

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

RUB

RUBIN

WISSENSCHAFTSMAGAZIN

Schwerpunkt

LERNEN UND VERGESSEN

SUPERHIRNE DES VOGELREICHS
VERGESSLICHES INTERNET
KÜNSTLICHE GEHIRNE MIT DEMENZ

29
Jahrgang

Nr. 1 | 2019

Biochemie

ALZHEIMER IM MINI-GEHIRN

*Die Ursachen der Erkrankung liegen größtenteils im Dunkeln.
An Gehirn-Organoiden aus Stammzellen wollen Forscher sie entlarven.*



Die grünen Punkte sind Proteinaggregate in Zellkernen. In Zellen, die einfarbig blau erscheinen, haben sich (noch) keine Aggregate gebildet. (Aufnahme: Thorsten Müller)





Sophia Meermeyer untersucht am Mikroskop eine Zellkulturprobe. In den Zellkernen haben sich verschiedene Aggregate gebildet, die blau beziehungsweise gelb angefärbt sind. Die gelben Aggregate resultieren aus der Verschiebung von FE65 und dem Teil von APP, der innerhalb der Zelle lag, in den Zellkern.



Aus induzierbaren pluripotenten Stammzellen werden die Gehirn-Organoiden gebaut. Die Zellen wachsen aggregiert, sie lagern sich zu einem Klumpen an.

