

QUANTENSPRUNG IN DER KREBSFORSCHUNG

Die Forschung des Entwicklungsbiologen Konrad Basler an der Taufliege *Drosophila* hat zu bahnbrechenden Erkenntnissen geführt, die die Grundlage für neue Krebstherapien sein könnten. Von Ruth Jahn

Der Mann schlägt zwei Fliegen mit einer Klappe: Konrad Basler betreibt mit Hilfe der kleinen Taufliege *Drosophila melanogaster* Entwicklungsbiologie und ist zugleich Krebsforscher. Am Institut für Molekularbiologie der Universität Zürich erforscht Basler, wie die Entwicklung von *Drosophila* mit Hilfe von Zellsignalen gesteuert wird. Mit seiner Arbeit hat der Taufliegen-Experte – zunächst ohne es zu ahnen – einen wichtigen Mechanismus der Krebsentstehung entdeckt.

Schon zu Beginn seiner wissenschaftlichen Karriere interessierte sich Konrad Basler für Zell-Zell-Signalwege: Während der Entwicklung senden Organizzatorzellen – Zellen, die schon wissen, welche Entwicklungsrichtung sie selbst einschlagen werden – Signaleiweisse aus. Diese Signaleiweisse bestimmen das Schicksal der umliegenden Zellen, indem sie in ihnen eine Kettenreaktion auslösen, an der viele weitere Moleküle beteiligt sind. Das letzte Kettenglied schliesslich schaltet im Kern der Empfängerzellen (dort, wo sich das Erbgut befindet) Gene an oder aus. Mit Hilfe dieser so genannten Signalwege regeln die Organizzatorzellen während der Embryonalentwicklung die Organbildung der Taufliege. Und sie orchestrieren beispielsweise auch die Musterung der Flügel bei der Verwandlung der Raupe zum geflügelten Insekt.

SIGNALEIWEISSE INSTRUIEREN ZELLEN

Alle Zellen der *Drosophila* haben die gleiche genetische Grundausstattung. Aber die Organizzatorzellen weisen den Zellen, welche sich entwickeln, eine Rolle zu und sorgen für eine geregelte Arbeitsteilung: Die Signaleiweisse instruieren jede Zelle, in welchen Zelltyp sie sich zu differenzieren hat, wie gross sie werden

soll, welche Aufgabe im Körper sie zu übernehmen hat und ob sie sich teilen soll. «Signalwege übersetzen die eindimensional angelegte genetische Information des Erbguts in ein dreidimensionales, komplexes Lebewesen», sagt Konrad Basler.

In der Taufliege kommt kaum mehr als ein halbes Dutzend verschiedener Signalwege vor. In seiner Postdoc-Zeit an der Columbia University in New York hat Konrad Basler gemeinsam mit seinem Kollegen Gary Struhl eine neuartige genetische Technik entwickelt, die es den Forschern erlaubt, Signalwege in *Drosophila* experimentell anzuschalten, um dann deren Wirkung zu untersuchen.

Seither beschäftigt sich Basler als Professor am Institut für Molekularbiologie vor allem mit zwei Signalwegen: Der eine trägt den Namen «Wingless» (ohne Flügel), weil die zufällige Zerstörung eines *Drosophila*-Gens, das für die Bildung eines der Signaleiweisse nötig ist, zu Tieren ohne Flügel geführt hatte. Auf ähnliche Weise kam der zweite Signalweg, mit dem sich Basler beschäftigt, zu seinem Namen, er heisst «Hedgehog» (Igel): *Drosophila*-Mutanten, denen das Hedgehog-Gen fehlt, entwickeln sich falsch und sterben bereits als Embryo. Weil der tote Fliegenembryo aussieht wie ein Igel, taufte die Tübinger Genetikerin und Medizin-nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard das entsprechende Gen Hedgehog.

Anhand des Wingless- und des Hedgehog-Signalwegs in der Taufliege konnte Basler als Erster beweisen, dass Signaleiweisse überhaupt existieren und wie Zellen während der Entwicklung zu Organizzatorzellen werden. Auch die Erkenntnis, dass Signaleiweisse in *Drosophila* über einen so genannten Morphogradienten wirken, ist Konrad Basler und

integriert werden muss, ist dies eine überaus komfortable Situation.

