

Biomedizinische Forschung am Forschungszentrum Karlsruhe

P. Herrlich, ITG

Einführung

Das technisch-physikalische Forschungszentrum Karlsruhe und seine kleine biologische Einheit, das Institut für Toxikologie und Genetik (ITG), hatten es nicht immer leicht miteinander. Mit seinem Gründungsauftrag als Institut für Strahlenbiologie hatte das heutige ITG noch deutlichen Bezug zur Hauptwidmung des früheren Kernforschungszentrums. Durch die fulminante Entwicklung der biologischen Wissenschaften nach 1980 und die gleichzeitige Diversifizierung des aus dem Kernforschungszentrum hervorgegangenen Forschungszentrums Karlsruhe nahm das ITG, wie auch andere Einrichtungen im Zentrum, eine eigenständige Entwicklung. In derselben Zeit nahm die Bedeutung der biologischen Wissenschaften für die Gesellschaft insgesamt so stark zu, dass vielerorts über neue Schwerpunkte der Forschung nachgedacht wird. In diesem Sinne verstehen wir die Präsentation dieses Hefts der „Nachrichten“. Es soll nicht nur einen Einblick in die Arbeit des ITG geben, sondern auch mit Arbeitsweise und Methoden der Biologen bekannt machen.

Das derzeitige Themenkonzept des ITG

Krankheit entsteht manchmal durch einen eindeutigen und einfachen Umstand, zum Beispiel einen Skiunfall, eine akute Vergiftung oder eine ererbte Eigenschaft. Viel häufiger ist eine komplexe Kombination von Einflüssen dafür verantwortlich, ob eine Person gesund („im Gleichge-

wicht“) ist oder krank wird. Sogar der Beinbruch beim Skiunfall könnte komplexere Ursachen haben als oben angenommen. Langdauernde Behandlung mit Cortison könnte zu Osteoporose, Knochenbrüchigkeit, geführt haben. Eine erblich bedingte Schwäche von Gerüstbausteinen könnte den Beinbruch provoziert haben. Solche pathologische Entwicklungen nennt man multifaktoriell. Die große Mehrzahl aller menschlichen Krankheiten gehören dazu, von Diabetes mellitus (der Zuckerkrankheit) über Bluthochdruck, chronische Entzündungen und Krebs bis zu Alzheimer'scher Krankheit. Nicht alle ursächlichen Beiträge zu diesen Krankheiten sind bis heute bekannt. Die Überzeugung ist trotzdem breit akzeptiert, dass genetische, verhaltensbedingte und umweltbedingte Ursachen zusammenwirken.

Das ITG nahm sich bisher einen kleinen Ausschnitt (siehe Tabelle) aus der Vielfalt der komplexen Gesundheitsbedrohungen vor. Im Mittelpunkt standen neue Mechanismen toxischer Wirkungen und bestimmte Aspekte der Krebsentwicklung, insbesondere die Frage: „Welche Mechanismen lassen eine Krebszelle bösartig metastatisch werden?“. Erst jüngst kamen benachbarte Themen dazu. Das vorliegende Heft der „Nachrichten“ präsentiert die Interessen und Ergebnisse der letzten Jahre und die heutigen Schwerpunkte. Im Gebiet toxischer Wirkungen zielen wir auf Verständnis der Toxizität von Organometall-Verbindungen, von Dioxinen und Valproinsäure, von Strahlung und von Nanopartikeln.

