

# Telomere, Telomerase und Krebs

Bei der Verdopplung der Erbsubstanz vor einer Zellteilung verlieren die Enden der Chromosomen, die Telomere, jeweils etwas an Substanz. In manchen Zellen des Körpers und insbesondere auch in vielen Krebszellen ist ein Enzym aktiv, das den Schwund – und damit den möglichen späteren Untergang der Zelle – aufzuhalten vermag. Vielleicht bietet eine Blockade dieser Telomerase einen Ansatz, Tumorzellen künstlich altern zu lassen.

Von Carol W. Greider und Elizabeth H. Blackburn

Die Chromosomen im Zellkern – die linearen, in Proteine verpackten Stränge der Erbsubstanz DNA – haben besondere stabilisierende Enden (Bild 1). Hier, in den Telomeren (nach griechisch *telos*, Ende, und *meros*, Teil), schien die DNA statisch und festgefügt. Statt dessen entpuppte sie sich bei den meisten bislang untersuchten Organismen als dynamisch: Ihre Länge wechselt.

Die Erforschung dieses unerwarteten Phänomens während der letzten 15 Jahre hat noch mehr Überraschendes zutage gefördert. So könnten Verkürzungen in der Telomer-DNA bei der Zellaalterung mitspielen. Wesentlich waren zudem die Entdeckung des Enzyms, das der Verkürzung entgegenarbeitet, sowie die Erkenntnis, daß diese Telomerase für das unbegrenzte Weiterleben vieler Formen menschlicher Krebszellen erforderlich sein könnte. Das wiederum erweckte – einstweilen noch spekulative – Hoffnungen, mit sie hemmenden Stoffen ließe sich eine Vielzahl von Krebsarten bekämpfen.

## Kappen und ihr Schwund

Die heutige Telomer-Forschung fußt letztlich auf Experimenten in den dreißiger Jahren; durchgeführt haben sie unabhängig voneinander und an jeweils anderen Organismen die Amerikanerin Barbara McClintock, damals an der Universität von Missouri in Columbia, und ihr Landsmann Hermann J. Muller während seiner Zeit am Institut für Tiergenetik in Edinburgh (Schottland). Beide Geneti-

ker, die später für andere bahnbrechende Arbeiten mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet wurden, erkannten, daß die Endabschnitte der Chromosomen diesen Stabilität verleihen: Bei Verlust dieser Schutzkappen verbanden sich Chromosomen miteinander, veränderten sich in ihrer Struktur und verhielten sich auch anderweitig anomal. Erhalt und korrekte Weitergabe der Erbinformation und somit das Überleben der Zellen waren nicht mehr gewährleistet. Den Begriff Telomer prägte Muller 1938, also zu einer Zeit, als man noch die chromosomalen Proteine für die eigentlichen Erbträger mit den Genen hielt.

