

Geteilte ARBEIT

Zellforschung. In einem Sonderforschungsbereich beschäftigen sich Innsbrucker Forscher mit den Vorgängen der ausufernden Zellvermehrung, die für Krebsgeschwüre typisch ist. Und können auf erste Ergebnisse und gesunden Optimismus verweisen.

Aequorea victoria ist eine simple, blaugrün leuchtende Quallenart, die vor der amerikanischen Westküste vorkommt. An der amerikanischen

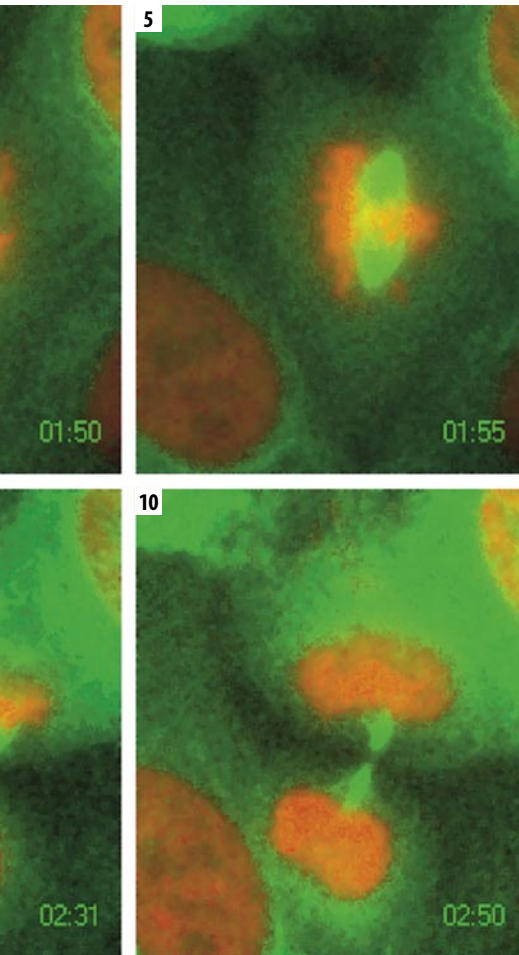
Ostküste begann sich 1960 der japanische Wissenschaftler Osamu Shimomura mit dieser Qualle zu beschäftigen – 1962 publizierte er seine Ergebnisse, die einen Meilenstein für die Zellbiologie bedeuteten. Denn Shimomura beschrieb als erster das „green fluorescent protein“ bzw. „Grün fluoreszierende Protein“ (GFP) der *Aequorea victoria*, das bei Anregung mit blauem oder ultraviolettem Licht grün fluoresziert. Zwei Amerikanern, Douglas Prasher bzw. Marty Chalfie, gelang es Anfang der 90er-Jahre, GFP zu klonieren bzw. als Marker zu benutzen – der Startschuss für damals noch ungeahnte Möglichkeiten, Vorgänge innerhalb von Zellen zu beobachten.

„Wir schauen in die Zelle hinein und sehen die Zellteilung, das Wunder der Na-

tur, in Echtzeit“, erzählt Lukas A. Huber von der Sektion für Zellbiologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Ermöglicht hat dieses Wunder sein Kollege Stephan Geley (Sektion für Molekulare Pathophysiologie), der die Lebendzellmikroskopie für einen erhöhten Durchsatz von analysierbaren Zellen optimiert hat. Geley: „Das Besondere dieser Technik

„Wir schauen in die Zelle hinein und sehen die Zellteilung in Echtzeit.“

Lukas A. Huber, Molekularbiologe



Zellteilung in Echtzeit: Mit einer von Stephan Geley optimierten Lebendzellmikroskopie kann das Wunder der Natur, die Zellteilung, live beobachtet werden. Man verwendet dabei fluoreszierende Proteine, die man ganz spezifisch an bestimmte Proteine koppeln kann. Rot eingefärbt ist Histon, grün Tubulin, zwei Proteine die in Eukaryonten (Zellen mit Zellkern) vorkommen.

besteht in der Verwendung von GFP, das man ganz spezifisch an bestimmte Proteine koppeln kann. Auf solche Art markierte Zellen besitzen also immer diese ‚leuchtenden Proteine‘ und wenn man sie mit Licht entsprechender Wellenlänge beleuchtet, leuchten die Zellen in den entsprechenden Farben. Das heißt, wir können durch diese Methode Moleküle bzw. Proteine und die von ihnen gesteuerte Prozesse visualisieren.“

Diese spezielle Lebendzellmikroskopie ist eine der Technologien, auf die Innsbrucker Forscher rund um Lukas A. Huber zurückgreifen, wenn sie sich einem Thema widmen, für das im Herbst 2003 vom FWF, dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, in Innsbruck ein eigener

Spezialforschungsbereich (SFB) eingerichtet wurde – Zellproliferation und Zelltod in Tumoren. Seit zwei Jahren suchen nun drei Forschergruppen der Medizinuni und der Universität Innsbruck (siehe Kasten) – unter anderem mit Unterstützung der Tiroler Zukunftsstiftung – neue Wege, um zelluläre Vorgänge wie Proliferation (Zellvermehrung) oder Apoptose (programmierter Zelltod) besser verstehen zu können und mit dem daraus gewonnenen Wissen einen Beitrag für die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren leisten zu können. Und können auch schon auf erste Ergebnisse und auf eine Aufbruchsstimmung verweisen.

