

«WIR WERDEN MIT KREBS LEBEN KÖNNEN»

Krebszellen können sich unsterblich machen. Das Wissen darüber, wie das geschieht, könnte zu wirkungsvollen Krebsmedikamenten führen. Mit dem Molekularbiologen Michael Hengartner sprach Roger Nickl.

Herr Hengartner, Krebs ist in der westlichen Welt nach wie vor eine der häufigsten Todesursachen. Sie erforschen biologische Mechanismen der Krebsentstehung. Wird es der Wissenschaft in Zukunft gelingen, Krebs von der Liste der lebensbedrohenden Krankheiten zu streichen?

MICHAEL HENGARTNER: Langfristig bin ich sehr optimistisch. Das Hauptproblem besteht darin, dass es sich bei Krebs nicht um eine, sondern um eine Vielzahl von Krankheiten handelt. Deshalb muss bei jedem Patienten jeweils individuell eruiert werden, welche Erkrankung genau vorliegt. Heutzutage verstehen wir schon viel besser, wie Krebs entsteht. Wir wissen mehr darüber, welche Tricks Krebszellen auf molekularer Ebene anwenden, um sich weiter zu vermehren, obwohl dies eigentlich nicht im Sinne des Gesamtorganismus ist. So entstehen immer mehr Angriffsflächen, um das Problem anzupacken und effizient bekämpfen zu können. Langfristig gesehen, werden wir Krebserkrankungen wohl kaum ganz ausradieren können. Es wird uns aber sicher gelingen, die Krankheit besser in Schach zu halten, damit man mit Krebs leben kann. Das heisst, Krebs wird als lebensbedrohende Krankheit langsam verschwinden.

Sie haben es bereits angetönt: Bei Krebs handelt es sich nicht um eine, sondern um eine Vielzahl von Krankheiten. Was bedeutet dieser Umstand für die biologische Forschung?

HENGARTNER: Diese Tatsache stimuliert und frustriert zugleich. Stimulierend ist, dass es so viele biologische Mechanismen und Möglichkeiten gibt, wie Krebs entstehen kann. Wenn man sich dafür interessiert, wie

der Körper funktioniert und was bei solchen Prozessen schief gehen kann, kann man hier sehr viel über grundlegende körperliche Vorgänge lernen. Das Frustrierende dabei: Man kann ein Leben lang Mechanismen der Krebsentstehung studieren und hat am Ende vielleicht lediglich zwei Prozent aller möglichen Krebserkrankungen erklärt.

Auf welche Krebsarten konzentriert sich Ihre Forschung?

HENGARTNER: Unsere Grundlagenforschung konzentriert sich auf keine spezifischen Krebsarten. Damit eine Zelle zu einer Krebszelle wird, muss sie verschiedene Eigenschaften

erwerben, um sich langfristig erfolgreich vermehren zu können. Eine dieser Eigenschaften ist die Unsterblichkeit. Um diese zu erreichen, müssen Krebszellen sich nicht nur ewig teilen können, sondern sie müssen auch dem Tod ausweichen. Letzteres erreichen Krebszellen, indem sie den Selbstmordmechanismus, den alle Zellen besitzen, irgendwie ausschalten. Wir interessieren uns für diesen Mechanismus. Wir wollen herausfinden, wie Zellen erfahren, dass sie sterben sollen, weil sie sonst den ganzen Körper in Gefahr bringen. Und wir wollen besser verstehen, wie eine Zelle überhaupt stirbt und was mit einer toten Zelle im Körper passiert.

Könnte es künftig Medikamente geben, die auf einen solchen grundlegenden

Mechanismus einwirken und so ein breites Spektrum von Krebsformen bekämpfen könnten?

HENGARTNER: Man kann darauf hoffen. Das Problem ist hier wiederum, dass es auch bei Zellen mehrere Wege gibt, sich das Leben zu nehmen. Und verschiedene Zellen haben auch verschiedene Wege gefunden, um den Selbstmord zu hemmen. Wenn man eine Methode finden würde, mit der man die Krebsentstehung generell bekämpfen könnte, wäre das genial. Unsere Erfahrungen haben aber gezeigt, dass man auch auf diesem Weg wohl nur ganz spezifische Krebsformen behandeln kann.

Was sind heute die grossen ungelösten Fragen der Krebsentstehung?

