

# Der Mann, der die Gene zum Schweigen brachte

Der deutsche Chemiker Thomas Tuschl entdeckte, wie sich Gene im Menschen unterdrücken lassen. Doch das war für ihn nicht mehr als eine Zwischenstation, um zu erforschen, wie menschliche Zellen ihre Gene regulieren.

Von Hubertus Breuer

**A**lle halbe Stunde springt der Kuckuck aus seinem Holzverschlag. Das Souvenir, ein Andenken aus der deutschen Heimat, hängt hoch an der Wand eines sanierten Brownstones, eines im 19. Jahrhundert erbauten bürgerlichen Reihenhauses in Brooklyn. Genauer in Crown Heights, einem Viertel, das lokale Radiomoderatoren das »schwarze Herz« Amerikas nennen. Während in Harlem, der einstigen Hochburg kulturellen Lebens der Afroamerikaner im Norden Manhattans, die Bourgeoisie von der Wall Street und aus anderen lukrativen Branchen reihenweise Häuser aufkauft und luxussaniert, sieht man hier nach wie vor nur selten ein weißes Gesicht auf der Straße. An Straßenecken wird mit Drogen gehandelt. Polizeisirenen heulen vorbei.

Hier lebt seit dem Frühsommer letzten Jahres der deutsche Molekularbiologe Thomas Tuschl, 42, Professor an der renommierten Rockefeller University in Manhattan, die ihren Fakultätsmitgliedern großzügig erschwungliche Wohnungen mit Blick über den East River anbietet. »Wir wollten mehr Platz für unsere Familie«, erklärt der Deutsche an einem kalten Januarabend den Umzug. Und ganz Wissenschaftler fügt er hinzu: »Es ist sicher ein Experiment. Nachts gehen wir zwar nicht spazieren – aber das Viertel ist besser als sein Ruf.«

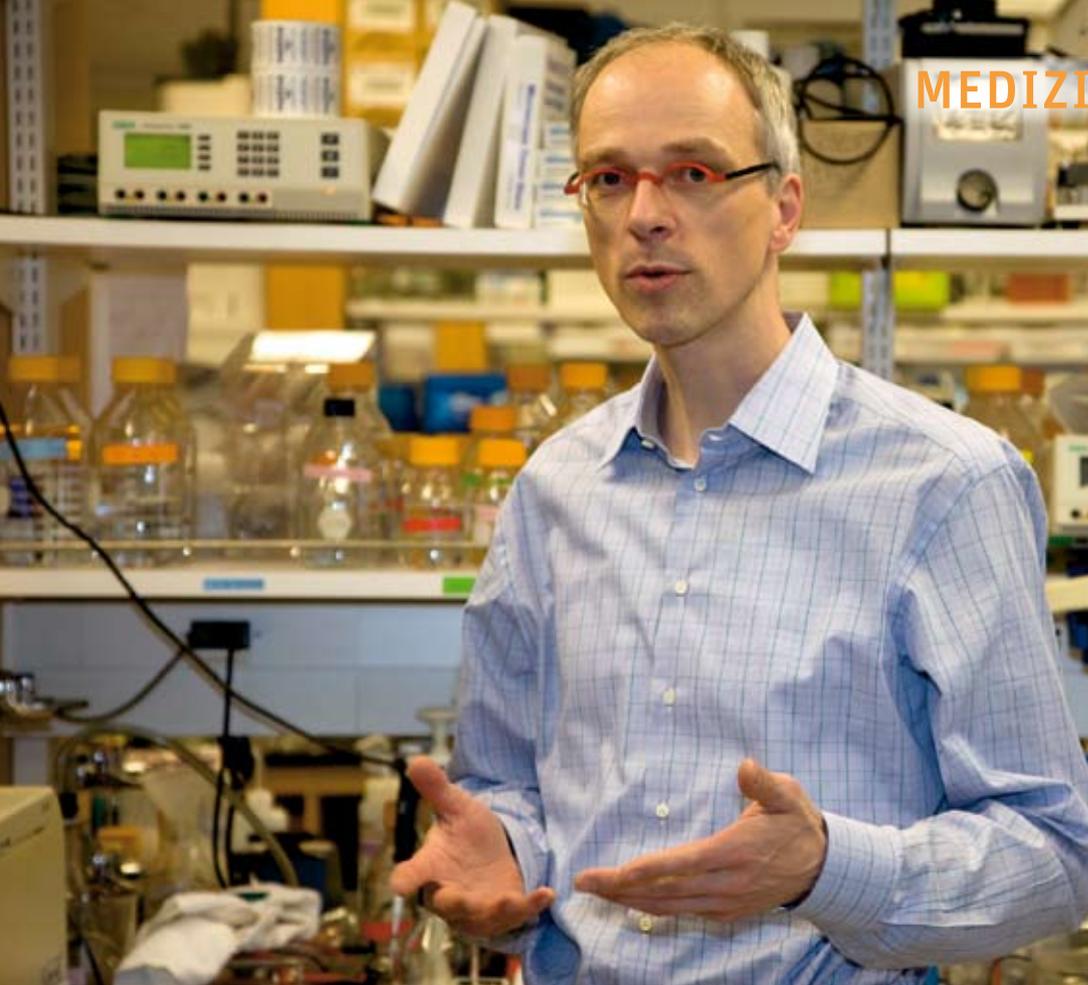
**Im Jahr 2003 folgte Tuschl einem Angebot nach New York**, als er nach vier Jahren als Gruppenleiter am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Deutschland keine angemessene Stellung fand. Verwunderlich, war doch Tuschl damals schon für eine bahnbrechende Entdeckung bekannt: Er entwickelte ein Verfahren, wie sich Gene gezielt ausschalten lassen – nicht zuletzt im Menschen. Nur ein Jahr später erhielten die US-Wissenschaftler An-

drew Fire und Craig Mello für die ursprüngliche Entdeckung des Phänomens im Fadenwurm den Nobelpreis für Medizin.

