

Press release**Universität Ulm****Peter Pietschmann**

11/08/2000

<http://idw-online.de/en/news26682>

Research results

Biology, Electrical engineering, Energy, Information technology, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing
transregional, national**Merckle-Forschungspreis**Wissenschaftler am Steuer von Lebensvorgängen
Verleihung des Merckle-Forschungspreises 2000

Am 13. November 2000 verleiht die Universität Ulm zum 19. Male den von der Blaubeurer Pharmafirma Merckle gestifteten Merckle-Forschungspreis. Preisträger des Jahres 2000 sind die Ulmer Wissenschaftler PD Dr. rer. nat. Volker Knoop (Abteilung Allgemeine Botanik), PD Dr. med. Christian Beltinger (Universitäts-Kinderklinik, Zellbiologisches Forschungslabor), PD Dr. med. Jürgen Gschwend (Abteilung Urologie und Kinderurologie) und die Arbeitsgruppe Dr. biol. hum. Udo Hoß (Institut für Diabetestechnologie an der Universität)/Dr.-Ing. Ralf Gessler (Abteilung Allgemeine Elektrotechnik und Mikroelektronik)/Prof. Dr. Hans-Jörg Pfeleiderer (Leiter der Abteilung Allgemeine Elektrotechnik und Mikroelektronik).

Ein U für ein C

Volker Knoop hat mit seiner Arbeitsgruppe die Entwicklung der mitochondrialen DNA in der Entstehungsgeschichte der Landpflanzen rekonstruiert. Die Mitochondrien spielen als »Kraftwerke« der Zelle bei allen Lebewesen eine zentrale Rolle im Energiehaushalt. Mitochondrien haben ihre eigene DNA, also eigene Erbinformation - ein eindeutiger Hinweis darauf, daß sie aus ursprünglich selbständigen Bakterien entstanden sind, die vor etwa 1,5 Milliarden Jahren ihr Eigendasein aufgegeben haben und als Funktionsbestandteile in jene Zellen eingewandert sind, aus denen in der Folgezeit alle Pflanzen, Tiere und Pilze hervorgehen sollten.

Anders als in der Tierwelt, wo sie im Laufe der Evolution bis auf ein Rest-Genom von 13 Genen verkümmerte, ist die mitochondriale DNA selbst der einfachsten Pflanzen riesig - mindestens zwölf-, manchmal hundertmal größer als die tierische Mitochondrial-DNA -, und ihre Gene zeigen eigentümliche Strukturen: sie sind von Introns unterbrochen, Steuerzeichen, die aus den RNA-Abschriften der DNA entfernt werden müssen, bevor die Information zur Herstellung eines Proteins verwendet werden kann. Einige dieser Introns sind zerbrochen, Teile der betroffenen Gene weit über die mitochondriale DNA verstreut - der Fachmann spricht von »Trans-Splicing«. Hier müssen die einzelnen RNA-Teile vor Ablesung erst wieder zusammengesetzt werden.

Noch verblüffender ist das sogenannte »RNA-Editing«, das Umarbeiten der aus den vier Basen A(denin), C(ytosin), G(uanin) und U(racil) »buchstabierten« genetischen Information in den RNA-Abschriften. Während bei fast allen Tieren mit der RNA eine saubere Negativkopie der Gene in der DNA vorliegt, leisten sich die Mitochondrien der Pflanzen einen merkwürdigen Umweg: auf noch unverstandene Weise werden viele C in U verwandelt - zielgerichtet und punktgenau. Dieser molekulare Umbruch ist die Voraussetzung für den korrekten Aufbau des kodierten Proteins. In Untersuchungen an Farnen und Moosen konnten Knoop und Mitarbeiter zeigen, daß das RNA-Editing allen Pflanzengruppen gemeinsam und mit über 450 Millionen Jahren wahrscheinlich so alt wie das pflanzliche Leben auf dem Festland ist.

Ausmerzung des Tumors

Krebs ist durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Zellvermehrung und programmiertem Zelltod (Apoptose) gekennzeichnet. Die Produkte der Todesgene CD95 und Tumornekrosefaktor-Rezeptor₂ (TNFR₂) sind wesentlich an der Vermittlung der Apoptose beteiligt; der Zellteilungshemmer p16 spielt eine wichtige Rolle in der Kontrolle des Zellzyklus. Dr. Christian Beltinger untersuchte die Rolle dieser Gene bei häufigen Tumoren im Kindesalter, der pädiatrischen akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und dem Neuroblastom. Er konnte zeigen, daß CD95 bei einigen Fällen einer pädiatrischen Leukämie mutiert ist, was auf eine Rolle von CD95 als Tumorsuppressor bei dieser Erkrankung hinweist. Dagegen ließen sich Mutationen in p16 als Ursache der Neuroblastomentstehung ausschließen.

