

# Leichtketten-Amyloidose

➤ Die systemische Leichtketten (AL-) Amyloidose ist eine Eiweiß-Ablagerungserkrankung und wird durch eine Erkrankung des Knochenmarks verursacht: Im Knochenmark sind dabei Zellen des Immunsystems (meist Plasmazellen) krankhaft verändert und leicht vermehrt. Sie produzieren anstelle von wirksamen Antikörpern fehlgefaltete Eiweiße, die sogenannten Leichtketten, und geben diese ins Blut ab. Diese lagern sich als sogenanntes Amyloid in verschiedenen Organen ab und schädigen sie nachhaltig. Da die anfänglichen Symptome zunächst unspezifisch sind, wird die Erkrankung oft erst spät diagnostiziert.

Die Erkrankung ist sehr selten. Man schätzt, dass die Erkrankung jährlich bei etwa 800 Menschen in Deutschland festgestellt wird. Alle Organe (außer das Gehirn) können befallen werden.

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Herzbefall ist besonders schlecht, mehr als die Hälfte verstirbt innerhalb weniger Jahre an Herzversagen.

Die etablierte Behandlung besteht darin, die krankhaft veränderten Immunzellen durch eine Chemotherapie zu zerstören und so die weitere Bildung von Amyloid zu verringern oder zu stoppen. Dies gelingt bei ungefähr der Hälfte der Patienten. Allerdings wird das bereits vorhandene Amyloid vom Körper nur in geringem Maße abgebaut, die Organfunktionen können sich daher meist nicht vollständig erholen.

Momentan existiert kein Behandlungsverfahren, um Amyloid aus den Organen abzubauen bzw. die schädlichen Eiweiße überhaupt erst daran zu hindern, sich in den Organen festzusetzen. Dazu weiß man noch zu wenig über die molekularen Vorgänge bei der Ablagerung und die Eigenschaften des Amyloids.

## Zielsetzung

Die insgesamt sieben GERAMY-Arbeitsgruppen aus Heidelberg, Kiel, Ulm, München und Berlin arbeiten seit Mai 2012 eng vernetzt und mit verschiedensten innovativen Methoden unter anderem daran, Aufbau und Struktur des AL-Amyloids aufzuklären, Ansatzpunkte für Medikamente zu identifizieren, genetische Veränderungen zu analysieren und neue Wirkstoffe zu entdecken und zu testen.

## Durchführung einer klinischen Studie mit der Grüntee-substanz EGCG

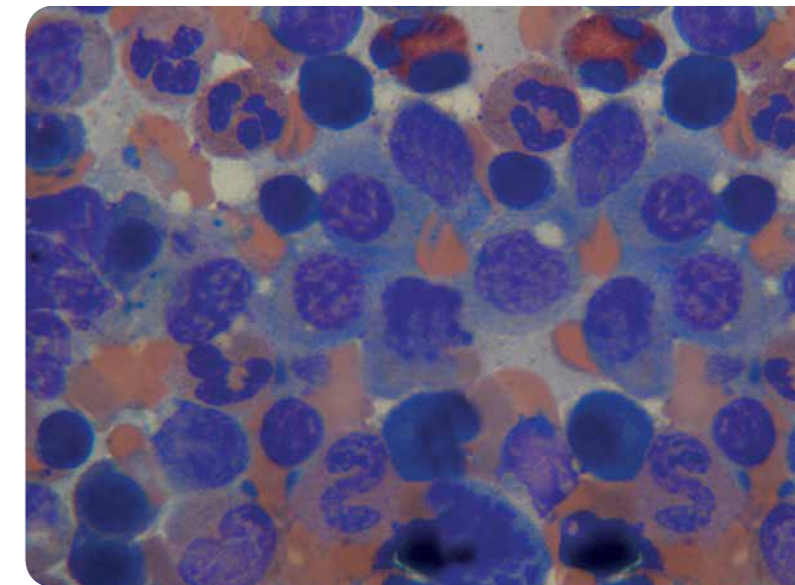
Ein Wirkstoff, der im Rahmen dieses vom BMBF mit 1,7 Millionen Euro geförderten Großprojekts untersucht werden soll, ist ein Inhaltsstoff aus grünem Tee, das Epigallocatechingallat (EGCG). Vorarbeiten der Verbundpartner haben gezeigt, dass EGCG im Reagenzglas fehlgefaltete Eiweiße, sogenannte Protofibrillen, daran hindern kann, sich zu Amyloidfibrillen zusammen zu lagern.

Anlass zur Hoffnung geben auch die Berichte einzelner AL-Patienten, bei denen die Herzwanddicke nach regelmäßigem Grüntee-Konsum zurückging. Im Rahmen des Forschungsverbundes soll eine randomisierte klinische Studie mit AL-Amyloidose-Patienten klären, ob dieser Effekt objektivierbar ist und ob die unterschiedlichen Eiweiße individueller AL-Patienten gleichermaßen auf Behandlung mit EGCG reagieren.

Bis zur Zulassung eines Medikaments ist es jedoch noch ein weiter Weg: EGCG ist instabil und wird vom Körper nicht immer ausreichend aufgenommen.

