

**Fragen an
Prof. Dr. Dierk Niessing,
Institut für Pharmazeutische Biotechnologie an der Universität Ulm und Institut für
Strukturbiologie am Helmholtz Zentrum München**

Gewinner des Care-for-Rare Science Award 2018

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

Grundsätzlich interessieren wir uns für verschiedenste Prozesse der RNA-basierten Genregulation, welche wir sowohl in der Bäckerhefe als auch in T-Zellen und Neuronen untersuchen. Hierfür verwenden wir seit längerem biochemische und strukturbiologische Techniken. So können wir im Reagenzglas Proteinkomplexe nachbauen, welche Boten-RNAs auf verschiedenste Weise regulieren, und so ihre Wirkungsweise verstehen. Ein besonderes Augenmerk richten wir hierbei auf Proteinkomplexe, welche bestimmte Boten-RNAs gezielt erkennen und aktiv entlang des Zytoskeletts in die zelluläre Peripherie transportieren, wo sie dann translatiert werden. Solche Vorgänge sind beispielsweise in Neuronen wichtig, um an Synapsen genügend Proteine bereitzustellen und so synaptische Aktivität sicherzustellen. Entsprechend wurden auch Mutationen in Transportproteinen beschrieben, die zur Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis führen.

Ein Protein, das Bestandteil solcher Transport-Komplexe ist und als Boten-RNA-Bindeprotein beschrieben wurde, ist Pur-alpha. Dieses Protein ist das Produkt des PURA-Gens, welches in PURA-Patienten mutiert ist. Obwohl wir bereits seit einigen Jahren am Verständnis dieses Proteins arbeiten, hat die Beschreibung von Mutationen im PURA-Gen im Jahr 2014 unsere Forschung grundlegend verändert. Wir begannen über eine enge Zusammenarbeit mit Dr. Micha Drukker vom Institut für Stammzellforschung des Helmholtz Zentrum München mit induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) zu arbeiten und unser Methodenspektrum dramatisch zu erweitern. So verwenden wir inzwischen sowohl Röntgenkristallographie zur Strukturaufklärung und biochemische Ansätze als auch humane Zellkulturen und iPSCs, um zu einem grundlegenden Verständnis der PURA-bedingten Erkrankung zu gelangen. Hierfür arbeiten wir eng mit Klinikern aber auch mit einer Patientenvereinigung, der PURA-Syndrome-Foundation, zusammen.

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

Da dieser sporadisch auftretende Gendefekt die Entwicklung des zentralen Nervensystems im frühen Entwicklungsstadium beeinträchtigt, muss man davon ausgehen, dass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits irreversible Defekte vorliegen. Auf absehbare Zeit gibt es deshalb wenig Hoffnung auf eine echte Heilung. Die große Hoffnung liegt eher in der möglichen Verringerung der postnatalen verzögerten Entwicklung. Für Patienten ist derzeit das drängendste Problem, epileptische Anfälle unter Kontrolle zu bringen. Übliche Anti-Epileptika zeigen leider nur eine sehr geringe bis keine Wirkung. Ein Verständnis der fehlgeleiteten zellulären Signalwege könnte hier entscheidende Hinweise auf mögliche Medikationen liefern.

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

Bisher verstehen wir leider noch nicht, warum heterozygote Mutationen im PURA-Gen und somit Defekte im Pur-alpha-Protein zu solch dramatischen neuronalen Entwicklungsstörungen führt. Wir

haben in einem ersten Schritt gemeinsam mit Klinikern aus den Niederlanden und Großbritannien versucht, die verschiedenen Mutationen strukturell biologisch zu klassifizieren und mit den zum Teil sehr unterschiedlichen klinischen Symptomen in Übereinstimmung zu bringen.

Da eine echte Heilung derzeit nicht greifbar ist, beruhen unsere Hoffnungen vor Allem auf einem Verständnis der Wirkungsweise des Proteins. Wir analysieren derzeit die von Pur-alpha gebundenen Boten-RNAs, die Proteinparker von Pur-alpha und metabolische Veränderungen in PURA-mutierten humanen Zellen. Insbesondere Einsichten in den veränderten Stoffwechsel bei PURA-Mutationen bieten ein realistisches Potenzial zur zeitnahen Linderung von Symptomen durch gezielte Gabe beispielsweise von Lebensmittelsupplementen oder Medikamenten, die bereits für Behandlungen anderer Krankheiten zugelassen sind. Sie könnten einen erheblichen Beitrag leisten, das zelluläre Ungleichgewicht in PURA-Patienten und somit deren Symptome zu verringern.

