

Bayer-Forscher wollen Menschen für malariaübertragende Mücken unsichtbar machen

# Riechstopp für Moskitos

*Bei jedem Stich kann eine infizierte Stechmücke lebensbedrohliche Parasiten auf ihre Opfer übertragen: Die Malaria-Erreger können für den Menschen tödlich sein. Jetzt wollen Forscher von Bayer CropScience den gefährlichen Blutsaugern mit einer völlig neuartigen Strategie zu Leibe rücken: Die Wissenschaftler suchen nach Substanzen, die gezielt Geruchsrezeptoren der Mücken blockieren und sie damit geruchsblind machen. So finden die Insekten weder ihre Opfer noch ihre Fortpflanzungspartner. Das soll die Ausbreitung des Tropenfiebers entscheidend eindämmen.*

Moskitos finden ihre Opfer selbst im Dunkeln. Zielstrebig schwirren die Stechmücken zu ihrer Blutmahlzeit – magisch angezogen vom Geruchscocktail aus Atemluft und Schweiß fallen sie vorwiegend in den Tropen über ihre Opfer her. Im Gegensatz zum Menschen, der zur Orientierung besonders auf seine Augen angewiesen ist, verlassen sich die Insekten zu 99 Prozent auf ihren Geruchssinn.

Auch die Anopheles-Mücke, ein potenzieller Malaria-Überträger, sucht sich ihre Blutquelle, indem sie immer „der Nase nach“ fliegt. Aber die umherschwirrenden Krankheitsüberträger haben kein Riechorgan wie der Mensch, sondern sie identifizieren Duftstoffe mit hochsensiblen Antennen: Diese sind besetzt mit feinen Riehhärchen, den sogenannten Sensillen, die vorbeiströ-

mende Geruchsmoleküle erkennen können. Über winzige Poren in den Sensillen gelangen die Duftmoleküle schließlich zu den Sinneszellen der Moskitos. Somit ist jedes Riechhaar im Prinzip eine Nase im Miniformat.

## Jeder Stich kann eine tödliche Fracht hinterlassen

„Wenn die Antennen der Stechmücken Kohlendioxid und Milchsäure aufspüren, wissen sie genau, dass Menschen in der Nähe sind und in welche Richtung sie dann steuern müssen, um an ihren Lebenssaft zu kommen“, erklärt Dr. Klaus Raming, Leiter des Bereichs Physiologie und Biochemie in der Insektizid-Forschung bei Bayer CropScience. „Das eiweißreiche Blut des Menschen ist bei den stechenden Moskito-Weibchen

besonders begehrt. Denn es ermöglicht erst die Reifung der Mückeneier und versorgt diese mit Nährstoffen“, so Raming weiter.

Mit jedem Stich hinterlässt eine infizierte Stechmücke aber in den Adern ihrer Blutopfer auch eine tödliche Fracht: Parasiten, die Malaria auslösen können. Die Folgen sind lebensgefährlich: Jährlich sterben fast eine Million Menschen an dem Tropenfieber. Einen guten Schutz gegen Moskitos bieten zum Beispiel Bettnetze wie die neuen LifeNet™-Mückennetze von Bayer CropScience (s.a. research 21, „Gehaltvolle Maschen gegen Malaria“). In ihren Fasern ist das Insektizid Deltamethrin eingearbeitet, das die gefährlichen Insekten abtötet. Die Netze wurden bereits von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Bekämpfung und Prävention von Malaria empfohlen.



Blutsauger im Visier: Auf der Suche nach Eiweißquellen orientieren sich Stechmücken (Foto re.) vor allem mit ihrem Geruchssinn. Wo es nach Atemluft und Schweiß riecht, kann menschliche Haut nicht mehr weit sein. Nur Moskito-Weibchen stechen zu: Sie benötigen das nahrhafte Blut für das Heranreifen der Mückeneier. Dr. Klaus Raming, Sabine Hartig und Dr. Katharina Wölfel von der Insektizid-Forschung bei Bayer CropScience (Foto li., v. li.) suchen systematisch Moleküle, die die Geruchsrezeptoren der Mücken blockieren. Damit wollen sie verhindern, dass die Moskitos Malaria oder andere Tropenkrankheiten übertragen.





