medizinischen Sinne. Klar, können wir ihre Schmerzen mit Medikamenten behandeln, sie dürfen sich aber auch nicht alleine fühlen. Sie brauchen Zuwendung. Wir Ärzte sind nicht nur für die Behandlung von Tumoren zuständig, son-

dern wir sind auch zuständig für die Palliativmedizin, wenn die Patienten nicht mehr gesund werden können. Damit können die Kinder und Jugendlichen auch zu Hause rundum versorgt werden. Allerdings muss die Palliativmedizin für Kinder noch ausgebaut werden, flächendeckend in ganz Hessen und nicht nur in den Ballungsgebieten wie Frankfurt.

FNP: Was können Sie mit der Palliativmedizin erreichen?

Klingebl: Dabei geht es nicht mehr um die Heilung einer Krankheit, sondern um eine Begleitung. Die Palliativmedizin dient nicht nur der Schmerzlinderung, sondern ermöglicht den Kindern und ihren Familien ein möglichst selbstbestimmtes Leben bis zum Tod.

FNP: Wurden Sie schon einmal nach aktiver Sterbehilfe gefragt?

Klingebl: Nein. Ich bin seit 33 Jahren Arzt und fast genauso lange in der Kinderonkologie tätig. Und ich kann mich nicht daran erinnern, dass Eltern oder auch Kinder in all den Jahren Sterbehilfe gefordert haben.

FNP: Sind Sie denn generell gegen Sterbehilfe oder nur bei Minderjährigen?

Klingebl: Ich persönlich bin generell gegen die Tötung auf Verlangen. Sie ist nicht akzeptabel. Damit begibt man sich in eine große Versuchung, die ganz, ganz gefährlich ist. Das ist eine Grenze im ärztlichen Handeln und Verhalten, die nicht überschritten werden darf. Wir sind nicht dazu verpflichtet, alles technisch Machbare zu tun, sondern nur dazu, das gemeinsam mit den Patienten zu realisieren, was ihnen nutzt und was sie auch wollen.

FNP: Wäre die aktive Sterbehilfe, die derzeit in Deutschland noch verboten ist, hierzulande dennoch denkbar?

Klingebl: Ich wünsche es mir nicht.

Interview mit Rupert Handgretinger, Träger des Landesforschungspreises 2011

Newsletter Uni Tübingen aktuell Nr. 4/2011: Forschung

Antje Karbe: Was ist das Besondere an der Methode, die in Tübinger Labors entwickelt wurde?

Es gibt viele Erbkrankheiten, die nur mit Stammzelltransplantation zu heilen sind, am häufigsten wird diese aber bei Leukämie-Patienten durchgeführt.

Dafür suchen wir immer einen „genetischen Zwilling“ als Spender, jemanden, dessen HLA-Antigene die gleichen Muster haben. Bei Geschwistern trifft dies zu 30 Prozent zu, weltweit sind in Dateien 14 Millionen Spender registriert. Trotzdem findet sich für viele Patienten nicht rechtzeitig der passende Spender. Seit vielen Jahren überlegen wir deshalb, wie man die Eltern als Spender einsetzen könnte. Da diese nur jeweils zur Hälfte genetisch passen, spricht man von einer haploidenten Stammzelltransplantation. Die Abstoßungsreaktion war hierbei früher so hoch, dass man dieses Verfahren in den 1980er-Jahren wieder aufgab: Die T-Lymphozyten des Spender-Immunsystems greifen dann den Empfänger an, es kommt zu tödlichen Nebenwirkungen. Seit Anfang der 1990er-Jahre arbeiten wir im Labor daran, diese T-Lymphozyten aus der Stammzellenspende zu entfernen, mit der Zeit wurde dies ein Forschungsschwerpunkt. Nach vielen Versuchen und klinischen Studien sind wir soweit: Damit kann man Eltern gut als Spender einsetzen. Unter anderem hat das den Vorteil, dass sie als Spender schnell verfügbar und hochmotiviert sind.

Antje Karbe: Steht dieses Verfahren bereits allen Patienten zur Verfügung?

Es ist derzeit noch an eine gute Infrastruktur gebunden, man braucht Labors mit entsprechenden Herstellungsgenehmigungen. Derzeit ist diese Form der Stammzelltransplantation nur in Tübingen und in den größten deutschen Transplantationszentren möglich. Das war ja nicht rein unsere Erfindung, auch wenn wir immer die treibende Kraft waren, die das weiterentwickelt hat. Ich gehe davon aus, dass wir das Verfahren später in andere Länder exportieren können. Es gibt erste Arbeiten dazu in Uruguay und Chile. So war es auch gedacht: Gerade Länder, die nicht über Spenderdateien verfügen, sollen ihren Patienten haploidente Transplantation anbieten können.

Antje Karbe: In welche Richtung forschen Sie nun weiter?