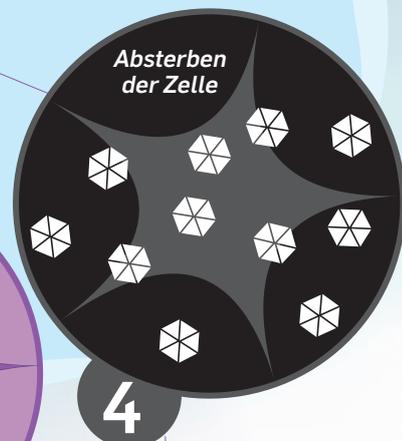
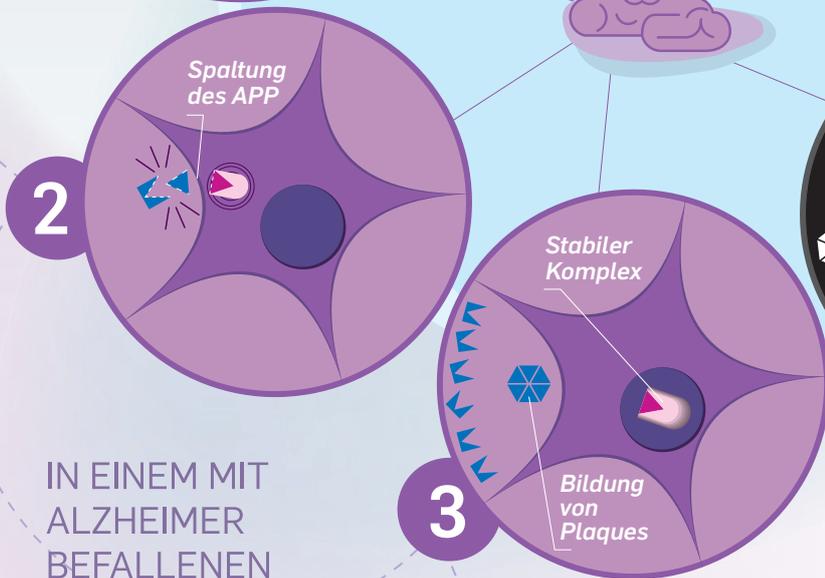
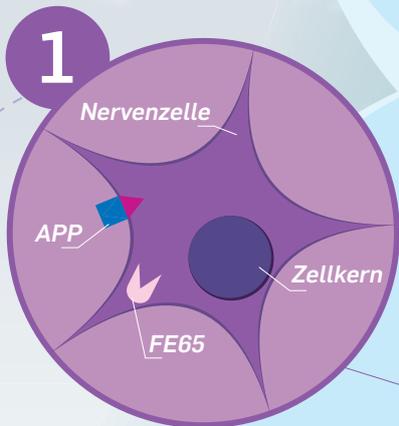
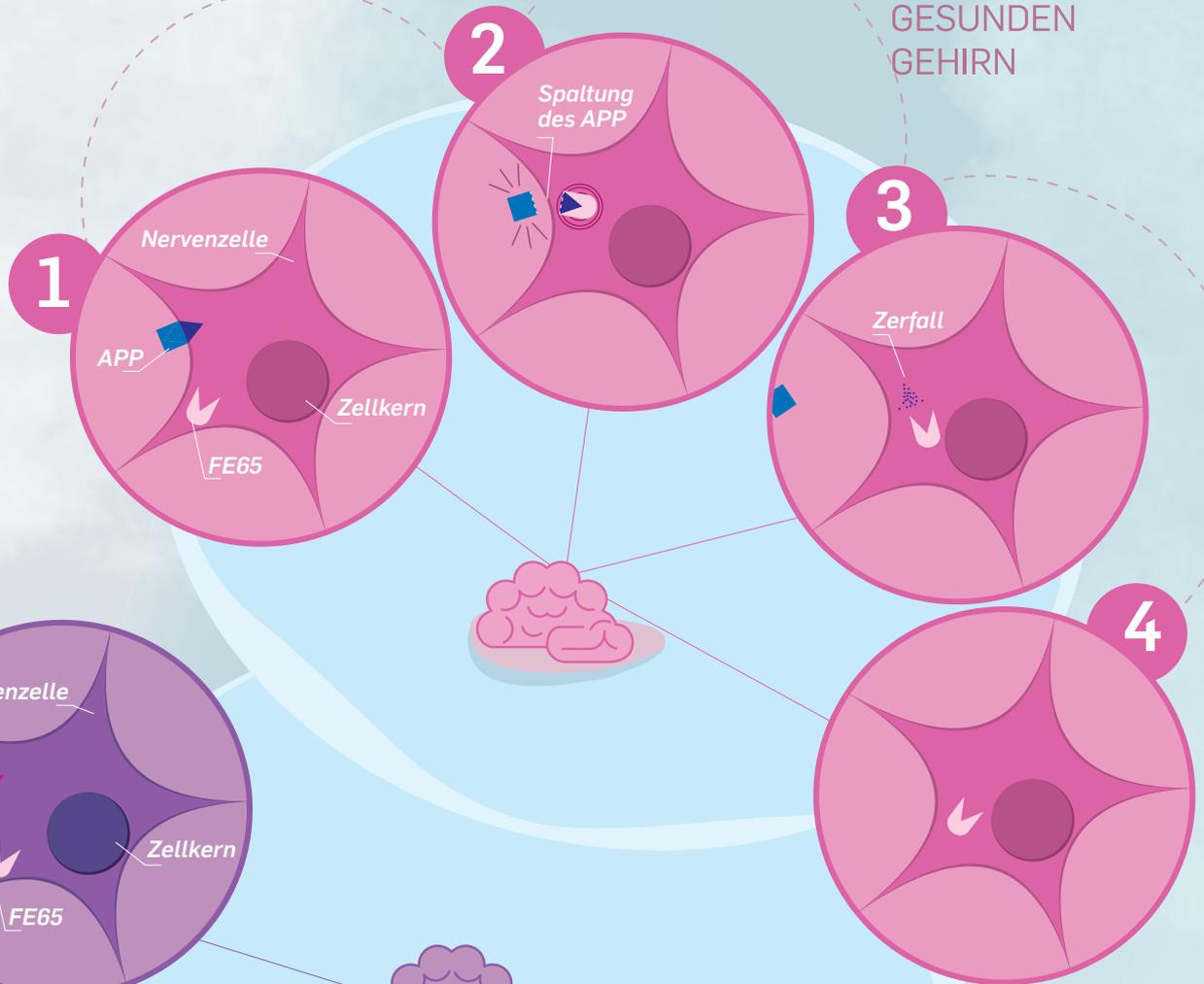
Die meisten Fälle von Demenz gehen auf die Alzheimer-Krankheit zurück. Über die Ursachen der Erkrankung weiß man wenig. Fest steht, dass sich im Gehirn von Alzheimer-Patienten Plaques aus fehlgefalteten Proteinen bilden und dass vermehrt Nervenzellen des Gehirns absterben. „Erstaunlich ist aber, dass diese Plaques und der Verlust von Nervenzellen nicht zwangsläufig mit den Symptomen von Alzheimer wie Vergesslichkeit einhergehen müssen“, sagt Dr. Thorsten Müller, Leiter der Arbeitsgruppe Cell Signalling am Lehrstuhl Molekulare Biochemie der RUB. „Untersuchungen an hochbetagten Nonnen haben ergeben, dass sie bis zu ihrem Tod fast unbeeinträchtigt ihren täglichen Verrichtungen nachgehen konnten, obwohl – wie sich später zeigte – in ihrem Gehirn die für Alzheimer typischen Plaques aufzufinden waren.“

