

Die Bundeskanzlerin zu Besuch im Labor

Station 1: Mini-Organen in der Petrischale (Organoide)

Die Doktorandin Zoe Mendelsohn aus dem Labor von Nikolaus Rajewsky zeigt Bundeskanzlerin Angela Merkel ein „Mini-Gehirn“ (Organoid) in der Petrischale. Es ist nur ein Millimeter groß, unter dem Mikroskop ist das Organoid aber vierfach vergrößert. Zoe Mendelsohn erklärt, dass man zum Beispiel Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz oder Huntington Hautzellen entnehmen kann. Die Zellen werden mit genetischen Tricks so umprogrammiert, dass sie wieder zu Alleskönnern werden, also Eigenschaften von Stammzellen bekommen (iPS-Zellen). Diese Stammzellen können sich in Neuronen verwandeln – und die Forscherinnen und Forscher können sie dazu bringen, in der Petrischale dreidimensionale Formen zu bilden.

Bundeskanzlerin Angela Merkel wird ein sieben Wochen altes Organoid sehen. Die Zellen in diesem Präparat haben genau das gleiche Genom wie jede Zelle im Gehirn des Patienten oder der Patientin – sie tragen also auch die Mutationen, die die Erkrankung verursachen. Das Mini-Gehirn, das sich aus diesen Zellen bildet, hat deshalb auch die gleichen Krankheitsmerkmale, die man im echten Gehirn von Erkrankten auffinden würde. Da die Forscherinnen und Forscher das Organoid vom ersten Tag der Entwicklung untersuchen können, können sie damit die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten beobachten und die molekularen Mechanismen erkennen. Dies ist bei einer Krankheit wie Alzheimer, wo die Ursache noch unverstanden ist, besonders wichtig.

Zum Vergleich stellt Zoe Mendelsohn ein Organoid aus den Zellen eines gesunden Spenders unter das Mikroskop. Sie bilden eine „Kontrolle“. Bereits mit bloßem Auge kann man erkennen, dass das „gesunde“ Hirn-Organoid schneller wächst und sich zu einem größeren Zellverband zusammenschließt.

Forscherinnen und Forscher können in dem Mini-Gehirn zum Beispiel Gene „ausschalten“. So erkunden sie, welche Gene darüber entscheiden, ob eine Krankheit entsteht. Das Hirn-Organoid hat großes Potenzial für die personalisierte Medizin. Schließlich kann man aus den Hautzellen jedes Patienten oder jeder Patientin lebende Mini-Gehirne im Labor züchten und dann testen, welche Medikamente ihm oder ihr helfen könnten.

Station 2: Woher weiß eine Zelle, was sie tun soll? (Single Cell Sequencing)

Damit winzige Organoide, komplexe Organe wie unser Gehirn oder auch ganze Lebewesen funktionieren können, müssen sich unzählige Zellen organisieren. Sie müssen miteinander kommunizieren, sich weiterentwickeln und spezialisieren. Dafür rufen die Zellen zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Informationen aus dem Erbgut ab. Der Doktorand Jonathan Alles aus dem Labor von Nikolaus Rajewsky erklärt, dass man dies nun mit den neuen Technologien der Einzelzellanalyse im großen Maßstab und mit hoher Präzision beobachten kann. Das ist essentiell, weil sich Zellen und ihr Zusammenspiel im Verlauf von Krankheiten verändern. Wer die Mechanismen von Krankheiten verstehen will, muss also auch auf die zelluläre Ebene schauen.

Bis vor einigen Jahren konnte man nur beobachten, welche Gene in einem ganzen Gewebe oder einem ganzen Organ zu einer bestimmten Zeit im Durchschnitt ein- oder ausgeschaltet waren. Das hat sich mit der neuen Technik fundamental gewandelt. Ein Vergleich: Statt Aussagen zum Durchschnittsdeutschen zu treffen, können wir nun den Einzelnen mit all seinen Besonderheiten beschreiben. Wie wichtig diese Präzision ist, zeigt ein Beispiel: Therapeutisch interessante Zelltypen wie Stammzellen sind oft rar. Ihre Besonderheiten würden in den Daten untergehen, wenn man nur einen Durchschnitt zur Verfügung hat.

