

Fragen an PD Dr. Dr. Christian Grimm, Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Gewinner des Care-for-Rare Science Award 2017

Können Sie kurz und allgemeinverständlich schildern, woran Sie gerade forschen?

Wir forschen an Proteinen im endolysosomalen System, also an Proteinen, die beteiligt sind an der Funktion von intrazellulären Organellen wie Lysosomen und Endosomen. Diese Organellen stehen in ständigem Austausch miteinander und regulieren den Transport, Abbau und das Recycling von Stoffen in der Zelle. Damit dies reibungslos funktioniert, brauchen die Organellen Transportproteine und Ionenkanäle in ihren Membranen. Wir arbeiten insbesondere an endolysosomalen Ionenkanälen. Um diese in ihrer Funktion zu untersuchen, nutzen wir eine modifizierte sogenannte patch clamp Technik. Diese Technik erlaubt es uns, Ionenströme, die über die Membranen dieser Organellen fließen, direkt zu messen. Wir sind momentan in Europa die Einzigen, die diese Technik beherrschen. Die Forschung an diesen Ionenkanälen ist deshalb so wichtig, weil Mutationen oder Verlust dieser Proteine nicht nur zu seltenen, aber sehr schwerwiegenden Erkrankungen führen wie der neurodegenerativen lysosomalen Speicherkrankheit Mukopolidose Typ IV. Dysfunktion dieser Kanäle resultiert auch in retinalen Defekten bis hin zur Blindheit, metabolischen Erkrankungen wie Hypercholesterinämie oder Defekten in der Melaninproduktion. Außerdem wird der intrazelluläre Transport von Viren wie zum Beispiel Ebola Viren oder Bakterientoxinen wie dem Choleratoxin von diesen Kanälen mitreguliert. Kürzlich konnten wir auch eine Rolle bei der Migration von Krebszellen und der Krebszellmetastasierung nachweisen. Viele Proteine im endolysosomalen System sind allerdings noch weitgehend unerforscht, so z.B. auch das Protein CLN3. Mutationen in diesem Protein verursachen die sogenannte Batten Krankheit, eine Form der Kinderdemenz. Die Patienten zeigen schwere Neurodegeneration sowie Retinadegeneration und erblinden frühzeitig. Auch diese Krankheit fällt in die Kategorie seltene lysosomale Speicherkrankheiten und ist auch bekannt als NCL (neuronal Ceroidlipofuszinose).

Steht es in Aussicht, dass diese Erkrankung irgendwann heilbar ist?

Gut ist, dass wir bereits wissen, was die Ursache von NCL ist, nämlich Mutationen in den CLN Proteinen insbesondere dem lysosomalen CLN3 Protein. Das ist ein erster Schritt auf dem Weg zu einer Therapie. Allerdings wissen wir bis heute nicht, was dieses Protein genau im gesunden menschlichen Organismus macht. Hier wollen wir ansetzen.

Wo und wie sind Ihre Forschungsergebnisse im klinischen Alltag zu finden?

Noch befinden sich die endolysosomalen Ionenkanäle, an den wir primär arbeiten, in der Grundlagenforschung. Allerdings suchen immer mehr große Pharmafirmen nach Wirkstoffen, die diese Ionenkanäle als Zielstruktur haben, z.B. zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen. Dies ist ein erster Schritt in Richtung Klinik.

Was macht dieses Feld der Forschung für Sie so spannend?

Noch ist das endolysosomale System mit seinen vielfältigen Funktionen weitgehend unverstanden. Aber in den letzten Jahren hat sich mehr und mehr die Ansicht durchgesetzt, dass das endolysosomale System eine zentrale Rolle spielt bei einer Vielzahl von physiologischen Prozessen und damit auch bei einer Vielzahl von Erkrankungen, nicht nur lysosomalen Speicherkrankheiten, sondern auch bei Alzheimer, Parkinson, Krebs, metabolischen Erkrankungen, Infektionskrankheiten oder Augenerkrankungen. Diese Tatsache macht dieses Forschungsfeld extrem spannend.

Was bedeutet diese Forschung über die Behandlung von seltenen Erkrankungen hinaus?

Wir können von den endolysosomalen Proteinen, die seltene Erkrankungen wie ML IV oder NCL verursachen, sehr viel lernen auch für weit verbreitete Erkrankungen. So ist der Prozess der Neurodegeneration, wie er bei ML IV Patienten abläuft, sehr ähnlich den Prozessen wie sie bei weit verbreiteten neurodegenerativen Erkrankungen ablaufen. Es kommt zur intrazellulären Akkumulation von Makromolekülen, die nicht mehr abgebaut werden können, es kommt zur zunehmenden Dysfunktion intrazellulärer Transportwege und schließlich zum Absterben von Zellen, insbesondere der Zellen, die besonders empfindlich in dieser Hinsicht sind, z.B. Nervenzellen.

Was bedeutet der Care-for-Rare Science Award für Sie?

Der Preis gibt mir die Möglichkeit, meine Forschungstätigkeiten zu erweitern und in weitere neue und vielversprechende Ideen zu investieren. Die Ideen sind schier endlos, leider sind es die finanziellen Mittel nicht.