HENGARTNER: Totale Black Boxes, schwarze Löcher im Wissen um die Krebsentstehung, gibt es heute nur noch wenige. Auf molekularer Ebene begreift man die meisten Prozesse. Weitgehend ungelöst ist die Frage, wie sich Metastasen bilden. Wie gelingt es einer Zelle, an einem anderen Ort einen zweiten Tumor zu entwickeln? Was braucht es dazu? Welche Prozesse laufen zwischen dem Primär- und

«Es wird uns gelingen, die Krankheit besser in Schach zu halten – Krebs wird als lebensbedrohende Krankheit langsam verschwinden.»

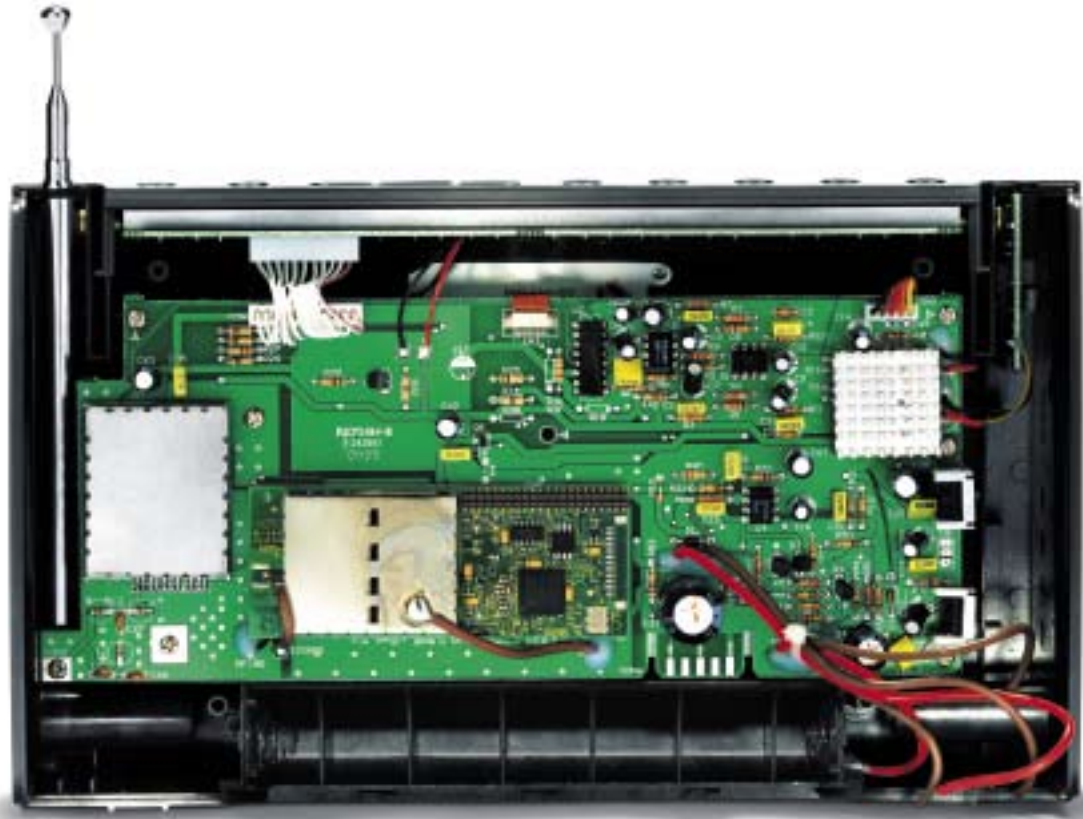
dem Sekundärtumor, der Metastase, ab? Gibt es bei Krebs auch Stammzellen, wie es bei normalem Gewebe der Fall ist? Und wie kommt es, dass die Krebszellen vom Immunsystem nicht erkannt werden? An solchen Fragen wird heute intensiv gearbeitet.

Was sind Ihrer Meinung nach die erfolgversprechendsten Strategien, wenn es um das Verständnis und die Bekämpfung von Krebs geht?

HENGARTNER: Man versucht die Krebszelle spezifisch anzugreifen. Bei der Chemotherapie behandelt man den Körper mit Gift und hofft, das es für die Krebszelle giftiger ist als für die gesunden Zellen. Es gibt keinen Krebs, der auf diese Weise nicht getötet werden könnte. Leider tötet man damit aber manchmal auch



Michael Hengartner, Molekularbiologe



Wissenschaft DRS 2. Das Magazin für Neugierige. Das Neueste aus Technik, Naturwissenschaften und Medizin: Jeden Samstag von 12.40 bis 13.05 Uhr auf DRS 2. Oder unter www.wissenschaft.dr2.ch





