

Schaltbare Sinne: Wie Forscher mit Licht Zellen steuern

ZUKUNFTSWELT MEDIZINTECHNIK(1): Wissenschaftler können heute die Zellen von Organismen mit Licht ein- oder ausschalten. Dazu schleusen sie Gene von Algen und Bakterien in deren Erbgut. Auf dieser noch jungen Wissenschaft, der Optogenetik, ruhen große Hoffnungen: Mit ihr will man in Zukunft neue Therapien gegen neurologische Erkrankungen, aber auch gegen Erblindung, finden.

VDI nachrichten, Berlin, 6. 5. 11, moc

Hektisch schlängelt sich der kurze, durchsichtige Fadenwurm durch die Petrischale, ständig auf der Suche nach Futter. Doch als plötzlich ein gelber Lichtstrahl auf ihn fällt, streckt er sich wie vom Blitz gerührt der Länge nach aus und verharrt wie gelähmt in dieser Haltung. Als das gelbe Licht erlischt, hetzt er

unversehens weiter. So, als wäre nichts geschehen.

Das Geheimnis dieses lichtgesteuerten Wurmes verbirgt sich in seinen Nervenzellen. Die mit Gentechnik in die Zellen eingeschleusten Proteine sind durch Licht nicht nur in der Lage, Kriechtiere zu manipulieren. Dieses Verfahren verspricht auch Hoffnung für erblindete

Menschen. Optogenetik wird dieses neue Verfahren genannt.

Auch die Industrie ist schon auf dieses Forschungsgebiet aufmerksam geworden: Ende März hat der französische Pharmariese Sanofi-Aventis mit dem Institut de la Vision in Paris, das auf dem Gebiet der Augenmedizin intensiv forscht, einen Kooperationsvertrag geschlossen. Das Institut verfolgt unter anderem optogenetische Behandlungsansätze gegen Blindheit.

In Deutschland wird ebenfalls eifrig mit den Proteinen experimentiert. „Weltweit steuern heute Wissenschaftler Lebewesen mit Licht fern“, sagt Alexander Gottschalk, Professor für Biochemie an der Universität Frankfurt.

In seinem Labor verändert er das Erbgut von Fadenwürmern so, dass die Nervenzellen, die ihre Motorik steuern, durch Licht ein- oder ausgeschaltet werden können. Er war der erste Forscher, dem das bei lebenden Tieren gelang.

Um den Wurm zu steuern, hat Gottschalk in das Erbgut der für die Bewegung zuständigen Nervenzellen des Wurmes Gene eines fremden Organismus – eines Bakteriums – eingeschleust. Sie sorgen dafür, dass das auf gelbes Licht reagierende Protein Halorhodopsin in den Wurmnervenzellen erzeugt wird. Das Protein arbeitet als Pumpe und transportiert so negative Ionen durch die Zellwand.

Wegen der durchsichtigen Haut des Wurms fällt das Licht direkt auf die genetisch veränderten Nervenzellen des Fadenwurmes. Daraufhin pumpt das Halorhodopsin die Ionen in die Zelle und unterbindet dadurch ihre Aktivität.

