

Wissenschaftliche Grossprojekte

Mit den Nationalen Forschungsschwerpunkten (NFS) hat der Schweizerische Nationalfonds 2001 ein neues Instrument geschaffen, um die wissenschaftliche Forschung in der Schweiz zu fördern und zu koordinieren. Ziel der NFS ist, die exzellente Forschung, die an verschiedenen Hochschulen auf demselben Gebiet betrieben wird, zu bündeln. Auf diese Weise ist es möglich, Projekte in Dimensionen zu realisieren, die sie international sichtbar und erfolgreich machen. In vielen Fällen braucht es dazu eine Infrastruktur, die nur dank der NFS geschaffen werden konnte.

Die Leitung der NFS ist jeweils an einer Hochschule angesiedelt. Neben den Forschungsgruppen der Heiminstitution verfügen die NFS über Netzwerke mit weiteren Teams aus der ganzen Schweiz. Die NFS haben drei Hauptaufgaben: exzellente und international sichtbare Forschung, Wissens- und Technologietransfer sowie Ausbildung und Frauenförderung. Der Schweizerische Nationalfonds hat seit 2001 rund 707 Millionen Franken in die NFS investiert. Das sind rund 35 Prozent der Finanzierung. Die beteiligten Universitäten steuerten 1079 Millionen Franken bei, und die NFS haben rund 223 Millionen Franken Drittmittel eingeworben (2001–2011).

In diesem Jahr laufen die ersten dieser NFS nach der maximalen Dauer von zwölf Jahren aus. Zeit, um Bilanz zu ziehen. Wir machen das, indem wir jeweils ein erfolgreiches Projekt aus drei NFS der ersten Stunde vorstellen, bei denen die Universität Zürich Leading House ist: Alzheimerforschung (NFS «Neuro», Seite 10), die Regulation der Finanzmärkte (NFS «Finrisk», Seite 14) und die Funktion von Ionenkanälen (NFS «Strukturbiologie», Seite 17). Zudem diskutieren wir im grossen Interview mit dem Präsidenten des Forschungsrates des Schweizerischen Nationalfonds Dieter Imboden, Prorektor Daniel Wyler von der Universität Zürich und Markus Grüter, der den NFS «Strukturbiologie» leitet, über den Nutzen und die Nachteile von Nationalen Forschungsschwerpunkten (Seite 48).

Antikörper gegen Alzheimer

Gewisse hochbetagte Menschen werden nicht dement. Die Psychiater Roger Nitsch und Christoph Hock haben gefragt, weshalb – und einen neuen Weg der Therapie von Alzheimerkranken gefunden. Von Felix Würsten

Jedes Mal, wenn Roger Nitsch von seinem Schreibtisch aufsieht, blickt ihn eine vife alte Dame an. Das grosse Porträt der lebensfreudigen Hundertjährigen, das der Fotograf Karsten Thormaehlen für seinen Bildband «Mit Hundert hat man noch Träume» gemacht hat, erinnert Nitsch immer wieder daran, mit welcher Grundidee er einen wichtigen Durchbruch in der Alzheimer-Forschung erzielen konnte: Indem er sich nicht mehr an den Kranken orientierte, sondern an den Gesunden.

Als Direktor der Abteilung für Psychiatrische Forschung an der Universität Zürich befasst sich Roger Nitsch bereits seit langem mit der schweren Demenzkrankheit. Diese hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem gravierenden gesellschaftlichen Problem entwickelt. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung leiden immer mehr Menschen an Demenzercheinungen, die sich wegen des langsamen Krankheitsverlaufs eben erst im hohen Alter in klinischen Symptomen äussern. Und da die Lebenserwartung zunehmen wird, dürfte sich das Problem weiter verschärfen. Wer einen Weg entdeckt, wie man die heute noch unheilbare Alzheimerkrankheit erfolgreich behandeln kann, leistet einen wichtigen Beitrag für unsere Gesellschaft. So, wie die Zeichen zurzeit stehen, könnte es gut sein, dass Roger Nitsch zusammen mit seiner Gruppe genau dieser Durchbruch gelingen wird.

Passive statt aktive Immunisierung

Am Anfang der gegenwärtigen Forschungsarbeit, die Nitsch zusammen mit seinem Kollegen Christoph Hock, Professor an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich, im Rahmen des Nationalen Forschungsschwerpunkts (NFS) «Neuro» durchführt, stand allerdings ein empfindlicher Rückschlag. 2002 mussten die beiden Forscher einen klinischen Versuch mit einem Alzheimer-Impfstoff abbrechen, weil einige Probanden schwere

Hirnhautentzündungen entwickelten. Eine Therapie, die potenziell derart schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen könnte, war nicht denkbar, auch wenn damit eine unheilbare Krankheit wie Alzheimer verhindert werden sollte.

