

# Im Reich der Moleküle

Interview mit Prof. Urs T. Rüegg

Urs Rüegg arbeitet als Pharmakologe im Nanobereich der medizinischen Forschung an der Universität Lausanne. Als Bürger dreier Sprachwelten, französisch – englisch – deutsch, lebt er werktags am Lac Léman mit Aussicht auf den Mont Blanc und am Wochenende auf dem Muttenzer Wartenberg mit Blick auf Basel. Urs Rüegg ist 1946 geboren, verheiratet und Vater von drei erwachsenen Söhnen. Er ist der Chef eines renommierten Laborteams und erfolgreicher Küchenchef, mit einer Vorliebe für asiatische Gerichte und kernige Brote.

*Herr Professor, wie sind Sie zu Ihrer heutigen Tätigkeit gekommen und was hat diese mit Medizin zu tun?*

Ich habe an der ETH Zürich Chemie studiert und 1974 in Proteinchemie doktoriert. Nach einem Forschungsaufenthalt am NIH in Bethesda bei Washington, wo ich die Struktur der Interferone erforschte, arbeitete ich von 1976 bis 1980 an der Universität Genf, wo wir Opiat- und Nikotinrezeptoren untersuchten. Danach folgte ich einem Angebot der Firma Sandoz nach Basel. Zuerst sollte ich der Frage nachgehen, ob und wie Vasopressin die Gedächtnisleistung verbessert. Spannend wurde die Forschung, als wir als weltweit erste Gruppe die Aktivität neuer Kalziumkanalblocker mit Zellkulturen quantifizierten. Abgesehen von einer überraschend guten Vorhersagbarkeit, war dies auch viel effizienter als der bisher übliche Gebrauch von isolierten Gefässen aus Kaninchen und Ratten. Ein Resultat war der Ca-Antagonist Lomir, der auch heute noch dem von Pfizer mit grossem Werbeaufwand forcierten Amlodipin ebenbürtig ist. Gleichzeitig hielt ich Vorlesungen an der Universität Basel, bis ich 1992 als ordentlicher Professor für Pharmakologie nach Lausanne gewählt wurde. Unsere «Section de Pharmacie» wird 2004 mit jener von Genf zur «Ecole Romande de Pharmacie» fusionieren.

Meine Arbeitsgruppe und ich untersuchen den Wirkungsmechanismus von Cyclosporin, besonders in bezug auf seine kardiovaskulären Nebenwirkungen. Seit sechs Jahren erforschen wir den zellulären Kalziumstoffwechsel in Zusammenhang mit der Muskeldystrophie nach Duchenne.

*Wie kommt man in Ihrem Fach zu einem Forschungsziel und wer finanziert diese Arbeit?*

Jeder hat da seine Ideale. Ich wollte immer etwas zu einer neuen Therapie beitragen, ein neues Medikament für bisher unheilbare Krankheiten entwickeln. Meine langjährigen Erfahrungen mit Muskelzellen haben die technologischen Voraussetzungen für die heutigen Fragestellungen geschaffen. Wenn in diesem Jahr mein Sabbatical beginnt, werde ich unter anderem mit unseren Zellkulturen an die Universität



Padua reisen und endlich wieder einmal selber im Labor arbeiten. Ich möchte dort die Methode für einen Kalziumindikator mit dem Photoprotein Aequorin aus Quallen, das in Mitochondrien von Muskelzellen verpflanzt wurde, weiterentwickeln.

