

Nobelpreis 2009

Ein Blick hinter die Kulissen



KARIN MOELLING

Schon James Watson und Francis Crick äusserten sich in ihrer Publikation vor mehr als 50 Jahren über die Entdeckung der DNA-Doppelhelix als Träger unseres Erbguts, es sei ihrer «Aufmerksamkeit nicht entgangen», dass es an den Enden der Doppelhelix bei der Replikation «Probleme» gäbe. Was geschieht dort bei der Verdopplung des Erbguts für die nächste Generation? Geht da Information verloren? Auch Barbara McClintock wunderte sich bei der Untersuchung ihrer Maiskolben, dass die Chromosomen zu einer langen Kette aneinanderkleben können. Alle Genannten sind Nobelpreisträger – und nun wurden wieder drei Nobelpreise für die Aufklärung der Bedeutung der Chromosomenenden verliehen.

Die Frage nach den Eigenschaften der Chromosomenenden stellten sich Elizabeth Blackburn und Jack Szostak. Chromosomenenden, die Telomere, wachsen im Embryo, hingegen in normalen Zellen werden sie mit jeder Zellteilung kürzer. Der Trick, keine Information zu verlieren, beruht darauf, dass im Embryo genetischer Unsinn angehängt wird, 1000-mal dasselbe kurze Stückchen, ein Hexanukleotid. Das wird dann bei jeder Zellteilung im Laufe des Lebens einer Zelle immer kürzer, macht aber nichts, da es keine genetische Information enthält. Die Sequenz lautet zum Beispiel TTAGGG oder so ähnlich, je nach Organismus, und erlaubt mittels der vielen G die Ausbildung eines Knotens als Schutz vor Abbau

in der Zelle. Wer sagt da «TAG»? Das sind rudimentäre Retroviren. Sie sind verstümmelt; monoton schreiben sie immer nur dieselbe RNA in DNA um. Das Enzym, das die Enden verlängert, heisst Telomerase, in der Fachsprache TERT, Telomer Reverse Transkriptase.

Die Umkehr des «Biologischen Dogmas»

Reverse Transkriptase? Dafür gab es vor 40 Jahren schon mal einen Nobelpreis: Howard Temin und David Baltimore fanden dieses Enzym und einen Mechanismus, der ein von Crick postuliertes «Zentrales Dogma» umkehrte. Nur aus DNA entsteht RNA, so glaubte man. Es geht aber eben auch umgekehrt. Daher hat die «Reverse» Transkriptase ihren Namen. Die Reverse Transkriptase in Retroviren wie beispielsweise dem Aidsvirus HIV kopiert 10 000 verschiedene Bausteine, und diese können sich auch noch dauernd verändern. TERT beherrscht dagegen nur ein Motiv. Damit auch immer nur dieselbe Hexasequenz im Spiel ist, hat die Reverse Transkriptase der TERT diese fest eingebaut und übersetzt sie im Embryo in DNA. Beim Isolieren dieses Enzyms war gerade dieser RNA-Proteinkomplex ein grosses Problem: Trennte man die beiden, war das Enzym tot. Dieses Problem hat Carol Greider gelöst und damit ihren Ruhm begründet. Sie ist die Dritte im Bunde der drei diesjährigen Nobelpreisträger für Medizin und war die Doktorandin von Elizabeth Blackburn. Sind diese rudimentären Retroviren an den Telomeren die Vorläufer des heutigen HIV-Virus oder vereinfachte Nachkommen, die im Laufe der Evolution entstanden sind? Wir wissen es nicht, aber verwandt sind sie.