Riechende Zellkulturen: Tests an lebenden Mücken sind extrem aufwendig und langwierig. Deshalb züchtet Dr. Maike Forstner (Foto li.) Zellen im Labor (Foto Mitte), die fast genauso riechen können wie die Insekten. Um vielversprechende Wirkstoffe aus der Bayer-Substanzbibliothek zu identifizieren und nachzutesten, nutzen Bayer-Forscher um Dr. Arnd Voerste und Dr. Klaus Raming (Foto re., v.li.) automatisierte Testsysteme und Roboterstraßen.

Jetzt wollen Forscher von Bayer CropScience die Menschen in tropischen Gebieten zusätzlich mit einer völlig neuen Strategie vor den gefährlichen Blutsaugern schützen: Dazu führen sie die stechenden Mückenschwärme buchstäblich an der Nase herum. Denn die Wissenschaftler legen eine Art unsichtbaren Schleier über die Duftantennen der Moskitos: Des feinen Gespürs für Gerüche beraubt, taumeln die Mücken dann orientierungslos umher und finden weder die Menschen, um ihren Blutdurst zu stillen, noch zurück in die heimatischen Sümpfe. Im Rahmen eines Forschungsprojekts suchen die Bayer-Forscher derzeit Verbindungen, die bewirken, dass Mücken nicht mehr riechen können, sie also geruchsblind machen – und so von ihrem gefährlichen Stich abhalten.

### Medizin-Nobelpreisträger gab entscheidende Impulse

Den Anstoß für diese neue Strategie gab der renommierte Wissenschaftler und Medizin-Nobelpreisträger Professor Dr. Richard Axel. Der US-Amerikaner erhielt 2004 zusammen mit Dr. Linda Buck den Nobelpreis für die Aufklärung der Geruchswahrnehmung bei Säugetieren. Anschließend untersuchte er den Geruchsmechanismus von Insekten. Mit

diesen Ergebnissen war der Zeitpunkt gekommen, um die Expertisen auf dem Gebiet der Geruchsforschung zu bündeln – und das akademische Wissen gemeinsam mit der Industrie in Innovationen umzusetzen. Zusammen mit dem ausgezeichneten Wissenschaftler und weiteren Kooperationspartnern startete 2010 ein Projekt nach einem von Bayer CropScience initiierten Expertentreffen in Monheim. „In Sachen Insekten-Olfaktorik, also der Erforschung des Geruchsinns bei Insekten, waren damals gerade wichtige Fortschritte erzielt worden – vor Beginn der Forschungsarbeiten von Professor Axel war vieles völlig unklar“, erinnert sich Raming.

Finanziert wird das Projekt über die Initiative „Grand Challenges in Global Health“ mit Mitteln der Foundation for the National Institutes of Health, USA. Das Ziel: Moleküle zu finden, die Moskitos „blind“ machen für Gerüche. Dazu bedienen sich die Forscher der riesigen Substanzbibliothek von Bayer CropScience: Dort lagern über zwei Millionen chemische Verbindungen, in denen dieses Potenzial schlummern könnte. „Jede einzelne Substanz an lebenden Mücken zu testen, wäre allerdings nicht nur aufwendig, sondern auch extrem langwierig“, erklärt Dr. Markus Dollinger, Leiter der Insektizid-Forschung bei Bayer CropScience. „Glücklicherweise