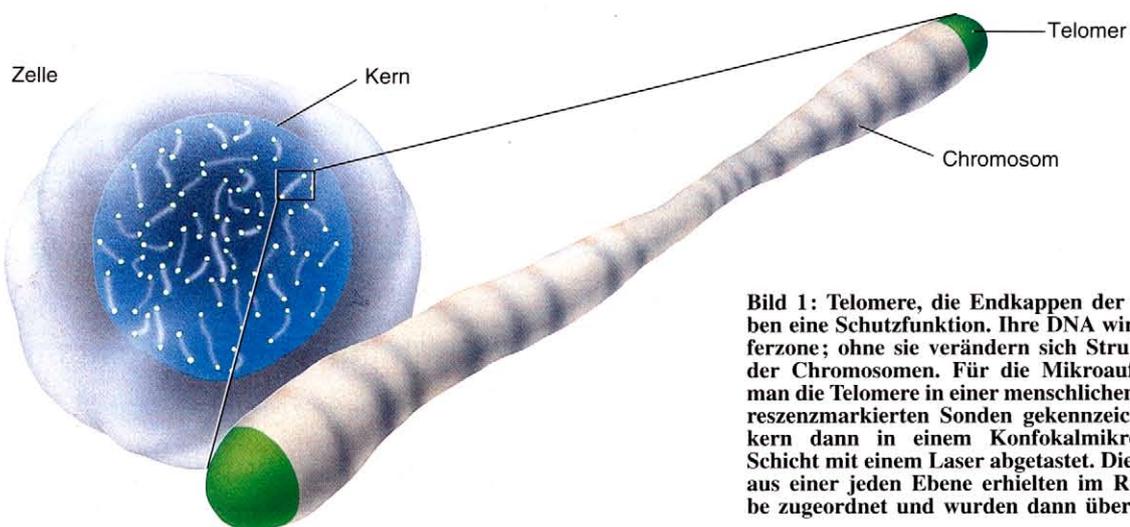
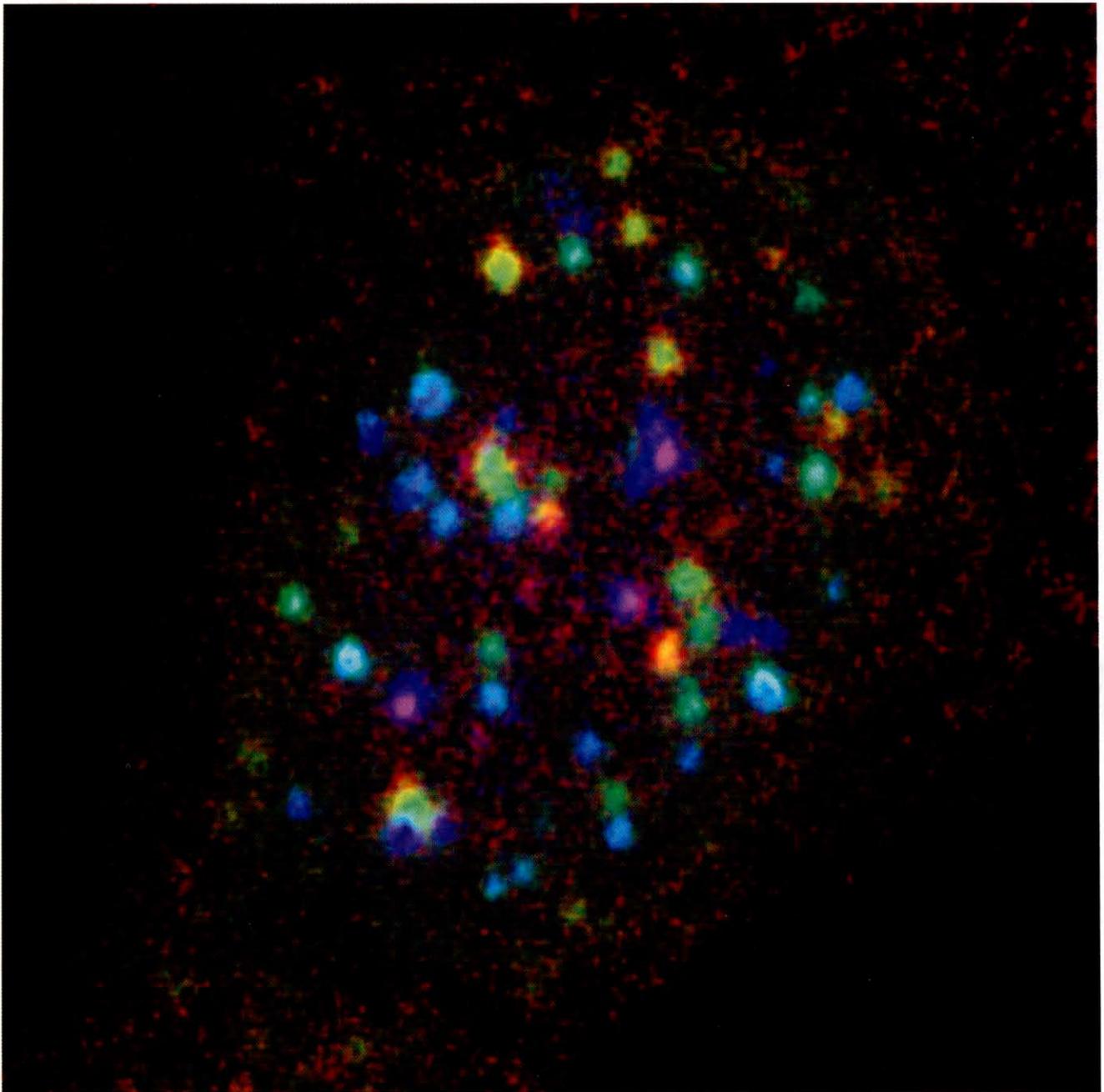
Trotz aller Fortschritte der Molekularbiologie nach dem Zweiten Weltkrieg wurde der genaue Aufbau einer Telomer-DNA erst 1978 entschlüsselt. Zusammen mit Joseph G. Gall an der Yale-Universität in New Haven (Connecticut) bestimmte eine von uns (Elizabeth Blackburn) ihn bei einem Wimperntierchen der Gattung *Tetrahymena*. Dieser einzellige Teichbewohner enthält in einer bestimmten Lebensphase Abertausende von Mini-Chromosomen, alle mit Schutzkappen. Die Abfolge der DNA-Nucleotide dieser Telomere erwies sich als äußerst monoton: eine simple kurze Sequenz – *TTGGGG* – viele Male wiederholt. (Die vier verschiedenen Nucleotidbausteine der DNA werden mit dem Anfangsbuchstaben der sie kennzeichnenden Base bezeichnet: *T* für Thymin, *G* für Guanin, *A* für Adenin und *C* für Cytosin; deshalb spricht man auch von Basensequenz.)

Seither hat man die Telomere zahlreicher Lebewesen charakterisiert. Ähnlich

wie bei *Tetrahymena* enthalten praktisch alle – von Einzellern über Hefepilze, höhere Pflanzen und Tiere bis hin zum Menschen – eine kurze, vielfach wiederholte Sequenz, die oft ebenfalls reich an *T*- und *G*-Nucleotiden ist. Bei Mensch und Maus wie auch anderen Wirbeltieren beispielsweise lautet sie *TTAGGG*, beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* *TTAGGC* (Spektrum der Wissenschaft, Oktober 1991, Seite 52).

Längenvergleiche von Telomeren führten dann auf die Spur der heute so viel beachteten Telomerase. Sie hatten in den frühen achtziger Jahren ergeben, daß sich Organismen einer Art und sogar unterschiedliche Zelltypen desselben Organismus aus irgendwelchen Gründen in der Anzahl der Wiederholungen unterscheiden. Mehr noch, selbst bei ein und demselben Zelltyp konnte die Zahl mit der Zeit schwanken. (Insgesamt jedoch ergab sich für jede Spezies ein charakteristischer Durchschnittswert: bei *Tetrahymena* sind es beispielsweise im Mittel rund 70, beim Menschen rund 2000 Wiederholungen pro Telomer.) Diese Heterogenität brachte Elizabeth Blackburn, die inzwischen nach Berkley an die Universität von Kalifornien gewechselt war, ihre Kollegin Janis Shampay sowie Jack W. Szostak von der Harvard-Universität in Cambridge (Massachusetts) auf eine Idee, die zugleich eine neue Lösung für das sogenannte Endreplikationsproblem bot.