● ● ● **Was wäre, wenn Sie mit uns die Welt der Versicherungen entdecken?**

Das Global Associate Program von Zurich.
 Nach einem guten Hochschulabschluss im naturwissenschaftlichen Bereich, in IT, Rechts- oder Wirtschaftswissenschaften bieten wir Ihnen interessante Einstiegsmöglichkeiten bei Zurich – zum Beispiel in unserem Global Associate Program mit hervorragenden Entwicklungsperspektiven im In- und Ausland. Bringen Sie Ihre individuellen Fähigkeiten, Ideen und Erfahrungen ein und profitieren Sie von der Stärke und den vielfältigen Möglichkeiten eines der führenden, global tätigen Versicherers. Sind Sie bereit, Verantwortung zu tragen und lieben Sie Herausforderungen? Dann starten Sie jetzt in die Zukunft und machen Sie Karriere mit dem **Global Associate Program** von Zurich. Interessiert? Detaillierte Informationen finden Sie unter www.zurich.ch/gap

Because change happenz®



den Patienten. Wenn man besser versteht, wie sich eine normale von einer Krebszelle unterscheidet, könnte man bessere Methoden entwickeln, die Fehlentwicklungen im Körper spezifischer bekämpfen. Daran muss man weiterarbeiten.

Wie könnte ein solch spezifischer Zugriff am besten erreicht werden?

HENGARTNER: Hoch im Kurs sind heute Antikörper, die die Zelloberfläche angreifen. Es ist oft so, dass die Mittel des Körpers viel effizienter sind, als das, was der Chemiker anbieten kann. Auch die Pharmaindustrie hat mittlerweile begriffen, dass es vielversprechend ist, Ideen vom Körper zu übernehmen und nicht nur künstliche Medikamente zu designen.

Sie machen Grundlagenforschung – arbeiten Sie überhaupt mit der Klinik zusammen?

HENGARTNER: Meine Gruppe ist mindestens zwei Schritte von der Klinik entfernt. Wir arbeiten nicht einmal mit menschlichen Zellen, sondern mit einem Modellorganismus, dem Fadenwurm *C. elegans*. Wir untersuchen dort grundlegende Zellprozesse und müssen uns natürlich immer wieder fragen, inwieweit diese auf den Menschen übertragbar sind. Wir sind aber Mitglied des Cancer Network Zurich. Dadurch haben wir direkten Kontakt mit den Klinikern. Es ist sehr wichtig, dass die Ideen der Grundlagenforschung schnell in die Klinik kommen. Aber auch, dass die Bedürfnisse von der Klinik wieder rasch in die Grundlagenforschung gelangen. Dieser Austausch vom Patientenbett zum Labortisch funktioniert heute wesentlich effizienter als früher.

Inwiefern können denn Erkenntnisse, die Sie beim Fadenwurm gewinnen, auf den Menschen übertragen werden?

HENGARTNER: Wenn man sich den Wurm anschaut, scheint er wenig mit uns Menschen gemein zu haben. Auf der Zell- und Genebene ist er uns aber viel ähnlicher, als ich es am Anfang meiner Arbeiten angenommen hätte. Er hat zwar nur wenige Nervenzellen und mit 20000 rund 5000 Gene weniger als wir Menschen. Wir sind zwar etwas kompli-

zierter gebaut, aber nicht so sehr, wie wir auf den ersten Blick denken würden. Denn auch der Wurm hat ein Hirn und kann lernen. Und er ist ein mehrzelliges Lebewesen – auf der Zellebene hat der Fadenwurm dieselben Probleme wie wir. Grundlegende Fragen der Kommunikation und Interaktion von Zellen untereinander haben sich schon sehr früh in der Evolution herausgebildet. Sie sind auch bei höheren Lebewesen und beim Menschen im wesentlichen die gleichen geblieben. Dennoch ist der Wurm natürlich einfacher ausgestattet als der Mensch. Um einen Vergleich zu machen: Wenn der Mensch ein Ferrari ist, ist der Fadenwurm ein Spielzeugauto. Das heisst, die Prinzipien – vier Räder, Türen und ein Lenkrad etwa – sind auch beim Wurm vorhanden. Der Mensch verfügt aber über Raffinessen, die das Spielzeugauto nicht besitzt – Airbags vielleicht oder eine CD-Stereoanlage. Was aber ein Auto zum Auto macht, ist auch

vielschichtig. Der Informationsweg, der auf eine beschädigte DNA hinweist, interessiert uns am meisten. Eine solche Beschädigung geschieht oft, wenn eine Zelle mutiert oder bei einer Chemotherapie. Ein starker DNA-Schaden aktiviert normalerweise den Zelltod. Die Frage ist nun aber, wie eine Krebszelle resistent für ein solches Signal werden kann. Darüber wissen wir noch wenig.