Der zweite Fokus adressiert die Entwicklung metastatischer Tumoreigenschaften und ihrer physiologischen „Blueprints“. Tumorzellen mit metastatischen Eigenschaften können in andere Gewebe hineinwachsen, infiltrieren, von einem Ort im Körper zu einem anderen wandern, und – als metastatische Zellkolonie – die Bildung von Blut- und Lymphgefäßen zur eigenen Versorgung anregen. Normale Zellen im erwachsenen Organismus zeigen sehr selten solche Eigenschaften. Ausnahmen sind die weißen Blutzellen (Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen), die zumindest einen Teil der Fähigkeiten metastatischer Tumorzellen besitzen. Mehrere Versuche im ITG beschäftigen sich mit den molekularen Eigenschaften dieser normalen Zellen. Invasivität und Wanderfähigkeit sind allerdings viel häufiger im entwickelnden Embryo zu finden als im Erwachsenen. Deshalb arbeiten mehrere Arbeitsgruppen des ITG an Verständnis der Regulation der entsprechenden Prozesse im Embryo, zum Beispiel der Wanderung von Zellen zu asymmetrischen Positionen, um das Herz auf der linken Seite, die Leber auf der rechten Seite zu bilden. Die Arbeitsgruppen lernen voneinander – die Embryologen von den Tumorbiologen und umgekehrt – weil eben ähnliche Mechanismen für Invasivität und Wanderung im Tumor und im Embryo verantwortlich sind.

Zwar kann ein erheblicher Teil der Forschung an Zellen in Kulturschalen durchgeführt werden. Für manche Experimente zur Metastasierung von Tumoren oder

zur Wirkweise von toxischen Agentien im Organismus sind jedoch Tierversuche notwendig. Metastasierung kann in der Kulturschale nicht nachgestellt werden und die Erfassung toxischer Wirkungen auf verschiedene Organe gelingt nur im Tier. Gerade multifaktorielle Krankheiten müssen in raffiniert konstruierten Tiermodellen studiert werden. Jüngere Entwicklungen haben gezeigt, dass sich auch Taufiegen und Fische zur Einrichtung von Modellen für menschliche Krankheiten

Entdeckungen des ITG

- Antirestriktion, ein Trick bakterieller Viren
- Identifizierung der DNA-Elemente, über welche Steroidhormonrezeptoren Gene auswählen
- Wirkungsweise der Hormone: Rap 46 als negativer Kontrollfaktor
- Die sog. Cross-talk-Funktion des Glucocorticoidrezeptors, über den Entzündung und Tumorwachstum gehemmt wird
- AP-1, erster erkannter Transkriptionsfaktor, der auf extrazelluläre Signale aktiv wird – seine Rolle bei Krebs
- Aktivierung von Genen durch Bestrahlung mit UV, Röntgen, Gamma- oder Alpha-Mechanismus der Strahlenantwort
- Faktoren gewebespezifischer Genregulation in der Leber
- Mechanismus der Lymphombildung durch einen intrazellulären Parasiten, *Theileria parva*
- Insektenstadien-spezifische Genexpression von Trypanosomen
- Mechanismen komplexer Krankheiten: Glomerulosklerosis, Spastische Lähmungen, Kennedy's Krankheit, atopische Dermatitis, Reifenstein-Syndrom
- Mechanismen komplexer Krankheiten: Isolierung eines Gens mit kausaler Rolle in metastatischen Tumorzellen
- Neue Metastasengene
- Mechanismen komplexer Krankheiten: CD44 in Immunsystem und Hämoipoese
- Embryologie und Krebs: Molekularer Mechanismus der epithelial-mesenchymalen Interaktion im Embryo; Links-Rechts-Asymmetrie; Wilms Tumor-Gen steuert die Milzentwicklung; Regulation der Nahrungsaufnahme
- Mechanismen komplexer Krankheiten: Wirkungsweise des Gens Neurofibromatose Typ 2
- Mechanismus der Dioxintoxizität, Zelltod durch organische Metallverbindungen, Embryo-Toxizität von Valproat
- Regulation des alternativen Spleißens durch Onkogene

(Literaturhinweise beim Autor erhältlich)

hervorragend eignen. Außerdem sind „Genomik“ und „Proteomik“ ins ITG eingezogen. Jüngere thematische Fragestellungen benötigen die Anwendung neuer Robotik für sogenannte genom-weite Array-Hybridisierungen und Protein-Protein-Interaktions-Screens.

