

# Das hat Methode

Jasmin Hefendehl und Andreas Schlundt forschen daran, Menschen eines Tages im Kampf gegen Alzheimer oder Autoimmunerkrankungen zu helfen. Dazu nutzen sie ausgeklügelte Techniken.

Nach ein paar Sekunden setzt Jasmin Hefendehl schnell wieder den Deckel über die Pockels Cell, die den Laser der höchsten Kategorie 4 abschwächt. „Da kommt er raus, hier wird er hochgelenkt“, sagt die Biologin und geht um den ein, zwei Meter großen Aufbau in einem der Labore des Buchmann Instituts für Molekulare Lebenswissenschaften am Campus Riedberg herum zur Vorderseite zurück, „und dann kommt er hier wieder runter und strahlt auf das, was wir so untersuchen wollen.“ Warum Hefendehl das so genau weiß? Einerseits, weil sie mit dem Zwei-Photonen-Mikroskop schon seit Jahren die Alzheimer-Erkrankung erforscht und es das methodische Herzstück ihres Labors ist. Andererseits aber auch, weil sie das Gerät selbst gebaut hat.

Die Biologin wird – wie auch ihr Kollege Andreas Schlundt, der am Campus gleich nebenan forscht – seit 2018 durch das Emmy Noether-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert, das sich an „besonders qualifizierte Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler“ richtet. Von Vorteil für die Bewerbung dazu: eine anspruchsvolle Methodik.

Die hat Jasmin Hefendehl mit ihrem selbstgebauten 2-Photonen-Mikroskop zweifelsohne vorzuweisen. Einige Teile kommen aus dem 3D-Drucker, andere sind gekauft, alles ist selbst zusammengeschraubt und verkabelt. Gelernt hat sie das an der Universität von British Columbia im kanadischen Vancouver, wo sie nach ihrem Studium in Ulm und der Promotion in Tübingen forschte, bevor sie 2016 an die Goethe-Universität kam. Dort, in Kanada, assistierte sie einem Physikerkollegen beim Zusammenbau. Doch als der sich zwei Mal den Arm brach, musste sie das Gerät alleine fertigbauen.

Das Mikroskop ist Mittel zum Zweck und der Zweck ist, Menschen, vor allem älteren, im Kampf gegen zwei Krankheiten zu helfen: Alzheimer und die Vaskuläre Kognitive Beeinträchtigung. „Bei der Alzheimer-Erkrankung bilden sich Proteinablagerungen in den Gehirnzellen, die heißen neurofibrilläre Bündel, und außerhalb der Zellen lagern sich Amyloid-Plaques ab“, sagt Hefendehl. Letzteres setze sich manchmal direkt um Blutgefäße herum ab und beeinflusse dann deren Funktion.

„Als Vaskuläre Kognitive Beeinträchtigung gelten Beeinträchtigungen der Blutgefäße, die unter anderem dafür sorgen, dass bestimmte Regionen im Gehirn nicht richtig mit Sauer- und Nährstoffen versorgt werden“, sagt Hefendehl. Dazu könne ein Schlaganfall zäh-

len, auch sogenannte Micro-Stroke, oder es könne Folge von Diabetes sein – alles, was irgendwie mit dem Gefäßsystem zu tun hat. „Bei 80 Prozent und mehr der Patienten, die als Alzheimer-Fälle eingestuft werden, sieht man nach ihrem Tod, dass die Krankheit auch eine vaskuläre Komponente hatte.“

## Mit dem Mikroskop Zellen in Echtzeit anschauen

Das Ziel von Hefendehl und ihrer Arbeitsgruppe ist nun herauszufinden, wie beide Krankheiten zusammenhängen. Ob vielleicht eine die andere bedingt, oder die andere die eine, wie und wann beide entstehen und ob sie interagieren. Und hier kommt das Mikroskop ins Spiel, mit dem Hefendehl Zellen in Echtzeit anschauen kann. „Wir untersuchen Alzheimer in Kombination mit einem Schlaganfall“, erklärt die Neurobiologin. „Wie sich die Krankheit entwickelt, wenn der Schlaganfall schon eintritt, bevor sich Alzheimer-Ablagerungen gebildet haben, oder was geschieht, wenn der Schlaganfall erst später auftritt.“ Beim Menschen könne das nämlich ganz ähnlich auftreten. Hefendehls größeres Ziel ist, neue Biomarker zu finden, die schon frühzeitig erkennen lassen, ob jemand mal an Alzheimer erkranken wird.