Eine Zelle muß vor jeder Teilung ihr Erbgut akkurat kopieren, damit jede Tochterzelle die vollständige genetische Ausstattung erhält; sonst drohen Fehlfunktionen oder gar Untergang. Nun



**Bild 1:** Telomere, die Endkappen der Chromosomen, haben eine Schutzfunktion. Ihre DNA wirkt als eine Art Pufferzone; ohne sie verändern sich Struktur und Verhalten der Chromosomen. Für die Mikroaufnahme (oben) hat man die Telomere in einer menschlichen Hautzelle mit fluoreszenzmarkierten Sonden gekennzeichnet und den Zellkern dann in einem Konfokalmikroskop Schicht für Schicht mit einem Laser abgetastet. Die Fluoreszenzsignale aus einer jeden Ebene erhielten im Rechner je eine Farbe zugeordnet und wurden dann übereinander projiziert.

können aber die DNA-Polymerasen – die Synthese-Enzyme, welche die beiden gegenläufigen Stränge einer sich öffnenden linearen Doppelhelix nach dem Prinzip von Positiv und Negativ kopieren – nur in einer bestimmten Fertigungsrichtung bis zum äußersten Ende fortschreiten und den aus gewissen Gründen ausgesparten äußersten Anfang dann nicht mehr schließen (siehe linke Hälfte des nebenstehenden Kastens). Erkannt hatte dies 1972 der Nobelpreisträger James D. Watson; der Mitentwickler des Doppelhelix-Modells der DNA war damals sowohl an der Harvard-Universität als auch am Cold-Spring-Harbor-Laboratorium auf Long Island (US-Bundesstaat New York) tätig. Durch dieses Unvermögen geriete der neue Strang an einem der Telomere eines jeden künftigen Chromosoms zu kurz. Ohne Kompensationsmöglichkeit müßte mit der Entstehung weiterer Zellgenerationen die schützende, gen-freie Telomer-DNA unweigerlich schwinden und theoretisch schließlich auch kritische Erbsubstanz verlorengehen, die Gene trägt. Mit einer nicht mehr lebensfähigen Nachkommenschaft erlöscht aber die Zell-Linie.

Dem Schwund gegensteuernde Mechanismen gibt es zweifellos bei allen einzelligen, sich durch Teilung vermehrenden Organismen mit Zellkern, deren lineare Chromosomen gefährdet sind, sowie bei den Keimbahnzellen vielzelliger Organismen (aus denen Ei- und Spermazellen hervorgehen), sonst wären solche Lebewesen längst ausgestorben. Wie aber schützen diese Zellen ihre Telomere?

### Die Suche nach der Telomerase

Die beobachtete Heterogenität der Telomer-Länge war für das Wissenschaftlertrio ein Anzeichen dafür, daß Zellen ihre Chromosomen-Endstücke auf immerhin ungefähr konstanter Größe zu halten suchen. Tatsächlich schrumpfen die Enden im Zuge von Zellteilungen; doch werden sie, wie Experimente zeigten, unter gewissen Bedingungen durch Anhängen neusynthetisierter Telomer-Untereinheiten auch verlängert. Schob man solche von *Tetrahymena* nämlich Hefe-Zellen gewissermaßen zur Vermehrung (zur Klonierung) unter, hatten sie zu guter Letzt ein Anhängsel wirtstypischer Telomer-Sequenzen.

Solche zusätzlichen Wiederholungen anzubauen ist eine Fertigkeit, die gängigen DNA-Polymerasen abgeht. Diese brauchen außer einem Startstück (Primer) zur Synthese eines Tochterstrangs den dazu komplementären der beiden ur-

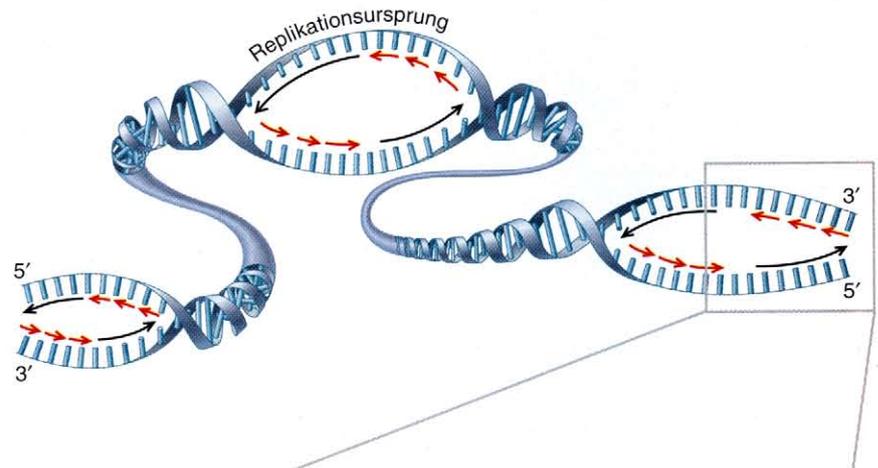
## Replikationsproblem der Chromosomen-Enden...

Bei der Replikation, der Verdopplung der chromosomalen DNA vor der Zellteilung, trennen sich die beiden komplementären Elternstränge, und ein Polymerase-Enzym synthetisiert jeweils einen neuen Gegenstrang, wobei es kurze Stücke RNA (Ribonucleinsäure) als Starter braucht. Ganz

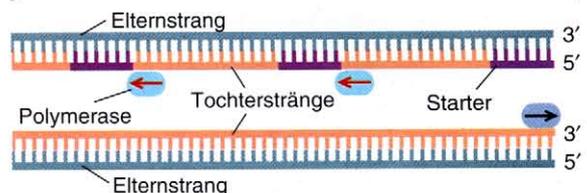
am Anfang eines jeden Tochterstrangs, an dessen sogenanntem 5'-Ende, hinterläßt der schließlich beseitigte Starter jedoch eine nicht ohne weiteres auffüllbare Lücke. Ohne Kompensationsmöglichkeiten würden die Chromosomen deswegen mit jeder Zellteilung kürzer werden.

1. Die Verdopplung chromosomaler DNA, hier extrem schematisch dargestellt, beginnt an Replikationsursprüngen: Von solchen Stellen aus schreitet die Trennung der beiden Elternstränge nach der einen und wenig später auch nach der

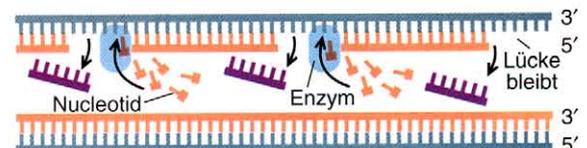
anderen Seite fort. Tochterstränge werden immer in ihrer eigenen Leserichtung, also von ihrem 5'- zum 3'-Ende, synthetisiert – und zwar kontinuierlich auf der einen Seite des Ursprungs (schwarze Pfeile), diskontinuierlich (rote Pfeile) auf der anderen.



