



KRANKHEITEN AUF DER SPUR: STOFFWECHSELANALYSE ERMÖGLICHT NEUE ANSÄTZE

# Molekulare Muster entschlüsseln

*Sie durchleuchten Stoffwechselforgänge von Menschen und Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen: Mit neuartigen Methoden spüren Bayer-Wissenschaftler neue Angriffsziele für Wirkstoffe auf und testen innovative Verfahren von der künstlichen Nase zur Diagnose von Lungenerkrankungen bis zur hocheffizienten Massenspektroskopie zur Entwicklung neuer Pflanzenschutzmittel. Der Schlüssel zum Erfolg: die genaue Analyse von Molekülfragmenten – den Metaboliten.*



Lungenluft im Molekülcheck: Mit einer Atemanalyse lassen sich sogenannte Biomarker nachweisen, die für bestimmte Krankheiten charakteristisch sind.

Unser Atem ist verräterisch: Jedes Mal, wenn wir ausatmen, enthält die ausgestoßene Luft eine Vielzahl von Molekülen. Anhand dieser Stoffwechselprodukte, auch Metabolite genannt, können Mediziner schon heute herauslesen, welche Krankheit uns plagt: Detektieren die Ärzte beispielsweise das Molekül Stickstoffmonoxid im Atem, leidet dieser Patient an einer Asthmaerkrankung. Der gasförmige Fingerabdruck eines Menschen könnte sich für Mediziner zu einem interessanten Verfahren entwickeln, um Lungenerkrankungen zu diagnostizieren.

### Anhand von Biomarkern auf Krankheiten rückschließen

Mit dem Atemtest prüfen Bayer-Forscher auch neue Ansätze für die Entwicklung diagnostischer Verfahren, die Kontrolle eines Krankheitsverlaufs und die Reaktion des Organismus auf Wirkstoffe: „Mit der Atemanalyse lassen sich beispielsweise sogenannte Biomarker nachweisen, die für bestimmte Krankheiten charakteristisch sind – und das auf nicht invasivem Weg, also ohne in den Körper eingreifen zu müssen“, erklärt Dr. Julian I. Borissoff

aus der Herz-Kreislauf-Forschung bei Bayer HealthCare in Wuppertal. Mithilfe der Biomarker könnten die Forscher auf Stoffwechselaktivitäten rückschließen und durch den Vergleich verschiedener Atemmuster neue molekulare Mechanismen erkennen, die hinter den Krankheiten stecken. In den Bayer-HealthCare-Laboren laufen bereits erste Tests und Studien, die das Potenzial dieser Diagnosewerkzeuge eruieren.

„Aber nicht nur in der Atemluft, vor allem auch in Blut, Urin, Speichel und Gewebeflüssigkeiten verbergen sich Antworten auf medizinische Fragen“, sagt Borissoff. „Man muss nur wissen, welche Biomarker, Substanzmuster und Molekülfragmente man sucht“, so der Mediziner. Ausgangspunkt der Suche ist das Wissen, dass Krankheiten zu Veränderungen im Stoffwechsel führen – und das schlägt sich in den Metaboliten nieder. „Sie sind wie der chemische Fingerabdruck des Körpers“, sagt der Bayer-Forscher. Daraus lassen sich wertvolle Hinweise ableiten, an welchen Stellen Wirkstoffe effektiv in den Stoffwechsel eingreifen könnten. Aber was so einfach klingt, erfordert aufwendige Forscherarbeit: Denn um das gesamte

Metabolom, also alle Stoffwechseleigenschaften eines Organismus zu erfassen, müssten Tausende von Molekülen analysiert werden – eine Mammutaufgabe. Doch Weiterentwicklungen in der Massenspektroskopie ermöglichen es jetzt, schnell und gleichzeitig viele Moleküle zu detektieren. Das sind nur einige Fragen, mit denen sich das Metabolomics-Team beschäftigt. Die Forscher sind Teil der interdisziplinär geprägten Zusammenarbeit bei Bayer: Unter dem Projektnamen Nimbus vernetzen sich die unterschiedlichen Teilkonzerne im Bereich Life Sciences eng miteinander und tauschen ihr Wissen aus, um neue Ansätze für neue Wirkstoffe zu finden.

Denn nicht nur aus den Stoffwechselfvorgängen des menschlichen Körpers lassen sich wichtige Erkenntnisse gewinnen. Forscher bei Bayer CropScience nehmen auch das Metabolitenmuster von Pflanzen, Insekten und Mikroorganismen genauer unter die Lupe. Sie wollen den metabolischen Fingerabdruck aufspüren, der beispielsweise sehr gesunde Pflanzen auszeichnet. „Anhand dieser Muster untersuchen wir sowohl Wirkmechanismen als auch Effekte, die Wirkstoffe auf die Abwehrkräfte von Insekten, Pflanzen und Mikroorganismen haben“, erklärt Dr. Mark-Christoph Ott, Leiter Bioinformatik bei Bayer CropScience in Monheim.

