

Krebs mit KI den Weg abschneiden

Pflanzen liefern wichtige Grundstoffe, die potenziell für Medikamente im Kampf gegen Tumorzellen geeignet sind. Forscher aus Halle haben ein Modell entwickelt, das ihre Wirkungsweise vorhersagen kann. Was damit nun möglich ist.

VON MATTHIAS MÜLLER

HALLE/MZ. Wenn der junge Wissenschaftler Mohamad Saoud das Mikroskop nutzt, dann hat er stark vergrößert etwas vor Augen, das vielen Menschen Angst macht: Krebs. „Wir sehen hier die Zellen eines Prostatakarzinoms“, erklärt der gebürtige Syrer und blickt wieder vom Okular auf. Im Labor des Leibniz-Instituts für Pflanzenbiochemie (IPB) in Halle, wo er im weißen Kittel und mit bläulichen Latexhandschuhen forscht, vermehrt man solche bösartigen Zellen in zahlreichen Petrischalen – und tötet sie dann gezielt ab.

Alles für einen wichtigen Erkenntnisgewinn im Kampf gegen die tückische Krankheit. In jahrelanger intensiver Arbeit hat ein IPB-Team mit Partnern der MLU-Informatik mit Hilfe von maschinellem Lernen ein Modell entwickelt, das die Wirkungsweise von neuen Anti-Krebsmitteln vorhersagen kann. Die Studie, bei der Mohamad Saoud als Erstauteur fungiert, hat es auf die Titelseite der renommierten Fachzeitschrift „Advanced Science“ geschafft.

Denn sie könnte den Weg dafür bereiten, künftig schneller neue Krebsmedikamente aus Naturstoffen zu entwickeln – und auch dazu beitragen, Wirkstoffe in einer Chemotherapie so zu kombinieren, dass sie einerseits hocheffektiv die Tumorzellen bekämpfen und andererseits weniger Nebenwirkungen für die Patienten haben.

Langer Weg zum Ziel

So weit die Zukunftsvision. Dass es oft ein langer Weg ist, bis aus einem aussichtsreichen Wirkstoff tatsächlich dank Optimierung im Labor ein Medikament in der Onkologie wird, weiß Ludger Wessjohann ganz genau. „Ich arbeite seit 35 Jahren mit Krebsmitteln“, berichtet der Professor, der am IPB als Direktor die Abteilung für Natur- und Wirkstoffchemie leitet. Einst war er an der renommierten Stanford University in den USA an der Entwicklung von Taxol beteiligt, einem der bekanntesten Chemotherapeutika, dessen Grundstoff aus der Eibe gewonnen wird.

