

FARBEN HÖREN, GENE SUCHEN

TEXT: KLAUS WILHELM

56 Die Synästhesie ist eines der faszinierendsten Phänomene der Psychologie und Neurowissenschaften. Nur sehr langsam lüften sich die damit verbundenen wissenschaftlichen Geheimnisse. Neuen Schwung bekommt die Forschung durch die Studien von Simon Fisher und seinem Team am Max-Planck-Institut für Psycholinguistik im niederländischen Nijmegen.

Selbst außerhalb wissenschaftlicher Maßstäbe ist Synästhesie verblüffend rätselhaft – zumindest für alle, die nicht davon betroffen sind. Stellen Sie sich vor, Sie sehen oder hören einen bestimmten Buchstaben, sagen wir: das F. Und schon leuchtet es rot vor Ihrem inneren Auge. Oder das Z – und schon sehen Sie grün. Stellen Sie sich nun vor, Sie lesen ein Buch. Dann kann es sein, dass Sie gleichzeitig einen kontinuierlichen Film der Farben wahrnehmen. Andere Menschen hören bestimmte Worte – und schon spüren sie einen süßen, sauren oder sonstigen Geschmack im Mund. Und so weiter.

„Synästhesie“ bedeutet wörtlich „Mit-Wahrnehmung“, „gemeinsame Wahrnehmung“. Sie ist ein neuropsychologisches Phänomen, wobei die Wahrnehmung eines Sinnes einen anderen mit anregt – und „keine Störung oder gar Krankheit“, wie Simon Fisher, Direktor am Max-Planck-Institut für Psycholinguistik, betont. Geschätzte sechzig bis achtzig Formen von Synästhesie soll es geben. Alltag für rund vier Prozent der Menschen. Etwa für Lara Grabitz. Die Physikstudentin sieht bei ihrer Graphem-Farb-Synästhesie die Buchstaben oder Zahlen eines Textes direkt auf dem Papier oder auf dem Bildschirm farbig. Wenn sie auf ihrem Cello spielt, hört sie die Töne als Zahlen. Vernimmt sie eine Jahreszahl, sieht sie eine Art Zeitstrahl vor sich, auf dem die Jahre angeordnet sind. „Für mich fühlt sich diese Welt normal an“, sagt die junge Frau. „Ich kenne das ja nicht anders – mich würde es eher beängstigen, wenn das plötzlich weg wäre.“

Simon Fisher gehört zu den 96 Prozent der Bevölkerung, die Synästhesie nicht aus eigener Erfahrung kennen. Er ist Neurowissenschaftler und Genetiker, „ein interdisziplinär denken-

der Wissenschaftler“, wie er sagt. Ihn interessiert es, „auf die DNA von Genen zu schauen und zu verstehen, was Gene biologisch für das Verhalten oder die Sprache oder sonstige Merkmale bedeuten“. Zuerst entdeckte sein Team Gene, die bestimmte Sprachstörungen beeinflussen. Irgendwann in seiner Karriere traf er auf seinen Kollegen Simon Baron-Cohen, Professor für Entwicklungspsychopathologie an der Cambridge University, der zu den sogenannten Autismus-Spektrum-Störungen und zu Synästhesie forscht. „Ich wusste damals nicht viel darüber“, sagt Fisher, „fand das Thema aber unheimlich spannend.“ Über den genetischen Hintergrund der Synästhesie war damals so gut wie nichts bekannt.

Als Fisher dann den Posten als Direktor am Max-Planck-Institut für Psycholinguistik antrat, eroberten neue Verfahren die Forschung, die die schnelle Analyse ganzer Genome durch Hochleistungsmaschinen ermöglichen – von Tausenden Menschen gleichzeitig. Immer präziser, immer günstiger, immer raffinierter, ein riesiger Fortschritt. Doch „trotz aller Technologie ist die Analyse dieser DNA-Rohdaten



WISSEN AUS

— BIOLOGIE & MEDIZIN

Malerei für die Ohren: Der Künstler Wassily Kandinsky gehört zu den bekanntesten Synästheten. Dieses Bild mit dem Titel *Drei Klänge* aus dem Jahr 1926 verkörpert seine Idee, wonach Farben und Formen Musik vermitteln können – und umgekehrt.



