

der restlichen 31,5 Prozent geklärt wird. Um die ursprüngliche Vermutung (genau die Hälfte aller ganzen Zahlen lässt sich als Summe von zwei rationalen Kubikzahlen schreiben) endgültig zu beweisen, muss man sich jedoch ebenfalls mit jenen Werten befassen, die mehr als eine zugehörige Matrix besitzen. Der Umgang damit wird völlig neue Ideen erfordern, schätzt Bhargava. ◀

**Erica Klarreich** hat in Mathematik promoviert und ist Wissenschaftsjournalistin in Berkeley (Kalifornien).



Von »Spektrum der Wissenschaft« übersetzte und bearbeitete Fassung des Artikels »Mathematical Trio Advances Centuries-Old Number Theory Problem« aus »Quanta Magazine«, einem inhaltlich unabhängigen Magazin der Simons Foundation, die sich die Verbreitung von Forschungsergebnissen aus Mathematik und den Naturwissenschaften zum Ziel gesetzt hat.

#### QUELLEN

**Alpöge, L. et al.:** Integers expressible as the sum of two rational cubes. ArXiv: 2210.10730, 2022

**Watkins, M.:** Rank distribution in a family of cubic twists. Cambridge University Press, 2010

## GRUNDLAGENFORSCHUNG

# Raupen statt Mäuse

**Tierversuche mit Nagern lassen sich reduzieren, wenn man stattdessen mit Insektenlarven arbeitet. Die Raupen des Tabakswärmers haben sich in der vorklinischen Forschung als geeigneter Ersatz für Ratten und Mäuse erwiesen.**

▶ Medizinische Forschung wäre ohne Tierversuche undenkbar. Ob therapeutische Eingriffe sicher und wirksam sind, müssen Fachleute erst an Tiermodellen klären, bevor sie sie am Menschen anwenden. Kleinsäuger wie Ratten und Mäuse spielen dabei eine bedeutende Rolle: Der Großteil der vorklinischen Forschung arbeitet mit diesen Tieren. Doch dagegen gibt es ethische Einwände, weil Kleinsäuger zu den komplexen Wirbeltieren zählen, uns evolutionär relativ nah stehen und eine artgerechte Haltung bei ihnen schwer umzusetzen ist. Diese Bedenken schlagen sich in

der Förderpraxis von wissenschaftlichen Projekten sowie in der Gesetzgebung nieder. Demnach sollen in vorklinischen Experimenten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um die Zahl der Versuchstiere zu reduzieren und Alternativen zu Wirbeltieren zu finden.

Zu den möglichen Ausweichlösungen gehören Insekten. Mein Team und ich zusammen mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern haben kürzlich gezeigt: Die Raupen des amerikanischen Tabakswärmers (*Manduca sexta*) stellen ein geeignetes Tiermodell dar, um Mechanismen entzündlicher Darmkrankheiten zu erforschen. Laut unseren Ergebnissen ist es möglich, krankhafte Veränderungen im Ver-

dauungstrakt der Insekten mit bildgebenden Verfahren zu erkennen und zu untersuchen – ganz ähnlich den Diagnoseverfahren, die am Menschen eingesetzt werden. Verglichen mit traditionellen Labortieren wie Ratten oder Mäusen bietet *Manduca sexta* mehrere Vorteile: Versuche mit dieser Insektenart sind ethisch weniger umstritten, schneller und kostengünstiger.

An den Raupen des Tabakswärmers fällt vor allem die Größe auf. Die Tiere werden bis zu zehn Zentimeter lang und daumendick. Im Unterschied zu anderen Insekten erreichen sie etwa die Abmessungen einer kleinen Maus und sind damit groß genug für die medizinische Bildgebung. Entzündliche Veränderungen in

**ÄHNLICH GROSS** Tabakswärmer-Raupen (links) erreichen annähernd die Abmessungen einer Maus.



ihrem Darm lassen sich mit Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET) analysieren, wie wir in unseren Studien gezeigt haben. Diese Methoden dienen sonst zur Diagnose entzündlicher Prozesse beim Menschen.

