

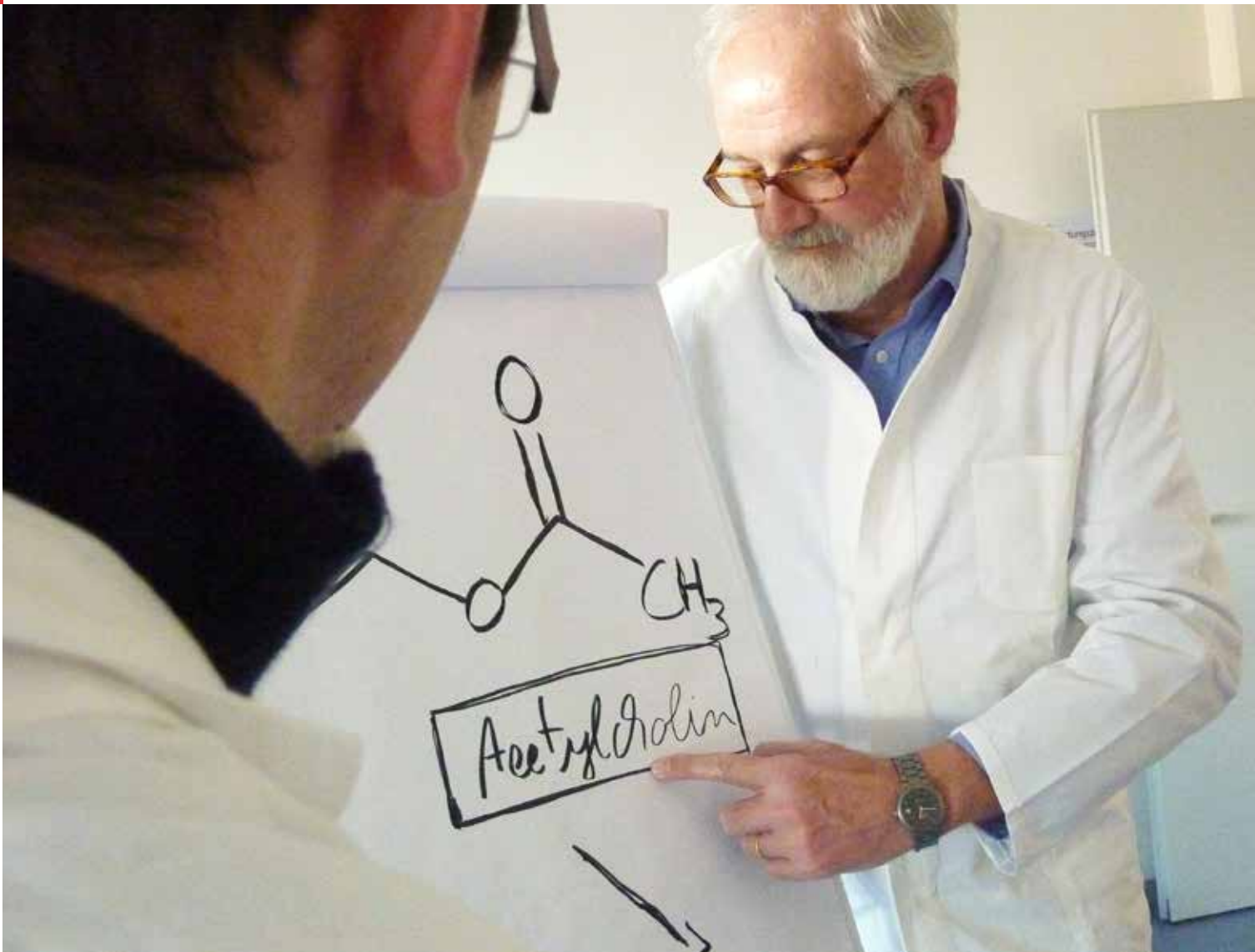


Non-
Neuronale
Cholinerge
Systeme



LOEWE

ABSCHLUSSBERICHT



LOEWE-Schwerpunkt
NNCS – Non-neuronale cholinerge Systeme

Inhalt

- 2 Statement des Koordinators
- 3 Projektinhalte
- 3 Wissenschaftlich-technische Ausgangslage
- 3 Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen
- 5 Erreichte Strukturentwicklung
- 5 Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld
- 6 Wichtigste Meilensteine des Projekts
- 7 Zahlen und Fakten
- 8 Weitere Informationsmöglichkeiten
- 9 Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und Forschungsinstitute
- 11 Impressum

