

# onc-Gene: Die Ursache der Krebsentstehung

## Krebsforschung im Institut für Medizinische Virologie / Von Heinz Bauer

Die experimentelle Grundlagenforschung über die Krebsentstehung hat in den letzten fünf Jahren weltweit eine explosionsartige Entwicklung erlebt. Der jahrzehntelange Streit zwischen Krebsforschern der verschiedenen Disziplinen, ob die grundlegenden Ursachen für die verschiedenen Krebsformen des Menschen vorwiegend auf chemische Karzinogene, auf Strahlen oder auf Virusinfektionen zurückzuführen sind, ist für viele Wissenschaftler — vor allem für Virologen — seit Jahren beendet. Dieser Streit wird aber von manchen wohl erst jetzt zu Grabe getragen, nachdem zelluläre Tumorgene auch beim Menschen identifiziert wurden, die wohl den Schlüssel zu diesen bisher unzugänglichen Problemen darstellen. Diese als revolutionär anzusehenden Entdeckungen gehen auf virologische Erkenntnisse der letzten 15 Jahre zurück, deren Möglichkeiten aber erst innerhalb der vergangenen drei Jahre durch gentechnologische Methoden ausgeschöpft wurden.

Die erste wichtige Erkenntnis besagte, daß RNA-Tumoviren Gene enthalten, *onc*-Gene genannt, welche alleine und ausschließlich dafür verantwortlich sind, daß solche Viren im Tier Krebs erzeugen bzw. im Reagenzglas normale Zellen so verändern (transformieren), daß sie als Krebszellen angesehen werden können.

Die zweite wichtige Erkenntnis wurde erst in den letzten fünf Jahren gewonnen. Sie besagt, daß es eine Reihe voneinander verschiedener *onc*-Gene gibt (zur Zeit sind etwa 15 bekannt), die unterschiedliche biologische Eigenschaften haben. Das bedeutet, daß z. B. ein Sarkom-induzierendes Virus ein anderes *onc*-Gen (*src*) enthält als ein Leukämie induzierendes Virus, dessen oncogene Fähigkeit auf dem *erb*-Gen beruht. Von entscheidender Bedeutung für die Grundlagenforschung, aber auch für die Humanmedizin, war die Entdeckung, daß diese *onc*-Gene nicht ausschließlich Bestandteil der Erbmasse (des Genoms) von RNS-Tumoviren sind, sondern, daß jede einzelne Körperzelle eines gesunden tierischen oder menschlichen Organismus Gene enthält, die diesen viralen *onc*-Genen entsprechen, und die deshalb zelluläre *onc*-

Gene genannt werden (*c-onc*). Schließlich ist es im vergangenen Jahr amerikanischen Gruppen gelungen, aus menschlichen Tumorzellen *c-onc*-Gene zu isolieren, die in der Lage waren, tierische Zellen im Reagenzglas zu transformieren, und von denen man deshalb annehmen kann, daß sie auch beim Menschen Krebs erzeugen.

Es ist nicht Aufgabe dieses Artikels, diese und andere damit im Zusammenhang stehenden wissenschaftlichen Entdeckungen näher zu diskutieren, sondern einen Eindruck — zumindest ausschnittsweise — davon zu vermitteln, wo die Gießener Tumovirologie in dieser revolutionären Phase der Krebsforschung einzuordnen ist.

Es sind in dieser Hinsicht im wesentlichen drei Fragenkomplexe, mit denen wir uns beschäftigen:

1. Wieviele zelluläre Tumorgene gibt es?
2. Welche zellulären Veränderungen bewirkt ein transformierendes Protein (das Produkt eines *onc*-Gens also), damit eine normale Zelle zur Krebszelle umgewandelt wird?
3. Sind die Tumorgene in normalen menschlichen und tierischen Zellen mit

den viralen Tumorgenen identisch, und welche Funktion haben sie unter natürlichen Bedingungen?

### Auf der Suche nach unbekanntem *onc*-Genen

Die Entdeckung, daß Gene, die den *onc*-Genen von RNA-Tumoviren entsprechen, zum normalen Bestandteil der menschlichen Erbmasse gehören, insbesondere aber der Nachweis amerikanischer Gruppen, daß man aus menschlichem Tumorgewebe *onc*-Gene isolieren kann, die in der Lage sind, tierische Zellen im Reagenzglas zu transformieren, läßt vermuten, daß man dem letzten Glied in der Ursachenkette für die Krebsentstehung auf die Spur gekommen ist. Andererseits stellt sich die Frage, wieviel derartiger *onc*-Gene es gibt. Sind es die 15, die bisher publiziert wurden, oder gibt es noch weitere 15 oder gar 100 derartiger Gene, die wir bisher noch nicht kennen?

