

Schöne Biologie

# Die Menge macht's



■ Wer weiß, wer Paracelsus war, der kennt auch dessen berühmten Spruch: „All Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist.“

Ob nun Gift oder was auch immer: Was der Arzt und Naturforscher damals meinte, war, dass es von der Konzentration abhängt, ob (und wie) ein Stoff wirkt oder nicht. Eine schlichte Weisheit, die man offenbar manch ausgewachsenem Forscher auch heute noch hinter die Ohren schreiben müsste.

Ein besonders peinliches Beispiel für die sträfliche Missachtung dieses quantitativen Aspekts biomedizinischer Forschung leistete sich im Jahre 1997 ausgerechnet *Nature*, die Mutter aller wissenschaftlichen Edelblätter. Dessen Editoren meinten damals, sie hätten ein Manuskript erhalten, das die biochemischen und zellbiologischen Mechanismen erklärte, wie grüner Tee vor Tumorbildung schützt.

Grüner Tee, aufgebüht aus den Blättern von *Camellia sinensis*, enthält eine Vielzahl stark antioxidanter Polyphenole, vor allem Catechine. Unter diesen wiederum ist Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) das häufigste; bis zu 40 Prozent des gesamten Polyphenolgehalts können EGCG-Moleküle sein.

Nachdem einige Studien andeuteten, dass regelmäßiges Grüntee-Schlürfen womöglich das Risiko zur Bildung bestimmter Tumoren minderte, war EGCG natürlich schnell unter Verdacht. Und tatsächlich präsentierte *Nature* in dem erwähnten Heft Kurven, nach denen EGCG das Enzym Urokinase blockiert (Bd. 387, S. 561). Dieses wird in menschlichen Tumoren häufig überexprimiert und bereitet durch seine proteolytische Aktivität die Invasion von Krebszellen in gesundes Gewebe vor.

Bereits zuvor hatte man mit synthetischen Urokinase-Inhibitoren Mäusetumoren zum Schmelzen gebracht. Und da deren wirksame Dosis bis zu siebenmal niedriger lag als der EGCG-Wert einer Tasse grünen Tees, postulierten die Autoren natürlich, dass dieser ebenfalls das Tumorstadium über eine Blockade der Urokinase-Aktivität unterbindet.

Wichtig ist jedoch nicht, wieviel man oben reinschüttet, sondern vielmehr, wieviel tatsächlich beim Tumor ankommt. Und hierzu musste *Nature* dann einige Monate später einen ziemlich peinlichen Brief abdrucken. Darin verwies der Autor auf eine ganze Handvoll bereits veröffentlichter Studien, nach denen die EGCG-Konzentration im Blut selbst nach acht Tassen Grüntee immer noch submikromolar war (*Nature* 389, S. 134). Nach der neu publizierten Hemmkurve blockierte EGCG die Urokinase jedoch erst ab millimolaren Konzentrationen. Wie viele Tassen grünen Tee demnach jemand hintereinander weg trinken muss, damit überhaupt wirksame EGCG-Konzentrationen bei potenziellen Tumoren ankommen, kann jetzt jeder selbst ausrechnen.

Doch nicht nur bei den Effekten von Nahrungsmittelbestandteilen wird über der reinen Identifizierung hin und wieder der quantitative Aspekt vergessen. Ein schönes Beispiel veröffentlichten unlängst US-Forscher über die Bindung von sechs Transkriptionsfaktoren an *Drosophila*-DNA. In deren Microarray-Studien banden diese reproduzierbar an mehrere tausend über das gesamte Genom verteilte Stellen (*PLoS Biology* 6, e27). Natürlich konnten die sechs Faktoren unmöglich derart viele Zielgene regulieren. Erst als die Autoren die „Festigkeit“ der Bindung miteinbezogen, trennte sich die Spreu vom Weizen. Das Ende vom Lied: Wirklich *fest* banden die sechs Faktoren nur an etwa vierzig Zielsequenzen – und dies auch tatsächlich *funktionell*. Die übrige Masse an „Low Level“-Bindung war zwar reproduzierbar, aber ohne jegliche Funktion *in vivo*.

Die Autoren zeigten sich daher durchaus überrascht, dass bis dahin so gut wie alle Vorgängerstudien „diese quantitative Information ignoriert haben“. Stattdessen hätten diese nicht zwischen verschiedenen Stärken von DNA-Bindung diskriminiert, sondern schlichtweg jegliche Bindestellen zu funktionellen Targets erklärt.

Paracelsus wäre das vermutlich nicht passiert. RALF NEUMANN