2. Die getrennten Elternstränge dienen den Polymerasen als Matrizen, als komplementäre Vorlagen. Für den diskontinuierlich hergestellten Tochterstrang braucht ein solches Enzym immer wieder einen neuen Starter (Primer; lila).



3. Die ausgedienten Starter werden von anderen Enzymen entfernt und die Lücken zwischen zwei DNA-Abschnitten geschlossen.



4. Die einseitig begrenzte Lücke am 5'-Ende eines Tochterstrangs können diese Enzyme aber nicht schließen – er bleibt verkürzt.



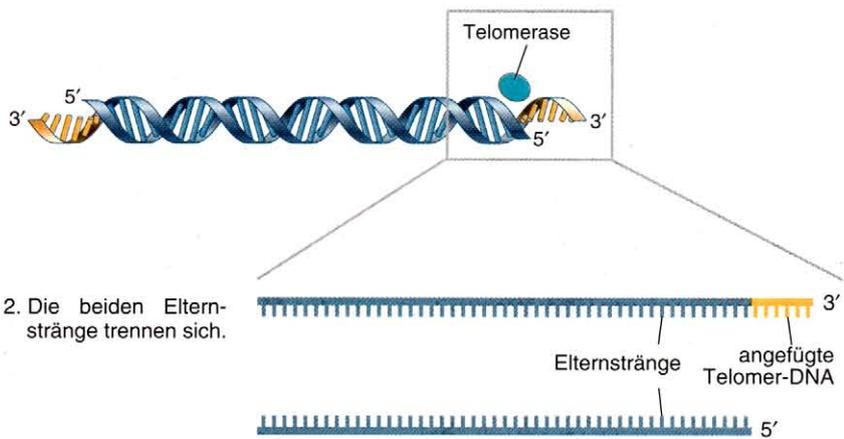
## ... und die Lösung mittels Telomerase

Einer Hypothese zufolge verlängert die Telomerase das eine Ende der DNA-Stränge bereits vor Replikationsbeginn um mindestens eine neue Telomer-Untereinheit: um

jene kurze Nucleotidsequenz, die sich in den Enden vielfach wiederholt. Dadurch wird der neue Tochterstrang mindestens so lang wie sein Elternstrang.

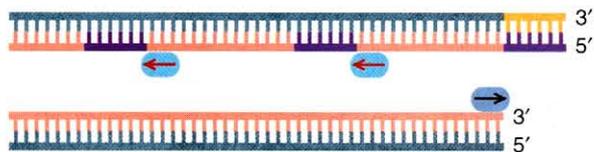
1. Vor Replikationsbeginn hängt die Telomerase eine oder mehrere Telomer-Untereinheiten (gelb) an das Ende ei-

nes jeden Elternstrangs, das dem Anfang des künftigen Tochterstrangs komplementär ist.

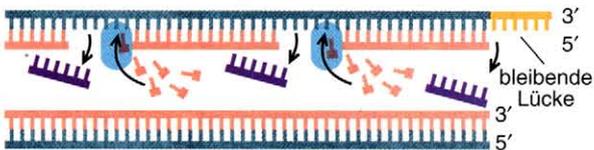


2. Die beiden Elternstränge trennen sich.

3. Die beiden Tochterstränge werden nach dem üblichen Prinzip synthetisiert.



4. Die Starter werden entfernt und interne Lücken geschlossen.



5. Die Tochterstränge (rot) sind schließlich nicht kürzer als ihr Elternstrang ursprünglich (bläulich).



sprünglichen DNA-Stränge als Vorlage, als Matrize. Das vermutete, noch unentdeckte Enzym müßte hingegen, worauf das Unterschiebungsexperiment klar hinwies, Verlängerungen eines Strangs völlig neu erzeugen können, ohne einen bestehenden DNA-Gegenpart.

In Berkeley machten wir uns beide 1984 daran, seine Existenz in einem Reagenzglas-Test zu belegen. Dazu fügten wir synthetisch hergestellte Telomere aus vier Wiederholungseinheiten einem Extrakt aus *Tetrahymena*-Zellen zu; sie bekamen zu unserer Freude weitere Einheiten angehängt. Es handelte sich, wie schließlich nachzuweisen war, tatsächlich um die Wirkung eines neuartigen Enzyms und nicht irgendeiner anderen Komponente im Extrakt.

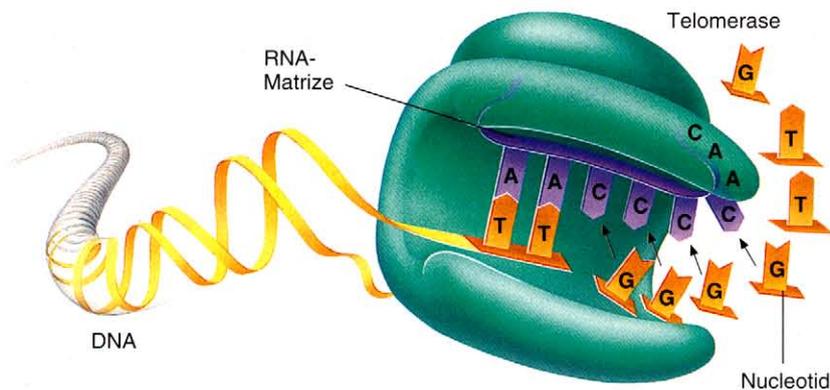
Über seine Arbeitsweise haben wir und unsere Kollegen in den Folgejahren recht viel herausgebracht. Wie alle Polymerasen (und praktisch alle anderen Enzyme) ist auch die Telomerterminal-Transferase oder Telomerase – so unsere Bezeichnung – ein Protein; als Besonderheit enthält sie jedoch ein Ribonucleinsäure-Molekül (RNA; chemisch der DNA verwandt) mit einem Abschnitt, der ihr als Matrize zur Synthese der neuen Telomer-Einheiten dient. Er lagert sich dem Ende eines Telomer-DNA-Strangs überlappend an. Derart plaziert fügt das Enzym dann die passenden DNA-Nucleotide an, bis eine weitere Telomer-Einheit komplett ist (Bild 2). Auf ihr kann die Telomerase mit ihrer RNA weiter vorrücken und den Prozeß wiederholen.