Die Methode, Gene zum Schweigen zu bringen, wirkt – wie viele geniale Entdeckungen, welche die Welt verändern sollten – im Nachhinein nicht besonders kompliziert. Will eine Zelle ein Protein produzieren, erstellt sie zunächst vom zugehörigen Gen eine Blaupause der Bauanleitung: ein Botenmolekül aus einzelsträngiger RNA. Werden jedoch doppelsträngige, der Blaupause sequenzgleiche RNA-Stücke in die Zelle eingeschleust, lässt sich der weitere Ablauf unterbinden. Denn dort werden die eingeführten Abschnitte erst einmal in relativ kurze Schnipsel zerhackt, die bei Fliegen und auch Säugetieren, wie Tuschl herausfand, exakt 21 Bausteine lang sind. Anschließend werden sie in Einzelstränge aufgetrennt – und dann teils gleich abgebaut, teils wie bei der Vogeljagd als Leimrute verwendet. Denn der Leimrute lagert sich die passende Boten-RNA an. Damit wird sie als zu zerstörendes Objekt gekennzeichnet und ebenfalls abgebaut.

Die Folge des Abbauprozesses: Die Bauanleitung gelangt nie bis zu den Proteinfabriken der Zelle. Damit ist das Gen so gut wie ausgeschaltet. Die Erklärung der RNA-Interferenz (RNAi) war ein Durchbruch (siehe Grafik S. 50).

Evolutionärer Hintergrund hinter dem Mechanismus ist der Schutz gegen bestimmte virale Eindringlinge. Über ihn steuert die Zelle aber auch ihre eigene Gentätigkeit. Sie produziert so genannte doppelsträngige Mikro-RNAs, die dann letztlich verhindern, dass die Genabschrift genutzt werden kann. Rund 350 dieser kurzen RNA-Sequenzen sind bislang bekannt. Diesem natürlichen Steuermechanismus gilt jetzt vor allem Tuschls Aufmerksamkeit, da, wie er vermutet, Störungen bei dem Prozess zu Krankheiten beitragen können. »Die RNAi war nur ein Intermezzo«, sagt Tuschl im Gespräch, während der Kuckuck zwölfmal Mitternacht schlägt.



ALLE FOTOS DES ARTIKELS: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT / FABIAN BIRGFELD

## ZUR PERSON

Nach seinem Chemiestudium in Regensburg und der Promotion 1995 am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen arbeitete

**Thomas Tuschl**, Jahrgang 1966, am Whitehead-Institut für biomedizinische Forschung des Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA.

Nach seiner Rückkehr 1999 ans Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie gelang es ihm dort mit seiner Arbeitsgruppe, die so genannte RNA-Interferenz aufzuklären. Damit ist es möglich, einem einzelnen Gen quasi einen Maulkorb zu verpassen, indem man kurze RNA-Stränge in die Zelle einschleust, um seine Boten-RNA abzufangen und letztlich zu zerstören. Auf diese Weise lassen sich die Funktionen von Genen besser untersuchen, aber auch bestimmte Tumoren und andere Erkrankungen könnten künftig damit therapierbar werden.

Seit 2003 ist Tuschl Professor und Laborleiter an der Rockefeller University in New York.

**Spektrum:** Herr Professor Tuschl, im letzten Sommer wurde der deutsche Standort der amerikanischen Biotechfirma Alnylam, die Sie 1999 mitgegründet haben, für 200 Millionen Dollar an das Pharmaunternehmen Roche verkauft; die Zusammenarbeit könnte eine Milliarde Dollar wert sein. Freut Sie das?

**Thomas Tuschl:** Natürlich freut es einen, wenn eine biotechnische Entwicklung, die man mit angestoßen hat, medizinisches Potenzial zeigt. Die Hoffnung, Gene im Menschen an- und ausschalten zu können, um Krankheiten heilen zu können, hat aber noch keine breite Anwendung gefunden. Das muss sich in klinischen Tests erst noch erweisen. Auch bin ich bei Alnylam nur noch Berater. Ich kümmere mich vornehmlich um meine eigene Forschung. Ich bin schließlich Naturwissenschaftler, kein Unternehmer.

**Spektrum:** Aber Sie ziehen doch finanziellen Nutzen daraus, die Alnylam-Aktie stieg nach Bekanntgabe des Deals um die Hälfte.

**Tuschl:** Sehen Sie, hätte ich je gezielt viel Geld verdienen wollen, dann hätte ich Ökonomie studiert oder wäre Patentanwalt geworden, was ich mir nach meiner Promotion 1995 tatsächlich kurz überlegt habe. Daran liegt mir aber nicht viel. Es ist doch so: Ein Forscher sieht sich einem ungeklärten Phänomen gegenüber, dessen Geheimnis er lüften will. Dann überlegt er sich, ob er es für mach-

bar hält – und wie er die Lösung möglichst schnell finden kann. Dass er eine Entdeckung patentiert, die sich womöglich kommerziell nutzen lässt, ist heute nur selbstverständlich.

**Spektrum:** Ihre Forschung konzentriert sich auf die Rolle der RNA in der Humanzelle. Haben Sie zu Beginn Ihres Studiums rasch die RNA als Forschungsobjekt ausgemacht?

