

Künstliche Intelligenz hilft bei Suche nach neuen Therapien

Seltenes Leigh-Syndrom

Der medizinische Behandlungsbedarf bei seltenen Erkrankungen wie dem Leigh-Syndrom ist hoch. Erschwert wird die Forschung hierzu durch niedrige Patientenzahlen. Gemeinsam mit einem Team der Universität Luxemburg ist es Forschenden der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) und des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) unter Einsatz von Künstlicher Intelligenz (KI) gelungen, ein Modell zum besseren Verständnis des Leigh-Syndroms zu etablieren. In dem Zuge gelang es Ihnen, neue Wirkstoffkandidaten zur Behandlung der Erkrankung zu identifizieren. Die Ergebnisse veröffentlichten die Forschenden aus Düsseldorf und Luxemburg nun in der renommierten Fachzeitschrift Nature Communications.

Das Leigh-Syndrom zählt mit einem Fall je 36.000 Lebendgeburten zu den sogenannten „Seltenen Erkrankungen“. Nach europäischer Klassifikation handelt es sich dabei um Krankheiten, die weniger als fünf von 10.000 Menschen betreffen. Die fortschreitende Erkrankung des Gehirns gehört zu den sogenannten Mitochondriopathien, also den Erkrankungen des Energiestoffwechsels. Sie tritt in der Regel schon im Kindesalter auf und führt zu Schädigungen und Gewebsuntergängen (Nekrosen) im Gehirn. Als Folge können schwere Symptome wie eine Störung der geistigen Entwicklung, epileptische Anfälle, Muskelschwäche und ein Versagen des Atemantriebs auftreten. Die Lebenserwartung ist stark eingeschränkt und die meisten Betroffenen versterben innerhalb weniger Jahre nach Diagnosestellung. Eine zugelassene Therapie gibt es zurzeit noch nicht.

Die Herausforderung in der Erforschung des Leigh-Syndroms und der Identifizierung möglicher Therapieansätze liegt unter anderem darin, dass die Fallzahlen so gering sind. Zusätzlich erschwert wird sie dadurch, dass es sowohl in der Zellkultur als auch im Tierversuch nur wenige Modelle gibt, an denen der menschliche Krankheitsverlauf zuverlässig dargestellt werden kann.

Gemeinsam mit Prof. Dr. Antonio Del Sol (Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Universität Luxemburg, CICbioGUNE Biskaia, Spanien) und seiner Arbeitsgruppe hat sich das Team rund um Prof. Dr. Alessandro Prigione (Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie) zur Aufgabe gemacht, Modelle zur besseren Erforschung des Leigh-Syndroms zu entwickeln. Dazu haben die Forschenden in Düsseldorf zunächst aus von Patienten gewonnenen Zellen sogenannte pluripotente Stammzellen entwickelt. Diese haben die biologische Eigenschaft, sich im Körper zu allen Zelltypen weiterentwickeln zu können. Im Labor konnten die Forschenden diese Zellen nutzen, um Hirnorganoide zu entwickeln. Diese Organoiden, die man sich als 3D-Modelle des Gehirns vorstellen kann, imitieren die menschliche Hirnstruktur und ähneln in ihrer Gewebeorganisation denen des menschlichen Organs. Prof. Prigione und seinem Team gelang es, in den Hirnorganoiden die Genvariation zu imitieren, die im Menschen das Leigh-Syndrom auslöst. So ist es möglich, dass Leigh-Syndrom und den Einsatz verschiedener Wirkstoffe im Labor abzubilden und zu erforschen.