Nachdem Carol Greider 1988 an das Cold-Spring-Harbor-Laboratorium gewechselt war, wiesen unsere und andere Arbeitsgruppen Telomerasen auch bei weiteren Wimperntierchen nach sowie bei Hefepilzen, Fröschen und Mäusen. Im Jahre 1989 entdeckte Gregg B. Morin von der Yale-Universität erstmals Telomerase-Aktivität in einer seit langem in Kultur gehaltenen menschlichen Tumorzell-Linie (solche Zellen teilen sich wie einzeller-Organismen unbegrenzt weiter, sind also insofern potentiell unsterblich).

Mittlerweile ist klar, daß praktisch alle Organismen mit kernhaltigen Zellen Telomerase produzieren. Das Enzym kann sich zwar in Details von Art zu Art unterscheiden, enthält aber stets eine artspezifische RNA-Matrize zum Bau der sich wiederholenden Telomer-Einheit.

### Telomerase und menschliches Altern

Für einzellige kernhaltige Organismen ist die Telomerase lebenswichtig; das ist inzwischen unstrittig. Wie Go-Liang Yu



**Bild 2:** Das Enzym Telomerase, das dem Schwund telomerer Sequenzen gegensteuert, enthält einen als Matrize dienenden Strang aus RNA (violett). Dargestellt ist die Synthese der Sequenz TTGGGG (gelb) zur Verlängerung eines Telomers bei einem Einzeller der Gattung *Tetrahymena*. Das Enzym klinkt sich mit seiner Matrize in

die beiden letzten Bausteine des einen DNA-Strangs ein und koppelt ihm weitere an. Gemäß den Paarungsregeln der Basenkomponenten in den Nucleotidbausteinen steht Cytosin (C) dann Guanin (G) gegenüber, Adenin (A) hingegen Thymin (T). An der Verlängerung kann das Enzym sich erneut einklinken und weiterarbeiten.

in Elizabeth Blackburns Arbeitsgruppe zeigte, könnte sich *Tetrahymena* ohne das Enzym nicht unbegrenzt weitervermehren (also potentiell unsterblich sein); wird es künstlich außer Gefecht gesetzt, schrumpfen die Telomere, und die Wimperntierchen sterben irgendwann ab. Gleiches gilt für Hefezellen.

Welche Bedeutung hat aber die Telomerase in einem Vielzeller-Organismus wie dem menschlichen Körper, der ja ein komplexes Gebilde aus zahlreichen Typen von Zellen ist? Die Untersuchung dieser Frage knüpfte an Forschungen an, die bis in die sechziger Jahre zurückreichen.

Davor nahm man an, daß jene Zellen, die im Körper den Nachschub für sich ausdifferenzierende und irgendwann absterbende Zellen liefern, sich beliebig oft teilen könnten. Dem aber ist nicht so,

wie Leonard Hayflick und seine Mitarbeiter am Wistar-Institut in Philadelphia (Pennsylvania) belegten. Bestimmte Zellen eines Neugeborenen verdoppeln sich in Kultur noch etwa 80- bis 90mal, entsprechende von einem 70jährigen gewöhnlich nur noch 20- bis 30mal. Schon bevor teilungsfähige menschliche Zellen aufhören, sich in Kultur zu vermehren, ändert sich ihr Aussehen, und ihre Funktionsfähigkeit läßt nach (Bild 3 Photos). Hayflick spricht deshalb von Zellalterung (Spektrum der Wissenschaft, März 1980, Seite 76). Einige Zeit nach der letzten Verdoppelung gehen die Zellen in Kultur zugrunde.

In den siebziger Jahren brachte der sowjetische Wissenschaftler A. M. Olownikow dieses wie abgezählt erscheinende Einstellen der Vermehrung mit dem damals von Watson erkannten Endreplika-

tionsproblem in Verbindung. Er vermutete, daß somatische, also nicht der Keimbahn angehörende menschliche Zellen das Schrumpfen ihrer Telomere bei jeder DNA-Replikationsrunde nicht ausgleichen könnten und ab einem bestimmten Verkürzungsgrad vielleicht die Teilung einstellen.

Im Jahre 1988 machte Calvin B. Harley, seinerzeit an der McMaster-Universität in Hamilton (kanadische Provinz Ontario), mich – Carol Greider – auf diese mir unbekannteste These aufmerksam, und wir beschlossen, sie gemeinsam zu prüfen. Die Chromosomen wurden wirklich bei den meisten untersuchten normalen somatischen menschlichen Zellen in Kultur mit der Zeit kürzer – Zeichen dafür, daß bei ihnen keine Telomerase aktiv war.

Einen mit dem Lebensalter zunehmenden Längenschwund fanden wir und die Gruppe um Nicholas D. Hastie vom Medical Research Council (MRC) in Edinburgh auch in Proben einiger normaler menschlicher Gewebe, die direkt entnommen worden waren. In Zellen der Keimbahn hingegen bleiben, wie Howard Cooke vom MRC ergänzend – und beruhigend – feststellte, die Telomere intakt. Demnach könnten Körperzellen möglicherweise die Anzahl durchlaufener Teilungen an der Anzahl verlorener Telomer-Einheiten ablesen und die weitere Vermehrung einstellen, sobald die Länge auf einen kritischen Wert geschrumpft ist. Allerdings steht ein definitiver Beweis dieser Hypothese noch immer aus.