Im Rahmen ihrer Dissertation untersucht Blasius nun seit gut einem Jahr das Reparaturenzym von *Deinococcus*, das ihr Kollege Shevelev zuvor identifiziert hat. Kann das Enzym nur Doppelstrangbrüche reparieren? Oder kann es noch mehr? Wie geht es dabei vor? Braucht es Hilfe? Von wem? Im Reagenzglas mischt Blasius dem Reparaturenzym DNS zu und schaut, wie diese bearbeitet wird. Sie verändert die Gene ihres Modellbakteriums und lässt es so defekte Versionen des Enzyms herstellen. Mit weiteren Experimenten kann Blasius am Defekt erkennen, welche Teile des Moleküls wichtig für die Funktion sind.

Auch wenn das unkomplizierte Modellbakterium die Arbeit erleichtert, kann Blasius nur in kleinen Schritten die offenen Fragen beantworten. Doch die Biochemikerin lässt sich nicht abschrecken und ist hoch motiviert: «Mich interessiert generell die Funktionsweise der Genreparatur», so die Jungforscherin. «Wenn es dabei hilft, Krebs zu heilen – um so besser.» Ihre Arbeit wird geschätzt: Im Frühling hat sie den «Young Investigator Award 2005» der Charles-Rodolphe-Brupbacher-Stiftung erhalten. Der internationale Preis geht jedes zweite Jahr an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die aussergewöhnliche Beiträge zur Krebs-Grundlagenforschung leisten. Eine wichtige Auszeichnung für die Jungforscherin, die sich zudem über den kleinen finanziellen Zustupf freut. Gelegenheit, das Preisgeld auszugeben, hat sie bereits diesen Herbst: Blasius verbringt ein paar Tage in Paris, um erstmals selbst die Bestrahlungsexperimente mit ihrem Bakterium zu machen.

KONTAKT Prof. Ulrich Hübscher, Institut für Veterinärbiochemie und Molekularbiochemie, Universität Zürich, hubscher@vetbio.unizh.ch

ZUSAMMENARBEIT Suzanne Sommer, Institut de Génétique et Microbiologie, Université Paris-Sud

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds



Der Entwicklungsbiologe Konrad Basler hat der Krebsforschung neue Perspektiven eröffnet.

seinen Mitarbeitenden zu verdanken: Über eine Distanz von etwa zehn Zellen stehen andere Zellen unter dem Einfluss einer Organiszelle und der von ihr ausgeschiedenen Signaleiweisse. Mit wachsendem Abstand von der Organiszelle aber – und entsprechendem Abfall der Konzentration der Signaleiweisse – reagiert die Empfängerzelle anders auf das Signaleiweiss.

Die Frage, der sich Basler und sein Team seither widmen, ist: «Wie sieht die Kettenreaktion genau aus, die die Signale von der Zelloberfläche in den Zellkern übermittelt?» Mittlerweile haben Basler und seine Mitarbeitenden schon mehrere wichtige Glieder der Kette aufgespürt. Und erst vor einigen Wochen haben die Forscherinnen und Forscher den vielleicht wichtigsten Schalter des Wingleless-Signalwegs entdeckt und den Primeur bei einer renommierten Wissenschaftszeitschrift eingereicht. Es handelt sich dabei um jenes Molekül des Signalwegs, das am Endpunkt der Kettenreaktion dafür verantwortlich ist, dass die Gene im Zellkern ein- und ausgeschaltet werden.

FLIEGE MIT MENSCHLICHEN GENEN

Pure Grundlagenforschung, sollte man meinen. Und Basler sah sich lange als typischen Grundlagenforscher ohne direkten Bezug zur angewandten Wissenschaft. Er konnte nicht ahnen, dass er mit seiner Forschung an Fliegen bald die Krebsforschung weltweit aufmischen würde: «Unsere Fragestellungen Anfang der neunziger Jahre drehten sich noch nicht um Krebs», erzählt der Molekularbiologe, «wir interessierten uns vielmehr für die Kommunikation zwischen Zellen während der Entwicklung – eine durch und durch grundlagenorientierte Arbeit.» Und der Professor kommentiert mit bissigem Schalk: «Man kann sich kaum vorstellen, dass Politiker grosse Lust gehabt hätten, diese Forschung zu finanzieren!»

