

Alles klar! Oder?



■ Manchmal scheinen die Folgerungen aus gewissen Ergebnissen derart klar, dass man meint, gar keine Experimente mehr machen zu müssen. Bis irgendjemand sie eben doch macht...

Ein Beispiel unter vielen: das RNA-Editing. Es war Dogma, dass Gene absolut zuverlässig funktionieren müssen. Lange kam daher keiner auf die Idee, dass auf dem Weg vom Gen zum Protein tatsächlich Nukleotide in der mRNA ausgetauscht werden könnten. Wo käme man denn hin, wenn Sequenzen, die über Jahrtausende lange Selektion optimiert wurden, nach dem Ablesen auch nur punktuell geändert würden. Chaos in der Zelle!

Entsprechende experimentelle Hinweise wurden daher lange und lapidar als Klonier- oder Sequenzierfehler abgetan. Bis eine Handvoll Forscher getreu dem Motto „So viele Fehler können wir doch gar nicht machen“ immer misstrauischer wurde – und genauer nachschaute (siehe auch S. 54-55). Der Lohn des Misstrauens: die Entdeckung eines durchaus verbreiteten molekularbiologischen Phänomens – des RNA-Editings.

Immer wieder gebiert die Forschung ähnliche Beispiele, wie man Überraschendes und Unvermutetes in vermeintlich klaren Gewässern findet, wenn man nur genauer hineinschaut. Auch die Entdeckung der kleinen regulativen RNAs gehört dazu. Wer weiß, wieviele Forscher zuvor die „kleinen“ Banden in ihren RNA-Gelen als unspezifische Abbauprodukte ignoriert hatten? Sicher ziemlich viele.

Eine weitere „Überraschung“ nach dem gleichen Muster kommt gerade aus der Krebsforschung – Thema: Apoptose als Mechanismus gegen Tumorbildung.

Mittendrin fungiert bekanntlich als oberster Sicherheitswächter der Zelle der Transkriptionsfaktor p53. Oftmals als „Wächter des Genoms“ bezeichnet, bemerkt dieser in aller Regel früh, wenn die Zelle unter Stress gerät – vor allem als Folge von DNA-Schäden. Und legt dann richtig los: er stoppt den Zellzyklus und kurbelt den DNA-Reparaturapparat an. Wenn das alles

jedoch nicht mehr hilft, lässt p53 als „Ultima Ratio“ das Protein PUMA von der Leine, welches quasi als „Todesbote“ die Zelle in den programmierten Selbstmord stürzt.

Dies geschieht auch und vor allem mit angehenden Krebszellen. Durchaus mit Sinn, denn auf diese Weise verschwinden sie, bevor sie richtig böse werden. Nicht umsonst ist in über der Hälfte aller ausgewachsenen Tumorzellen, in denen der Selbstmord-Schutz folglich nicht funktioniert hat, p53 mutiert.

Ohne Selbstmord-Programm also leichtere Zellentartung und mehr Tumorbildung. Allen schien daher klar, dass dies auch ohne den p53-Helfer PUMA so sein müsse. Brauchte man eigentlich gar keine Experimente mehr machen.

Zwei Gruppen in Innsbruck und Melbourne machten sie dennoch – und beobachten das genaue Gegenteil: PUMA-lose Mäuse bildeten nach wiederholter DNA-schädigender Bestrahlung *weniger* Lymphome als ihre Artgenossen mit intaktem Selbstmord-Programm (*Genes & Dev.* 24, S. 1602 und 1608).

Des unerwarteten Rätsels Lösung scheinen „überarbeitete“ Knochenmarks-Stammzellen zu sein. Denn in der Regel löscht das p53-PUMA-System über 80 Prozent der reifen Blutzellen aus. Was für die Stammzellen Stress pur bedeutete. Gerade noch die heftigen Bestrahlungen überstanden, mussten sie sich sofort in Höllentempo teilen und differenzieren, um die „Blut-Vorrat“ möglichst schnell wieder aufzufüllen. Zu viel Tempo für echte Qualität, so stellte sich heraus. Mutationen und daraus resultierende Lymphome waren die Folge der Hochgeschwindigkeits-Teilungen.

Die Stammzellen der PUMA-losen Mäuse hatten den Stress nicht, da die Blutzellen die Bestrahlungsattacken überlebten. Eliminierten die Forscher indes deren Blutzellen mit Glukokortikoiden, gerieten auch deren Stammzellen in Stress – und die Lymphome nahmen zu. Apoptose kann unter gewissen Umständen also auch Krebs begünstigen.

Zum Glück haben ein paar Leute doch *genauer* nachgeschaut. RALF NEUMANN