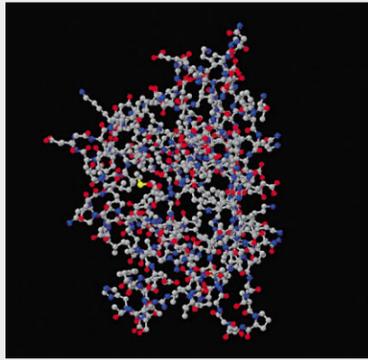
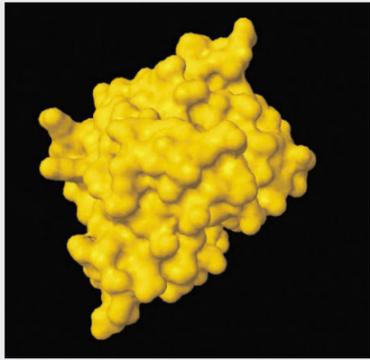


IM BLICKPUNKT



Birkenpollen-Allergen

(schematische Darstellungen)

- Links im Bild: die Oberfläche des Moleküls
- Mitte: die einzelnen Atome des Moleküls
- Rechts: der sogenannte „Molekül-Knäuel“



Algorithmen gegen Allergene

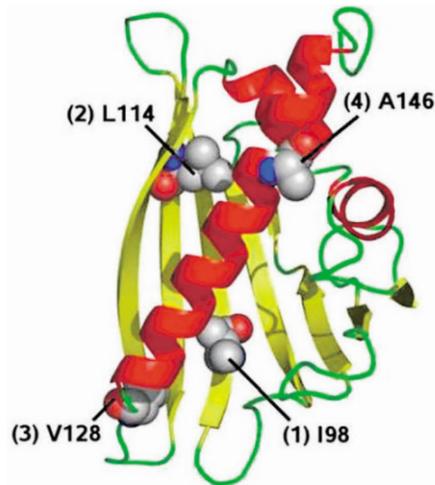
Weltweit leiden mindestens 700 Millionen Menschen an Allergien – Pollen sind dabei die Allergieauslöser Nummer eins. 400 Millionen haben Heuschnupfen, 300 Millionen leiden an allergischem Asthma. Wie überall leben auch in Österreich die 1,6 Millionen Allergiker eher in der Stadt als in einer ländlichen Region und auch hierzulande leiden immer mehr Kinder an Allergien – Tendenz stark steigend. Es ist eine übermäßig heftige Immunreaktion des Körpers, die Symptome wie Schnupfen, Augenrinnen und Hautrötungen auf normalerweise harmlose Stoffe hervorruft.

Biochemiker, Biologen, Immunologen und Mediziner arbeiten intensiv daran, neue Therapie- und Diagnoseformen zur Bekämpfung von Allergien zu finden; vor allem gilt es, die herkömmliche spezifische Immuntherapie („Allergie-Impfung“) als bisher einzige ursächlich wirksame Therapie zu verbessern. Dabei kommen Allergenextrakte zum Einsatz, ein Stoffgemisch aus einer Vielzahl unterschiedlicher Moleküle und Proteine in schlecht definierter Menge und Komposition. Die Therapie dauert lang, und weil bei den meisten Patienten das Immunsystem nach ein paar Jahren wieder in das alte Muster zurückfällt, muss sie wiederholt werden. „Man schlägt eigentlich mit einer großen therapeutischen Keule zu. Nebenwirkungen bis hin zum Kreislaufversagen, dem gefürchteten anaphylaktischen Schock, sind nicht ausgeschlossen“, sagt Arnulf Hartl, Immunologe an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität. Gemeinsam mit Wissenschaftlern der Universität Salzburg, vor allem mit den Forschergruppen um den Biochemiker Josef Thalhamer, ist er seit Jahren neuen Allergie-Impfstoffen auf der Spur.

„Künstliche Hypoallergene“

Die Zukunft gehört gentechnisch hergestellten sogenannten „rekombinanten Allergenen“, davon sind Allergologen und Impfpertur überzeugt. Mit ihrer Hilfe kann die Diagnose und die Behandlung zielgerichtet, wesentlich effizienter und sicherer durchgeführt werden. Die meisten allergieauslösenden Substanzen sind bereits sehr gut charakterisiert, darunter auch jene der wichtigen Birken- und Gräserpollen. Wissenschaftler konnten so ein großes therapeutisches Allergenrepertoire erstellen. Mittels gentechnologischer Methoden wird nun im Labor aus den Allergenquellen die DNA isoliert und in das Erbgut eines anderen Organismus, beispielsweise eines Bakteriums, integriert. Aufgrund der Information produzieren die so genetisch veränderten Bakterien das rekombinante Protein. Den natürlichen Bauplänen nachgebildet, zeichnen sich diese „künstlichen“ Allergene durch besondere Reinheit aus und die exakt definierten Moleküle sind jederzeit reproduzierbar. Die Produktion großer Mengen der benötigten Proteine wird griffig als „Molecular Farming“ bezeichnet – sie soll die spätere klinische Anwendung so preiswert wie möglich machen.

Eine Weiterentwicklung der rekombinanten Allergene, an der Wissenschaftler der Universitäten Wien und Salzburg führend beteiligt sind, sind „Hypoallergene“ – noch sicherer, noch gezielter einsetzbar. „Wir sind dabei ganz auf die allergieauslösenden Moleküle selbst konzentriert“, erklärt Josef Thal-



Salzburger Wissenschaftlern von der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität und der Universität Salzburg gelingt es seit Kurzem gemeinsam, mittels einer computergestützten Methode Allergene zu „entschärfen“. Das Ziel ist ein besserer Allergie-Impfstoff.