Zwar wisse man schon, dass die Amyloid-Ablagerungen schon bis zu 20 Jahre vor den ersten Symptomen zu erkennen sind, so Hefendehl. „Wir suchen nach neuen therapeutischen Zielen und besseren Biomarkern, die eventuell durch die Komorbidität der Alzheimer-Erkrankung mit vaskulären Beeinträchtigungen zutage treten. Das wiederum eröffnet dann eventuell neue Wege, die Krankheit hinauszuzögern.“

Es ist eine Frage, die sowohl Jasmin Hefendehl als auch die DFG als wichtig genug erachten, um ihr mindestens fünf Jahre Forschungsarbeit zu widmen. So lange läuft das Emmy Noether-Programm – neu geförderte Projekte laufen heute für wenigstens sechs Jahre – und soll den Geförderten in dieser Zeit die Möglichkeit bieten, „sich durch die eigenverantwortliche Leitung einer Nachwuchsgruppe über einen Zeitraum von sechs Jahren für eine Hochschulprofessur zu qualifizieren“.

Benannt ist das Programm nach der 1882 in Erlangen geborenen Mathematikerin Emmy Noether. Nach ihr ist das Noether-Theorem benannt, das den Zusammenhang von physikalischen Größen wie Ladung oder Energie mit geometrischen Eigenschaften beschreibt, woraus zum Beispiel der Energieerhaltungssatz folgt. Heute ist das Theorem grundlegender Bestandteil der mathematischen Physik und Emmy Noether eine gerühmte Wis-

senschaftlerin. Doch obwohl Noether bereits 1918 postulierte, was ihr heute Weltruhm beschert, musste sie um eine Professur kämpfen und es gelang ihr 1919 nur mit der Hilfe zweier Kollegen und einer Ausnahmeregelung, in Göttingen zu habilitieren. In Erinnerung an diesen beschwerlichen Weg möchte die DFG es mit dem Programm nun also vielversprechenden Postdocs etwas einfacher machen, in Noethers Fußstapfen zu treten.

Neben Jasmin Hefendehl hat sich auch Andreas Schlundt auf diesen Weg begeben. Er beschreitet ihn gleich neben Hefendehls Arbeitsort, am Biozentrum, Gebäude N250, Etage 1, Raum 101. Sein Büro

nachdem, wie oft die DNA abgelesen wird, um ein Vielfaches öfter in Zellen vorkommen als DNA. Damit kann eine Zelle über die RNA regeln, wie viele Genprodukte sie am Ende gerne hätte. „Bei einer Immunreaktion zum Beispiel sollen eine bestimmte Zeit lang Interleukine, also wichtige Botenstoff-Proteine des Immunsystems, vorliegen, dann aber wieder weg sein“, sagt Schlundt. „Die bereitstehende mRNA ist wichtig dafür, dass sie schnell gebildet werden, dieser Prozess aber auch genauso schnell wieder gestoppt wird und die Interleukine verschwinden.“ Andreas Schlundt und seine Arbeitsgruppe untersuchen nun verschiedene Faktoren, die

Warum das wichtig ist? „Es gibt bestimmte Immunerkrankungen, bei denen die mRNA-Regulation eine wichtige Rolle spielt“, sagt Schlundt. „Zum Beispiel Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus, der entstehen kann, wenn bestimmte mRNAs fehlreguliert werden.“ Ein anderes Beispiel: „Wenn zu viel Genprodukt entsteht, kann das die Entstehung von Krebs fördern“, sagt Schlundt. Krebs, das sei unkontrolliertes Wachstum und es beginne mit der unkontrollierten Produktion von Proteinen. „Es gibt RNAs, die werden zu stabil, weil zu viele bestimmte Proteine entstehen, die dann an sie binden und verhindern, dass sie abgebaut werden kön-