**Tuschl:** Nein, im Gegenteil, die RNA hat vielmehr mich gefunden – ich habe nur ein gutes Labor ausfindig gemacht, das für einen jungen Studenten sehr attraktiv war. Ich kam 1989 von der Universität Regensburg als Teaching Assistant für organische Chemie an die University of Colorado in Boulder. Dort hatte Thomas Cech, der die selbstsplicing RNA (siehe Lexikon S. 48) entdeckte, gerade den Chemie-Nobelpreis zugesprochen bekommen.

Und da dachte ich mir, es wäre prima, in seinem Labor zu arbeiten – obwohl ich damals nur wenig über RNA wusste. Schließlich war ich Chemiker. Dort arbeitete auch der heute an der University of Chicago forschende Joseph Piccirilli als Postdoc in Cechs Labor – und der meinte, ich könne für ihn chemisch modifizierte Bausteine für die RNA synthetisieren. Die sollten Erkenntnisse zum Mechanismus des Selbstsplicing der RNA liefern. So bin ich überhaupt erst auf RNA gestoßen.

**Spektrum:** Und da haben Sie gleich Feuer gefangen?

## LEXIKON

- Die **DNA** (chemisch: Desoxyribonukleinsäure) ist ein in allen Lebewesen und DNA-Viren vorkommendes Biomolekül und Trägerin der Erbinformation. Sie enthält unter anderem die Gene, die für RNA (Ribonukleinsäuren) und Proteine kodieren, welche für die biologische Entwicklung eines Organismus und den Stoffwechsel in der Zelle notwendig sind. Vom Aufbau her ist die RNA der DNA ähnlich, beide bestehen aus verketteten Grundbausteinen, den Nukleotiden. RNA-Moleküle sind – im Gegensatz zur doppelsträngigen DNA – in der Regel einzelsträngig.
- Als **Boten-RNA**, fachlich auch Messenger-RNA, wird die »Abschrift« eines Proteingens bezeichnet. Sie dient dann der »Übersetzung« der genetischen Bauanweisung in das entsprechende Protein.
- Bei **Mikro-RNAs** (fachlich kurz: miRNAs) handelt es sich um einzelsträngige RNA-Moleküle von etwa 21 Nukleotiden Länge. Sie spielen bei der Steuerung einer Vielzahl von zellulären Prozessen eine entscheidende Rolle: Bei Pflanzen regulieren sie Wachstum und Blütenbildung, in der Taufleige den programmierten Zelltod, in menschlichen Zellen die Differenzierung von potenziell unsterblichen Stammzellen zu spezialisierten Geweben.

>>>

**Tuschl:** Es war ein spannendes, junges Gebiet, das versprach, ein wenig Licht in die komplexen Zellmechanismen zu werfen. Ich habe mir dann überlegt, wo ich in Deutschland über RNA arbeiten könnte. Ich unterhielt mich mit Leuten in Cechs Labor und anderen Kollegen, und es war schnell klar, dass in Deutschland zwar nur wenig an RNA geforscht wurde, es aber eine sehr gute Arbeitsgruppe um Fritz Eckstein am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen gab. Ihm habe ich dann einen Brief geschickt mit dem Briefkopf des Howard Hughes Medical Institutes – dem Cech bis heute angehört ...

**Spektrum:** ... Sie ja auch ...

**Tuschl:** Ja, aber das kam erst viel später. Ich schickte also Eckstein einen Brief, und er lud mich sofort zu einem Gespräch ein. Bei Eckstein habe ich dann zügig meine Diplomarbeit geschrieben. Allerdings bin ich zuerst einmal durch eine Prüfung in Regensburg geraselt, was meinen Start bei Eckstein um drei Monate verzögerte. Die formale Betreuung der anschließenden Arbeit erfolgte noch über Regensburg – Max-Planck-Institute dürfen ja selbst keine akademischen Prüfungen abnehmen und Grade verleihen. Das Labor war sehr aggressiv für deutsche Verhältnisse, was mir nach meinen Erfahrungen in Boulder sehr gut gefiel.

**Spektrum:** Aggressiv – was heißt das?

**Tuschl:** Die Mitarbeiter forderten sich gegenseitig heraus, man beobachtete die Konkurrenz genau. Es wurde viel geschrieben und viel publiziert. Für eine Publikation wurden nur die notwendigsten Experimente durchgeführt. Lag ein spannendes Ergebnis vor, überlegte man sich, welche zwei, drei Experimente braucht es noch, um das abzusichern.

**Spektrum:** Wie kamen Sie zu Ihrem Thema?

**Tuschl:** Ich habe mich in dem Labor erst einmal umgesehen: Was sind die interessantesten Fragestellungen, und wo kann ich meine Erfahrung einbringen? Chemisch-synthetisch arbeiten hat mir immer Spaß gemacht, da gab es am Ende immer ein Häufchen, das sich charakterisieren lässt. In der Biochemie ist es dagegen viel schwieriger, Endpunkte zu definieren. In Göttingen habe ich mich deshalb zunächst auf ein chemisch-synthetisches Projekt konzentriert.

Ich habe untersucht, wie sich die Eigenschaften katalytischer RNAs – bekannt auch als Ribozyme – verändern, wenn man chemisch modifizierte Moleküle anstatt der natürlichen Bausteine einfügt. Damals musste man diese synthetischen Bausteine noch selbst im Labor fabrizieren – heute kann man sie im Katalog ordern.

