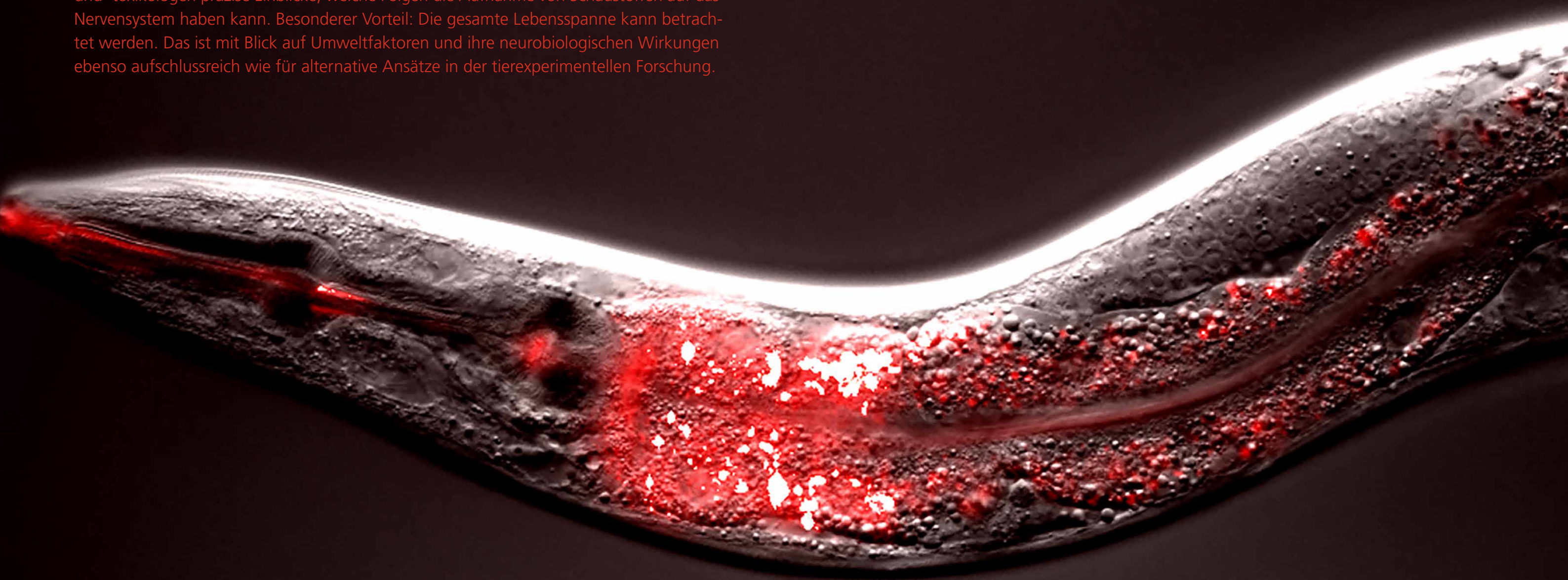


Anna von Mikecz

Durch den Wurm geblickt

Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* und sein Nervensystem bieten Nanotoxikologinnen und -toxikologen präzise Einblicke, welche Folgen die Aufnahme von Schadstoffen auf das Nervensystem haben kann. Besonderer Vorteil: Die gesamte Lebensspanne kann betrachtet werden. Das ist mit Blick auf Umweltfaktoren und ihre neurobiologischen Wirkungen ebenso aufschlussreich wie für alternative Ansätze in der tierexperimentellen Forschung.



Nanopartikel mit Fluoreszenzmarker (rot): Bei dem nur 1 Millimeter großen Nematoden leuchten die aufgenommenen Partikel am stärksten im Mund, im Rachen und im Verdauungstrakt.

Äußerlich ist er nur ein Winzling und kommt durchsichtig daher. In der Natur lebt er in Böden und im Kompost gemäßigter Klimazonen und ernährt sich vorzugsweise von Bakterien, die totes organisches Material abbauen: der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*. Doch die „inneren Werte“ dieses Nematoden sind geradezu erstaunlich: Er verfügt über Nerven, einen (wenn auch schlichten) Verdauungstrakt, dazu Muskeln und ein Fortpflanzungssystem; hinzu kommen Hormone und ein mithilfe einfacher Sinnesreize gesteuertes Verhalten.