Thorsten Müller und sein Team haben andere Auffälligkeiten als Ursache für die Erkrankung im Verdacht: Vor einigen Jahren gelang es ihnen nachzuweisen, dass sich neben den Plaques außerhalb von Nervenzellen auch in den Kernen der Zellen womöglich schädliche Proteinreste ansammeln. Sie könnten dazu führen, dass die Nervenzellen absterben. „Ausgangssubstanz für beides ist das amyloide Vorläuferprotein APP“, erklärt Thorsten Müller. Das Protein ist eingebettet in die Zellmembran der Nervenzellen, aus der es sowohl außen als auch innen herausragt. Das Protein wird durch Sekretasen gespalten, normalerweise nur einmal nahe der Mitte. Der innerhalb der Zelle abgespaltene Teil ist instabil und zerfällt. Bei Alzheimer-Patienten wird das Protein zweimal gespalten und zerfällt dadurch in drei Teile. Die mittleren Teilstücke mehrerer dieser Spaltungen verklumpen miteinander und bilden die für Alzheimer typischen Plaques außerhalb der Nervenzellen. Der abgespaltene Teil im Inneren der Zelle ist stabil. Seine Interaktion mit einem anderen Protein namens FE65 führt über Zwischenschritte letztlich dazu, dass dieser Rest in den Zellkern wandert. Dort sammeln sich mit der Zeit solche Reste an und bilden Komplexe. „In Zellkultur-experimenten führt das dazu, dass die Zelle abstirbt“, so Müller. Mit der Schlussfolgerung, dass das tatsächlich der Weg ist, auf dem Alzheimer entsteht, ist er aber sehr vorsichtig. Denn zwischen Zellkultur und lebendem Gehirn besteht ein großer Unterschied. „In Zellkultur setzen wir zum Beispiel Unmengen APP ein, um unsere Untersuchungen durchzuführen“, erklärt der Bochumer Forscher. „Die Tests laufen also unter künstlichen Bedingungen ab, die mit den physiologischen Verhältnissen nichts zu tun haben.“ Hinzu kommt, dass mikroskopische Untersuchungen nur an fixierten und angefärbten Nervenzellen möglich sind, die nicht mehr leben. Das hat es bisher unmöglich gemacht zu beobachten, wann und unter welchen Bedingungen sich welche Proteine und Proteinbruchstücke wohin bewegen.

Genau das verspricht eine neue Methode, deren Nutzung Thorsten Müller und sein Team erwartungsvoll entgegensehen. Sogenannte Organoiden aus induzierten pluripotenten Stammzellen – Stammzellen, die man aus einem erwachsenden Organismus gewinnen kann – funktionieren wie ein Mini-Gehirn. „Man bringt eine Stammzelle dazu, sich ▶

SPALTUNG DES AMYLOIDEN VORLÄUFERPROTEINS (APP)

IN EINEM GESUNDEN GEHIRN



IN EINEM MIT ALZHEIMER BEFALLENEN GEHIRN



Thorsten Müller leitet die Arbeitsgruppe Cell Signalling an der RUB.

David Marks füttert die Stammzellen. Die entsprechende Nährlösung wird zu den Zellen gegeben, die in kleinen Schälchen wachsen.

zu Gehirnzellen auszudifferenzieren und lässt sie in einer Nährlösung wachsen“, erklärt Thorsten Müller. „Nach einiger Zeit bilden sich einige Millimeter große gehirnähnliche Strukturen aus.“ Etwa drei Monate lang funktioniert das System wie ein kleines Gehirn, dann beginnt es, von innen heraus abzusterben, weil die Nährlösung nicht mehr bis zur Mitte vordringen und es daher nicht mehr versorgen kann. Ein jetzt erforderliches Gefäßsystem bildet sich nicht aus. Die Nervenzellen arbeiten aber wie in echten Gehirnen. Mit verschiedenen Tricks können die Forscher die Mini-Gehirne auch künstlich altern lassen. Das gelingt zum Beispiel durch oxidativen Stress, der sich durch die Zugabe von Wasserstoffperoxid hervorrufen lässt, oder durch UV-Strahlung, die zu vermehrten Schäden im Erbgut führt.