Wir wollen die Methoden so optimieren und automatisieren, dass man ohne Labor-Infrastruktur auskommt. Ansonsten soll die haploidente Transplantation eine Plattform für die Weiterentwicklung der Zelltherapie sein. Beispielsweise weiß man inzwischen, dass Vater und Mutter nicht in allen Fällen gleich gut als Spender geeignet sind – je mehr wir darüber herausfinden, desto besser können wir Rückfällen vorbeugen. Langfristig wollen wir noch mehr mit Spender-Immunzellen arbeiten. Gelingt es beispielsweise irgendwann, den Spender gegen Tumore zu immunisieren, könnte man sozusagen das „Immungedächtnis“ auf den Empfänger übertragen. Aber das ist noch Zukunftsmusik.

Blick zurück

Wie Robert Pflieger zu dem wurde, der er war

Persönliches Kurzportrait eines Naturwissenschaftlers und Unternehmers mit sozialer Verantwortung

Mein Vater wurde am 15. Juli 1906 in Berlin geboren, wo er die Vorschule des Gymnasiums und das Gymnasium in Steglitz besuchte. Sein Vater, gebürtiger Frankfurter, war promovierter Jurist, seine Mutter stammte aus Happertshausen in Unterfranken. Im Herbst 1924 entschloss sich mein Vater, seiner Neigung und seinem naturwissenschaftlichen Interesse folgend, zu einem Chemiestudium, das er zusammen mit dem späteren Nobelpreisträger Ernst Boris Chain absolvierte, der einer seiner engsten Freunde wurde. Diese Freundschaft, getragen durch das gemeinsame Studium und das gleiche Interesse für Musik – Robert Pflieger spielte Klavier und Orgel, Chain schrieb für die Berliner Abendzeitung Konzertkritiken und spielte ebenfalls Klavier – wurde durch die Repressalien der Nationalsozialisten noch gefestigt, zumal sich die beiden Freunde in ihrer Abneigung gegen jedes totalitäre Regime über die Jahre hinweg einig waren. 1933 zwangen die Nazis Professor Chain dazu, nach England zu emigrieren. Es dauerte 17 Jahre, bis sich die Freunde 1950 in Genf das erste Mal wiedersahen.

Am Ende des Zweiten Weltkrieges, im Jahr 1945, erhielt Chain zusammen mit Alexander Fleming und Howard Florey den Nobelpreis für Medizin, und zwar für die erstmalige Gewinnung reinen Penicillins in therapeutisch verwendbaren Mengen, wodurch schon vor Ende des Zweiten Weltkrieges viele Menschenleben gerettet werden konnten. Ein besonderes Erlebnis für Chain und meinen Vater war die Verleihung des Paul Ehrlich-Preises an Professor Chain in der Frankfurter Paulskirche, die sie 1954 anlässlich des 100. Geburtstags von Paul Ehrlich in Anwesenheit des Bundespräsidenten Theodor Heuss erleben durften. Überhaupt war der Chemiker Chain der erste Naturwissenschaftler, der sowohl mit dem Nobelpreis für Medizin als auch mit dem Paul Ehrlich-Preis ausgezeichnet wurde.

Mein Vater profitierte ohne Zweifel von der speziellen Situation im Deutschland der 1920er Jahre mit Berlin als dem wissenschaftlichen Zentrum. An der Universität lehrten die fähigsten und renommiertesten Naturwissenschaftler der Zeit, u. a. die Nobelpreisträger Walter Nernst, Physiker, und Otto Warburg, Chemiker und Physiologe. Nach früh bestandenen Verbandsexamina in anorganischer, organischer und physikalischer Chemie promovierte mein Vater im Jahr 1929 im Alter von erst 22 Jahren. Seine Dissertation, eine Arbeit aus dem Bereich der Zuckerchemie, die er bei Professor Fritz Micheel ablegte, hatte er am Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie unter dem

damaligen Direktor Otto Hahn verfasst, dem Entdecker der Atomspaltung und späteren Nobelpreisträger für Physik. Es folgten Tätigkeiten als wissenschaftlicher Assistent am Kaiser-Wilhelm-Institut und als Mitarbeiter und Leiter der wissenschaftlichen Abteilung pharmazeutischer Unternehmen in Dresden und Berlin. Er blieb stets im engen Kontakt mit der chemischen und pharmazeutischen Forschung, wie seine gleichzeitige Mitarbeit am Chemischen Institut der Charité und am Pharmakologischen Institut der Universität Berlin von 1933 bis 1937 unterstreicht. Von 1938 bis 1945 betätigte er sich – mit Unterbrechungen durch den Kriegsdienst – als selbständiger Chemiker. Durch die Bombenangriffe in den Kriegsjahren verlor er zwar seine Wirkungsstätte in Berlin: Sein Hang zur selbständigen und eigenverantwortlichen Arbeit blieb davon jedoch gänzlich unberührt.


Gestützt auf sein umfassendes Wissen und die reichhaltigen Berliner Erfahrungen, gründete er unter schwierigsten Bedingungen, aber mit Genehmigung der amerikanischen Militärregierung im Jahr 1945 die „Chemische Fabrik Bamberg“, die der Vorläufer der heutigen „Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH“ werden sollte. Der Fabrikbau selbst musste allerdings in Hallstadt errichtet werden, weil sich die Stadt Bamberg unter dem damaligen Bürgermeister Luitpold Weegmann außerstande sah, ein geeignetes Gelände zur Verfügung zu stellen.