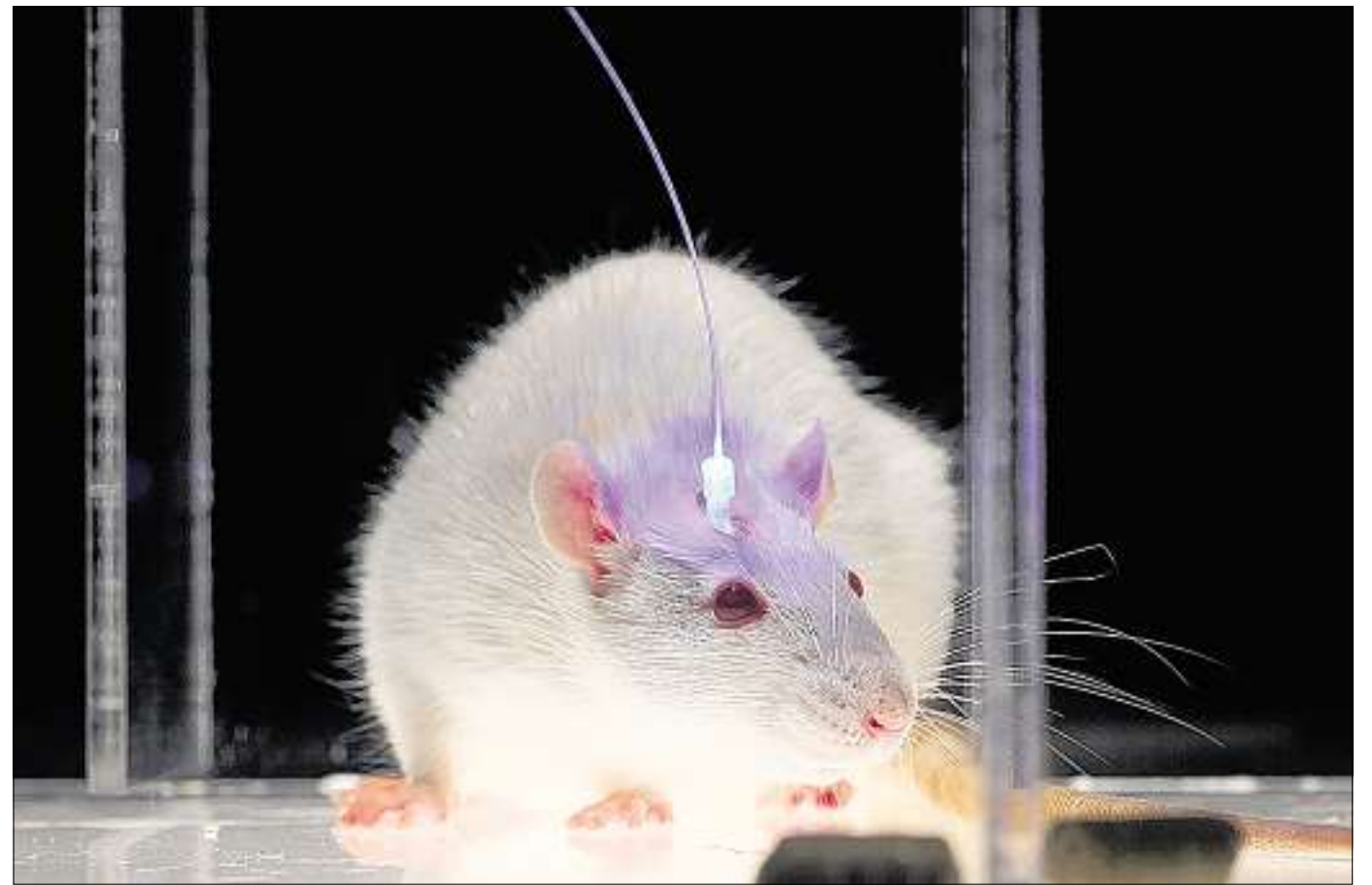
„Vor 30 Jahren hätte man es noch für verrückt gehalten, Bakteriengene in die Nervenzellen lebender Tiere einbauen zu wollen“, sagt Ernst Bamberg, Direktor am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt. „Heute wird rund um die Welt in etwa 1000 Laboren daran geforscht.“

Die Wissenschaftler erhoffen sich von der Optogenetik bessere Behandlungsmöglichkeiten bei neurologischen Erkrankungen wie Parkinson, Depressionen, Schizophrenie oder bei manchen Formen von Erblindung.

Bamberg gilt als einer der Wegbereiter der Optogenetik. Gemeinsam mit Peter Hegemann von der Humboldt-Universität in Berlin und Georg Nagel von der Uni Würzburg hat er 2002 in Grünalgen das lichtempfindliche Ionenkanal-Protein Channelrhodopsin entdeckt. Es ist heute eines der wichtigsten Werkzeuge der noch jungen Methode.

