

© BfR

Geteilte Gefahr: Darmkrebszellen unter dem Mikroskop, viele während der Zellteilung aufgenommen.

Zellkerne sind blau gefärbt, die an der Zellteilung als „Spindelapparat“ beteiligten Mikrotubuli („Spindelfasern“) grün.

Hormonspuren in die Nanowelt

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am BfR untersuchen mit hochauflösenden Mikroskopen, wie östrogenähnliche Substanzen Zellen verändern. Es ist Forschung, die auch dem Ersatz von Tierversuchen dient.

Gilbert Schönfelder hat Schnupfen und deshalb einige Packungen Papiertaschentücher parat. Das trifft sich gut, weil er mit ihnen anschaulich zeigen kann, wie Brustkrebszellen streuen. Der Arzt und Toxikologe am BfR legt drei Packungen dicht nebeneinander. „Die Brustdrüsenzellen stehen aufgereiht wie ein Palisadenzaun“, erläutert Schönfelder. „Wenn eine Zelle sich aus dieser Verankerung losreißt, dann muss sie die engen Kontakte zu ihren Nachbarn lösen.“ Der Wissenschaftler demonstriert das, indem er das mittlere Päckchen aus der Reihe hervorzieht. Dieses „Losreißen“ aus einem Zellverband ist ein verhängnisvoller Schritt. Er kann am Anfang einer Metastase, einer Tochtergeschwulst, stehen. „Schließlich sterben 90 Prozent der Kranken an den Metastasen und nicht an der ursprünglichen Krebsgeschwulst selbst“, erläutert Schönfelder.

Der Mensch begreift beim Sehen

Anschauen hilft begreifen: Der Mensch ist ein Augentier. Was wir sehen, können wir besser verstehen. Das gilt auch für Vorgänge, die sich im Mikrokosmos der Zelle und ihrer Umgebung abspielen. Selbst im Zeitalter der Bioinformatik, der Laboranalysen und der genetischen Daten hat deshalb die Anschauung in der medizinischen Forschung noch nicht ausgedient. Mehr noch, sie erlebt sogar einen Aufschwung. In der Verbindung mit rechnergestützten Auswertungen werden die

mikroskopischen Aufnahmen eine wichtige Erkenntnisquelle für Wissenschaftler wie Schönfelder. Etwa, wenn es darum geht, zu ermitteln, welche chemischen Substanzen aus der Umwelt die Brustdrüsenzelle aus ihrer Umgebung herauslösen können – und so den Palisadenzaun durchlöchern.

„Die kleine Welt groß machen“ ist das Ziel von Schönfelder und seinem Team. Er hat gemeinsam mit dem Biotechnologen Konrad Gulich am BfR ein Zentrum für Mikroskopie etabliert. Das „BioImagingCenter“ befindet sich in einem abgedunkelten, gleichmäßig temperierten und gegen Erschütterungen geschützten Raum im Erdgeschoss des BfR-Gebäudekomplexes in Berlin-Marienfelde. Es sind hochauflösende Mikroskope, die in der Lage sind, Bilder aufzunehmen und sofort elektronisch zu bearbeiten. Der Rechner hat Augen bekommen.

Die Forschung am BioImagingCenter unterstützt im Wesentlichen das am BfR angesiedelte Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) beim Entwickeln von neuartigen Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch. Das bedeutet: Wer am Mikroskop beobachten kann, wie Chemikalien die Eigenschaften von Zellen verändern (Stichwort Krebsentstehung), kann den einen oder anderen Tierversuch einsparen (oder ihn sinnvoller und zielgerichteter anlegen).

Ein Nanoskop für das Innere der Zelle

Das Prunkstück des BioImagingCenter ist das PALM/STORM-Mikroskop. Es hat einen ganzen Raum für sich und ist das derzeit „höchstauflösende Lichtmikroskop der Welt“, erläutert Gulich nicht ohne Stolz. „Es vergrößert etwa um den Faktor 20 höher als herkömmliche Geräte.“ Auf dem Bildschirm des „PALM/STORM“ ist ein grün gefärbtes Etwas zu sehen, in dessen Mitte zwei blaue Kreise dicht beieinander stehen. Es ist eine Zelle, die sich gerade teilt. Aus eins mach zwei: Während die Zelle sich verdoppelt, ist sie besonders empfindlich. Bei der Teilung docken die Chromosomen, also die Träger des genetischen Materials, an feinen Eiweißfäden an, dem Spindelapparat. Die Fäden „ziehen“ die Chromosomen in Richtung der neu entstehenden Tochterzellen.