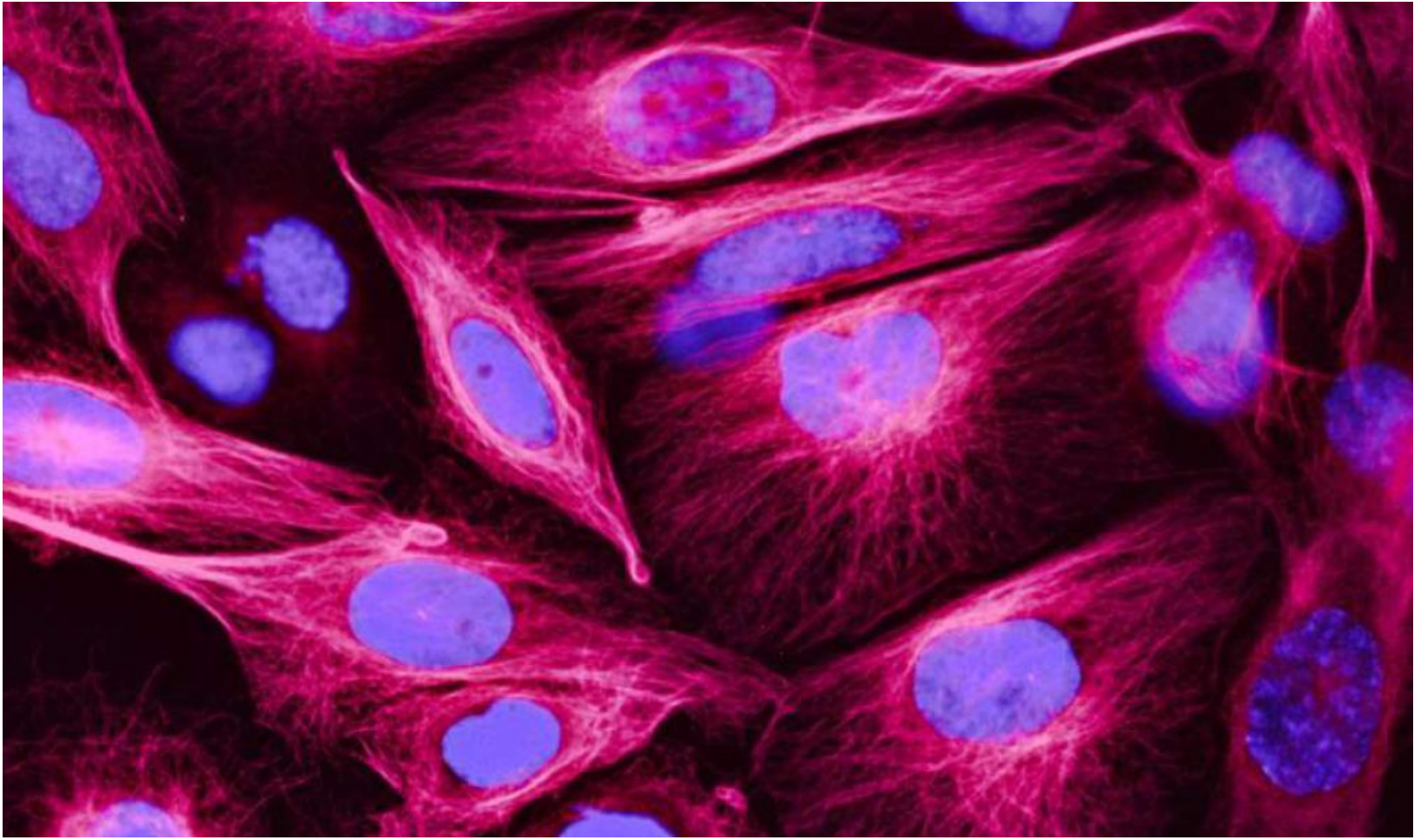
Vor allem Pflanzen, aber auch Bakterien und Pilze, produzierten besonders häufig solche Substanzen, die zelltoxisch und damit potenziell als Krebsmittel geeignet seien. Wessjohanns Forschungsfokus liegt inzwischen verstärkt darauf, diese Stoffe gezielt in Form von Medikamenten zu den Krebs-