Mehr noch: Mit 22 000 kodierenden Genen, 302 Neuronen und einer kurzen Lebensspanne von zwei bis drei Wochen ist der nur 1 mm große Wurm auch als Tiermodell interessant, wenn es darum geht, den molekularen Mechanismen von biologischen Interaktionen auf den Grund zu gehen – zum Beispiel hinsichtlich der biologischen Interaktion mit Nanomaterialien bzw. -partikeln.

Schätzungsweise 350 000 Chemikalien befinden sich weltweit in der industriellen Produktion und Anwendung. Nanomaterialien wie Nanosilica werden seit Jahrzehnten in vielen Produkten – von Autoreifen bis zu Hautcremes – genutzt. Das Ergebnis: In unserer Umwelt betragen die modellierten Konzentrationen von Nanosilica 120 Nanogramm pro Liter in Oberflächengewässern und 430 Nanogramm pro Kilogramm in Sedimenten. Auch der gezielte Einsatz von Nanomaterialien als Zusatzstoff von Düngemitteln in der Landwirtschaft forciert diese Entwicklungen. Angesichts der Allgegenwart freigesetzter Nanopartikel werden effiziente Methoden benötigt, die „Umweltkos-

ten“ aufzuklären und eine sichere Anwendung zu garantieren.

Hierzu kann der wirbellose Modellorganismus *Caenorhabditis elegans* einen entscheidenden Beitrag leisten. Als realistischer Zielorganismus ermöglicht er, biologische Effekte verschiedenster Nanomaterialien zu erforschen. Er erlaubt, das Nervensystem zu untersuchen und Einblicke in die schadstoffinduzierte Neurodegeneration während der gesamten Lebensspanne zu

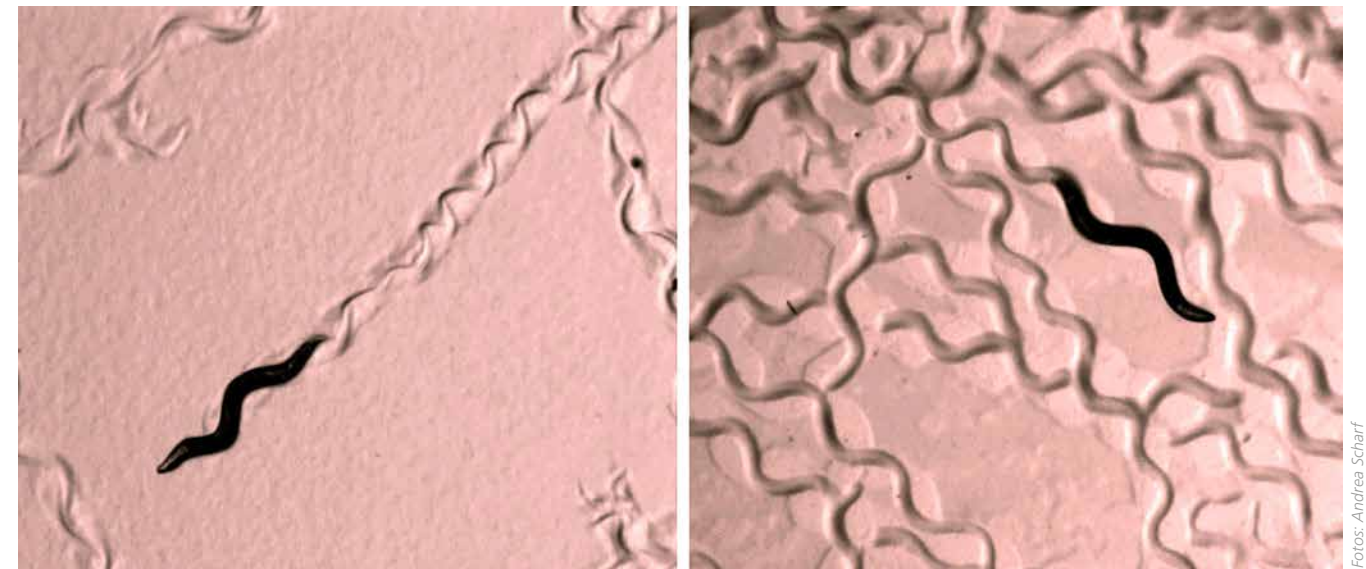
gewinnen. Nicht zuletzt prädestiniert die leichte Handhabung bei der Kultivierung der Nematoden im Labor und die Option der Hochdurchsatzmethoden *C. elegans* dafür, das Wissen über das Zusammenwirken von verschiedenen Umweltfaktoren (Exposom) zu erweitern.