**Spektrum:** Haben Sie damals nicht schon weitergedacht?

**Tuschl:** Nein, ich denke eigentlich nie weiter.

**Spektrum:** Das ist ein Scherz.

**Tuschl:** Nein, so läuft die Forschung ab. Der Kern eines Labors sind die Experimente. Die Ideen erhalten wir nicht auf Grund der Fachliteratur, sondern auf Grund dessen, was im Labor passiert. Die Veröffentlichungen in der Molekularbiologie, Zellbiologie und Biochemie sind inzwischen so komplex, dass man eigentlich nur die Hälfte von dem glauben sollte, was man publiziert sieht. Bei den eigenen Experimenten gibt es hingegen kaum Zweifel – und daraus entstehen neue Ideen, die im Diskussionsteil einer Veröffentlichung ja auch angerissen werden.

**Spektrum:** Die Richtungsentscheidung findet also im Labor statt?

**Tuschl:** Ja, es ist das Biotop, in dem die Forschung sprießt. Allerdings haben Labors auch ihre Tiefpunkte. Das einzig Stabile in so einem Labor ist der Arbeitsgruppenleiter. Und bevor man sich auf ein Labor einlässt, fragt man sich, wer ist der Leiter, welche Papers veröffentlichen die, welche Laufbahnen schlagen die Mitarbeiter später ein. Ecksteins Labor war sehr gut. Ich habe in den vier Jahren dort zehn Papers publiziert oder war an diesen beteiligt, unter anderem eines in »Science«. Da hat mir meine Frau dann ein T-Shirt geschenkt, auf dem stand: »I published in Science.« (lacht)

**Spektrum:** Schloss Ihre Doktorarbeit nahtlos an die Diplomarbeit an?

**Tuschl:** Ja, da ging es um so genannte Hammerhead-Ribozyme. Das war eine geradlinige Fortführung der Diplomarbeit, in der ich mich bereits mit diesen katalytischen RNAs und deren Mechanismus der RNA-Spaltung auseinandergesetzt habe. Diese Ribozyme, die in der Zelle chemische Prozesse katalysieren, bestehen aus einer Kette von nur 35 Nukleotiden, lassen sich also synthetisch-chemisch leicht herstellen. In der Promotionsarbeit untersuchte ich vor allem Struktur- und Funktionsfragen des hammerkopfförmig gefalteten Moleküls.

**Spektrum:** Ging es damals schon um medizinische Anwendungen?

**Tuschl:** Sicher, wenn auch nicht in meiner Arbeit. Tom Cech hatte eine Firma gegründet, Ribozyme Pharmaceuticals. Die Idee war, dass Ribozyme zu Medikamenten gegen Krebs und Viruserkrankungen führen sollten. In Ecksteins Labor gab es einen Postdoc, der hoffte, auf diesem Wege gegen HI-Viren vorgehen zu können. Und es sah damals so aus, als müsste man all das nur noch ein wenig perfektionieren, dann läuft das. Ich war als

Chemiker allerdings schon froh, die Hammerhead-Ribozyme synthetisieren und beschreiben zu können.

Damals erschien auch das erste »Science«-Paper in einer Kooperation mit dem Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, in dem die räumliche Struktur dieser Ribozyme errechnet wurde. Eine Röntgenstrukturanalyse eines kristallisierten Hammerhead-Ribozyms einer Forschungsgruppe in Stanford, Kalifornien, die fast gleichzeitig erschien, bestätigte unsere Ergebnisse dann auch. Im Detail allerdings war dann unsere Arbeit doch nicht so perfekt. Das aber wiederum hat uns angespornt, es noch besser zu machen.

**Spektrum:** Wie kamen Sie dann nach Boston, ans Massachusetts Institute of Technology, das MIT?

**Tuschl:** Als klar war, dass ich meine Doktorarbeit zusammenschreiben kann, ging es darum, was tun? Ich hatte ein Angebot, als Patentanwalt nach München zu gehen. Da hat sich meine Frau quergelegt und gemeint, ich könne doch keine zehn Minuten still sitzen. Heute, wo ich regelmäßig Patentpost bekomme, bin ich heilfroh, das nicht gemacht zu haben. Patentanwälte sind zwar extrem gute Wissenschaftler, sie arbeiten aber anders. Also ging es darum, wo ich als Postdoc arbeiten sollte. Immerhin war klar, dass ich in die USA gehen müsste, denn dort war die RNA, im Gegensatz zu Deutschland, bereits ein etabliertes Forschungsfeld.

**Spektrum:** Hat Deutschland damals den Zug verpasst?

**Tuschl:** Das lässt sich so einfach nicht sagen. Es hängt auch mit der Geschichte zusammen. Seit Watson und Crick 1953 die Struktur der DNA klärten, war die Molekularbiologie in den Staaten ein fruchtbares Forschungsfeld. Dort gab es Mitte der 1990er Jahre auch bereits eine »RNA Society« mit 100 Mitgliedern, der alle wichtigen Forscher in diesem Gebiet angehörten. Heute ist das eine große Gesellschaft – und ich habe inzwischen meine eigenen Meetings allein zu RNAi und regulatorischen Mechanismen in der Zelle. In Deutschland stand damals dagegen noch klassische Mikrobiologie und Chemie im Vordergrund.

**Spektrum:** Und wie kamen Sie dann zu Phillip Sharp am MIT? Übrigens ja auch ein Nobelpreisträger.

**Tuschl:** Ja, aber das allein reicht nicht. Ich habe wiederum mit Kollegen gesprochen, mich über seine Arbeitsweise erkundigt, und dann war klar, dass mir dieses Labor liegen würde. Dort habe ich drei Jahre lang an so genannten Spleißosomen gearbeitet, die nach dem Kopieren der Geninformation aus der entstande-

nen Primärabschrift die nicht kodierenden Abschnitte heraustrennen und die restlichen Abschnitte wieder verknüpfen. Die Idee war hier, bei den im Spleißosom enthaltenen RNAs katalytische Eigenschaften nachzuweisen.

