

Frau Dr. Maria Blasco

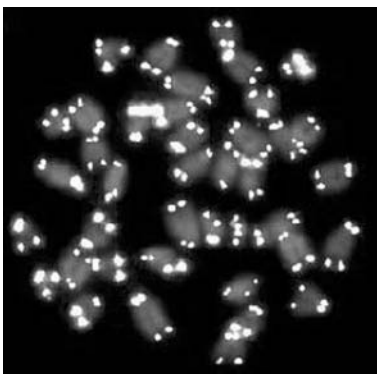
Frau Dr. Maria Blasco hat an der Universität Madrid Biochemie und Molekularbiologie studiert und 1993 mit einem Doktorat abgeschlossen. 1993-1996 arbeitete sie als Postdoktorandin am Cold Spring Harbor Laboratory in New York, USA. Von 1997 bis 2003 leitete Frau Blasco eine unabhängige Forschungsgruppe am Nationalen Zentrum für Biotechnologie in Madrid, Spanien. Seit 2003 ist sie Forschungsgruppenleiterin am Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid. Frau Blasco ist Verfasserin zahlreicher, vielbeachteter Publikationen über die Bedeutung der Telomere und Telomerase für das normale Altern der Zellen.



Normale Zellen haben eine vorbestimmte Lebenszeit. Nach einer endlichen Zahl von Zellteilungen sterben die Zellen. Krebszellen haben indes die Fähigkeit, sich immer weiter teilen zu können, und damit ihre normale Lebenszeit zu überdauern; die Krebszellen sind quasi unsterblich.

Spezielle Strukturen, welche die Chromosomen an ihren Enden abschliessen, sogenannte Telomere, stabilisieren das genetische Material und schützen die Chromosomen vor einem Abbau. Ein spezielles Enzym, die sogenannte Telomerase, ist dafür verantwortlich, dass die Telomere funktionell und intakt bleiben. Normale Zellen stellen die Produktion von Telomerase wenige Wochen nach der Geburt ein. Als Konsequenz davon gehen die Telomere langsam verloren. Das genetische Material verliert seinen Schutz und degeneriert langsam. Die davon betroffenen Zellen sterben. Dieser molekulare Prozess ist wahrscheinlich auch die Grundlage des normalen Alterns eines Organismus.

Frau Blasco hat entdeckt, dass sehr viele Krebszellen die Telomeraseaktivität wieder einschalten, und die Krebszellen somit vor dem natürlichen Zelltod geschützt werden. Das Ziel der Forschungsarbeit von Frau Blasco ist die Entwicklung eines Therapeutikums, welches einen selektiven Abbau der Telomeraseaktivität in Tumorzellen bewirkt. Damit würden auch Krebszellen wieder sterblich wie normale Körperzellen. Die Tumorzellen würden sterben und der Tumor aus dem Körper verschwinden.



Die Telomere sind als hell leuchtende Punkte an den Enden der Chromosomen erkennbar

Frau Blasco beschreibt ihre Forschungsarbeit wie folgt:

The role of telomerase and telomeres in cancer

Cancer and aging: to be or not to be immortal

A hallmark of cancer is that cancer cells are able to exceed their normal life span and to continue dividing indefinitely. In other words, while normal cells are mortal and die after a limited number of cell doublings, cancer cells have discovered how to be immortal. Immortality can be achieved through activation of telomerase, an enzyme that preserves the chromosome ends, or telomeres, from fading. Telomeres are essential for the stability of the genetic material since they protect the chromosome ends from degradation and from illegitimate rearrangements. Telomere exhaustion is an irreversible damage for the cells, and as a consequence of it they stop dividing or commit suicide.

Normal cells shut down telomerase just a few weeks after birth and it remains off for the rest of our life. One of the consequences of shutting down telomerase is that our telomeres are progressively lost during life and this is thought to be one of the molecular causes of the general collapse of the organism that is known as aging.

For a tumor to grow and invade other tissues, tumor cells have to go beyond their normal telomere reserve and limited life span, thus they need to activate telomerase. Indeed, aberrant activation of telomerase is the most common feature of cancer cells, and 95 % of all types of human cancers have very high amounts of telomerase compared to the surrounding normal tissue.