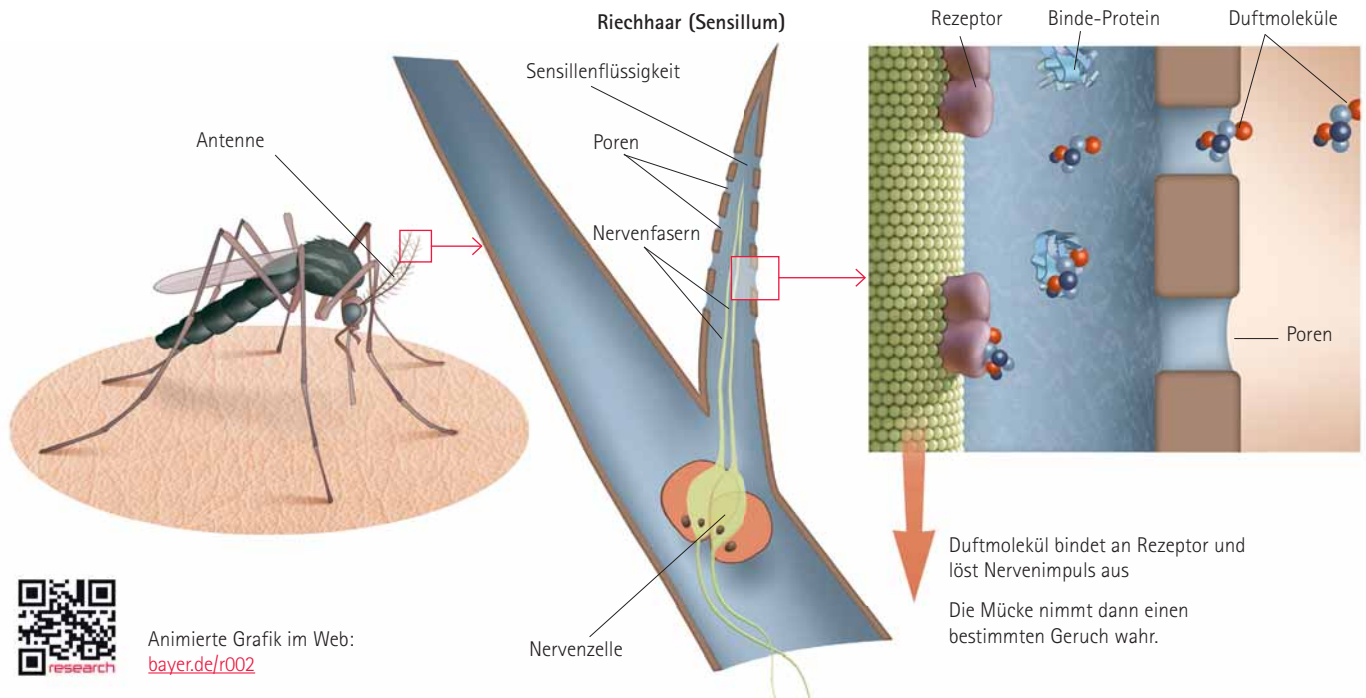
können wir das heute im Labor mit einem biochemischen Screening extrem beschleunigen“, sagt der Manager. Dafür nutzen die Bayer-Forscher spezielle Zellen, die sich permanent teilen und beispielsweise auch in der Pharmaforschung verwendet werden. Das Besondere daran: „Diese Zellen können fast genauso riechen wie die Insekten“, erklärt Dr. Katharina Wölfel, Leiterin des Projekts bei Bayer CropScience.

### Insekten erkennen Hunderte verschiedener Duftstoffe

Entwickelt wurden die Zellkulturen von der Neurobiologin Prof. Dr. Leslie Vosshall, die an der Rockefeller University in New York, USA, forscht und ebenfalls am Projekt beteiligt ist. Jede dieser manipulierten Zellen beinhaltet auch Rezeptoren für Geruchsstoffe. Insekten tragen etwa 60 verschiedene solcher Reizempfänger in ihren Antennen. Diese Geruchsrezeptoren bestehen aus Eiweißstrukturen, an die nur bestimmte Moleküle andocken können – so, wie ein Schlüssel nur in ein spezielles Schloss passt. „Der richtige molekulare Türöffner löst am Rezeptor ein Signal aus, das über die Sinneszellen an nachgeschaltete Nervenzellen weitergeleitet wird. Die Mücke nimmt also einen speziellen Duft wahr“, erklärt Raming. Insgesamt