Außerdem klärte der Preisträger die Struktur und die genaue Lokalisation des TNFR₂-Gens im menschlichen Erbgut auf, er studierte molekulare Mechanismen der Aufnahme und der Verteilung von Antisense-DNA innerhalb der Krebszelle, um neue Wege zur Erhöhung ihrer Konzentration in der Zelle und damit ihrer Wirkungsverstärkung innerhalb der Antisense-Therapie, der Neutralisierung von krebsauslösenden Genen durch Einbringen »entgegengesetzter« DNA, aufzuzeigen, und schließlich untersuchte er mit seiner Arbeitsgruppe die bisher noch kaum bekannten Mechanismen der Apoptose, der von den meisten »Selbstmord«-Genen ausgelösten Todesart von Krebszellen. Schwerpunkt seiner derzeitigen Arbeit ist die Entwicklung neuer Strategien, um den Anteil der Tumorzellen, die das zelltodauslösende Gen tragen, zu erhöhen und dadurch eine vollständige Ausmerzung des Tumors zu erreichen. Darüber hinaus arbeiten die Forscher an neuen Kombinationen von Gen- mit anderen Krebstherapien. Ihre in Zellkulturen und Tiermodellen gewonnenen Ergebnisse hoffen sie später auf die Behandlung krebskranker Kinder übertragen zu können.

Reparaturen am Selbstmordgen

Bereits im September wurde PD Dr. med. Jürgen Geschwend für seine Arbeiten mit dem Maximilian-Nitze-Preis der Deutschen Gesellschaft für Urologie ausgezeichnet. Der Leitende Oberarzt der Abteilung für Urologie und Kinderurologie ist seit vielen Jahren engagierter Krebsforscher und verbrachte vor einiger Zeit einen längeren Forschungsaufenthalt am renommierten Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, USA. Sein Hauptinteresse gilt der molekularen Onkologie und Therapie des Prostatakarzinoms, des mit 28.000 Neuerkrankungen pro Jahr zweithäufigsten bösartigen Tumors bei Männern in Deutschland.

Zwar spricht Prostatakrebs auch im fortgeschrittenen Stadium anfangs meist gut auf eine medikamentöse Behandlung mit Hormonen an, im weiteren Verlauf jedoch kommt es häufig innerhalb weniger Jahre zu einem erneuten Fortschreiten der Erkrankung. Die Arbeitsgruppe der Urologen untersucht deshalb zum einen die Mechanismen der intrazellulären Signalübertragung beim Prostatakrebs, die für Wachstum, Ausbreitung und Zelltod von Krebszellen wichtig sind, zum anderen neue Möglichkeiten der experimentellen Behandlung von Prostatakrebszellen. Im Zentrum ihres Interesses steht der programmierte Zelltod, die Apoptose. Bei Krebszellen ist der Ablauf dieses Programms zur Selbstzerstörung häufig gestört, so daß sie sich ungehemmt vermehren können und gegen medikamentöse Behandlungen wie Chemotherapien oft unempfindlich sind. Die Untersuchung der Vorgänge, die zum programmierten Zelltod führen können, kann daher neuartige Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Die Arbeitsgruppe an der Universität Ulm untersucht solche neuen Therapieansätze, Butyratderivate beispielsweise, eine Gruppe von Fettsäuren, die unabhängig vom Hormonstatus den programmierten Zelltod auslösen können, oder den Ersatz bestimmter Gene in den Krebszellen, die für den Zelltod bedeutsam sind. In einer solchen experimentellen Gentherapie wird ein Stück Erbsubstanz, eingehüllt in fettthaltige Träger (Liposomen), in die erkrankten Zellen eingeschleust, um ein funktionsgestörtes Gen in Krebszellen zu ersetzen. Im weiteren Ablauf führt dieser Genersatz zur Neuregulation des Programms zum Zelltod und damit zum Absterben der bösartigen Zelle.

Blutzucker online

Beim Diabetes mellitus ist die Rückkopplung zwischen Glukosekonzentration und Insulinausschüttung bzw. Insulinwirkung gestört oder vollständig zusammengebrochen. Der Diabetiker muß sich das erforderliche Insulin durch

externe Gabe zuführen. Diese Therapie erfordert gegebenenfalls die Kenntnis des aktuellen Blutzuckerwertes, der von den Patienten bis zu sieben Mal pro Tag blutbasiert, das heißt durch Einstechen in die Fingerbeere gemessen wird. Der tatsächliche Glukoseverlauf wird durch diese punktuellen Zuckermessungen jedoch nur unzureichend wiedergespiegelt. Erst eine kontinuierliche Glukosemessung gibt genügend Information zur Anpassung der Insulindosierung. Auf Grundlage einer Idee des verstorbenen Ulmer Diabetes-Experten Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Friedrich Pfeiffer haben Hoß, Gessler und Pfeleiderer unter Verwendung modernster Mikroelektronik ein tragbares, in der Praxis einsetzbares System zur subkutanen Online-Messung ohne Blutentnahme entwickelt - die Ulmer Zuckeruhr.

Das System, eine Kombination von Mikrodialyse und chemisch-physikalischer Glukosemessung, liefert über Zeiträume von bis zu zwei Tagen stabile Meßwerte. Der Langzeitsensor wurde mittlerweile patentiert, das Gerät geht in die industrielle Produktion. Um sich unter Alltagsbedingungen zu bewähren, mußte es bestimmten Anforderungen genügen: klein und leicht mußte es sein und sich mindestens drei Tage ohne Batteriewechsel betreiben lassen. Das nun fertige Laborgerät ist nicht größer als ein Walkman, es warnt vor den gefürchteten, zur Bewußtlosigkeit führenden Unterzuckerungen und verhindert Blutzuckerspitzen, Hauptursachen der bekannten Diabetes-Folgekomplikationen an Augen, Nieren und Nervensystem. Gekoppelt mit einer Insulinpumpe könnte die Zuckeruhr eines Tages als Closed-Loop-System im Sinne eines künstlichen Pankreas funktionieren.