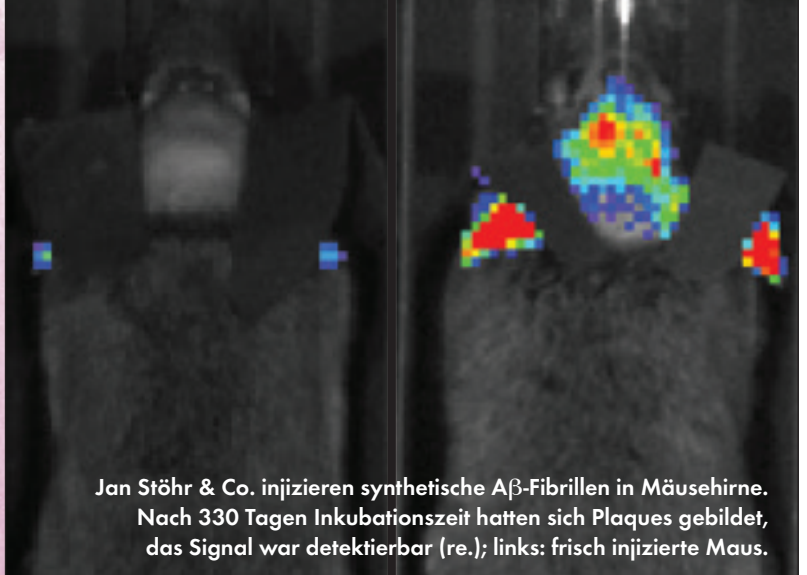




synthetische Aβ-Fibrillen

Forschen in der Fremde – Jan Stöhr,
University of California San Francisco

Skatin' USA



Jan Stöhr & Co. injizieren synthetische Aβ-Fibrillen in Mäusehirne. Nach 330 Tagen Inkubationszeit hatten sich Plaques gebildet, das Signal war detektierbar (re.); links: frisch injizierte Maus.

■ In San Francisco im Labor eines Nobelpreisträgers arbeiten und einen Durchbruch in der Alzheimer-Forschung erzielen – just day-dreaming? Für Jan Stöhr ist dieser Forschertraum wahr geworden.

Beim Pipettieren kann Jan Stöhr beinahe die Bay Bridge von San Francisco sehen. Nach der Arbeit, zu Hause, ist er gerade Mal zwei Straßen vom Strand entfernt. Stöhr hat geschafft, wovon viele Biologiestudenten träumen. Der deutsche Strukturbiologe lebt nicht nur in einem der beliebtesten Touristenziele der Welt, seit Juni 2012 ist er zudem Assistant Professor am Institute for Neurodegenerative Diseases unter dem Nobelpreisträger Stanley Prusiner.

Prusiner. Dort kam er auf den Geschmack, ergriff seine Chance und bewarb sich für ein Auslands-Postdoc-Stipendium der DFG. Mit dem Arbeitsplatz wechselte Stöhr auch sein Thema. Es geht immer noch um Amyloid-Fibrillen, doch nicht mehr nur um die klassischen Prionen von Rinderwahn, Kuru oder Creutzfeldt-Jakob, sondern hauptsächlich um die Alzheimer-Krankheit. Es sei nur ein kleiner Schritt gewesen, meint Stöhr: „Ich konnte meine Methoden für die Prionen auch auf die Alzheimer-Krankheit anwenden.“ Ein Vorteil, denn Alzheimer ist medizinisch viel bedeutender. Während weltweit nur etwa einer unter einer Million an Creutzfeldt-Jakob erkrankt, ist die Rate bei Alzheimer etwa einer pro hundert. Bei rund der Hälfte aller Demenzerkrankungen handelt es sich um Alzheimer. Dementsprechend sprudelt auch mehr Geld. Allerdings hinke man mit der Strukturbestimmung von Amyloiden noch schwer hinterher, gibt Stöhr zu bedenken.

Tau-Proteinen), die schon bei der Erstdiagnose 1906 im Hirnschnitten beobachtet worden waren, sind als Ursache der Krankheit allerdings immer noch umstritten. Kritiker der Diagnosepraxis führen an, dass Alzheimer erst nach dem Tod anhand von Plaques und Tangles im Gehirn nachgewiesen werden könne. Dazu komme, dass auch in Gehirnen von Menschen ohne Demenz Plaques und Fibrillen nachweisbar seien (*Laborjournal* 5/2012, S. 64-65). So war bisher keine klinische Studie mit Antikörpern gegen diese Proteine erfolgreich (*Laborjournal* 9/2012, S. 78).