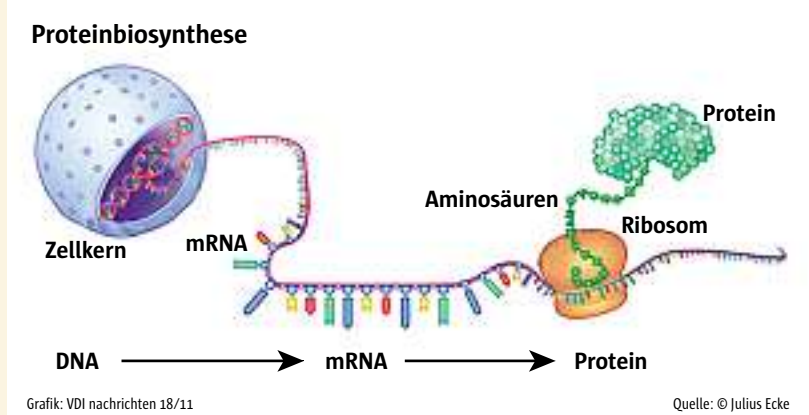
Was dieses Protein zu leisten vermag, zeigt Gottschalk in einem Labor-Experiment. „Wenn ich dem kriechenden Wurm mit blauem Licht auf das Kopfende leuchte, dreht er plötzlich um. Er ändert die Bewegungsrichtung, weil das blaue Licht sich für ihn anfühlt, als stieße er auf ein Hindernis.“

Die DNA in den Nervenzellen dieses Fadenwurmes wurde durch Gene aus der Grünalge ergänzt. Sie sorgen dafür, das Channelrhodopsin in die Zellmembran der Neurone eingebaut wird. Die Zellmembran umgibt die Zellen und



Mit Lichtwellen lassen sich die Funktionen von genetisch modifizierten Zellen beeinflussen und damit auch das Verhalten von Lebewesen. Noch ist die neue Wissenschaft der Optogenetik weitgehend Grundlagenforschung. Doch weltweit suchen Wissenschaftler bereits nach Wegen, aus den Forschungsergebnissen konkrete medizintechnische Anwendungen zu entwickeln. Foto: Deisseroth

Die Grundlagen der Optogenetik



Proteine sind die molekularen „Maschinen“ der Zellen. Sie sorgen für Stofftransporte, katalysieren biochemische Reaktionen und leiten Signale weiter.

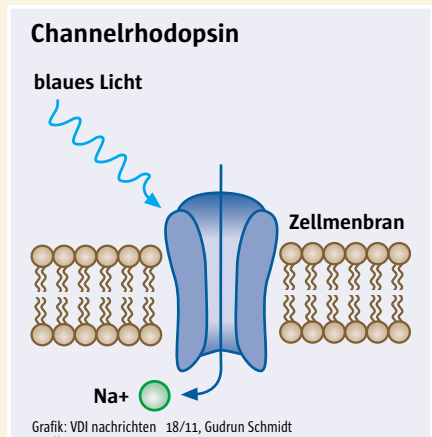
Die DNA im Zellkern liegt in zwei miteinander verdrehten Strängen als Doppelhelix vor. Sie bildet die Blaupause für die Proteine, die eine Zelle produziert. Auf ihr befindet sich der genetische Code.

Um den Code aus dem Zellkern zu befördern, wird eine Kopie der DNA erzeugt, die mRNA. Das „m“ steht für „messenger“, also „Bote“.

Als zellulärer „Fließbandarbeiter“ liest ein Ribosom dann den Code der mRNA ab und übersetzt ihn in eine Kette von Aminosäuren, die sich faltet und so das fertige Protein bildet.

Ergänzt man die DNA durch einen Gen-Abschnitt für ein bestimmtes Protein, wird dieses in den Zellen erzeugt.

Die Gene für Channelrhodopsin sorgen dafür, dass dieses Kanalprotein in die Zellwand gelangt.



Blaues Licht öffnet den Kanal, das Protein lässt Ionen in die Zelle strömen. Die Zelle wird so aktiviert.



„Weltweit steuern heute Wissenschaftler Lebewesen mit Licht fern“, sagt Alexander Gottschalk, Professor für Biochemie an der Universität Frankfurt. Foto: Dettmar

trennt sie von ihrer Umgebung.