Die Abnahme der Telomer-Länge und des Zellteilungsvermögens ist allerdings wahrscheinlich auch nicht die Hauptursache des Alterns beim Menschen: Gewöhnlich können sich seine Zellen öfter



**Bild 3:** Ein Modell zur Regulation der Telomer-Längen beim Menschen (rechts). In Zellen der Keimbahn (aus denen die Geschlechtszellen hervorgehen; blaue Kurve) ist Telomerase aktiv, und die Telomere bleiben lang. Viele somatische, also gewöhnliche Körperzellen haben hingegen vermutlich die Enzymproduktion eingestellt, so daß sich ihre Telomere im Zuge von Chromosomen-Verdoppelungen vor Zellteilungen verkürzen. Bevor dies gefährlich wird, hören die meisten Zellen auf sich zu teilen und machen weitere Veränderungen durch – sie altern. (Das unterschiedliche Aussehen junger und alternder Zellen in Kultur verdeutlichen

die linke und die mittlere mikroskopische Aufnahme oben.) Abnorme Zellen jedoch könnten sich weiterteilen (beige-farbene Kurve). Viele werden bei diesen zusätzlichen Vermehrungsrunden so viele Telomer-Untereinheiten verlieren, daß schließlich ein kritischer Punkt erreicht wird: Sie sterben ab. Wenn solche Zellen jedoch zuvor Telomerase herzustellen beginnen, dürften sie sich unbegrenzt weiterteilen können (grüne Kurve). Eine solche zelluläre Unsterblichkeit ist für Tumorzellen (rechte mikroskopische Aufnahme) typisch. Bei mehreren Formen von Krebs ist tatsächlich im fortgeschrittenen Stadium Telomerase nachzuweisen.

teilen, als für die Lebensdauer des Organismus erforderlich wäre. Immerhin aber mag die Alterung der einen oder der anderen Gruppe von Zellen die körperliche Funktionsfähigkeit mindern. Wenn etwa weniger Zellen zur Bildung neuer Haut bei einer Verletzung bereitgestellt werden, wäre die Wundheilung beeinträchtigt. Eine Reduktion der Anzahl weißer Blutkörperchen könnte zur altersabhängigen Schwächung der Abwehrkräfte beitragen. Denkbar ist ferner, daß Zellen der Gefäßinnenwände an manchen Stellen wegen immer wieder erforderlicher Reparaturarbeiten ihr Vermehrungspotential schließlich gewissermaßen aufbrauchen; bestehenbleibende Schäden würden aber einer Arteriosklerose Vor-schub leisten.

### Telomerase und Krebs

Daß menschliche Zellen ohne aktive Telomerase an Teilungsfähigkeit einbüßen ist nicht unbedingt nur ein Manko. Dieser Umstand dürfte nämlich nach Ansicht einiger Wissenschaftler helfen, Krebs zu vermeiden.

Ein Tumor entsteht, wenn eine Zelle infolge angesamelter Mutationen so weit entartet, daß sie sich der normalen Wachstumskontrolle entzieht; ihre ungehemmt sich weitervermehrende Nachkommenschaft vermag bei weiteren Mutationen grenzüberschreitend in benachbartes Gewebe einzudringen und es zu schädigen. Sich absiedelnde Krebszellen können schließlich in entfernte Teile des Körpers gelangen und Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden.

Theoretisch würde ein Mangel an Telomerase das Tumorstadium bremsen, weil sich unablässig teilende Zellen

schließlich ihre Telomere gänzlich verlieren und untergingen, bevor sie allzu großen Schaden angerichtet hätten. Produzierten maligne Zellen jedoch Telomerase, würden sie ihre bestehenden chromosomalen Schutzkappen erhalten und Generation um Generation unbegrenzt weiterbestehen können.

Diese Idee wurde bereits 1990 diskutiert, aber erst 1994 vielfach belegt. Zunächst wies ein Team um Christopher M. Counter, Silvia Bacchetti und Harley an der McMaster-Universität nach, daß sowohl menschliche Tumorzell-Linien, die man seit langem in Kultur weitervermehrt hat, als auch Gewebeproben von Eierstockkarzinomen aktive Telomerase enthalten. Noch im gleichen Jahr präsentierten eine Gruppe um Harley, der mittlerweile zum Unternehmen Geron in Menlo Park (Kalifornien) gewechselt war, und die um Jerry W. Shay vom Southwestern Medical Center der Universität von Texas in Dallas das Ergebnis weiterer Durchmusterungen: In 90 der 101 von ihnen geprüften Gewebeproben, die zwölf verschiedenen Typen von Tumoren entstammten, war das Enzym aktiv, nicht jedoch in den 50 Proben normaler Zellen aus vier verschiedenen Gewebetypen.

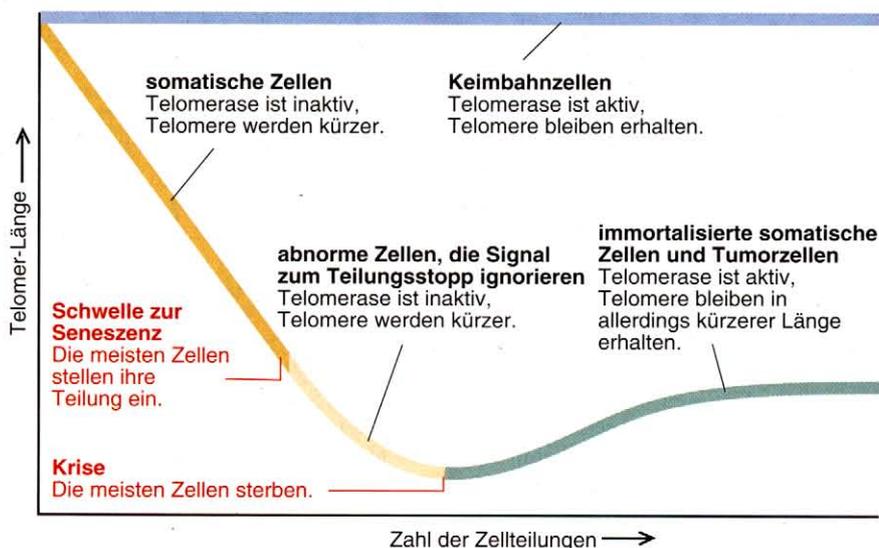
Bereits früheren Arbeiten zufolge wird die Telomerase vermutlich erst aktiv, wenn eine Zelle schon ihre Wachstumsbremse verloren hat. Der erste Anhalt dafür ergab sich aus einem anfangs mysteriösen Befund: Titia de Lange, die inzwischen an der Rockefeller-Universität in New York tätig ist, wie auch Hastie und seine Kollegen berichteten 1990, daß Telomere menschlicher Tumorzellen kürzer sind als die des normalen umliegenden Gewebes – manchmal sogar drastisch.