Der Darm einer *M.-sexta*-Raupen zieht sich in gerader Linie durch das Tier. Daher ist es besonders leicht, die Menge an Kontrastmittel zu bestimmen, die sich bei einer Entzündung in die Darmwand einlagert, weil keine Signalüberlagerung durch Darmschlingen auftritt. Das geschä-



## Kontrastmittel und Markierungsstoffe

Kontrastmittel und Markierungsstoffe (»Tracer«) ermöglichen es, Entzündungsherde im menschlichen Körper zu entdecken und zu untersuchen. Die Forscherinnen und Forscher um Anton Windfelder haben gezeigt, dass das auch bei Insekten wie dem Tabakschwärmer funktioniert. Sie spritzen das Kontrastmittel oder den Markierungsstoff in das rückenseitige Hämolympfgefäß von Insektenlarven. Dieses pumpt die so genannte Hämolymphe, das »Blut der Insekten«, durch den Tierkörper und verteilt die injizierte Substanz.

**Wie funktionieren Kontrastmittel?** Entzündet sich ein Gewebe, schwellen seine Zellen meist an und sterben mitunter ab. Außerdem kommt es zum Verlust von Zellverbindungen. Dadurch vergrößern sich die Zellzwischenräume, und einströmendes Kontrastmittel reichert sich vermehrt an. Infolgedessen sendet das erkrankte Gewebe im Magnetresonanz- oder Computertomografen ein stärkeres Signal aus. Bei einer Darmentzündung misst man typischerweise, wie dick die Darmwand ist und welche Intensität das von dort kommende Signal hat.

**Wie funktionieren Markierungsstoffe?** Die Substanz Fluor-desoxyglucose, kurz  $^{18}\text{F}$ FDG, ähnelt chemisch dem Zuckermolekül Glukose, trägt aber an einer bestimmten Stelle statt einer OH-Gruppe ein radioaktives Fluor-Atom ( $^{18}\text{F}$ ). Tierische Zellen nehmen  $^{18}\text{F}$ FDG genauso auf wie normale Glukose. Läuft ihr Stoffwechsel auf Hochtouren – was bei aktiven Immunzellen im Zuge einer Entzündung der Fall ist –, haben sie einen erhöhten Glukosebedarf und schleusen viel  $^{18}\text{F}$ FDG ein. Sie können den Stoff allerdings biochemisch nicht weiter verwerten, weshalb er sich anreichert. Der radioaktive Zerfall des Fluor-18-Atoms setzt Gammastrahlen frei, die sich mit Hilfe des bildgebenden Verfahrens PET (Positronen-Emissions-Tomografie) einfangen und registrieren lassen. Das ermöglicht es, Entzündungsherde im lebenden Organismus zu erkennen und abzubilden – selbst bei Insekten.

digte Gewebe nimmt Kontrastmittel auf ähnliche Weise auf wie der menschliche Organismus. Infolgedessen können wir bei den Insektenlarven die gleichen Parameter messen und auswerten wie bei Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen – beispielsweise die Dicke der Darmwand. Generell gilt: Je mehr Kontrastmittel sich ins Gewebe einlagert, desto stärker ist die Entzündung (siehe Kasten »Kontrastmittel und Markierungsstoffe«). Mit unseren bildgebenden Verfahren können wir mehrere hundert Raupen gleichzeitig untersuchen, wodurch wir in kurzer Zeit sehr viele Daten bekommen. Doch eignen sich Insekten überhaupt prinzipiell als Tiermodelle für menschliche Erkrankungen?

Wichtige Hinweise darauf fand ein Forschungsteam um die Medizinerin Julia-Stefanie Frick im Jahr 2018. Demnach zeigen Schmetterlingsraupen ähnliche molekulare Reaktionen auf Entzündungsprozesse wie Mäuse. Infizieren krank machende *E.-coli*-Bakterien beispielsweise den Verdauungstrakt, aktivieren die Insektenlarven die gleichen oder ähnliche Gene wie Mäuse. Ungefährliche, symbiotische Bakterien dagegen lösen solche Reaktionen nicht aus – weder bei der einen noch bei der anderen Spezies.

