

Spotlight on EMF Research

Spotlight on “Alternating magnetic fields drive stimulation of gene expression via generation of reactive oxygen species” by Mundell et al. in iScience (2024)

Kategorie [Hochfrequente Felder, Theorie und molekulare Wirkmechanismen]

Spotlight - Dec/2024 no.2 (Deu)

Kompetenzzentrum Elektromagnetische Felder (KEMF)

1 Einordnung des Artikels in den Kontext durch das BfS

Die Magnetogenetik ist ein neuer Forschungszweig, in dem untersucht wird, ob und wie in Zukunft ermöglicht werden kann, biologische Funktionen gezielt und nicht-invasiv durch Magnetfelder zu steuern. Dies ist zum Beispiel im Hinblick auf Anwendungen in der Medizin von Interesse. Die vorliegende experimentelle Studie erforscht dazu die Wirkung von Magnetfeldern auf das Eisenspeicherprotein Ferritin. In gentechnisch veränderten Zellen soll Ferritin aufgrund seines Eisengehalts als Magnetfeldsensor wirken und das Signal des Magnetfelds an ein anderes Protein weiterleiten, zum Beispiel an einen Ionenkanal, der wiederum eine gewünschte biologische Funktion reguliert. Der Mechanismus, wie Magnetfelder mit Ferritin interagieren und so biologische Prozesse beeinflussen können, ist noch nicht vollständig verstanden [2]. Da Ferritin im menschlichen Körper vorkommt und ca. 20 % des Eisens im Menschen speichert, sind entsprechende Erkenntnisse aus dem Forschungszweig der Magnetogenetik potentiell auch für den Strahlenschutz relevant.

2 Resultate und Schlussfolgerungen aus der Perspektive von Mundell et al.

Das Ziel der vorliegenden Studie von Mundell et al. [1] ist es zu verstehen, über welchen molekularen Mechanismus das Protein Ferritin Signale von Magnetfeldern an andere Proteine weiterleiten kann. Auf ihrer früheren Studie [3] aufbauend verwendeten Mundell et al. den sich in der Zellmembran befindenden Ionenkanal „Transient Receptor Potential Vanilloid 1“ (TRPV1) als Signalempfänger des für Magnetfelder möglicherweise sensitiven Ferritins. Sie verknüpften die beiden Proteine TRPV1 und Ferritin miteinander, um das Ferritin innerhalb einer Zelle in die unmittelbare Nähe von TRPV1-Ionenkanälen und der Zellmembran zu bringen. TRPV1 kann unter physiologischen Bedingungen durch Hitze, mechanische Reize

und schädliche Agenzien wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS), sowie durch Moleküle wie Capsaicin (die scharfe Substanz aus Chilischoten) aktiviert werden. Nach Aktivierung ermöglicht TRPV1 den Einstrom von Calcium-Ionen in das Zellinnere. Die miteinander verknüpften Ferritin- und TRPV1-Proteine, wurden in die Zelllinie „human embryonic kidney 293T“ (HEK293T) mittels gentechnischer Methoden eingebracht. Dabei wurden modifizierte HEK293T-Zellen benutzt, in denen der Einstrom von Calcium-Ionen ein Calcium-empfindliches Gen im Zellkern anschaltet. Dieses kann spezifisch gemessen und die Aktivität der auf diese Weise zu einem Magnetfeldsensor veränderten HEK293T-Zellen kann in Abhängigkeit eines externen Magnetfelds ermittelt werden.

In ihrer vorhergehenden Studie wurden derartige HEK293T-Zellen zwei Stunden lang einem hochfrequenten magnetischen Wechselfeld (alternating magnetic field, AMF) ausgesetzt. Das AMF wurde von einer Spule mit zwei Windungen bei 501 kHz erzeugt und wies eine magnetische Flussdichte von etwa 27 mT auf. Es wurde nach der Exposition eine über dem Hintergrundsignal zweifach erhöhte Genaktivität gemessen. Außerdem konnte bei Exposition gegenüber AMF bei einer Temperatur von 32 °C beobachtet werden, dass die bei dieser Temperatur sonst unwirksame Substanz Capsaicin den TRPV1-Ionenkanal zur Aktivität anregen konnte. Dabei kam es zu einer erheblichen Potenzierung der AMF-Wirkung durch Capsaicin mit einer bis zu zehnfachen Zunahme der Genaktivität. Diese Potenzierung konnte blockiert werden, indem die Menge an ROS experimentell reduziert wurde [3]. Daraus schlussfolgerte das Forschungsteam, dass ROS für die Magnetfeldsensitivität notwendig sind.