BILD: WASSILY KANDINSKY / HERITAGE IMAGES / FINE ART IMAGES / AKG-IMAGES

58

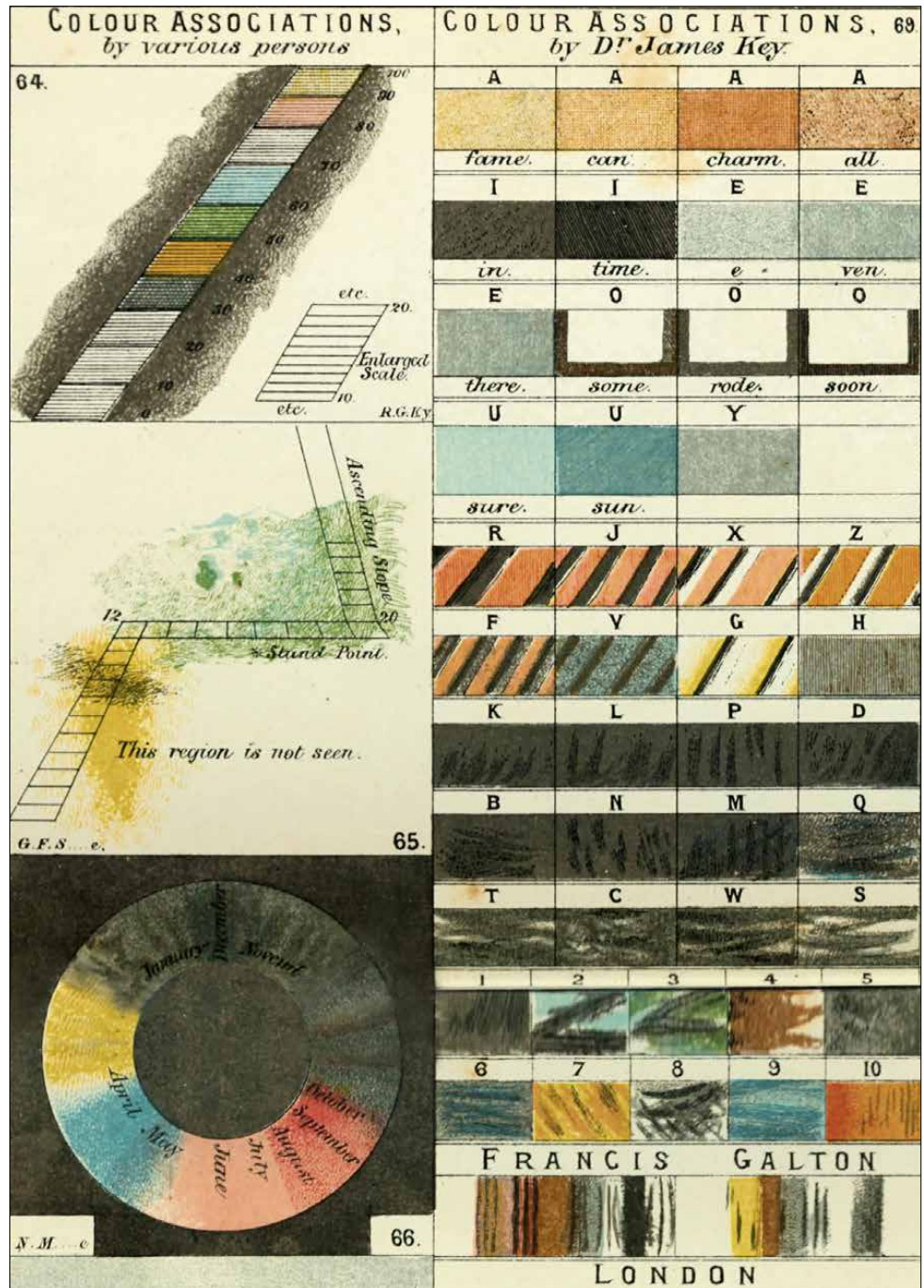
und wie stark die Gene letztlich ein Merkmal beeinflussen, noch immer eine intellektuelle Herausforderung“, erklärt Fisher. Denn die Gene mögen zwar die Anleitung geben für Aufbau und Verhalten des menschlichen Gehirns, aber herauszufinden, in welcher Weise diese Anleitung umgesetzt wird – das ist die hohe Kunst der DNA-Analyse.“ Und die Arbeit der Bioinformatik. Die Fachleute untersuchen, ob gewisse Merkmale gleichzeitig mit Varianten bestimmter DNA-Sequenzen oder Gene auftreten. „Das braucht Geschick, Können, eine Menge Glück – und vor allem viele DNA-Proben von Menschen mit Synästhesie“, sagt der Forscher. Denn nur selten übt ein einziges Gen einen großen Effekt auf komplexe Merkmale wie die Synästhesie aus. Meist sind es viele Gensequenzen, die zusammen ein Merkmal wahrscheinlicher machen.

In diesem Sinne haben die Forschenden bereits viele Jahre damit verbracht, Menschen mit Synästhesien für ihre Studien zu suchen. Sie arbeiten dabei an zwei unterschiedlichen Forschungslinien: Zum einen braucht das Team aus der Allgemeinbevölkerung so viele nicht verwandte Testpersonen mit Graphem-Farb-Synästhesie wie möglich. In deren Erbgut fahnden die Forschenden nach sogenannten Polymorphismen. Das sind „normale“ Varianten von Genen, die sich oft nur in einem einzigen Baustein unterscheiden. Obwohl jeder Polymorphismus für sich nur einen kleinen Effekt hat, könnten sich diese Effekte von Varianten verschiedener Gene summieren, sodass ein Mensch wahrscheinlicher eine Synästhesie entwickelt. Um das statistisch aussagekräftig festzustellen, sind die Genome von mindestens tausend Synästheten nötig. „Das haben wir fast

geschafft“, sagt Fisher. Jetzt rückt das erste Ziel näher: die Genome dieser tausend Menschen auf alle „verdächtigen“ Polymorphismen hin zu untersuchen. Kommen bestimmte dieser DNA-Varianten bei Synästheten häufiger vor als bei Menschen ohne Syn-

ästhesie, könnten diese Varianten mit dem Merkmal zusammenhängen.

Zum Zweiten fahndet das Team aus Nijmegen nach Familien, in denen Synästhesie über die Generationen hinweg gehäuft auftritt. In den Genomen



Frühe Kategorisierung: In Francis Galtons 1883 veröffentlichtem Buch über Psychologie finden sich Zeichnungen von Synästheten. Die Felder 64 und 65 zeigen Beispiele für die Wahrnehmung von Zahlen im Raum, begleitet von Farbempfindungen. Auf Tafel 66 sind die Monate des Jahres als Kreis angeordnet und mit Farben verbunden. Tafel 69 zeigt Farben oder Muster in Verbindung mit verschiedenen Buchstaben und Ziffern.