Ganz so erfolgreich, wie ich mir erhofft hatte, war das Projekt dann leider doch nicht. Aber ich habe, gemeinsam mit David Bartel, neue Ribozyme entdeckt. Die für diese Arbeiten angewendeten Methoden habe ich verwendet, um einen Forschungsantrag für eine mögliche Rückkehr nach Deutschland zu stellen. Darin beschrieb ich die Idee eines modifizierten Genschalters.

**Spektrum:** Ähnlich wie bei RNAi?

**Tuschl:** Das Ziel war zumindest das gleiche – Gene zu regulieren. Damals war ja ein drängendes Problem der Gentherapie, dass die transferierten Gene, einmal eingeschleust, nicht mehr abgestellt werden können. Und über ein Spleißosom hätte man das mit einigen Tricks erreichen können. Zumindest sah es in der Theorie so aus. Nachdem die Finanzierung für dieses Projekt genehmigt war und die Spleißosom-Arbeiten zur Publikation eingereicht waren, hatte ich unerwartet noch drei Monate Zeit vor dem Umzug nach Deutschland. Und so kam ich überhaupt erst zu dem RNAi-Problem.

**Spektrum:** Sie interessierten sich nicht dafür?

**Tuschl:** So kann man das nicht sagen; ich hatte ja mein Projekt. Seitdem Andrew Fire und Craig Mello aber entdeckt hatten, dass sich Gene im Fadenwurm mit doppelsträngiger RNA ausschalten lassen, fragte Phillip Sharp fast wöchentlich in die Laborrunde, welcher Wirkungsmechanismus wohl dahintersteckt. Ich hatte den Eindruck, dass Sharp und Fire, der übrigens bei Sharp promoviert hatte, wöchentlich miteinander telefonierten. Aber nie-

>>>

■ **Spleißen** heißt ein wichtiger Schritt bei der Bearbeitung der primären RNA-Abschrift vieler Gene im Zellkern, die eine Art Informationsmosaik enthalten. Dabei entsteht aus der recht langen Primärabschrift durch Herausschneiden und Zusammenfügen (Spleißen) relevanter Abschnitte erst die reife Boten-RNA. Auf diesem Weg kann die Zelle auch mehr als eine Proteinsorte nach demselben Gen erzeugen.

■ **Ribozyme** von Ribonukleinsäure (RNA) und Enzym sind katalytisch aktive RNA-Moleküle, die wie Enzyme chemische Reaktionen katalysieren.

■ **Transgene Organismen** sind gentechnisch veränderte Lebewesen, denen man zusätzliche Gene aus anderen Arten eingebaut hat.



## Genzensur durch RNA-Interferenz

**Doppelsträngige RNA** in einer Zelle gilt häufig als Hinweis auf einen Eindringling (sie wird auch natürlich erzeugt).



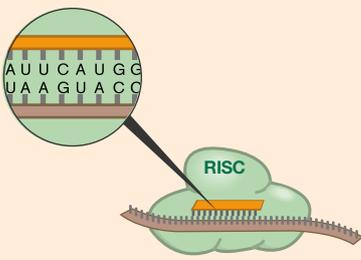
Ein Protein namens **Dicer (Häcksler)** greift sie auf und zerhackt sie in 21 »Sprossen« lange Fragmente.



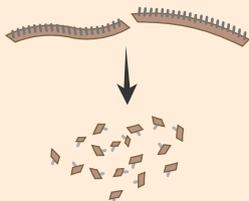
**Enzymkomplexe namens RISC** binden diese Fragmente und spalten jeweils einen Strang ab.



**Der andere Strang** dient als Leimrute, um durch Basenpaarung Boten-RNA-Moleküle mit komplementären Abschnitten anzulagern.



**Die gebundene Boten-RNA** wird zerschnitten, freigesetzt und von Enzymen im Zellplasma aufgelöst.



NOBEL COMMITTEE FOR MEDICINE OR PHYSIOLOGY / ANNICKA RÖHL

mand im Labor wollte sich so richtig an dieses Problem heranwagen – und ich war selbst skeptisch, was die Bedeutung dieser Forschung anging. Als ich mich schließlich für die neue Thematik interessierte, fragte ich ihn, wie ich es anpacken sollte. Und dann meinte er in fast typischer MIT-Manier: »Na, warum gehst du nicht einmal durch die Labore hier und redest mit den Leuten.« Das habe ich dann gemacht.

**Spektrum:** Klingt ja kinderleicht.

**Tuschl:** Ideen auszutauschen ist nie das Problem, aber diese müssen sich schließlich erst im Experiment bewähren – das ist unser Handwerk. Die erste Frage war, welchen Organismus wir wählen sollten. Und da meinte Phillip Zamore, der ebenfalls Postdoc in einem anderen Labor war, dass er ohnehin schon an Translationsmechanismen in der Tauffliege arbeitet, also dem Schritt von der RNA zum Protein – und ich könne doch diese Fliegenzellextrakte verwenden. Das Schwierigste war dann, den Doppelstrang zu synthetisieren.

Das erste richtige Experiment im Reagenzglas hat aber auf Anhieb geklappt. Dann haben wir noch ein paar zusätzliche Experimente gemacht – Länge des Doppelstrangs, Konzentrationsabhängigkeit –, und schon war das erste Paper fertig. Wir konnten so den Mechanismus des Schalters beschreiben – dass die Doppelstrang-RNA sequenzspezifisch ist, eine bestimmte Länge voraussetzt, einsträngige RNA wirkungslos bleibt und die komplementäre Boten-RNA stark abgebaut wird.

