

tein Beta-Catenin und der Faktor TCF. In gesunden Zellen ist Beta-Catenin im Zellplasma fest verankert mit einem aus verschiedenen Proteinen bestehenden Komplex. Dieser Proteinkomplex sorgt dafür, dass Beta-Catenin markiert und im Mülleimer der Zelle, dem Proteasom, abgebaut wird. Eines der Proteine dieses Komplexes ist der Tumorsuppressor APC (adenomatous polyposis coli).

Schaltet sich aber der Wnt-Signalweg ein, löst sich Beta-Catenin von dem Proteinkomplex. Da es nicht mehr abgebaut werden kann, häuft es sich in der Zelle an und wandert schließlich in den Zellkern, wo es an den TCF/Lef Faktor bindet und Zielgene anschaltet. Erkrankungen, wie etwa Dickdarmkrebs, Brustkrebs, Gehirn- oder Herzerkrankungen sind die Folge. Die Frage für die Forscher ist deshalb, wo und wann in diese Fehlregulation eingreifen?

„Außerhalb dieser zentralen Komponenten ist der Wnt-Signalweg noch nicht so gut erforscht, was kein Nachteil ist“, so Dale. So konnten er und seine Mitarbeiter

einen breiteren Ansatz für ihre Wirkstoffsuche einsetzen. Sie testeten 68 000 Substanzen und ihre Aktivität gegen den Wnt-Signalweg in lebenden Zellen. „Sobald wir die vier aktiven Substanzen identifiziert hatten, standen wir vor dem Problem, ihre Zielstrukturen in diesem Signalweg zu erkennen“, sagte er.

Dale's Team konnte zeigen, dass zwei Substanzen den Signalweg in der Nähe der Hauptkommunikationsstrecke von Beta-Catenin blockieren, die beiden anderen Substanzen den Signalweg nahe des TCF Proteins. Weiter konnten sie demonstrieren, dass die Wirkstoffe das Tumorwachstum in Zellkulturen sowie in Zebrafischembryonen hemmen. „Allerdings wissen wir noch nicht genau, an welche Strukturen die Wirkstoffe binden“, räumt Dale ein.

Das ist aber wichtig zu wissen. Denn einige der Zebrafischembryonen wiesen Entwicklungsstörungen auf, die denen ähnelten, die bereits zuvor als Folge von Mutationen im Wnt-Signalweg beschrieben worden sind. „Das lässt den

Schluß zu, dass die Substanzen die gleichen Auswirkungen haben, wie wenn man den Wnt-Signalweg blockiert“, so Dale. So hatten einige Zebrafischembryonen einen Teil ihres Gehirns verloren. Die Nebenwirkungen waren aber je nach Substanz unterschiedlich. Einige lösten gar keine Nebenwirkungen aus, andere weitere Entwicklungsstörungen, wobei unklar ist, ob sie in Zusammenhang mit der Blockade des Wnt-Signalwegs stehen oder nicht. „Das wird noch untersucht“, betont der Biochemiker.

In einem weiteren Schritt will man Varianten dieser vier Wirkstoffe einsetzen, um Dickdarmkrebs bei Mäusen zu hemmen, bei denen der Wnt-Signalweg fehlgesteuert ist. Forscher gehen davon aus, dass das Tumorsuppressor APC Dickdarmkrebs auslöst. In 90 Prozent der Fälle von Dickdarmkrebs beim Menschen ist APC mutiert. Die Zukunft wird zeigen, ob die bei den Mäusen erzielten Ergebnisse so vielversprechend sind, dass die Wirkstoffe dann in klinischen Studien mit Patienten getestet werden können. *Barbara Bachtler*

### 13. Stuttgarter Chemietage

## Chemie hat Zukunft – auch in Deutschland

**C**hemie hat Zukunft, auch in Europa und Deutschland. Diese These untermauerte der Präsident der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh), Prof. Dr. Dieter Jahn, in seinem Vortrag „Chemie – Quo vadis“ Ende September auf den 13. Stuttgarter Chemietagen mit zahlreichen Argumenten.