Leuchtende Mäusehirne

Stöhr und Kollegen konzentrierten sich auf einfache Mausmodelle der Alzheimer-Krankheit. Da Nager natürlicherweise keine ähnliche Krankheit haben, stellten sie transgene Mäuse mit einer mutierten Version des β-Amyloid-Vorläuferproteins (APP) her. Die Mutation, die in zwei schwedischen Familien gefunden worden war, führt bei Menschen zu frühem Alzheimer – die ersten Symptome treten bereits mit 50 auf. In den transgenen Mäusen gibt es ähnliche Symptome nach sieben Monaten. In diese Mäuse injizierten die Forscher aus San Francisco entweder Hirnhomogenate von erkrankten Mäusen oder aufgereinigtes bzw. synthetisches β-Amyloid. Dabei zeigte sich, dass synthetisches β-Amyloid ausreicht, um die Veränderungen im Gehirn auszulösen. Die Schwierigkeit lag darin, zu belegen, dass bei den ohnehin schon kranken APP-Mäusen die Injektion von β-Amyloid auch wirklich einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatte. Das kann Jahre dauern, wenn man dafür Mäusehirne sezieren muss.

Ein Jahr zuvor jedoch hatten die Laborkollegen von Stöhr eine neue Technik erfunden, mit der man die Plaques in der lebenden Maus analysieren kann – mit der Biolumineszenz der Luciferase. Das Luciferase-Gen wird unter die Kontrolle des Promotors des sauren Gliafaserproteins in Astrozyten gestellt, das durch die Ablage-



Jan Stöhr (li.) und seine Gruppe lösten durch β-Amyloid-Injektion Alzheimer aus. (v.li.: TA Lillian Bloch, Postdocs Aleksandra Kijac und Zachary Mensinger)

Fotos (3): Jan Stöhr

Übertragung von Alzheimer

Nur fünf Jahre zuvor hat Stöhr noch an der Uni Düsseldorf an seiner Doktorarbeit geschrieben. Am Rhein hielt es ihn aber nicht. Bereits während seiner Arbeit über die Struktur und die Bildung von Prion-Amyloid-Fibrillen aus einzelnen Proteinmonomeren ging er für vier Monate zu

Im Juli 2012 landete Stöhr seinen großen Wurf. In *PNAS* publizierte er die experimentelle Bestätigung, dass β-Amyloid tatsächlich alleine der Auslöser der Alzheimer-Krankheit sein könne (*PNAS* 2012, 109(27):11025-30). Die extrazellulären Klumpen (Plaques aus β-Amyloid) und die intrazellulären, verknäulten Neurofibrillen (Tangles aus hyperphosphorylierten



Life Science^{special}

+++ ZELLKULTUR +++

Top Angebote für

- Mikroskopie
- Kryokonservierung
- Serumersatz

im aktuellen Th. Geyer
Life Science special

Mehr Infos
unter :



www.thgeyer.de/LS-special

rung von β -Amyloid-Plaques hochreguliert wird. Das geschieht indirekt, weil die Astrozyten sich vermehren, um den Platz der abgestorbenen Nervenzellen einzunehmen. Den Mäusen mit menschlichem β -Amyloid und Glühwürmchen-Luciferase muss nur noch der Kopf rasiert und Luciferin injiziert werden, und schon leuchten sie unter der Kamera – je kränker desto heller. „Dank der Biolumineszenz wissen wir ganz genau, wann sich die Amyloid-Plaques bilden“, erklärt Stöhr. Bis zu hundert Tage früher, wenn ihnen zusätzlich β -Amyloid ins Hirn injiziert wurde (PNAS 2011, 108:2528).

Nicht ansteckend!

