

Simone Fulda - Zelltod zum Nutzen des Patienten

Schon früh wollte die heute 40jährige Simone Fulda den Dingen auf den Grund gehen. Aus ihrer Leidenschaft hat die zierliche gebürtige Kölnerin längst einen Beruf gemacht. An der Universität Ulm wurde die Medizinerin 2007 auf eine Professur für Pädiatrische Forschung berufen. An der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Uniklinikums versucht sie die Zusammenhänge von Apoptose und Krebs aufzudecken und daraus neue Wege zur Behandlung zu entwickeln.

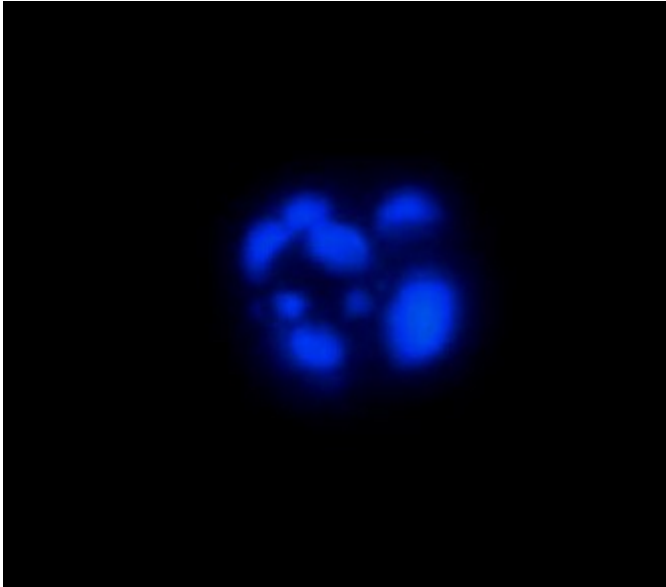


Prof. Dr. Simone Fulda (Foto: UK Ulm)

Bereits während des großenteils im Ausland verbrachten Studiums richtete Fulda ihr Augenmerk auf die Krebsforschung; mit ihrem Spezialgebiet Apoptose kam sie in Sommerakademien und in der Harvard Medical School in Kontakt. In dieser Zeit, zu Beginn der 90er Jahre, entdeckte die internationale Forschergemeinde gerade dieses zelluläre Selbstmordprogramm für sich. Dessen grundlegende Bedeutung wurde zusehends in Verbindung mit Krankheiten gebracht. Es gilt

inzwischen als eines der dynamischsten Gebiete, das täglich mehr als 50 Arbeiten hervorbringt (Cell death and Differentiation 15, 1087-1088 (doi:10.1038/cdd.2008.35). In dieses große „Meer des Unbekannten“ tauchte Simone Fulda ein. Es verhiß mehr Spannung und Herausforderung als – um im von ihr gewählten Bild zu bleiben – leergefischte Forschungsgründe.

Was passiert, wenn zu wenige Zellen absterben?



Programmierter Suizid einer Zelle (Foto: Fulda, UK Ulm)

Immer mehr zeichnete sich ab, dass dieser programmierte Zelltod für die Krebsforschung immense Bedeutung hatte. Krebs, erläutert Simone Fulda, entsteht nicht nur durch ein Übermaß an Proliferation, sondern auch, weil zu wenig Zellen absterben. Gerade der Aspekt der fehlenden Apoptose faszinierte die junge Forscherin in ihren Anfängen. Im Nachhinein fühlt sie sich bestätigt in der Wahl dieses Forschungsgebietes.

Das aus dem Griechischen abgeleitete Wort Apoptose bedeutet so viel wie „herabfallende Blätter“, bezeichnet das natürliche Absterben der Blätter im Herbst. Dieses in Mehrzellern angelegte Programm ist evolutionär hochkonserviert und läuft ab, ohne dass es von außen angestoßen werden muss, erklärt die Forscherin. Es funktioniert im Fadenwurm genauso wie im Menschen, läuft auf ähnlichen Signalwegen ab.