So seien sieben der zehn drängendsten Probleme der Menschheit – laut US-Forscher R. E. Smalley (s. Kasten links) – in den nächsten 50 Jahren nur mit Hilfe auch der Chemie lösbar. Dass Europa in der Chemie wie bisher führend bleibe (Abbildung 3) erfordere jedoch bestimmte Voraussetzungen und Maßnahmen; andernfalls seien auch andere Entwicklungen vorstellbar.

Jahn verwies dabei auf vier Szenarien des europäischen Chemieverbandes Cefic (Abbildung 1). Danach ergibt sich die positivste Entwicklung für die Chemie nur, wenn bahnbrechende Innovationen eingeleitet werden und man sich genau auf die Wünsche der Kunden ausrichtet.

Laut Jahn bedeutet dies einerseits für europäische Chemiefirmen, Forschung und Entwicklung zu forcieren, andererseits aber auch, weiterhin Massenchemikalien (Commodities) zu produzieren – und das bei den niedrigsten Kosten weltweit. Für beide Anforderungen sieht er den Boden bereitet. So erziele die europäische chemische Industrie 22 Prozent ihres Umsatzes in Europa, erbringe hier aber 42 Prozent ihrer Forschungs- und Entwicklungsleistung.

Und für die Anforderung der Kostenführerschaft bei Commodities hat Jahn, beruflich verantwortlich für das globale Kompetenzzentrum „Science and Innovation Management“ der BASF AG, u.a. die Lösung „Verbund“ parat, ein Schlagwort, dass die optimale Vernetzung der tausenden von Produktionslinien der BASF in Ludwigshafen und an anderen großen Standorten in Belgien, USA oder China beschreibt. Der Begriff wurde vom früheren BASF-Vorstandsvorsitzenden Strube geprägt und hat mittlerweile seinen Einzug in die englische Sprache gehalten...

Wobei Kosten auch bei kleineren Chemiefirmen durch ganzheitliche Betrachtung der Prozesse gespart werden können. „Die Forderung nach Ökoeffizienz ist eine große

Die 10 größten Probleme der Menschheit (nach Smalley)

1. Energie
2. Wasser
3. Ernährung
4. Umwelt
5. Armut
6. Krieg/Terror
7. Krankheiten
8. Bildung
9. Demokratie
10. Bev.wachstum

Chance für uns“, so Jahn. Es gehe darum, Prozesse so zu gestalten, dass sie von sich aus möglichst wenig Neben- oder gar Abfallprodukte liefern. Ein Mittel dazu sei der Einsatz immer wirksamerer Katalysatoren. Deren Einfluss auf die Produktion demonstrierte der Chemiker, der Stuttgart schon durch seine Promotion und jetzt durch den Lehrauftrag für „Industrielle Biotechnologie“ verbunden ist – am Beispiel der Acrylsäure-Synthese (Abbildung 2).

Einen weiteren Weg, Kosten zu senken, sieht der GDCh-Chef auch in Firmenzusammenschlüssen. „BASF, Bayer, Degussa – jetzt ja das Geschäftsfeld Chemie der neuen Evonik Industries – sind im Chemiebereich nach außen sichtbar. Das Eigentliche spielt sich jedoch in kleineren Firmen ab. In Europa gibt es 25000 Chemieunternehmen.“ Auf Grund dessen, dass die Chemie stark fragmentiert und spezialisiert ist, erwartet Jahn jedoch – im Unterschied zur Automobilindustrie mit ihren rund ein Dutzend Unternehmen – nur eine Konsolidierung auf niedrigem Niveau. Auch in 20 Jahren werde es wohl noch über 10000 Chemiefirmen in Europa geben.

Die Autobranche sei übrigens ein wichtiger Kunde für die chemische Industrie, und durch die Größe der Auftraggeber herrsche dabei ein enormer Kostendruck. „In einem Mittelklasse-Fahrzeug steckt Chemie für durchschnittlich 800 Euro drin, mehr als der Wert des Stahls.

Bei Verhandlungen jedoch etwa um Chargenpreise für Lacke geht es um Euro-Cent-Beträge“, führte Jahn aus.

Wenn die Chemie mit ihren Auftraggebern kooperieren bestünden jedoch besondere Chancen zu Innovationen und zu einer Win-Win-Situation. Dies zeige beispielsweise eine Kooperation der BASF mit Mercedes. Für die Modelle der A-Klasse sei man bei der Lackierung Systemlieferant. Bezahlt werde pro lackiertem Auto. So könne man seitens der Chemie den gesamten Prozess optimieren. Ähnliche Kooperationen gebe es jetzt u.a. auch bei dem Mini von BMW.