Die Firmengründung in der weitgehend unzerstörten, aber industriearmen Stadt geriet der Stadt und der Region zum Vorteil. Aber Bamberg, das ca. 20.000 Kriegsflüchtlinge zu integrieren hatte, konnte auch etwas geben: eine lokalspezifische Aura, die nicht in Zahlen fassbar oder messbar ist, sondern dem Charakter und unverwechselbaren Fluidum der langsam gewachsenen fränkischen Metropole entsprang. Insbesondere die seit dem frühen Mittelalter lebendige Tradition einer harmonischen Synthese von lebensfroher Weltlichkeit und Religiosität mit vielfältigen sozialen und karitativen Aspekten hat meinen Vater und die Entwicklung seines Unternehmens mit beeinflusst.

Obwohl die Firmengründung zeitraubend war und ihm ein Übermaß an unternehmerischer Arbeit abverlangte, blieb mein Vater seiner Neigung zur wissenschaftlichen Forschung treu. Von Anfang an widmete er sich als Leiter seiner hauseigenen Laboratorien intensiv der Grundlagenforschung. Seine besonderen Qualifikationen waren der Grund, dass er bereits im Wintersemester 1945/46 von der Universität Erlangen und der damaligen Philosophisch-Theologischen Hochschule Bamberg zum Lehrbeauftragten



Dr. Horst Pflieger



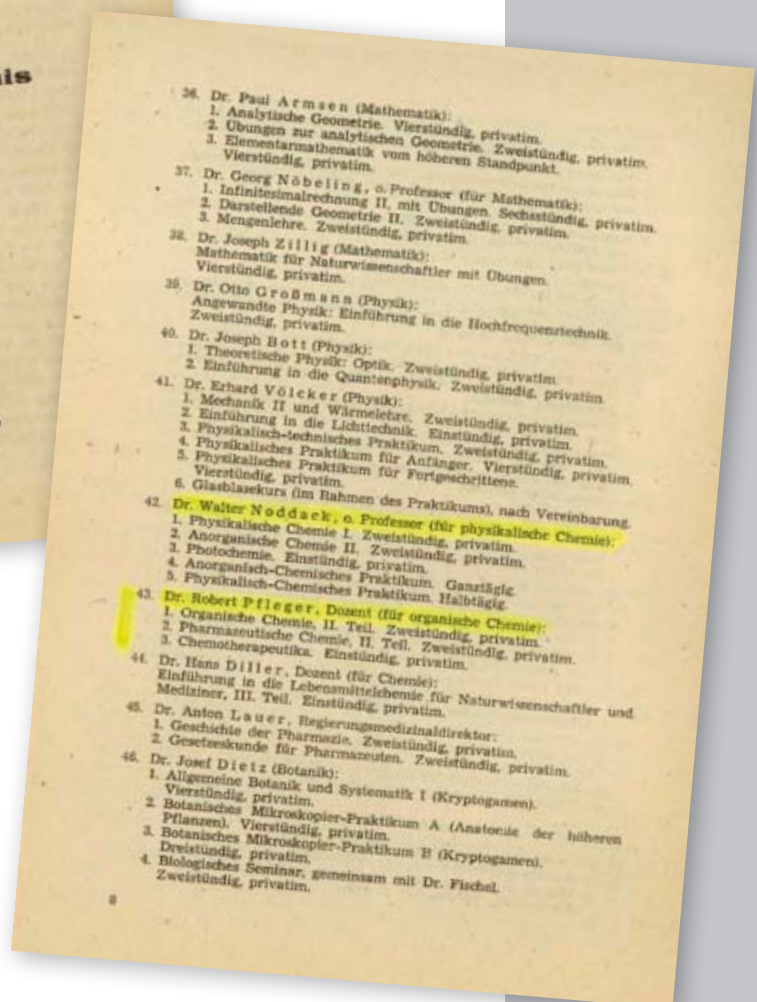
berufen wurde. Mit seiner 1946 vorgelegten Habilitationsschrift über „Neue Wege in der Arsenotherapie“ erwarb er sich die akademische *Venia legendi* für Pharmazeutische Chemie und Biochemie. Im Jahr 1947 wurde er dann zum kommissarischen Leiter des Instituts für Angewandte Chemie berufen und zum Privatdozenten an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen ernannt. 1958 wurde ihm der Grad eines „Außerplanmäßiger Professor“ verliehen (apl. Prof.).