Telomerase and aging

Absence of telomerase limits the number of times that our cells can go on

dividing, something which could be at the basis of organismal aging. Our laboratory has generated a new mouse model to study this. In particular, we have generated mice that lack the telomerase gene and that suffer a faster rate of telomere attrition. These mice show premature aging pathologies and have a shorter life span, demonstrating that telomere exhaustion indeed can lead to aging of the organism. This has prompted scientists to view telomerase re-introduction and telomere refreshment as a putative gene therapy for age related diseases or premature aging syndromes. Our laboratory and others have proven that is possible to prevent premature aging pathologies produced by telomere shortening by “simply” re-introducing telomerase, thus opening new avenues to fight age-related pathologies.

The fact that normal adult tissues shut down telomerase after birth could be a way to suppress spontaneous tumor formation as we age, since in the absence of telomerase immortal growth is prevented. This indicates that telomerase re-activation for therapeutic purposes should be done in a very controlled way since it might otherwise facilitate tumors to grow at a higher frequency.

Telomerase and cancer

The telomerase-deficient mouse model has been of great utility to evaluate the consequences of telomerase inhibition and telomere shortening for tumor development. Our laboratory has shown that telomere shortening suppresses tumor formation in young mice that have been subjected to carcinogenic treatments, thus demonstrating that telomere maintenance is essential for tumor growth. This tumor suppressor effect of short telomeres in the absence of telomerase involves the activation of the p53 tumor suppressor protein, although it also can occur through p53-independent pathways.

It is currently accepted that p53 is activated by the presence of exhausted telomeres, suggesting that they are regarded as damaged DNA. This p53 activation triggers cell proliferation arrest and/or cell death, thus limiting tumor growth. It has been recently shown that p53 activation also occurs in premature aging pathologies in the telomerase deficient mice when telomeres get to a critically short length. As an example, 40 % of the telomerase-deficient mice die of acute heart failure, which is characterized by telomere exhaustion, increased apoptosis and p53 up-regulation in cardiac myocytes.

More recently, our laboratory has contributed to the novel finding that telomerase may also promote tumor growth and survival independently of its role in preventing telomere exhaustion. Again, we have used genetically engineered mice to demonstrate this. In particular, telomerase may promote both tumor formation and metastatic disease at stages when telomeres are still sufficiently long.

All together, these observations indicate that a putative pharmaceutical compound targeted to telomerase could be effective in tumor treatment through inhibition of the dual role of telomerase in cancer: (i) on one hand, it could inhibit the rescue of exhausted telomeres by telomerase, thus leading to cell death and cell proliferation arrest, and (ii) on the other hand, it would inhibit the role of telomerase in promoting tumorigenesis and metastatic disease even at tumor stages when telomeres are still sufficiently long. Moreover, a telomerase inhibitor is predicted to cooperate in killing tumor cells in combination with drugs that activate p53, as well as in combination with drugs or agents that induce double strand breaks in the genome, such as most of the chemotherapeutic drugs that are currently use in the clinic, or radiotherapy, respectively.

Finally, we hope that the different mouse models generated to study the role of telomerase in cancer will be useful to test the efficiency of the different therapies directed against telomerase.

Prof. Dr. Michael Hengartner

Prof. Hengartner studierte an der Université Laval in Québec (CAN) Biochemie und schloss sein Studium 1988 ab. 1990 war Herr Hengartner am "Department of Biology" des MIT, Cambridge, Massachusetts (USA), als Lehrassistent für "Undergraduate Genetics" beschäftigt und arbeitete dort als Lehrassistent für "Advanced Biochemistry". Zwischen 1994 und 1998 wirkte Prof. Hengartner als Lektor für "Cell Biology" an der Rockefeller University in New York City (USA). Im Februar 1994 erlangte Prof. Hengartner den Doktor-Titel in Biology am "Department of Biology" am MIT. Bereits während seiner Doktorarbeit leistete er bahnbrechende Arbeiten zur Kontrolle des

Zelltods beim Fadenwurm "C. elegans". Seit 1996 ist Prof. Hengartner zudem Direktor des "Undergraduate Research Program" an der Watson School of Biological Science. Seit 1991 ist er Inhaber der Ernst-Hadorn-Stiftungsprofessur am Institut für Molekularbiologie an der Universität Zürich.