Die Grundidee der damaligen Versuche war, mit einer Impfung das Immunsystem der Probanden zur Produktion von spezifischen Antikörpern zu bewegen. Diese Antikörper sollten danach die Amyloid-Fibrillen abbauen, welche die Nervenzellen im Gehirn schädigen und damit die Alzheimerkrankheit verursachen. «Der damalige Impfstoff basierte auf chemisch hergestellten Amyloid-Fibrillen», sagt Roger Nitsch. «Deshalb bildeten sich im Körper der Probanden nicht nur die gewünschten Antikörper, sondern auch sogenannte T-Zellen. Und diese verursachten vermutlich die Komplikationen.»

Nitsch und Hock suchten daher nach einem anderen Weg. «Die Idee war, die Probanden nicht mehr aktiv zu impfen, sondern mit menschlichen Antikörpern passiv zu immunisieren, sodass sich keine problematischen T-Zellen mehr bilden würden», erläutert Nitsch. Die Frage war nur: Wie kommt man zu diesen Antikörpern? Den Durchbruch brachte eine grundlegende Neuausrichtung der Forschung. Im Vordergrund stand nicht mehr die Frage, welche Faktoren die Alzheimerkrankheit auslösen, sondern warum gewisse Menschen eben nicht dement werden. Oder anders gesagt: Welche Faktoren sorgen bei gesunden Alten dafür, dass sich in deren Gehirnen keine schädlichen Ablagerungen bilden?

Emeritierte Professoren untersucht

Die beiden Forscher untersuchten in der Folge nicht mehr Demenzkranke, sondern genau solche Menschen, wie sie Karsten Thormaehlen porträtiert hatte. Nach ersten Studien mit emeritierten Professorinnen und Professoren der Universität Zürich erweiterten die Wissenschaftler das Spek-



Mit über siebzig noch auf Bergfahrt: Fitte ältere Menschen dienen als Vorbild für die Entwicklung einer neuen Alzheimer-Therapie.

*Scientifica*¹²

Zürcher Wissenschaftstage

1. und 2. September 2012

Hauptgebäude der Universität Zürich und der ETH Zürich und im Zentrum für Zahnmedizin

Öffnungszeiten: Samstag 13 – 20 Uhr, Sonntag 11 – 17 Uhr

Gesund werden – gesund bleiben

Was bedeutet Gesundheit für den Körper? Wie hält man sich geistig fit? Wie sieht eine gesunde Umwelt aus? Die Universität Zürich und die ETH Zürich öffnen ihre Türen und zeigen aktuelle Forschung rund um das Thema «Gesundheit». Erleben Sie Forschung zum Anfassen an der Ausstellung und besuchen Sie Kurzvorlesungen. Stellen Sie den Forschenden Ihre Fragen oder lernen Sie Wissenschaft auf der grossen Bühne als spannende Unterhaltung kennen.

www.scientifica.ch



trum der Versuchspersonen nach und nach. Im Blut der Probanden suchten sie nach der sprichwörtlichen Stecknadel im Heuhaufen: Mit Hilfe moderner Untersuchungsmethoden gelang es ihnen, aus Millionen verschiedener Immunzellen genau jene herauszufiltern, die sich spezifisch gegen die Amyloid-Fibrillen richten. In einem zweiten Schritt entschlüsselten die Wissenschaftler den genetischen Code dieser Antikörper und stellten sie mit molekularbiologischen Methoden rekombinant her.

Die Tierexperimente mit transgenen Mäusen bestätigten, dass sich die Suche gelohnt hatte: Verabreicht man diesen Mäusen die rekombinanten Antikörper, werden die Amyloid-Fibrillen im Gehirn der kranken Tiere tatsächlich reduziert. Der Abbau erfolgt dabei indirekt: Die Antikörper binden an die Amyloid-Fibrillen und aktivieren die sogenannten Mikrogliazellen, welche die Amyloid-Fibrillen aufnehmen, verdauen und somit die Nervenzellen vor Schädigungen bewahren. «In den Tierexperimenten stellten wir sogar fest, dass die Antikörper nicht nur die schädlichen Ablagerungen reduzieren, sondern dass gewisse Gehirnfunktionen dank der Therapie wieder zurückkehrten.»

Nachdem in den Tierexperimenten eine gute Verträglichkeit der Antikörper nachgewiesen werden konnte, genehmigte die US-amerikanische Food and Drug Administration im letzten Jahr die klinische Prüfung an Alzheimerpatienten. Die klinischen Studien führen Nitsch und Hock zusammen mit der von ihnen gegründeten Spin-off-Firma Neurimmune sowie der amerikanischen Partnerfirma Biogen Idec durch. In einer Phase-1-Studie wird der neue Wirkstoff Alzheimerpatienten verabreicht, um dessen Sicherheit zu prüfen. Bisher sei es zu keinen gravierenden Nebenwirkungen gekommen, berichtet Nitsch. «Da es sich um einen menschlichen Antikörper handelt, rechnen wir in dieser Phase eigentlich auch nicht mit Schwierigkeiten.» Verläuft alles nach Plan, kann noch in diesem Jahr mit einer zweiten Phase die Wirksamkeit des neuen Behandlungsansatzes getestet werden.

