

Alzheimer und Parkinson präventiv therapieren

Verbesserte Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen

Forschung Kompakt / 1.6.2018

Die Diagnose Alzheimer ist für Betroffene verheerend. Denn nach wie vor ist die Demenzerkrankung unheilbar. Hundert Jahre, nachdem Alois Alzheimer sie erstmals beschrieb, gibt es weder einen Wirkstoff, noch sind die Ursachen für die schweren Schädigungen des Gehirns wirklich verstanden. Das EU-Projekt AETIONOMY könnte für einen Durchbruch in der Forschung sorgen: Fraunhofer-Wissenschaftler arbeiten gemeinsam mit Partnern daran, frühe Krankheitsmechanismen zu identifizieren. Modellbasierte und Big Data-Ansätze sollen die Ursachenforschung vorantreiben.

Immer mehr Menschen leiden in der älter werdenden Gesellschaft an einer Demenz. Weltweit sind etwa 46 Millionen betroffen, Schätzungen zufolge wird diese Zahl bis 2050 auf rund 131 Millionen steigen. Zu den häufigsten Erkrankungsformen zählen Alzheimer und Parkinson, beide Erkrankungen sind noch immer unheilbar. Verfügbare Medikamente lindern bestenfalls die Symptome – den langsamen Verfall des Gehirns stoppen sie nicht. Für die Pharmaindustrie sind neurodegenerative Erkrankungen ein hoch relevantes, aber zugleich riskantes Forschungsgebiet. Bislang wurden viele Milliarden von Euro in die Forschung gesteckt. Die Bemühungen, ein wirksames Medikament gegen den Erinnerungsverlust zu entwickeln, blieben jedoch ohne Erfolg. Vielversprechende Substanzen fielen regelmäßig in den finalen klinischen Studien (Phase III) durch.

Molekulare Ursachen von Alzheimer verstehen

Doch warum sind die Ursachen der Erkrankung noch immer nicht bekannt? »Bisher wird symptom basiert geforscht und klassifiziert. Das Klassifikatonssystem der Medizin, auf dessen Basis auch heute noch diagnostiziert wird, geht auf die Mitte des 19. Jahrhundert zurück. Neue Erkenntnisse – etwa aus der Molekularbiologie – werden nicht entsprechend berücksichtigt«, sagt Prof. Dr. Hofmann-Apitius, Leiter der Abteilung Bioinformatik am Fraunhofer-Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen SCAI und akademischer Koordinator des EU-Projekts AETIONOMY. Mit dem Forschungsvorhaben soll eine Kehrtwende eingeleitet werden: Die Klassifikation von Neurodegenerativen Erkrankungen soll auf Basis von Krankheitsmechanismen und nicht mehr auf Basis von klinischen Symptomen erfolgen. Ziel des Forschungsvorhabens ist es daher, die molekularen Krankheitsmechanismen systematisch zu erfassen und Gruppen von Patienten zu identifizieren, bei denen diese Krankheitsmechanismen aktiv sind. Für diese Patientengruppen will man spezifische Therapieansätze vorschlagen. Die große Herausforderung bei diesem Ansatz ist: Man will die molekularen Ursachen von Alzheimer verstehen, ohne zum Zeitpunkt der Krankheitsentstehung zurückgehen zu können. Denn bei Neurodegenerativen Erkrankungen können die fehlgesteuerten Vorgänge, die zur Erkrankung führen, bereits 20 bis 30 Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome den fatalen Prozess in Gang setzen, der schließlich zur Demenz führt.

Neue Krankheitsmechanismen zu identifizieren, ist eine herausfordernde Aufgabe, da die Vorgänge im Körper, die ein Symptom auslösen, sich von Patient zu Patient unterscheiden können. »Es gibt vermutlich nicht nur einen, für alle Patienten gleichen Krankheitsmechanismus, sondern eine

Vielzahl an Auslösern und eine Vielzahl von Mechanismen, die unterschiedlich zum individuellen Risiko, zu erkranken, beitragen können«, weiß Hofmann-Apitius. Beispielsweise spielen Genetik und Epigenetik eine Rolle. Aber auch Virusinfektionen in der Jugend, psychischer Stress oder Gehirntraumata können das Risiko für eine spätere neurologische Erkrankung erhöhen – hier liegen seit mehreren Jahren entsprechende, epidemiologische Evidenzen vor.