Das Konzept des sogenannten exogenen Exposoms summiert die Folgen verschiedener chemischer, biologischer und physikalischer Umweltstressoren auf die Physio-

In kompostigen Böden gemäßigter Klimazonen ist er zu Hause: der wirbellose Caenorhabditis elegans, der mit bloßem Auge kaum wahrnehmbar ist.



Foto: Shutterstock



Fotos: Andrea Scharf

Folgenreiche Wirkungen: Ein Fadenwurm bewegt sich auf einer Agarplatte nur noch wenig, wenn er 38 Nanopartikel aus Siliziumdioxid aufgenommen hat (links). Ohne Exposition mit dem Schadstoff bleiben die Bewegungen gleichmäßig und schlängelnd.

logie von Lebewesen. Effekte von Schadstoffen werden als Konsequenz von Interaktionen zwischen einer Vielzahl von chemischen Stressoren und nicht chemischen Umweltfaktoren wie Klima beziehungsweise Umgebungstemperatur gesehen. Alle Faktoren des Exposoms beeinflussen die Gesundheit aller Lebewesen in einem Lebensraum. Aus dieser Vorstellung erwächst das Konzept der einen Gesundheit, „One Health“ genannt.

Anders gesagt: Intakte, gesunde Ökosysteme sind die Voraussetzung für die Gesundheit von Pflanzen, Tieren und Menschen. Folglich ist die Erforschung der Rolle der Umwelt bei der Entstehung von Krankheiten ein bedeutendes Ziel der aktuellen Toxikologie. Der Ansatz umfasst das Monitoring von Expositionsszenarien, die Aufklärung von biologischen Reaktionen auf Schadstoffe sowie die Identifikation der molekularen Wirkmechanismen.

Der Modellorganismus *C. elegans* kann die Erforschung des Exposoms beschleunigen. Nach kontrollierter

Exposition mit Schadstoffen lassen sich grundlegende biologische Vorgänge systematisch über die gesamte Lebensspanne, in verschiedenen Organen und in Krankheitsmodellen untersuchen.

Vergleichende Studien zwischen nicht exponierten Kontrollen und schadstoffexponierten Nematoden erlauben, die Genexpression und die Rolle molekularer Signalwege aufzuklären. Die Effekte von Neurotoxinen auf das Nervensystem können in den transparenten Nematoden mit Blick auf die Morphologie von Neuronen, die Neurotransmission oder neuromuskuläre Funktionen untersucht werden.

Die Konnektivität der 302 Neuronen ist kartiert und die komplette neuronale Verschaltung charakterisiert. Angesichts der Transparenz des Wurms ist es möglich, die Neurodegeneration in einzelnen Neuronen zu beobachten, und zwar bis hin zu Verhaltensdefekten, zum Beispiel Einschränkungen in der beobachtbaren Vorwärtsbewegung. Die kurze Lebensspanne erleichtert

die Abklärung der neurobiologischen Wirkung von Schadstoffen in jungen, mittelalten und alten *C. elegans*. Diese Strategie ermöglicht, alterstypische Vulnerabilitäten und die Effekte geringer Schadstoffkonzentrationen zu identifizieren – beides aktuelle Themen der Exposomforschung.

Anknüpfend an die Erkenntnisse aus Altersforschung und Neurobiologie wurden in *C. elegans* auch Modelle für altersassoziierte Erkrankungen entwickelt, unter anderem für die neurodegenerative Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung. Die Forscherinnen und Forscher verwendeten kleine Platten mit 96 Vertiefungen, um die Fitness von verschiedenen alten *C. elegans* bei chronischer Zugabe von industriell hergestellten Nanopartikeln zu messen.