Was macht dieses Feld der Forschung für Sie so spannend?

Mit der Beschreibung des PURA-Syndroms im Jahr 2014 hat sich unsere Forschung grundlegend geändert. Wir vollziehen seither eine Neuausrichtung von reiner Grundlagenforschung hin zu mehr Patienten-orientierter Wissenschaft. Neben Publikationen steht für uns zunehmend im Mittelpunkt, welche Forschungsergebnisse den Patienten am ehesten helfen. Dies hat eine transformierende Wirkung sowohl auf mich, aber auch auf die an diesem Projekt beteiligten Wissenschaftler. Insbesondere die internationale PURA-Syndrome Konferenz, welche jährlich von der Patientenorganisation ausgerichtet wird, ist von herausragender Bedeutung. Hier treffen Patienten und Ihre Angehörigen uns Wissenschaftler. In Vorträgen und Einzelgesprächen versuchen wir den Familien die molekularen Grundlagen und medizinischen Möglichkeiten sowie Perspektiven nahezubringen.

Es ist vor Allem dieses Spannungsfeld zwischen der Entdeckung molekularer Grundlagen der Erkrankung, der Erforschung möglicher Therapieansätze und dem direkten, intensiven Kontakt mit Betroffenen, welches für mich eine außergewöhnlich spannende Arbeit ausmacht.

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

Die Begeisterung, mit unserer Forschung Betroffene und die Patientenvereinigung unterstützen zu können, bleibt nicht auf die direkt am PURA-Syndrom arbeitenden Mitarbeiter meiner Arbeitsgruppe beschränkt. So haben sich bereits mehrere Doktoranden mit anderen Forschungsschwerpunkten freiwillig gemeldet, um eine in englischer und deutscher Sprache vorliegende Patientenbroschüre in weitere Sprachen zu übersetzen. Auch für die Angehörigen liegt nach eigenen Angaben ein erheblicher Mehrwert im Bemühen um die Erforschung der Ursachen der Krankheit. Diese Rückmeldung von Patientenseite ist eine große Motivation für uns. Zusammenfassend liegt die große Bedeutung in der Teilhabe an einem brennenden Thema, bei dem jeder von uns einen erheblichen Unterschied machen kann.

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

Das PURA-Syndrom wurde erst kürzlich beschrieben. Für die betroffenen Familien und ebenso für meine Arbeitsgruppe und mich war dies der Beginn eines Aufbruchs. Die Familien wussten endlich, woran ihr Kind erkrankt ist und bekamen durch die parallel gegründete PURA-Syndrome-Foundation

ein Zuhause. Für uns war dies ein Aufbruch sowohl inhaltlicher als auch methodischer Natur. Wir stellten fest, dass Forschung an Patientenzellen dringend nötig sind und begannen über eine enge Zusammenarbeit mit dem Labor von Dr. Micha Drukker unser Methodenspektrum in Richtung iPSCs zu erweitern. Der direkte und zum Teil sehr persönliche Kontakt mit PURA-Familien bereichert inzwischen zu einem erheblichen Teil mein persönliches Leben.

Der Care-for-Rare Science Award ist für alle Beteiligten eine herausragende Würdigung des bisher geleisteten. Zugleich ist es ein großer Ansporn, den begonnenen Weg weiterzugehen. Die betroffenen Familien haben mit der Gründung der Stiftung und dem bisher erreichten (Patientenregister und Biobank sind im Aufbau, drei internationale Konferenzen wurden seit 2016 ausgerichtet) Unglaubliches geleistet. Für mich persönlich sind sie die wahren Helden, für die der Care-for-Rare Science Award eine großartige Anerkennung darstellt. In Deutschland wurde vermutlich die überwältigende Mehrheit der PURA-Patienten noch nicht diagnostiziert. Auch hier hilft uns der Care-for-Rare Science Award die Aufmerksamkeit auf diese Erkrankung zu lenken und mehr Menschen in das weltweite Netzwerk der PURA-Familie einzubinden.