

OPTIMAL VERNETZT, DIE SCHNITT- STELLEN IM FOKUS



< Christopher Overall und
Christoph Peters

CHRISTOPHER OVERALL
EXTERNAL SENIOR FELLOW
SCHOOL OF
LIFE SCIENCES – LIFENET

CHRISTOPH PETERS
MOLEKULARE MEDIZIN
UNIVERSITÄT FREIBURG

TOM MICHOEL
JUNIOR FELLOW
SCHOOL OF
LIFE SCIENCES – LIFENET

Seit mehr als einem Jahrzehnt kennen sich Christopher Overall und Christoph Peters. Der eine ist Professor für Metalloproteinase Proteomics und Systembiologie an der University of British Columbia in Vancouver, Kanada, der andere Professor für Molekulare Medizin an der Universität Freiburg. Bisher trafen sie sich für gewöhnlich allerdings nur auf den wichtigen Jahreskonferenzen zur Proteinforschung und tauschten am Rande von Plenarsitzungen ihre neuesten Ideen und Erkenntnisse aus. Dass sie ein gemeinsames Forschungsprojekt bearbeiten und koordinieren, ist erst durch das FRIAS möglich geworden, dem Christopher Overall als External Senior Fellow der School of Life Sciences – LifeNet angehört.

„Proteolytische Muster in Brustkrebsmetastasen“ wollen die beiden Wissenschaftler untersuchen, die in den vergangenen Monaten ein überzeugendes Team um sich herum aufgebaut haben. Mit dabei sind Oliver Schilling, ehemaliger Postdoc in Christopher Overalls Labor, den Christoph Peters vor drei Jahren abwerben und nach Deutschland zurückholen konnte, Oliver Opitz, Arbeitsgruppenleiter am Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung sowie Direktor des Tumor-

zentrums Ludwig Heilmeyer, und Tom Michael, Junior Fellow am FRIAS, den Christopher Overall während eines seiner Forschungsaufenthalte im FRIAS-Haus kennengelernt hat. Er arbeitete Tür an Tür mit dem jungen Belgier, kam während einer Pause mit ihm ins Gespräch und merkte schnell, dass sich dessen „kluger systembiologischer Ansatz“ hervorragend für die Aufbereitung und Interpretation der experimentellen Daten eignet, die in den geplanten Laborexperimenten gewonnen werden sollen. „Ich habe Tom, der bisher nur Modelle für genetische Netzwerke entwickelt hat, sofort gefragt, ob er nicht auch an Proteinnetzwerken arbeiten möchte. Schließlich sind es die Proteine, die unser Leben steuern“, erzählt der Kanadier, dessen wache Augen leuchten, sobald er auf seine Lieblingsmoleküle zu sprechen kommt. Selbstverständlich spielen diese auch im FRIAS-Forschungsprojekt die wichtigste Rolle.

Gerade bei Brustkrebskrankungen müssen die Patientinnen und Patienten immer wieder die niederschmetternde Erfahrung machen, dass der Primärtumor häufig gut auf Chemo- oder Antikörpertherapien anspricht, diese Ansätze aber versagen, sobald sich Metastasen gebildet

haben. „Wir hatten zu lange den Primärtumor im Blick. Dabei sterben die meisten Krebskranken an den Metastasen, die dieser gestreut hat“, klagt Christopher Overall. Tochtergeschwülste zeigen häufig eine gänzlich andere Struktur als der Primärtumor und verhalten sich auch komplett anders. Mitverantwortlich dafür sind die Proteasen. Diese speziellen Proteine standen lange Zeit in dem Ruf, nichts anderes zu sein als die Müllzerkleinerer des Organismus, die defekte oder nicht mehr benötigte Proteine in kleine Stücke zerschneiden, aus denen wieder neue Eiweiße aufgebaut werden können. Doch seit geraumer Zeit wissen die Forscher, dass diese Proteasen auch wichtige regulatorische Aufgaben übernehmen und großen Einfluss auf die Steuerung von Signalwegen im Körper ausüben. „Proteasen können mit einem gezielten Schnitt Signalproteine aktivieren, die das Metastasenwachstum sowohl antreiben wie auch hemmen können“, erklärt Christoph Peters, der intensiv an Cysteinproteasen forscht, während sich Christopher Overall den Matrix-Metalloproteasen verschrieben hat.