Etwa 75 Prozent der Erbfaktoren, die beim Menschen bekanntermaßen mit Krankheiten assoziiert sind, finden sich ebenso bei Insekten. Diese Gene codieren unter anderem für

## IN DIE RÖHRE Tabakschwärmerlarven werden für Untersuchungen in ein MRT-Gerät eingefahren.

Kernbestandteile des Immunsystems, die genetisch stark konserviert sind. Hierzu zählen angeborene Signalkaskaden der Infektionsabwehr. So entsprechen der imd- («immune deficiency») und der Toll-Signalweg bei Insekten dem TNF- («Tumor Necrosis Factor») respektive dem TLR- («Toll-Like Receptor») Pfad bei Säugetieren. Ähnlichkeiten gibt es weiterhin beim Insulin-Signalweg sowie bei entzündungsregulierenden, hormonähnlichen Substanzen wie den Eikosanoiden. Letztere sorgen dafür, dass Insekten und Säuger auf Wirkstoffe wie Glukokortikoide oder Cyclooxygenase-Hemmer ansprechen, die oft in entzündungshemmenden Medikamenten enthalten sind. Zudem ähneln sich bei beiden Tiergruppen bestimm-

te Zellen des angeborenen Immunsystems. So sind die neutrophilen Granulozyten des Menschen mit den Granulozyten von Schmetterlingen vergleichbar. Und sowohl bei Kerbtieren als auch bei Säugern koordinieren Signalstoffe namens Zytokine die Abwehrreaktionen gegen Krankheitserreger – wobei sie hier wie dort ähnliche Prozesse auslösen.

### Gleich und gleich

Die Ähnlichkeiten zwischen Insekten und Säugetieren zeigen sich darüber hinaus in Gewebestrukturen. Das einschichtige Deckgewebe im Mitteldarm der Tabakschwärmer ist mit Zellfortsätzen namens Mikrovilli besetzt – genau wie jenes im Verdauungstrakt der Säuger. Das verbessert den Stoffaustausch. Bestimmte Zell-Zell-Verbindungen, die »Tight Junctions« (bei Wirbeltieren) beziehungsweise »Septate Junctions« (bei Insekten), regulieren in beiden Grup-

pen die Durchlässigkeit des Gewebes. Die »peritrophische Matrix« der Insekten, eine gallertartige Schutzschicht aus Chitin und Schleim im Darminneren, entspricht funktionell der Darmschleimschicht der Säugertiere, die unter anderem das Eindringen von Krankheitserregern erschwert. Wegen all dieser Übereinstimmungen eignen sich Tabakschwärmer-Raupen durchaus als Tiermodelle, um neue Wirksubstanzen gegen Darmentzündungen zu testen. Unnötige Versuche mit Mäusen lassen sich so vermeiden.

Forscherinnen und Forscher prüfen Arzneistoffkandidaten zunächst an Zellkulturen. Das ist vergleichsweise einfach und kostengünstig, erlaubt aber nur begrenzte Aussagen darüber, wie sich die Wirkstoffe im komplexen lebenden Organismus verhalten werden. Viele Effekte, die sich im Kulturgefäß beobachten lassen, treten bei Labor-



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

JAHRGANG 2022

— CD-ROM —

Die **Spektrum**-CD-ROM enthält den kompletten Inhalt (inklusive Bildern) des Jahrgangs 2022 von **Spektrum** der Wissenschaft als PDF-Version. Die Artikel sind im Volltext recherchierbar und lassen sich ausdrucken.

Zur besseren Nutzung Ihres Heftarchivs finden Sie auf der CD zusätzlich das Register von 1978 bis 2022 als PDF-Datei.

Die Jahrgangs-CD-ROM kostet im Einzelkauf € 25,- (zzgl. Porto) oder zur Fortsetzung € 18,50 (inkl. Porto Inland). Erscheinungstermin

Tel. 06221 9126-743  
service@spektrum.de  
**Spektrum.de/shop**



## Das Protein Duox und seine Rolle bei Entzündungen

Viele Eiweißstoffe, die an Erkrankungen des Menschen mitwirken, kommen ebenso bei Insekten wie dem Tabakswärmer vor. Ein Beispiel hierfür ist das Protein Duox. Es ist bei beiden Spezies im Darm zu finden und gehört zu den Bestandteilen des angeborenen Immunsystems. Droht eine Infektion mit krank machenden Bakterien, erkennt die Immunabwehr das und aktiviert Duox. Das Protein kurbelt die Produktion reaktionsfreudiger Sauerstoffverbindungen an, zu denen beispielsweise die hypochlorige Säure gehört. Diese chemisch aggressiven Stoffe töten bakterielle Erreger wirksam ab. Allerdings greifen sie auch den eigenen Organismus an und können dadurch Entzündungen auslösen. Weil das bei Menschen und Tabakswärmern in ähnlicher Weise geschieht, lassen sich die Insekten als Tiermodelle nutzen, um Entzündungsmechanismen besser zu verstehen und neue Therapieansätze zu testen.

mäusen nicht auf. Deshalb gelingt es oft nicht, Arzneistoffwirkungen aus der Petrischale in Versuchen mit Nagern zu reproduzieren. Genau hier erweisen sich die Tabakswärmer als hilfreich: Sie erlauben Tierversuche, ohne dafür gleich komplexe Säuger heranziehen zu müssen. Nur falls sich ein in der Petrischale nachgewiesener Effekt am Insektenmodell bestätigt, würden Experimente mit Nagern folgen – andernfalls nicht. Das spart Ressourcen und ist ethisch weniger umstritten.