Zu den Finanzen: Allgemein gilt, dass die Grundlagenforschung heute mehrheitlich vom Staat finanziert wird. Grundsätzlich definiere ich meine Forschungsziele selber. Der Nationalfonds oder die Universität bewilligt die Mittel; die Inhalte werden vom Ordinarius festgelegt. Meine Wiederwahl alle acht Jahre erfordert einen Rechenschaftsbericht. Dieser beinhaltet die Forschungsergebnisse und die nach dem «impact factor» gewichteten Publikationen, eine Beurteilung der Lehrtätigkeit durch die Studenten, die Anzahl und Qualität der Dissertationen sowie meine Arbeit an Kongressen, in Kommissionen und als Experte. In meiner Forschungsgruppe kommen 20–30% der Finanzen vom Nationalfonds. Dieser lässt die Gesuche von internationalen Experten evaluieren und finanziert nur etwa ein Drittel aller eingereichten Projekte; besonders die Abteilung Biologie und Medizin hat relativ wenig Mittel. Weitere 30% kommen vom Kanton Waadt, etwa 10% von der Industrie und der Rest von privaten Stiftungen, zurzeit vor allem von der «Association Française contre les myopathies» (AFM) und aus Holland vom «Duchenne Parents Project», also von Elternvereinigungen kranker Kinder.

*Wie sind die Hochschulen im In- und Ausland vernetzt, was zeichnet den Alltag einer Forscherkarriere aus?*

In der Schweiz wurden letztes Jahr 14 nationale Forschungsschwerpunkte ausgewählt, praktisch alle auf den Gebieten der Naturwissenschaften und der Medizin. Die Kompetenzzentren sind einzelnen Hochschulen zugeordnet, zum Beispiel Zürich für Neurobiologie, Lausanne für Onkologie und Genf für

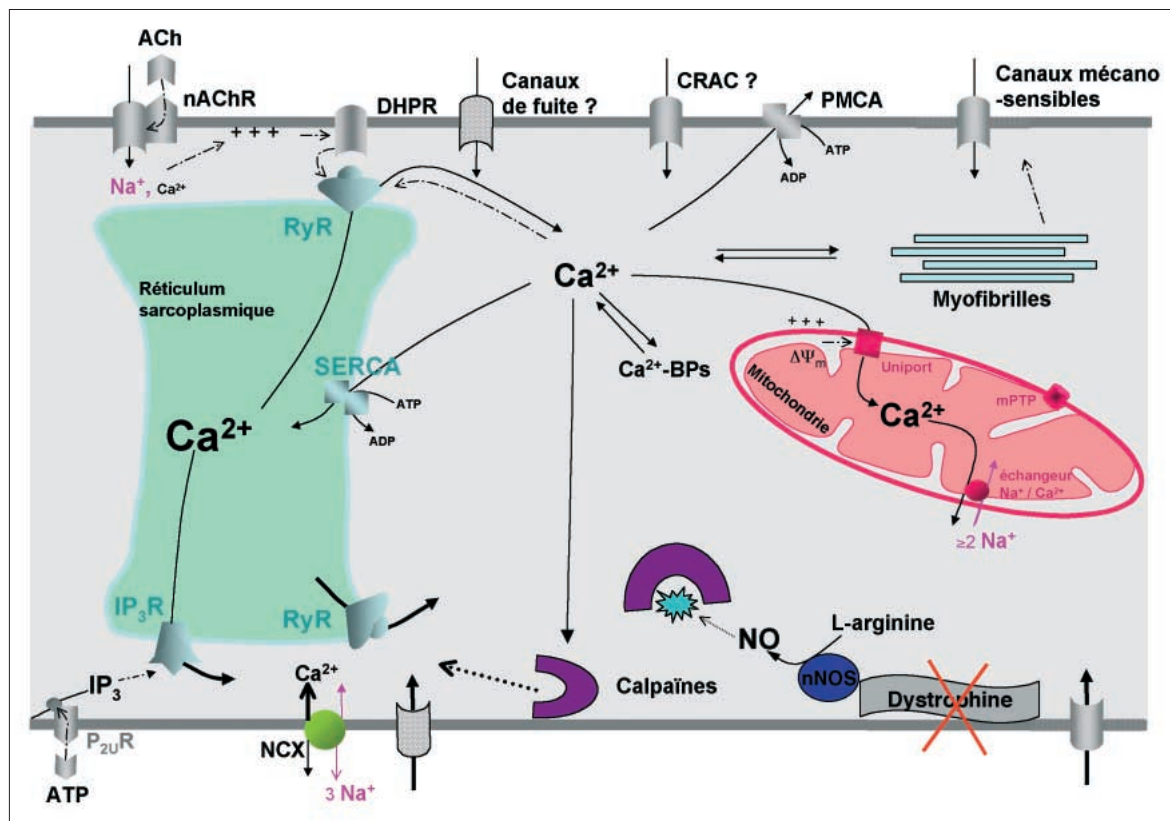
Genforschung. Eine Ausweitung auf noch mehr Gebiete ist im Jahr 2003 vorgesehen, wobei die Sozial- und Geisteswissenschaften vermehrt berücksichtigt werden sollen. Diese sahen sich im Gegensatz zu den medizinisch-naturwissenschaftlichen Projekten benachteiligt, was wohl auch daran liegt, dass auf diesen Gebieten eine vergleichbare kompetitive Projektplanung noch wenig entwickelt ist.