Gestörtes Gleichgewicht von Wachstum und Tod

Im Körper eines durchschnittlichen Erwachsenen sterben auf diese Weise 50 bis 70 Milliarden Zellen Tag für Tag ab. Störungen dieses Gleichgewichts von Wachstum und Zelltod führen zu Tumoren, neurodegenerativen Erkrankungen, Diabetes mellitus oder HIV. Immer mehr Krankheiten lassen sich durch Defekte in diesem zellulären Selbstmordprogramm in ihrer Entstehung und Ausprägung erklären.

Welche Moleküle werfen die biochemische Maschinerie an?

Die Apoptose muss man sich nach Fuldas Worten wie eine komplexe Signalmaschinerie vorstellen, an der sehr viele Moleküle beteiligt sind. Wie viele Biomoleküle dieses Programm ablaufen lassen, wie

viele davon entdeckt bzw. noch nicht entdeckt sind, lasse sich schwer abschätzen. Simone Fulda bemüht hier zur Vorstellung des komplexen Ablaufs die Hilfskonstruktion einer Maschine mit sehr vielen wichtigen und weniger wichtigen Einzelteilen. Fuldas und die ihrer Kollegen Aufgabe besteht darin, die „Keyplayer“, die Knotenpunkte aufzuspüren, die wichtigen Moleküle, welche die biochemische Maschinerie zum Laufen bringen.

Besseres Verständnis wichtig für die Medizin

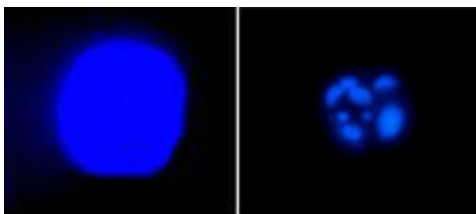
Wären die Regulatoren der Apoptose bekannt, hätte die Medizin ein „unglaubliches Potenzial für neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen zur Hand“, beschreibt Fulda die Bedeutung der Apoptose-Forschung. Dann wüsste man, warum die Krebszellen zum Beispiel nicht mehr absterben und dann ließen sich diese Defekte im Programm gezielt durch Inhibitoren oder Aktivatoren beheben und die entarteten Zellen in den Selbstmord treiben. Von diesen Erkenntnissen würde nicht nur die Krebsforschung profitieren. Da die Apoptose ein grundlegender Vorgang im Organismus ist, hätte deren besseres Verständnis Auswirkungen auf viele Bereiche der Medizin, umreißt die Ulmer Forscherin die Wichtigkeit dieses Feldes.

Blockiertes Programm wieder starten

Fuldas Arbeitsgruppe „Apoptose und Tumorthherapie“ versucht zu verstehen, wie diese Apoptose-Programme in Krebszellen gestört sind, welche Störungen vorliegen und welche Mechanismen dazu führen, dass Krebszellen eine Resistenz gegen Apoptose-Signale aufbauen. Daraus versucht Fulda Ansätze zu entwickeln, um die Apoptose wieder auszulösen: auf direktem Wege oder indem sie diese für herkömmliche Therapieansätze sensitiviert, die Chemotherapie oder Bestrahlung so gestaltet, dass diese in Krebszellen die blockierte Apoptose aktivieren.

Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass es in Krebszellen viele Defekte gibt, die dazu führen, dass dieses zelleigene Schutzprogramm ausgeschaltet ist. Also müsse man die Apoptose-Programme auf verschiedenen Wegen aktivieren, in die Signalwege auf verschiedenen Ebenen eingreifen. Damit erhöht sich nach Fuldas Worten die Wahrscheinlichkeit, die Resistenz aufzuheben.