„Krebs ist nichts anderes als unkontrolliertes Zellwachstum.“

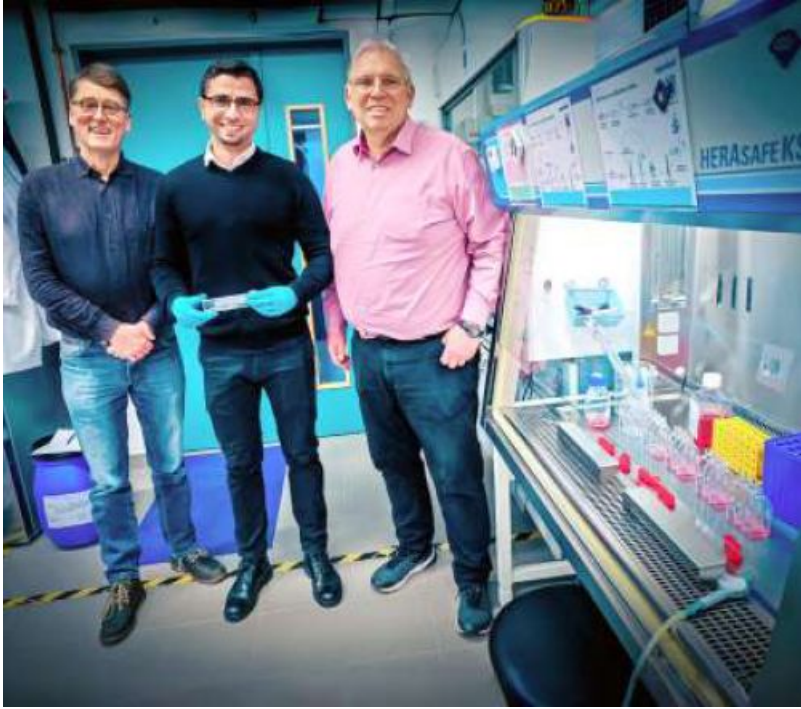
Prof. Dr. Ludger Wessjohann
Chemiker

zellen zu bringen – und dabei möglichst wenig die normalen Zellen im Körper zu beschädigen. Und um das zu tun, müsse man die Mechanismen dahinter immer besser verstehen, betont er: „Wie wirken diese Stoffe, wo setzen sie dabei an – und wie können sie die Krebszelle von einer normalen Zelle unterscheiden?“

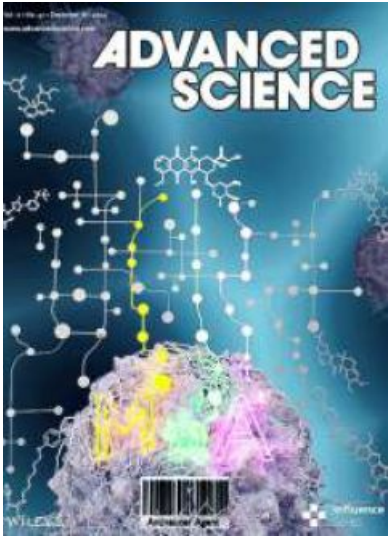
Krebs sei ja im Grunde nichts anderes „als unkontrolliertes Wachstum von körpereigenen Zellen“, erklärt der erfahrene Wissenschaftler. Gerade ältere Krebsmedikamente griffen daher vor allem in den Teilungsmechanismus der bösartigen Zellen ein. Das Problem: Der Körper besitzt auch andere Zellen, die sich häufig teilen, etwa in den Haaren oder in der Darmschleimhaut. „Die werden von den Mitteln genauso getroffen.“ Was dann wiederum bei Patienten zu belastenden Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Ma-



Dieses Foto aus dem IPB zeigt menschliche Prostatakrebszelllinien (gefärbt mit dem Farbstoff SiR-Tubulin) vergrößert unter dem Mikroskop. FOTOS: M. MÜLLER (2)/PD (2)



PD Dr. Gerd Balcke, Mohamad Saoud und Prof. Dr. Ludger Wessjohann (von links) hoffen, dass die Studie aus Halle von vielen anderen Forschern aufgegriffen wird.



Die Studie ist Titelgeschichte von „Advanced Science“ geworden. Das Cover hat Dilara Balci vom IPB entworfen.



Mohamad Saoud muss bei seiner Arbeit im IPB-Labor am Weinberg in Halle hochpräzise vorgehen.

MetaCom als Referenzzentrum

Das Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie (IPB) in Halle forscht an Kultur-, Wild- und Modellpflanzen. Im Fokus stehen dabei die strukturelle Diversität und Biosynthese sowie die biologischen Funktionen und Wirkmechanismen von pflanzlichen und pilzlichen Naturstoffen, insbesondere von spezialisierten Stoffwechselprodukten und chemischen Signalträgern. Die Ergebnisse fließen in eine ressourcenschonende Pflanzenproduktion, Biotechnologien und Wirkstoffentwicklungen ein.