Blaues Licht nun regt das Channelrhodopsin an. Dadurch lässt es positive Ionen passieren. Und die Zelle wird aktiviert. Channelrhodopsin und Halorhodopsin bilden damit lichtgesteuerte Einbeziehungsweise Ausschalter für Nervenzellen.

Mittlerweile haben Forscher optogenetische Methoden schon bei Würmern, Fliegen, Fischen, Vögeln, Mäusen, Ratten und Affen eingesetzt. Um bei Säugtieren eine solche genetische Veränderung zu erzwingen, braucht man eine „Fähre“, die den aus dem Algen- oder Bakteriengenom stammenden DNA-Schnipsel in das Erbgut des Säugers schleust.

Experimente mit Tieren zeigen bereits erste Erfolge – die Anwendung beim Menschen wird noch auf sich warten lassen

„Man spritzt Viren, die die DNA-Sequenz für das Protein tragen, in sehr hoher Konzentration in das gewünschte Gewebe. Das würde auch beim Menschen funktionieren, zum Beispiel in dessen Nervenzellen“, erklärt Alexander Gottschalk.

Karl Deisseroth, Psychiater und Neurowissenschaftler, und seiner Forschergruppe an der kalifornischen Stanford University ist es als Erstem gelungen, Channelrhodopsin in Nervenzellen einzubauen. Bei frühen Experimenten waren das noch Zellkulturen in einer Petrischale. Heute experimentiert Deisseroth vor allem mit Nagern. Er hat es geschafft, eine Ratte dazu zu bringen, auf Knopfdruck im Kreis zu laufen.

Dazu hat er die Neurone im Motorcortex in einer der beiden Hirnhälften mit Channelrhodopsin ausgestattet.

Die linke Hirnhälfte kontrolliert die Bewegung der rechten Körperhälfte und umgekehrt.

Als Deisseroth eine Glasfaser in die rechte Hirnhälfte der Ratte implantierte und blaues Licht hindurchleitete, lief das Tier plötzlich linksherum im Kreis. So

bald das Licht erlosch, blieb es schlagartig stehen.

Im vergangenen Jahr schleuste er DNA für einen optogenetischen Schalter in geschädigte Hirnregionen von Labormäusen, die an der Parkinson-Erkrankung litten. Die Nervenzellen waren in diesen Regionen durch die Krankheit stark dezimiert. Mit einer Glasfaser strahlte er blaues Licht in das Gehirn der Tiere, mit der Folge, dass die Lichtimpulse die auffälligen motorischen Symptome der Erkrankung völlig verschwinden ließen.

Auch andere neurologische Leiden wie Epilepsie wollen Forscher mit Licht kurieren. Deisseroth glaubt, dass auch psychische Krankheiten wie Depressionen und Schizophrenie mit der Methode behandelt werden können. Dazu muss man vor allem verstehen, wie bestimmte einzelne Nervenzellen als Netzwerk zusammenarbeiten.

Der kaum 1 mm lange durchsichtige Fadenwurm, an dem Gottschalk in Frankfurt forscht, gilt als einfaches Modell für das Nervensystem des Menschen: Sein Erbgut wurde vollständig entschlüsselt, seine Nervenzellen mithilfe von elektronenmikroskopischen Untersuchungen kartiert. Das Nervennetz ist mit etwa 7000 Verknüpfungen, so genannten Synapsen, relativ klein. Das menschliche Gehirn enthält pro 1 mm³ etwa 1 Mrd. dieser Verbindungen.

Trotzdem findet man bestimmte Verschaltungsmuster aus dem Nervensystem



Der Fadenwurm bringt ideale Voraussetzungen für die Optogenetik mit: Da der Wurm durchsichtig ist, kann das Licht ohne Umweg über einen Lichtwellenleiter auf gesuchte Zellen wirken. Foto: Uni Frankfurt

des Wurmes im neuronalen Netzwerk des Menschen wieder, z. B. in der Netzhaut des Auges.