Professor Hengartner beschreibt seine Forschungsarbeit wie folgt:

Molekular Untersuchungen des Zelltods beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*

Der Tod ist ein natürlicher Bestandteil des Lebens. Obwohl es uns manchmal schwerfällt, diese Tatsache zu akzeptieren, wissen wir nur allzu genau, wie wahr sie ist. Menschen, Tiere, Pflanzen, Individuen aller Spezies – mit nur wenigen Ausnahmen – werden irgendwann sterben. So muss es sein, heisst es im Volksmund, der Tod ist eine unabdingbare Voraussetzung für die geregelte Ordnung in der Natur. Mittlerweile hat es sich gezeigt, dass diese Notwendigkeit des Todes nicht

nur auf der Ebene der Organismen gilt, sondern dass sie ihre Gültigkeit auch für einzelne Zellen hat, aus denen ein Organismus, wie beispielsweise der menschliche Körper, zusammengesetzt ist. Zur Überraschung mancher haben Biologen herausgefunden, dass die Zellen Instruktionen besitzen, die zum Tod einer Zelle führen können. Bei diesem Zelltod handelt es sich in der Tat um eine Art Selbstmord, den die Zelle begeht. Da dieser Zelltod das Produkt der Aktivierung eines Selbstmordprogramms innerhalb einer Zelle ist, spricht man auch von programmiertem Zelltod.

Warum begehen Zellen Selbstmord? Zum einem ist der Zelltod wichtig bei der Entwicklung eines Organismus, wo er zum Aufbau der Endstruktur eines Körpers beiträgt, indem er überflüssige oder falsch entwickelte Zellen entfernt. Programmierter Zelltod wird aber auch zeitlebens vom Organismus verwendet, um Zellen zu eliminieren, die potentiell gefährlich werden könnten. Da die meisten Zellen eines Organismus ersetzbar sind, ist es sinnvoll, solche Zellen möglichst früh zu entfernen und gesunde Zellen an ihrer Stelle einzusetzen.

Ein eindrückliches Beispiel dafür findet bei der Eliminierung von Zellen, die Schäden an ihrer Erbinformation (DNS) erlitten haben, statt. Diese Schäden können spontan auftreten, oft sind sie jedoch das Ergebnis von Chemikalien wie Zigarettenrauch oder von physikalischen Einwirkungen wie UV-Strahlung. Solche Schäden können Veränderungen – Mutationen – ins Erbgut einführen. Diese Mutationen sind gefährlich für den Menschen, da mutierte Zellen relativ rasch zu Krebszellen entarten können. Glücklicherweise sind wir den DNS Schädigungen nicht völlig hilflos ausgesetzt. Unsere Zellen besitzen ein grosses und sehr effizientes Arsenal an Proteinen, die diese schädlichen Veränderungen der DNS erkennen und beheben können. Ist das Ausmass der

Schädigung jedoch zu gross, aktivieren die Zellen ihr Zelltodprogramm und begehen Selbstmord. Der grosse Vorteil für den Organismus liegt darin, dass normale Zellen einfach zu entfernen sind, während zu Krebszellen transformierte Zellen sehr schwierig aus dem Organismus zu eliminieren sind.

Wie weiss nun eine Zelle, dass ihre DNS beschädigt wurde, und wie kann sie das Ausmass dieser Schäden feststellen, um so zwischen Reparatur und Tod zu entscheiden? Genetische Untersuchungen bei einzelligen Hefenarten, wie der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*, haben gezeigt, dass Zellen mehrere Proteinsysteme enthalten, die verschiedene Arten von DNS Schäden erkennen können. Die Information über einen Defekt und wo er liegt, wird dann weitergeleitet, so dass die Reparaturmaschinen der Zelle zum Einsatz kommen können. Interessanterweise gibt es von vielen dieser Proteine, die in der Hefe für die Erkennung und Behebung von DNS Schäden zuständig sind, homologe Proteine im Menschen, die dieselbe Funktion haben. Das bedeutet, dass die Hefe und die Menschen ähnliche Mechanismen verwenden, um DNS Schäden zu bekämpfen. Durch Studien an der Hefe haben wir damit viel darüber gelernt, wie der Mensch sich vor Mutationen und vor Krebs schützt. Aber natürlich gibt es auch Unterschiede zwischen Mensch und Hefe. Zum Beispiel besitzt die einzellige Hefe kein Zelltodprogramm, weil es ein so einfacher Organismus ist. Wenn wir also anhand eines einfachen Systems verstehen wollen, wie DNS Schädigungen zum Zelltod führen, müssen wir anderswo suchen.