Das hat sich gründlich geändert. Denn mittlerweile entdeckten amerikanische Krebsforscher, dass das Menschen-Gen APC, das in veränderter Form zu Dickdarmkrebs führen kann, fast identisch ist mit einem Gen bei *Drosophila*, das die Information für einen Schalter des Wingleless-Signalweges enthält. Die Forscher beschrieben diese sonderbare Ähnlichkeit

im Dezember 1993 im Wissenschaftsmagazin «Science». Und bloss zweieinhalb Jahre später berichteten zwei Forschergruppen – ein australisches Team in «Cell» und ein amerikanisches in «Science» – über eine weitere verblüffende Entsprechung von Menschen- und Fliegengen: Das Gen Patched, das bei Drosophila und beim Menschen vorkommt, enthält die Information für eine wichtige Andockstelle im Hedgehog-Signalweg. Und Patched ist zugleich auch ein «Hautkrebsgen», weil es beim Menschen zum Basalzellkarzinom der Haut führen kann.

«Krebsforscher mussten damals zunächst lernen, dass Taufliegen auch «menschliche» Gene besitzen», so Basler. Denn für alle Glieder in den Signalwegen, die die Entwicklungsbiologen von Drosophila her kannten, fand sich ein homologes Molekül im Menschen. «Schwer zu sagen, welche Seite über die neu entdeckten Gemeinsamkeiten zwischen Fliege und Mensch mehr gestaunt hat: die Krebsforscher oder wir Entwicklungsbiologen», erinnert sich Konrad Basler, «auf jeden Fall war uns sofort klar, dass unsere Grundlagenforschung an Fliegen der Erforschung von Dickdarm und Hautkrebs zu einem Quantensprung verholfen hat.» Bei vielen anderen Krebsarten kennen Mediziner zwar involvierte Gene, tapen aber in Bezug auf den molekularen Entstehungsmechanismus noch völlig im Dunkeln.

VERSELBSTÄNDIGTE ZELLERNEUERUNG

Baslers Forschung an Drosophila öffnete den Krebsforschern die Augen dafür, welchen physiologischen Sinn «Krebsgene» in normalem, nicht verändertem Zustand haben. Aber auch das Verständnis der molekularen Abläufe bei der Entstehung von Haut- und Darmkrebs – von der Genveränderung bis zur Krebserkrankung – verdanken wir zu einem grossen Teil der Taufliege. Die beiden Fliegen-Signalwege kommen nämlich nicht nur täuschend ähnlich in der menschlichen Embryonalentwicklung vor, die Signalwege sorgen beim Menschen zudem auch im Erwachsenenalter in Geweben wie der Haut oder dem Darm für die dauernde Erneuerung von ausgewachsenen Zellen.

Doch dieser Prozess birgt ein Gefahrenpotenzial: Gewisse Genveränderungen, die zum Teil erblich sein können und zum Teil auch



Konrad Basler: «Unsere Forschung an Taufliegen hat der Erforschung von Dickdarm- und Hautkrebs zu



«einem Quantensprung verholten.»

neu auftauchen, können bewirken, dass die Zellerneuerung in der Haut oder im Darm irrtümlich aktiviert wird und sich verselbständigt. Beim Basalzellkarzinom, einer Hautkrebsart, die zu den häufigsten Krebsarten überhaupt zählt, löst eine Genveränderung im Gen Patched eine fälschliche Daueraktivierung des Hedgehog-Signalwegs aus. Auch beim vererbbaaren Darmkrebs des Typs FAP (der familiären adenomatösen Polyposis coli) sowie bei den meisten spontanen Arten von Dickdarmkrebs scheint eine Genveränderung den menschlichen Wingless-Signalweg anzukurbeln. Verändert sich das Gen mit dem Namen APC (ein Tumordrückungsgen) auf eine bestimmte Weise, führt das dazu, dass eine Schranke des Signalwegs dauerhaft offen gehalten wird. APC ist bei achtzig Prozent aller Patienten mit Dickdarmkrebs inaktiv. Die Folgen dieser Entfesselung der Signalwege ist im Darm wie in der Haut fatal: Die Teilung der Zellen läuft auf Hochtouren. Und ein Tumor beginnt zu wuchern.