Das Team will das Geschehen von den Genen bis zu den fertigen Proteinen sowohl im Primärtumor wie auch in den Metastasen erfassen, um am Ende genau zu wissen, was die beiden Zelltypen unterscheidet. Aus einer Genomanalyse allein lässt sich keine zuverlässige Aussage darüber treffen, was in der Zelle passiert. „Wir müssen herausfinden, welche Proteine tatsächlich in der Zelle synthetisiert werden“, erklärt Christopher Overall. Aber auch dieses Wissen reicht noch nicht, um wirklich zu verstehen, was bei der Metastasierung passiert. Die Wissenschaftler müssen zudem entschlüsseln, welche

Proteine durch Proteasen verändert werden und wie sich dies wiederum auf die verschiedenen Signalwege der Zelle auswirkt. Also verbindet das FRIAS-Team genetische Sequenzierungsverfahren mit klassischen Proteinnachweismethoden sowie einem ganz neuen, von Christopher Overall entwickelten Verfahren zur Charakterisierung geschnittener Proteinfragmente. „Nach Auswertung der Daten durch Tom werden wir zum ersten Mal einen Überblick über den Einfluss proteolytischer Prozesse auf die Tumorentwicklung und die Metastasenentstehung besitzen“, ist sich der Senior Fellow sicher. Daraus, so hofft der Wissenschaftler, werden sich mithilfe weiterer Studien metastasenspezifische Biomarker ableiten lassen, die zu einem sehr frühen Zeitpunkt Hinweise auf die Streuung eines Tumors geben und gleichzeitig auch als Ziele für neue Medikamente zur spezifischen Bekämpfung der Tochtergeschwülste dienen könnten. Christopher Overall hegt nicht den geringsten Zweifel, dass das ambitionierte Projekt erfolgreich sein wird, auf das er sich in Freiburg eingelassen hat. Er ist überzeugt: „Die Bedingungen hier sind für genau dieses Projekt außerordentlich günstig.“ Da ist die einzigartige Gewebekbank aus Primärtumoren und den in vielen Fällen daraus hervorgegangenen Metastasen, die Oliver Opitz in den vergangenen Jahren aufgebaut hat. Zudem liegen die Daten zum Verlauf der jeweiligen Brustkrebskrankung vor. Über das notwendige Know-how, um jeweils das gesamte Genom dieser Proben zu untersuchen, verfügt der Direktor des Freiburger Tumorzentrums ebenfalls. Christoph Peters hat verschiedene Krebsmäuse herangezogen, deren Erbgut so verändert ist, dass sie eine erhöhte Neigung zur Ausbildung von Tumo-

ren besitzen. In diesen sogenannten Modellorganismen können die Forscher direkt überprüfen, ob sich ein Tumor oder eine Metastase ausbildet, wenn plötzlich eine bestimmte Protease auf die Signalwege in den Krebszellen einwirkt, oder aber ob sich eine Geschwulst verkleinert, wenn eine andere Protease ausgeschaltet wird. Christopher Overall besitzt außerdem genetische Karten von allen Proteasen des Menschen und der Maus. Daraus konnte sein Team in Vancouver ein Testsystem aufbauen, das den Wissenschaftlern zeigt, welche Proteasen aktuell in einer Zelle produziert werden sollten. Oliver Schilling wiederum hat in seinem Labor TAILS etabliert, ein Verfahren, das er während seiner Postdoc-Zeit in Kanada bei Christopher Overall mit entwickelte und mit dem erstmals alle Proteinfragmente einer Probe bestimmt werden können, die von Proteasen geschnitten wurden. „TAILS ist ein wunderbares Akronym und steht für Terminal Amine Isotopic Labeling of Substrates“, erklärt Christopher Overall. „Wir können die Fragmente jeweils an ihren Schnittstellen erkennen und daraus auch Schlüsse ziehen, welche Proteasen aktiv waren und welche Signalwege durch diese Eingriffe beeinflusst werden.“ Die riesigen Datensätze aus all den Experimenten verarbeiten und zueinander in Beziehung setzen kann, wie bereits erwähnt, Tom Michael. „Ohne das FRIAS gäbe es dieses Netzwerk nicht. Diese Leute wären niemals so zusammengekommen“, erklärt Christoph Peters, „und um die vielen Ideen, die Christopher bei jedem Besuch mit nach Freiburg bringt, wären wir auch ärmer.“ (kb)



Oliver Schilling,
Christopher Overall
und Tom Michael
während einer
LifeNet-Konferenz