Der besondere Kniff der Bochumer Gruppe liegt darin, dass sie die Stammzellen, aus denen die Mini-Gehirne entstehen, genetisch verändern. „Wir nutzen dafür die Crispr/Cas-Methode, die sogenannte Genschere“, erläutert Thorsten Müller. „Wir schalten aber nicht einfach einzelne Gene aus, wie das viele andere machen, sondern wir fügen gezielt Bestandteile ein.“ Dabei handelt es sich um Marker wie zum Beispiel das grün fluoreszierende Protein, kurz GFP, oder andersfarbige Markierungssequenzen. Indem die Forscher diese verschiedenfarbigen Marker beispielsweise genau an den Anfang und das Ende der Gensequenz einfügen, die den Bauplan für das APP enthält, können sie später genau verfolgen, wohin sich das Protein oder seine gespaltenen Teile bewegen.

„Solche Beobachtungen können wir dank der Organoide am lebenden System machen. Wir müssen nichts mehr fixieren und anfärben“, so Thorsten Müller. „Wir könnten also unter dem Mikroskop zum Beispiel live verfolgen, wie lange das ganze APP ungespalten vorliegt, wann es wo gespalten wird und wohin sich die Spaltprodukte bewegen.“ Das erlaubt es erstmals, die in Zellkultur gewonnenen Ergebnisse am lebenden System zu überprüfen. Da man auch andere Gene mit Markern versehen kann, funktioniert das Ganze wie ein Baukasten. Je nachdem, welche Bestandteile markiert werden,

lassen sich alle Einzelkomponenten beobachten. So hoffen die Forscher, ergründen zu können, woraus die Aggregate in den Zellkernen wirklich bestehen, und was genau für ihre Wanderung in den Zellkern sorgt.

„Mit den gehirnähnlichen Geweben, die im Labor gezüchtet werden, haben wir nun die Chance, für die Alzheimer-Forschung, die aktuell wieder ganz am Anfang steht, neue Erkenntnisse zu gewinnen“, erklärt Thorsten Müller. Nicht zuletzt kann ein solches System viele Tierversuche unnötig machen, auf die Forscherinnen und Forscher mangels Alternativen zurückgreifen mussten.

Text: md, Fotos: rs

AFFEKTIVE STÖRUNGEN



Auch bei der Behandlung bestimmter psychischer Störungen wie zum Beispiel Schizophrenie könnten Organoide künftig gute Dienste leisten. Bisher müssen Ärzte aus der Bandbreite möglicher Wirkstoffe ausprobieren, welcher einer Patientin oder einem Patienten hilft. Der Patient bekommt ein Präparat und soll vier Wochen später wiederkommen und berichten, ob es geholfen hat. Ist das nicht der Fall, bekommt er ein anderes Präparat nach dem Prinzip trial and error.

Denkbar wäre es in Zukunft, dass dem Betroffenen nach der Diagnose Schizophrenie Blut abgenommen wird, aus dem Stammzellen gewonnen werden. Daraus könnte man mehrere Organoide wachsen lassen. An jedem dieser Organoide könnte man einen der möglichen Wirkstoffe prüfen und so vor dem Beginn der eigentlichen Behandlung feststellen, welcher Wirkstoff dem individuellen Patienten am besten hilft.

Werden Sie Teil unseres Teams!



Wir suchen:

Ärzte (w/m/d)

- * Psychiatrie/Psychotherapie
- * Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie
- * Forensische Psychiatrie

Wir suchen:

Studierende (w/m/d)

- * Stipendium
- * Famulatur
- * Bezahlte Ferientätigkeit

LWL-Kliniken Marsberg
Personalmanagement
Weist 45, 34431 Marsberg

www.lwl-klinik-marsberg.de
www.lwl-jugendpsychiatrie-marsberg.de
www.lwl-therapiezentrum-marsberg.de



LWL
Für die Menschen.
Für Westfalen-Lippe.

REDAKTIONSSCHLUSS

Bei diesem Objekt handelt es sich um die kleinste 3D-Version des RUB-Campus, die jemals erzeugt wurde. Sie ist so klein, dass alle Gebäude zusammen auf den Zeiger einer Armbanduhr passen würden. Vom ID-Gebäude bis zum GC sind es nur ungefähr 250 Mikrometer. Gordon Zyla, Doktorand am Lehrstuhl für Laseranwendungstechnik hat das Modell erstellt. Im Team von Prof. Dr. Cemal Esen forscht er mit der sogenannten Zwei-Photonen-Polymerisation.