DEN KREBS STOPPEN

Heute blickt die Medizin mit anderen Augen auf die bloss zwei Millimeter grosse Fliege *Drosophila melanogaster*. Und Konrad Basler wird an medizinische Kongresse geladen oder wird mit medizinischen Forschungspreisen geehrt wie dem Louis-Jeantet-Preis für Medizin.

Der Forscher und sein Team beschäftigen sich weiterhin intensiv damit, welche Eiweisse und Hilfseiweisse bei den diversen Zwischenschritten der Signalwege beteiligt sind. Dazu züchten sie in genetischen Screeningtests tausende von Tauflieden, die an zufälligen Orten im Erbgut defekte Gene haben. Dann durchsuchen die Wissenschaftler diese Tiere mit den zufälligen Genveränderungen nach bestimmten Anomalien, welche für einen der beiden Signalwege typisch sein könnten. Beim anschliessenden Charakterisieren der betroffenen Gene hoffen die Forscher dann weitere Glieder in der Kette des Signalwegs zu entdecken.

Konrad Basler lässt zudem testen, welche pharmazeutischen Wirkstoffe diese Anomalien rückgängig machen könnten. Die bei den Signalwegen beteiligten Moleküle bieten sich nämlich als Zielscheiben für neue Antitumorwirkstoffe an: «Wenn es gelänge, die überakti-

ven Signalwege an einer Stelle der Kettenreaktion zu blockieren oder auch nur schon zu bremsen, könnte man dem Krebs einen Riegel vorschieben», erläutert Konrad Basler. In der Spin-off-Firma The Genetics Company in Schlieren, die Konrad Basler 1998 zusammen mit Michel Aguet, dem Direktor des Schweizerischen Instituts für Experimentelle Krebsforschung in Lausanne, und Ernst Hafen, dem neuen ETH-Präsidenten, gegründet hat, wird nach einem solchen Riegel geforscht: Die 20 Mitarbeitenden durchsuchen tausende von Substanzen nach pharmazeutischen Wirkstoffen, die den Wingless-Signalweg bremsen können. So machen sie die aussichtsreichsten Medikamentenvorstufen aus, die in der Lage sein könnten, menschliche Tumorzellen zu einem normalen Wachstumsverhalten zurückzuführen. Jeder Tag im Labor könne etwas zum Verständnis von Krebs oder zur Entwicklung von Medikamenten gegen Krebs beitragen. Bis zur Markteinführung eines entsprechenden Medikaments würden aber vermutlich noch einige Jahre vergehen.

Ausserdem erforscht Konrad Basler derzeit den Wettstreit von Zellen: So genannte Superkonkurrenten können umliegende Zellen verdrängen, in dem sie diese dazu bringen, sich nicht mehr zu teilen und abzusterben. Auch hier sind die Forscher vielleicht wieder einem Mechanismus auf der Spur, der bei Fliege und Mensch ganz ähnlich abläuft. Und womöglich ist dies auch ein Mechanismus, der elementar ist in der ersten Phase der Krebsentstehung.

KONTAKT Prof. Konrad Basler, Institut für Molekularbiologie, Universität Zürich, basler@molbio.unizh.ch

ZUSAMMENARBEIT The Genetics Company, Schlieren; Prof. Michel Aguet, Schweizerisches Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC), Lausanne; Prof. Phil Beachy, Johns-Hopkins-Universität, Baltimore, USA; Prof. Ernst Hafen, Institut für Zoologie, Universität Zürich

FINANZIERUNG Universität Zürich, Schweizerischer Nationalfonds (u. a. NCCR Frontiers in Genetics)