ILLUSTRATION: FRANCIS GALTON/INQUIRIES INTO HUMAN FACULTY (MACMILLAN 1883, SECOND EDITION, EVERYMAN, 1907)

dieser Menschen suchen die Forschenden mit ihren Hightech-Methoden nach Genen, die das ungewöhnlich hohe Vorkommen der Synästhesie in diesen Familien mit erklären. „Um das statistisch zuverlässig sagen zu können, benötigen wir große Familien“, erklärt Simon Fisher. „In ähnlichen früheren Studien zu Sprachstörungen haben wir eine Drei-Generationen-Familie untersucht, in der fünfzehn von dreißig Mitgliedern betroffen waren. Die Synästhesie-Familien, die wir bis jetzt gefunden haben, sind viel kleiner.“

Dennoch: Erste vorläufige Ergebnisse liegen vor. Dank der Kooperation mit Simon Baron-Cohen bekam die Fisher-Gruppe die Chance, Genome von drei Familien zu analysieren, in denen über mindestens drei Generationen hinweg fünf oder mehr Mitglieder jeweils eine Klang-Farb-Synästhesie hatten. Das Team um Erstautorin Amanda Tilot fischte unter den Genen 37 Kandidaten heraus, die mit Synästhesie zusammenhängen könnten. Zwar waren nicht immer alle diese Gene in allen drei Familien verändert. „Doch die Funktion eini-

ger von ihnen ähnelt sich“, erklärt Tilot. Sechs dieser Gene halten die Forschenden für besonders spannend, denn sie gelten als besonders wichtig für die Gehirnentwicklung in der frühen Kindheit. Sie sind daran beteiligt, dass sich die Fortsätze von Nervenzellen (sogenannte Axone) bilden und verschalten – ein Axonogenese genannter Prozess. Dabei vernetzen sich Nervenzellen mit Neuronen in anderen Hirnregionen. Die gefundenen Gene sind unter anderem im Seh- und Hörzentrum besonders aktiv. „Viele Wege könnten dazu führen, dass die Vernetzung der Nervenzellen durch leichte Abwandlungen der Axonogenese verstärkt wird“, betont Tilot – zum Beispiel durch Länge und Lage der Nervenfasern oder durch ungewöhnliche Verästelungen und andere Veränderungen der Form. Die Studie zeigt, wie genetische Unterschiede die Sinneserfahrungen beeinflussen können – möglicherweise über eine veränderte Vernetzung der Nervenzellen im Gehirn. „Die Synästhesie ist damit ein eindeutiges Beispiel für Neurodiversität, die wir respektieren und schätzen sollten“, sagt Simon Fisher.

„Die mögliche Rolle von Genen, die an der Axonogenese beteiligt sind, ist wirklich interessant“, betont Fisher. „Denn dies würde die These stützen, dass es bei Menschen mit Synästhesie eine erhöhte Konnektivität zwischen Hirnregionen gibt, die sonst eher nicht miteinander verknüpft sind.“ Doch es kursieren auch andere Theorien, welche die Synästhesie erklären sollen – zum Beispiel könnte auch die Balance der Nervenzellerregung im Gehirn verändert sein. „Letztendlich“, sagt Simon Fisher, „brauchen wir noch mehr Daten dazu.“ Deshalb setzt sein Team die Suche nach Synästheten für seine Studien unvermindert fort – über Kooperationen mit Forschungsgruppen weltweit, aber auch über andere Kanäle. Zum Beispiel stellen die Max-Planck-Forschenden auf der Homepage ihres Instituts die sogenannte Synaesthesia Battery zur Verfügung, eine Testmöglichkeit, die der Neurowissenschaftler David Eagleman von der

Stanford University entwickelt hat. Mit dem Selbsttest, den es auch als App fürs Smartphone gibt, lässt sich einigermaßen verlässlich bestimmen, ob ein Mensch von einer der gut untersuchten Formen von Synästhesie, etwa der Graphem-Farb-Synästhesie, betroffen ist oder nicht. Wer in dem Test als Synästhet identifiziert wird, kann an den Studien des Fisher-Teams teilnehmen.

Das Klassenzimmer hat Einfluss

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich eine synästhesieartige Wahrnehmung erlernen lässt. Wie? „Zum Beispiel über ein intensives Lesetraining von Texten mit kolorierten Buchstaben“, erklärt Fisher. „So bekommen Menschen auch ohne diese genetische Veranlagung eine künstliche Synästhesie. Aber es scheint nicht das Gleiche zu sein, denn die Personen verlieren diese Gabe wieder.“ Dass Menschen mit echter Synästhesie ihre Gabe automatisch (ohne sich darauf konzentrieren zu müssen) und konsistent über die Jahre erleben, gilt als eines der zuverlässigsten Merkmale des Phänomens. In der Regel beginnt die Entwicklung in den Kinderjahren. „Die Synästhesie“, so Fisher, „ist ein überaus interessantes Beispiel dafür, wie Gene und Umwelterfahrungen zusammenwirken. Von Geburt an gibt es immer diese genetische Prädisposition.“ Doch die Farben, welche die Betroffenen zum Beispiel mit bestimmten Lauten oder Buchstaben assoziieren, entwickeln sich stets durch Umwelterfahrungen in der Kindheit. Das zeigen Studien der Synästhesieexpertin Julia Simner von der University of Sussex, für die sie britische Grundschulkindern über mehrere Jahre beobachtete. Ergebnis: Es braucht Zeit, damit sich eine Synästhesie entwickeln kann. Und, so Amanda Tilot: „Das Klassenzimmer kann eine zentrale Rolle in der Entwicklung von Synästhesie spielen, da dort Alphabet, Zahlen und der Kalender mit dem Gedächtnis in Verbindung gebracht werden.“

59

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Bei Kindern treten synästhetische Assoziationen zunächst chaotisch und fließend auf, werden aber mit der Zeit beständiger.