Ein zentrales Ergebnis: Schon die Kultur im Flüssigmedium verlängerte die Lebensspanne von *C. elegans* gegenüber der üblichen Kultur auf festem Boden. Es konnte gezeigt

werden, dass Nanosilica und Nanosilber die Lebensspanne von *C. elegans* verkürzen und im Zellkern von Darmzellen Amyloidbildung auslösen. Einzelne serotonerge Neurone degenerierten, was neuromuskuläre Defekte in Fortbewegung und bei der Fortpflanzung zur Folge hatte.

Wird die Amyloidbildung mittels Massenspektrometrie untersucht, zeigte sich, dass Nanosilica Verklumpungen von Proteinen her-

beiführt, die sonst den Proteinhaushalt im Gleichgewicht halten. Der Vergleich der Aggregate ergab, dass Alterungsprozesse und Schadstoffe wie Quecksilber oder Nanosilica dieselben molekularen Wege der Resilienz aufheben. Neun Superaggregatoren wurden in Quecksilber-, Nanosilica- und altersassoziierten Proteinverklumpungen identifiziert, die alle mit Erkrankungen des Menschen in Verbindung stehen.

Ein Kennzeichen von Morbus Parkinson ist der Verlust der auf den Neurotransmitter Dopamin reagierenden „dopaminergen“ Neuronen in Gehirnregionen wie der *Substantia nigra* (ein Kernkomplex im Mittelhirn) und ein damit verbundener Dopaminmangel. Bisher sind die molekularen Grundlagen des neuronalen Zelltods weitgehend unverstanden. Das aus acht Neuronen bestehende dopaminerge System von *C. elegans* kann im Detail Auskunft darüber geben, wie Neurone in den Parkinson-Modellen hinsichtlich besonders sensibler Neuronen sterben und welche Rolle Schadstoffe dabei möglicherweise spielen.

Als Antwort auf Verletzungen erfolgt in den Axonen einzelner Neuronen ein degenerativer Prozess. Die Axone werden ungleichmäßig dünner, fragmentieren und ziehen sich letztendlich zum Soma, also dem Zellkörper, zurück. Schadstoffe, darunter einige Nanomaterialien, sind ebenfalls in der Lage, molekulare Kaskaden der Neurodegeneration auszulösen. Auffällig ist: In dopaminergen und serotonergen Neuronen lösen Mangan, Quecksilber oder Nanosilica Proteinverklumpungen in den Axonen aus und stören so den Transport von Mitochondrien und Neurotransmittern zur Synapse.

Das beobachtete neuromuskuläre Verhalten der Fadenwürmer kann auf die beteiligten dopaminergen oder serotonergen Neurone zurückgeführt werden. Würmer, Fachleute sprechen von „Reporterwürmern“, zeigten nach Exposition mit Nanosilica unter anderem

Der Fadenwurm C. elegans im Modell: Der Darm nimmt weit mehr als die Hälfte des Innenlebens ein.