Dieser Frage haben sich einige Wissenschaftler unserer Arbeitsgruppe angenommen, indem sie sich zur Aufgabe machten, aus natürlich entstehenden tierischen Tumoren neue Viren zu isolieren und durch Analyse von deren Erbmasse eventuell neue *onc*-Gene zu finden. Für derartige Untersuchungen boten sich Katzen an, da Leukämien und solide Tumoren bei Hauskatzen relativ häufig auftreten.

Im Verlauf der letzten zwei Jahre wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Gordon H. Theilen, USA, insgesamt 3 *onc*-gen-haltige Viren aus Sarkomen von Hauskatzen isoliert, die bei uns näher untersucht wurden. Während zwei der *onc*-Gene mit bekannten *onc*-Genen von Katzensarkomviren iden-

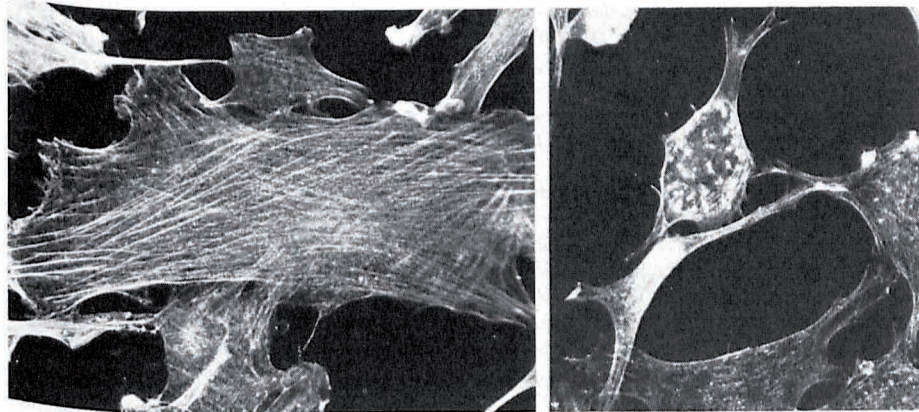


Bild 1: Immunfluoreszenzoptischer Nachweis der actinhaltigen Mikrofibrillen in Fibroblasten. Links eine normale Zelle mit dem intakten Fasengerüst. Rechts mehrere Zellen nach Transformation durch RSV, die durch Zusammenbruch des Zellgerüsts abgerundet sind; der Mikrofibrillenbaustein Actin ist hier nur noch punktförmig nachweisbar. (Vergr.: 600-fach.)

### Wissenschaftliche Zusammenarbeit

Folgende Wissenschaftler aus dem Institut für Med. Virologie waren an den hier vorgestellten Ergebnissen maßgeblich beteiligt: Dr. Angelika Barnekow, Dr. C. Bruce Boschek, Dr. Franz Ferdinand, Prof. Robert R. Friis, Dr. Teruko Tamura, Dr. Andrew Ziemiecki.

Einzelne Projekte wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Helga Rübnsamen, jetzt Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt/M., Professor Hartmut Glossmann und Dr. Peter Presek, Rud.-Buchheim-Institut für Pharmakologie, PD Dr. Erich Eigenbrodt, Biochemisches Institut des Fachbereichs Veterinär-Medizin, Professor Fritz Anders und Dr. Manfred Scharl, Genetisches Institut des Fachbereichs Biologie und mit Dr. Christian Birr, Max-Planck-Institut für Med. Forschung, Heidelberg, durchgeführt.