© RUB, Lehrstuhl LAT, Gordon Zyla

Mit der Methode werden in einem Tropfen Fotolack bestimmte Stellen belichtet, wodurch winzige feste Strukturen entstehen. Vorlage dafür ist ein Computermodell, das in diesem Fall ein Student im Rahmen einer Projektarbeit aufgebaut hat. Cemal Esens Team testet, was mit dem Verfahren alles möglich ist und wie sich die Zwergenbauteile zu größeren Strukturen zusammensetzen lassen. Die Vision: Nanomaschinen. Bei den Machbarkeitstests greifen die Wissenschaftler auch mal auf Objekte aus dem Alltag zurück – so entstand die Idee für die Mini-RUB. Sie ist so klein, dass man die Details mit bloßem Auge nicht ausmachen kann; das Bild ist mit dem Elektronenmikroskop aufgenommen.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER: Rektorat der Ruhr-Universität Bochum in Verbindung mit dem Dezernat Hochschulkommunikation (Abteilung Wissenschaftskommunikation) der Ruhr-Universität Bochum

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT: Prof. Dr. Gabriele Bellenberg (Philosophie und Erziehungswissenschaften), Prof. Dr. Astrid Deuber-Mankowsky (Philologie), Prof. Dr. Constantin Goschler (Geschichtswissenschaften), Prof. Dr. Markus Kaltenborn (Jura), Prof. Dr. Achim von Keudell (Physik und Astronomie), Prof. Dr. Dorothea Kolossa (Elektrotechnik/Informationstechnik), Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan (Medizin), Prof. Dr. Martin Muhler (Chemie), Prof. Dr. Franz Narberhaus (Biologie), Prof. Dr. Andreas Ostendorf (Prorektor für Forschung, Transfer und wissenschaftlichen Nachwuchs), Prof. Dr. Martin Tegenthoff (Medizin), Prof. Dr. Martin Werding (Sozialwissenschaft), Prof. Dr. Marc Wichern (Bau- und Umweltingenieurwissenschaft), Prof. Dr. Peter Wick (Evangelische Theologie), Prof. Dr. Stefan Winter (Wirtschaftswissenschaft)

REDAKTIONSANSCHRIFT: Dezernat Hochschulkommunikation, Abteilung Wissenschaftskommunikation, Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum, Tel.: 0234/32-25228, Fax: 0234/32-14136, rubin@rub.de, news.rub.de/rubin

REDAKTION: Dr. Julia Weiler (jwe, Redaktionsleitung); Meike Drießen (md); Raffaella Römer (rr)

FOTOGRAFIE: Damian Gorczany (dg), Hofsteder Str. 66, 44809 Bochum, Tel.: 0176/29706008, damiangorczany@yahoo.de, www.damiangorczany.de; Roberto Schirdewahn (rs), Offerkämpe 5, 48163 Münster, Tel.: 0172/4206216, post@people-fotograf.de, www.wasaufdieaugen.de

COVER: Agentur der RUB

BILDNACHWEISE INHALTSVERZEICHNIS: Teaserfotos für die Seiten 16 und 24: Damian Gorczany; Teaserfotos für die Seiten 34, 42, 58, 62: Roberto Schirdewahn

GRAFIK, ILLUSTRATION, LAYOUT UND SATZ: Agentur der RUB, www.rub.de/agentur

DRUCK: VMK Druckerei GmbH, Faberstraße 17, 67590 Monsheim, Tel.: 06243/909-110, www.vmk-druckerei.de

AUFLAGE: 5.000

ANZEIGENVERWALTUNG UND -HERSTELLUNG: VMK GmbH & Co. KG, Faberstraße 17, 67590 Monsheim, Tel.: 06243/909-0, www.vmk-verlag.de

BEZUG: RUBIN erscheint zweimal jährlich und ist erhältlich im Dezernat Hochschulkommunikation (Abteilung Wissenschaftskommunikation) der Ruhr-Universität Bochum. Das Heft kann kostenlos abonniert werden unter news.rub.de/rubin/abo. Das Abonnement kann per E-Mail an rubin@rub.de gekündigt werden.

ISSN: 0942-6639

Nachdruck bei Quellenangabe und Zusenden von Belegexemplaren