Fuldas Nachweis setzt Pharma-Entwicklung in Gang

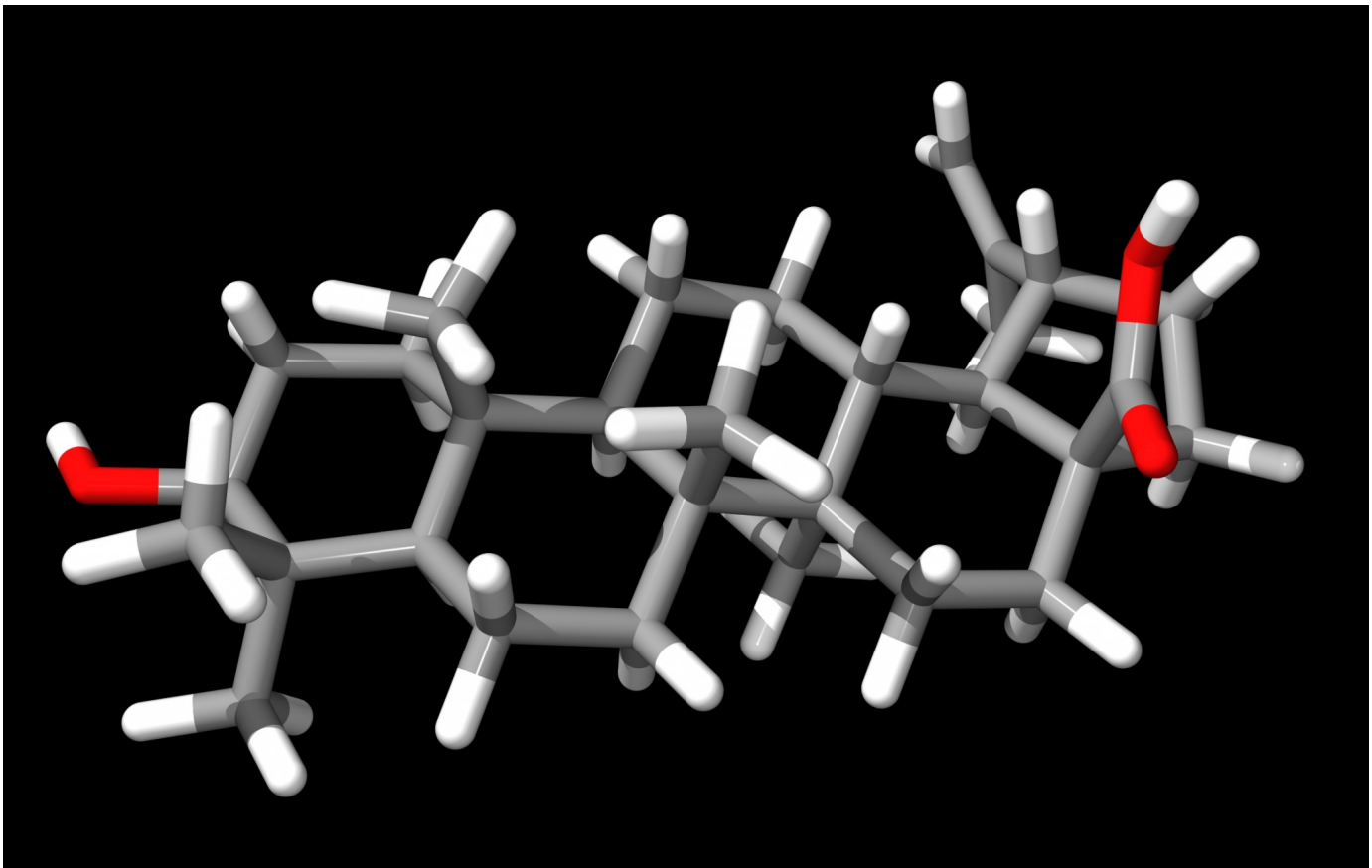


Intakte Zelle (links) und Zelle, bei der das Apoptose-Programm die Auflösung ihrer Bestandteile in Gang gesetzt hat. (Fotos: Fulda, UK Ulm)

Die vielfach preisgekrönte Ulmer Forscherin selbst hat „entscheidende Beiträge zur Apoptose-Forschung bei Krebszellen geliefert“, heißt es zum Beispiel in der Begründung zum ihr verliehenen renommierten Johann-Georg-Zimmermann-Forschungspreis 2007/08. Vor sechs Jahren gelang ihr erstmals im Tiermodell der Nachweis, dass sich so genannte SMAC (second mitochondria-derived activator of caspases)-Agonisten einsetzen lassen, um Tumorzellen für Apoptose zu sensitivieren. Die in Nature Medicine (doi:10.1038/nm735) veröffentlichte Arbeit belegte, dass sich dieser Ansatz in der experimentellen Tumorthherapie einsetzen lässt. Dieses Konzept hat Simone Fulda mit vergleichbaren