## Vom Duft zum Nervenimpuls: Wie Mücken riechen

Statt einer Nase haben Insekten hochsensible Antennen. Feine Riechhärchen – sogenannte *Sensillen* – fangen die vorbeiströmenden Geruchsmoleküle etwa aus Schweiß und Atemluft ein und wandeln sie in Nervensignale um: Gelangt ein Duftmolekül durch eine der winzigen Poren, wird es durch ein Eiweißmolekül (Binde-Protein) zum Rezeptor transportiert und dockt dort an. Danach wird ein Ionenkanal geöffnet, es kommt zum Nervenimpuls: Die Mücke riecht.



können die gefährlichen Blutsauger mehrere Hundert verschiedene Duftstoffe erkennen, denn diese aktivieren meist gleich mehrere Rezeptoren in den Zellen. Daraus kombiniert das Gehirn dann ein bestimmtes Aroma. Dass sich riechende Zellen überhaupt herstellen und züchten lassen, verdanken die Forscher vor allem der Arbeit des Nobelpreisträgers Axel: Er hat den DNA-Code – also den genetischen Bauplan – der einzelnen Geruchsrezeptoren entschlüsselt. Per Gentransfer schleusen die Bayer-Forscher die entsprechenden Erbgutabschnitte in Zellen. Diese produzieren dann die geruchsempfindlichen Eiweißstrukturen.

Mit diesem Testsystem lassen sich in kurzer Zeit sehr viele Substanzen untersuchen: Sobald die Zellkulturen präpariert sind, fahren sie durch eine Roboterstraße, in der das biochemische

Screening automatisch abläuft. Dabei treffen die chemischen Verbindungen der Bayer-Substanzbibliothek auf die riechenden Zellkulturen. „So können wir das komplette Molekülarchiv in nur wenigen Monaten durchtesten“, sagt Dollinger. Reagiert einer der Rezeptoren auf eine Chemikalie, beginnt die Zellkultur zu fluoreszieren.

### „Molekulare Wäscheklammer“ blockiert Geruchsrezeptoren

Mittels dieses Fluoreszenztests fischen die Forscher positive Kandidaten heraus und nehmen diese genauer unter die Lupe. Raming: „Dann beginnt die Feinarbeit, denn jedes Molekül wird genau charakterisiert.“ Es gilt Fragen zu klären, wie: Was bewirkt die Substanz in den Zellen? Wie beeinflusst sie die Rezeptoren? Braucht man eine hohe Konzen-

tration der Verbindung, um ein Signal hervorzurufen – oder reichen wenige Moleküle aus? Erst wenn die Antworten gefunden sind, testen die Bayer-Forscher ihre wirksamen Verbindungen am lebenden Insekt und prüfen, ob sich ihr Verhalten auch tatsächlich verändert: „Wir untersuchen, ob die Mücke immer noch auf Duftstoffe reagiert, die sie zum Ziel ihrer Blutmahlzeit führen“, so der Biologe. Wenn die Geruchsrezeptoren blockiert sind, ist der Mensch für die Moskitos quasi unsichtbar. Das potenzielle Opfer ist vom Geruchsradar der Mücken verschwunden und somit vor einer Malaria-Infektion geschützt. Aber die „molekulare Wäscheklammer“ für Geruchsrezeptoren hat noch weitere Vorteile: Die Mücken finden weder ihre Geschlechtspartner noch zu ihren Brutstätten zurück. Das dämmt die Population erheblich ein. Zudem wird

Medizin-Nobelpreisträger Professor Dr. Richard Axel

## „Für Insekten ist Riechen überlebenswichtig“

Der US-Amerikaner Professor Dr. Richard Axel wurde 2004 mit dem Medizin-Nobelpreis für die Aufklärung der Geruchswahrnehmung bei Säugetieren ausgezeichnet. „research“ sprach mit ihm darüber, wie das Riechen bei Insekten funktioniert, und über die Forschungskooperation mit Bayer CropScience.



### Wie unterscheidet sich die Geruchswahrnehmung zwischen Menschen und Insekten?

Zwischen Mensch und Insekt gibt es zwar große Unterschiede beim anatomischen Aufbau des Geruchssystems, dem sogenannten olfaktorischen System. Aber das Erkennen der Duftstoffe und deren Verarbeitung scheint in den Gehirnen relativ ähnlich zu funktionieren, obwohl sich auch deren jeweiliger Aufbau extrem unterscheidet. Beim Menschen gilt das Riechen heute eher als ästhetischer Sinn. Für viele Tiere dagegen ist das Riechen der wichtigste Sinn überhaupt: Er bietet ihnen die Möglichkeit, Nahrung zu erkennen, Raubtiere auszumachen und ihre Paarungspartner zu finden.