Menschen mit Erkrankungen des autistischen Spektrums berichten deutlich häufiger als andere von Synästhesieerfahrungen.

Bei der Entwicklung von Synästhesie könnten mehrere Gene eine Rolle spielen, die an der Vernetzung von Nervenzellen zwischen verschiedenen Hirnregionen beteiligt sind.



Die wenigen Kinder jeder Grundschule, die in der britischen Studie zu Graphem-Farb-Synästheten wurden, assoziierten die Farben ihres Alphabets nach und nach während der ersten Schuljahre. Diese Kinder ordneten im Alter von sechs bis sieben Jahren rund 9 von 26 Buchstaben feste Farben zu. Ein Jahr später war die Farbe bei 12 bis 13 Buchstaben immer die gleiche, bei den Zehn- bis Elfjährigen traf das bereits auf 18 oder 19 Buchstaben zu. „Anfangs sind die synästhetischen Assoziationen chaotisch und fließend“, sagt Fisher, „aber mit der Zeit werden

sie beständiger.“ Viele dieser Kinder und Jugendlichen merken dann gar nicht, dass sich ihre Wahrnehmung von der anderer Leute unterscheidet.

Synästhesie kann nützlich sein

Unter den Menschen, die ihr Dasein dann wirklich synästhetisch erleben, sind Frauen und Männer gleich oft vertreten, wie kürzlich eine Studie mit tausend Probanden ermittelt hat. Si-

mon Baron-Cohens Team hat zudem herausgefunden, dass Synästhesie häufiger unter Menschen mit Erkrankungen des autistischen Spektrums vorkommt – bis zu 20 Prozent dieser Menschen berichten von Synästhesieerfahrungen. Amanda Tilot weist in diesem Kontext auf den außergewöhnlichen Fall des Briten Daniel Tammet hin, der als Autist mit facettenreicher Synästhesie außergewöhnliche Leistungen vollbringt. So kann sich Tammet mehr als 20000 Nachkommastellen der mathematischen Zahl Pi merken und wiedergeben. Was zeigt: Synästhesie kann zuweilen nützlich sein. Graphem-Farb-Synästheten beispielsweise sagen oft, dass die Farben ihnen helfen, sich Telefonnummern oder andere numerische Informationen zu merken. In Studien haben Menschen mit Synästhesie bei Gedächtnisübungen besser abgeschnitten als Menschen ohne diese Fähigkeit, wenn sie ihre außergewöhnliche Wahrnehmung zum Erinnern nutzen konnten. In seinem Buch „Elf ist freundlich und Fünf ist laut“ beschreibt Daniel Tammet, wie er Farbe, Form und Ort jeder Zahl als einzigartig wahrnimmt und es ihm dadurch gelingt, komplexe mathematische Gleichungen in Blitzgeschwindigkeit zu lösen. Allgemein sind Menschen mit Synästhesie im Durchschnitt kreativer.

Interdisziplinär unterwegs: Simon Fisher führt in seiner Arbeit Erkenntnisse aus der Genetik und der Hirnforschung zusammen, um das Phänomen Synästhesie besser zu erklären.



FOTO: INTERNATIONAL-DYSLEXIA ASSOCIATION, IDA CONFERENCE OCT. 2018

Es gibt aber auch die Kehrseite der Medaille, wie Simon Fisher sagt: „Die vielen simultanen Wahrnehmungen können für die Betroffenen zuweilen erdrückend wirken.“ Manchmal gibt es auch Konflikte zwischen den gleichzeitigen Wahrnehmungen. Das kann verstörend sein – zum Beispiel wenn man Buchstaben liest und es parallel nach faulen Eiern stinkt. „Schwierig“, sagt die Synästhetin Lara Grabitz, „wird es immer dann, wenn die Systeme kollidieren, wenn meine inneren Systeme an die Systeme stoßen, die die Welt hat.“ Zum Beispiel, wenn im Orchester die Fingersätze, die ihr Pultnachbar in die Noten schreibt, nicht zu den Zahlen passen, die sie mit den Tönen verbindet.

Synästhesie-Selbsttest:
www.mpi.nl/page/join-our-synaesthesia-genetics-research



ACH, MENSCH



WARUM SCHEITERN EHEN?
WIE BEEINFLUSST DIE
UMWELT UNSER GEHIRN?
WIE TREFFEN WIR BESSERE
ENTSCHEIDUNGEN?
WIE FUNKTIONIERT
MULTIKULTI? WARUM SPRECHEN WIR,
WIE WIR SPRECHEN?
WAS BEDEUTET
WOHNUNGSLOSIGKEIT?
WARUM IST ABNEHMEN
SO SCHWER?

Geistes- und
Sozialwissen-
schaftler:innen
im Gespräch

Die neue Podcastserie von detektor.fm
und der Max-Planck-Gesellschaft

Jetzt auf allen Plattformen!