Die Telomerase – Jungbrunnen und krebsfördernd

In erwachsenen Zellen ist die Telomerase stumm. Dadurch werden die Telomere mit jeder Zellteilung kürzer. Es läuft eine

molekulare Uhr. Schluss ist, wenn die überhängenden Enden aufgebraucht sind, zu Ketten verkleben, wie McClintock beobachtete, und die Zelle stirbt. Könnte man daraus die Lebenserwartung eines Menschen voraussagen? Nein, das geht nicht, weil in verschiedenen Zellen die Uhren unterschiedlich schnell ticken. Liesse sich die Telomerase wiederbeleben und damit der Countdown der Chromosomenenden stoppen? Das wäre dann ein Jungbrunnen. In der Tat, das könnte ein Ziel sein: Nur, eine solche ewig wachsende Zelle ist eine Tumorzelle.

Telomerasehemmer als Krebstherapeutika

Die Bedeutung der Telomerase für menschliche Tumore blieb lange unerkannt, weil alle Tumorforscher Krebs bevorzugt an Mäusen untersuchen. Nur, dort entstehen Tumore ohne Telomerasen. Das war überraschend. Telomerasen sind dagegen in fast allen menschlichen Tumoren aktiv, und das hat nun wieder den Vorteil, dass alle Tumore auf dieselbe Weise bekämpft werden könnten, also ein universelles Krebsmedikament erlauben. Das erkannte Bob Weinberg – doch wie immer bei Nobelpreisen geht einer leer aus, vielleicht diesmal er.

Die HIV-Forscher haben ja schon ein ganzes Arsenal von Medikamenten gegen die Reverse Transkriptase entwickelt. Die könnten also sofort auf die Telomerase angesetzt werden, also zur Krebstherapie. Das ist nicht ganz so einfach wie zuerst gedacht, da die Telomerase noch andere Eigenschaften bei der Tumorentstehung besitzt. Da ist noch Forschung gefragt – Weinberg ist dran, andere auch.

In unseren eigenen Forschungsarbeiten nutzten wir die G, um die Knoten künstlich durch weitere G noch fester zu knüpfen, sodass die Telomerase sie nicht mehr lösen kann. Damit liess sich das Wachsen von Tumoren wie dem malignen Melanom im Tier verhindern. Elizabeth Black-

burn hat zur Diskussion unserer Publikation beigetragen.

Wege zum Erfolg

Der Nobelpreis für die Telomere und die Telomerase zeichnete sich ab. Die Arbeiten wurden bereits mit vielen Preisen ausgezeichnet. So zeigte sich im Frühjahr Jim Watson in Cold Spring Harbor im Gespräch schon sehr siegessicher: «Sie könnten recht behalten, Frau Moelling.» Vielleicht hat er die Laudatio geschrieben, denn ein Teil der Arbeiten von Blackburn waren in den Cold-Spring-Harbor-Laboratorien entstanden, denen Watson viele Jahre lang vorstand. Blackburn und Greider arbeiten bis heute intensiv an und über Details ihrer Entdeckung. Und Szostak? Mit der Telomerase wird er kaum in Verbindung gebracht. Er hat kürzlich einen Vortrag über Lipide gehalten, die den Ausgang für eine Urzelle zu Beginn des Lebens und der Evolution darstellen könnten. Er arbeitet also inzwi-

schen mit ganz anderen Fragestellungen. Was sagte mir einer seiner Kollegen, der neben ihm in der Cornell-Universität im Labor gearbeitet hat: «S. war ein Student, der nichts tat ausser lesen, jeden Tag lesen, und nur etwa alle zwei Wochen machte er ein Experiment. Aber jedes war eine Pionierleistung. Er hatte eine Idee für seine Doktorarbeit, alle sagten ihm, das könne nicht gehen. Doch es ging. Dann als Postdoc hat er gelesen, gelesen und nur gelesen. Schliesslich hat er ein Experiment gemacht und das brachte ihm den Nobelpreis!» Er benutzte Blackburns Telomerknoten, die den Abbau von sonst total instabilen Chromosomen verhinderten, in einem anderen Tierchen – und bewies, dass die Knoten das Ausfransen der Chromosomenenden verhindern und so die Allgemeingültigkeit des Prinzips. Was für eine Konstellation: zwei konkurrierende Frauen, die sich ein Leben lang gegenseitig zu Höchstleistungen anstachelten, und ein unermüdlicher Leser.