„Manche Stoffe können den Prozess behindern, wie sich unter dem Mikroskop beobachten lässt“, sagt die Biologin Ailine Stolz. „Wir erforschen, welches Potenzial diese Substanzen haben.“ Stolz studiert am PALM/STORM-Mikroskop, auf welche Weise hormonähnliche Substanzen während der Zellteilung eingreifen und so womöglich Krebserkrankungen auslösen oder zumindest fördern können. Die enorme Detailgenauigkeit des Mikroskops beruht auf einer Erfindung, die 2014 mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Die neue Technik machte aus dem Mikroskop ein Nanoskop, wie das Nobelpreis-Komitee in seiner Begründung schrieb.

Die Grenze der Auflösung

Es war der Jenaer Physiker Ernst Abbe, der 1873 die scheinbar unüberwindbare Grenze der Auflösung festlegte. Danach kann das Mikroskop zwei punktförmige Gegenstände voneinander nicht mehr unterscheiden, die weniger als 0,2 Mikrometer voneinander entfernt liegen. Generationen von Forschenden nach Abbe war es nicht vergönnt, diese Grenze zu überwinden.

2005 glückte es dem amerikanischen Physiker Eric Betzig, die Natur auszutricksen. Sein „PALM“-Verfahren (PALM steht für „Photoaktivierte Lokalisations-Mikroskopie“) beruht darauf, dass zuvor mit Fluoreszenz markierte Moleküle durch einen geringfügigen Lichtimpuls zum Leuchten gebracht werden. Dieser Impuls ist so schwach, dass jeweils nur wenige Moleküle aufglimmen. Sie sind zudem weiter als 0,2 Mikrometer voneinander entfernt, gehorchen also Abbes Gesetz und sind unabhängig voneinander sichtbar. Der Clou: Erst wenn Tausende von Einzelaufnahmen im Rechner kombiniert werden, ergibt sich ein Gesamtbild mit einer extrem hohen Auflösung bis hinunter zu 10 Nanometern (0,01 Mikrometern). „Es ist wie beim Nachthimmel, an dem nach und nach immer mehr Sterne aufglimmen, bis am Ende alle leuchten“, erläutert Gulich das PALM-Prinzip.

Einen anderen Ansatz verfolgt das Hochdurchsatz-Mikroskop im Nebenraum. Hier stehen nicht Einzelheiten in der Zelle im Vordergrund. Es geht vielmehr um Verände-

rungen in vielen Zellen, die vom Mikroskop aufgenommen werden. Der Computer registriert die Bilder und wertet sie statistisch aus. „Wir entwickeln eine Testmethode, um die Effekte von hormonell wirksamen Substanzen besser zu verstehen“, erklärt der Biologe Sebastian Dunst. Auf dem Bildschirm, der das mikroskopische Bild wiedergibt, erkennt man dicht an dicht gepackte und blau gefärbte Kerne von Brustkrebszellen mit grün geprenkelten Umgrenzungen, den Zellmembranen.

Mehr Metastasen durch Hormone?

Was sich an der Membran der Zelle grün färbt, sind Adhäsionsproteine. Sie verknüpfen Zellen, „kleben“ sie gewissermaßen zusammen. Dunst und seinen Kolleginnen und Kollegen ist aufgefallen, dass sich Adhäsionsproteine unter dem Einfluss bestimmter Substanzen verändern und damit die Bindung zwischen den Zellen stärker oder schwächer machen. Das kann bedeuten, dass die Gefahr von Tochtergeschwülsten zurückgeht, wenn die Bindung stärker wird – die Zelle bleibt in ihrer Palisade. Die Theorie dahinter: Substanzen, die wie das weibliche Sexualhormon Östrogen wirken, lockern die Zellkontakte – und erhöhen das Risiko von Metastasen. Dagegen senken Stoffe, die Östrogen blockieren, das Risiko. Das geschieht vermutlich auch durch die Wirkung auf die Adhäsionsproteine.