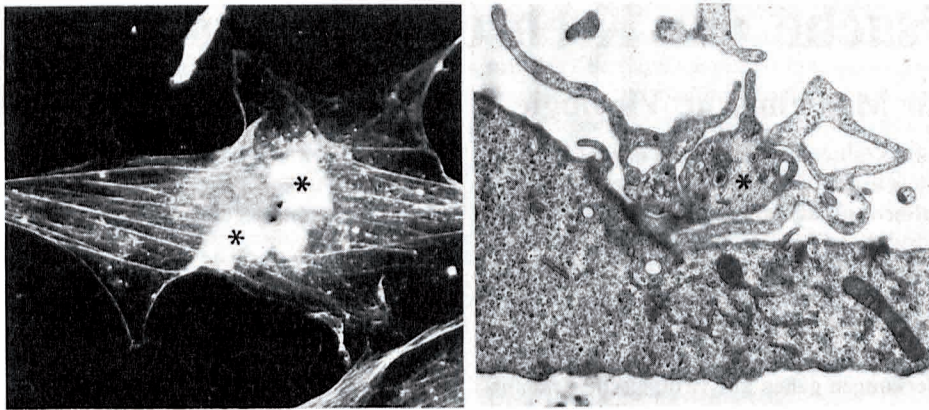


Bild 2: Rüschenartige Ausstülpungen (Sterne) auf der Oberfläche von RSV-transformierten Zellen. Rechts: elektronenmikroskopische Aufnahme eines Dünnschnitts: Links: Immunfluoreszenzoptischer Nachweis von Zellgerüstbestandteilen in den Rüschen. (Vergr.: links: 600-fach; rechts: 7500-fach.)

tisch zu sein scheinen, handelt es sich bei einem dritten, welches in dem „Davis-1-FeSV“ genannten Virus enthalten ist, um ein neues bisher unbekanntes *onc*-Gen. Dies zeigte sich durch Vergleich der Nukleinsäure dieses *onc*-Gens mit den Nukleinsäuren der bekannten *onc*-Genen verschiedenen Ursprungs. Interessanterweise enthält auch dieses neue *onc*-Gen, ähnlich wie das im nächsten Kapitel beschriebene *src*-Gen, eine Phosphokinase-Aktivität, ebenfalls mit der ungewöhnlichen Spezifität, die Aminosäure Tyrosin zu phosphorylieren. Untersuchungen über die Bedeutung dieses Gens beim Menschen sind im Gange. Die Untersuchungen zeigen, daß Anstrengungen in dieser Richtung fortgeführt werden müssen, vielleicht auch in anderen Tierspezies, um möglichst bald die Palette der existierenden *onc*-Gene zu vervollständigen.

#### Über den Wirkungsmechanismus eines krebszerzeugenden Proteins

Die Kenntnis der Krebs auslösenden Gene ermöglicht nicht zuletzt, durch genaueres Studium der Funktion dieser *onc*-Gene bzw. ihrer Proteinprodukte jene biochemischen Vorgänge zu studieren, die dem krebsspezifischen Verhalten einer Zelle zugrunde liegen. Hieran knüpft sich zweifellos auch die Hoffnung, daß es eines Tages gelingen wird, gezielt in den Stoffwechsel einer Krebszelle eingreifen zu können. Wir benutzen als Modell für derartige Untersuchungen das *src*-Gen des Rous-Sarkom-Virus (RSV) (Bild 4). Dieses nach seinem Entdecker benannte Virus, das er vor mehr als 70 Jahren aus einem Huhn isoliert hat, ist in der Lage, binnen weniger Tage im Tier ein Fibrosarkom (solider Bindegewebstumour) zu erzeugen, oder aber Zellen im Reagenzglas innerhalb von weniger als 24 Stunden zu transformieren, d. h. so zu verändern, daß sie aufgrund ihres Wachstums

und Stoffwechselverhaltens als Tumorzellen angesehen werden. Dieser tumorerzeugende oder transformierende Effekt wird durch ein einziges Gen bewirkt, das *src*-Gen. Es ist neben 3 weiteren Genen, die die Erbinformation für die Virusstruktur enthalten, Bestandteil des Virusgenoms, einer Ribonukleinsäure. Demnach ist ein einziges Virusteilchen in der Lage, einen Tumor zu erzeugen.