### Stoffwechselprofile geben Einblick ins Pflanzeninnere

Die hierbei adressierten Fragestellungen sind weitgehend mit denen in der Biomedizin vergleichbar. Die Wissenschaftler suchen auch nach Metaboliten, die kennzeichnen, dass Schädlinge gegen einen bestimmten Wirkstoff resistent geworden sind. „Anhand des Molekülmusters lässt sich zudem ablesen, wie es um die Photosyntheseleistung und die Nährstoffversorgung einer Pflanze bestellt ist. Unser Ziel ist es, sowohl eine mögliche Unterversorgung als auch positive Effekte frühzeitig zu erkennen, bevor die Symptome selbst detektierbar oder sogar mit dem bloßen Auge erfassbar sind“, sagt Ott.

Im Gegensatz zu Genen und Proteinen dienen Metabolite als direkte Signaturen für Stoffwechselaktivitäten und können daher leichter mit dem Phäno-



## Biomarker – verräterische Substanzen

Ärzte nutzen schon lange die Talente von Biomarkern, um Krankheiten zu diagnostizieren. Bereits in der Antike erkannten Heil-



Medizinlabore nutzen Proben von Urin, Speichel und Blut sowie Gewebeflüssigkeiten zur Diagnose.

kundler, dass süßlicher Urin auf Diabetes hindeutet. Heute wissen die Mediziner: Ein Biomarker für die Zuckerkrankheit sind Glucose-Moleküle. Und wenn sich in der Harnprobe das Peptidhormon „humanes Chorion-Gonadotropin“ findet, liegt eine Schwangerschaft vor. Klassische Biomarker aus der Labordiagnostik sind Blutbestandteile, Hormonwerte oder Antigene. Neue molekularbiologische Verfahren messen DNA-Sequenzen. Biomarker lassen sich in Gruppen einteilen: Diagnostische Biomarker zeigen, an welcher Erkrankung ein Patient leidet und grenzen diese von ähnlichen Krankheiten ab. Prognostische Biomarker helfen, Heilungschancen oder -verläufe abzuschätzen. Und die Wahrscheinlichkeit in Zukunft zu erkranken, lässt sich dank prädiktiver Biomarker bestimmen. Sehr wahrscheinlich verändert sich das Gehirn zum Beispiel bei Morbus Alzheimer, lange bevor Symptome auftreten. Geeignete Biomarker, die dies anzeigen und eine Unterscheidung zwischen ähnlichen Krankheiten erlauben, wären für eine frühzeitige Therapie immens wichtig.

typ, dem äußerlichen Erscheinungsbild, in Zusammenhang gebracht werden. Es gibt also einen direkten Bezug zwischen dem metabolischen Profil und beispielsweise Krankheiten. Zwar sind die Stoffwechselvorgänge vieler Organismen in groben Zügen bekannt, doch die molekularen Details fehlen noch. Mit modernster Massenspektrometrie lassen sich nun simultan Tausende bekannte und unbekannte Metabolite messen. Viele neue Stoffwechseluntersuchungen wurden etabliert, um bislang unbekannte Metabolite als relevante Marker für Krankheiten und Pflanzengesundheit zu erfassen. „Mit diesem Wissen lassen sich biologische Zustände charakterisieren und neue Forschungsansätze entwickeln“, so der Leiter der Bioinformatik. Mehr als ein Dutzend biologische Fragestellungen aus der ganzen Bayer-CropScience-Welt laufen derzeit bei Ott zusammen. Mit seinem Team plant er die Untersuchungsschritte: „Wir überlegen, welche Analysemethoden für Pilotstudien sinnvoll sind“, so Ott. Besonderen Wert legt er dabei auf die Einheitlichkeit. „Stoffwechselprofile lassen sich nur optimal in einen größeren Kontext setzen, wenn die Versuchsbedin-

gungen, Probenaufbereitung und Messverfahren vergleichbaren beziehungsweise nicht vergleichbaren Ergebnissen entsprechend gekennzeichnet sind“, sagt Ott. Es geht vor allem darum, die für die Frage-



*„Noch bevor Symptome sichtbar sind, lassen sich molekulare Veränderungen im Stoffwechselprofil messen.“*

Dr. Mark-Christoph Ott, Leiter Bioinformatik bei Bayer CropScience in Monheim am Rhein

stellung richtigen Experimente optimal miteinander zu kombinieren – mit dem Ziel, eine Metaboliten-Wissensdatenbank aufzubauen, die sämtliche Informationen speichert, vernetzt und allen Bayer-Experten weltweit zugänglich macht. Diese wertvolle Wissensbasis spielt für die Forschungszukunft des Unternehmens eine wichtige Rolle und hilft bei der wissenschaftlichen Unterstützung von Marktprodukten. Daher ist der Aufbau einer gemeinsamen Metabolomics-Technologie- und Datenplattform für Bayer Pharma und Bayer CropScience von großem Mehrwert. „Wir können Ergebnisse künftig besser und schneller vergleichen und schaffen so einen effizienten Wissensaustausch sowie Analytikmethoden, die dem ganzen Team zur Verfügung stehen“, sagt Ott.



[www.research.bayer.de/metabolomics](http://www.research.bayer.de/metabolomics)

Weitere Infos zum Thema