Anhand der Hirnorganoide haben die Forschenden ein Wirkstoffscreening durchgeführt, um mögliche Wirkstoffe zur Behandlung des Leigh-Syndroms zu identifizieren. Dabei wird die Wirkung verschiedener bereits bekannter und teilweise für andere Indikationen zugelassener Wirkstoffe auf die Organoiden untersucht. Dieser Ansatz, bereits vorhandene Wirkstoffe auf andere Erkrankungen auszuweiten, wird als Repurposing oder Umwidmung bezeichnet. Um diesen Prozess zu optimieren,

wollten die Forschenden sich KI zu Nutze machen. Dazu hat das luxemburgische Team rund um Prof. Del Sol einen auf Deep Learning basierenden Algorithmus entwickelt, der bei der Identifizierung von Wirkstoffkandidaten geholfen hat.

Unter Einsatz dieses Algorithmus gelang es den Forschenden gemeinsam, zwei Wirkstoffkandidaten zu identifizieren, die zur Therapie des Leigh-Syndroms in Frage kommen könnten. Bei den beiden Wirkstoffen handelt es sich um Talarozol und Sertaconazol. Talarozol wurde ursprünglich zur Behandlung von Akne entwickelt. Sertaconazol ist bereits zur topischen Behandlung von Hautpilzkrankungen, etwa Fußpilz, zugelassen. Prof. Prigiones Arbeitsgruppe konnte im Hirnorganoid zeigen, dass unter Einsatz beider Wirkstoffe die Entwicklung der Hirnzellen aufrechterhalten werden, das Wachstum verbessert und die Laktatfreisetzung gesenkt werden konnte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wirkstoffe sich auch im Patienten positiv auf den Krankheitsverlauf und die weitere Entwicklung der Patientinnen und Patienten auswirken könnte.

„Die Entwicklung der Hirnorganoiden ist ein großer Erfolg für die Erforschung seltener Erkrankungen“, so Prof. Prigione. „Dass wir sie nutzen konnten, um zwei potenzielle Wirkstoffkandidaten zu identifizieren, ist sehr vielversprechend. Wie wirksam Talarozol und Sertaconazol im Patienten sind, müssen weitere Studien zeigen, wir sind aber optimistisch.“ Prof. Del Sol ergänzt: „Wirkstoffscreenings zum Repurposing von Wirkstoffen ist ein wichtiger Ansatz bei der Suche nach Therapieansätzen bei seltenen Erkrankungen. Wir konnten zeigen, dass der Einsatz von KI diesen Prozess künftig optimieren kann. Nicht nur beim Leigh-Syndrom, auch bei der Erforschung anderer Erkrankungen können wir künftig auf dem von uns entwickelten Algorithmus aufbauen.“

Neben der HHU, dem UKD und der Universität Luxemburg waren unter anderem auch die University of Pittsburgh, das Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP Hamburg, das Biogipuzkoa Health Institute San Sebastian, das Max Delbrück Center für Molekulare Medizin Berlin, die Charité – Universitätsmedizin Berlin, die Polnische Akademie der Wissenschaften, Warschau und die Universidad Autònoma de Barcelona beteiligt.

Vollpublikation

Accelerating Leigh syndrome drug discovery through deep learning screening in brain organoids
C. Menacho, S. Okawa, I. Álvarez-Merz, A. Wittich, M. Muñoz-Oreja, P. Lisowski, M. López Martín, T. M. Pentimalli,^{8,9,13} S. Zakin,¹⁴ M. Thevandavakkam, C. Jerred, S. Lickfett, L. Petersilie, A. Rybak-Wolf, A. Seibt, D. Herebian, G. Inak, S. Brodesser, A. Zaliani, B. Mlody, J. Donnelly, K. Woleben, F. X. Soriano, J. Fernandez-Checa, N. Ventura, S. Cambridge, E. Mayatepek, A. Spinazzola, M. Schuelke, N. Rajewsky, A. Rossi, A. Peralvarez-Marin, F. Distelmaier, E. Perlstein, I. J. Holt, E. Puighermanal, O. Pless, C. R. Rose, A. Del Sol, and A. Prigione *Nature Communications* 2026.

[Zum Volltext.](#)

DOI: 10.1038/s41467-026-71391-2.

Autor/in: Anne Wansing