1977 machte Erikson, USA, die wichtige Entdeckung, daß das *src*-Gen die genetische Information für ein Phosphoprotein (pp) vom Molekulargewicht 60,000 hat, heute pp60<sup>src</sup> genannt. Damit war im Fall des RSV dasjenige Protein identifiziert, welches die Zelltransformation bewirkt; es mußte jetzt „nur“ noch gezeigt werden, wie es dies bewerkstelligt. Bei der Beschäftigung mit dieser Frage kommt zustatten, daß pp60<sup>src</sup> mit einer Enzymaktivität asso-

ziiert ist, nämlich mit einer Phosphokinase, von der unsere eigene und zwei amerikanische Gruppen bald zeigen konnten, daß sie essentieller Bestandteil von pp60<sup>src</sup> ist. Da Hemmung und Aktivierung vieler zellulärer Enzyme von ihrem Phosphorylierungsgrad und damit von der Aktivität phosphorylierender Enzyme (Phosphokinase) abhängt, kann man annehmen, daß die pp60<sup>src</sup>-Kinase eine wichtige Rolle für die Zelltransformation spielt. Es stellt sich also die Aufgabe nach der Suche von zellulären Proteinen, die durch pp60<sup>src</sup> phosphoryliert werden und dadurch Vorgänge beeinflussen, die zur vermehrten Zellteilung führen, was ja das wesentliche Merkmal der Krebszelle ist.

Die Suche nach solchen phosphorylierten Proteinen unter den etwa 10 000 Hauptproteinen einer Zelle wird dadurch erleichtert, daß die pp60<sup>src</sup>-Kinase im Unterschied zu allen bis dato bekannten Phosphokinase nicht die Aminosäuren Serin oder Threonin phosphoryliert, sondern Tyrosin, so daß man gezielt nach tyrosinphosphorylierten Proteinen suchen kann. Hinzu kommt, daß weniger als 1% aller zellulären Phosphoproteine in Tyrosin phosphoryliert sind. Das macht diese Aufgabe ein wenig, aber nicht sehr viel leichter als die Suche nach der berühmten „Stecknadel im Heuhaufen“. Es zeigte sich nämlich bald, daß eine ganze Reihe zellulärer Proteine in RSV-transformierten Zellen in Tyrosin phosphoryliert werden, überwiegend Proteine, die vorher als solche und in ihrer Funktion weitgehend unbekannt waren. Bei unseren Untersuchungen über die Funktion von pp60<sup>src</sup> verwenden wir mehrere Strategien. Wir gehen vor allem davon aus, daß das pp60<sup>src</sup> mehrere Funktionen hat, daß es also mehrere biologisch-biochemische Effekte auf die Zelle ausübt. Diese These stützt sich auf unsere Untersuchungen mit Temperatur-sensitiven Virusmutanten. Diese Mutanten sind RSV-Isolate mit einem genetischen Defekt, der zwar noch eine Transformation bei niedrigerer Temperatur von 35 °C, nicht aber bei erhöhter Temperatur von 42 °C zuläßt, obwohl sich die Viren selbst bei 42 °C noch vermehren. Vergleichende Untersuchungen mit solchen Virusmutanten haben gezeigt, daß einige von Ihnen bei 42 °C immer noch einzelne, wenn auch nicht alle, Veränderungen in der Zelle bewirken, die für eine Tumorzelle charakteristisch sind. Je nach Virusmutante wird z. B. der Zuckertransport oder die Morphologie der Zelle beeinflusst, woraus folgert, daß die einzelnen Mutanten in unterschiedlichen Funktionen temperaturempfindlich sind, was aber voraussetzt, daß das Virus überhaupt über mehrere Funktionen hinsichtlich der Zelltransformation verfügt.

#### Glossar

**Antikörper:** Abwehrstoffe des menschlichen und tierischen Körpers, die im Blut zirkulieren und gegen bestimmte Strukturen von Molekülen gerichtet sind, die z. B. Bausteine eines Virus oder Bakteriums darstellen können.

**Genom:** Die Erbmasse eines vermehrungsfähigen Organismus, die in Form von RNA oder DNA vorliegen kann.

**RNA:** Ribonukleinsäure, der Träger des Genoms von RNA-Tumoviren.

**onc-Gene:** Bestimmte Bereiche eines Genoms, deren Erbinformation in der Lage ist, eine normale Zelle in eine Krebszelle umzuwandeln.

**RSV:** Das nach seinem Entdecker benannte und aus dem Huhn isolierte Rous-Sarkom-Virus, welches das *onc*-Gen *src* enthält.

**Sarkom:** Solider Tumor des Bindegewebes.

**Transformation:** Umwandlung einer normalen Zelle in eine Krebszelle.

**Virus:** Enthält als Genom RNA oder DNA, die von einer Proteinstruktur umgeben und geschützt ist, welche ihrerseits von einer Lipidmembran umgeben sein kann.