Die Alpaka-Dame Britta nach der Schur. Alpakas stammen aus Südamerika und sind mit den Lamas verwandt. Ihr Immunsystem produziert besonders einfach aufgebaute Antikörper. Diese lassen sich leichter für die Medizin nutzen.

BOOSTER VOM ALPAKA

TEXT: KLAUS WILHELM

Grundlagenforschung verläuft oft in verschlungenen Bahnen und führt nur über Umwege zu einer Anwendung. Bei Dirk Görlich vom Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen, begann der Weg mit Abwehrstoffen des Immunsystems von Alpakas. Die als Nanobodies bezeichneten Proteine hat der Forscher mit seinem Team in kürzester Zeit zu einem Wirkstoff gegen Sars-CoV-2 weiterentwickelt. Auch gegen die Omikronvariante des Virus gibt es schon Lösungen. Nun müssen die Nanobodies ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit noch in klinischen Studien am Menschen beweisen.

Wenn Britta, Nora und Xenia ihren Stall am Göttinger Faßberg verlassen, bietet sich ihnen ein toller Blick über die zu ihren Füßen liegende Universitätsstadt. Sicherlich nicht ganz so atemberaubend wie in ihrer Heimat, den Anden, aber dafür sind die Tiere Teil eines außergewöhnlichen Forschungsprojekts. Die drei Alpakas gehören zu einer Herde von 22 Tieren am Max-

Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften (bis Ende 2021 Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie).

Früher waren Alpakas allenfalls aus dem Streichelzoo bekannt. Inzwischen erfreuen sie sich auch bei Profi- und Hobbyzüchtern großer Beliebtheit. Mehrere Tausend dieser ursprünglich aus Südamerika stammenden, zu den Kamelen gehörenden Tiere werden inzwischen in Deutschland gehalten. Dirk Görlich und sein Team interessieren sich jedoch weniger für das süße Aussehen oder die Wolle der Alpakas als für eine Besonderheit ihres Immunsystems: Kamele produzieren bei Infektionen neben gewöhnlichen Antikörpern auch einfache Ausgaben davon. Während sich normale Antikörper aus zwei langen und zwei kurzen Aminosäureketten zusammensetzen, bestehen die einfachen nur aus zwei langen Ketten mit einer kleineren Bindestelle für ein Antigen. Möglicherweise können sie so Krankheitserreger an empfindli-

chen Stellen treffen, die normalen Antikörpern unzugänglich sind. Die Forschenden vermuten, dass ein breit gefächertes Antikörperarsenal die Immunantwort gegen unterschiedlichste Krankheitserreger flexibler und damit effektiver macht. Die sogenannten Nanobodies sind die kleinsten Antigen-bindenden Fragmente dieser einfachen Alpaka/Kamel-Antikörper.

Antikörper sind Proteine, die sich sehr selektiv an bestimmte Moleküle heften können, zum Beispiel an Oberflächenmoleküle von Krankheitserregern. Dadurch markieren sie die Eindringlinge als Zielobjekt für Immunzellen. Sie können die Moleküle aber auch direkt ausschalten. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler setzen Antikörper deshalb ein, um Moleküle zu markieren oder zu blockieren und so deren Funktion zu studieren. Die geringen Mengen, die sie dafür benötigen, lassen sich von Tieren gewinnen. Dazu wird beispielsweise Kaninchen oder Ziegen eine

63

→

„antigene“ Substanz verabreicht, welche die Bildung des gewünschten Antikörpers im Körper der Tiere anregt. Aus Blutproben lassen sich die Antikörper dann isolieren.

Dank ihrer Fähigkeit, an bestimmte Moleküle zu binden, können Antikörper auch als Medikamente eingesetzt werden. Rheuma, Hepatitis B oder Tollwut zum Beispiel werden bereits mithilfe von Antikörpern behandelt. Auch zur Behandlung von Covid-19 kommen sie zum Einsatz. Doch in der benötigten Qualität und Menge lassen sie sich nicht aus Blutproben von Versuchstieren gewinnen. Stattdessen produziert man sie in genetisch veränderten Hamsterzellen. Das ist aufwendig und teuer, ist aber dem komplexen Aufbau der Antikörper aus kurzen und langen Aminosäureketten geschuldet, die zudem noch mit Zuckerketten dekoriert sind. Anders die Nanobodies: Wegen ihrer einfacheren Zusammensetzung sind sie auch einfacher herzustellen.

64 Auf den Einsatz von Nanobodies kamen Dirk Görlich und sein Team vor etwa sieben Jahren. Damals versuchten die Forschenden, die räumliche Struktur

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Nanobodies sind einfacher aufgebaut als herkömmliche Antikörper. Daher können sie leichter in großen Mengen für den medizinischen Einsatz hergestellt werden.

Die neu entwickelten Nanobodies gegen Sars-CoV-2 neutralisieren das Virus schon in geringsten Mengen, wirken auch gegen die neuen Virusvarianten und können schnell an neue Mutationen angepasst werden.

