

# Fatale Metamorphosen

Bevor Krebszellen metastasieren, verwandeln sie sich in mobile und oftmals therapieresistente Krebsstammzellen. Gesunde Zellen helfen ihnen dabei. Der Systembiologe Bernd Bodenmiller will das vereiteln. Von Ruth Jahn

Cluster. Solche Komplexe spielen bei Reduktions- und Oxidationsvorgängen eine essenzielle Rolle, denn sie «schaufeln» Elektronen hin und her. Experimente mit Hefezellen, bei denen alle weiteren Funktionen der Mitochondrien «ausgeschaltet» wurden, haben gezeigt, dass einzig diese Funktion für das Leben unverzichtbar ist. Giardia-Mitosomen können also als maximal vereinfachte Mitochondrien gelten. In einem neuen Forschungsprojekt wollen Adrian Hehl und sein Team nun herausfinden, ob die Bekämpfung von Giardia bei Mitosom-Funktionen ansetzen könnte. Zwar gibt es bereits heute Medikamente, die gegen Giardia-Infektionen wirken. Diese können aber gravierende Nebenwirkungen hervorrufen. Neue Behandlungsmöglichkeiten wären deshalb dringend nötig.

## Minimaler Bauplan

Bis vor wenigen Jahren wurde Giardia als primitiver Einzeller und sogar als Bindeglied zu Bakterien angesehen. Genom-Analysen haben nun aber gezeigt, dass der letzte gemeinsame Vorfahre aller heute existierenden Eukaryoten (Lebewesen, die Zellen mit einem Zellkern besitzen) eine wesentlich komplexere Zelle war. Viele der scheinbar primitiven Charakteristika, die Giardia aufweist – etwa fehlende Organellen – sind auf eine sekundäre Reduktion zurückzuführen. Das heisst, sie waren ursprünglich vorhanden, sind aber im Laufe der Evolution wieder verschwunden.

Bei Giardia ist dies vermutlich geschehen, weil der Einzeller dank seines parasitischen Lebensstils auf viele Maschinerien und Stoffwechselwege verzichten kann. Die Fachleute nennen diesen Vorgang reduktive Evolution. Nicht zuletzt wegen dieser Beschränkung auf das Wesentlichste ist Giardia inzwischen zu einem begehrten Modellorganismus geworden, um mehr über die Grundlagen des Lebens zu erfahren.

**Kontakt:** Prof. Adrian B. Hehl, [adrian.hehl@uzh.ch](mailto:adrian.hehl@uzh.ch)

**Finanzierung:** Schweizerischer Nationalfonds, Forschungskredit der Universität Zürich, Novartis Foundation, Roche Research Foundation, Staatssekretariat für Bildung und Forschung SBF, National Institute of Health (USA)

**Zusammenarbeit:** Gemeinsame Projekte und Publikationen mit vielen Gruppen in den USA, Europa und Asien

Labor Nummer 82 im Forschungsstrakt 11 an der Universität Zürich-Irchel: hellgraue Wände, funktionsorientierte Möblierung, aufgeräumte Arbeitsflächen. Am Institut für Molekulare Biologie herrscht nüchterne Sachlichkeit. Das aprikosenfarbene Monstrum von Maschine, in das der Systembiologe Bernd Bodenmiller fast täglich Zellen einspritzt und in ihre Einzelteile verdampfen lässt, hebt sich deutlich davon ab. Die Apparatur scheint einer futuristischen Fiktion der 1930er-Jahre entsprungen zu sein. Dabei ist das Gerät alles andere als von gestern, sondern modernste Hightech und das Herzstück von Bodenmillers Forschung. «Einen gewichtigen Teil meiner wissenschaftlichen Arbeit widme ich diesem Massenzytometer: Wir tüfteln an Methoden für dieses Gerät, die uns helfen, die Metastasenbildung bei Krebs zu verstehen», erläutert der Wissenschaftler. Als Systembiologe erforscht er, wie die Bauteile von Biosystemen zusammenspielen. Besonders interessiert ihn die Kommunikation und Informationsverarbeitung von Krebszellen.