TEAMWORK. „Wir sind 2003 aufgebrochen, um molekulare Mechanismen zu untersuchen. Wir wussten, dass das Molekül PKC theta bei der Aktivierung von T-Zellen, eine für die Immunabwehr wichtige Gruppe von Blutzellen, eine wichtige Rolle spielt. Wir wussten aber nicht, warum“, erinnert sich Gottfried Baier (Sektion für Humangenetik und SFB-Bereichsleiter „Homöostase (Selbstregulation) von Lymphozyten“). Heute ist er mit seinem Team einen Schritt weiter. Mit Hilfe von Phosphoproteomics-Analysen wurde eine für dieses Enzym spezifische Autophosphorylierungsstelle, (p)Thr-219, in der regulatorischen Domäne von PKC theta identifiziert. In der Folge erkannte man, dass sie der Hauptschalter für das „Anwerfen“ oder „Abdrehen“ der Produktion von Interleukin-2 ist, einer der wichtigsten stimulierenden Faktoren für durch T-Zellen vermittelte Immunreaktionen. Ein Hauptschalter, der bei einer „Fehlfunktion“ als möglicher Angriffspunkt für Arzneimittelsubstanzen dienen könnte. Und diese anwendungsorientierte Forschung ist – gemeinsam mit dem Pharmaunternehmen Altana – am Laufen. Eines ist für Gottfried Baier klar: „Für mich war es das erste Mal, dass ich den Benefit des SFB gespürt habe. Wir haben hier in Innsbruck Topleute, das reicht vom molekularen Verständnis bis zur Proteomics-Technologie, auf die wir zurückgreifen können.“

„Es ist eines unserer zentralen Konzepte, Spitzentechnologien als Plattform allen zugänglich zu machen, das hat sich beim SFB unheimlich bewährt. Ohne SFB hätten wir diese Technologien nicht aufstellen können“, pflichtet ihm Lukas A. Huber bei. Eine davon ist die Proteomics-Plattform von Günther Bonn (Institut für Analyti-



Lukas A. Huber: „Innsbruck hat durch den SFB viel Leben bekommen, er war für vieles ein Schrittmacher.“

sche Chemie und Radiochemie/Universität Innsbruck), die sich mit der Erforschung des Proteoms, der Gesamtheit aller Proteine, beschäftigt. „Im Proteomics-Bereich sind wir ganz vorn dabei. Die Gruppe um Günther Bonn baut Oberflächen, auf denen Proteine kleben bleiben, auf denen sie gereinigt werden können, um sie im Massenspektrometer analysieren zu können. Das sind Oberflächen, die andere nicht haben“, hält Huber fest. →

Sonderforschungsbereich

Der Sonderforschungsbereich (SFB) „Zellproliferation und Zelltod in Tumoren“ wurde vom FWF im Herbst 2003 in Innsbruck mit einem Budget von 3,8 Millionen Euro eingerichtet. In drei Projektbereichen („Signalwirkungen von mitogen aktivierten Proteinkinasen“, „insulinähnliche Wachstumsfaktoren und deren Bindungsproteine“ und „Homöostase von Lymphozyten“) und zwölf Forschungsgruppen werden in Kombination mit modernsten Technologien hochkomplexe Vorgänge in Zellen von Tumoren und in „gesunden“ Zellen erforscht mit dem langfristigen Ziel der Entwicklung anwendbarer Lösungsansätze bei der Therapie von Tumoren. Rund um die Professoren Lukas A. Huber, Pidder Jansen-Dürr, Gottfried Baier und Günther Bonn setzen sich die Teams aus Mitarbeitern der Medizinuni, der Uni Innsbruck und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften zusammen. Der SFB ist vorerst auf vier Jahre genehmigt, nach einer Evaluierung ist eine zweimalige Verlängerung um drei Jahre möglich. Die Innsbrucker stellten sich schon nach zwei Jahren einer freiwilligen internationalen und erfolgreichen Evaluierung.