Alzheimer frühzeitig erkennen

Die Zürcher Wissenschaftler können bei ihren Studien von einem zweiten Durchbruch profitieren: Die Gruppe von Christoph Hock wendete,

ebenfalls im Rahmen des NFS «Neuro», ein neues Nachweisverfahren an, das für die Therapie neue Perspektiven eröffnet. Dieses basiert auf der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), bei der man mithilfe von schwach radioaktiv markierten Substanzen Amyloid-Fibrillen in den Gehirnen der Betroffenen abbilden kann. «Die Alzheimerkrankheit kann man heute nur an den klinischen Symptomen diagnostizieren, also erst in einem relativ späten Stadium der Erkrankung», erläutert Nitsch. «Dazu kommt erschwerend, dass die heutige klinische Diagnose nicht immer zuverlässig ist, so dass man bei klinischen Versuchen, wie wir sie gegenwärtig durchführen, häufig nicht sicher ist, ob wirklich alle Probanden effektiv an der Krankheit leiden, die man behandeln möchte.» Dank des neuen Verfahrens ist nun sichergestellt, dass die Antikörper nur an Patienten erprobt werden, die tatsächlich an Alzheimer erkrankt sind.

Therapie auch für Parkinson

Amyloid-Fibrillen beginnen sich bei den Betroffenen bereits mit etwa 45 Jahren zwischen den Nervenzellen abzulagern. Im Alter von 60 bis 65 Jahren haben sich dann im Gehirn so viele schädliche Fibrillen angesammelt, dass sie mit dem PET-Verfahren nachgewiesen werden können. Da die klinischen Symptome erst 10 bis 20 Jahre später sichtbar werden, lässt sich die Erkrankung also noch in einem relativ frühen Stadium erkennen. Basierend auf den neuen Erkenntnissen skizziert Nitsch, wie der Umgang mit Alzheimer dereinst aussehen könnte: Mit dem PET-Diagnoseverfahren werden die 60- bis 65-Jährigen systematisch untersucht. Diejenigen, bei denen Amyloid-Ablagerungen nachgewiesen werden, werden anschliessend mit der Antikörper-Therapie behandelt. «Je früher man gegen die Ablagerungen vorgeht, desto aussichtsreicher sind die Chancen, dass die Betroffenen keine erkennbaren Symptome entwickeln werden.»

Nitsch ist überzeugt, dass der neue Therapieansatz auch bei Parkinson oder anderen Demenzformen zum Erfolg führen könnte. «Wir sind zurzeit daran, im Blut von gesunden Alten ebenfalls nach entsprechenden Immunzellen zu suchen.» Letztlich geht es ihm also darum, mit einer passiven Immunisierung das nachzubilden, was bei Gesunden von Natur vorhanden ist: ein Im-

munsystem, das in der Lage ist, schädliche Ablagerungen von Anfang an zu bekämpfen – so, wie dies bei der hundertjährigen Dame in Nitschs Büro offenbar auch der Fall ist.

Kontakt: Prof. Roger Nitsch, nitsch@bli.uzh.ch; Prof. Christoph Hock, chock@bli.uzh.ch

Zusammenarbeit: Massachusetts General Hospital und Harvard Medical School (Boston, MA), Biogen Idec (Cambridge, MA), Neurimmune (Schlieren)

Finanzierung: Universität Zürich, Schweizerischer Nationalfonds, NFS Neuro

NFS «Neuro»

Die Forschung von Roger Nitsch und Christoph Hock ist Teil des Nationalen Forschungsschwerpunkts (NFS) «Neuro – Plastizität und Reparatur des Nervensystems», der Ende 2012 ausläuft. Im Vordergrund steht die Frage, wie Funktionen des Nervensystems nach Verletzungen oder Erkrankungen wiederhergestellt werden können. Dazu untersuchen die beteiligten Forscherinnen und Forscher, welche Mechanismen auf molekularer und zellulärer Ebene die Regeneration beschädigter Nervensysteme begünstigen. Im Zentrum stehen dabei Krankheiten wie Alzheimer und Multiple Sklerose sowie Verletzungen des Rückenmarks und Hirnschläge. Der NFS «Neuro» will eine Brücke zwischen der experimentellen und der klinischen Forschung schlagen und Therapiekonzepte für den klinischen Alltag entwickeln.

Die Universität Zürich übernimmt als Heiminstitution eine führende Rolle im NFS «Neuro». Daneben beteiligen sich auch Wissenschaftler verschiedener anderer Forschungsinstitutionen an den Arbeiten. Begünstigt durch die Arbeiten des NFS «Neuro» haben insbesondere die Universität Zürich und die ETH Zürich das Forschungsgebiet in den letzten Jahren stark ausgebaut.

Website: www.nccr-neuro.uzh.ch