ILSE SPADLINEK



Universitätsdozent Arnulf Hartl und Universitätsprofessor Josef Thalhamer auf der Spur des Impfstoffs: Oberhalb im Bild die schematische Darstellung eines „entschärften“ rekombinanten Allergens.

hamer. „Es geht darum, die Struktur jedes einzelnen allergieauslösenden Moleküls so zu verändern, dass es seine Aggressivität als Allergen verliert, jedoch von bestimmten Körperzellen immer noch als solches erkannt und abgewehrt wird. Unser Immunsystem hat ja verschiedene Abwehrmechanismen zur Verfügung und ist nicht ‚nur‘ auf Antikörper angewiesen. Dazu bedarf es auch einer genauen Aufschlüsselung der Diagnose. Wir müssen also herausfinden, wogegen der Patient tatsächlich allergisch ist, nicht pauschal gegen Birke oder Gras, sondern gegen welches spezielle Molekül. Die Patienten sollen ausschließlich mit dem allergieauslösenden Molekül behandelt werden, dann kommt es zu keiner Überreaktion und die Wirkung als

schützender Impfstoff wird dennoch aufgebaut und bleibt erhalten.“

Die Herstellung solcher hypoallergenen Derivate ist allerdings ein in höchstem Maß individueller Vorgang, eine äußerst zeitaufwendige, labor- und kostenintensive Tätigkeit. Und genau hier ist nun den Forscherteams um Josef Thalhamer und Arnulf Hartl ein großer Erfolg gelungen. „Die Entschärfung der Moleküle ist das Problem, also jedes einzelne Molekül in seiner Struktur so zu verändern, dass es seine allergenen Eigenschaften verliert. Das ‚in eigener Hirnarbeit‘ zu ertüfeln, die Punkte zu suchen, vielleicht einen Glückstreffer zu landen und dann noch jeden Treffer zu testen, ob das Molekül noch gefährlich oder schon ungefährlich ist, dazu

braucht es Zeit, Zeit und nochmals Zeit“, sagt Thalhamer.

Arnulf Hartl hatte die Idee, die milliardenfachen Mutationsereignisse rechnerisch am Computer durchzuführen. Mit dem Bioinformatiker Peter Lackner entwickelten die beiden Wissenschaftler eine computergestützte, rechnerbasierte Methode, mit der „sicher, sauber und schnell in Stunden möglich ist, wozu die Natur Jahrmillionen braucht“, bringt es Josef Thalhamer auf den Punkt. Und wie hat sich der Laie die Sache vorzustellen? Das zu erklären, sei schwierig, gibt Arnulf Hartl zu. „Man braucht ja schon ein hohes Abstraktionsvermögen, wenn man mit wasserklaren Flüssigkeiten arbeitet, von denen man Dinge annimmt oder an denen man Dinge beweisen möchte.“

Dennoch ein Erklärungsversuch: Man nehme den Antikörper eines Allergikers, beispielsweise gegen Birkenpollen. Dieser Antikörper bindet an das natürliche Allergen, weil er es kennt. Die Hypothese lautet nun: Wenn sich das Hypoallergen in seiner Struktur verändert hat, dann dürfte es der Antikörper nicht mehr erkennen. Das Molekül als gesamtes ist aber noch da, es ist ja nur in seiner dreidimensionalen Struktur verändert; die kann man sich wie einen zusammengeknäuelten Faden vorstellen. Die natürlichen Allergene werden nun analysiert und nach bestimmten Parametern die Veränderungen durchgeführt – diese Arbeit übernimmt der Computer.

„Alle Tests haben unsere Hypothese bestätigt“, sagt Arnulf Hartl, „durch die Mutation des natürlichen Moleküls funktioniert das veränderte Molekül nicht mehr als Allergen, wird aber dennoch von bestimmten Abwehrzellen erkannt und wirkt so immunologisch.“ Josef Thalhamer setzt nach: „Der Computer testet nach unserer Methodik Hunderttausende von Möglichkeiten, vergleicht, wählt aus, überprüft. Im Endeffekt liefert der Computer das gewünschte Ergebnis: jeweils ein einzelnes Molekül, wie es sich verändert und ob es dadurch seine allergieauslösende Wirkung verloren hat.“

„Umbau“ der Allergene

Die neue Methode der beiden Wissenschaftler kann aber noch mehr, als „nur“ hypoallergene Derivate zu erzeugen: mittels Algorithmus kann nämlich jedes Allergen zu einem Hypoallergen umgebaut werden. „Wir haben praktisch eine universelle Lösung gefunden, mit der man verträgliche Allergie-Impfstoffe produzieren kann“, ergänzt Arnulf Hartl. Weil die meisten dieser Vorgänge am Computer stattfinden, ginge dies schnell und kostengünstig. „Erst der letzte Schritt, die Produktion des eigentlichen Impfstoffs, würde im Labor stattfinden – vorher hat man aber bereits In silico (am Computer) testen können, ob es so funktionieren wird.“ Wichtiger Nachsatz Hartls: „Der Immunologe hat seine Arbeit getan – jetzt müssen die Forschungsergebnisse in klinischen Studien erprobt werden.“

Wissenschaftliche Anerkennung von höchster Seite gab es bereits – die Forschungsarbeit „Designing hypoallergenic derivatives for allergy treatment by means of in silico mutation and screening“ ist vor Kurzem im renommierten „Journal of Allergy and Clinical Immunology“ erschienen und sogar „Editor’s Choice“ geworden.