

Mit HIV-Partikeln gegen Depressionen

An der UNIVERSITÄT FREIBURG lassen Studien an Mäusen auf ein schnell wirksames Medikament im Kampf gegen die Krankheit hoffen

OTTO SCHNEKENBURGER

Es ist ein überaus interessanter neuer Therapieansatz im Kampf gegen Depressionen und er kommt von der Universität Freiburg. Mit Partikeln des HI-Virus will Forschungsgruppenleiter Tsvetan Serchov Peptiden den Weg in menschliche Zellen ermöglichen. Diese, so hofft er, könnten die Krankheit dann schneller und wirksamer bekämpfen als die klassischen Antidepressiva.

Zunächst einmal: Die HIV-Partikel namens TAT dienen lediglich als Transportmittel, um ein Protein beziehungsweise ein Peptid ins Gehirn eines an Depression erkrankten Menschen zu bringen. Diese Fähigkeit an sich ist nichts Neues, schon in den 80er Jahren wurde sie erkannt. Auch versuchten Wissenschaftler bereits, diese Erkenntnis in der Medizin einzusetzen. Aber nicht zur Behandlung von Depressionen, sondern mit anderen Proteinen in der Krebstherapie. Es gab klinische Studien, die nicht erfolgreich waren.

Tsvetan Serchovs Idee ist es nun, die HIV-Partikel als Schleuser in neuronale Zellen zu nutzen. Vor vier Jahren entdeckte er, dass das neuronale Protein Homerin sich zur Bekämpfung von Depression eignet, da es auch bei alternativen Depressionstherapien mit Schlafentzug oder der Behandlung mit Ketamin gebildet wird. Ohne Unterstützung gelingt Homerin der Weg ins Gehirn aber nicht. Daher wird es an ein kleines Peptid aus dem HI-Virus gebunden, der große daraus resultierende Vorteil ist die Schnelligkeit, mit der das Protein so Wirkung zeigt. Weil Homerin ein großes Protein ist, hat Serchov zudem kleinere, ihm ähnliche Peptide gebildet, die schneller in die neuronalen Zel-



Licht am Horizont? Die Forschungsergebnisse an der Uni Freiburg machen Hoffnung für die Depressionstherapie.

FOTO: ADOBE

ter Serchov. „Deswegen sollte man die Nutzbarkeit eines Transportmittels nicht generell in Zweifel ziehen. Zum Beispiel gibt es jetzt eine neue klinische Studie, die die erfolgreiche Wirkung von TAT bei einem Schlaganfall demonstriert.“

Bei Depressionen könnte dies anders sein. Die meisten Antidepressiva-Medikamente auf dem Markt gehören einer Gruppe an: Sie wirken stimulierend oder abbauehemmend auf die Gruppe der Neurotransmitter, zu denen Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin gehören. Diese sind Monoamine, sie wirken als Botschaftsübermittler oder Signalgeber an den Kontaktstellen der Hirnneuronen, ein zu geringes Niveau davon wurde als

ter Serchov drei bis vier Wochen der Einnahme, um eine Besserung zu erzielen, obwohl der Serotonin- oder Noradrenalin Spiegel bereits nach kurzer Zeit ansteigt. Auch lasse sich, nach Angaben in der Forschungsliteratur, nur bei 30 Prozent der Patienten bereits bei der Verabreichung des ersten Medikaments ein Erfolg feststellen. Die anderen brauchen die Gabe anderer Medikamente, 30 Prozent der Patienten verspüren gar keine Linderung durch den Einsatz von klassischen Antidepressiva. „Das sind sehr bedauerliche Zahlen“, sagt Serchov.

Seine Substanzen wirken auf Glutamat, ebenfalls ein Neurotransmitter. Sie aktivieren Oberflächenproteine, sogenannte AMPA-Rezeptoren, wodurch die Zelle stärker auf Reize reagiert, Anpassung und Lernen fallen leichter. Der Schlafentzug, der von der Schnelligkeit der Wirkweise vergleichbar wäre, sei nur eine vorübergehende Hilfe, das auf ähnliche Weise wirksame Ketamin wird bisher nur experimentell eingesetzt. Beim vor allem in der Anästhesie und bei der Schmerzbehandlung genutzten Ketamin erzielt bereits ein einziger Einsatz eine Wirkung über einen Zeitraum von sieben Tagen, es kann aber Abhängigkeit erzeugen und Halluzinationen auslösen.