Medizin-Nobelpreis für die Erforschung der Telomere

Elizabeth Blackburn, geboren 1948 in Hobart, Tasmanien, ist Professorin für Biologie und Physiologie an der Universität von Kalifornien, San Francisco.

Carol Greider wurde 1961 in San Diego, Kalifornien, geboren und lehrt heute an der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA.

Jack Szostak wurde 1951 in London geboren. Er ist heute Professor für Genetik am Massachusetts General Hospital in Boston, USA.

Korrespondenzadresse:

Professor Dr. Karin Moelling
Universität Zürich
Gloriastr. 32, 8006 Zürich
Tel. 044-634 2652
E-Mail: moelling@imm.uzh.ch

Quelle: Noreen F, Heinrich J, Moelling K. Anti-tumor activity of small double-stranded oligodeoxynucleotide targeting telomerase RNA in malignant melanoma cells. *Oligonucleotides* 19:2, 169–178 (2009).

Lebensstil modifiziert die Telomeraseaktivität

Telomere sind schützende DNA-Protein-Komplexe an den Enden linearer Chromosomen, die für die chromosomale Stabilität unerlässlich sind. Bei jeder Replikation werden die Telomere etwas kürzer und durch die Telomerase wieder regeneriert. Verkürzungen der Telomere werden mit Alterungsprozessen in Verbindung gebracht und zunehmend auch als prognostische Marker für mögliche Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken diskutiert. Wie eine kürzlich publizierte Studie berichtete, lässt sich die Telomeraseaktivität offenbar durch strikte Lifestyle-modifikationen beeinflussen.

30 ältere männliche Probanden mit einem Biopsie-gesicherten «low-risk»-Prostata-

karzinom (Stadium T1–T2a) erklärten sich bereit, an der kleinen Beobachtungsstudie von Ornish und Mitarbeitern teilzunehmen und dafür einschneidende Veränderungen ihrer Lebensgewohnheiten in Kauf zu nehmen. Als primärer Endpunkt der Studie galt die Telomeraseaktivität in peripheren Monozyten, die vor Studienbeginn und erneut drei Monate später bestimmt wurde. Die Lifestyleinterventionen, denen sich die Probanden zu unterziehen hatten, beinhalteten eine sehr fettarme Kost (Anteil der Kalorienaufnahme 10%), mit täglichem Tofu-Konsum und der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln. Dazu kamen regelmässige sportliche Aktivitäten (etwa 3,5 h/Woche) und tägliche Entspannungs- und Mediationsübungen (1 h/Tag). Nach Ablauf von drei Monaten zeigte sich bei den Teilnehmern – neben einer deutlichen Gewichtsabnahme und einer signifikanten Blutdrucksenkung – eine überraschende Steigerung der Telomeraseaktivität um 29,8 Prozent. Da-

bei korrelierte der Anstieg der Enzymaktivität signifikant mit dem Rückgang des LDL-Cholesterins. Ein positiver Einfluss auf die Krebserkrankung blieb jedoch trotz aller Entbehrungen aus: Es konnten keine wesentlichen Veränderungen der PSA-Werte beobachtet werden. Es stellt sich die Frage, ob die gesteigerte Telomeraseaktivität hier als positiver, weil lebensverlängernder Effekt auf die gesunden Zellen interpretiert werden darf oder doch eher negativ gesehen werden muss, weil das aktivierte Enzym den vorhandenen Krebszellen zu besonderer Langlebigkeit und zusätzlichem Wachstum verhelfen könnte. Die mögliche Antwort auf diese Frage bleibt weiteren Studien überlassen. **CR**

Literatur:

Ornish D, Lin J, Daubenmier J et al., Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (11): 1048–1057.