Das interdisziplinäre Forschungsprogramm „MetaCom“ bündelt am IPB die Kapazitäten an analytischen Hochleistungsgeräten und seine Expertise auf den Gebieten der Naturstoffchemie, der Metabolomik und der Chemio- und Bioinformatik. So soll ein umfassendes Verständnis der chemischen Grundlagen pflanzlicher Resilienz erzielt werden. Damit habe man eines der Referenzzentren in Deutschland in diesem Bereich geschaffen, so IPB-Forscher Ludger Wessjohann. Weitere Infos: ipb-halle.de MM

gen-Darm-Problemen führt. Genau an solchen Punkten setzt die IPB-Studie an. „Ich hatte die Grundidee schon vor vielen Jahren“, berichtet Gerd Balcke. Damals arbeitete der promovierte Chemiker noch in der Zelltoxologie beim Chemieriesens BASE; heute betreut er am Leibniz-Institut die Bereiche Massenspektrometrie und Metabolomik, die ganz entscheidend für die neu entwickelte Vorhersagemethode sind.

Der Hintergrund: Vereinfacht gesagt, haben Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen einen deutlich erhöhten Stoffwechsel, also Metabolismus, um sich schneller teilen zu können. Sie bilden dabei bestimmte Stoffwechselprodukte, die als Metaboliten bezeichnet werden. Diese ergeben in ihrer Gesamtheit ein ganz spezifisches Muster: ein Metabolitenprofil oder auch Metabolom. Und das wiederum kann man mit speziellen massenspektrometrischen Methoden bestimmen. Diese Untersuchung nennen Forscher Metabolomik.

„Ich versuche, das alles mal ein wenig populärwissenschaftlicher zu beschreiben“, sagt Balcke und lächelt. „Der Stoffwechsel funktioniert im Prinzip so wie der Verkehr in einer Stadt.“ Auf den Straßen werden zur Krebszelle demnach bestimmte Substanzen transportiert, die sie für ihre Teilung braucht, etwa Fette, DNA-Bausteine oder Zucker. Wirkstoffe gegen Krebs versuchen, diesen Transport zu unterbinden. „Das könnte man dann mit einem Stau vergleichen.“

Alle Umleitungen blockieren

Das Problem ist allerdings, dass dieser Stau, verursacht durch ein Krebsmittel, teilweise auch umfahren werden kann. Dann müssten an anderen Stellen gezielt weitere Blockaden – durch andere Krebsmittel – erstellt werden, um die Transportwege komplett abzuschneiden und das Ziel zu erreichen: die Tumorzelle absterben zu lassen. Der Knackpunkt: Bei vielen Naturstoffen weiß man bisher zwar vom Grundsatz her, dass sie gegen Krebs wirken, man kennt aber den sogenannten Mode of Action, die genaue Wirkungsweise, nicht. Oder um bei der Verkehrs-Metapher zu bleiben: Es ist unbekannt, welches Bild im Verkehrsnetz sich genau bei welcher Art von Blockade – einem Verkehrsunfall am Bahnhof Halle oder einem querstehenden Lkw im Stadtteil Kröllwitz – ergibt. In der neuen Studie haben sich die Forscher nun ein Gesamtbild verschafft, quasi wie einen Überblick aus dem

Verkehrshubschrauber. Das klingt, so von Balcke veranschaulicht, einfach und logisch. Die Realität ist jedoch hochkomplex. Sechs Jahre hat das ganze Projekt gedauert. Allein vier Jahre waren nötig, um entscheidende Daten zu sammeln.

Dafür wurden 38 zelltoxische Substanzen mit schon bekannten Wirkungsweisen, darunter aktuell genutzte Krebsmedikamente, im Labor auf Prostatakrebszellen angewendet. In aufwendigen Messungen mit teils hunderten Parametern wurden die Metabolitenprofile erstellt, die durch diese

„Der Stoffwechsel funktioniert so wie der Verkehr in einer Stadt.“

PD Dr. Gerd Balcke
Chemiker

Wirkstoffe in den Krebszellen hervorgerufen werden. Anschließend ging das Team mit neuen pflanzlichen Naturstoffen, die als gesichert krebshemmend gelten, genauso vor. „Dieses Vorgehen ergab einen äußerst umfangreichen Datensatz, mit dem wir dann ein KI-Modell trainieren konnten“, sagt Balcke. Das alles gelang so gut, dass diese Künstliche Intelligenz nun die Wirkungsweise der neuen Substanzen vorhersagen kann.