Die Ergebnisse seines wissenschaftlichen Arbeitens schlugen sich in mehr als 50 Veröffentlichungen und in über 30 Patenten im In- und Ausland nieder. In der Zeitspanne von 1946 bis 1966 betreute er ca. 50 Diplom- und Doktorarbeiten. Dabei waren renommierte Persönlichkeiten wie Ernst Schraufstätter, der sein erster Doktorand in Erlangen war und in den Jahren 1946 bis 1948 eine herausragende Dissertation zur Synthese unterschiedlich substituierter Diphenylsulfide erstellte. Die Stoffklasse zählt zu den hoch wirksamen Chemotherapeutika gegen Pilzinfektionen. Einer der Wirkstoffe mit der international gebräuchlichen Bezeichnung „Fenticlor“ wurde von der Firma Pflieger über einen Zeitraum von 37 Jahren erfolgreich als Antimykotikum in Form von Salbe und Lösung in den Verkehr gebracht, zunächst unter der Bezeichnung „D25“, dann unter „Antimyk®“. (Boehringer Ingelheim vermarktete den Wirkstoff in Lizenz als Salbenzubereitung in den 1950er und 1960er Jahren unter dem Namen „Novex“®). Eine zusammenfassende Schrift zur fungistatischen und kontaktinsektiziden Wirkung substituierter Diphenylsulfide wurde 1953 in der Zeitschrift „Angewandte Chemie“, dem führenden Publikationsorgan der Chemie in Deutschland, unter Robert Pfliegers Namen veröffentlicht. Tiefe Einblicke in die Nachkriegsjahre vermittelt die Widmung der Publikation, die dem als Mensch und Forscher von meinem Vater hochgeschätzten Professor Dr. Walter Noddack zu dessen 60. Geburtstag galt. Noddack und seine Frau Ida hatte es in den Kriegswirren ebenfalls nach Bamberg verschlagen. Beide waren herausragende Wissenschaftler, die alleine für die Entdeckung, Isolierung und Reindarstellung des Elements Rhenium in den Jahren 1925 bis 1929 den Nobelpreis für Chemie verdient gehabt hätten.


Noddack und mein Vater konzipierten nach 1947 gemeinsam eine „Chemische Fakultät“ an der Bamberger Hochschule, die sie für den Lehrbetrieb, Praktika und die pharmazeutischer Forschung einrichteten. Grund hierfür war die Ausweitung der Philosophisch-Theologischen Hochschule zur Aufnahme von heimkehrenden Kriegsteilnehmern und Flüchtlingen. Auf Initiative Noddacks



und unter tätiger Mithilfe meines Vaters wurde im Jahr 1956 das Staatliche Forschungsinstitut für Geochemie in der Bamberger Concordia gegründet, das Noddack, der leider viel zu früh im Jahr 1960 verstarb, als dessen Direktor zu einer vielbeachteten Einrichtung machte.



Zurück zu Ernst Schraufstätter: Aufgrund seiner wissenschaftlichen Befähigung vermittelte mein Vater ihm 1950 eine Anstellung als Mitarbeiter bei der Bayer AG in Leverkusen. Dr. Schraufstätter durchlief in der Folgezeit eine bemerkenswerte Karriere bei diesem Großkonzern einschließlich Habilitation und Erhalt einer Professur. Bereits im Jahr 1966 übernahm er im Alter von 41 Jahren – inzwischen zum Direktor ernannt – die Leitung der Bayer-Pharmaforschung und trat 1971 in die Leitung der Sparte Pharma ein. Von 1984 bis zu seinem Ruhestand im Jahr 1989 war er für alle Pharmaaktivitäten des Bayer-Konzerns weltweit verantwortlich. Als sich 1990 ehemalige Bamberger Pharmaziestudenten zu einem Treffen in Bamberg einfanden, luden sie mich zu einem Abendessen in das Hotel Messerschmitt ein. Bei dieser Gelegenheit berichtete mir ein langjähriger wissenschaftlicher Mitarbeiter von Prof.



Schraufstätter, dass dieser ihm einmal erzählte, wie unendlich viel er seinem Doktorvater zu verdanken habe, und dass er ohne ihn, bei dem er exzellentes wissenschaftliches Arbeiten erlernt habe, niemals für die Firma Bayer so erfolgreich hätte wirken können.

Ein herausragender Meilenstein der hauseigenen Laboratorien der Firma Pflieger und der von meinem Vater in den 1950/60er Jahren betreuten Doktorarbeiten führte Anfang der 1960er Jahre auf Umwegen zur Entdeckung und Entwicklung des heute ubiquitären Spasmolytikums Trosipiumchlorid. Das diesen Wirkstoff enthaltende Fertigarzneimittel mit dem Namen „Spasmex®“ ist eine echte Pflieger-Spezialität und bis dato unverändert eine der wirtschaftlichen Säulen des Unternehmens „Dr. R. Pflieger Chemische Fabrik GmbH“. Das Credo des Firmengründers war es jedoch stets, Wissenschaft und Ökonomie im Dienste des Menschen einzusetzen, was sich am Beispiel von Trosipiumchlorid beispielhaft aufzeigen lässt. Denn Harninkontinenz, deren Folgeerscheinungen mit Hilfe des Wirkstoffs abgemildert werden sollten, ist ein Krankheitsbild mit hohem subjektiven und objektiven Krankheitswert und von sozialpolitisch herausforderndem Charakter. Der Wille helfen zu wollen, zieht sich wie ein roter Faden durch die Unternehmensgeschichte und ist entscheidend für den frühen und anhaltenden Erfolg, der dem Unternehmen beschieden war. Um seinen Freund Prof. Chain zu zitieren: Robert Pflieger verdankt diesen Erfolg in erster Linie seiner *„unerschöpflichen Energie und Arbeitskraft“*, *„einem fundierten, weiten chemischen und pharmazeutischen Fachwissen“*, *„einer kaufmännischen Begabung, die seiner wissenschaftlichen gleich war“*, *„seinem Verständnis für die menschlichen Schwächen und seinem Mitgefühl für seine Mitmenschen“*.