Stephan Geley: „Unser besonderes Interesse gilt der Zellteilung, die bei Tumorprozessen gestört ist.“



Gottfried Baier: „Wir haben Top-Leute, das reicht vom molekularen Verständnis bis zu Proteomics.“



Pidder Jansen-Dürr: „Wir untersuchen spezielle Proteine, die ein geheimes Doppelleben führen.“

Auch Pidder Jansen-Dürr greift mit seinem Forschungsteam auf die Proteomics-Plattform zurück. Der Leiter der Abteilung „Molekular- und Zellbiologie“ am Institut für Biomedizinische Altersforschung – eine Dependence der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Innsbruck – untersucht mit seinem Team unter anderem die Mechanismen des Prostata- und Mammakarzinoms. Dabei spielen die so genannten insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF) eine Rolle, da sie einen entscheidenden Anteil an Proliferation und Apoptose haben. Ihre Arbeit konzentriert sich auf IGF-Bindungsproteine, extrazelluläre Proteine, die die Verfügbarkeit von IGF und IGF-Rezeptor regulieren.

„Diese sechs Proteine kennt man noch nicht so lange – und vor allem: Sie führen ein geheimes Doppelleben“, so Jansen-Dürr. Denn diese Proteine hängen sich nicht nur an das IGF, sie können auch in die Zelle eindringen und im Kern die Genexpression regulieren. Das Problem dabei: Wann immer man in die Zelle schaut, ist von ihnen nichts zu sehen. „Wir konnten nun zeigen, dass die Tatsache, dass das Protein im Zellkern nicht zu sehen ist, daran liegt, dass es nach getaner Arbeit wahrscheinlich – ganz genau wissen wir es noch nicht – sozusagen weg-radiert wird“, erklärt Jansen-Dürr. Sicher ist allerdings, dass es Zelltypen gibt, die dieses Protein sehr stark aufnehmen, bei anderen ist es blockiert. „Wir sind dabei, die Geheimnisse des Proteins herauszufinden. Wir benutzen dabei die Methode von

Stephan Geley, mit der man Lebendzellbeobachtungen in Echtzeit machen kann. Wir kommen da auf eine Ebene der Analyse, wo ich vor zwei Jahren noch gedacht habe, dass es nicht möglich ist“, betont auch der Molekular- und Zellbiologe die Wichtigkeit des Innsbrucker Teamworks. „Es ist ein gemeinsames Thema unserer drei Arbeitsgruppen, jene Aminosäuren zu identifizieren, die in der Zelle für bestimmte Vorgänge verantwortlich sind, diese dann zu verändern, wieder in ein Zellsystem hineinzubringen, um dadurch ihre Funktion zu verstehen“, erklärt Geley. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Zellteilung. So werden z.B. bestimmte Regulatoren dieses Prozesses eliminiert, um zu beobachten, ob sich die Zelle noch teilen kann oder ob es etwa zu Chromosomenfehlverteilungen kommt.

AUFBRUCH. Unterstützung erhalten die Forscher seit Herbst 2005 von 13 Doktoratsstudenten aus dem In- und Ausland. Der FWF genehmigte für Innsbruck ein Graduiertenkolleg für molekulare Zellbiologie und Onkologie – knapp 200 Bewerbungen langten in Innsbruck ein, drei Viertel davon kamen aus dem nicht-europäischen Raum. „Es war sicher eine harte Selektion, gleichzeitig war aber auch eine enorme Aufbruchsstimmung zu spüren. Aufbruchsstimmung, die auch immer noch zu spüren ist. Stolz verweisen die Forscher um Lukas A. Huber auf die vor kurzem erfolgte freiwillige internationale Evaluierung, auf ein EU-Projekt, das in

Zukunft von Innsbruck aus koordiniert wird, auf das Biozentrum der Medizinuni, an dem 200 Mitarbeiter aus 17 Nationen tätig sind. Eine Entwicklung, für die Huber einen konkreten Auslöser nennen kann: Das war der SFB. Er ist für vieles, was jetzt in Innsbruck passiert, der Schrittmacher.“

Andreas Hauser

Tiroler Zukunftsstiftung

Der Sonderforschungsbereich „Cell Proliferation and Cell Death in Tumors“ ist ein von der Tiroler Zukunftsstiftung unterstütztes Projekt. Die Tiroler Zukunftsstiftung ist eine Einrichtung des Landes Tirol mit dem gesetzlichen Auftrag, den Wirtschaftsstandort Tirol nachhaltig zu stärken, um dadurch bestehende Arbeitsplätze zu sichern und neue zu schaffen. Als Standortentwicklungsagentur des Landes Tirol kümmert sich die Tiroler Zukunftsstiftung um die drei Aufgabenbereiche Gründung, Ansiedlung und Entwicklung von Unternehmen in den Tiroler Stärkefeldern Alpine Technologien, Gesundheit, Mechanik und Informationstechnologie.

Kontakt:

Tiroler Zukunftsstiftung,
Kaiserjägerstraße 4a, 6020 Innsbruck
Tel.: 0512-576262, Fax: -10 (DW)
office@zukunftsstiftung.at
www.zukunftsstiftung.at



TIROLER
ZUKUNFTS
STIFTUNG