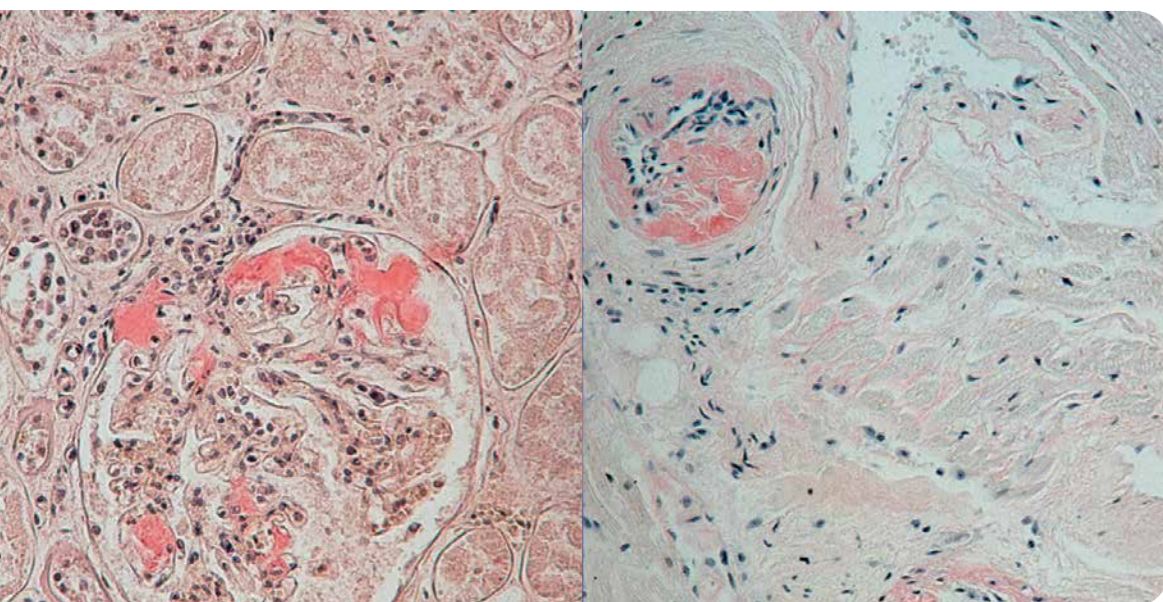
Im Forschungsverbund sollen daher neue Wirkstoffe mit den Eigenschaften des EGCG identifiziert werden, die sich besser als Medikament eignen. Die Ergebnisse des Forschungsverbunds kommen unter Umständen nicht nur Patienten mit Amyloidose zugute: Amyloidablagerungen spielen auch bei der Krankheitsentstehung von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Diabetes mellitus eine Rolle.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die strukturelle Untersuchung der Amyloidfibrillen, die für die Entwicklung der Amyloidose-Erkrankung entscheidenden fehlgefalteten Eiweiße. Ziel ist es hierbei, deren genaue Struktur und natürliche Variabilität aufzuklären. Dabei werden Fibrillen untersucht, die entweder unter kontrollierten Bedingungen *in vitro* gewachsen oder aus Patientenmaterial extrahiert wurden. Die dabei vor allem verwendete Methode ist die hochauflösende Elektronenmikroskopie. Obwohl



Fehlgefaltete Eiweiße werden von Plasmazellen des Knochenmarks produziert

das primäre Ziel dieses Teilprojekts in der Grundlagenforschung liegt und dem besseren Verständnis der Krankheitsmechanismus dient, können genaue Erkenntnisse über das auslösende Agens natürlich langfristig auch der Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Wirkstoffe sein.



Amyloid-Ablagerungen treten in verschiedenen Organen auf. In einem Nierenglomerulum (links) und in einem Blutgefäß (rechts) wurden die Ablagerungen durch Färbung mit Kongorot als hellrote Strukturen sichtbar gemacht.

## TEILPROJEKTE:

- Prospektiv-randomisierte Studie zur Therapie mit EGCG vs. Placebo bei Patienten mit AL-Amyloidose des Herzens (PD Dr. S. Schönland, Heidelberg)
- Genetische Untersuchung monoklonaler Plasmazellen zum besseren Verständnis der Amyloidogenese bei der AL-Amyloidose (Prof. A. Jauch, Heidelberg)
- Klassifikation der systemischen AL-Amyloidosen durch Gewebsuntersuchungen mittels MALDI im Amyloid Register Kiel (Prof. C. Röcken, Kiel)
- Hochauflösende Untersuchung der strukturellen Homogenität und Polymorphismen von AL-Amyloid-Fibrillen (Prof. M.Fändrich, Ulm)
- MAS Festkörper-NMR Untersuchungen von AL-Amyloid-Fibrillen und deren Wechselwirkung mit kleinen modulierenden Molekülen (Prof. B. Reif, TU München)
- *In vitro* Untersuchung zur sequenzspezifischen Therapie der AL-Amyloidose (Prof. J. Bieschke, Berlin und St. Louis)
- Identifizierung neuer kleiner modulierender Moleküle für die Leichtketten-Aggregation bei AL-Amyloidose (Prof. E. Wanker, Berlin)

## KOORDINATION:

**Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Schönland**  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Medizinische Klinik V  
Amyloidose-Zentrum  
Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg  
**Phone:** +49 (0)6221 568001  
**E-mail:** stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de  
**Internet:** www.amyloidose-zentrum.de