Ich habe mich danach, das war bereits in Göttingen, auf den RNA-Doppelstrang konzentriert, und da konnten wir zeigen, dass die Doppelstränge in Stücke von 21-Nukleotid-Länge gespalten werden. Phillip Sharp hat dann zusätzlich darauf gedrängt, die Entdeckung gleich als Patent anzumelden – er hatte dafür schon einen Blick. Schließlich hat er Biogen mitgegründet, eines der wenigen wirklich erfolgreichen Biotech-Unternehmen der letzten Jahrzehnte.

**Spektrum:** Und mit dem Patent kam das Unternehmen Alnylam?

**Tuschl:** Das ging ebenfalls sehr schnell. Sharp hat einfach bei dem Kapitalinvestor Polaris den Mediziner Christoph Westphal angerufen. Es folgte ein Abendessen, Westphal entwarf den Geschäftsplan, und innerhalb von zwei, drei Wochen waren bereits mehrere Millionen auf dem Konto. Und dann ging es schon in die zweite Finanzierungsrunde.

**Spektrum:** Wie vereinbarte sich das mit Ihrer Forschung?

**Tuschl:** Im Grunde überhaupt nicht. Ich habe ja nur das Patent zur Verfügung gestellt, am Aufbau der Firma war ich selbst kaum betei-

ligt. Ich habe selbst noch nie einen Geschäftsplan geschrieben, auch Phillip Sharp übrigens nicht. Dafür kennt man aber Leute, die das wirklich können. Wenn heute ein Doktorand in meinem Labor eine kommerziell verwertbare Entdeckung macht, wüsste ich heute auch, wen ich anrufen müsste.

**Spektrum:** Sie waren am Aufbau der Firma also gar nicht direkt beteiligt?

**Tuschl:** Ich konnte ja gar nicht. Seit Herbst 1999 war ich ja bereits in Göttingen. Ich habe meine anfängliche Beraterfunktion weitgehend aus der Ferne wahrgenommen.

**Spektrum:** In Göttingen haben Sie sich dann den Humanzellen gewidmet.

**Tuschl:** Ja, am Max-Planck-Institut, wo ich eine junge Forschungsgruppe leitete, haben wir uns daran gemacht, den Prozess des Abschaltens von Genen auch in menschlichen Zellen nachzuweisen. Mit der Hilfe von Klaus Weber, damals einem der Direktoren des Instituts, der seit Jahren diverse humane Zellen erforscht hatte, ließ sich leicht testen, ob wir im Menschen Gene mittels RNAi an- und ausschalten können – und das klappte dann.

**Spektrum:** Das war die Sensation ...

**Tuschl:** Ja, schon das MIT-Paper war ja aufregend. Aber der Schritt zum Menschen war natürlich ein weiterer Meilenstein. Er erlaubt uns, die Funktion von Humangenomen zu erforschen und möglicherweise neue Medikamente für Krankheiten zu entwickeln. Denn prinzipiell lässt sich so die Produktion jeglichen Proteins stilllegen. Das kann für Krebs hilfreich sein, aber auch für genetisch bedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen. Aber es ist nicht garantiert, dass es funktionieren wird – ein großes Problem ist, wie man diese Schalter in die betroffenen Gewebe einbringen kann.

**Spektrum:** Ein erstes Medikament befindet sich doch bereits in klinischen Tests – gegen die Makula-Degeneration, eine Augenkrankheit im fortgeschrittenen Alter, die zur Erblindung führen kann.

**Tuschl:** Ja, denn der Wirkstoff kann in diesem Fall direkt ins Auge gespritzt werden, außerdem wird er von den erkrankten Zellen auch noch bereitwillig aufgenommen. Das große Hindernis bei den meisten RNAi-Therapien ist aber, das Medikament in das betroffene Gewebe – und dann dort in die Zellen zu transportieren. Wie wollen Sie sicherstellen, dass der Wirkstoff zu dem Krankheitsherd gelangt? Derzeit werden mehrere Möglichkeiten erforscht – etwa mit Nanopartikeln oder Virenhüllen. Bei Alnylam hat ein Medikament bereits die erste klinische Testphase bestanden – ein RNAi-Wirkstoff, der vor allem gegen das Respiratorische Syncytialvirus

hilft, Auslöser einer Atemwegserkrankung, an der vor allem Säuglinge erkranken. Sein Vorteil: Es lässt sich inhalieren und so der Lunge direkt zuführen.

**Spektrum:** Und wie sieht es mit längerfristigen Problemen aus?

**Tuschl:** Auch da kann RNAi zumindest theoretisch helfen. Ein bekanntes Beispiel sind hohe Cholesterinwerte, die mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen. Studien haben festgestellt, dass viele Personen, die ungewöhnlich niedrige Cholesterinspiegel hatten, eine Mutation in einem Gen hatten, die es ausschaltete. Lange Zeit hat die Pharmaindustrie versucht, dieses Gen zu nutzen, um ein Cholesterin-Medikament zu entwickeln, aber nichts hat geholfen. RNAi könnte da jetzt eine Therapiealternative aufweisen.

**Spektrum:** Fire und Mello haben 2006 für ihre Entdeckungen zur RNAi den Nobelpreis bekommen, Sie gingen leer aus. Hat Sie das enttäuscht?