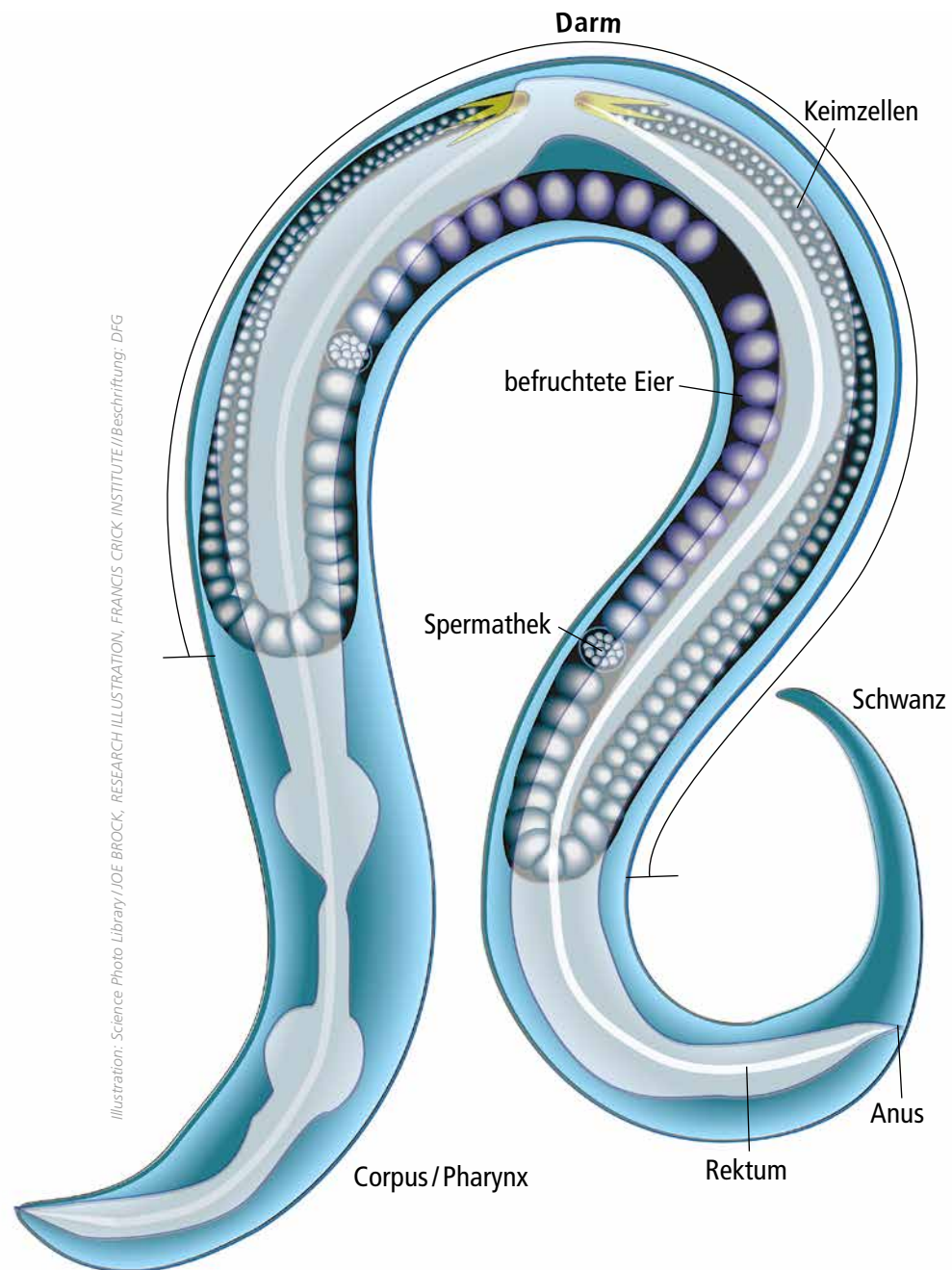


Illustration: Science Photo Library/JOE BROCK, RESEARCH ILLUSTRATION, FRANCIS CRICK INSTITUTE//Beschriftung: DFG