Wie funktioniert das? Zunächst zerlegt man ein Organoid oder eine andere Probe wieder in einzelne Zellen. Wenn diese Zellen über einen Chip laufen, werden sie zusammen mit einem Barcode in kleine wässrige Tröpfchen verpackt. So kann man die RNA – also den Teil des Erbguts, der gerade in der Zelle abgelesen wurde – sequenzieren und dann wieder der Zelle zuordnen. Aus den gewonnenen Daten kann man mit hoher Präzision auf die Funktion der Zelle schließen. Bundeskanzlerin Angela Merkel hat die Möglichkeit, einen solchen Single Cell Sequencing Run zu starten, auf dem Bildschirm sieht man nach 10 bis 20 Sekunden, wie sich die Tröpfchen bilden. Die Technik selbst heißt Drop-Seq.

Das Ergebnis sind große Mengen von Daten, mit deren Hilfe man zum Beispiel relevante Gene und Muster finden und neue Hypothesen bilden kann.

Station 3: Ein „Google“ für Tumoren (Maschinelles Lernen und Künstliche Intelligenz)

Maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz sind in der biomedizinischen Forschung unverzichtbar geworden – zum Beispiel, weil Forscherinnen und Forscher die Aktivität von Zehntausenden Genen in den Zellen von Gehirn-Organoiden messen können. Der Doktorand Jonathan Ronen aus dem Bioinformatik-Labor von Altuna Akalin verarbeitet die entstehenden Datenberge. Er verwendet maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz, um Muster zu finden und die Ursachen von Krankheiten besser zu verstehen.

Jonathan Ronen konzentriert sich bei seiner Präsentation auf ein Projekt zur Krebsforschung. Krebs ist nicht gleich Krebs – und die je besser man dieses Leiden in Subtypen unterteilen kann, desto

größere Überlebenschancen haben die Patientinnen und Patienten. Forscherinnen und Forscher wie Jonathan Ronan wollen die Diagnose von Krebsarten aufgrund von Sequenzierungsdaten entscheidend voranbringen.

Sie haben mit Deep Learning ein „Google für Tumore“ entwickelt. Sie nehmen die Sequenzierungsdaten – zum Beispiel von einem patientenspezifischen Tumor-Organoid – und suchen in ihrer Datenbank nach anderen Tumoren, die dem neuen Tumor ähnlich sind. Den Algorithmus haben sie so programmiert, dass er selbst lernt, welche Muster wichtig sind.

Sie haben die Daten von Tausenden von Tumoren und Tumor-Organoiden in eine Datenbank überführt. An diesen Organoiden wurden bereits verschiedene Krebsmedikamente getestet. Es ist also bekannt, welche Medikamente bei ihnen wirken. Bei anderen Tumoren in der Datenbank ist verzeichnet, wie es den Patientinnen und Patienten ergeht. All diese Informationen können Informatiker wie Jonathan Ronen nutzen, um Prognosen über einen neuen Tumor zu erstellen und sogar effektive Therapien vorzuschlagen.

Der Algorithmus macht zudem Vorschläge zur Funktionsweise eines Tumors wie zum Beispiel „Dieser Tumor braucht das Gen X, um zu wachsen“. Diese Hypothese kann ein Bioinformatiker wie Jonathan Ronen ins Labor zurückbringen. Dort könnte man zum Beispiel mithilfe der Gen-Schere CRISPR dieses Gen in einem Organoid entfernen und schauen, was passiert. Sollte sich eine Hypothese als richtig erweisen, kann man in Studien nach Medikamenten suchen, die Gen X ausschalten und somit hoffentlich auch bei Patientinnen oder Patienten den Tumor tötet. Stellt sie sich als falsch, geht der Forschungszyklus von vorne los.

Kontakt für die Medien

Jutta Kramm

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Leiterin der Abteilung Kommunikation

+49-30-99496-2140

jutta.kramm@mdc-berlin.de oder presse@mdc-berlin.de