Die Forschung zum körpereigenen Überträgerstoff Acetylcholin außerhalb des Nervensystems widmet sich grundlegenden Mechanismen der Aufrechterhaltung der Körperbarriere und -integrität sowie Erkrankungen mehrerer Organsysteme, beispielsweise von der Haut (Neurodermitis) über die Transplantatabstoßung bis zur häufig tödlich endenden Sepsis. Aufgrund dieser fundamentalen Bedeutung ist es ein global beachtetes Gebiet, zu dem eigenständige internationale Kongresse abgehalten werden. Mit dem LOEWE-Schwerpunkt „Non-neuronale cholinerge Systeme“ wurde weltweit der erste Forschungsverbund zu dieser Thematik eingerichtet, mit dem übergeordneten wissenschaftlichen Ziel, ein vertieftes Grundlagenverständnis dieser Vorgänge zu gewinnen und darüber verbesserte therapeutische Strategien zu ermöglichen und auch konkret zu testen. Der Schwerpunkt unter Federführung der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Beteiligung der Philipps-Universität Marburg und der Goethe-Universität Frankfurt konnte sich in kurzer Zeit unstrittig als international führendes Zentrum etablieren. Im Sommer 2014 richtete er das 4. *International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine* aus, zu dem Teilnehmer aus sechs Kontinenten nach Gießen kamen.



Neben der erfolgreichen inhaltlichen Projektarbeit, die den Gutachterempfehlungen entsprechend modulartig nach weiterer Drittmittelinwerbung in Großverbänden wie dem Transregio-SFB 84 „Innate Immunity of the Lung“ und dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung fortgeführt wird, wurde ein speziell auf die Förderung des medizinischen wissenschaftlichen Nachwuchses noch in der Studienphase ausgerichtetes Förderprogramm etabliert. Die hohe Qualität und Konkurrenzfähigkeit dieser in bisherigen Förderformaten kaum berücksichtigten Gruppe erwies sich durch nationale und internationale Auszeichnungen von vier Stipendiaten dieses Programms. Eine Verstetigung dieses im Portfolio der üblichen überregionalen Forschungsförderungsorganisationen bisher nicht enthaltenen Programms ist beantragt.

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'W. Kummer'.

Prof. Dr. Wolfgang Kummer,
Koordinator des LOEWE-Schwerpunkts NNCS
Justus-Liebig-Universität Gießen

Projekthalte

Wissenschaftlich-technische Ausgangslage

Acetylcholin (ACh) ist nicht nur das Schulbeispiel eines Überträgerstoffs im Nervensystem, sondern als altes Signalmolekül bereits in Bakterien, Einzellern, Pflanzen und vielen Säugerzellen außerhalb des Nervensystems, insbesondere an Körperoberflächen und im Abwehrsystem, vorhanden („non-neuronales cholinerges System“). Dort steuert es grundlegende Mechanismen der Aufrechterhaltung der Körperbarriere und -integrität, die bislang nur fragmentarisch verstanden sind. Störungen des Systems führen zu Erkrankungen mehrerer Organsysteme, beispielsweise von der Haut (Neurodermitis) über die Transplantatabstoßung bis zur häufig tödlich endenden Sepsis. Das übergeordnete wissenschaftliche Ziel des Schwerpunkts ist, ein vertieftes Grundlagenverständnis dieser Vorgänge zu gewinnen und darüber verbesserte therapeutische Strategien zu ermöglichen und auch konkret zu testen.