Nanobodies könnten auch zur Behandlung von anderen Erkrankungen sowie von Schlangenbissen eingesetzt werden.

eines Proteinkomplexes aus der Transportmaschinerie der Zelle aufzuklären, indem sie Kristalle davon herstellten und ihn dann mit Röntgenstrahlen analysierten. Aber der Komplex ließ sich einfach nicht kristallisieren – bis schließlich ein Nanobody einer belgischen Firma an diesen Komplex gebunden wurde. „Das hat das Problem auf Anhieb gelöst“, berichtet Görlich. So entstand der Plan, Nanobodies künftig selbst herzustellen und dafür am Institut eine kleine Herde Alpakas aufzubauen. Seitdem sind die Göttinger zu Experten in Sachen Nanobodies avanciert. Sie nutzen Nanobodies als Werkzeuge in der Grundlagenforschung – zum Beispiel um spezifische Transportwege in Zellen zu blockieren oder als hochpräzise Sonden zur Lokalisierung von Proteinen in der Fluoreszenzmikroskopie.

Dann kam Corona. „Es war klar, dass wir Nanobodies gegen Sars-CoV-2 entwickeln können“, erzählt Görlich. Was folgte, war eine emotionale Berg- und-Tal-Fahrt für das gesamte Team, das sein Projekt mit enormem Einsatz verfolgte: „Es macht nämlich einen großen Unterschied, ob man Nanobodies für die Grundlagenforschung entwickelt oder für die Medizin. Im Labor sollen sie lediglich spezifisch an ihre Zielstruktur binden, und wenige Milligramm genügen, um Tausende Experimente durchzuführen.“ Für therapeutische Zwecke müssen sie ihr Zielmolekül aber nicht nur binden, sondern auch neutralisieren, und das in winzigen Konzentrationen, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Zusätzlich ist eine sehr hohe Stabilität erforderlich, damit die Nanobodies die Produktionsprozesse und eine mehrjährige Lagerung unbeschadet überstehen. Und sie sollten sich mindestens in Kilogramm-Mengen produzieren lassen.

Die Forschenden verabreichten Britta, Nora und Xenia einen entscheidenden Teil des Spike-Proteins von Sars-CoV-2: die Rezeptor-Bindedomäne, mit der das Coronavirus seine Wirtszellen erkennt und sich an sie anheftet. Das Immunsystem der Alpakas reagierte prompt und produzierte Antikörper gegen das Virus. Aus einer

kleinen Menge Blut isolierte das Team daraufhin die Baupläne für mehr als eine Milliarde unterschiedlicher Nanobodies und selektierte durch das sogenannte Phagen-Display aus dieser riesigen Bibliothek jene Moleküle, welche die Rezeptor-Bindedomäne des Virus am stärksten binden.

Doch welches davon schaltet das Virus am effektivsten aus? Matthias Döbelstein, Virologe und Direktor des Instituts für Molekulare Onkologie an der Universitätsmedizin Göttingen, und sein Team infizierten im Labor Zellkulturen mit Sars-CoV-2 und testeten die verschiedenen Nanobodies darauf, wie gut sie jeweils die Vermehrung des Virus blockierten. „Je geringer die Konzentration des Nanobodies sein kann, desto niedriger ist auch das Risiko von Nebenwirkungen“, erklärt Görlich. Die wirksamsten Nanobodies konnten noch in

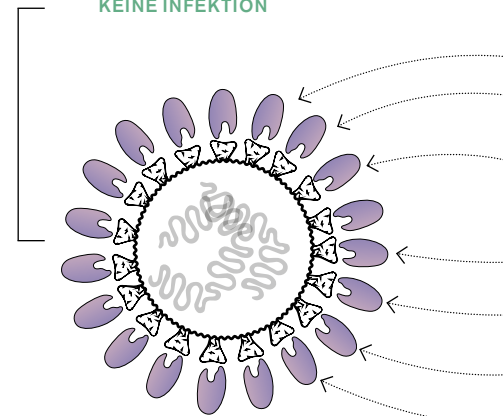


Nanobody



Nanobody-Tandem

EINDRINGEN IN DIE ZELLE VERHINDERT:
KEINE INFEKTION



Konzentrationen von weniger als einem millionstel Gramm pro Liter eine Infektion von Zellen durch Sars-CoV-2 vollständig verhindern. Diese modifizierten die Forschenden so, dass sie auch bei Temperaturen von bis zu 95 Grad stabil bleiben und nicht verklumpen. Damit lassen sie sich einfacher herstellen, verarbeiten und lagern sowie sicherer einsetzen

Rezeptor-Bindedomäne erkennen. „Die Bindung dieser Tandems ist so stark, dass sie die neuen Mutationen tolerieren, mit denen sich das Virus dem Immunsystem zu entziehen versucht. Diese Strategie hat mit den Alpha-, Beta-, Gamma- und Deltavarianten des Virus perfekt funktioniert“, erläutert Thomas Güttler, Wissenschaftler in Görlichs Team.

Damit haben sie nun gleich mehrere Nanobody-Klassen entdeckt, die die Bindestelle aller bisherigen Varianten einschließlich Omikron bereits bei einer niedrig picomolaren Konzentration blockieren.