Neben den Ergebnissen, die hier im Heft geschildert werden, ist eine Reihe wichtiger Entdeckungen mit dem ITG verbunden. Darunter ist die Entdeckung eines zentral bedeutsamen regulatorischen Proteins, des Transkriptionsfaktors AP-1, der in Menge und Aktivität von außerhalb der Zelle, beispielsweise durch UV-Strahlung, beeinflusst wird. Seine diversen Rollen im Organismus sind immer noch Thema am ITG. Ein neuer, völlig unerwarteter Mechanismus der Wirkung von Steroidhormonen wurde erstmals für Glucocorticoide am ITG entdeckt. Das ITG dachte zur Zeit der Entdeckung nicht an Patentschutz. Heute ist gerade dieser Mechanismus Anlass eines heftigen Patentstreits zwischen dem kalifornischen Salk-Institut und europäischen Firmen. Die Details dieses für die Regulation des Immunsystems wichtigen Hormonregulationsmechanismus werden weiter im ITG erforscht, um z.B. die schädlichen Nebenwirkungen einer Langzeit-Cortison-Therapie (Cortison ist das wichtigste Glucocorticoide zur Therapie von Entzündungen) von den gewünschten Effekten trennen zu können.

Mit der Isolierung eines Gens, welches Metastasierung von Tumoren maßgeblich beeinflusst, ist eine neue Forschungslinie eröffnet worden, die unerwartete Wei-

terungen nach sich zog (siehe Beitrag Ponta). Eine Chronik wichtiger Entdeckungen des ITG ist in der Tabelle zusammengestellt.

Gibt es auch Fehlentwicklungen, nicht erreichte Ziele am ITG? Natürlich! Dafür wollen wir keine Tabelle zusammenstellen, aber ein Beispiel benennen: Eine mehrjährige Anstrengung hatte die Isolierung zweier Gene zum Ziel, deren Proteinprodukte die DNA-Schäden nach UV- bzw. nach Gamma-Bestrahlung reparieren. Die Anstrengungen waren nicht von Erfolg gekrönt. Interessanterweise hatte eine japanische Arbeitsgruppe einen längeren Atem. Mit derselben Methodik isolierte sie das sog. XPA-Gen. Andere Reparaturgene wurden besonders in Holland und Großbritannien gefunden und charakterisiert. Weniger gravierend, aber auch bedauerlich: Resultate wurden am ITG erzielt und publiziert, aber aus verschiedenen Gründen nicht rigoros genug weiterverfolgt, so dass andere Laboratorien den „Credit“ vereinnahmen konnten.

Organisationsstruktur und wissenschaftlicher Erfolg

Interessant ist es, zu analysieren, wo und wie besonders erfolgreiche biologische Wissenschaft gemacht wird. Weltweit entsteht der Erfolg vor allem in kleinen Einheiten. Große erfolgreiche Gruppen mit mehr als 30 Wissenschaftlern sind die seltene Ausnahme. Vielmehr kommt es auf Interaktionen von vielen kleinen Einheiten am gleichen Forschungsplatz an. Die

Zusammensetzung des Forschungsplatzes ist dabei keineswegs auf Dauer angelegt, sondern ständigem Wechsel unterworfen. Diese Philosophie prägt den Erfolg von Einrichtungen wie Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, USA, Europäisches Molekular-Biologie Laboratorium (EMBL), Heidelberg, Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) der Universität Heidelberg und andere. Harvey Lodish, als Mitglied des ZMBH Beirats, bringt es – wenn auch mit Übertreibung – auf den Punkt: „Wenn wir am MIT erkannt haben, „hier ist ein Forefront Gebiet“, besetzen wir 15 neue Professorenstellen gleichzeitig für dieses neue Feld“. Das Statement sagt trotz der Übertreibung etwas Wesentliches aus: Der Impetus für eine neue Entwicklung wird durch mehrere Arbeitsgruppen im gleichen Gebäude erzeugt.