Teilbereich A: „Molekulare Komponenten und intra- sowie interzelluläre Signalwege“ verfolgt dabei das Ziel, neue Wirkstoffe zu isolieren, die Wirkungswege innerhalb von Zellen zu analysieren und innerhalb eines Organverbands diejenigen Partner zu identifizieren, die mittels dieses Systems miteinander kommunizieren. Unter Nutzung des verbesserten Grundlagenverständnisses verfolgt Teilbereich B: „Pathophysiologie und therapeutische Ansätze“ das Ziel, systemische und organbezogene (Haut, Gelenke, Nierentransplantat) krankhafte Veränderungen dieses Signalsystems zu erfassen und auf ihre Bedeutung für den Krankheitsverlauf und damit ihre therapeutische Nutzbarkeit zu prüfen.

Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen

Neue molekulare Komponenten und Wirkstoffe

Besondere Veränderungen von Eiweißen, sogenannte Phosphorylcholinmodifikationen, waren zuvor nur in niederen Tieren, insbesondere Parasiten (Helminthen) bekannt. Dort dämpfen sie das Immunsystem

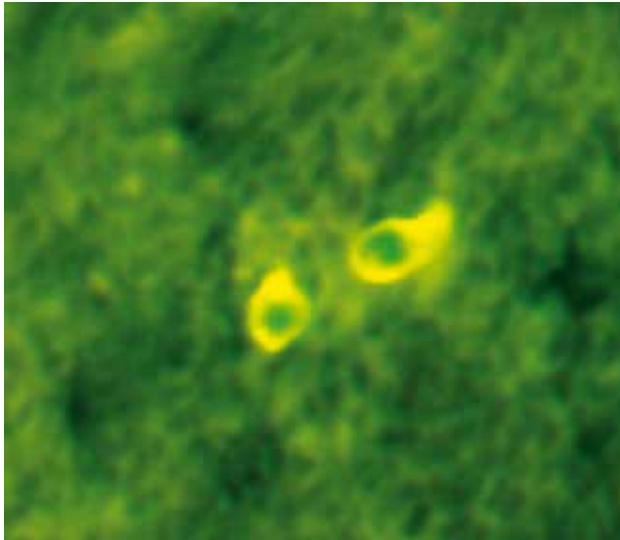
des Wirts. Es wurden weitere solche Moleküle nicht nur aus Parasiten identifiziert, sondern auch beim Säuger einschließlich des Menschen phosphorylcholinmodifizierte Eiweiße gefunden und ihre Wirkungsweise entschlüsselt. Sie entfalten an den Zellen des Körpers ihre Wirkung über eine bestimmte Untergruppe der nikotinischen ACh-Rezeptoren. Die Anzahl der körpereigenen Wirkstoffe, die über diese Rezeptorklasse Zellfunktionen steuert, ist daher deutlich größer als bisher angenommen. Dies ermöglicht künftig ein viel differenzierteres pharmakologisches Eingreifen in die damit verbundenen Regelabläufe und ihre krankheitsbezogenen Störungen.

Intrazelluläre Signalwege

Im Nervensystem wird das Signalmolekül ACh zunächst in hoher Konzentration in den Nervenendigungen innerhalb von Vesikeln gespeichert, dann auf einen Reiz hin schlagartig freigesetzt und entfaltet an der Zielzelle eine schnell eintretende Wirkung. Außerhalb des Nervensystems erfolgt dies zumeist langsamer und in niedrigeren Konzentrationen über wenig bekannte Mechanismen. Im Projektverlauf konnte gezeigt werden, dass die die Körperoberfläche bedeckenden Zellen (Epithelzellen) ACh direkt aus dem Zellplasma über bestimmte Transporterproteine in der Zellmembran freisetzt und dieses ACh dann auf der Oberfläche zu finden ist und den Ionen-transport der Zellen steuert. Dies wird im Dickdarm durch Propionsäure, ein Produkt der physiologischer Weise in diesem Darmabschnitt vorkommenden Bakterien, stimuliert, so dass ACh als wichtiger Botenstoff in der Kommunikation zwischen dem Mikrobiom des Darms und dem Körper identifiziert wurde. In den Epithelzellen der Haut wirkt das freigesetzte ACh auch wieder auf die Zellen selbst. Hier wurde ein neuer molekularer Signalweg aufgedeckt, wie Krebszellen durch diese autokrine Wirkung zu weiterem Wachstum angeregt werden.