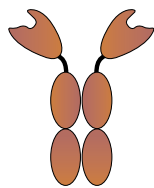
Tandems gegen Varianten

Doch dann tauchten Varianten des Virus auf, die noch infektiöser waren als der ursprüngliche Erreger. Ihr Spike-Protein hatte sich so verändert, dass Antikörper den Erreger schlechter neutralisieren können. Dirk Görlich und sein Team koppelten deshalb zwei Nanobodies aneinander, die jeweils unterschiedliche Bereiche der

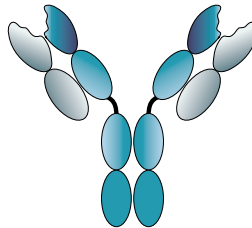
„Zwischenzeitlich hatten wir die Alpakas mit Proteinen der Virusvarianten erneut immunisiert und dann Nanobodies selektiert, die bereits als Monomere nicht nur den ursprünglichen Wuhan-Stamm, sondern auch Alpha bis Delta potent neutralisieren“, berichtet Metin Aksu, ebenfalls wissenschaftlicher Mitarbeiter des Teams. Für die kürzlich aufgetauchte Omikronvariante mit ihren 15 Mutationen in der Rezeptor-Bindedomäne mussten die Göttinger allerdings weitere Phagen-Display-Runden einlegen.

Bleibt das Problem der Produktion im industriellen Maßstab. Genügen für die Laborforschung wenige Milligramm der Mini-Antikörper, so braucht es für den weltweiten Einsatz gegen eine Pandemie viele Kilogramm davon. In entsprechend dimensionierten Bioreaktoren können Hefezellen, die mit der Erbinformation für die Nanobodies ausgestattet wurden, große Mengen davon herstellen.

Doch wer im Labor einen möglichen Wirkstoff gegen eine der schlimmsten Seuchen der jüngeren Geschichte entwickelt hat, dem stehen nicht automatisch alle Türen für klinische Studien offen. „Da war ich etwas naiv“,



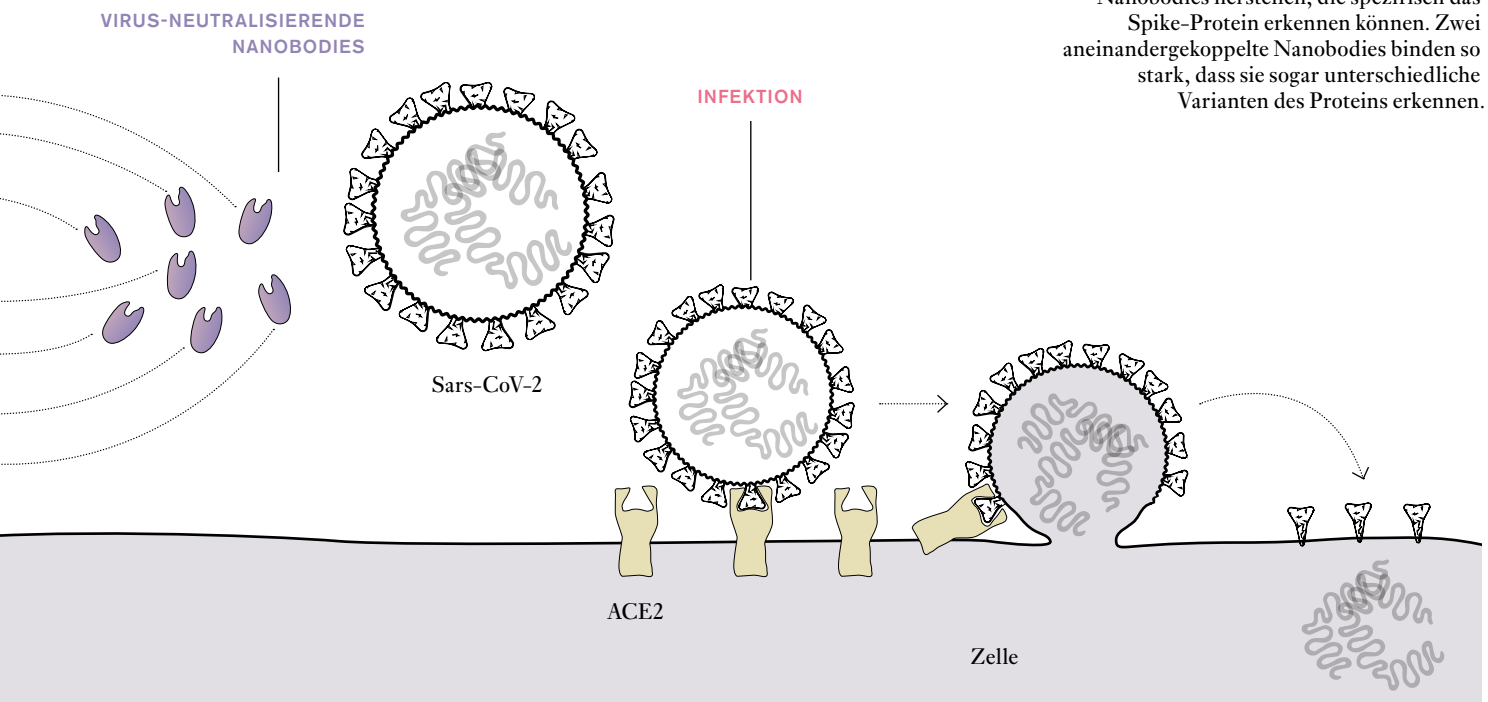
Alpaka-Antikörper



Herkömmlicher Antikörper

Das Spike-Protein auf der Oberfläche von Sars-CoV-2 bindet an die ACE2-Rezeptoren von Zellen. Antikörper des Immunsystems können es jedoch blockieren und so verhindern, dass das Virus in die Zellen eindringt. Klassische Antikörper-Proteine bestehen aus zwei langen und zwei kurzen Aminosäureketten. Die Mini-Antikörper von Alpakas besitzen dagegen nur zwei lange Ketten. Aus deren Bindedomäne lassen sich die sogenannten Nanobodies herstellen, die spezifisch das Spike-Protein erkennen können. Zwei aneinandergekoppelte Nanobodies binden so stark, dass sie sogar unterschiedliche Varianten des Proteins erkennen.