Untersuchungen der Gruppen um Carol Greider, Silvia Bacchetti und Harley klärten dann, warum. Die Forscher brachten normale menschliche Zellen durch bestimmte Manipulationen dazu, ein spezielles virales Protein herzustellen; es bewirkt, daß sie die Alarmsignale ignorieren, die sonst vor weiteren Teilungen warnen. Statt in den üblichen Alterungsprozeß einzutreten, vermehrten sie sich noch lange weiter. Bei den meisten schrumpften die Telomere dabei erheblich, und es war auch keine Telomerase nachzuweisen; schließlich starben diese Zellen ab. Die wenigen Überlebenden erwiesen sich jedoch als unsterblich; ihre Telomere waren zwar sehr kurz, blieben aber stabil. Solche Zellen produzierten das Enzym.

Dies bedeutet, daß Tumorzellen Telomerase vermutlich erst dann aktivieren, wenn bereits ein beträchtlicher Anteil ihrer Telomer-Einheiten im Zuge unkontrollierter Vermehrung verlorengegangen ist. Da der Rest der Chromosomen-Schutzkappen nun bestehen bleibt, werden sie unbegrenzt teilungsfähig.

Aus diesen und anderen Befunden ergibt sich ein attraktives, wenn auch noch hypothetisches Modell für die normale wie für die maligne Aktivierung der Telomerase im menschlichen Körper (Bild 3 rechts). Demzufolge pflegen Zellen eines Embryos das Enzym zu synthetisieren. Sobald der Organismus aber voll ausgebildet ist, stellen viele nicht der Keimbahn angehörende Zellen die Produktion ein, und ihre Telomere verkürzen sich mit jeder DNA-Verdopplung vor einer weiteren Teilung. Fällt ihre Länge auf einen kritischen Wert, stellen die Zellen auf ein daraufhin erzeugtes Warnsignal hin ihre Vermehrung ein.

Verhindern jedoch krebsfördernde Mutationen entweder das Hervorbringen eines solchen Signals oder ein Ansprechen darauf, umgehen solche veränderten Zellen den Weg normaler Seneszenz und teilen sich weiter. Telomer-Sequenzen gehen zwar weiterhin verloren, und wenn sie fast oder gänzlich verschwunden sind, mag ein Punkt erreicht sein, der in zellulärem Zusammenbruch und Tod gipfelt. Aber bei manchen Zellen können unterdes chromosomale Veränderungen mit weiteren, möglicherweise karzinogenen Mutationen aufgetreten sein. Kommt dadurch die Produktion von Telomerase wieder in Gang, wird dem Schwund entgegengearbeitet, und die Telomere bleiben – wenn auch gestutzt – erhalten. Statt sich durch ungehemmte Vermehrung letztlich selbst zu Tode zu bringen, gewinnen solche genetisch derangierten Zellen Unsterblichkeit – das Charakteristikum von Krebszellen. Sie können sich



schadlos weiter und weiter teilen. Dieses im allgemeinen durch die Indizien gestützte Szenario mag nicht in allem der Realität gerecht werden. Denn manche Tumoren produzieren, wie man in neuerer Zeit feststellte, trotz fortgeschrittenen Stadiums keine Telomerase; hingegen tun es einige somatische Zellen – insbesondere die zu den weißen Blutkörperchen gehörenden Makrophagen (Freßzellen) und Lymphocyten (spezielle Immunzellen). Alles in allem jedoch sieht es so aus, als ob das Enzym bei vielen Tumorzellen für unbegrenztes Wachstum erforderlich ist.

### Perspektiven für eine Krebstherapie

Dies sowie der Umstand, daß vielen normalen Zellen im menschlichen Körper die Telomerase fehlt, dürfte ein guter Ansatz für neu zu entwickelnde Krebsmedikamente sein. Stoffe gegen das Enzym können vielleicht bewirken, daß Tumorzellen sich gewissermaßen zu Tode teilen, ohne die Funktion vieler normaler Zellen zu beeinträchtigen. Die meisten gängigen Chemotherapeutika hingegen greifen auch solche Zellen an und sind darum oft recht toxisch (sich rasch teilende Zellen trifft es, wie eben aber auch die entarteten, in der Regel am härtesten). Da das Enzym bei zahlreichen Formen von Krebs auftritt, hätte ein es hemmendes Mittel zudem wohl ein breites Wirkungsspektrum.

Pharmazeutische und biotechnische Unternehmen befassen sich bereits damit. Allerdings sind erst etliche Fragen zu klären, beispielsweise die, welche Sorten normaler Zellen noch – außer den wenigen bereits identifizierten – Telomerase produzieren, und ob sie das Enzym unbedingt brauchen. Wenn ja, dürften Hemmstoffe sich im realen Einsatz als zu schädlich für den Organismus erweisen.