Wächterzellen der Schleimhäute

Es wurde eine neue Zelle im Körper entdeckt. Die so genannte „Bürstenzelle“ der Harnröhre arbeitet wie die Geschmackszellen auf der Zunge, um „bitter“ und „umami“ wahrzunehmen. In der Harnröhre und auf anderen Schleimhautoberflächen ist dies ein Zeichen für die Besiedlung mit Bakterien. Tatsächlich



Mikroskopisches Bild einer neu entdeckten Zellart im Thymus, einem zentralen Organ der Abwehr. Diese Zellen schmecken Bittersubstanzen, darunter bakterielle Produkte, auf die gleiche Art, wie dies in der Zunge geschieht.



In der sogenannten Ussing-Kammer werden Transportvorgänge an der Atemwegsschleimhaut untersucht.

reagiert diese Zelle auf das bei Harnwegsinfekten am häufigsten vorkommenden Bakterium, uropathogene *Escherichia coli*, und setzt bei Stimulation ACh frei, welches auf benachbarte Zellen wirkt. Auch im Magen-Darm-Trakt wurden solche Zellen identifiziert. Es konnte gesichert werden, dass die in der Harnröhre neu gefundene Zelle durch die ACh-Freisetzung sensorische Nervenfasern erregt und damit einen Reflex zur Blasenentleerung einleitet. Dies ist eine einfache Form der Abwehrreaktionen, da so der in der Harnröhre „geschmeckte“, potenziell schädliche Inhalt ausgespült wird. Gleichzeitig besteht die Gefahr, dass es bei einer überschießenden Reaktion zu einer übermäßigen Aktivität der Harnblase kommt. Das Syndrom der überaktiven Blase geht mit einer schweren Belastung der Betroffenen einher und betrifft 10 – 12 % der Bevölkerung. Es wurden im Projekt zwei Rezeptoren für ACh identifiziert, die eine SchwellenwertEinstellung dieses Reflexes regeln und damit potenziell pharmakologische Bedeutung in diesem Krankheitsgeschehen haben.

Zentrale Immunität

Im Thymus, einem zentralen Organ der Abwehr, wurde ebenfalls ein neuer Zelltyp entdeckt, der den zuvor in den Schleimhäuten identifizierten „Wächterzellen“ ähnelt und ACh als Signalstoff innerhalb des Thymus benutzt. Zudem konnte gezeigt werden, dass der muskarinische ACh-Rezeptor M1 bei der zytotoxischen Funktion von T-Lymphozyten eine wichtige Rolle spielt.

Peripheres Immunsystem und organbezogene Erkrankungen

Im Transfer der im Grundlagenbereich A identifizierten phosphorylcholinmodifizierten Eiweiße wurde ihre Wirkung im Immunsystem getestet. Dabei wurde gezeigt, dass sie die Freisetzung entzündungsfördernder Substanzen aus im Blut zirkulierenden Zellen des Abwehrsystems unterdrücken, und die zugrunde liegenden molekularen Wege entschlüsselt. Diese Arbeiten decken einen grundlegend neuen Mechanismus der Regulation von Entzündungsvorgängen auf, der potenziell therapeutisch nutzbar ist. Die Charakterisierung dieser neuen Signalmechanismen mit potenziell pharmakologischer Relevanz wurde so weit vorangetrieben, dass ein Patent angemeldet werden konnte.

