



EUROPÄISCHE UNION
Europäischer Sozialfonds



Ministerium für Bildung,
Wissenschaft und Kultur

EXZELLENZ. KOOPERATION. NACHWUCHSFÖRDERUNG.



Individualisierte Therapien bei erblichen Erkrankungen der Leber und der Bauchspeicheldrüse

Projekttitel:

Proteinfehlfaltung, ER-Stress und Proteindegradation – Entwicklung einer systematischen Pipeline für individualisierte Therapien bei erblichen Leber- und Pankreaserkrankungen

Koordinator des Verbundes:

Herr Prof. Dr. med. Markus M. Lerch,
Universitätsmedizin Greifswald,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A

Projektlaufzeit:

01.01.2017 – 31.03.2021

Finanzvolumen:

5 Mio. Euro

Projektwebseite:

www.medizin.uni-greifswald.de/peppp

Das Endoplasmatische Retikulum (ER) ist ein Membransystem in der menschlichen Zelle und übernimmt wichtige Funktionen bei der Eiweißbildung. Eine Überbelastung – Stress – des ERs kann in der Entwicklung verschiedener Erkrankungen eine Rolle spielen. ER-Stress entsteht, wenn Eiweiße fehlerhaft produziert oder gefaltet werden und sich in den Zellen akkumulieren. Um Zellschäden zu verhindern, müssen diese „gespeicherten“ Proteine über spezielle Mechanismen wieder abgebaut oder entsorgt werden. Fehler in der Proteinfaltung oder in den ER-Stress-Abbau-Mechanismen wurden bereits für zum Beispiel Lebererkrankungen

und für Formen der Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) nachgewiesen. Andauernder ER-Stress führt zur Entstehung lokaler Entzündung, zur Schädigung von Gewebe und zu chronischen Organschäden.

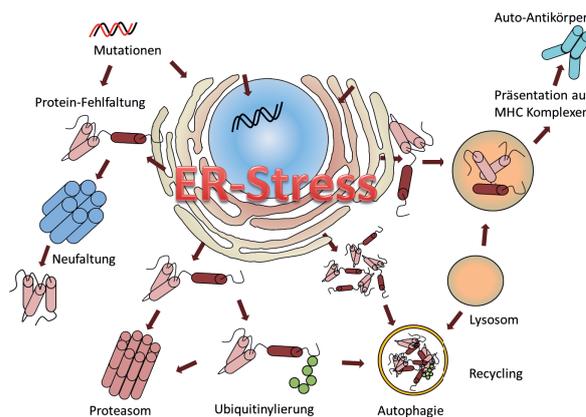
Die beteiligten Forscherteams aus Greifswald und Rostock werden nicht nur die ER-Stress-Mechanismen von erblichen Leber- und Pankreaserkrankungen näher untersuchen, sondern auch neue therapeutische Wirkstoffe entwickeln, die helfen sollen, der Entstehung von ER-Stress vorzubeugen und den Abbau fehlgebildeter Proteine in der Zelle zu unterstützen bzw. zu initiieren.

Das Projekt vereint in einzigartiger Weise die Expertise von Forschergruppen aus Mecklenburg-Vorpommern auf dem Gebiet der Leber- und Bauchspeicheldrüsen-erkrankungen. Die thematische Ausrichtung auf die Erforschung von ER-Stress und Proteinfehlfaltung als gemeinsame Krankheitsmechanismen von Leber- und Bauchspeicheldrüsen-erkrankungen schafft Synergien, die zur Identifikation von Wirkstoffen führen, die für beide Erkrankungen einen therapeutischen Nutzen haben und damit wirtschaftlich angewendet werden können.

An den Kliniken in Greifswald (Prof. Markus M. Lerch) und Rostock (PD Dr. med. Jiankai Luo) werden mittels zellulärer Modelle sowie eines Tiermodells ER-Stress-Mechanismen erforscht, die erblichen Leber- und Pankreaserkrankungen zu Grunde liegen können. Inwieweit dieser ER-Stress eine Ursache der chronischen

Pankreatitis darstellt, soll in einem spezifisch generierten transgenen Mausmodell untersucht werden. Die Wissenschaftler an der Universität Rostock (Prof. Udo Kragl) sowie dem Leibniz-Institut für Katalyse e. V. (Prof. Matthias Beller) sind auf die Isolierung von Wirkstoffen aus der Natur bzw. deren Synthese und Derivatisierung spezialisiert. Gemeinsam wollen die Forschenden ER-Stress reduzierende Substanzen aus Pflanzenextrakten isolieren und synthetisch Wirkstoffe herstellen. Diese werden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit getestet und überprüft, ob sie für die Entwicklung neuer Therapeutika geeignet sind. Des Weiteren werden durch die Universitätsmedizin Greifswald (Prof. Sabine Salloch) in Zusammenarbeit mit der „Deutschen Pankreashilfe e. V.“ die Sichtweise und Bedarfe betroffener Patienten und ihrer Angehörigen untersucht.

Im Forschungsverbund sollen 18 Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler qualifiziert werden. Dazu wird jeweils eine Nachwuchsgruppe an der Universitätsmedizin Greifswald bzw. Universitätsmedizin Rostock etabliert. Beide Nachwuchsgruppenleiter werden ihre Kompetenzen in Bezug auf



ER-Stress und mögliche Wege zu dessen Reduktion.

Drittmittleinwerbung und Mitarbeiterführung weiter ausbauen sowie sich habilitieren. Weiterhin sind sechs Postdocs und zehn Promovierende im Forschungsverbund integriert. Zusätzlich werden 17 Studierende in die Forschungsarbeiten eingebunden und erhalten die Möglichkeit, ihre Masterarbeit oder medizinische Promotion innerhalb des Forschungsverbundes anzufertigen.

PROJEKTKONSORTIUM		
Partner	Projektleiter	Forschungseinrichtung/Institut
P1	Prof. Dr. Markus M. Lerch, Prof. Dr. Julia Mayerle, Dr. Frank Ulrich Weiß, Prof. Dr. Elke Krüger (assoziiert)	Universitätsmedizin Greifswald Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
P2	PD Dr. med. Jiankai Luo	Universitätsmedizin Rostock, Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration
P3	Prof. Dr. Mihaela Delcea	Universität Greifswald, Zentrum für Innovationskompetenz-Nanostrukturen
P4	Prof. Dr. Udo Kragl	Universität Rostock, Institut für Chemie, Analytische und Technische Chemie
P5	Prof. Dr. Matthias Beller	Leibniz-Institut für Katalyse e. V., Programmbereich angewandte Homogenkatalyse
P6	Prof. Dr. Dr. Sabine Salloch Dr. Peter Simon	Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A

Das Konsortium wird mit Mitteln des Europäischen Sozialfonds (ESF) im Rahmen des Forschungsprogramms für exzellente Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler des Landes Mecklenburg-Vorpommern gefördert.

Bildnachweis: S. 1: PePPP – Unimedizin HGW;
S. 2: Prof. Dr. Markus Lerch, Universitätsmedizin Greifswald