Wie kann ein biomedizinisches Institut in der „Isolierung“ auch nur annähernd diese Vorbedingungen für Erfolg erfüllen? Das heutige ITG versuchte, sich diese Bedingungen zu schaffen, indem es mit den limitierten Möglichkeiten des Stellenplans so viele kleine selbständige Einheiten wie möglich kreierte. Beginnend 1980 mit Nancy Hynes und Bernd Groner, wurde ein ständiger Stab von unabhängigen Gruppen aufrecht erhalten (derzeit elf etablierte Gruppen; vier unabhängige Wissenschaftler, z.B. Habilitanden, bereiten weitere Gruppen vor), welcher immer wieder durch Anwerben unabhängiger Geister aufgefüllt wurde. Der Erfolg zeigte sich bald in Wegrufen der

Gruppenleiter wie auch in Publikationen. Das ITG kann sich nicht mit den oben genannten Einrichtungen messen, hat aber im Bereich des Möglichen einen so guten Stand erreicht, dass es das Konzept aggressiv als Modell auch für andere HGF-Einrichtungen verteidigen kann.

Enge politische Vorgaben konterkarieren das Erreichen der Forschungsziele

Die HGF-Einrichtungen stehen in einem besonderen Maße zwischen politischen Wünschen und Forschungswirklichkeit. Sollen sie doch, anders als die Universitäten, große und teure Ziele in die Praxis umsetzen. Inzwischen haben sich die Unterschiede verwischt, da Universitäten vermehrt das Ziel wirtschaftlichen Nutzens vorgehalten wird, da Forschungsverbände und Schwerpunktprogramme politisch gefördert werden, national wie auch auf dem Niveau der Europäischen Forschungspolitik. Ob die von Vorgaben getriebene Forschung tatsächlich den gewünschten Erfolg bringt, wird nicht rigoros nachgefragt. Das Nachfragen ist, zugegebenermaßen, nicht trivial, da lange Perioden abgewartet und in die Details geguckt werden müsste.

Biomedizinische, ja jede biologische Forschung leidet besonders am Auseinanderklaffen zwischen politischen Vorgaben und Realisierbarkeit. Es hat sich erwiesen, dass durch großzügige finanzielle Förderung oder politischen Druck erzwungene enge Zielvorgaben den Erfolg in Frage stellen und

sogar verhindern. Ohne augenblicklich tätigen Wissenschaftspolitikern auf die Füße treten zu müssen, kennen aktive Wissenschaftler ausreichend viele Beispiele aus der Vergangenheit, um die Frage zu stellen, warum Politiker aus diesen nicht lernen. Die Absicht von US-Präsident Richard Nixon und zwei seiner Senatoren, Krebs innerhalb weniger Jahre um 25 % zu reduzieren, ja ganz auszurotten, wenn nur genügend Geld in die Krebsforschung gesteckt würde, diene hier als Musterbeispiel. Das Geld floss. Die echten Fortschritte jedoch kamen nicht aus den geförderten Institutionen, sondern aus Arbeitsgruppen, die nicht unter Krebsforschung firmierten. Die Onkogene und Tumorsuppressorgene, veränderte Regulation durch chromosomale Translokationen, genomische Instabilität – alles Entdeckungen aus „Ecken“, die man nicht vorhersehen konnte.

Da dies immer so sein wird, dass originelle Entdeckungen nicht vorausplanbar sind, gibt es nur eine politische Lösung: Nicht Programme müssen ausgeschrieben werden, sondern in großer Breite muss in „Köpfe“, in die besten Wissenschaftler, investiert werden. Aus deren Themen ergeben sich erforderliche Methoden, die orientiert an den Problemstellungen bereitgestellt werden. Umgekehrt wird kein Schuh daraus. In Programme passen viele, noch mehr in der Forschung Tätige behaupten, einem Programm zu folgen. Die Forderung der „Passgenauigkeit“ verführt zu weniger genauem Hinsehen, was die Qualität und

Originalität betrifft. Gerade wir Angehörige einer HGF-Einrichtung wissen, dass Qualitätsverbesserungen dringend notwendig sind. Was diesem Ziel dient, werden wir immer begrüßen und kräftig unterstützen. Große Programme sind es nicht. Fällt uns zu Richard Nixon's Vorgehen und Versagen Ähnliches aus jüngeren europäischen, gar nationalen Vorkommnissen ein?