So ist es nicht verwunderlich, dass er von Anfang an einen *„äußerst fähigen und ihm ergebenen Stab von engen Mitarbeitern“* fand und behielt, *„die seine beruflichen und menschlichen Qualitäten kannten und schätzten und ihm folgten.“* *„Die Harmonie, die er in der Firma auf jedem Niveau schuf, in der Leitung sowie bei den Arbeitern, war einer der wichtigsten Faktoren für den Erfolg seines Unternehmens“*.

Für meinen Vater war es selbstverständlich, dass wirtschaftlicher Erfolg und Handeln auf der Grundlage ethischer Prinzipien unter den gegebenen gesellschaftspolitischen Rahmenbedingungen in einem vernünftigen Maß miteinander verknüpft werden müssen und er auf diese Weise neben der Verantwortung für sich selbst und sein Unternehmen auch Anteil nahm an der Verantwortung für das Gemeinwesen und die Gesellschaft, in der wir leben.

Er war ein Unternehmer, der den Begriff „Soziale Marktwirtschaft“ mit Leben erfüllte, wie die folgenden Beispiele belegen:

- 1970, anlässlich des 25-jährigen Bestehens der Firma, wurde eine großzügige und dynamische Ruhegeldordnung für alle Mitarbeiter geschaffen.
- Im gleichen Jahr legte Robert Pflieger in seinem Testament fest, dass sein Werk als Unternehmensträgerstiftung weitergeführt wird. Als Wissenschaftler und sozial engagierter Unternehmer wollte er, dass sein Unternehmen auch über seinen Tod hinaus in seinem Sinn fortgeführt wird. Es sollte nicht nur erfolgreich am Markt agieren, sondern auch die medizinische Wissenschaft und soziale Projekte fördern. Dies sollte die gemeinnützige Doktor Robert Pflieger-Stiftung gewährleisten, die seit 1974 alleinige Eigentümerin des Unternehmens ist.
- In Bamberg und darüber hinaus ließ er entsprechend seinen Möglichkeiten vielen Menschen, insbesondere armen Studenten in der Nachkriegszeit und der Mehrzahl seiner Doktoranden, sowie gemeinnützigen Einrichtungen aller Art selbstlos finanzielle Unterstützung zukommen.

Stellvertretend für viele Dankschreiben zu seinem 65. Geburtstag am 15.07.1971, soll aus einem Brief eines früheren Doktoranden zitiert werden, kein geringerer als Andreas Fischer, Vorstandsmitglied der Sandoz AG, der 1952 bei meinem Vater promovierte: *„Ihr persönlicher Stil in den ‚Gründerjahren‘ sowohl der Hochschule Bamberg als Ihrer eigenen Firma, Ihr persönliches Beispiel und Ihre Begeisterung zur Sache, die Sie auf uns alle übertragen haben, haben uns Doktoranden damals viel geholfen. Dabei wird nicht vergessen, dass Sie wohl das einzige Unternehmen der Nachkriegszeit führten, das einen so großen Kreis von Doktoranden finanziell in die Lage versetzte, die Arbeiten gut zu Ende zu führen. Es war auch nicht selbstverständlich, dass Sie schon damals erkannt haben, dass eine Promotionsarbeit zum Nachweis der Fähigkeit wissenschaftlichen Arbeitens und nicht zur langjährigen Unterstützung der Ordinarien gedacht ist“.*

Zum viel zu frühen Tode meines Vaters am 19. Oktober 1971 würdigte Dr. Erich Garthe, Freund und Weggefährte über mehrere Jahrzehnte, der an mehreren Patenten und Veröffentlichungen beteiligt war, in einem persönlichen Brief an meine Mutter seinen Freund u. a. mit folgenden Worten: *„Robert Pflieger wird solange unter uns lebendig bleiben, wie die Nachwelt auf den Fundamenten, die er gelegt hat, weiterbaut“.* Dieser geradezu prophetischen Aussage ist nichts hinzuzufügen.

Bewegend waren die Worte des zwischenzeitlich von der englischen Königin zum „Sir“ geadelten Ernst Boris Chain, der nicht nur bis zum Tode meines Vaters im Jahre 1971 sondern auch darüber hinaus bis zu seinem eigenen Tode im Jahre 1979 dem Unternehmen Pflieger immer mit Rat und Tat zu Seite stand. In seiner Gedächtnisrede aus dem Jahre 1975 im Kaisersaal der Neuen Residenz zu Bamberg portraitierte er den lebenslangen Freund aus seiner Erinnerung. Er begann mit dem *„Gesichtsausdruck, in dem sich seit seiner Jugend bis in die letzten Jahre immer Ausgeglichenheit, ruhige Gelassenheit, unverfälschte Echtheit, Ehrlichkeit, Offenheit und Verlässlichkeit aussprachen, der aber auch eine seltene Edelkeit des Charakters und vor allem eine große Güte ausstrahlte, jedoch auch ernst und nachdenklich sein und schnell in einen Ausdruck energischer Entschlussfassung umschlagen konnte, dessen scharfe und kluge Augen eine komplexe Situation in wenigen Sekunden analysieren, erfassen und richtig beurteilen konnten, beim Schachspielen sowie beim Geschäft und bei der Beurteilung von Persönlichkeiten“*.