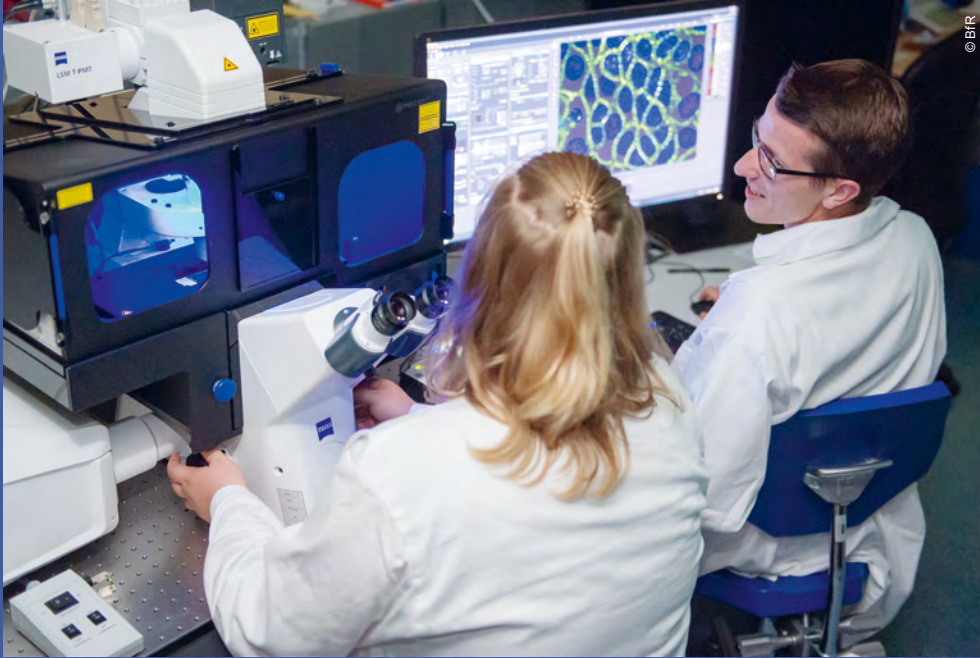
Mit dem Hochdurchsatz-Mikroskop lässt sich an Zellkulturen genau studieren, was passiert, wenn die Dosis einer Substanz erhöht wird. Wird mit einer chemischen Substanz das Hormon Östrogen blockiert, haften die Zellen besser aneinander und die Zelle ist weniger beweglich. Werden dagegen östrogenähnliche Stoffe auf die Zellen geträufelt, geschieht das Umgekehrte. „Wir haben mehr als 20 Wirkstoffe mit östrogenartiger Wirkung getestet und konnten deutliche Effekte feststellen“, berichtet Dunst.

Durchdringendes Laserlicht für tiefe Einblicke

Tiefe Einblicke in lebende Organismen ermöglicht die Multiphotonenmikroskopie. Auch sie wird am „Bio-ImagingCenter“ eingesetzt. Verwendet wird dabei langwelliges Laserlicht, das bis zu einem Millimeter tief in Gewebe eindringen kann. Das klingt nach wenig, ist aber im Mikrokosmos des Lebens bereits ein großer Schritt – immerhin 1.000 Mikrometer.

Mit dem Verfahren ist es möglich, Lebensvorgänge in vollständigen Organismen zu studieren, etwa in Zebrafisch-Embryonen oder in organähnlichen Mikrostrukturen, Organoide genannt. Und das gewissermaßen Zelle für Zelle. Organoide sollen zukünftig vermehrt für Medikamenten- oder Chemikaliengentests genutzt werden. „Wir arbeiten mit diesem Ansatz daran, Tierversuche in der Grundlagenforschung zu verringern“, sagt Schönfelder, während er ein riesenhaft vergrößertes Organoid in den Blick nimmt. Wenn ihm der Mikroskopie-Pionier Abbe bei der Arbeit über die Schulter schauen könnte – er würde Augen machen. ■

Die Zelle im Fokus: Eindrücke aus dem BioImagingCenter



”

**Wir wollen
die kleine Welt
groß machen!**

Professor Dr. Gilbert Schönfelder,
Toxikologe