Müssen aber nicht auch Baustellen erfolgreich errichtet werden? Natürlich ja, wenn die Vorbedingungen für ihre Errichtung gegeben sind. Die Vision, das menschliche Genom zu sequenzieren, lässt sich mit einer Baustelle vergleichen. Es gibt solche Gelegenheiten. Sie sind eher selten und sie werden nur erfolgreich sein, wenn die Problemstellung im Vordergrund steht. Das Mithalten der originellen Ideen ist der limitierende Parameter.

Im berechtigten Wunsch, die wirtschaftliche Entwicklung eines Landes langfristig zu sichern, wird heute auf „Anwendungsorientierung“, auf „Vernetzung“, auf Baustellenorganisation gedrängt. Das Führungspersonal aus der Wirtschaft, das diese Forderungen formuliert, muss gefragt werden, warum sie dieses „Erfolgsrezept“ in ihren eigenen oft sehr großen Forschungsabteilungen nicht verwirklichen konnten. Aus der oben aufgeführten Argumentationslinie ergibt sich: Originelle Grundlagenforschung ist der einzige Weg zu grundlegendem wirtschaftlichem Erfolg. Die bescheidenen Beispiele aus dem ITG illustrieren dies (siehe Beiträge Göttlicher und Ponta).

Biomedizin als Standbein für die Zukunft des Forschungszentrums

Kann sich ein technologisch ausgerichtetes Zentrum leisten, die Entwicklung im Bereich der biomedizinischen Forschung außen vor zu lassen? Diese Frage darf man natürlich nicht an die Wissenschaftler in der Biologie richten. Und wenn doch, fällt die Antwort erwartungsgemäß aus. Die

Frage muss sich aber das Zentrum im Ganzen stellen.

Als Eckpfeiler der Diskussion über die Zukunft muss dienen: Die Genomprojekte eröffnen eine Fülle von Möglichkeiten zukünftiger Forschung. Aus den Genomdaten originelle neue Ansätze abzuleiten, wird viele Einrichtungen beschäftigen. Insbesondere in der Gesundheitsforschung ist der Markt offen für Ideen, wie die großen multifaktoriellen Krank-

heiten verstanden werden können. Das Zusammenwirken externer Angriffe, wie zum Beispiel Strahlung, mit der individuellen Suszeptibilität verlangt organismische Studien mit allen verfügbaren gentechnischen Tricks. Nicht nur gilt es, zu verstehen, wie in der einzelnen Zelle ein Agens die Kommunikationsstrukturen zwischen Zelloberfläche und Zellkern beeinflusst (Abb. 1). Die Reaktion der einzelnen Zelle