Ansätzen und anderen Substanzen untermauert und damit die Grundlage geschaffen, auf der inzwischen viele Pharma-Unternehmen SMAC-Agonisten entwickeln. 2007 ist nach Fuldas Worten die erste klinische Studie (Phase I) gestartet worden.

Ein Naturstoff soll bösartige Hirntumoren therapieren



Mit Derivaten der Betulinsäure (hier das Modell) soll ein Medikament gegen maligne Hirntumoren entwickelt werden. (Foto: Fulda, UK Ulm)

Auf der Suche nach neuen Mitteln gegen den Krebs entdeckte Simone Fulda den Naturstoff Betulinsäure als mögliches Krebsmedikament gegen bösartige Hirntumore. Dieser Naturstoff, der aus der Rinde von Birken stammt, löst auf neuroektodermalen und anderen Tumorzellen Apoptose aus. Fulda beschrieb als erste, wie dieser Mechanismus in diesen Zellen ausgelöst wird. Zusammen mit einem Team mit Guido Kroemer vom Krebsforschungsinstitut Gustave Roussy in Villejuif bei Paris entwickelt Fuldas Arbeitsgruppe Derivate mit größerer Anti-Tumorwirksamkeit. Mittlerweile fördert das Bundesforschungsministerium das von Fulda koordinierte Verbundprojekt, das das Betulinsäurederivat BA10 als neues Krebsmittel in eine erste klinische Anwendung bei bösartigen Hirntumoren überführen will.

Auch die Industrie sitzt mittlerweile im Boot

Fuldas Arbeitsgruppe ist in verschiedene regionale, bundesweite und internationale Forschungsnetzwerke eingebunden. Im von Fulda koordinierten EU-geförderten „Marie Curie Research Training Network "ApopTrain"“ arbeiten 15 Partner aus neun europäischen Ländern zusammen, um ein Programm für strukturiertes Training, Wissenstransfer und berufliche Förderung in der Zelltod-Forschung anzubieten. Das Netzwerk zielt auf die Erforschung molekularer Mechanismen des Zelltods, um bessere Krebstherapien zu entwickeln. Dass mittlerweile öffentliche

Geldgeber die Einbindung der Industrie wie in diesem EU-Projekt fördern, begrüßt Fulda angesichts der begrenzten Mittel universitärer Forschung. Die Überführung (Translation) der Erkenntnisse in die Klinik sei nur zusammen mit der finanzkräftigen Pharma-Industrie möglich.

Forschung ohne zeitliche Beschränkung

Dass ihre Forschung keine zeitlichen Grenzen kennt, gesteht Fulda freimütig ein. Das sei nur zu leisten, „wenn es Spaß macht“. Die Forscherin, die sich 2001 mit „Apoptosemechanismen bei zytotoxischer Therapie“ habilitierte, begeistert sich für den translationalen Aspekt ihrer Arbeit, die sie an der Schnittstelle von Grundlagenforschung und ihrer klinischen Anwendung sieht. „Wir sind an dem unheimlich interessanten Punkt angelangt, wo dieses Wissen der letzten Jahre transferiert werden kann, in die klinische Anwendung hinein“.

Noch weiß die Forschung nach Fuldas Worten zu wenig, ob der Transfer vom tierischen Organismus auf den des Menschen funktioniert. Dass dieser Transfer vom Labor bis ans Krankenbett jetzt beschleunigt wird, ist für die Forscherin „absolut spannend“. Um die „wirklich großen Fragen beantworten zu können“, sucht Simone Fulda die Zusammenarbeit mit Forschern aus allen Winkeln der Welt.

Walter Pytlik - 18.06.08

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Fachbeitrag

23.05.2008

BioRegionUlm

 [mehr Info](#)