Der 33-jährige Forscher, dessen Karriere 2004 bei Systembiologiepionier Ruedi Aebersold an der ETH Zürich ihren Anfang nahm, ist im Frühjahr 2012 von der kalifornischen Universität Stanford zurück nach Zürich gekommen. Seither leitet er am Institut für Molekulare Biologie eine vierköpfige Forschungsgruppe. Bereits in Kalifornien hat er über Methoden der Massenzytometrie gebrütet und diese genutzt, um hinter das Geheimnis der Zell-Zell-Kommunikation von Krebszellen zu kommen.

## Tumoren bestehen aus vielen Zelltypen

Denn herkömmliche Messmethoden taugen nur beschränkt, um die physiologischen und pathologischen Vorgänge, die in einzelnen Krebszellen oder und anderen involvierten Zellen ablaufen, allesamt zu erfassen. Bernd Bodenmiller hat deshalb massenzytometrische Methoden eigens auf

seine Fragestellungen zur Zell-Zell-Kommunikation von Krebszellen zugeschnitten. Sein Ziel: gleichzeitig möglichst viele relevante Informationen über einzelne Zellen in Erfahrung zu bringen, um somit indirekt aufzuzeigen, wie die Zell-Zell-Kommunikation funktioniert.

«Ein Tumor ist ja eine komplexe Mischung aus Zellen. Er ist aus vielen verschiedenen Zelltypen aufgebaut. Diese interagieren untereinander und auch mit den umliegenden gesunden Zellen», so Molekularbiologe Bernd Bodenmiller. Deshalb sei es wichtig, nicht nur das pathologische Geschehen im Tumor als Ganzes festzustellen, sondern auch die Signale aufzudecken, die die einzelnen Zellen einander zusenden oder voneinander empfangen.

Wenn Bernd Bodenmiller und sein Team Krebszellen in den aprikosenfarbenen Massenzytometer einspritzen, behalten sie deshalb nicht nur einige wenige Zellbestandteile und Signale im Auge, wie sonst üblich, sondern vierzig gleichzeitig. In absehbarer Zeit, so hoffen sie, werden es hundert sein. Die Forscher erfahren somit nicht nur, mit welchen Zelltypen sie es im Tumor zu tun haben, sondern was sich in den einzelnen Zellen gerade tut und welche Signaleiweisse ausgetauscht werden.

## Mobile Krebsstammzellen

Signaleiweisse sind Vermittler beim Teamwork der Zellen. Dieses verläuft entlang sogenannter Signalwege: Die Signaleiweisse lösen eine Kettenreaktion aus, an der viele weitere Moleküle beteiligt sind. Manche Kettenglieder schalten im Kern der Ausgangszelle oder anderer Zellen, dort, wo sich das Erbgut befindet, Gene an oder aus. Was positive und negative Rückkoppelungen möglich macht. Signalwege orchestrieren so wie von Geisterhand etwa die Embryonalentwicklung eines Lebewesens. Und sie sind auch ein Schlüssel bei der Entstehung von Krebs.



Eine Maschine, die hilft, die Entstehung von Krebs zu verstehen: Biologe Bernd Bodenmiller mit dem Massenspektrometer.



**Studentenrabatt**

SchülerInnen, StudentInnen und Lehrbeauftragte essen gegen Vorweisung ihrer Legi

**20% günstiger**

Küche durchgehend geöffnet

**Buon appetito!**



Bei uns erwartet Sie 7 Tage die Woche Italien von seiner schönsten Seite:

<b>In Zürich:</b>	<b>In der Region:</b>	
<b>MOLINO Frascati</b> T 043 443 06 06	<b>MOLINO Dietikon</b> T 044 740 14 18	<b>MOLINO Glattzentrum</b> T 044 830 65 36 Sonntag geschlossen
<b>MOLINO Select</b> T 044 261 01 17	<b>MOLINO Uster</b> T 044 940 18 48	
<b>MOLINO Stauffacher</b> T 044 240 20 40	<b>MOLINO Winterthur</b> T 052 213 02 27	<a href="http://www.molino.ch">www.molino.ch</a>



**Universität  
Zürich<sup>UZH</sup>**

Psychologisches Institut, Neuropsychologie

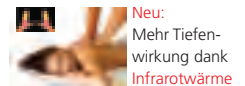
## Diploma of Advanced Studies (DAS) in Neuropsychology

Diese universitäre Weiterbildung ist postgradual und berufsbegleitend konzipiert.