Das Tabakswärmer-Insektenmodell lässt sich beispielsweise nutzen, um neue antibiotische Wirkstoffe zu testen. Wir experimentieren hierfür mit Raupen, die mit Bakterien gefüttert wurden, welche Darmentzündungen auslösen. Unsere antibiotische Testsubstanz dämmte die Entzündungen ein, und zwar umso stärker, je höher konzentriert wir sie einsetzten. Mit bildgebenden Verfahren können wir genau feststellen, wie ausgeprägt eine solche Darmentzündung ist (siehe Kasten »Kontrastmittel und Markierungsstoffe«). Das wiederum macht es möglich, Bakterien nach dem Ausmaß ihrer krank machenden Wirkung einzuordnen.

Weiterhin erforschen wir an den Raupen die allgemeinen Mechanismen von Darmentzündungen. So vermuten Fachleute schon lange, dass chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa von reaktionsfreudigen Sauerstoffverbindungen mitverursacht werden. Im Verdauungstrakt wirkt unter anderem das Protein Duox (für »Duale Oxidase«) daran mit, diese chemisch aggressiven Moleküle zu erzeugen. Das Protein zeigt sowohl bei Menschen als auch bei Insekten, die an Darmentzündungen leiden, eine erhöhte Betriebsamkeit. Aktivieren wir es bei gesunden Larven, prägen sie die Entzündungsreaktion ebenfalls aus, was wir mit bildgebenden Verfahren beobachten können. Behandeln wir die so manipulierten Raupen mit Glukokortikoiden, bildet sich die Entzündung zurück, ähnlich wie bei menschlichen Patienten. Substanzen, die Duox hemmen, haben die gleiche Wirkung. *Manduca sexta* kann folglich dazu dienen, Säugetiermodelle zu ersetzen – zumindest in dem hier untersuchten Zusammenhang. Nun müssen weitere Studien folgen, die aufklären, welche genaue Rolle Duox

bei chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen spielt.

Natürlich ist das Insektenmodell in seinen möglichen Anwendungen begrenzt. Tabakswärmer unterscheiden sich von Säugern vor allem darin, dass ihnen die B- und T-Zell-basierte adaptive Immunantwort fehlt. Außerdem haben sie im Gegensatz zu diesen ein offenes Kreislaufsystem, atmen über Gewebekanäle (Tracheen) und besitzen andere Mechanismen, um Glukose durch den Organismus zu transportieren. Ungeachtet dessen gibt es überraschend viele Gemeinsamkeiten zwischen beiden Gruppen, vermittelt von evolutionär alten, hochkonservierten Genen. Genau diese Erbanlagen sind überproportional oft mit Erkrankungen assoziiert. Deshalb eignen sich Insektenmodelle aus unserer Sicht hervorragend dafür, das Verständnis menschlicher Krankheiten zu vertiefen und Labormäuse zumindest in bestimmten Experimenten zu ersetzen. ◀

**Anton Windfelder** arbeitet als Wissenschaftler im Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie in Gießen sowie am Labor für Experimentelle Radiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen.

### QUELLEN

**Lange, A. et al.:** *Galleria mellonella*: A novel invertebrate model to distinguish intestinal symbionts from pathogens. *Frontiers in immunology* 9, 2018

**Reiter, L. T. et al.:** A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome research* 11, 2001

**Windfelder, A. G. et al.:** High-throughput screening of caterpillars as a platform to study host-microbe interactions and enteric immunity. *Nature Communications* 13, 2022

### VIDEOTIPP

»Raupe hilft bei chronischen Darm-erkrankungen«

[www.youtube.com/watch?v=bBXMxpFCIqs&t=2s](https://www.youtube.com/watch?v=bBXMxpFCIqs&t=2s)

*Ein Beitrag der »Hessenschau« über Tabakswärmerlarven als Tiermodelle*