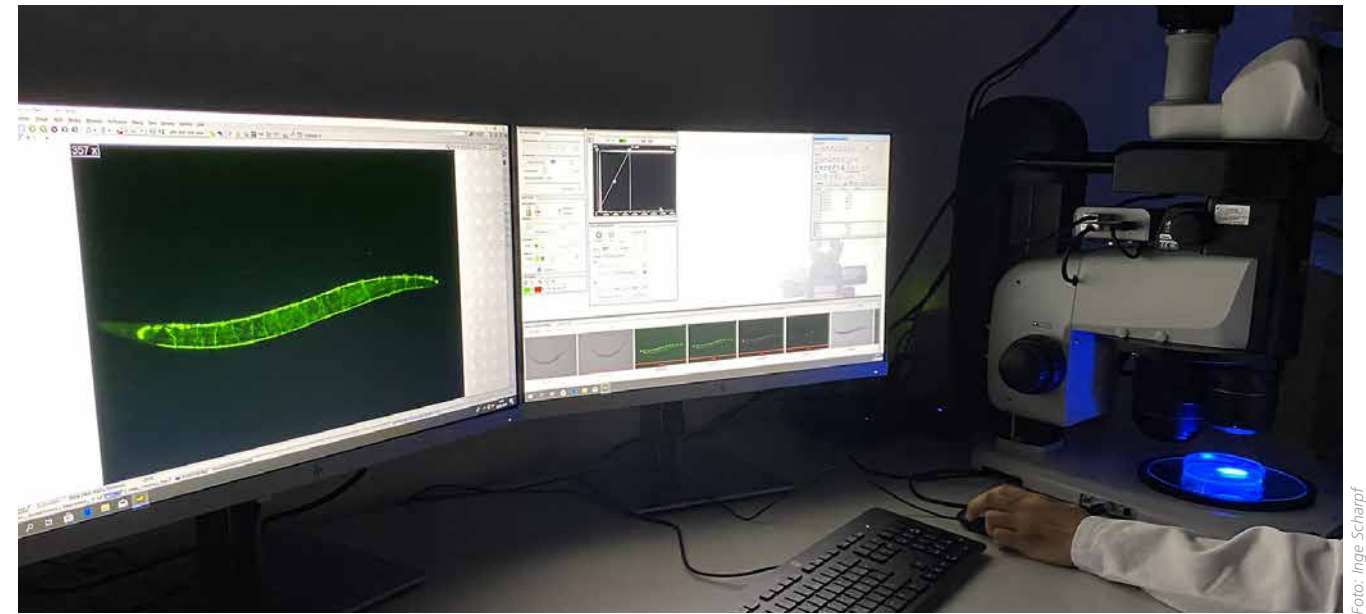


Foto: Inge Scharpf

Mikroskopische Aufnahmen von genetisch veränderten C. elegans, bei denen das Nervensystem grün markiert ist.

Muskelstarre und verlangsamte Vorwärtsbewegung. Für die zukünftige Grundlagenforschung wird es darauf ankommen, die molekularen Vorgänge und die zeitliche Koordinierung der Neurodegeneration noch besser zu verstehen. Welche molekularen Schritte der Neurodegeneration sind besonders vulnabel für die Exposition mit Schadstoffen – und wie sieht ihr zeitlicher Ablauf aus?

Natürlich stellt sich die Frage, inwieweit ein biologischer Wirkmechanismus im wirbellosen Nematoden *C. elegans* auf höhere Organismen bzw. den Menschen übertragen werden kann. Die Antwort: Der einfach gebaute *C. elegans* besitzt ein Nervensystem, das genug Übereinstimmung mit dem Menschen besitzt, um seine grundlegende Biologie zu erforschen. 60 bis 80 Prozent der menschlichen Gene haben Entsprechungen („ein Ortholog“) im *C. elegans*-Genom, darunter 40 Prozent mit Erkrankungen assoziierte Gene. Auch sein Genom empfiehlt den Nematoden als

Modellorganismus, um die kausale Rolle von Umweltfaktoren zu untersuchen, die in humanen Kohorten als Risiko identifiziert werden.

Das große Tempo, mit dem neue Nanomaterialien eingeführt werden, überschreitet aktuell die Möglichkeiten, ihre Sicherheit zu prüfen. So stellt sich die Frage, ob und wie die toxikologische Forschung in der Lage sein wird, zeitnah mögliche negative Effekte auf die Gesundheit von Pflanzen, Tieren und Menschen bzw. der Umwelt zu identifizieren. Darüber hinaus müssen realistische Expositionsszenarien auch chemische Mixturen und die Einwirkung von nicht chemi-

schen Stressoren wie Temperatur mitberücksichtigen.

Die Kombination der Exposom- und „One Health“-Konzepte kann sich hier als extrem hilfreich erweisen. Wenn die Erfassung und Digitalisierung von Exposom-Daten systematisch vorangetrieben wird, können biologische Wirkmechanismen in einem bislang beispiellosen Ausmaß identifiziert werden. Gemeinsamkeiten in der Vulnerabilität für Schadstoffe, aber auch Wege der Resilienz warten auf ihre Charakterisierung. Dafür eignet sich ein interdisziplinärer Ansatz, der grundlegende Forschung in Wirbellosen wie *C. elegans* und Studien am Menschen zusammenführt.



Professorin Dr. Anna von Mikecz

ist Leiterin der Arbeitsgruppe „Umwelttoxinen und Zellkern“ am Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) und lehrt an der Universität Düsseldorf.

Adresse: IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung GmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf

Das Projekt wird von der DFG in der Einzelförderung unterstützt.

<https://iuf-duesseldorf.de/forschung/arbeitsgruppen/ag-von-mikecz>