Eine der RSV-bedingten Veränderungen betrifft die Zellstruktur. Wie bereits seit Jahren bekannt, kommt es nach RSV-Infektion von Fibroblasten innerhalb weniger Stunden zu einem Zusammenbruch des zellulären Skeletts, das vor allem durch sogenannte „Mikrofibrillen“ gebildet wird, deren Hauptbestandteil das Protein Actin ist (Bild 1). Uns interessiert die Frage, wie früh nach Transformation sich derartige Veränderungen nachweisen lassen, d. h. ob diese Veränderungen eine Spätfolge der Wirkung des pp60<sup>src</sup> sind oder aber durch eine direkte Einwirkung des pp60<sup>src</sup> auf entsprechende Zellbestandteile verursacht werden. Den zeitlichen Verlauf solcher Veränderungen konnten wir dadurch gut erfassen, daß wir mit Virusmutanten arbeiteten.

Mit dieser Methode konnten elektronenmikroskopisch in Ultradünnschnitten bzw. im Rasterelektronenmikroskop bereits 15 Minuten nach Transformationsbeginn rüschenartige Ausstülpungen auf der Zelloberfläche beobachtet werden; lichtmikroskopische Untersuchungen mit spezifischen Antikörpern ergaben, daß diese Ausstülpungen Bestandteile des Zellskeletts enthalten (Bild 2). Diese Ausstülpungen sind Stunden später, wenn das Zellgerüst zusammengebrochen ist, nicht mehr zu beobachten. Sie sind wahrscheinlich Ausdruck von sehr frühen Effekten des pp60<sup>src</sup> an der Zellmembran, die möglicherweise damit einhergehen, daß die Verankerung der Mikrofibrillen in der Plasmamembran gelöst wird. Möglicherweise bilden derartige Zellstrukturveränderungen die Voraussetzung für eine größere Beweglichkeit der Tumorzelle, so daß diese sich aus dem Tumorzellverband lösen und an andere Stellen des Organismus gelangen kann. Man kann aber auch annehmen, daß die Veränderung des Zellskeletts direkt dazu trägt, daß die Zelle sich teilt.

Unter den vielfältigen Veränderungen des Stoffwechsels einer Tumorzelle sind die

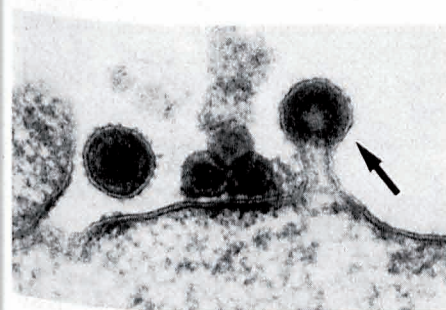


Bild 4: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Rous-Sarkom-Viren; ein Virus (Pfeil) verläßt gerade die Zelle; links ein Virus außerhalb der Zelle. (Vergr.: 100 000-fach.)

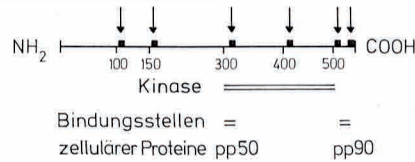


Bild 3: Funktionelle Bereiche des pp60<sup>src</sup>, dessen Aminosäuresequenz durch eine Linie vom NH<sub>2</sub> zum COH-Ende dargestellt ist. (Insgesamt 526 Aminosäuren). Die Pfeile bezeichnen die Epitope, gegen welche unsere Antikörper gerichtet sind und die Balken die entsprechenden Funktionsbereiche.

Veränderungen im Zuckerstoffwechsel besonders auffallend. Untersuchungen in Zusammenarbeit mit Kollegen aus dem Rud.-Buchheim-Institut für Pharmakologie und aus dem Vet.-Med. Institut für Biochemie haben Hinweise erbracht, daß ein Schlüsselenzym bei der aeroben Glykolyse, die Pyruvatkinase, in ihrer Funktion gehemmt ist, wobei allerdings noch nicht gezeigt werden konnte, ob dies auf einer direkten Einwirkung des pp60<sup>src</sup>, z. B. durch Phosphorylierung der Pyruvatkinase beruht. Unsere Gruppe konnte kürzlich zeigen, daß ein weiteres zelluläres Protein vom Molekulargewicht 50,000, das ebenfalls in Tyrosin phosphoryliert ist, mit dem glykolytischen Enzym Enolase assoziiert ist. Dies ist ein eindrucksvoller Hinweis auf die Bedeutung der Glykolyse bei der Entstehung einer Krebszelle.