Dann verwies er auf Pfligers *„geschickte, behände Handbewegungen, seine Gesten, seinen straffen, zielbewussten Gang – flink und athletisch in der Jugend, in den späteren Jahren etwas schwerer und langsamer, aber nicht weniger zielbewusst“*. Schließlich ging er auf seine *„sympathische Stimme mit seinem breiten, unverkennbaren Berliner Dialekt“* ein *„mit all den zahllosen humorvollen Berliner Glossen, die in seine Sprache eng eingeflochten waren und eigentlich nur dem geborenen Berliner richtig verständlich und genießbar sein können“*.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass bezüglich der Förderung sozialer und karitativer Projekte der größte private Wohltäter der Stadt Bamberg im letzten Jahrhundert ohne Zweifel der in der Pogromnacht vom 9./10. November 1938 von Nazi-Schergen tödlich verletzte jüdische Kommerzienrat Willy Lessing war. Man darf darauf hoffen, dass die von meinem Vater ins Leben gerufene Stiftung die Tradition der selbstlosen Hilfe fortsetzen wird und das stiftungsgeführte Unternehmen auch weitere Jahrzehnte die Mittel erwirtschaften kann, die es der Stiftung ermöglichen wird, im Sinne des apl. Prof. Dr. Robert Pflieger zu handeln und Altenheime, Pflegeheime, Kinderhorte, Kliniken gleich welcher Couleur und Konfession ebenso zu unterstützen wie arbeitslose Jugendliche, die Jugendsozialarbeit – und eben auch die medizinisch-pharmazeutische Forschung, welche sein Lebensinhalt war.

Kurzbiografie

Dr. Horst Pfleger, geb. 29.01.1936 in Berlin

- April 1946 – Juni 1955 Neues Gymnasium in Bamberg
(humanistisches Gymnasium)
- Juni 1955/15. Juli 1955 Reifeprüfung/Reifezeugnis
- 1955 – 1957 Praktikantenzeit in der Apotheke des Städtischen Krankenhauses in Bamberg sowie in der Marien-Apotheke in Scheßlitz
17. September 1957 Zeugnis über die pharmazeutische Vorprüfung als Apothekerpraktikant
- 1957 – 1961 Studium der Pharmazie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und der TU Braunschweig
09. November 1961 Zeugnis über die pharmazeutische Prüfung
01. April 1963 Bestallung als Apotheker
- 1962 – 1966 Anfertigung einer Dissertation im Institut für Experimentelle Therapie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. (Institutsleiter: Prof. Dr. Peter Marquardt) über das Thema „Kondensationen von Hydroxy- und Methoxyphenäthylaminen mit Acetaldehyd und die biologische Wirkung der Reaktionsprodukte“
16. Juni 1966 Verleihung des Titels Dr. rer. nat.
- 1967/68 Assistent des Herstellungsleiters bei Chemischer Fabrik Tempelhof Preuß & Temmler GmbH in Berlin
- 1968/69 Tätigkeit in Ham (Somme) in Frankreich bei Firma Rexim (Entwicklung eines Verfahrens zur Trennung und Gewinnung von Aminosäuren aus Melasse mit Hilfe von Ionenaustauschern)
- 01.12.1969 – 31.12.1970 Einarbeitung in die Herstellung und Konfektionierung aller in der Firma Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH gefertigter Arzneimittel
- 01.01.1971 – 31.12.1971 Herstellungsleiter
- 01.01.1972 – 31.12.1987 Herstellungsleiter und Geschäftsführer Betrieb
- 01.01.1988 – 31.01.1996 Geschäftsführer Betrieb
- 01.02.1996 – 31.12.2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter mit Schwerpunkt Erarbeitung jeweils aktueller Fach- und Gebrauchsinformationen sowie ROTE LISTE®

Bamberg, 23.05.2016

„Oncoming next:

Der Forschungspreis 2016 geht an Matthias Schwab als einem Spezialisten in der Pharmakogenomik“

Der Robert Pflieger-Forschungspreis 2016 geht an Prof. Dr. Matthias Schwab, Leiter des Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie in Stuttgart und Ärztlicher Direktor der Abteilung für Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Tübingen, für seine wegweisenden Beiträge zur personalisierten Medizin mittels Pharmakogenomik mit dem Schwerpunkt der Implementierung in die klinische Praxis.

Professor Schwab, Sie sind einer der weltweiten Vorreiter, wenn es um die Umsetzung individualisierter Medizin, genauer gesagt der Pharmakogenomik, in der klinischen Praxis geht. Was genau verbirgt sich hinter dem Begriff Pharmakogenomik?