Im Rahmen organbezogener Erkrankungen konnten Erkenntnisse über die Mitbeteiligung cholinergischer Signalwege bei der Abstoßungsreaktion von Nierentransplantaten im Tierexperiment, aber auch direkt beim Menschen bei Störungen des Knochenstoffwechsels und bei der Neurodermitis gewonnen werden. Die Hautentzündung bei Neurodermitis wird durch psychoemotionalen Stress verstärkt. Es wurde nun gezeigt, dass Stress in betroffenen Hautarealen die Expression nikotinischer ACh-Rezeptoren und körpereigener Bindungsproteine an diesen Rezeptoren beeinflusst.

Erreichte Strukturentwicklung

Es wurde ein neues Format zur koordinierten wissenschaftlichen Förderung von Studierenden der Medizin durch forschungsprojektbezogene Kurzzeitstipendien implementiert und von den Gutachtern bei der Ergebnisevaluation gewürdigt. Dieses besondere Förderformat eines Prägraduiertenkollegs ist derzeit nicht im Portfolio der DFG enthalten. Der Vorstand der von Behring-Röntgen-Stiftung hat die Bedeutung dieses Formats anerkannt und sich grundsätzlich bereit erklärt, einen diesbezüglichen Antrag entgegenzunehmen. Dieser Antrag ist auf dem vorgesehenen Verfahrensweg den Dekanaten der medizinischen Fachbereiche in Gießen und Marburg vorgelegt worden.

Der Empfehlung der Gutachter bei der Ergebnisevaluierung folgend, wurden die als sehr förderungswürdig erachteten Projekte modularartig an andere, bereits bestehende Forschungsverbände angegliedert. Dies wurde erfolgreich im SFB-TR84 Innate immunity of the lung und im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), das vom UGMLC (Universities of Giessen and Marburg Lung Center) koordiniert wird, umgesetzt.

Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld

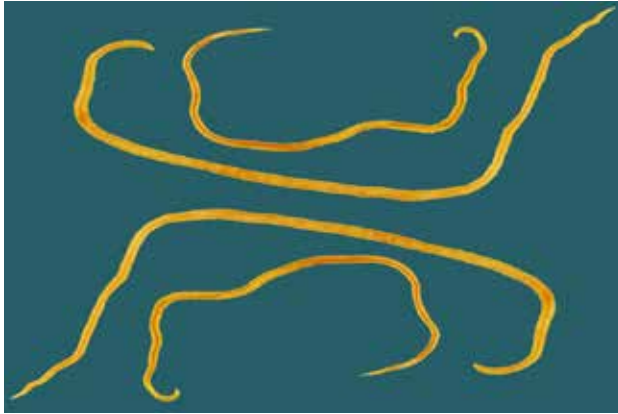
Bis jetzt hat sich auch international an keinem anderen Standort ein diesem Themenfeld gewidmeter Forschungsverbund entwickelt und es bestehen auch keine diesbezüglichen überregionalen Verbundaktivitäten. Die strukturiert-kooperative Bearbeitung dieser Thematik stellt daher ein absolutes Alleinstellungsmerkmal des LOEWE-Schwerpunkts NNCS dar, der als solcher in der Fachwelt international als führend anerkannt wird.

Diese Führungsrolle dokumentiert sich in der Vergabe themenbezogener internationaler Kongresse nach Gießen. Im Juli 2013 fand in Gießen der 8. Kongress der International Society for Autonomic Neurosciences (310 Teilnehmer aus 28 Ländern/