Wir waren vor Jahren schon angesichts der Größe des Moleküls nicht sonderlich überrascht, festzustellen, daß pp60<sup>src</sup> mehrere Epitope, d. h. mehrere voneinander verschiedene Bindungsstellen für Antikörper enthält. Da wir andererseits davon ausgehen können, daß pp60<sup>src</sup> mehrere Funktionen hat, konnten wir hoffen, mit Hilfe von Antikörpern, die entweder nur gegen das eine oder das andere Epitop gerichtet sind (monospezifische Antikörper), bestimmte Funktionen von pp60<sup>src</sup> zu erfassen. Eine Möglichkeit, monospezifische Antikörper herzustellen besteht darin, im Reagenzglas Peptide zu synthetisieren, die nur aus wenigen Aminosäuren bestehen, deren Reihenfolge der Aminosäuresequenz einer ganz bestimmten Stelle des pp60<sup>src</sup> entspricht. Mit dieser neuen Methode ist es uns erstmals gelungen, Antikörper gegen gleich mehrere natürliche Epitope eines Proteins, nämlich gegen 6 Epitope des pp60<sup>src</sup>, zu isolieren.

Die Untersuchung des pp60<sup>src</sup> mit Hilfe dieser Antikörper hat bereits zu interessanten Ergebnissen geführt, die z. T. in Bild 3 schematisch dargestellt sind. Wenn man die einzelnen Aminosäuren in ihrer Reihenfolge vom NH<sub>2</sub>-Ende zum COOH-Ende

des Proteins numeriert, dann können wir mit Hilfe solcher Antikörper erkennen, daß der Bereich der Aminosäuren 300 bis 500 die Phosphokinase-Aktivität von pp60<sup>src</sup> beinhaltet. Wir können weiterhin die Stellen im pp60<sup>src</sup>-Molekül bestimmen, an denen zwei zelluläre Proteine binden, mit denen pp60<sup>src</sup> einen Komplex bildet, nämlich das pp50 und das pp90. Vermutlich reagiert pp60<sup>src</sup> mit seinem COOH-Ende mit dem pp90 und im Bereich um die Aminosäure 300 mit dem pp50.

Solche peptidspezifischen Antikörper wurden bereits in elektronenmikroskopischen Untersuchungen zur intrazellulären Lokalisation des pp60<sup>src</sup> eingesetzt. Dabei wurden die Antikörper mit Goldpartikeln markiert, wodurch sie in Ultradünnschnitten sichtbar werden und ihre spezifische Bindung an pp60<sup>src</sup> anzeigen. In Bild 6 ist zu sehen, daß pp60<sup>src</sup> hiernach vorwiegend in der Nähe der Plasmamembran lokalisiert ist. Dies deutet darauf hin, daß das pp60<sup>src</sup> eine wichtige Funktion im Transformationsgeschehen in der Nähe der Zytoplasmamembran ausübt, was im übrigen gut zu den vorher geschilderten Ergebnissen über die Rüschenbildung paßt.

### Über die Natur des zellulären src-Gens

Obwohl bereits vor mehr als 10 Jahren die Existenz von zellulären Genen, die viralen onc-Genen entsprechen, postuliert worden war, überraschte doch das Ausmaß, in dem derartige Gene in den letzten fünf Jahren nachgewiesen wurden. So wurden zelluläre onc-Gene nicht nur in jener Tierart

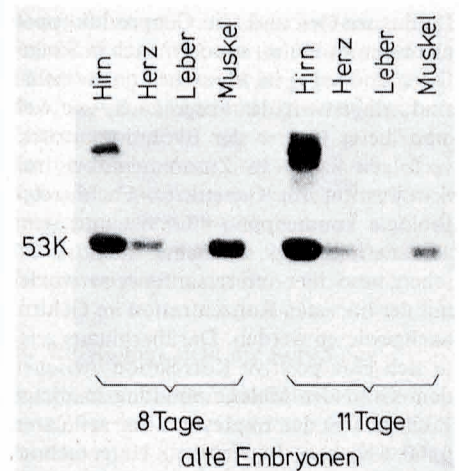


Bild 5: pp60<sup>src</sup>-Kinasenachweis in den Organen verschiedene Tage alter Hühnerembryonen. Der Nachweis erfolgt durch Phosphorylierung der schweren Kette der Immunglobuline, die mit pp60<sup>src</sup> reagieren (53K). Die Stärke der fotografischen Schwärzung entspricht der Menge der Kinase.