„Erst jetzt, wo wir zeigen konnten, dass man es animpfen kann, weiß man, dass β -Amyloid wirklich infektiös ist“, meint Stöhr. Es liegt daher nahe, dass β -Amyloid tatsächlich ein *proteinacious infectious particle*, ein Prion, ist. Im Reagenzglas hat bisher allerdings eine Konversion von der gesunden in die krankhafte Konformation nie geklappt. Strukturbiologe Stöhr hat bewiesen, dass man synthetisches β -Amyloid konvertieren kann. Die Konversion dauerte drei Tage und es braucht hundertmal mehr synthetisches als aufgereinigtes β -Amyloid, um die gleiche Reaktion auszulösen. „Wir müssen also noch daran arbeiten, alle Moleküle in die Krankheit-auslösende Form zu bringen“, so Stöhr. Er glaubt allerdings nicht, dass in der aufgereinigten Form ein Hilfsfaktor ist. „Meine neuesten, noch unveröffentlichten Daten sprechen eher dagegen. Ausschließen kann ich es aber nicht.“

Noch bevor die besorgte Frage aufkommen kann, beruhigt Stöhr bereits wieder: „Alzheimer ist deshalb nicht ansteckend, wie dies beim Rinderwahn und Creutzfeldt-Jakob der Fall ist.“ Dafür gebe es keine Übertragungswege. Höchstens bei der Transplantation der Dura mater, der äußeren Hirnhaut, würde er vorsichtig sein. Im PNAS-Artikel bezog sich Stöhr mit der „Infektiosität“ auf die Ansteckung von Zelle zu Zelle, nicht Mensch zu Mensch.

Allgemein weiß man trotz intensiver Forschung noch sehr wenig. Zum Beispiel ist immer noch nicht bekannt, welche genaue Funktion das gesunde Vorläufer-Protein hat, das in der Membran vor allem in den Synapsen sitzt. Knockout-Mäuse können ganz gut ohne überleben.

Suche nach dem Interface

Stöhr will sich nun wieder mehr der reinen Strukturforschung zuwenden. „Die Arbeit mit der Biolumineszenz war anfangs schon außerhalb meiner *comfort zone*“,

meint Stöhr, der sonst eher in physikalischen Methoden wie der Elektronenmikroskopie zu Hause ist. „Aber Alzheimer wird sicher kein kurzes Gastspiel bleiben.“ Als nächstes will Stöhr mit Hilfe der Biolumineszenz die Struktur mit der biologischen Aktivität korrelieren. Und er will herausfinden, wie die krankhafte Konformation übertragen wird, wieviel β -Amyloid dazu nötig ist und warum das synthetische Peptid hundert Mal schwächer ist als das aufgereinigte. Letztendlich ist es sein Ziel, die Bildung der schlechten Konformation zu verhindern. „Irgendwo muss es ein Interface geben“, bleibt Stöhr optimistisch. Weil Amyloide nicht löslich und kaum kristallisierbar sind, kann man dafür nicht einfach die Antikörpern kokristallisieren, um die Berührungsfläche zu finden.

Glücklich im Nebel

Das Arbeitsumfeld dafür stimmt und gefällt Stöhr. „Ich hatte das Glück, in einem großen Institut zu landen“, meint er bescheiden. „Stanley Prusiner ist mit vielen befreundet. Das macht es einfacher, hochklassige Kooperationen einzugehen.“

Doch der Düsseldorfer denkt nicht, dass er in den USA grundsätzlich besser forschen kann als in Deutschland. Das habe sich halt so ergeben. Trotzdem: „Ich kann jedem raten, ins Ausland zu gehen. Andere Forschungsinstitute kennenzulernen, macht Sinn.“ Auch in San Francisco gefällt es ihm. Obwohl das Meer kalt ist und er wohl auch deshalb noch nie surfen ging. „Der Sommer hier ist eine reine Nebelorgie“, bedauert Stöhr. Aber einmal wird er sich schon noch in die Wellen schmeißen.

Die US-Amerikaner in San Francisco seien sehr europäisch und er wohne zudem in einer liberalen Gegend. Es sei einfach, Leute kennenzulernen und er begegne kaum Vorurteilen gegenüber Deutschen, höchstens, dass sie so präzise seien. Die Kontaktaufnahme mit der Lokalbevölkerung wird durch einen entspannten Terrier-Pudel-Mischling erleichtert, den er und seine Frau täglich spazieren führen. Sie ist Pädagogin und musste ihre Stelle als Personalberaterin aufgeben. In den USA ließ sie sich zur Hundetrainerin ausbilden. Das sei gar nicht so weit von seiner Tätigkeit entfernt – „Ich war erstaunt, wie wissenschaftlich das Hundetraining ist“, meint der Forscher.

Ans Zurückkommen denkt Stöhr im Augenblick nicht. USA oder Deutschland, er kann sich beides vorstellen. „Vorerst will ich mir hier einen Namen machen“, meint Stöhr. Die Voraussetzungen sind gut.

FLORIAN FISCH