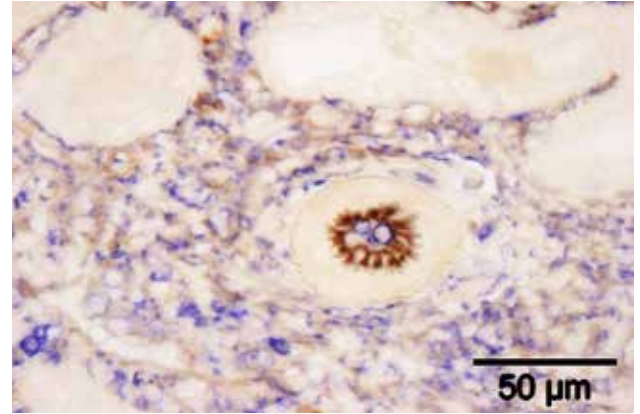
5 Kontinenten) statt. Die vorangehenden Austragungsorte dieses im Zweijahresrhythmus ausgerichteten Treffens waren Kyoto, Japan (2007), Sydney, Australien (2009) und Buzios/Rio de Janeiro, Brasilien (2011); das vom LOEWE-Schwerpunkt organisierte Treffen war das dritte in Europa und das erste in Deutschland. Die Zusammenfassungen aller Beiträge wurden in einer Sonderausgabe der international referierten Zeitschrift *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical* (Gastherausgeber: W. Kummer) veröffentlicht. Der LOEWE-Schwerpunkt wurde hierbei im Titel des Sonderbands hervorgehoben und somit international sichtbar. Im August 2014 richtete der Schwerpunkt in Gießen die unstrittig wichtigste internationale Tagung zum Thema NNCS aus, das 4th International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine (116 Teilnehmer aus 16 Ländern/6 Kontinenten). Beiträge zu diesem Symposium wurden nach üblichem Peer-Review-Verfahren mit internationaler Begutachtung in einer Ausgabe der international anerkannten Zeitschrift *International Immunopharmacology* veröffentlicht, der Koordinator des Schwerpunkts und Mitglieder des Internationalen Beirats waren Gastherausgeber und verfassten das Editorial. Auch hier wurde der LOEWE-Schwerpunkt hervorgehoben und seine internationale Sichtbarkeit gestärkt.

Die internationale Anerkennung zeigt sich weiterhin in der Vergabe von 16 nationalen und internationalen Auszeichnungen für aus dem Schwerpunkt hervorgegangene Arbeiten und zahlreichen Einladungen zu Seminaren, Kongresshauptreferaten und öffentlichen Vorträgen, darunter Einladungen des Koordinators an die Russische Akademie der Wissenschaften nach Moskau und St. Petersburg sowie nach Big Island, Hawaii (USA), Cancun (Mexiko), Groningen (Niederlande) und Strasbourg (Frankreich).

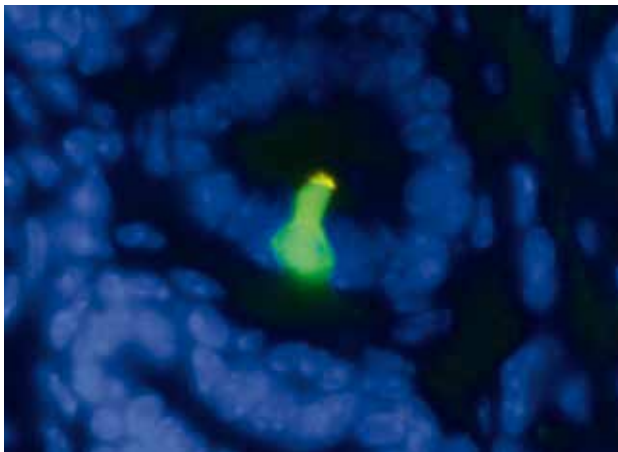
Wichtigste Meilensteine des Projekts



Parasitierende Würmer stellen „cholinerg“ (Phosphorylcholin) modifizierte Proteine her, die das Immunsystem des Wirts dämpfen. Im LOEWE-Schwerpunkt wurden solche Moleküle auch im Säuger einschließlich des Menschen identifiziert.



Die neu gefundenen phosphorylcholin-modifizierten Substanzen dämpfen die Entzündungsreaktion in Abwehrzellen des Blutes und stellen somit eine potenzielle neue Therapieoption dar. Im Bild sind solche Abwehrzellen (Monozyten und Makrophagen, blau) bei der Abstoßung einer transplantierten Niere zu sehen.