nachgewiesen, aus der ursprünglich das entsprechende RNS-Tumorvirus stammte, z. B. in Maus, Ratte oder Katze, sondern es zeigte sich bald, daß verwandte *onc*-Gene auch in anderen Spezies gefunden wurden und — für den Humanmediziner besonders interessant — auch beim Menschen. Dies gilt auch für das von uns untersuchte *src*-Gen, dessen Korrelat offenbar in den Chromosomen jeder menschlichen Zelle enthalten ist.

Wir haben uns die Frage gestellt, ob das zelluläre *src*-Gen unter natürlichen Bedingungen eine bestimmte Funktion hat. In diesem Fall könnte man erwarten, daß besonders viel pp60<sup>src</sup>-Kinase in bestimmten Geweben oder in bestimmten Phasen der embryonalen Entwicklung nachweisbar ist, zumal wir vor Jahren bereits hinsichtlich anderer Eigenschaften Ähnlichkeiten zwischen embryonalen Zellen und Tumorzellen festgestellt haben. Solche Untersuchungen ließen sich besonders günstig im Tier, in unserem Fall in Hühnerembryonen, durchführen, aus denen zu bestimmten Zeiten der Embryonalentwicklung verschiedene Gewebe gewonnen werden können: Dabei stellten wir u. a. fest, daß verschiedene Organe unterschiedliche Mengen an Kinase-Aktivität enthielten, und daß in ein und demselben Organ bzw. Gewebe die Menge an Kinase-Aktivität vom Entwicklungsstadium abhängig war. So war beim acht Tage alten Embryo etwa gleichviel Kinase-Aktivität im Gehirn und in der Muskulatur und signifikant weniger in Herz und Leber nachweisbar, während beim 11 Tage alten Embryo die Kinase-Aktivität im Muskel deutlich schwächer war (Bild 5).

Da das *src*-Gen und sein Genprodukt pp60 nicht nur im Huhn, sondern auch in Säugetieren und sogar im Menschen nachweisbar sind, gingen wir der Frage nach, wie weit man dieses Gen in der Evolution zurückverfolgen kann. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Genetik im Fachbereich Biologie konnte pp60<sup>src</sup> selbst und seine assoziierte Kinase zunächst auch in Fischen, und hier interessanterweise wieder mit der höchsten Konzentration im Gehirn, nachgewiesen werden. Darüberhinaus zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Melanombildung in diesen Fischen und der Expression der zellulären pp60<sup>src</sup>-Kinase. In weiteren Untersuchungen konnte unsere Arbeitsgruppe die pp60<sup>src</sup>-Kinase sogar bis hin zu den Insekten und in Süß- und Salzwasserschwämmen nachweisen, auch hier wiederum vorwiegend im Nervengewebe.

Da wir die genaue Funktion der pp60<sup>src</sup>-Kinase in Tumorzellen noch nicht kennen, können wir auch noch nichts über ihre Bedeutung in normalem Gewebe aussagen.