65



GRAFIK: GCO NACH VORLAGEN DER MPG



FOTO: MICHAEL DANNENMANN FÜR MPG

Im Labor des Göttinger Max-Planck-Instituts werden die Nanobodies so an das Spike-Protein des Coronavirus angepasst, dass sie verschiedene Varianten des Erregers blockieren können (links: Jürgen Schünemann und Kathrin Gregor, rechts: Waltraud Taxer (hinten) und Renate Rees).

66

sagt Görlich. Zunächst sollte eine Ausgründung der Max-Planck-Gesellschaft die Nanobodies für den Einsatz am Patienten optimieren und anschließend an Probanden testen. Das dafür erforderliche Geld ließ sich jedoch nicht in kurzer Zeit beschaffen. Die großen Pharmafirmen reagierten ebenfalls reserviert. Die Zurückhaltung der Industrie war auch darin begründet, dass Nanobodies als Arzneimittel noch sehr neu sind. Bislang hat es lediglich ein Produkt zur Behandlung einer seltenen thrombotischen Erkrankung auf den Markt geschafft.

Mühsamer Weg zum Medikament

Erst im letzten Moment fand sich eine Firma aus Israel, welche die klinische Entwicklung übernehmen wird. „Die Verhandlungen waren recht mühsam und kompliziert. Wir mussten lernen, dass die Entwicklung eines Arzneimittels ganz eigenen Regeln folgt“, berichtet Dirk Görlich. Unterstützung erhält sein Team dabei durch Experten für Technologietransfer von Max-Planck-Innovation und des

Lead Discovery Center. Die Max-Planck-Förderstiftung unterstützt das Projekt finanziell.

Ermutigt durch die letztlich doch positiven Erfahrungen wollen die Göttinger Forschenden jetzt auch Nanobodies gegen Sepsis entwickeln. Diese landläufig auch als Blutvergiftung bezeichnete bakterielle Infektion endet nach wie vor in vielen Fällen tödlich. Antibiotika helfen zwar oftmals gegen die Bakterien, können jedoch deren Giftstoffe nicht eliminieren. „Wir wollen jetzt einen ganzen Cocktail von etwa einem Dutzend Nanobodies entwickeln, die sich genau gegen diese Gifte richten und sie blockieren“, sagt Dirk Görlich. Auch zur Behandlung von Schlangenbissen könnten Nanobodies ein wirksames Mittel sein. Bisher können die Toxine nur durch Pferdeserum unschädlich gemacht werden, allerdings mit teils erheblichen Nebenwirkungen.

Vom exotischen Abwehrstoff eines exotischen Versuchstiers zu neuartigen Medikamenten – die Entwicklung dieser neuen Antikörpertechnologie wäre ohne Grundlagenforschung nicht möglich gewesen.

GLOSSAR

NANOBODIES

Fragmente besonders einfach aufgebauter Antikörper, die das Immunsystem von Kamelen (u. a. Trampeltieren, Dromedaren und Lamas) gegen Krankheitserreger bildet. Anders als die klassischen Antikörper bestehen Nanobodies nur aus einer einzigen Aminosäurekette. Sie sind dadurch einfacher herzustellen und wasserlöslicher sowie hitze- und säurebeständiger. Außerdem können sie versteckt liegende Bindestellen anderer Proteine besser erkennen. Nanobodies werden deshalb für den breiten Einsatz in der Medizin getestet.

PHAGEN-DISPLAY

Eine molekularbiologische Technik, um Nanobodies (oder andere „Binder“) aus sogenannten Immunbibliotheken zu isolieren. Dabei wird jeder Nanobody der Bibliothek direkt mit „seinem“ DNA-codierten Bauplan gekoppelt. Dafür verpacken Bakterien-infizierende Viren, sogenannte Phagen, die Bauplan-DNA und tragen den darin codierten Nanobody dann auf ihrer Oberfläche. Baupläne Antigen-spezifischer Nanobodies lassen sich anschließend isolieren, indem die Nanobodies an ein immobilisiertes Antigen gebunden und alle anderen Nanobodies weggeschwemmt werden.





Im Herzen unwider- stehlich

Für seine Forschung über das schwarze Loch im Herzen der Milchstraße erhielt Reinhard Genzel 2020 den Nobelpreis für Physik.

Wir fördern sein Projekt GRAVITY+ am Max-Planck-Institut für extraterrestrische Physik, weil er mit dem weltweit größten virtuellen optischen Teleskop die galaktische Schwarzkraftfalle genau unter die Lupe nehmen und so ein neues Kapitel in der Astronomie schreiben will.

Die Max-Planck-Förderstiftung unterstützt seit über fünfzehn Jahren die Max-Planck-Gesellschaft, indem sie an den mehr als 80 Instituten gezielt innovative und zukunftsweisende Spitzenforschung fördert und so Durchbrüche in der Wissenschaft ermöglicht. Im weltweiten Wettbewerb der Wissenschaften können Sie als privater Förderer einen entscheidenden Unterschied machen und Freiräume schaffen. Gehen Sie mit uns diesen Weg!

Max-Planck-Förderstiftung
Deutsche Bank
IBAN DE46 7007 0010 0195 3306 00

ANZEIGE

www.maxplanckfoundation.org



MAX PLANCK
Förderstiftung