Für die Stärkung von Forschung und Entwicklung sei es notwendig, auf die Zusammenarbeit von Industrie mit kleinen neuen Firmen und Forschungsinstituten zu setzen. Die BASF hätte beispielsweise 100 Millionen Euro als Venture Capital zur Verfügung gestellt. Der High-Tech-Gründerfonds mit Beteiligung des Bundes und mehrerer Unternehmen habe zur Förderung junger Firmen für eine Laufzeit von zwölf Jahren 270 Millionen Euro bereit gestellt.

Der GDCh-Präsident machte auch darauf aufmerksam, dass Forschung und Entwicklung in der Chemie dem Umweltschutz zugute käme. Z.B. flössen etwa ein Drittel der F&E-Ausgaben bei der BASF in Projekte, die in Zusammenhang mit dem Klimaschutz stünden. So erwartet er mehr Stromversorgung aus Sonnenenergie dadurch, dass organische Fotovoltaik zum Zuge käme. Mit Gesteigungs-

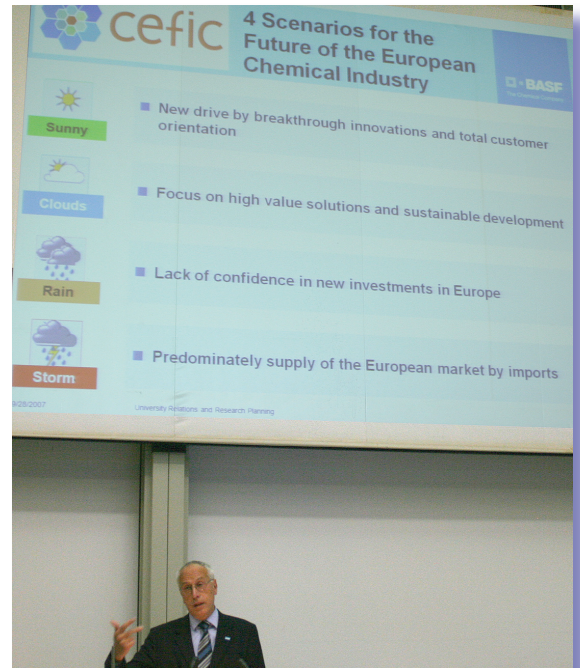


Abbildung 1 (oben): GDCh-Präsident Prof. Dr. Dieter Jahn sieht für die Chemie in Europa gute Chancen.

Abbildung 2 (unten): Zur immer besseren Ökoeffizienz leistet die Katalyse-Forschung einen erheblichen Beitrag, hier gezeigt am Beispiel der Acrylsäure-Synthese (Fotos: Kickuth).