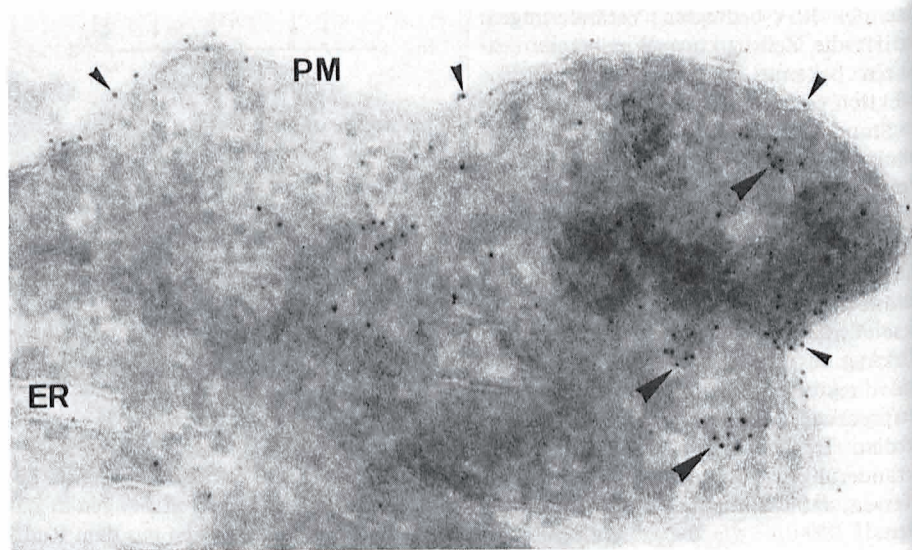


Bild 6: Nachweis des transformierenden Proteins pp60<sup>src</sup> in der Nähe der Plasmamembran mit Hilfe von Gold-markierten Antikörpern. Einige der kleinen Goldpartikel sind mit Pfeilen angezeigt. (Vergr.: 50 000-fach.)

Die hohe Konservierung dieses Gens in der Evolution und auch seine unterschiedliche Expression in den einzelnen Organen und in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium lassen aber vermuten, daß dieses Gen auch unter natürlichen Bedingungen bestimmte Funktionen hat, wobei zunächst besonders rätselhaft erscheint, weshalb es im Gehirn des erwachsenen Organismus, d. h. in einem Organ ohne Zellteilung, so stark ausgeprägt ist. Die weitere Untersuchung der pp60<sup>src</sup>-Kinase in normalem Gewebe läßt aber hoffen, daß wir hier Informationen über die Funktion dieser Kinase erhalten, die uns auch dem Verständnis der Vorgänge in der Tumorzelle näher bringen werden.

Eine andere Frage, die hier nur angeschnitten werden kann, stellt sich hinsichtlich der Rolle, die dieses zelluläre Gen bei der Krebsentstehung spielen mag, die Frage nämlich, ob es hierzu in besonderer Weise verändert (mutiert) oder aktiviert werden muß, was beides unter dem Einfluß von Strahlen oder chemischen Karzinogenen erfolgen könnte. In diesem Zusammenhang ist interessant zu wissen, inwieweit das zelluläre *src*-Gen und das virale *src*-Gen in ihrer Struktur und Funktion identisch oder verschieden sind. In der Tat konnten wir einige Unterschiede feststellen. So phosphoryliert virale pp60<sup>src</sup>-Kinase ein bestimmtes Substrat etwa dreimal so schnell wie die zelluläre Kinase. Andererseits wird nur die virale Kinase durch ein Dinukleotid (Ap4A) gehemmt, nicht aber die zelluläre, und schließlich haben serologische Untersuchungen mit den oben beschriebenen Epitop-spezifischen Antikörpern einen strukturellen Unterschied am COOH-Ende des Moleküls aufgezeigt. Ob diese Ver-

schiedenheiten auch Unterschiede in der Funktion bedingen, bleibt vorerst dahingestellt, bis weitere Ergebnisse vorliegen.

#### Schlußbetrachtung

Dieser Überblick über einen Teil des tumorvirologischen Forschungsprogramms in unserem Institut mag einerseits einen Eindruck von der fulminanten Entwicklung dieses Forschungsgebietes vermitteln. Andererseits bestätigt er die vielfache Erfahrung in der biologischen Forschung, daß man niemals voraussagen kann, wozu die Grundlagenforschung letztendlich auch in der Humanmedizin nützlich sein kann. Die Ausdauer, sich 20 Jahre lang mit tierpathogenen Viren zu beschäftigen, hat sich offenbar gelohnt und wird, wenn auch spät, gerechtfertigt. Umfassende theoretische Kenntnisse und langjährige experimentelle Erfahrungen sowie die schnelle Aneignung modernster Techniken auf diesem Gebiet bilden zweifellos die Voraussetzung, um hier im internationalen Wettstreit konkurrenzfähig weiter forschen zu können. In Zukunft sicherlich immer mehr mit Blick auf den Krebs beim Menschen.

Hierzu sei zum Abschluß nur eine Möglichkeit erwähnt, nämlich die Entwicklung von serologischen Methoden, die den Nachweis von aktiven *onc*-Genen bei Patienten und damit spezifische diagnostische Möglichkeiten, z. B. hinsichtlich der Metastasenbildung ermöglichen. Es ist selbstverständlich, daß Forschung dieser Art heute besondere finanzielle Unterstützung erfordert, die über die Förderung der Universität hinausgeht, und die in unserem Fall durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 47 (Virologie) ermöglicht wird.