**Tuschl:** Die Frage konnten Sie sich wohl nicht verkneifen. Sie wird mir fast jedes Mal gestellt. Aber dass ich ein heißer Anwärter auf den Nobelpreis sein sollte, das hat die Presse aufgebracht – niemand in Schweden, und ich schon gar nicht. Es hat mich vielmehr gefreut, dass einem Gebiet, auf dem man selbst arbeitet, eine solche hohe Auszeichnung zuteilwird. Und es ist natürlich möglich, dass dem Gebiet in Zukunft noch weitere Nobelpreise zugesprochen werden, denn seine Möglichkeiten sind noch lange nicht ausgeschöpft. Für mich persönlich ist das bisher Geleistete ohnehin nur eine Zwischenstation – man forscht weiter und sieht zu, im sportlichen Wettbewerb der besten Labore zu bestehen.

**Spektrum:** Keine gekränkte Eitelkeit?

**Tuschl:** Nein, nicht dass ich wüsste. Sie müssen den Forschungsprozess richtig verstehen. Es braucht ja nicht nur einen schlaunen Kopf, sondern man muss auch zur richtigen Zeit am richtigen Ort sein – und vor allem inspirierende Köpfe um sich haben. Zu glauben, nur man selbst hätte etwas entdecken können, ist völlig abwegig. Aber es bereitet natürlich Freude, das Glück zu haben, eine wichtige Entdeckung vor allen anderen zu machen.

**Spektrum:** Zurück zum Genschalter. Vor RNAi gab es bereits einmal eine Methode, Gene auszuschalten, die ebenfalls als großer Hoffnungsträger galt: die so genannte Antisense-Methode – komplementär aufgebaute RNA-Stränge, die sich an den Botenmolekülen festsetzen, so dass keine Information mehr abgelesen werden kann. Gehört die jetzt zum alten Eisen?

**Tuschl:** Wie kommen Sie darauf? Sicher, der

Rummel um Antisense war um 2000 sehr groß, als wir plötzlich über die Karte des Humangenoms verfügten, aber nicht wussten, wie man Gene ausschalten sollte. Damals erschien Antisense als die einzige Option. Aber es gab eben auch noch viele Probleme, von denen heute aber etliche gelöst sind. Forscher, die daran arbeiten, haben längst automatisierte Testverfahren für ihre Wirkstoffe eingeführt und pharmakologische Eigenschaften verändert.

Inzwischen hat Antisense auch mehrere Wirkstoffe in klinischen Tests. Also, sofern es überhaupt einen Wettstreit zwischen RNAi und Antisense gibt – sie könnten sich ja auch für verschiedene medizinische Anwendungen als hilfreich erweisen –, so ist der noch nicht entschieden. Antisense hat dabei sogar einige Vorteile: Zur RNAi braucht man ja eine doppelsträngige Molekülstruktur, die 42 negative Ladungen hat. Ein Antisense-Molekül hat nur 15 bis 20 davon. Das erleichtert natürlich seine Aufnahme im Körper.

**Spektrum:** Das klingt nicht gerade wie Werbung für Alnylam ...

**Tuschl:** So ist eben die Sachlage. Und das heißt ja keineswegs, dass Alnylam kein großes Potenzial hätte.

**Spektrum:** Die klinischen Anwendungen für RNAi sind für die Grundlagenforschung auch nicht unmittelbar wichtig. Jetzt kümmern Sie sich offenbar mehr um die Frage, wie die Zelle selbst kurze RNA-Stränge einsetzt, um ihre Mechanismen zu regeln.

**Tuschl:** RNAi war für mich immer nur ein Intermezzo auf dem Weg zu den regulatorischen Mechanismen der Zelle. Inzwischen beschäftigt sich die Hälfte meiner Labormitarbeiter damit. Dabei geht es um zelleigene Mikro-RNA, die auf die Boten-RNA einwirkt und die Produktion eines Proteins drosselt oder sogar ganz abstellt. Bisher sind sicher um 350 solcher Mikro-RNAs bekannt, am Ende werden es wohl so zwischen 500 und 1000 sein. Es könnte sein, dass diese RNA-Stränge ein wichtiger Faktor bei der Entstehung diverser Krankheiten sind. Wir sind deshalb derzeit vor allem auf der Ausschau nach Krankheitsassoziationen. Fernziel ist, im ganzen Genom und für alle gesunden und kranken Gewebe diese Mikro-RNAs zu kartieren und ihre Funktion zu bestimmen.

**Spektrum:** Das klingt wie die Suche nach der Nadel im Heuhaufen.

**Tuschl:** Sicher, aber wenn viele Molekularbiologen weltweit suchen, werden die schon etwas finden. Wir haben derzeit von den National Institutes of Health (NIH) Gendaten und DNA-Proben von 10 000 Personen bekommen, bei denen Erkrankungen wie Schizophrenie, Parkinson, Autismus oder bipolare



»VIELLEICHT GIBT ES FÜR MEIN GEBIET KÜNFTIG NOCH WEITERE NOBELPREISE«

## »MICH WÜRD AUCH REIZEN, ZU UNTERRICHTEN«



**Hubertus Breuer**, der auch die Fragen stellte, lebt als Wissenschaftsautor in Brooklyn.

**Trageser, G.:** Maulkorb für Gene. In: Spektrum der Wissenschaft 12/2006 S. 14.

**Bartl, D. P., Lau, N. C.:** Zensur in der Zelle. In: Spektrum der Wissenschaft 10/2003, S. 52.

**Das neue Genom.** Sonderheft Spektrum-Dossier 01/2006.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter [www.spektrum.de/artikel/962047](http://www.spektrum.de/artikel/962047).