Etablieren einer Mechanismus-basierten Klassifizierung

Alzheimer und Parkinson entstehen auf molekularer und zellulärer Ebene. Daher setzt AETIONOMY hier an, bis Ende 2018 soll eine Mechanismus-basierte Taxonomie beziehungsweise Klassifizierung für die beiden Erkrankungen etabliert werden. »Eine Reklassifizierung ist wichtig, wenn man herausfinden will, welcher Patient welchen Wirkstoff benötigt«, sagt Dr. Phil Scordis, Mitarbeiter bei USB BioPharma, der zweite Konsortialführer des Projekts.

Die Reklassifizierung lösen die Forscher vom Fraunhofer SCAI mit einem Big Data-Ansatz. »Wir sammeln alle Patientendaten und Publikationen aus Kliniken, Unternehmen und Bibliotheken mit Hilfe von Big Data und verknüpfen und sie zu einer Wissensbasis. Diese liegt inzwischen vor«, so Hofmann-Apitius. Dabei setzen der Forscher und sein Team auf eine Eigenentwicklung: die Software SCAIView, die das schnelle Auffinden aggregierter Informationen aus großen Textmengen ermöglicht. Innerhalb von Minuten werden Millionen von Publikationen vom Rechner gelesen und in ein zusammenhängendes Krankheitsmodell überführt. Das Ergebnis ist ein graphisches Modell, ein Netzwerk an Faktoren, die kausal miteinander verbunden sind. Diese Wissensbasis umfasst inzwischen ein Netz von 3000 Knoten und 35000 Relationen. Die gesammelten Daten lassen sich mit Messergebnissen aus klinischen Studien vergleichen und auf Übereinstimmungen prüfen, Fachleute nennen diesen Prozess „Model Validation“.

Derzeit erstellen die Forscher eine erste Taxonomie, nach der sich Patienten klassifizieren lassen. Es gibt Hinweise, dass Alzheimer- und Parkinson-Subgruppen identifiziert werden können, die sich durch bestimmte Mechanismen auszeichnen. Beispielsweise können häufige Gehirntraumata, wie sie etwa bei American Football-Spielern vorkommen, die Entstehung von Alzheimer begünstigen. Die Forscher am Fraunhofer SCAI konnten bereits 126 Krankheitsmechanismen für Alzheimer und 76 für Parkinson ausmachen. Entsprechende Forschungsergebnisse wurden im Nature Reviews Drug Discovery veröffentlicht. Die Daten werden darüber hinaus auf einem öffentlich zugänglichen Web-Server zur Verfügung gestellt. »Mit unserem neuen Ansatz beschreiten wir in der Alzheimer-Forschung ganz neue Wege. Die Chancen, ein wirksames Medikament zu finden, das die beiden Demenzerkrankungen präventiv verhindert, haben sich deutlich erhöht«, resümiert Hofmann-Apitius.

Ein Anschlussprojekt, das auf den Forschungsergebnissen von AETIONOMY aufbaut, ist bereits in Planung: Man geht davon aus, dass bereits zugelassene Medikamente (darunter u.a. auch ein Asthmamedikament), die eine neurologische Nebenwirkung in ihrem eigentlichen Anwendungsgebiet haben, für die Prävention von Alzheimer eingesetzt werden könnte. Entsprechende Tests starten in Kürze.

- [Forschung Kompakt Juni 2018 – Alzheimer und Parkinson präventiv therapieren \[PDF 1,24 MB \]](#)
- [Fraunhofer-Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen SCAI](#)
[Fraunhofer-Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen SCAI](#)

AETIONOMY - Das Projekt im Überblick

- AETIONOMY, kurz für Organising Knowledge about Neurodegenerative Disease echanisms for

the Improvement of Drug Development and Therapy

- Das EU-Projekt wird mit 8 Millionen Euro von der Innovative Medicine Initiative (IMI) gefördert, einer Initiative von Europäischer Kommission und Pharmaindustrie.
- Die Projektkoordination liegt beim Fraunhofer SCAI und UCB BioPharma.
- 14 Projektpartner
- Laufzeit: Januar 2014 bis Dezember 2018 gefördert
- [mehr Info](#)