

## Nobelpreisträger erforscht körpereigene Müllentsorgung an Mäusen



Yoshinori Ohsumi erhält für die Entschlüsselung des Autophagie-Mechanismus den Medizin-Nobelpreis. Dafür forschte er unter anderem an transgenen Mäusen.

**Jedes Jahr im Oktober blickt die gesamte Wissenschaftsgemeinschaft gespannt nach Schweden: Dort verkündet die Nobelstiftung die Nobelpreisträger 2016. Der Preis für Physiologie oder Medizin geht in diesem Jahr an den japanischen Zellbiologen Yoshinori Ohsumi vom Tokyo Institute of Technology. Die Stiftung ehrt Ohsumi für die Entschlüsselung des Autophagie-Mechanismus. Dabei handelt es sich um einen Recycling-Prozess von Zellen, durch den sie sich gesund halten. Dieser findet auch beim Menschen und anderen Säugern statt.**

Ohsumis Arbeit ist ein weiteres Beispiel dafür, welch hohen Stellenwert in vielen Forschungsbereichen Versuche an Tieren einnehmen: Nach ersten Untersuchungen an Hefepilzen, ist es ihm mit Hilfe von transgenen Mäusen gelungen, den Autophagie-Mechanismus auch in komplizierteren Organismen nachvollziehen. Die Ergebnisse könnten der Ausgangspunkt für neue Therapien und Medikamente für den Menschen sein. Denn Wissenschaftler haben inzwischen herausgefunden: Fehlfunktionen während des Autophagie-Prozesses können schwerwiegende Krankheiten verursachen.

### **Die Entdeckung der körpereigenen Müllentsorgung ? wie funktioniert sie?**

Der Autophagie-Prozess hört sich für Laien nicht nur kompliziert an ? er ist es auch. Nicht ohne Grund haben viele Jahrzehnte lang ganze Forschergenerationen versucht, den Mechanismus zu entschlüsseln.

Bereits Anfang der 50er-Jahre entdeckte der belgische Biochemiker Christian de Duve, dass in Zellen eine Art Verdauung

stattfindet. De Duve konnte nachweisen, dass Zellen auf Stress, Nährstoffmangel oder Giftstoffe reagieren, indem sie bestimmte Zellbestandteile aussortieren und sich dadurch teilweise selbst verdauen. Er erkannte, dass ihnen das durch die Entwicklung von Membranbläschen (Lysosomen) gelingt, in denen die Zellen den ?Abfall? sammeln, zersetzen und dann schließlich abtransportieren und recyceln. De Duve prägte für den Vorgang in den Lysosomen den griechischen Begriff Autophagie, der übersetzt so viel bedeutet wie ?sich selbst essen?. 1974 wurde der Biochemiker für seine Entdeckung mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin geehrt.

Über die Jahre erkannten Wissenschaftler, dass die Autophagie in ganz verschiedenen Organismen stattfindet: Nicht nur bei Menschen, Säugetieren, Insekten und Fröschen, sondern in praktisch allen Zellen, die einen Zellkern besitzen, also auch in Amöben, Algen, Pflanzen und Pilzen. Wie genau dieser Prozess abläuft und welche Bedeutung der Autophagie für die Entwicklung von Krankheiten zukommt, blieb noch für Jahrzehnte ein Rätsel. Das größte Problem der Forscher: Die Lysosomen entstehen und verschwinden zu schnell, um sie mit den damaligen Mikroskopen ausführlich untersuchen zu können.

### **Drei Jahrzehnte Forschung und eine Frage, die ihn nicht loslässt**

Unter diesen Forschern befand sich auch Yoshinori Ohsumi, den die Frage danach, wie der Autophagie-Mechanismus funktioniert, bereits seit Ende der 80er-Jahre nicht mehr losließ. Der entscheidende Durchbruch gelang ihm Anfang der 90er-Jahre schließlich durch einen Trick ? mit gewöhnlicher Bäckerhefe, einem einzelligen Pilz.

### **Hefe bringt Licht ins Dunkel**

Ohsumi beeinflusste die Autophagie bei Hefezellen. Die Folge: Die Vakuolen, die die gleiche Funktion wie Lysosomen in menschlichen Zellen übernehmen, wurden immer zahlreicher und voller und nicht mehr von der Zelle abtransportiert. Dadurch wies Ohsumi zum einen nach, dass Autophagie auch in Hefezellen abläuft. Zum anderen waren die Vakuolen nun besser zu erkennen. Er hatte also eine Methode gefunden, durch die der Prozess besser untersucht werden konnte. In der Folge gelang es Ohsumi, die für die Autophagie zuständigen Gene in den Hefezellen nach und nach zu identifizieren.

Ein großer wissenschaftlicher Fortschritt ? dennoch blieben einige zentrale Fragen nach wie vor unbeantwortet: Wie läuft der Autophagie-Prozess bei Menschen und anderen Säugetieren ab? Und welche konkreten positiven sowie negativen Auswirkungen hat er? Ohsumi gelang es schließlich an transgenen Mäusen den Autophagie-Prozess zum ersten Mal in einem Tier zu beobachten und zu untersuchen. Mit Hilfe der Mäuse erfuhr er unter anderem mehr über die Rolle der Autophagie für die embryonale Entwicklung, Tumorunterdrückung oder den körpereigenen Schutz gegen Infektionen. Denn Autophagie dient nicht nur der Selbstreinigung. Sie fördert auch ? insbesondere mit zunehmendem Alter ? die Entwicklung von Krankheiten wie Parkinson oder Krebs, wenn sie gestört ist. Auch der Alterungsprozess selbst scheint mit reduzierter Autophagie einherzugehen.

### **Auf den Schultern von Riesen**

Die Entdeckung von Ohsumi ist ein Beispiel dafür, welche Bedeutung Grundlagenforschung für die Medizin ist. Nur wenn Forscher die komplexen Funktionen des Körpers in ihren Grundlagen kennen, können sie besser verstehen, wie Krankheiten ablaufen und in der Folge wirksame Behandlungsmethoden entwickeln. Häufig ist dieser Weg sehr lang. Isaac Newton umschrieb diesen Prozess einst sehr treffend mit den Worten: "Wenn ich weiter geblickt habe, so deshalb, weil ich auf den Schultern von Riesen stehe."

So baut auch Ohsumis Forschung nicht nur auf den Erkenntnissen von de Duve auf, sondern strahlt auch in die Zukunft aus. Wissenschaftler auf der ganzen Welt – insbesondere in der Neurobiologie – ziehen seine Erkenntnisse für ihre Forschung heran. Dadurch können heute beispielsweise Zusammenhänge von Autophagie und neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer oder Chorea Huntington besser untersucht werden. Die Entschlüsselung des Autophagie-Mechanismus erhöht somit langfristig die Chancen, betroffene Patienten erfolgreicher behandeln zu können. Tierversuche sind eine von vielen Methoden auf diesem Weg.

Wie wichtig sind Tierversuche für die Forschung?  
(anhand einiger Nobelpreisträger für Medizin)



Welche große Bedeutung dem Thema "zelluläre Müllentsorgung" zukommt, zeigen nicht zuletzt die Nobelpreisträger, in die sich Ohsumi einreicht: So wurde bereits 1974 der Medizin-Nobelpreis an de Duve als Entdecker des Lysosoms und 2004 der Chemie-Nobelpreis an Aaron Ciechanover, Avram Hershko und Irwin Rose für ihre Forschung an Ubiquitin, einem molekularen Schalter für das Proteinrecycling, verliehen.