*Der Fadenwurm *C. elegans* spielt in Ihrer Forschung als Modellorganismus eine wichtige Rolle. In einem grossangelegten interdisziplinären Projekt wollen Sie nun eine Bestandsaufnahme aller in *C. elegans* exprimierten Gene machen. Weshalb?*

HENGARTNER: Forschung funktioniert traditionellerweise sehr reduktionistisch und untersucht oft nur einzelne Gene. Das ist sehr nützlich, hat aber auch Nachteile. Um auf das Auto-Beispiel zurückzukommen: Mit einem

«Wir wissen, welche Prozesse aktiviert werden müssen, damit eine Zelle stirbt – der Mechanismus der Bombe ist erkannt.»

beim Spielzeugauto angelegt. Das bedeutet in die Biologie zurückübersetzt, was man beim Wurm findet, wird man mit sehr grosser Wahrscheinlichkeit auch beim Menschen finden, nicht aber umgekehrt.

Sie erforschen den programmierten Zelltod, die so genannte Apoptose. Wie ist der aktuelle Stand Ihrer Forschung – woran arbeiten Sie im Moment?

HENGARTNER: Wir haben bisher herausgefunden, welche Zellprozesse beim Wurm und beim Menschen aktiviert werden müssen, damit eine Zelle stirbt. Das heisst, wir haben den Mechanismus der Bombe erkannt. Die Frage ist nun, wie der Zünder funktioniert. Wie kann die Bombe in kranken Zellen aktiviert werden, nicht aber in solchen, die weiterleben sollen? Dies zu verstehen ist relativ kompliziert. Unsere Zellen können eine ganze Menge spezifischer Signale lesen, die darauf hinweisen, dass es Zeit zum Sterben ist. Zudem sind diese Signale und Informationswege sehr

reduktionistischen Ansatz ist es sehr wohl möglich, etwa das Funktionieren eines Rades zu begreifen. Das Auto hat man deswegen aber noch lange nicht verstanden. Deshalb muss man nach einer gewissen Zeit einen Schritt zurück machen und das Ganze in den Blick zu kriegen versuchen. Man muss nicht nur die einzelnen Elemente verstehen, sondern auch die Art und Weise, wie diese zusammenspielen. Dasselbe wollen wir nun in der Biologie machen. Wir wollen ganze biologische Systeme unter die Lupe nehmen. Der relativ einfach aufgebaute *C. elegans* bietet sich hierfür an.

Die Systembiologie ist auch einer von sechs Forschungsschwerpunkten, die an der Universität Zürich besonders gefördert werden.

HENGARTNER: Genau, im Rahmen des Universitären Forschungsschwerpunktes Systembiologie und Funktionelle Genomik haben wir nun das Zentrum für Modellorganismus-

Proteomik geschaffen, dem auch andere Forschungsgruppen der Universität angehören. Gemeinsam wollen wir verschiedene Modellorganismen auf dem Niveau der Eiweisse untersuchen. Wir haben nun zum ersten Mal die Möglichkeit die Proteinaufnahme, die so genannte Proteomik, bei zwei verschiedenen Tieren – der Fruchtfliege und dem Fadenwurm – zu erforschen und zu vergleichen. Man kann

unterschiedlich sich gesunde und kranke Zellen im Organismus verhalten.

Weg vom Reduktionismus, hin zu einer integrativen Perspektive – findet in der Biologie momentan eine Revolution statt?

HENGARTNER: Nein, das denke ich nicht. Ich glaube, es braucht sowohl die integrative als auch die reduktionistische Perspektive.

Schülerin und jeder Schüler einmal besucht und kennenlernt.

Ebenfalls geplant ist eine Life Science Graduate School. Was sind die Ziele dieser Einrichtung?

HENGARTNER: Zürich soll seine Position als einer der weltweit führenden Standorte in den Life Sciences noch weiter stärken. Wir haben in Zusammenarbeit mit der ETH in der Vergangenheit neun Doktoratsprogramme aufgebaut. Nun wollen wir versuchen, international die besten Köpfe nach Zürich zu holen. Was die Erfahrung zeigt: Viele der Abgänger von Graduate Schools bleiben einer Region etwa als Gründer von Spinoff-Firmen erhalten. Das heisst, längerfristig profitiert nicht nur der Wissenschafts-, sondern auch der Wirtschaftsstandort Zürich von einer solchen Strategie.

