



# Zelluläre Diagnostik und molekulare Therapie von Erkrankungen und Funktionsstörungen des Gehirns

Dr. U. Kübler, J. Kübler, Dr. J. Schnepel  
Brain Tumor 2015, Berlin

Gliazellen erfüllen eine Vielzahl von Funktionen im zentralen Nervensystem. Sie sind u. a. verantwortlich für Entwicklung, Struktur, Homöostase oder synaptische Signal-Regulation. Die diagnostische Gliapherese (EP1486787B1) ermöglicht es in der Blutbahn zirkulierende, aus dem Gehirn in diese emittierte Gliazellen zu isolieren, zu quantifizieren und molekular zu charakterisieren. Überraschenderweise ist dies nicht nur bei malignen Erkrankungen möglich, sondern auch bei Multisystem-Atrophien, M. Alzheimer und bisher unverstandenen Erkrankungen der Glia. Auf diese Weise kann die Pathophysiologie von Erkrankungen der Glia zum ersten Mal biopsiefrei in vitro untersucht werden. Damit sind targetspezifische, diagnostische und therapeutische Maßnahmen möglich geworden.<sup>[1,2]</sup>

## Einleitung

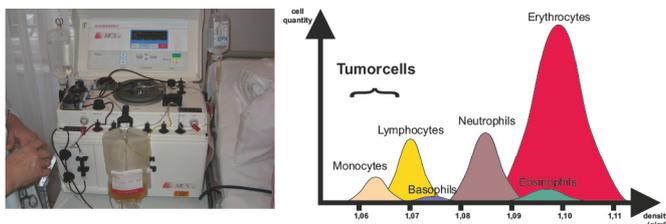
Gliazellen sind die Immunzellen des Zentralen Nervensystems (ZNS). Sie kommunizieren als Sensoren mit den Neuronen und der Umwelt und reagieren auf endogene und exogene Transkriptionsfaktoren, beispielsweise auf PDGF aus Thrombozyten.

Mit Hilfe der diagnostischen Apherese (= Gliapherese) kann der Einfluß solcher Wirkstoffe sowie weiterer Medikamente auf die Zahl und das molekulare Expressionsprofil von Gliazellen, die in der Blutbahn zirkulieren, untersucht werden.

Auf diese Weise lassen sich Erkrankungen und Funktionsstörungen des Gehirns molekular entschlüsseln und ein Ansprechen auf die Therapie ohne Nebenwirkungen bei Patienten untersuchen.<sup>[1-4]</sup>

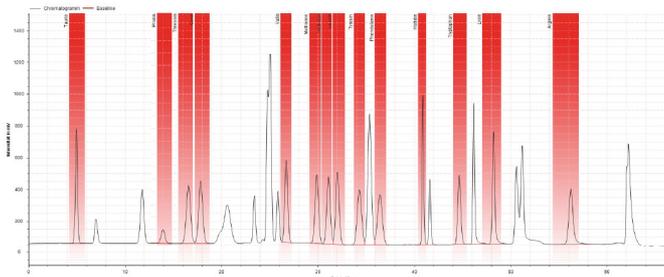
## Gliapherese

Die Diagnostische Apherese (Gliapherese) ermöglicht die biopsiefreie und quantitative Gewinnung von GFAP exprimierenden Zellen aus der Blutbahn. Zusätzlich werden molekular-pathologische Biomarker wie c-Met, Oct-3/4, EGFR, erb/B2, erb/B3, myc, ras, p53m, MDR, CD44v5/v6, VEGF, Akt/mTOR, IDO, Survivin und Urokinase detektiert, welche Hinweise auf Metastasen-initiiierende Tumor-Stammzellen (metastasis initiating Cancer Stem Cells (MICs)) geben können.<sup>[2]</sup>



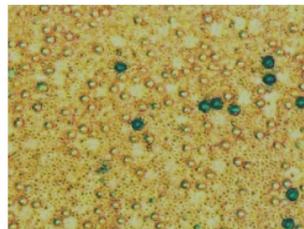
## GFAP und Aminosäuren

Neurotransmitter und Intermediärfilamente wie das GFAP werden von Gliazellen aus essentiellen Aminosäuren hergestellt. Bei Störungen des Immunsystems, beispielsweise Attacken aggressiver Lymphozyten auf die Gliazellen, kommt es zu einer Störung der Zwiesprache zwischen den Gliazellen und den Neuronen. Das hat Auswirkungen auf das dopaminerge, serotonerge, gabaminerge und glutaminerge System der Neuro- und Glia-Transmitter, z.B. bei einem Burn-Out. Symptomatisch sind in solchen Fällen Defizite bestimmter neurotroper Aminosäuren, wie Lysin oder Prolin.<sup>[5]</sup>

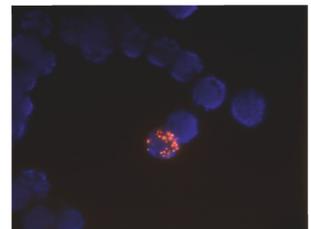


## Detektion

Ein speziell entwickelter ELISA-Test (enzyme-linked immunosorbent assay) sowie die Anwendung der FISH-Analytik (fluorescence in situ hybridisation) erlaubt den Einzelzell-Nachweis und somit eine Quantifizierung. Durch die Bestimmung molekularer Biomarker wird ein Expressionsprofil der zirkulierenden Zellen erstellt.<sup>[2]</sup>



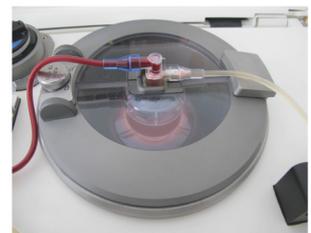
GFAP positive Zellen



MET-Genamplifikation

## Therapeutische Konsequenzen

Beeinflussung der GFAP-Synthese durch die Aminosäuren Lysin und Prolin sowie durch GDF (growth differentiation factor), welches homolog aus apheretisch gewonnenen autologen Thrombozyten isoliert werden kann.<sup>[3,4,6,7]</sup>



## Literatur

- <sup>[1]</sup>Glial Physiology and Pathophysiology, Verkhratsky, A. and Butt, A., 2013, Wiley-Blackwell, 4.6 Functions of Astroglia, 175-179.
- <sup>[2]</sup>Process for the *in vitro* diagnosis of a glioma or an astrocytoma and a pharmaceutical mixture for the treatment, Kübler, U., 2011, Eur. Patent EP1486787B1.
- <sup>[3]</sup>Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors, Katsimpardi, L. *et al.*, Science 2014, 344 (6184), 630-634.
- <sup>[4]</sup>Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice, Villeda, S. A. *et al.*, Nature Medicine 2014, 20 (6), 659-663.
- <sup>[5]</sup>Genetic disorders affecting astrocytes, Messing, A. and Brenner, M. in Neuroglia, Third Edition by Kettenmann, H. and Ransom B.R., 2013, 884-895.
- <sup>[6]</sup>Gap junctions and hemichannels, Ransom, B.R. and Giaume, C. in Neuroglia, Third Edition by Kettenmann, H. and Ransom B.R., 2013, 292-305.
- <sup>[7]</sup>Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions, Giaume, C. *et al.*, Nat. Rev. Neuroscience 2010, 11, 87-99.