Um die Rolle von ROS besser zu verstehen und da bekannt war, dass TRPV1-Kanäle durch ROS geöffnet werden können, führten Mundell et al. in der aktuellen Studie eine Mutation an zwei oxidations- bzw. ROS-empfindlichen Aminosäureresten von TRPV1 (Cysteine an den Positionen 257 und 741) ein. Bei Verwendung dieser Mutante waren sowohl die AMF-induzierte Aktivität als auch ihre Capsaicin-Potenzierung weitgehend aufgehoben. Dies deutet darauf hin, dass ROS für die Übertragung des Magnetfeldsignals von Ferritin auf TRPV1 essenziell sind. Die räumliche Kopplung von Ferritin an den TRPV1-Ionenkanal war für einen beobachtbaren Effekt ebenso notwendig. Das legt nahe, dass das vom AMF angeregte Ferritin die ROS in unmittelbarer Nähe zum TRPV1-Ionenkanal erzeugen muss, damit die ROS-Konzentration zur TRPV1-Aktivierung genügend hoch ist.

Die Studie leitet aus den erhobenen Daten das Konzept her, dass magnetische Wechselfelder mit einer ausreichend hohen Flussdichte Ferritin derart anregen können, dass es zur ROS-Entstehung kommt. Im Kontext der Magnetogenetik führt die Akkumulation von ROS in der Umgebung des TRPV1-Ionenkanals zur Oxidation seiner Cysteinreste. Hierdurch kann der TRPV1-Ionenkanal Calcium-Ionen besser leiten, und die für eine Capsaicin-Wirkung notwendige Temperatur wird von 37 °C auf 32 °C herabgesetzt. Insgesamt führt dies, ausgehend vom Ferritin, zur Aktivierung bzw. zu einer erhöhten Gesamtaktivität als Reaktion auf ein AMF.

3 Kommentare des BfS

Die vorliegende Studie bietet neue Einblicke und liefert weitere Hinweise auf mögliche Wirkungen von Magnetfeldern auf biologische Moleküle. Insbesondere zeigen Mundell et al. überzeugend, dass der Calcium-Fluss durch den TRPV1-Ionenkanal nur dann durch ein hochfrequentes magnetisches Wechselfeld (AMF) induziert werden kann, wenn Ferritin in die Nähe von TRPV1-Ionenkanälen gebracht wird und TRPV1 empfindlich gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ist. Dies wird durch das Ausbleiben eines Effekts untermauert, wenn bestimmte Cystein-Aminosäuren am TRPV1-Kanal durch eine Mutation ihre Oxidationssensitivität verlieren. Mundell et al. identifizieren damit eine möglicherweise für den Strahlenschutz relevante Kausalkette. Gemäß dieser wirkt AMF so auf das Eisenspeicherprotein Ferritin ein, dass es zur Bildung von ROS kommt, die mit TRPV1 reagieren und es aktivieren können. Allerdings ist die räumliche Nähe zwischen den beiden Proteinen hier künstlich hergestellt und kommt in der Natur so nicht vor.

Der magnetogenetische Ferritin-Effekt wurde früher auf der Basis von thermischen oder mechanischen Prozessen interpretiert. Diese Erklärungen wurden jedoch durch theoretische Berechnungen und experimentelle Ergebnisse infrage gestellt und eine biochemische Erklärung nahegelegt [4-6]. Zwei weiteren unabhängigen Forschungsgruppen zufolge soll die Ferritin-Magnetogenetik auf der Eisen-abhängigen Bildung von ROS beruhen [6, 7]. Dabei sollen durch AMF verursachte molekulare Veränderungen im oder am Ferritin [8] zu einer Freisetzung von Eisenionen und einer Erhöhung der Konzentration an labilem (reaktionsfreudigem) Eisen in der Zelle führen. Das würde die Bildung von ROS fördern. Eine Reaktion auf das Magnetfeld wurde oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes für das Produkt aus Frequenz und magnetischer Flussdichte beobachtet [2, 3]. Der genaue biophysikalische und biochemische Mechanismus, wie Magnetfelder eine erhöhte Eisenfreisetzung aus Ferritin bewirken könnten, muss allerdings noch ermittelt werden.