«Man muss seinen Geist öffnen und jeden Tag dazu bereit sein, eine grosse Entdeckung zu machen.»

dadurch feststellen, wie sich die beiden Lebewesen voneinander auf der Proteinebene unterscheiden. Das schockierende dabei: Die beiden Tiere sind sich sehr ähnlich.

In der Vergangenheit wurde aber vielleicht etwas zu stark auf die Karte Reduktionismus gesetzt. Die Physiologen haben das immer schon gewusst. Die beiden Ansätze müssen sich ergänzen. Es ist sicher auch nicht sinnvoll, sich ausschliesslich dem Gesamtorganismus zu widmen, ohne die Details zu verstehen.

Haben Sie das nicht erwartet?

HENGARTNER: Nicht unbedingt. Eine Fliege ist ja kein Wurm. Und man kann sich vorstellen, dass sich die Bedürfnisse der beiden Lebewesen über Millionen von Jahre hinweg sehr ausdifferenziert haben. Das betrifft aber offensichtlich nur den Gesamtorganismus. Die Grundbedürfnisse der Zellen sind anscheinend weitgehend identisch geblieben.

Den aktuellen Wissensstand in der Biologie wollen sie nun auch an Lehrerinnen und Lehrer weitervermitteln. Sie haben an der Universität Zürich deshalb ein Life Science Learning Center geschaffen. Welches sind die Hintergründe dieses Lernzentrums und was ist genau geplant?

HENGARTNER: Die moderne Biologie wird – Stichwort Stammzellenforschung oder transgene Pflanzen und Tiere – in der politischen Diskussion immer wichtiger. Mir ist es ein Anliegen, dass die Schweizer Bürgerinnen und Bürger künftig wissen, worüber sie abstimmen. Die Fakten sollten klar sein. Deshalb wollen wir unser Wissen in den Mittelschul- und Sekundarschulunterricht einfliessen lassen. Das Life Science Learning Center hat sich die Aus- und Weiterbildung von Biologie-Lehrerinnen und -Lehrern auf die Fahne geschrieben. Und wir wollen den Schulen die Chance geben, Einblicke in den Laboralltag zu bekommen. Deshalb laden wir Schulklassen auch an die Universität ein, um beispielsweise an einem DNA-Experiment teilzunehmen und so Berührungspunkte abzubauen. Das langfristige Ziel: Das Life Science Learning Center soll so etwas wie der Zoo werden, den jede

Welche langfristigen Ziele haben Sie sich selbst gesetzt?

HENGARTNER: Ich habe keine langfristigen Ziele, ich lasse mich jeden Morgen überraschen. Man muss seinen Geist öffnen und jeden Tag dazu bereit sein, eine grosse Entdeckung zu machen oder die Ausrichtung seiner Forschung in eine ganz neue Richtung zu drehen. Wo ich in zehn oder zwanzig Jahr sein werde – darauf würde ich heute kein Geld setzen.

Bislang wurde in der Biologie eher reduktionistisch gearbeitet, jetzt der systembiologische Blick aufs Ganze – was erhofft man sich von dieser neuen Perspektive?

HENGARTNER: Intuitiv hat man das Gefühl, das Ganze sei mehr als die Summe seiner Teile. Wir hoffen nun, Regeln des Gesamtorganismus zu erkennen, die wir beim Blick aufs Detail nicht gesehen haben. Mit dem Fokus auf das Einzelne lässt sich das Leben nicht begreifen.

Geht es in diesem Projekt primär darum, besser zu verstehen, wie Leben funktioniert, oder wollen Sie auch das Entstehen von Krankheiten besser verstehen? Könnte der systembiologische Ansatz auch einen neuen Blick auf Krebs ermöglichen?

HENGARTNER: Das kann er und das wird er – etwa wenn wir mehr darüber wissen, wie

ZUR PERSON

*Michael Hengartner ist Ordentlicher Professor für Molekularbiologie und Prodekan der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät. Er untersucht grundlegende biologische Probleme beim Fadenwurm *C. elegans*. Hengartner studierte mit dem Nobelpreisträger Robert Horvitz am MIT in Boston und war Forscher am Cold Spring Harbor Laboratory in den USA, bevor er nach Zürich berufen wurde. Er erhielt 2005 den Krebsforschungspreis der Josef-Steiner-Stiftung. 2006 wurde ihm der Max-Cloëtta-Preis und der nationale Latsis-Preis verliehen.*

KONTAKT michael.hengartner@molbio.uzh.ch