

# Biologie und Medizin

Günther Kreil

## **Institut für Molekularbiologie und Institut für biomedizinische Alterns- forschung**

Das Studium biologischer Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene hat in den letzten Jahrzehnten einen enormen Aufschwung genommen. Mit den neu entwickelten Methoden der Molekularbiologie Immunologie, Gentechnik usw. können diese Prozesse nun in allen Einzelheiten mit bisher nie gekannter Präzision untersucht werden. Dies gilt für die normalen Vorgänge in Organismen, von der Embryonalentwicklung bis zum Alterungsprozeß ebenso wie für pathologische Zustände im Zusammenhang mit erworbenen oder erblichen Erkrankungen.

Im Zentrum der molekularen Entwicklungsbiologie steht das Problem der zeitlichen und räumlichen Kontrolle der Gen-Aktivität. In diesem Zusammenhang werden sowohl die spezifische Expression eines Kollagen-Gens in bestimmten Zellen von transgenen Mäusen als auch die Funktion einzelner Gene bei der Entwicklung der Blut-Hirnschranke studiert. Damit im Zusammenhang stehen auch die Untersuchungen über das Zellskelett und dessen Funktion bei der Zellbewegung. Bei vielen biologischen Prozessen, von der Embryonalentwicklung bis zu pathologischen Vorgängen etwa bei der Metastasierung von Tumoren, wandern Zellen unter Verwendung eines „molekularen Motors“, dessen Bestandteile zum Großteil bereits identifiziert werden konnten. Diese Proteine sollen nun mit gentechnischen Methoden in großer Menge produziert werden, um deren Funktion *in vitro* bzw. nach Injektion in Zellen zu studieren.

Von großem Interesse ist auch die Erforschung der Entwicklung der glatten Muskulatur und deren Veränderung bei Erkrankungen wie etwa der Atherosklerose. Hier haben neue Untersuchungen gezeigt, daß bei dieser Gefäßerkrankung das Einwandern von glatten Muskelzellen erst sekundär erfolgt. Die primäre Läsion dürfte auf eine Immunreaktion gegen körpereigene Streß-Proteine zurückzuführen sein, die von Zellen der Innenauskleidung von Arterien bei verschiedenen Formen hoher Belastung (hoher Blutdruck, chemisch veränderte cholesterinhaltige Partikel im Serum, Injektionen usw.) gebildet werden. Eine lokale Autoimmunreaktion bewirkt dann jene Veränderungen der Arterienwand, die in weiterer Folge zur Atherosklerose führen. Diese Befunde eröffnen neue Möglichkeiten der Frühdiagnose und eventuell auch der besseren Therapie inklusive der Genthherapie der Atherosklerose. In diesem Zusammenhang sind auch

Veränderungen des kardiovaskulären Systems im Verlauf des Alterungsprozesses von größtem Interesse. Auch hier ergeben sich auf Grund der erwähnten Befunde neue Aspekte im Rahmen der allgemeinen Thematik des Alterns des Immunsystems und der damit einhergehenden Zunahme von Autoimmunreaktionen.

Im Rahmen dieser Forschungen über die Abnahme der Abwehrfunktion im Alter wurde auch die Immunreaktion bei Patienten mit der Alzheimerschen Erkrankung untersucht. Diese beruht auf der Ablagerung eines bestimmten Proteins, des sogenannten Amyloids, im Gehirn, wodurch die Funktion von Nervenzellen beeinträchtigt wird. Es zeigte sich, daß die Vorstufe dieses Amyloids vom Immunsystem gesunder junger und alter Menschen erkannt und eliminiert wird, nicht jedoch von dem von Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung. Dies läßt vermuten, daß auch bei der Ausbildung dieser Erkrankung eine mangelhafte Immunantwort von Bedeutung sein konnte.