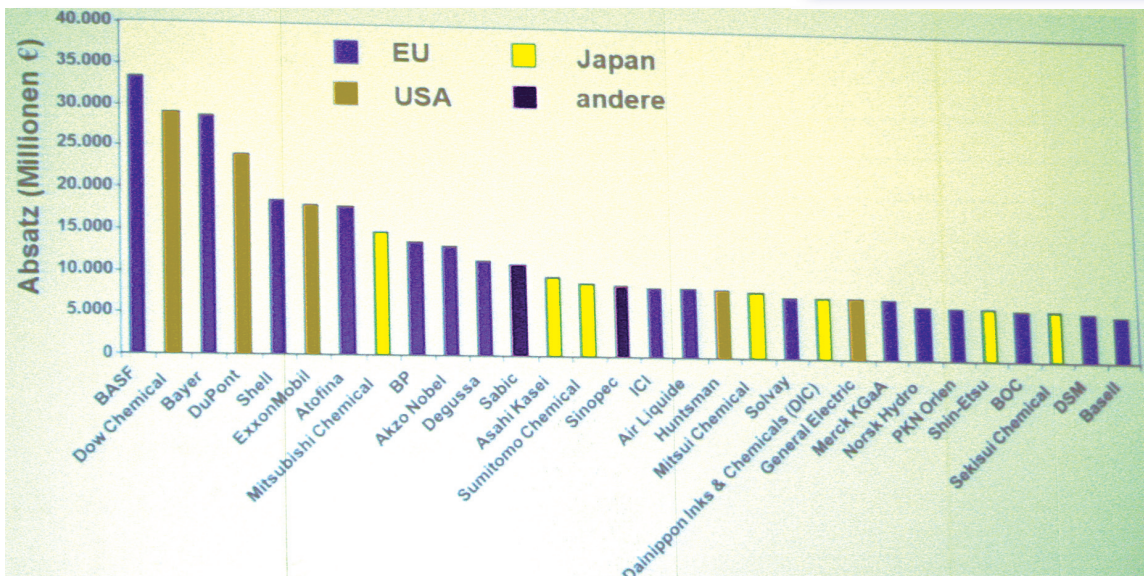
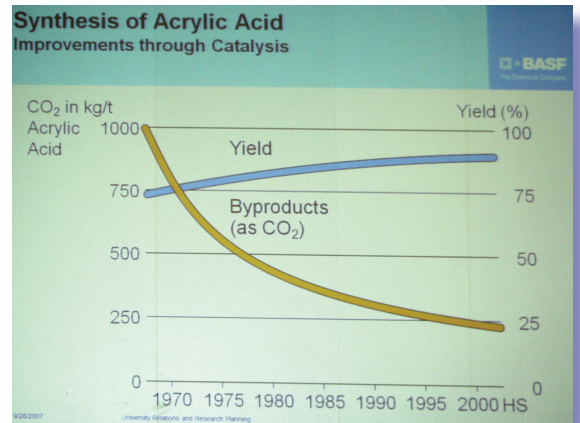


Abbildung 3: Europa liegt in der Chemie vorne. Das zeigt diese von Dieter Jahn präsentierte Grafik der 30 führenden Chemieunternehmen der Welt (Quelle: Cefic/Chemical Insights).

## Krebs: Mechanismen und Möglichkeiten

- **Adenoviren** eignen sich als Gen-Fähren. Wissenschaftler am Klinikum rechts der Isar der TU München konstruierten ein Adenovirus für die Bekämpfung Medikamenten-resistenter Tumore wie beispielsweise Pankreaskarzinom oder bestimmte Gehirntumore. Neben ihrer allgemeinen onkolytischen Wirkung benutzen diese speziellen Adenoviren ein in resistenten Tumorzellen besonders reichlich vorhandenes Protein namens YB-1 für ihre Vermehrung.
- Wissenschaftler von der Universität Würzburg haben im Mausmodell erforscht, wie in Lungentumoren das Wachstum neuer Blutgefäße zu einer **Metastasierung** ins Knochenmark und in die Lymphknoten führt. Durch die Blockade des Proteins E-Cadherin, das für die Anheftung der Zellen auf Oberflächen wichtig ist, kam es zu einer massiven Neubildung von Blutgefäßen und darauf folgend zur Metastasierung.
- Forscher der Universität Witten/Herdecke entwickelten am Modell der Maus ein neues Konzept, wie **Tumorzellen mit Neuronen kommunizieren**, die Neoneurogenese. An den Schnittstellen zwischen Nervensystem und Tumor, den neuronalen Synapsen, sendet der Tumor Signale an das Nervensystem, damit sich Nervenzellen an ihn anlagern. Sind die Nervenzellen vorgedrungen, können sie Botenstoffe wie beispielsweise Noradrenalin ausschütten und so die Metastasenbildung im Körper vorantreiben. Durch Betablocker kann dieser Vorgang verhindert werden.
- Jedes Jahr erkranken in Deutschland 1000 bis 2000 Kinder an einer seltenen Form von Muskelkrebs, dem **Rhabdomyosarkom**. Die bösartigen Muskelzellen bilden massenhaft den Fetalen Acetylcholin-Rezeptor, der normalerweise nur in Entwicklungsstadien vor der Geburt auftaucht. Wissenschaftler der Universität Würzburg verwendeten ein Stück Antikörper, das diesen Rezeptor erkennt und injizierten es in T-Zellen, die daraufhin den Tumor abtöteten. Außerdem koppelten sie das Antikörper-Bruchstück an einen bakteriellen Giftstoff, der die Tumorzellen ebenfalls abtötete.
- Mit dem Verlust des Proteins VMP1 steigt bei Krebszellen die Tendenz, sich aus dem Zellverband zu lösen, die erste Voraussetzung für die **Bildung von Metastasen**. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums zeigten, dass Zellen durch den VMP1-Verlust keinen Kontakt mehr zu ihren Nachbarn haben. Schalteten die Wissenschaftler die VMP1-Produktion experimentell aus, so rundeten sich die Zellen ab.
- Forscher des Universitätsklinikums Heidelberg untersuchten den **Chemotherapie-Wirkstoff Bortezomib** an Zellen des Multiplen Myeloms. Bortezomib tötete vier bis sechs Wochen lang wirkungsvoll Blutkrebszellen ab, indem es das Proteasom blockierte. Dann jedoch vermehrten sich die überlebenden Krebszellen explosionsartig. Ursache ist ein Rückkopplungs-Mechanismus des Proteasom-Systems.