- Ziele** Der Schwerpunkt der Ausbildung liegt in der vertiefenden Vermittlung von Kompetenzen und therapie relevanten Fertigkeiten aus den Bereichen kognitive Neurowissenschaften und klinische Neuropsychologie.
- Zielpublikum** Psychologinnen und Psychologen mit Universitätsabschluss im Hauptfach Psychologie, Medizinerinnen und Mediziner, Pädagoginnen und Pädagogen sowie Neurobiologinnen und Neurobiologen
- Abschluss** Diploma of Advanced Studies in Neuropsychology der Universität Zürich (30 ECTS)
- Dauer** 2 Jahre
- Kosten** CHF 14000.-, inkl. Kursunterlagen und Prüfungsgebühren
- Studienbeginn** Frühling 2013 sowie Herbst 2013
- Leitung** Prof. Dr. Lutz Jäncke, Lehrstuhl Neuropsychologie, Universität Zürich
- Informationen** Dipl. Soz. Gundula Meyer, Universität Zürich  
Psychologisches Institut, Lehrstuhl Neuropsychologie  
Binzmühlestrasse 14/25, 8050 Zürich  
g.meyer@psychologie.uzh.ch  
[www.psychologie.uzh.ch/neuropsychologie](http://www.psychologie.uzh.ch/neuropsychologie)

# Verkrampft und Rückenschmerzen?

Wirken Sie der allgemeinüblichen Bewegungsmonotonie entgegen. Gönnen Sie sich Ihren eigenen Privat-Masseur!



Seit jeher zählt die Massage zu einem der ältesten Heilmittel der Menschheit. Nicht ohne Grund. Die Muskulatur wird durch eine Massage gelockert und besser durchblutet. Schmerzen, die durch Überlastung oder Fehlhaltungen ausgelöst wurden, können durch eine Rückenmassage positiv beeinflusst werden. Das physische und geistige Befinden wird gestärkt. Eine Massage kann die Lebensqualität eines Menschen steigern und auch die seelische und körperliche Konstitution nachhaltig fördern.

Der neue Multifunktionsmassagesitz von SmartQ® kombiniert modernste Technik mit traditionellem Wissen und bietet so ein bisher unerreicht authentisches Massageerlebnis. Nur wenn Sie es erlebt haben, werden Sie es glauben: „Massiert wie die echten Hände!“ Die Anwender können von dieser Massage nur schwärmen. Hierfür sorgt Spitzentechnologie, die bisher nur den sperrigen und schweren Massage-Fauteuils vorbehalten war. An Stelle kreisförmig drehender Massageballen kommen speziell entwickelte, längliche Dual-Druckpunktachsen zum Einsatz. Diese winden sich parallel oder asymmetrisch Ihrem Rücken entlang und imitieren so 3D optimal und authentisch die gefühlvollen Hände und Finger eines professionellen Masseurs. Die Auswahl und innovative Kombination von Vibrations-, Roll-, Swing- und Knetmassage führt zu einem höchst angenehmen

Massageerlebnis. Der unterschiedliche Druck entlang den Meridianen, längs der Wirbelsäule, hilft Energieblockaden zu lösen, Nerven zu beruhigen und den Kreislauf anzuregen. Die zuschaltbare, wohltuende Wärmefunktion intensiviert die Tiefenwirkung der Massage noch zusätzlich. Schon fünfzehn bis zwanzig Minuten täglich reichen aus, um den Energiefluss zu aktivieren. Das führt wiederum zu einer wohltuenden Entspannung.