In verschiedenen Organen, wie hier in der Harnröhre, aber auch in der Ohrtrompete, Bindehaut des Auges und dem Thymus, wurde ein bislang unbekannter Zelltyp entdeckt, der wie die Geschmackszellen der Zunge funktioniert und so gefährliche Substanzen einschließlich Bakterien wahrnehmen kann. Über die Freisetzung von Acetylcholin leitet diese Zelle dann Schutzreflexe ein.



Es wurde ein neues Format zur koordinierten wissenschaftlichen Förderung von Studierenden der Medizin durch forschungsprojektbezogene Kurzzeitstipendien implementiert. Diese Stipendiaten wurden auf nationalen und internationalen Kongressen für ihre Arbeiten ausgezeichnet, so hier cand. med. Katharina Filipski auf dem Kongress der EAU (Europäische Urologenvereinigung) in Mailand, 2013, mit mehr als 10.000 Teilnehmern.



Der Schwerpunkt konnte international die führende Rolle im Themengebiet einnehmen und richtete in Gießen im Sommer 2014 die zentrale wissenschaftliche Tagung zu dieser Thematik, das 4th International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine, mit Teilnehmern aus 16 Ländern von 6 Kontinenten aus.

Zahlen und Fakten

Förderzeitraum	01.01.2012 – 31.12.2015	Bemerkungen
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte LOEWE-Mittel	4.050.300 Euro	
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte Drittmittel	1.543.744 Euro	
eingeworbene Drittmittel	2.432.954 Euro	bis 2018
Anzahl der beteiligten Personen	ProfessorInnen: 9 wiss. MitarbeiterInnen: 29 techn.-admin. MitarbeiterInnen: 19 stud. StipendiatInnen: 18	
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums abgeschlossenen Promotionen	16	
Anzahl an Veröffentlichungen in Fachzeitschriften innerhalb des Förderzeitraums	64	
Anzahl an Konferenzbeiträgen innerhalb des Förderzeitraums	138	
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums zugeteilten Patenten	–	

Weitere Informationsmöglichkeiten

- <http://www.uni-giessen.de/fbz/fb11/institute/anatomie/assoz/loewe>
Homepage des LOEWE-Schwerpunkts NNCS
- <http://www.proloewe.de/de/loewe-vorhaben/vorhaben/nncs.html>
Darstellung des Schwerpunkts bei ProLOEWE
- <http://www.forschungsallianz-gi-mr.de/projekte/loewesp/nncs>
Darstellung des Schwerpunkts im Rahmen der Forschungsallianz Gießen-Marburg
- <https://www.uni-giessen.de/ueber-uns/pressestelle/pm/pm89-14>
Pressemitteilung der JLU Gießen zur Entdeckung der Wächterzelle in der Harnröhre
- <http://www.medizin.at/magazin/pressemeldungen/harnwegsinfektion-zelle-harnroehre-schmeckt-gefahr/>
Bericht in einem österreichischen Online-Medizinportal über den Schwerpunkt und die Entdeckung der Wächterzelle in der Harnröhre
- https://www.youtube.com/watch?v=IB6jHN3P_3o
Science Slam Darmstadt 2012, Beitrag des LOEWE-Schwerpunkts NNCS,
„Will ich wirklich wissen, wie mein Urin schmeckt“. W. Kummer
- http://www.deutschlandfunk.de/geschmackssinn-harnroehrenzellen-schmecken.676.de.html?dram:article_id=290961
Interview des Koordinators (W. Kummer) im Deutschlandfunk
- <http://www.uni-giessen.de/fbz/fb11/institute/anatomie/assoz/loewe/4thsymposium>
Homepage des 3. Meilensteinsymposiums des Schwerpunkts, gleichzeitig 4th International Symposium on Non-neuronal Acetylcholine

Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und Forschungsinstitute

Justus-Liebig-Universität Gießen

<http://www.uni-giessen.de/index.html>

Die JLU versteht sich als eine differenzierte Volluniversität. Sie verfügt über ein breites Fächerspektrum, das in elf Fachbereichen organisiert ist und die Rechts- und Wirtschaftswissenschaften, die Sozial-, Geistes- und Kulturwissenschaften, die Psychologie und Sportwissenschaft, die Natur- und Lebenswissenschaften sowie die Veterinär- und Humanmedizin umfasst. Seit vielen Jahren entwickelt sie auf dieser breiten Grundlage sehr erfolgreich ihre beiden Profildomänen Kulturwissenschaften und Lebenswissenschaften. In beiden Profildomänen konnte die JLU bereits seit den 1990er Jahren durch zahlreiche Verbundprojekte – u. a. Sonderforschungsbereiche, Forschergruppen und Graduiertenkollegs – die Grundlagen für ihre erfolgreichen Antragsstellungen in beiden Programmphasen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder schaffen.

JUSTUS-LIEBIG-



UNIVERSITÄT
GIESSEN

Philipps-Universität Marburg

<http://www.uni-marburg.de/>

Die Philipps-Universität versteht sich als klassische Volluniversität mit breitem Fächerspektrum. Auf Basis hervorragender Leistungen in den Einzelwissenschaften, die in 16 Fachbereichen organisiert sind, hat sie zur Bündelung ihrer Aktivitäten die interdisziplinären Profildomänen „Sicherheit, Ordnung und Konflikt“, „Sprachdynamik“, „Biolwissenschaften und Medizin“, „Kognitive und angewandte Neurowissenschaften“ sowie „Physik und Chemie von (Halbleiter)Grenzflächen“ aufgebaut und die Anzahl ihrer Verbundforschungsprojekte in den letzten Jahren ausgeweitet. Inzwischen sind nahezu alle großen Wissenschaftsbereiche der Philipps-Universität – von den Sozialwissenschaften bis zur Medizin – in Forschungsnetzwerke eingebunden, die DFG-Sonderforschungsbereiche, Forschergruppen, Graduiertenkollegs, Förderungen im LOEWE-Programm und 8. Rahmenprogramm der EU sowie Akademienvorhaben u. a. umfassen und von im Rahmen der Personalförderung mit Preisen ausgezeichnete Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (Leibniz, ERC Grants) einschließen.

Philipps



Universität
Marburg

Goethe-Universität Frankfurt am Main

<http://www.uni-frankfurt.de>

Die Goethe-Universität ist eine forschungsstarke Hochschule in der europäischen Finanzmetropole Frankfurt. 1914 gegründet mit rein privaten Mitteln von freiheitlich orientierten Frankfurter Bürgerinnen und Bürgern, fühlt sie sich als Bürgeruniversität bis heute dem Motto „Wissenschaft für die Gesellschaft“ in Forschung und Lehre verpflichtet. Viele der Frauen und Männer der ersten Stunde waren jüdische Stifter. Am 1. Januar 2008 gewann die Goethe-Universität mit der Rückkehr zu ihren historischen Wurzeln als Stiftungsuniversität ein einzigartiges Maß an Eigenständigkeit. Heute ist sie eine der zehn drittmittelstärksten und drei größten Universitäten Deutschlands mit drei Exzellenzclustern in Medizin, Lebenswissenschaften sowie Geisteswissenschaften.



HESSEN



Das Forschungsförderungsprogramm LOEWE ist eine Förderinitiative des Hessischen Ministeriums für Wissenschaft und Kunst.

Impressum

Herausgeber:

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst
Rheinstraße 23 – 25
65185 Wiesbaden

Inhalt:

LOEWE-Schwerpunkt NNCS –
Non-neuronale cholinerge Systeme

Redaktion:

LOEWE-Geschäftsstelle im
Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Layout:

Christiane Freitag, Idstein

Fotos:

LOEWE-Schwerpunkt NNCS –
Non-neuronale cholinerge Systeme
Titel und S. 4 Abb. 2: © Dr. Martin Fronius; S. 6 Abb. 1: © Prof. Dr. Günter Lochnit;
S. 6 Abb. 2: © Prof. Dr. Veronika Grau