kosten von weniger als 15 Euro-Cent pro Kilowattstunde sei sie nur etwa ein Drittel so teuer wie Fotovoltaik-Strom aus Silicium-basierten Solarzellen. Zudem könne man wohl in Zukunft organische Leuchtdioden für Beleuchtungszwecke einsetzen. Sie benötigten für die gleiche Lichtausbeute nur etwa die halbe Energie wie Energiesparlampen. Besonders hob Jahn das Energie-Einspar-Potenzial von effektiven Gebäude-Dämmungen mit Kunststoffen hervor. In Ludwigshafen gebe es bereits eine Siedlung mit 1-Liter-Häusern. Diese Häuser benötigten also nur einen Liter Heizöl pro Quadratmeter Wohnfläche und Jahr zum Heizen; normal seien 20 Liter. Selbst Altbauten ließen sich mit Dämmstoffen zu 7-Liter-Häusern, eventuell sogar zu 3-Liter-Häusern umrüsten. Eine interessante Aufrechnung für die Erfolge moderner Chemie gab er am Rande: Wärmedämmung durch die von der BASF erzeugten Kunststoffe spart etwa fünfmal soviel Kohlendioxid ein wie deren Produktion erzeugt...

Schließlich gab Jahn noch seine Freude darüber zum Ausdruck, dass die Akzeptanz der Chemie in Deutschland gestiegen sei. Etwa 62 Prozent der Bevölkerung stünden ihr eher positiv gegenüber. Im Nachbarland Frankreich seien dies nur etwa 31 Prozent. Bedauerlicher Weise gebe es nach wie vor irrationale Einstellungen, etwa gegen die „grüne Gentechnik“. Dabei sei diese weltweit schon sehr verbreitet; 100 Millionen Hektar Ackerland seien mit gentechnisch modifizierten Pflanzen bestellt.

Der Vortrag des GDCh-Präsidenten auf den 13. Stuttgarter Chemietagen gab einen bemerkenswerten Überblick über die Zukunft der Chemie. Detaillierte Informationen lieferten eine Vielzahl von Vorträgen (Abbildung 4), die teilweise künftig in der CLB von den Vortragenden vorgestellt werden. Ebenso kamen Seminare zur Chemiedidaktik nicht zu kurz. So stellte Prof. Viktor Obendrauf, der in dieser CLB ab Seite 328 über Cumarin schreibt, „Experimente mit Gasen im Minimaßstab“ vor. *Rolf Kickuth*

Abbildung 4: Der Chemiedidaktiker Prof. Dr. Peter Menzel (li.) und der Initiator der Stuttgarter Chemietage, Wolfgang Flad, bei Versuchen zum „Wunder der Kerze bis hin zur Wunderkerze“. Sie bereiteten eingeladene Gäste damit thematisch auf einen Candlelight-Abend mit musikalischer Begleitung u.a. durch den Augsburger Glasharmonika-Künstler Bruno Kliegl vor (kl. Bild in gelbem Rahmen). Wenn in vielleicht 200 Jahren zu entsprechenden Experimenten auf das Raumschiff „Stuttgart“ eingeladen wird, dann leuchten die Kerzen wie in dem kleinen, weiß umrahmten Bild rechts gezeigt, bei ausgeschalteter künstlicher Schwerkraft ;-)