### Wie gut können Insekten riechen?

Sie haben eine außergewöhnlich empfindliche Geruchswahrnehmung und können Geruchsmoleküle über große Distanzen erkennen. Pheromone – also Duftstoffe, die Tiere aussenden, um beispielsweise Sexualpartner anzuziehen – zählen zu den wirkungsvollsten Sinnesreizen. Seidenspinnerweibchen produzieren beispielsweise das Pheromon Bombykol, mit dem sie Männchen über mehrere Kilometer anlocken können. Und eine einzelne weibliche Kiefernblattwespe produziert Sexuallockstoffe, mit der

sie mehr als 10.000 männliche Wespen in nur wenigen Tagen anlocken kann.

### Wozu nutzen Malaria-Mücken ihren „guten Riecher“?

Der Geruchssinn ist für alle Insekten überlebenswichtig. Über verschiedene Duftmoleküle können Insekten untereinander und mit der Umgebung kommunizieren. So erkennen sie Feinde, Paarungspartner oder finden Nahrung. Die chemischen Verbindungen im menschlichen Schweiß und das Kohlendioxid aus unserer Atemluft ziehen weibliche Mücken an und lösen damit das Stechen der Tiere aus.

### Wie kam es zur Zusammenarbeit mit Bayer CropScience?

Nachdem wir die molekularen Riechmechanismen aufgeklärt hatten, lag es nahe, nach Substanzen zu suchen, die an die Geruchsrezeptoren in den Insektenantennen andocken, diese blockieren und dadurch Nervensignale unterbinden. Um möglichst viele Moleküle untersuchen zu können, bieten sich moderne Technologien wie das Hochdurchsatz-Screening an. Aber dazu haben wir in unseren Laboren nicht das technische Know-how. Die chemischen und biologischen Forschungseinrichtungen von Bayer CropScience in Monheim bieten dagegen alle modernen Möglichkeiten und sind vergleichsweise einzigartig. Bei einem Besuch waren wir von der umfangreichen Substanzbibliothek, von dem Know-how der Wissenschaftler und von dem Hochdurchsatz-Screening, das sich leicht an die nötigen Versuche anpassen lässt, wirklich begeistert.

### Was ist das Ziel des Forschungsprojekts?

Wir wollen das Wissen über Geruchsrezeptoren und die Reaktionen, die bestimmte Gerüche hervorrufen, praktisch nutzen. Damit lässt sich eine völlig neuartige und umweltfreundliche Strategie entwickeln, um Schadinsekten zu bekämpfen. Zudem gibt es weitere Anwendungsmöglichkeiten: Geeignete Verbindungen könnten nicht nur Menschen vor den gefährlichen Malaria-Überträgern schützen, sondern auch in der Landwirtschaft Schädlinge von den Feldern fernhalten. Außerdem erforschen wir die Verarbeitung von Sinnesreizen im Gehirn von Insekten, um weitere neue Angriffspunkte für Substanzen zur Insektenbekämpfung zu finden. Ich sehe diese Zusammenarbeit mit großer Begeisterung, sie ist eine ideale Konstellation, um neue Innovationen aus dem Zusammenspiel von akademischer und industrieller Forschung zu generieren.



Auf der Suche nach Gewissheit: Ein einfacher Bluttest (Foto li.) kann nachweisen, ob ein Patient an Malaria erkrankt ist. Die Auswertung dauert etwa zwei Stunden. Um eine Infektion generell zu verhindern, suchen die Bayer-Forscher Dr. Klaus Raming und Dr. Katharina Wölfel (Foto re.) nach Substanzen, die die Geruchsrezeptoren der Malaria-Überträger und anderer Insekten blockieren können.

die Futtersuche für die bedrohlichen Plagegeister schwierig, wenn sie nicht mehr riechen können.