Diese Prognosen konnten in Kooperation mit der Onkologie der Universitätsmedizin Halle, der Bioinformatik am IPB und der Universität Halle und auch Partnern an den Universitäten in Leipzig und Dhofar (Oman) erfolgreich überprüft werden. So fand man beispielsweise bereits heraus, dass ein Giftstoff aus dem Oleander auf ähnliche Weise wirkt wie das etablierte Medikament Taxol, dessen Grundstoff man in der Eibe findet. Das KI-Modell funktioniert also, eine echte Forschungs-Pionierarbeit aus Halle. „Bei Krebs sind wir damit die ersten“, so Balcke.

Am IPB hat man die Vorhersagen für die Studie bereits für weitere bösartige Zellen von Brustkrebs und Ewing-Sarkom erfolgreich getestet. Das Team setzt darauf, dass andere Forscher die Arbeit aufgreifen und das Modell mit vielen weiteren Krebszelllinien und Medikamenten weiter trainieren werden. Somit würde die in der Saalestadt entworfene KI immer besser werden – und könnte künftig noch präzisere Ergebnisse liefern.

Spinnen riechen mit den Beinen

Neue Forschung an der Uni Greifswald

GREIFSWALD/MZ/MM. Viele Menschen verbinden mit Spinnen wohl eher Ekel oder gar Ängste. Für die Wissenschaft sind sie jedoch ein faszinierendes Forschungsobjekt. An der Universität Greifswald haben Forscher nun herausgefunden, dass Spinnen sogar riechen können – und das mit den Beinen. Sie verwenden demnach haarähnliche Sensillen mit Poren, um flüchtige Substanzen aufzuspielen.

Dies ist die Erkenntnis einer Studie, die aktuell in der Fachzeitschrift „Proceedings of the National Academy of Sciences“ veröffentlicht wurde. Das internationale Team um die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gabriele Uhl von der Universität Greifswald fand heraus, dass Spinnenmännchen an allen Beinen Tausende von Sensillen haben, mit denen sie Sexuallockstoffe wahrnehmen.

Für die Fortpflanzung

Dieser Geruchssinn, oder auch Chemosensing, sei für das Überleben und den Fortpflanzungserfolg von Tieren von zentraler Bedeutung, so die Wissenschaftler. Er helfe ihnen unter anderem dabei, Beute- oder Raubtiere zu erkennen oder Paarungspartner aufzuspielen.

Bisher wurde hauptsächlich zur Chemosensorik bei Insekten geforscht, vor allem im Rahmen der Pheromonforschung zur Schädlingsbekämpfung. Obwohl Spinnen als die wichtigste Gruppe natürlicher Feinde von Insekten gelten und geschätzt 400 bis 800 Millionen Tonnen Insekten pro Jahr fres-



Die Wespenspinne (Argiope bruennichi) hat an den Beinen Poren, mit denen sie riecht. FOTO: IMAGO/ZOONAR

sen, ist nur wenig über die chemosensorische Welt der Spinnen bekannt. Dem Team der Uni Greifswald gelang es nun mit einem Rasterelektronenmikroskop mit 50.000-facher Vergrößerung, die Sensillen mit Poren in der Haarwand bei Männchen der Wespenspinne nachzuweisen. Sie ist eine der wenigen Spinnenarten, für die das Sexualpheromon bekannt ist, das Weibchen produzieren, um Männchen anzulocken.

Nicht bei allen Arten

Dr. Hong-Lei Wang von der Pheromongruppe der Universität Lund (Schweden) testete, ob diese Sensillen, die nur bei männlichen Spinnen vorkommen, auf das artspezifische Sexualpheromon der Weibchen reagieren. Er konnte eine deutliche und konzentrationsabhängige neuronale Reaktion auf das Pheromon nachweisen. In einer vergleichenden Untersuchung von 19 Spinnenarten wurden diese Sensillen bei den meisten, aber nicht bei allen gefunden. Die Forscher wollen nun die Bedeutung des Geruchssinns bei Spinnen mit und ohne diese Sensillen im Hinblick auf Partnerwahl, Beutefang und Fressfeindvermeidung vergleichen.