In der Arbeit mit Mäusen hat Tsvetan Serchov die antidepressive Wirkung seiner Therapie nachgewiesen. Was lässt sich eine Depression überhaupt bei einer Maus diagnostizieren? „Ein Symptom der Depression ist die Anhedonie, die Genussunfähigkeit“, sagt Serchov. „Wir suchen nach Anhedonie mit Hilfe von Zucker, den Mäuse normalerweise mögen.“ Die Tiere bekommen Wasser und Zucker zum Trinken. Eine gesunde Maus trinkt bevorzugt das mit Zucker versetzte Wasser, eine depressive nimmt keinerlei Unterscheidung vor. Zum anderen erforscht Serchov den Auftritt von Hoffnungslosigkeit, der bei einer depressiven Maus deutlich schneller zu beobachten ist. Alle Tierversuche wurden vom Regierungspräsidium bewilligt.

Es dürfte noch ein weiter Weg sein von Serchovs Test an Mäusen bis zum Nachweis der Wirkung und der Verabreichung seiner Entwicklung an Menschen. „Das liegt nicht in meinen Händen“, kommentiert das Serchov. „Ich mache nur Grundlagenfor-

schung, ich zeige einen Mechanismus auf und ich schlage eine neue Strategie vor.“ Wenn ein Pharmaunternehmen Interesse zeigt, die entwickelte Substanz an Menschen zu testen, kann die Entwicklung weitergehen. Auch dann wird sie noch mehrere Jahre in Anspruch nehmen. Nebeneffekte, die womöglich bei den Mäusen nicht erkannt wurden, („Eine Maus kann mir halt nicht sagen, wie es ihr geht“) müssen ausgeschlossen, eine Dosierung muss gefunden werden.

Kontakt hat Serchov derzeit keinen zu einem Pharmaunternehmen. „Diese sind auch nicht verpflichtet, mich zu kontaktieren“, betont er. Seine Forschung sei leider nicht patentiert, jede Firma kann entscheiden, ob sie sie aufgreifen und imitieren will, auch ohne ihn einzubeziehen. „Ich bin nur ein Wissenschaftler, der Versuch einer Patentierung könnte sich über ein paar Jahre erstrecken. Das wäre Zeitverschwendung. Forschung muss nach vorne gehen. Andererseits muss Forschung frei sein, für jeden zugänglich und schnell zu entwickeln.“

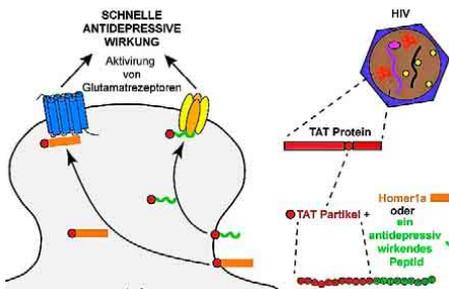
Das renommierte Fachmagazin *Neuron* hat schon über Ser-

chovs Entdeckung berichtet. Sowohl seine Idee, HIV-Partikel als Transportmittel zu nutzen, als auch der Aspekt, auf Peptide statt auf Monoamine zu setzen, stieß in Fachkreisen auf Interesse. Der 39 Jahre alte Wissenschaftler stammt aus Bulgarien, arbeitet seit neun Jahren an der Universität Freiburg. Seine Doktorarbeit über die dem Tag-Nacht-Zyklus folgende Innere

Uhr der menschlichen Zellen schrieb er an der Ruhruniversität Bochum, dann forschte er drei Jahre in Straßburg. Anfangs arbeitete er in Freiburg in der Psychiatrie, wechselte dann in die Neurochirurgie, wo er Forschungsgruppenleiter in der Abteilung für Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie ist. Finanziert werden er und eine Doktorandin von der Deutschen Forschungsge-

