

Osteoporose Selbsthilfe trifft Wissenschaft

Zukunftsoption das „kleine Protein CXCL 9“ University of Singapore Mögliche neue Osteoporose Behandlungs-Strategie



Interview mit: Prof. Dr. habil. Christoph Winkler –
National University of Singapore - Department of Biological Sciences

Das Gespräch führte Karin G. Mertel / Vorsitzende des Netzwerk- Osteoporose e.V.
Paderborn 17.10.2020 -----

Mertel: Guten Abend Herr Prof. Winkler vielen Dank, dass Sie sich für unsere Fragen Zeit nehmen. Sie selbst und die Mitglieder Ihrer Arbeitsgruppe sind Molekularbiologen. Können Sie uns Patienten kurz erläutern was das Aufgabengebiet von Molekularbiologen ist?

Prof. Winkler: Als Molekularbiologen interessieren wir uns für Prozesse, die das Verhalten von Zellen in unserem Körper kontrollieren. Wir versuchen zu verstehen, welche Gene oder Proteine wie zusammenwirken, um die Bildung und Funktion verschiedener Zelltypen zu koordinieren, und wie diese Zelltypen dann interagieren, um Organe wie den Knochen zu bilden und zu erhalten. Das sind sehr komplexe Vorgänge, die ein genau kontrolliertes und koordiniertes Zusammenspiel verschiedenster Gene benötigen

Mertel: Wer sind die Mitglieder/Kooperationspartner Ihrer Arbeitsgruppe?

Prof. Winkler: Unsere Arbeitsgruppe an der Universität in Singapur besteht momentan aus 15 Mitarbeitern. Das sind zum einen Doktoranden, die an ihrer Promotion arbeiten, zum anderen aber auch promovierte Wissenschaftler, technische Angestellte sowie momentan zwei Studentinnen der Biologie, die ihre Abschlussarbeiten bei uns im Labor anfertigen. Etwa die Hälfte der Arbeitsgruppe arbeitet dabei an Osteoporose-verwandten Forschungsfragen. Wir arbeiten außerdem intensiv mit Kollaborationspartnern in aller Welt zusammen. Die Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Schartl an der Universität Würzburg zum Beispiel hat die gesamte Bioinformatische Analyse unserer genetischen Datensätze durchgeführt. Außerdem arbeiten wir mit verschiedenen Instituten hier in Singapur zusammen. Ohne dieses Teamwork wäre unsere Arbeit nicht möglich.

Mertel: In der Presse konnte ich lesen „kleines Protein (CXCL9) mobilisiert knochen - abbauende Zellen“. Eine sehr bescheidene Aussage für eine so große Aufgabe die in den letzten 25 Jahren leider noch nicht zufriedenstellend gelöst werden konnte. Die Neuerkrankungen nehmen zu und erschreckend ist dabei, dass bereits die junge Generation davon betroffen ist, viel früher als bisher, an Osteoporose zu erkranken. - **Ein kleines Protein soll es richten?-**

Prof. Winkler: Unsere Grundlagenforschung konnte einen neuartigen Prozess identifizieren, bei dem das kleine Protein CXCL9 die Rekrutierung von knochen-abbauenden Zellen an den Knochen kontrolliert. Im gesunden Menschen ist Knochenabbau, oder besser gesagt Knochenumbau, notwendig, um altes brüchiges Knochenmaterial zu entfernen und durch neues zu ersetzen, um den Knochen langfristig robust und stabil zu halten. Wird allerdings

unkontrolliert mehr Knochen abgebaut als gebildet werden kann, dann kommt es zur Osteoporose.

Wird der Knochenabbau allerdings experimentell verlangsamt, z. B. indem das kleine Protein CXCL9 inhibiert wird, dann werden weniger dieser knochen-abbauenden Zellen mobilisiert und dadurch wird Osteoporose zumindest im Tiermodell verhindert.

CXCL9 ist eins der vielen kleinen Proteine in unserem Körper, die eine sehr große Wirkung haben. Es ist in etwa genauso groß wie Insulin, und halb so groß wie das Wachstums-Hormon. All diese kleinen Proteine haben sehr wichtige Funktionen, die unseren Körper am Funktionieren halten.

Mertel: Was ist das Geheimnis des kleinen Proteins (CXCL9)?

Prof. Winkler: Bislang war bekannt und auch recht gut untersucht, dass dieses Protein verschiedene Immunzellen bei Infekten und Entzündungen aktiviert und mobilisiert. Das Geheimnis, das wir nun lüften konnten ist, dass dieses Protein auch die Rekrutierung von knochen-abbauenden Zellen kontrolliert und damit für den Umbau und den Erhalt des Knochens wichtig ist. Diese Rekrutierung von sogenannten Vorläuferzellen war bislang kaum oder gar nicht verstanden, kann aber dazu verwendet werden übermäßigen Knochenabbau wie er bei der Osteoporose passiert, zu reduzieren.

Mertel: Wie ist die Wirkweise des kleinen Proteins (CXCL9)?