Jasmin Hefendehl und Andreas Schlundt im Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften

Foto: Lecher



ist grün, überall stehen Pflanzen verschiedenster Größe, irgendwo dazwischen findet auch ein Schreibtisch seinen Platz. Von dem davorstehenden Stuhl erhebt sich Schlundt, der in Berlin studiert und promoviert hat und anschließend nach München ging, bevor er 2018 nach Frankfurt kam, zur Begrüßung. Er trägt Jeans, Hemd und die Haare kurz, ist schlank und so groß, dass man gar nicht richtig schätzen kann, wie groß genau. Hinter der Tür steht noch ein kleinerer Tisch für die Gespräche mit Besuchern, eine Kaffeemaschine steht darauf. Schlundt nimmt Platz und fängt an, seine Forschung zu erklären.

## Was regelt den Abbau der RNA?

Er interessiert sich für Ribonukleinsäure, RNA, vor allem sogenannte Boten-RNA, kurz mRNA. Das ist die Abschrift eines DNA-Strangs, die in Zellen entsteht, wenn die DNA abgelesen wird. Wird dann wiederum die mRNA abgelesen, entstehen daraus die eigentlichen Genprodukte: Proteine. Die Genprodukte haben verschiedene Funktionen – je nach Art, Zelltyp und anderen in der Nähe befindlichen Bestandteilen. RNA zersetzt sich schneller als DNA, kann aber, je

den Abbau der RNA regeln. Allen voran regulatorische Elemente in der RNA-Sequenz selbst: sogenannte Cis-Elemente.

„Cis-Elemente können zum einen eine bestimmte Abfolge der RNA-Basen sein, die ein bestimmtes Protein erkennt und daran bindet“, sagt Schlundt. „Es gibt aber auch Proteine, die bestimmte Strukturen erkennen.“ Anders als DNA kann RNA bestimmte dreidimensionale Strukturen annehmen und es gibt Proteine, die eben statt der Basen-Abfolge diese Struktur erkennen. Auf dem Tisch liegen schon ein paar Zettel und ein Stift bereit, nach denen Schlundt irgendwann greift, um RNA-Windungen und über Kreuz verknüpfte Verbindungen aufzumalen. Eine solche Bindung habe in der Regel einen bestimmten Effekt, so Schlundt. „Entweder wird die mRNA direkt durch das an sie bindende Protein abgebaut oder aber es entsteht eine Plattform, an der weitere Proteine binden und eingreifen können.“ Die Cis-Elemente spielen also eine Rolle dabei, wie lange die mRNA in der Zelle besteht. Das wiederum entscheidet mit darüber, wie viele Genprodukte auf Basis dieser mRNA gebildet werden. Im Grunde kodiert die mRNA ihr eigenes Schicksal also zum Teil selbst.

nen“, so Schlundt. „Dann entsteht aus ihnen zu viel schädliches Protein und das befördert bestimmte Tumore.“

Wie auch Jasmin Hefendehl setzt Andreas Schlundt bei seiner Forschung auf eine komplexe Methodik. Mittels Kernresonanzmagnetspektroskopie, kurz NMR-Spektroskopie, misst er den Spin von Atomkernen und macht so die Struktur eines Moleküls sichtbar, wodurch Bilder von RNA-Protein-Komplexen erkennbar werden. Dann überlegen er und seine Kollegen sich, was wohl passiere, wenn eine bestimmte Aminosäure am Protein ausgetauscht würde oder man Substanzen fände, um ungewollte RNA-Protein-Interaktionen zu unterbinden. „Das modellieren wir, dann stellen wir ein solches Protein künstlich her oder überprüfen Wirkstoffe auf die RNA-Regulation im Reagenzglas. Mit der Hilfe von Kooperationspartnern gehen wir dann in isolierte kultivierte Zellen und später in eine Maus“, sagt Schlundt. Und dann, eines Tages, könnte das, woran Jasmin Hefendehl und Andreas Schlundt heute forschen, zahlreichen Menschen helfen.

Jan Schwenkenbecher