Störung diagnostiziert wurden. In diesen DNA-Proben suchen wir jetzt nach Sequenzänderungen im Bereich der Mikro-RNA. Wenn man dann auf diesem Weg auf eine Familie stößt, die eine hohe Rate einer bestimmten Erkrankung aufweist und gleichzeitig über eine bestimmte Mutation verfügt, wäre das ein viel versprechendes Ergebnis. Und die modernen Sequenziermaschinen helfen uns dabei. Wir können parallel bis zu 100 Millionen Sequenzsegmente bestimmen.

**Spektrum:** Die Rolle der Mikro-RNAs bei Krankheiten wird damit aber nicht gelöst. Das ist doch nur eine Sequenzanalyse.

**Tuschl:** Ja, die Untersuchung der Funktion ist schwierig. Man kann in einer Maus natürlich eine Mikro-RNA lahmlegen. Aber manche Mikro-RNAs funktionieren zusammen mit anderen Mikro-RNAs. Dann muss man beide herausnehmen. Viele haben aber auch mehr als eine DNA-Vorlage im Genom, bei manchen sitzt diese in nicht kodierenden Abschnitten anderer Gene – kurzum, das ist schwieriger, als erst einmal nur Mutationen in Mikro-RNAs mit Krankheiten zu assoziieren.

**Spektrum:** Wie steht's mit medizinischen Anwendungen?

**Tuschl:** Was hier Gestalt annimmt, ist die personalisierte Genomik. Wir können künftig Menschen generell sagen, über welche genetischen Risikofaktoren sie verfügen. Und ich denke eben, dass regulatorische Interaktion durchaus einen Einfluss auf die Entstehung und Entwicklung von Krankheiten hat. Es stellt sich sogar die Frage, ob man nicht einen Großteil von genetischen Krankheiten über Regulationsvorgänge jenseits der Transkription in Boten-RNA erklären und womöglich sogar steuern kann. Angenommen, wir finden in einer Person zehn Mikro-RNAs, die klar mit Depression assoziiert sind. Dann kann man überlegen, ob man so jemanden zur Vorsorgeuntersuchung schickt. Dabei muss man, um die Ausprägung eines Gens zu verändern, womöglich nicht immer gleich zu drastischen Mitteln greifen. Um – hypothetisch gesprochen – eine schwache, aber dennoch wirksame Änderung der Genexpression gegen Depression herbeizuführen, reicht es vielleicht, regelmäßig Sport zu treiben, wenn das den Dopaminspiegel stabilisiert, der ein wichtiges Angriffsziel bei Depression darstellt.

**Spektrum:** Gibt Ihnen Ihr großzügig ausgestattetes Labor die Möglichkeit, viele solcher Spuren zu verfolgen?

**Tuschl:** Nein. Denn zum einen betreiben wir Grundlagenforschung, therapeutische Anwendungen fallen nicht in unser Aufgabengebiet. Zum anderen muss man mit den Freiheiten, die einem eine wohlhabende Institution wie

die Rockefeller University ermöglicht, dennoch vorsichtig umgehen. Wenn ich jede Woche bei meinen Doktoranden und Postdocs mit einer neuen Idee antanze, würde der Laborbetrieb überhaupt nicht funktionieren. Ein Experiment braucht sechs Monate bis zwei Jahre, ehe man ein aussagekräftiges Ergebnis vorliegen hat. Außerdem muss man sich sehr genau überlegen, welche Projekte man angreift. Denn es muss den jungen Wissenschaftlern schließlich auch Karriereperspektiven eröffnen. Zu belegen, dass ein Experiment in eine Sackgasse führt, mag zwar verdienstvoll sein, aber es bringt die Forschung nur bedingt weiter.

**Spektrum:** Sie überlegen sich derzeit, an eine deutsche Universität zurückzukehren – ist das nicht der Auszug aus dem Paradies?

**Tuschl:** Nicht, wenn es so klappt, wie ich mir das vorstelle. Ein Labor in Deutschland müsste finanziell auf jeden Fall vergleichbar ausgestattet sein. Und da liegt die Messlatte hoch. An der Rockefeller University, zugegeben eine der reichsten Universitäten der Welt, bekommen Forscher, je mehr Drittmittel sie einwerben, desto mehr Geld aus dem milliardenschweren Stiftungsvermögen. So wird der Erfolg eines Labors gezielt gefördert. Das muss nicht eins zu eins in Deutschland verwirklicht werden, aber das Niveau molekularbiologischer Forschung, das durch neue Methoden getrieben wird, hängt eben leider auch vom Geld ab. Aber deutsche Universitäten können ja längst über ihren eigenen Etat verfügen und kreative Lösungen entwickeln, um Spitzenforschung zu beherbergen.

**Spektrum:** Was zieht Sie konkret zurück?

**Tuschl:** Meine Frau kommt ebenfalls aus Deutschland. Wir haben drei Kinder. Und da überlegt man sich schon, wo man seine Kinder aufziehen will. Aber das ist nicht der einzige Grund, eine solche Rückkehr in Erwägung zu ziehen. Mich würde auch reizen, zu unterrichten.

**Spektrum:** Manch deutscher Uniprofessor würde auf Lehrverpflichtungen liebend gerne verzichten.

**Tuschl:** Ich könnte und würde das natürlich nicht allein stemmen. Wichtig wäre, einen funktionierenden akademischen Mittelbau zu haben, der einen bei der Arbeit unterstützt – der Prüfungen abnimmt, Übungen und Einführungskurse sowie den Laborbetrieb am Laufen hält. Aber gerade diese Stellen, die in meinen Augen das hohe Niveau der deutschen Lehre lange mittragen, sind im letzten Jahrzehnt immer mehr gekürzt worden.

Wenn sich eine zufrieden stellende Lösung finden ließe, wäre der Wechsel an eine deutsche Universität eine tolle Herausforderung. <