AMF mit den in den Studien verwendeten Frequenzen und magnetischen Flussdichten [1-3, 6] können hauptsächlich in spezialisierten und kontrollierten Umgebungen mit medizinischen, industriellen oder wissenschaftlichen Anwendungen auftreten. Die magnetischen Flussdichten, die bei Expositionen der Allgemeinbevölkerung auftreten, liegen in der Regel deutlich unter den hier untersuchten Werten.

Aus Sicht des Strahlenschutzes lassen die Ergebnisse keine Rückschlüsse auf mögliche gesundheitliche Auswirkungen von Magnetfeldern auf den Menschen zu. Allerdings sollte trotz der hier verwendeten sehr hohen magnetischen Flussdichten, der potentiellen Empfindlichkeit von Ferritin gegenüber (magnetischen) Wechselfeldern und einer möglicherweise daraus resultierenden Bildung von ROS weitere Beachtung geschenkt werden, um das Verständnis möglicher Wirkungen von Magnetfeldern auf biologische Systeme zu verbessern. Dies ist z.B. im Kontext von oxidativem Stress relevant [9]. Wir betonen, dass die hier diskutierten besonderen Expositionsbedingungen und das stark artifizielle Experimentalsystem es nicht erlauben, die vorliegende Arbeit als Beleg für die in vielen Studien postulierte Entstehung von ROS durch elektromagnetische Felder unterhalb der Grenzwerte heranzuziehen. Der in dieser Arbeit verwendete Frequenzbereich ist zudem weder für den Mobilfunk noch für die Stromnetze relevant.



Referenzen

- [1] Mundell JW, Brier MI, Orloff E, Stanley SA, Dordick JS. Alternating magnetic fields drive stimulation of gene expression via generation of reactive oxygen species. *iScience* 2024;27(3):109186. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109186>
- [2] Hernandez-Morales M, Han V, Kramer RH, Liu C. Evaluating methods and protocols of ferritin-based magnetogenetics. *iScience* 2021;24(10):103094. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103094>
- [3] Brier MI, Mundell JW, Yu X, et al. Uncovering a possible role of reactive oxygen species in magnetogenetics. *Sci Rep* 2020;10(1):13096. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70067-1>
- [4] Meister M. Physical limits to magnetogenetics. *Elife* 2016;5. <https://doi.org/10.7554/eLife.17210>
- [5] Barbic M. Possible magneto-mechanical and magneto-thermal mechanisms of ion channel activation in magnetogenetics. *Elife* 2019;8. <https://doi.org/10.7554/eLife.45807>
- [6] Hernandez-Morales M, Shang T, Chen J, Han V, Liu C. Lipid Oxidation Induced by RF Waves and Mediated by Ferritin Iron Causes Activation of Ferritin-Tagged Ion Channels. *Cell Rep* 2020;30(10):3250-60 e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.070>
- [7] Chen C, Chen H, Wang P, et al. Reactive Oxygen Species Activate a Ferritin-Linked TRPV4 Channel under a Static Magnetic Field. *ACS Chem Biol* 2024;19(5):1151-60. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.4c00090>
- [8] Cespedes O, Ueno S. Effects of radio frequency magnetic fields on iron release from cage proteins. *Bioelectromagnetics* 2009;30(5):336-42. <https://doi.org/10.1002/bem.20488>
- [9] Meyer F, Bitsch A, Horman HJ, et al. The effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on biomarkers of oxidative stress in vivo and in vitro: A systematic review of experimental studies. *Environ Int* 2024;108940. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108940>



Bundesamt
für Strahlenschutz

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0

Fax: +49 30 18333-1885

E-Mail: spotlight@bfs.de

De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
[urn:nbn:de:0221-2024121749240](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0221-2024121749240)

Spotlight - Dec/2024 no.2 (Deu)