Über die Fernbedienung können die Massageköpfe individuell und bequem an die gewünschte Problemstelle navigiert werden. Auch die Druckverteilung entlang der Wirbelsäule lässt sich dank der variablen Breiten- und Tiefeneinstellung exakt auf das eigene Bedürfnis anpassen. Neu, um 8 cm verlängert, wirkt die Massage jetzt noch weiter in den Schulterbereich hinein. Die Massage trainiert das muskuloskeletale System in spielerischer Weise und wirkt so der allgemeinüblichen Bewegungsmonotonie entgegen. Der neue SmartQ®Shiatsu Massager überzeugt und kann in der Schweiz exklusiv nur bei SwissQualified AG sowie neu auch im Fachhandel bestellt werden. Bei direkter Bestellung (Telefon 0848 000 201, Bestellcoupon oder Internet [www.sq24.ch](http://www.sq24.ch)) wird er bequem per Post nach Hause geliefert und kann 8 Tage lang unverbindlich getestet werden.



- Shiatsu Knetmassage
- Rollmassage
- Swing-Massage
- Wärmefunktion
- Vibrationsmassage



### Spezialangebot

auch ideal als Weihnachtsgeschenk zum **Vorteilspreis** von CHF 249.- statt CHF 448.-

**SWISS QUALIFIED**

[www.sq24.ch](http://www.sq24.ch)

**Ich bestelle mit 8 Tagen Rückgaberecht** N90-UNI-90

Artikel: Massagesessel 4 in 1 für 249.- / Stk. Artikel-Nr.: 21-015-90 Anzahl:

Name/Vorname:

Strasse/Nr.:

PLZ/Ort: Telefon:

Datum/Unterschrift:

Bestellungen: SwissQualified AG, Postfach, 9029 St. Gallen  
Telefon: 0848 000 201, Fax: 0848 000 202, [www.sq24.ch](http://www.sq24.ch)



Normalerweise werden Signalwege, die die Entwicklung und das Wachstum betreffen, im Organismus stark kontrolliert. Und wenn eine Zelle ganz aus dem Ruder läuft, startet sie sicherheits halber ihr Selbstmordprogramm oder wird vom Organismus zerstört. «Bei Krebs versagen diese Kontrollmechanismen», erläutert Bernd Bodenmiller. Die Tumorzellen teilen sich ungehemmt. Ausserdem können sie sich zu therapieresistenten, mobilen Krebsstammzellen entwickeln und Metastasen bilden.

### Netzwerk von Signalen

«Bisher», so Bodenmiller, «wurde bei der Erforschung der bei Krebs involvierten Signalwege oft vernachlässigt, dass es sich eigentlich um Signalnetzwerke handelt.» Will heissen: Eine Vielzahl von Signalwegen sind miteinander verknüpft und pflegen «Crosstalk» – Zell-Geflüster über die Grenzen einzelner Signalwege hinweg. Deshalb bringe es auch oft nicht viel, nur einige wenige Zwischenschritte eines Signalweges zu messen, folgert der Wissenschaftler: «Ist ein Signalweg an einer Stelle des Netzwerks abgeschaltet, wird der sich daraus ergebende Effekt womöglich andersorts (über)kompensiert.» Deshalb sei es so wichtig, herauszufinden, was alles parallel passiere und an welchen Stellen des Netzes sich wichtige Knotenstellen befänden, betont Bodenmiller.

Sein Team erforscht diese Zusammenhänge anhand von Zellen der aggressivsten Unterart des invasiven duktales Brustkrebses. Ein besonderes Augenmerk bei ihren Untersuchungen richten die Forscher auf die Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT) der Brustkrebszellen, einen Prozess, der auch in der embryonalen Entwicklung vorkommt. Oder bei der Wundheilung: Nach einer Verletzung werden einzelne Epithelzellen der Haut auf einmal mobil, transformieren sich zu Fibroblasten und stellen Eiweisse her, die für einen Wundverschluss wichtig sind.