Die Pharmakogenomik ist ein seit den 80er Jahren bestehendes Wissenschaftsgebiet, das sich mit dem Einfluss der genetischen Veranlagung von Patienten auf die Wirkung von Arzneimitteln befasst. Entsprechend ihrer Erbsubstanz reagieren Menschen unterschiedlich auf verschiedene Medikamente. Dabei geht es einerseits um teilweise schwere Nebenwirkungen, andererseits um die Frage, ob ein Medikament bei einer Person wirkt oder nicht. Die Pharmakogenomik ermöglicht es, die Dosierung oder gar die Entscheidung für oder gegen bestimmte Präparate an den individuellen Bedarf eines Patienten anzupassen. Ziel pharmakogenomischer Forschung ist es, die gewonnenen Erkenntnisse für die individualisierte Behandlung von Patienten und für die Entwicklung von Arzneimitteln einzusetzen. Die Umsetzung der Pharmakogenomik in die klinische Praxis bereitete allerdings bislang große Schwierigkeiten. An dieser Stelle setzt mein wissenschaftliches Interesse an.

Womit befassen Sie sich im Rahmen Ihrer Arbeit genau?

Als Kliniker, Pädiater und klinischer Pharmakologe habe ich mir zum Ziel gesetzt, eine verbesserte Behandlung von Patienten mit Arzneimitteln mittels pharmakogenomischer Diagnostik zu erreichen. Eine dafür relevante Arzneistoffgruppe sind die Thiopurine, als bekanntester Vertreter das Medikament 6-Mercaptopurin, das bei der Behandlung der kindlichen Leukämie eine wesentliche Rolle spielt. Für bestimmte Menschen, die eine von der Norm abweichende Erbanlage für ein bei der Verstoffwechslung von Thiopurinen wichtiges Enzym (Thiopurin S-Methyltransferase, TPMT) haben, konnte ich zeigen, dass 6-Mercaptopurin zu schweren Nebenwirkungen, wie zum Beispiel einer Knochenmarksschädigung, führt, die gegebenenfalls tödlich sein können. Circa einer von 200 Patienten ist davon betroffen. Deshalb sollte vor Verabreichung des Medikaments eine TPMT-Diagnostik durchgeführt werden, um auf Basis der Ergebnisse die Dosis anpassen zu können.

Was konnten Sie in dieser Hinsicht erreichen?

Durch grundlagenbasierte und angewandte pharmakogenomische Forschung konnte ich bewirken, dass die TPMT-Diagnostik in die klinische Praxis eingeführt wurde und nun routinemäßig bei allen Kindern mit Leukämieer-



Matthias Schwab, M.D.

Professor and Chair of
Clinical Pharmacology

Dr Margarete Fischer-Bosch-
Institute of Clinical Pharmacology,
Stuttgart and Department of
Clinical Pharmacology, Institute
of Experimental and Clinical
Pharmacology and Toxicology
and Interfaculty Center for
Pharmacogenomics and Drug
Research (ICEPHA), University
Hospital, Tuebingen

Auerbachstr. 112

D-70376 Stuttgart

Tel. ++49 711 81013700

Fax ++49 711 859295

matthias.schwab@ikp-stuttgart.de

krankung und Behandlung mit 6-Mercaptopurin im deutschsprachigen Raum durchgeführt wird. Übrigens werden nicht nur bei leukämieerkrankten Kindern, sondern beispielsweise auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Thiopurine häufig eingesetzt. Auch hier konnte ich den Nutzen der TPMT-Diagnostik durch umfangreiche Aufklärungsarbeit in der klinischen Praxis vermitteln.

Die Umsetzung pharmakogenomischer Diagnostik und darauf basierend individualisierter Behandlung in der klinischen Praxis bringt einige Herausforderungen mit sich. Welche Schwierigkeiten müssen hier ganz allgemein überwunden werden?

Zunächst muss bewiesen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer bestimmten Erbanlage und deren Einfluss auf die Wirkung eines Medikaments besteht. Dazu sind umfangreiche klinisch-pharmakogenomische Forschungsaktivitäten nötig, um aussagekräftige und valide Ergebnisse zu erhalten. Anschließend müssen effiziente und kostengünstige Test-Methoden entwickelt werden, um einen Einsatz in der Praxis überhaupt realisierbar zu machen. Und auch die Auseinandersetzung mit ethischen Fragestellungen spielt eine wesentliche Rolle: Wenn es um die Entscheidung geht, aus pharmakogenomischen Gründen ein Medikament überhaupt nicht zu verwenden, muss im Vorfeld der Diagnostik sichergestellt werden, dass alternativ ein anderes Medikament zur Verfügung steht.

Nicht zuletzt ist es Ihnen zu verdanken, dass die Pharmakogenomik in Europa mehr und mehr an Stellenwert gewinnt. Wie haben Sie sich hier engagiert?

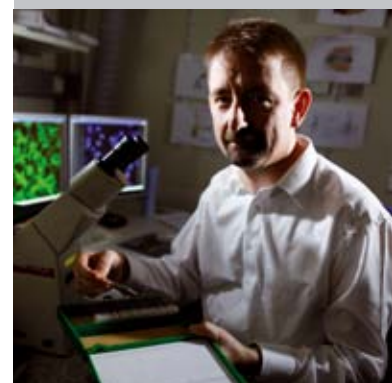
Ich habe mich für die Etablierung des ersten europäischen pharmakogenomischen Netzwerks „Fighting Drug Failure!“ eingesetzt. Aufbauend auf dieser Initiative ist es gelungen, eine großzügige EU-Förderung für ein Projekt zur flächendeckenden Implementierung der Pharmakogenomik in Europa zu erhalten.