In unserem Forschungsteam haben wir uns gefragt, ob *Caenorhabditis elegans* – ein mikroskopisch kleiner Fadenwurm, der sehr häufig als Modellorganismus zur Erforschung von grundlegenden biologischen Fragestellungen verwendet wird – nicht etwa für diese Frage von Nutzen sein könnte. Wie die Hefe ist *C. elegans* viel einfacher als der Mensch: der Wurm hat nur etwa 1000 Zellen in seinem Körper, verglichen mit den Milliarden Zellen aus denen ein Mensch aufgebaut ist. Trotz diesen dramatischen Grössenunterschieden sind die fundamentalen zellulären Prozesse im Wurm aber sehr ähnlich zu denjenigen von Menschen: Wurm und Mensch sind viel ähnlicher als man von ihrem Aussehen her denken würde!

Dass *C. elegans* für die Zelltodforschung nützlich sein kann, wussten wir schon. In der Tat kam die erste Evidenz für die Existenz eines Selbstmordprogramms aus genetischen Untersuchungen an *C. elegans*. Diese Studien, die im Labor von Prof. Robert Horvitz am MIT gemacht wurden, waren besonders erfolgreich und haben wichtige Einblicke gegeben in den Prozess wie er auch in Menschen abläuft. Prof. Horvitz wurde denn auch für diese Arbeit im Jahr 2002 mit dem Nobelpreis gekrönt.

In meiner Forschungsgruppe haben wir in den letzten Jahren beweisen können, dass DNS Schäden den Zelltod von Keimbahnzellen in *C. elegans* induzieren kann. Dabei haben wir bestätigen können, dass viele der Proteine, die vorher in der Hefe als Be-



Caenorhabditis elegans, der Fadenwurm, der für die Erforschung des natürlichen Zelltodes Verwendung findet (Länge ca. 1 mm)

kämpfer von DNS Schäden identifiziert worden waren, auch beim Wurm diese Funktion ausüben. Noch wichtiger war es für uns zu bestätigen, dass Proteine die beim Menschen den Zelltod induzieren auch beim Wurm dieselbe Funktion ausüben.

Beispielsweise beauftragt die menschliche Zelle bei schwerwiegenden DNS-Schäden das *p53* Gen zur Induktion des Selbstmordprogramms. *C. elegans* besitzt ebenfalls ein *p53* Gen, welches unentbehrlich ist für den durch DNS Schaden-induzierten Zelltod beim Wurm. Unsere jetzige Arbeit liegt darin, zusätzliche Gene zu identifizieren, die in *C. elegans* bei diesem Prozess beteiligt sind. Erwartungsgemäss werden auch diese neuidentifizierten Gene Homologe im Menschen haben, welche wie das *p53* Gen wichtig sind für die Bekämpfung von Krebsentwicklung.

Es ist nicht verwunderlich, dass so fundamentale Prozesse wie DNS Reparatur und programmierter Zelltod in so verschiedenen Organismen wie Wurm und Mensch auf die gleiche Art und Weise funktionieren. Beide Programme haben sich wahrscheinlich sehr früh in der Geschichte der Erde entwickelt und haben sich als so nützlich erwiesen, dass sie ohne grosse Modifikationen bis heute erhalten blieben.

Die Kombination der Forschungsarbeiten aus dem Gebiet der Krebsforschung und der Grundlagenforschung an *C. elegans* erhellen langsam den Ablauf und die Bedeutung des programmierten Zelltods nach DNS Beschädigung, aber viele Fragen sind noch offen. Während die Forscher die Gene identifizieren, die nach DNS Beschädigung zum Zelltod führen, und beginnen ihre Funktion zu verstehen, können sie auch Fragen angehen, welche die Gesundheit betreffen. Zum Beispiel: wie können Zelltod-Gene helfen, Krebsentstehung zu vermeiden? Könnten diese Gene dazu beitragen, schon gebildete Krebszellen aus dem Körper zu entfernen? Das Netz kann noch breiter geworfen werden: nicht nur die Entstehung von Krebs wird beeinflusst durch DNS Beschädigungen und durch Zelltod. Könnten Mutationen in Zelltod-Genen verantwortlich sein für die graduelle Degeneration von Nervenzellen in neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimers? Ist der programmierte Zelltod verantwortlich für den weitläufigen Zelltod nach einem Herzinfarkt? Schlussendlich, wie kann das Wissen aus der Forschung am programmierten Zelltod verwendet werden, um Krankheiten zu heilen und unsere Lebensqualität zu erhöhen?

Sowie das Verständnis der Wissenschaftler über den programmierten Zelltod wächst, gibt seine makabre Anziehungskraft den Blick frei für seine essentielle Rolle in unserem

Leben. Im Gesamtbild des ganzen Organismus macht der Selbstmord der Zellen durchaus Sinn. Ja, der Tod ist in der Tat ein natürlicher Bestandteil des Lebens.