Erste Anwendungen beim Menschen könnten deshalb auch im Bereich der Augenmedizin liegen. Bei Patienten mit Erkrankungen der Netzhaut, bei denen nach und nach die lichtempfindlichen Stäbchen und Zapfen zerfallen, könnten die Kanalproteine als Ersatz erhalten. Eingbracht in die Nervenzellen des Auges, könnten sie dazu dienen, wieder optische Reize ins Gehirn zu leiten.

Mäuse, die an der Krankheit Retinitis pigmentosa litten, wurden am Friedrich-Miescher-Institut der Universität Basel bereits mit einer Genterapie behandelt, die ihre Netzhaut mit Halorhodopsin versorgte. Weltweit leiden mehr als 2 Mio. Betroffene an dieser erblichen, fortschreitenden Zerstörung der Netzhaut. In einem Aufsatz im Fachjournal Science berichteten die Basler Forscher von einer teilweise wiederhergestellten Sehfähigkeit der Mäuse.

Auch Laboruntersuchungen an der Netzhaut von menschlichen Spenderaugen am Institut de la Vision der Universität Pierre et Marie Curie in Paris waren vielversprechend.

Die Forschung an Augenerkrankungen zieht nun das Interesse großer Firmen nach sich. Sanofi-Aventis, das nach Umsatz viertgrößte Pharmaunternehmen der Welt, hat im März dieses Jahres eine Kooperation mit dem Institut de la Vision in Paris vereinbart. Diese sieht unter anderem die „exklusiven und weltweiten Rechte“ Sanofis an den Ergebnissen der Zusammenarbeit vor, die das französische Pharmaunternehmen gegen die Zahlung von Lizenzgebühren verwenden darf.

MPI-Direktor Ernst Bamberg ist angesichts solch intensiver Forschung guter Dinge: „Ich glaube, die betroffenen Menschen werden in Zukunft nach einer optogenetischen Behandlung wieder ähnlich gut sehen können, wie vor ihrer Erkrankung.“ PHILIPP HUMMEL

Dieser Beitrag ist der erste einer 4-teiligen Serie der VDI nachrichten zum Thema Zukunftswelt Medizintechnik.

Klimawandel sorgt für Wetterextreme vor allem in den Metropolen

UMWELT: Die Erderwärmung sorgt weltweit für eine Zunahme extremer Wetterereignisse wie Starkregen, Stürme und Hitzewellen, sagen Forscher. Sie warnen vor den Folgen insbesondere für die Metropolen. Viele Städte Mitteleuropas seien darauf nicht vorbereitet.

VDI nachrichten, Hamburg, 6. 5. 11, ber

Schnee- und Eismassen im Dezember, verheerende Stürme im März: Beispiele extremer Wetterlagen auch in Deutschland nehmen zu. Grund ist der Klimawandel, der nach Auskunft der Mehrheit der Klimaforscher bis 2050 zu einer Erhöhung der Durchschnittstemperaturen von mindestens 2 °C im Vergleich zum Niveau vor der Industrialisierung führen wird.

„Durch die Erderwärmung werden Wetterextreme wahrscheinlicher, weil die Basistemperatur steigt“, erklärte Mojib Latif vom Leibniz-Institut für Meereswissenschaften Geomar, Kiel. Der Klimaforscher traf sich im April mit internationalen Kollegen in Hamburg zum 6. Extremwetterkongress. „Man muss allerdings einen sehr langen Zeitraum betrachten, um solche Trends zu erkennen“, so Latif.

Die Bergwetterwarte im bayerischen Hohenpeißenberg verfügt über solche Messungen, die bis 1871 zurückreichen. „Im Mittel zeigt sich, dass sich die jährlichen Regenmengen dort nicht verändert haben, wohl aber die Niederschlags-

extreme. Es hat in den letzten Jahrzehnten deutlich mehr Starkniederschläge auf der einen und Trockenheiten auf der anderen Seite gegeben“, so der Forscher.