meinschaft. Nun spielen bei der äußerst komplexen Erkrankung Depression, die jährlich allein in Deutschland rund fünf Millionen Menschen neu betrifft, nicht nur neurobiologische Veränderungen im Gehirn eine Rolle. Eine genetische Veranlagung erhöht etwa das Risiko, beeinflussend wirken auch psychosoziale Komponenten, beispielsweise krisenhafte Ereignisse wie ein Verlust. Zur Therapie gehören dementsprechend auch Psychotherapien. Wie ordnet Serchov seine Therapie im Zusammenspiel mit anderen Maßnahmen ein, sollte ihr bei Menschen Erfolg beschieden sein? Auch hier möchte und muss der Wissenschaftler zu seinem Bedauern passen. „Ich bin ein Neurobiologe, ich schlage eine neue Pharmakotherapie vor, ich weiß nicht präzise, wie Psychotherapien wirken.“ Es ist schlicht nicht sein Fachgebiet.

Aufhorchen lässt allerdings schließlich noch, wie sein Medikament einmal verabreicht werden könnte. Nicht als Tablette, geschweige denn als oft ungeliebte Spritze. Sondern schlicht als Nasenspray. „Das wird unser nächster Schritt sein, den Einsatz des Homerin-Peptids bei Mäusen mit einem Nasenspray zu testen. Das verspricht sogar einen größeren Effekt, eine niedrigere Konzentration des Medikaments.“ Ähnlich wie bei der auch auf die Glutamat-Rezeptoren zielenden chemischen Substanz Ketamin hofft er darauf, dass die Wirkung des Nasensprays mit seinem Peptid über eine Woche anhält. Denn durch das Nasenspray kommt das Medikament direkt in den Präfrontalkortex des Gehirns, wie Tsvetan Serchov erklärt. „Und dieser ist der richtige Ort für den Einsatz gegen Depressionen.“



Schneller in die Zelle: Mit Bestandteilen des HI-Virus soll den Peptiden der Weg ins Gehirn geebnet werden. FOTO: PR

len gelangen und an spezifische Rezeptoren andocken.

HIV, da denken viele erst einmal an Aids, verbinden damit trotz der Fortschritte in der Behandlung der Krankheit Ängste. Sich Bestandteile davon spritzen lassen? Bestehen da keine Ansteckungsrisiken? „Nein“, kann Serchov beruhigen, „es handelt sich ja im Prinzip nur um Helfer des eigentlichen Virus. Helfer, die auch anderen helfen können.“ Sie bilden nur einen kleinen Teil des Virus, sie selbst haben keine toxische Wirkung. „Es gibt Proteine, die dem HI-Virus dabei helfen, sich zu bilden, es gibt Proteine, die dem Virus dabei helfen, sich zu vermehren. Und es gibt eben Proteine wie TAT, die ihm dabei helfen, in die Zellen der Menschen zu kommen.“

Nun hat das TAT-Protein bei Krebstherapien nicht funktioniert. „Das kann auch am Teil, etwa dem Molekül, liegen, das mit ihm transportiert wurde“, erläu-

Auslöser von Depressionen ausgemacht.

„Diese chemischen Moleküle sind nicht spezifisch, sie können andere Rezeptoren binden und haben daher Nebenwirkungen“, sagt Serchov. „Ich benutze keine chemischen Moleküle, sondern Peptide. Diese sind spezifischer, sie wirken innerhalb einer Zelle.“ Weil ein Peptid aus zehn bis zwölf Aminosäuren gebildet werde, besitze es die Funktion eines Codes, der verhindert, dass „ein Safe geknackt“ werde, wählt der Wissenschaftler als Vergleich. Das bewirke spezifische Wirksamkeit, verhindere Nebenwirkungen.

In einer halben bis einer Stunde lasse sich die Wirkung der Peptide schon erkennen, zumindest bei den Mäusen, an denen dies in Freiburg getestet wurde. Im Gegensatz dazu brauchen Patienten bei den marktüblichen, auf die Neurotransmitter wirkenden Medikamenten laut Ser-



„Ich mache nur Grundlagenforschung, ich zeige einen Mechanismus auf und schlage eine Strategie vor.“

Tsvetan Serchov

Kinder, Kinder, Kinder...

Die neuen Herbst-Schuhe sind da!

kompetente & freundliche Fach-Beratung

Topaktuelle Modelle von Größe 18-42

Durchgehend geöffnet!

Schuhe – die Ihnen passen.

WÜRTEMBERGER

Bad Krozingen, Basler Straße 42