Professor Schwab, vielen Dank für das Interview. Die Doktor Robert Pflieger-Stiftung gratuliert herzlich zum Robert Pflieger-Forschungspreis 2016!

Würdigung durch den Stiftungsratsvorsitzenden, Prof. Dr. Rainer Drewello:

Das wissenschaftliche Engagement von Prof. Dr. Matthias Schwab zur TPMT und Thiopurin-Therapie kann als Paradebeispiel für eine erfolgreiche Implementierung der Pharmakogenomik in die klinische Praxis angesehen werden, die für andere bekannte genetische Polymorphismen bisher leider nicht gelungen ist. Prof. Dr. Schwab konnte eindrucksvoll belegen, dass nur konsequentes grundlagenwissenschaftliches Arbeiten in engster Verbindung mit klinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen zu diesem Ziel führen.

Das Interview führten Stefanie Seidl und Jörg Röthlingshöfer, factum Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, München-Fürth



© factum Presse und Öffentlichkeitsarbeit GmbH

Büro München

Jörg Röthlingshöfer M.A. |
Geschäftsführer

Leopoldstraße 54
D-80802 München

Tel. +49 89 8091317-10

Fax +49 89 809131 7-90

Mobil +49 15111602380

roethlingshoefer@factum-pr.com

© Fotos: Robert Bosch Stiftung

Die Stiftung, der Stiftungsrat und der Wissenschaftliche Beirat

Durch testamentarische Verfügung vom 19. Juli 1970 hat Dr. Robert Pfleger bestimmt, dass seine pharmazeutischen Unternehmen sowie alle seine weiteren Vermögenswerte in eine Stiftung eingebracht werden sollen. Mit der Erfüllung der Regularien des Bayerischen Stiftungsgesetzes erfolgte die staatliche Genehmigung und mithin die Stiftungerrichtung am 24. September 1974.

Die Doktor Robert Pfleger-Stiftung ist eine gemeinnützigen Zwecken dienende Stiftung mit privater Unternehmensträgerschaft. Die Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH wurde damit Teil des Grundstockvermögens der Stiftung. Neben der Förderung gemeinnütziger Zwecke übt diese deshalb, unterstützt von einem Verwaltungsrat, die Eigentümerfunktion über das Unternehmen aus. Die Wahrnehmung der daraus resultierenden Aufgaben und der Verantwortung hierfür obliegt nach der Stiftungssatzung dem Stiftungsrat, dessen Mitglieder als Sachverwalter ehrenamtlich tätig sind.

Dem Stiftungsrat gehörten zur Zeit der Drucklegung an:

- Univ.-Prof. Dr.-Ing. Rainer Drewello, Bamberg (Stiftungsratsvorsitzender)
- Reiner Schmidt, Rechtsanwalt, Hamburg (stellvertretender Stiftungsratsvorsitzender)
- Univ.-Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger, Frankfurt
- em. Univ.-Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
- Dr. Wolfgang Sprißler, München
- Prof. Dr. Angelika Vollmar, München

Ein besonderes Anliegen des Stiftungsrates war die Einrichtung eines wissenschaftlichen Preises für Arbeiten aus dem Themenbereich Grundlagen und Perspektiven der Medizin, der auf eine Initiative der damaligen stellvertretenden Vorsitzenden Hedwig Hegler zurückgeht. Die Vergabe des nach dem Gründer der Stiftung benannten Robert Pfleger-Forschungspreises erfolgte erstmals im Jahr 1986 zum Andenken an den 80sten Geburtstag von Robert Pfleger. Der Preis ist mit einer finanziellen Unterstützung in der Größe von 50.000 Euro, bei mehreren Preisträgern bis zu 100.000 Euro verknüpft. Für die Ausarbeitung des Vorschlags, wer als Preisträger in Frage kommt, ist ein Wissenschaftlicher Beirat zuständig, dessen Vorschlag dem Stiftungsrat unterbreitet wird.

Dem Wissenschaftlichen Beirat gehörten zur Zeit der Drucklegung an:

- Prof. Dr. Michel Eichelbaum, Stuttgart
- Univ.-Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger, Frankfurt (Vorsitzender)
- em. Prof. Dr. Roland Gugler, Karlsruhe
- em. Prof. Dr. Dr. Ernst Mutschler, Mainz (Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats)
- Prof. Dr. Helmut Sies, Düsseldorf
- Prof. Dr. Angelika Vollmar, München

Kontakt

Doktor Robert Pfleger-Stiftung

Emil-Kemmer-Straße 33

D-96103 Hallstadt/Bamberg

Telefon: (0951) 6043 100

Telefax: (0951) 6043 4100

Internet: www.pfleger-stiftung.de

E-Mail: stiftung@dr-pfleger.de

Impressum

Herausgeber: Doktor Robert Pfleger-Stiftung
Mai 2016

Redaktion: Rainer Drewello
Gisela Beer
Christina Hummel

Grafische Gestaltung: Werbeagentur M+
Uwe Mummer
Würzburger Straße 26
96135 Stegaurach/Debring
E-Mail: info@agentur-mplus.de
www.agentur-mplus.de

Drucklegung: 2016 Römerdruck Bamberg
Hallstadter Straße 10
96052 Bamberg