Prof. Winkler: Interessanterweise wird dieses Protein von den knochen-bildenden Zellen, den Osteoblasten, die sich am Knochen befinden, produziert vermutlich als Signal, dass alter Knochen abgebaut werden muss. Das Protein diffundiert dann zu einem Reservoir, das Vorläufer der knochen-abbauenden Zellen enthält. Dort bindet das kleine Protein dann an Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche der Vorläuferzellen befinden, aktiviert die Zellen und stimuliert deren Wanderung zum Knochen. Dort fangen sie sofort mit dem Knochenabbau an. In unseren Experimenten an einem Tiermodell waren wir in der Lage, diesen Prozess zu unterbinden, indem wir den Rezeptor auf den Vorläuferzellen blockiert haben. Dadurch wurde in unserem experimentellem Modell die Osteoporose verhindert.

Mertel: Worin liegen die Vorteile und Unterschiede dieser neuen Strategie zu den herkömmlichen Therapieformen ?

Prof. Winkler: Herkömmliche Therapieformen versuchen meist, die Aktivität aller knochenabbauenden Zellen zu verringern, um so den Knochenabbau zu reduzieren. Dies verhindert aber langfristig, dass altes Knochenmaterial effektiv durch neues ersetzt wird. Dadurch wird der Knochen spröde und bricht leicht. Mit unsere Strategie möchten wir dagegen die Zahl der rekrutierten Knochen-abbauenden Zellen verringern, ohne aber die Aktivität der verbleibenden Zellen zu reduzieren. Das heißt die verbleibenden Knochen-abbauenden Zellen sind immer noch in der Lage in begrenztem Masse altes Knochenmaterial zu entfernen. Dadurch kommt es weiterhin zum Knochenumbau und neuer Knochen wird gebildet, sodass die Stabilität des Knochens erhalten bleibt. Im Moment ist all dies allerdings nur eine Strategie, die allein auf unseren Laborexperimenten beruht. Ob sich das wirklich realisieren lässt und in Zukunft dem Patienten zu Gute kommen kann, muss erst in zukünftigen klinischen Studien gezeigt werden.

Mertel: Ist die neue Strategie für Frauen als auch für Männer anwendbar?

Prof. Winkler: Das ist im Moment, ohne verfügbare klinische Daten, schwierig zu beantworten. Da der Prozess der Zell-Rekrutierung aber sowohl bei Frauen, wie Männern ähnlich reguliert ist, sollte die Strategie vermutlich für beide anwendbar sein.

Mertel: In welcher Darreichungsform wird das kleine Protein evtl. verfügbar sein?

Prof. Winkler: Unsere Strategie benutzt nicht das kleine Protein selber, sondern einen Inhibitor des Rezeptors, der von diesem Protein aktiviert wird. Dieser Inhibitor wurde bereits vor einigen Jahren in klinischen Studien an Patienten, die an Schuppenflechte erkrankt waren, getestet. Dabei wurde das Medikament oral verabreicht. Leider gibt es momentan aber bislang keine klinischen Tests an Osteoporose Patienten, sodass zum Beispiel unklar bleibt in welcher Dosis das Medikament verabreicht werden müsste.

Mertel: Wie lang wird voraussichtlich eine Behandlungsdauer sein?

Prof. Winkler: Auch das kann ich leider nicht beantworten, da es bislang keine klinischen Studien gibt.

Mertel: Ich bin mir bewusst, dass Sie und Ihre Arbeitsgruppe sich zur Zeit noch in der Phase der Grundlagenforschung befinden und versichere ihnen, dass Osteoporose Patienten dankbar und bereit sind auf erfolgreiche Versorgungsstrategien zur Verbesserung ihrer Lebensqualität warten.

Haben Sie und Ihre Arbeitsgruppe eine Idee wann evtl. CXCL9 verfügbar sein kann ?

Prof. Winkler: Leider kann ich das noch nicht sagen. Wir haben gerade erst begonnen, mit klinischen Partnern zusammenzuarbeiten und sind auch immer noch auf der Suche nach Partnern in der pharmazeutischen Industrie, damit möglicherweise klinische Tests arrangiert werden können. Derartige Tests benötigen in der Regel allerdings mehrere Jahre, bevor ein neues Medikament dann schließlich für die Verwendung am Menschen zugelassen werden kann. Leider ist es ein langer Weg von der Entdeckung eines neuen Mechanismus in der Grundlagenforschung bis hin zu einem Medikament, das sicher und effektiv am Patienten eingesetzt werden kann.

Mertel: Gestatten Sie mir noch eine letzte persönliche Frage: Was fasziniert Sie so sehr am Organ Knochen, dass Sie ihm ein so hohes Maß an Lebenszeit widmen?

Prof. Winkler: Am Knochen fasziniert mich am meisten seine Dynamik. Man könnte ja meinen, dass der Knochen eine unveränderliche, statische Struktur darstellt. Dem ist aber absolut nicht so. Knochenmaterial ist andauernd im Umbruch und wird ständig auf- und abgebaut, unser ganzes Leben lang. Dafür ist eine Vielzahl verschiedener Zelltypen verantwortlich, die miteinander im ständigen Austausch stehen und kommunizieren, um einen gesunden Knochen zu erhalten oder zum Beispiel auch Knochenbrüche zu heilen. Zu verstehen, wie diese Kommunikationsprozesse auf zellulärer und molekularer Ebene funktionieren und warum sie bei bestimmten Erkrankungen wie der Osteoporose oder der Arthrose fehlgeleitet sind, finde ich extrem spannend.

Mertel: Vielen Dank für das freundliche und aufschlussreiche Gespräch zu den innovativen Forschungsansätzen Ihres Team an der Universität in Singapore.