Die einzelnen Verbindungen der Bayer-Substanzbibliothek absolvieren derzeit einen weiteren Testlauf: Die Forscher suchen auch nach neuen Wirkstoffen und Wirkmechanismen gegen krankheitsübertragende Insekten: „Im Rahmen einer Forschungs Kooperation mit dem Innovative Vector Control Consortium (IVCC) – eine nicht gewinnorientierte britische Wohltätigkeitsorganisation – untersuchen wir all unsere Verbindungen nun systematisch auf ihr insektizides Potenzial gegen Mücken“, sagt Dr. Arnd Voerste, Leiter Screening und Entomologie der Insektizid-Forschung bei Bayer CropScience. Dabei setzen die Forscher auf ein sogenanntes biologisches Screening – dort wird also direkt am lebenden Insekt getestet. „Ein erster Indikator ist die Larve der Gelbfiebermücke. An ihr lässt sich sofort feststellen, ob eine Substanz insektizides Potenzial hat oder nicht“, erklärt der Chemiker. Das Projekt macht es den Bayer-Forschern erstmals möglich, direkt an den Mücken zu forschen und die Substanzbibliothek ganz gezielt nach den gewünschten Kriterien zu durchforsten. Bislang wurden Substanzen erst dann vertieft auf ihre Wirkung gegen die Malaria übertragenden Mücken

untersucht, nachdem sie das Screening im Pflanzenschutzbereich durchlaufen hatten. Das war eine Schwachstelle, denn: „Es konnte vorkommen, dass viele Substanzen, die uns interessieren könnten, dort bereits aussortiert wurden, weil unsere Kriterien nicht von Belang waren“, sagt Voerste. „Was man nicht sucht, findet man auch nicht.“

### Insektenverwirrung auch für Pflanzenschutz denkbar

Für das Projekt mit dem IVCC baute Bayer CropScience seine Insektizid-Forschungsplattform weiter aus, stockte das biologische Testlabor bei Environmental Science in Monheim auf und brachte auch das Hochdurchsatz-Screening in Frankfurt in das Projekt ein. Zusätzliche wissenschaftliche Mitarbeiter wurden „in das interne Forschungsnetzwerk eingebunden und können jederzeit auf das Pflanzenschutz- und Insektizid-Know-how von Bayer CropScience zurückgreifen“, so Voerste. Es ist eine große Herausforderung, neue Wirkstoffe oder -mechanismen zu finden: „Die Klasse der bewährten Pyrethroide ist mittlerweile über 30 Jahre alt. Seitdem ist zur Bekämpfung kein neuer Wirkstoff und kein neuer Mechanismus zur Moskito-Kontrolle entdeckt worden“, erklärt der Chemiker. Zur effekti-

ven und sicheren Malaria-Bekämpfung wäre dies aber enorm wichtig, damit sich langfristig keine resistenten Moskitostämme entwickeln. Die Insekten-Experten von Bayer hoffen auch auf nützliche Erkenntnisse für den Pflanzenschutz.

Für die Landwirtschaft bietet die innovative Duftstrategie ebenfalls Potenzial: So suchen die Forscher nicht nur nach Substanzen, die gegen Mücken wirken, sondern auch gefräßigen Agrarschädlingen „die Nase verdrehen“ können. „Daraus könnte man besonders umweltfreundliche Insektizide für den Pflanzenschutz entwickeln“, erklärt Dollinger. Und weil der Geruchssinn von Insekten ganz anders funktioniert als bei Menschen, können die Verbindungen ihm auch nichts anhaben. Selbst gegen Parasiten wie Zecken, die ebenfalls gefährliche Krankheiten übertragen können, sind innovative Lösungen denkbar. Wenn die Bayer-Forscher mit ihrer Strategie zur Insektenverwirrung Erfolg haben, könnte ein Duftcocktail in Zukunft Menschen, Häuser oder ganze Getreidefelder für Schadinsekten unsichtbar machen – und so auch noch die Ernten sichern.

 [www.research.bayer.de/malaria](http://www.research.bayer.de/malaria)  
Weitere Infos zum Thema