Extreme Phänomene wie Niederschläge, Hitzewelle und Stürme werden in Zukunft immer häufiger auftreten, prognostiziert er. Besonders betroffen werden davon die Städte sein, ergänzte Helmut Mayer vom Meteorologischen Institut der Uni Freiburg. „Extreme Hitzewellen wie 2003 in Süd- und Westeuropa werden ab 2040 fast der Regelfall in Mitteleuropa sein“, sagte der Vorsitzende der Deutschen Meteorologischen Gesellschaft (DMG) vor dem Kongress. Damals waren in Frankreich und Deutschland Zehntausende Menschen der Hitze zum Opfer gefallen.

Nach Auskunft der Weltbank sterben in den Metropolen schon heute wegen der Luftbelastungen weltweit jährlich 1,8 Mio. Menschen früher, davon allein 600 000 in China und eine halbe Million in Indien. In Deutschland liegt die Lebenserwartung der Städter um zwölf Monate unter der von Menschen auf dem Land. In Zukunft dürften diese Zah-

len weiter steigen, weil der Klimawandel die Konzentrationen schädigender Substanzen erhöhen wird.

„Die Chemie der Stadtluft verändert sich mit dem Klimawandel“, erklärte Guy Brasseur, Direktor des Climate Service Centers (CSC) aus Hamburg. So sorgt die erwartete Erderwärmung in den Metropolen für einen Zuwachs der Ozonkonzentration in der Luft. „Ein Drittel der Todesfälle von 2003 ist weniger auf die Hitze selbst als auf Ozon zurückzuführen.“ Das aggressive Gas, das

bei hoher Konzentration die Lungen schädigt, bildet sich in den Städten um so mehr, je höher die Temperaturen und die Sonneneinstrahlung sind. Quellen für diese Prozesse gibt es in den Städten reichlich – etwa Stickoxide, die der Straßenverkehr und die Industrie freisetzen.

Aber auch die Produktion organischer Vorläufersubstanzen aus natürlichen Quellen wird durch den Klimawandel angeheizt. „Bei 1 °C Erderwärmung steigen die natürlichen Emissionen von Isopren um 10 %“, rechnete Brasseur vor.

Dieser Kohlenwasserstoff wird von Bäumen freigesetzt und hemmt die Rückreaktion von Ozon zu Stickstoffdioxid und Sauerstoff.

Erschwerend kommt für viele Städte hinzu, dass mit dem Anstieg der sommerlichen Hitze auch die Trockenheit zunimmt. Da Wasser die Fähigkeit hat, Ozon zu binden, sind Städte insbesondere im Süden Europas, deren Flüsse im Sommer immer trockener fallen, dem Ozonangriff schutzlos ausgesetzt.

Die Forscher beobachten zudem, dass die durchschnittliche Ozonbelastung in Europa auch unabhängig von der Jahreszeit kontinuierlich wächst. „In den letzten 20 Jahren sind diese Hintergrundkonzentrationen um 20 % angestiegen“, so Brasseur. „Wir wissen noch nicht genau wie, aber offensichtlich gibt es einen globalen Transport von Ozon und deren Vorläufersubstanzen.“

Die Stadtluft ist mit weiteren Schadstoffen belastet, die im Sommer Herz und Kreislauf erheblich zusetzen. Das gilt vor allem für den Feinstaub, dessen gefährlichste Quelle neben der Industrie der Dieseldruck ist. „In Frankreich gibt es sehr viele Dieseldruck-Pkw. Deshalb ist Paris, was die Belastung mit Feinstaub betrifft, eine der schmutzigsten Metropolen der Welt“, weiß Brasseur. Diese unwirtlichen Zustände werden den globalen Run in die Metropolen dennoch kaum stoppen. Während derzeit 50 % der Menschen in



Starkregen und Hitze im Wechsel: Klimamessungen zeigen, dass in den Städten bei etwa ähnlichen Regenmengen die Niederschlagsereignisse zunehmen. Foto: dapd



„Durch die Erderwärmung werden Wetterextreme wahrscheinlicher, weil die Basistemperatur steigt.“ Mojib Latif, Leibniz-Institut für Meereswissenschaften Geomar in Kiel. OLIVER RISTA