Seit den 1990er-Jahren weiss man, dass EMT auch bei Krebs relevant ist und vielleicht sogar den Hauptprozess der Metastasierung darstellt. Brustkrebszellen, die von Epithelgeweben der Brust (Brustdrüse oder Milchgang) ausgehen, können bei einer EMT zu sogenannten mesenchymalen Krebsstammzellen werden und dabei ihr Äusseres und ihre Eigenschaften ändern. Eine fatale Metamorphose: Denn die Krebszellen

lösen sich vom an sich fest gebundenen Tumorverbund, gelangen in die Blutbahn und können somit in den Knochen, in der Leber oder auch an anderen Orten im Körper der betroffenen Frau eine Metastase bilden.

Bernd Bodenmillers Team will deshalb das ganze Signalnetzwerk von Brustkrebszellen während der EMT mit dem Massenzytometer genau vermessen und mit Hilfe von Computerberechnungen rekonstruieren. Die Wissenschaftler hoffen, auf diese Weise unter den unzähligen Signalwegknotenpunkten diejenigen herauspicken zu können, die die folgenschwere Transition der Brustkrebszellen steuern.

### Andockstellen für Medikamente

Hierzu prüfen sie systematisch alle Signalwege in zu Forschungszwecken erhältlichen Brustkrebszelllinien. Systematisch heisst: Alle Gene der Zellen, welche «Baupläne» für Teile des Netzwerks enthalten, werden gezielt ab- oder angeschaltet. Gen für Gen. Dann behandeln die Forscher die Brustkrebszellen jeweils gezielt mit Wachstumsfaktoren, die die Transformation der Tumorzellen zu mesenchymalen Zellen ankurbeln. Und bestücken die jeweils untersuchten Zellbestandteile mit Metallen. In den Massenzytometer eingebracht, fliegen diese an einem elektrischen Feld vorbei und werden vom Apparat registriert. Daher übrigens auch der Name Massenzytometer: Das Gerät analysiert Zellen und Zellbestandteile anhand der Massen, die eben diese Metalle aufweisen.

Resultat dieser Messungen ist ein Datenberg dazu, welche Folgen das An- und Abstellen einzelner Teile des Netzwerks zeitigt. Bioinformatische Analysen helfen den Forschern nun zu eruieren, wo im zellulären Signalnetzwerk der Brustkrebszellen sich die folgenreiche Transformation der Krebszellen forcieren respektive bremsen lässt. Und wo somit mögliche Andockstellen für Brustkrebsmedikamente liegen könnten.

Bisher haben die Forscher noch keine eigentlichen «drug-targets», Andockstellen für Medikamente, gefunden. Wenn es dem Team aber gelänge, geeignete Kandidaten auszusondern, könnte die Metastasierung von Brustkrebs vielleicht der einst mit zielgerichteten Medikamenten gestoppt werden. Doch Biologe Bernd Bodenmiller will mit seiner Forschung noch einen Schritt weiter gehen:

«Sobald wir wissen, welche Knoten im Signalnetzwerk zentrale Schaltstellen sind, möchten wir Tumorproben von Brustkrebspatientinnen untersuchen.»

### Krebszellen manipulieren gesunde Zellen

Und Bodenmiller möchte auch die Zellkommunikation zwischen Krebszellen und Zellen im direkten Umfeld des Brustkrebsgeschwürs unter die Lupe zu nehmen. Denn gesunde Brustdrüsenzellen und eingewanderte körpereigene Abwehrzellen des Immunsystems lassen sich von den Krebszellen manipulieren und unterstützen sie daraufhin beim Invasivwerden. Die Kommunikation zwischen kranken und gesunden Zellen ist ein weiterer aussichtsreicher Angriffspunkt, um die Metastasierung zu verhindern.

**Kontakt:** Dr. Bernd Bodenmiller, bernd.bodenmiller@imls.uzh.ch