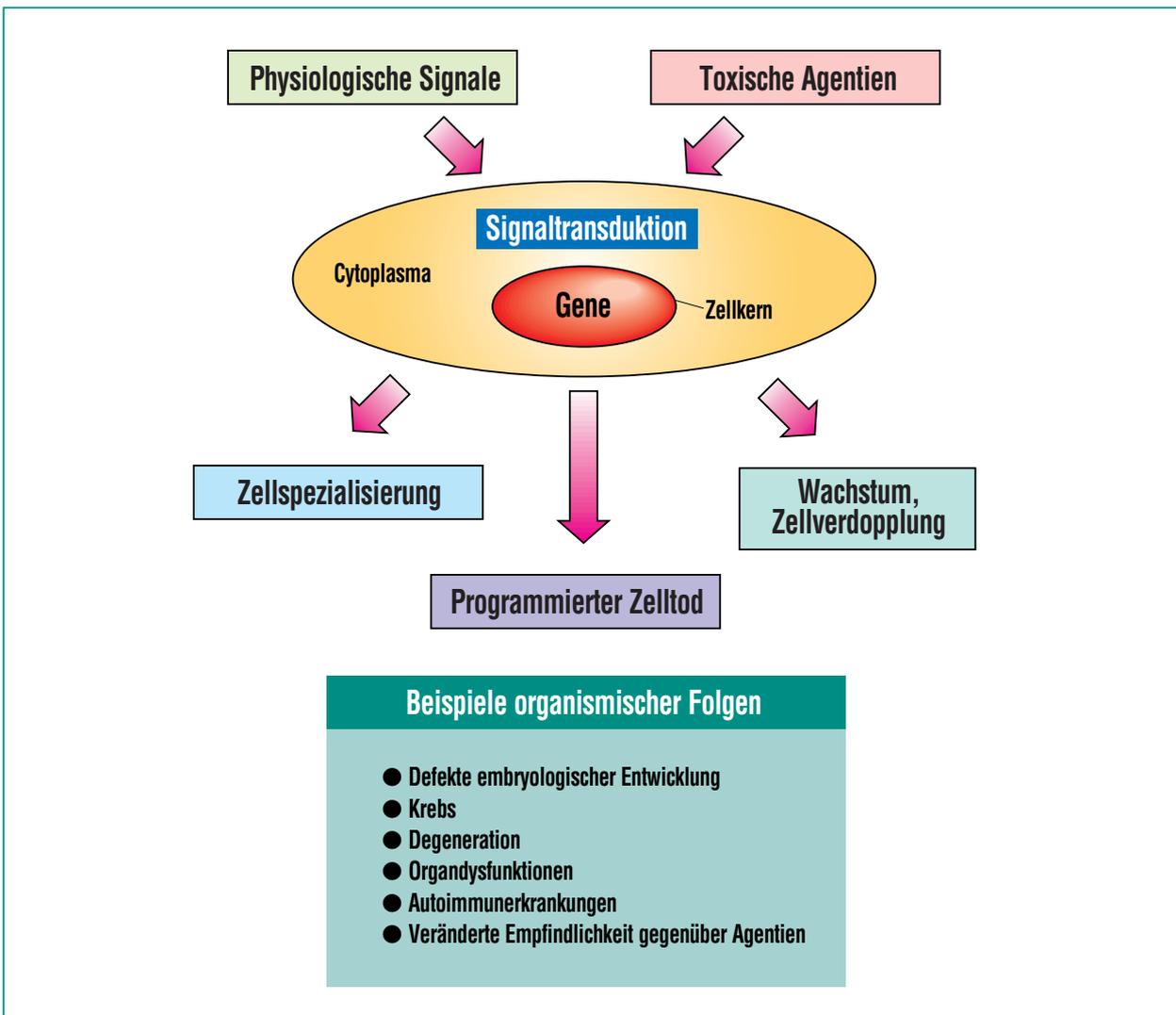


Abb. 1: Signale von außerhalb der Zelle werden an den Zellkern übermittelt und lösen dort verschiedenartige Reaktionen aus.

wirkt sich in vielfältiger Weise im Organismus aus.

Wie könnte das biomedizinische Standbein für die Zukunft geschaffen und stabilisiert werden? Vorrangig ist, neue „Köpfe“ mit Ideen zu rekrutieren und mit diesen ein Thema der Gesundheitsforschung zu besetzen, z.B. im Bereich Degeneration/Regeneration oder Toxikologie, wie dies in der Strukturkommission diskutiert wurde. Es ist vorhersehbar, dass eine gestärkte Biologie vermehrt

Tiermodelle für die gewählten Krankheitssituationen kreieren wird, aber auch die Struktur von Makromolekülen, die Ziele toxischer Angriffe oder Ursachen pathologischer Reaktionen sind, erforschen will. Der technologische Hintergrund des Forschungszentrums mit der Synchrotronstrahlungsquelle ANKA, dem geplanten Aufbau eines NMR-Labors und der Informatik wird dadurch die benötigten Kunden erhalten. So oder so ähnlich wünschen sich die in diesem Heft vertrete-

nen Wissenschaftler die Zukunft. Sie begrüßen die Anstrengungen des Vorstands, der Berater und Kommissionsmitglieder um die neue Schwerpunktbildung und sie sind sich sicher, dass diese dem Forschungszentrum Karlsruhe im Rahmen der „Programmorientierten Förderung“ einen Platz erobern wird.