Im Verlauf des normalen Alterungsprozesses kommt es auch zu Änderungen des Hormonsystems. Im Zusammenhang mit dem „Klimakterium des Mannes“ sind zwei Organe von besonderem Interesse, die Hoden und die Prostata. Es konnte gezeigt werden, daß in den Hoden auch Choriongonadotropin gebildet wird, ein Hormon, das während der Schwangerschaft vermehrt produziert wird. Dieses Hormon hat große Ähnlichkeit mit dem luteinisierenden Hormon und bindet an die gleichen Rezeptoren wie letzteres auf den Leydigzellen im Hoden, in denen Testosteron produziert wird. Laufende Untersuchungen sollen klären, ob die Produktion dieses Choriongonadotropin im Alter verändert ist.

In der Prostata wurden vor einigen Jahren eine Gruppe von Peptiden entdeckt, die mit dem Thyotropin-Releasing-Hormon des Hypothalamus verwandt sind. Zur Zeit wird geprüft, ob die Bildung dieser Peptide bei Karzinomen oder bei gutartigen Hyperplasien der Prostata verändert ist.

Schon seit mehreren Jahren wird die Biosynthese und die biologische Funktion von Hormonen und anderen Peptiden in der Haut von Amphibien untersucht. Dies führte u. a. zur Entdeckung einiger Peptide, die mit hoher Affinität an Opiat-Rezeptoren binden. Diese enthalten so wie auch einige antibakterielle Peptide des Hautsekrets von Fröschen eine D-Aminosäure, deren Bildung zur Zeit untersucht wird.

Im Rahmen eines weiteren Projekts werden die Biosynthese und der Abbau von Hyaluronsäure studiert. Diese Komponente des Bindegewebes spielt bei

vielen Prozessen, wie Embryonalentwicklung, Heilung von Wunden, Befruchtung und Invasion von Tumorzellen eine wichtige Rolle. Ausgehend von Untersuchungen über die Hyaluronidase des Bienengifts konnte u. a. gezeigt werden, daß sich auf dem Kopf menschlicher Spermien ein strukturell ähnliches Enzym dieser Art befindet, das imstande ist, die in der äußersten Schicht der Eizelle vorhandene Hyaluronsäure zu spalten. Weitere Untersuchungen über den Mechanismus dieser für die Befruchtung essentiellen Reaktion könnten den Weg zu neuen Kontrazeptiva weisen. Kürzlich ist es auch gelungen, die erste tierische Hyaluronat-Synthese zu charakterisieren. Dies schafft die Grundlage, die Bildung dieses Polysaccharids bei den genannten Prozessen zu studieren.

Ein anderer Typ von Hydrolasen, sogenannten Acetylerasen, ist bei der Infektion durch verschiedene Viren von Bedeutung. Ausgehend von der molekularbiologischen Charakterisierung dieser Enzyme aus verschiedenen Viren soll in Zusammenarbeit mit

Laboratorien in mehreren europäischen Ländern versucht werden, eine neue Art von Impfstoffen gegen Viruserkrankungen von Nutztieren zu entwickeln. Auch einige ähnliche Enzyme aus humanpathogenen Bakterien werden zur Zeit untersucht, um ihre mögliche Rolle bei der Entstehung von Darmgeschwüren prüfen zu können.

Die Arbeiten über Pflanzen-Molekulargenetik haben zu einer sehr wichtigen Entdeckung geführt. Die unter dem Namen „Gene Silencing“ bekannt gewordene Methode zur selektiven Inaktivierung von Genen bei Pflanzen findet weltweit bereits größtes Interesse, und zwar sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der angewandten Forschung. Dem entsprechend wird dieses Projekt zur Zeit im Rahmen eines EU-Netzwerk-Programms unterstützt. Es ist zu erwarten, daß schon in wenigen Jahren Nutzpflanzen, bei denen mittels dieses Gene-Silencing bestimmte Eigenschaften eliminiert wurden, breite Anwendung finden werden.