Hoffen läßt freilich die Kürze von Telomeren bei gewissen Krebszellen. Ihr restlicher Chromosomen-Schutz könnte durch Hemmstoffe zu einem Zeitpunkt dahingeschwunden sein, wenn normale, sich langsamer teilende Zellen mit ihren viel längeren Telomeren noch nicht bedrohlich viel eingebüßt hätten – die Tumorzellen wären abgestorben, aber die angegriffenen gesunden Zellen könnten nach Absetzen der Medikation weiterleben.

Wichtig ist des weiteren zu klären, wie weit Tumoren, die Telomerase produzieren, wirklich durch entsprechende Hemmstoffe ausgemerzt werden können. Von anderen Chemotherapeutika ist be-

kannt, daß es einem Teil maligner Zellen gelingt, den Angriff zu parieren – sie werden resistent.

Harley, Carol Greider und ihre Mitarbeiter wiesen zwar im September 1995 nach, daß ein Telomerase-Hemmstoff die Telomere kultivierter Tumorzellen schrumpfen läßt; diese starben daraufhin nach rund 25 Teilungsrunden ab. Wie aber die Gruppe um Elizabeth Blackburn, die inzwischen an die Universität von Kalifornien in San Francisco gewechselt ist, feststellte, gleichen Zellen den Verlust ihrer Telomerase manchmal aus: Sie reparieren die verkürzten Enden auf anderem Wege, beispielsweise durch einen Rekombinationsprozeß, bei dem ein Chromosom DNA-Material von einem anderen erhält. Würden bei menschlichen Tumorzellen solche Ausweichungsmanöver häufig auftreten, müßte ein gegen die Telomerase gerichtetes Mittel letztlich versagen.

Untersuchungen an Tieren sollten solche Bedenken klären helfen. Dann wird man auch sehen, ob Hemmstoffe der Telomerase Tumoren im lebenden Organismus – wenn überhaupt – rasch genug eliminieren, also bevor diese wichtige umliegende Gewebe kritisch schädigen.

Das gezielte Entwickeln von Telomerase-Blockern verlangt schließlich ein genaueres Verständnis der Enzymwirkung auf molekularer Ebene. Wie heftet sich die Telomerase an die DNA? Wie wird über die Anzahl anzuhängender Untereinheiten entschieden? Was bewirken spezielle, sich gezielt an das Telomer bindende Proteine des Zellkerns bei der Regulation der Telomerase-Aktivität? Würde eine Hemmung oder Förderung dieser Proteine das Verlängern der Enden unterbinden?

Von der Forschung in den kommenden zehn Jahren versprechen wir uns reiche Aufschlüsse über die Wechselwirkungen der verschiedenen Moleküle, welche die Telomer-Länge beeinflussen. Davon könnte ein weiterer Bereich der Medizin profitieren: die Versuche zur Gentherapie bei einer Reihe von Krankheiten. Bei dem wohl gängigsten Prinzip würde man einem Patienten Zellen entnehmen, ihnen das gewünschte Gen einfügen (was einstweilen nur bei einem geringen Prozentsatz gelingt) und sie dann zurücktransferieren. Die zwischenzeitliche Vermehrung in Kultur läßt allerdings oft zu wünschen übrig. Möglicherweise würde Telomerase – eventuell in Kombination mit anderen Faktoren – das Teilungsvermögen vorübergehend steigern, so daß der Patient größere Mengen therapeutischer Zellen zurückbekommen könnte.

Die Erforschung der Telomere ist seit Entdeckung repetitiver Sequenzen an

den Chromosomen-Enden des Einzelllers *Tetrahymena* weit vorangekommen. Verlängerung durch Telomerase – anfangs als bloßer Spezialmechanismus einiger unsterblicher Einzeller angesehen – hat sich bei den meisten tierischen Organismen als Mittel der Wahl zum Schutz ihrer Chromosomen-Enden in kritischen Zellen erwiesen. Und aus der Untersuchung dieses einst rätselhaften Prozesses werden nun möglicherweise innovative Strategien zur Bekämpfung mehrerer Formen von Krebs erwachsen.

Die Geschichte dieser Grundlagenforschungen gemahnt daran, daß sich in den Naturwissenschaften nie voraussagen läßt, wann und wo Fundamentales zu entdecken ist. Man findet einen Stein, und der entpuppt sich bei genauerer Betrachtung als Diamant.

---

Die Autorinnen begannen ihre Zusammenarbeit 1983, als **Carol W. Greider** in das Labor von **Elizabeth H. Blackburn** an der Universität von Kalifornien in Berkeley kam. Sie promovierte dort 1987 in Molekularbiologie und arbeitet nun als leitende Wissenschaftlerin im Cold-Spring-Harbor-Labor auf Long Island (US-Bundesstaat New York). Elizabeth Blackburn promovierte 1975 an der Universität Cambridge (England) in Molekularbiologie und ist seit 1990 Professorin für Mikrobiologie und Immunologie, seit 1993 auch Fachbereichsvorsitzende an der Universität von Kalifornien in San Francisco.

---

### Literaturhinweise

Identification of a Specific Telomere Terminal Transferase Activity in *Tetrahymena* Extracts. Von Carol W. Greider und Elizabeth H. Blackburn in: Cell, Band 43, Teil 1, Seiten 405 bis 413, Dezember 1985.

In Vivo Alteration of Telomere Sequences and Senescence Caused by Mutated *Tetrahymena* Telomerase RNAs. Von G.-L. Yu, J. D. Bradley, L. D. Attardi und E. H. Blackburn in: Nature, Band 344, Seiten 126 bis 132, 8. März 1990.

Telomerase, Cell Immortality and Cancer. Von C. B. Harley, N. W. Kim, K. R. Prowse, S. L. Weinrich, K. S. Hirsch, M. D. West, S. Bacchetti, H. W. Hirte, C. W. Greider, W. E. Wright und J. W. Shay in: Cold Spring Harbor Symposia in Quantitative Biology, Band LVIX, Seiten 307 bis 315, 1994.

Telomeres. Herausgegeben von E. H. Blackburn und C. W. Greider. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.