Das Wichtigste auf meinem Gebiet der experimentellen Forschung ist die richtige Interpretation der Befunde. Das rechtzeitige Erkennen der Phänomene und die selbstkritische Überprüfung der Hypothesen entscheiden über den weiteren Verlauf und damit über den Erfolg beim Finden neuer Erkenntnisse.

Ich habe üblicherweise keine Zeit für eigene experimentelle Arbeiten, das besorgen meine zehn Mitarbeiter. Administration und Management beanspruchen etwa 40% meiner Arbeitszeit. Konkret heisst das Lohnbuchhaltung, Finanzmanagement, Gesuche formulieren, Publikationen entwerfen, Kongresse organisieren, Forschungsgesuche und Artikel

für Fachzeitschriften evaluieren und andere redaktionelle Arbeiten, zum Beispiel für das «British Journal of Pharmacology».

Etwa weitere 40% betreffen Vorlesungen und Praktika und die Betreuung der Doktoranden. Am liebsten diskutiere ich die neuen Resultate mit den jungen Forschern und Forscherinnen. Die restlichen 20% werden durch Kongresse, Vorträge und Kommissionsarbeiten besetzt. Vier bis fünf Mal amte ich jährlich als Chairman bei Kongressen oder bei Kommissionen, was zusätzliche Aufgaben einträgt. Ein zentrales Problem ist das Verarbeiten der Informationsflut. Ich habe viel zu wenig Zeit zum Lesen, kompensiere aber über gute interdisziplinäre, persönliche Kontakte und mündliche Mitteilungen. Vor allem ein Fachkollege in Genf leistet für mich unschätzbare Dienste, indem er die wissenschaftliche Literatur filtert und mich immer wieder auf interessante Artikel aufmerksam macht. Mehrere jährliche Workshops sorgen zusätzlich dafür, dass mein Fachgebiet übersichtlich bleibt.



Schematischer Querschnitt durch eine Skelettmuskelzelle mit einigen Ca<sup>2+</sup>-Kanälen und anderen Transportsystemen.

Im Zellinneren (hier in Grauton) ist die Ca<sup>2+</sup>-Konzentration etwa 10 000fach tiefer als im Gewebe oder im Blutplasma (oben und unten). Die Aktivierung der nikotinischen Azetylcholinrezeptoren (nAChR) durch den Neurotransmitter Azetylcholin (ACh) führt zu einer Depolarisation, zur Erregung der Dihydropyridinrezeptoren (DHPR; spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle des sogenannten L-Typus) und anschliessend zur Freisetzung von Ca<sup>2+</sup> im Zellinnern mittels Ryanodinrezeptoren (RyR). Die kurzfristige, etwa 10fache Erhöhung der Ca<sup>2+</sup>-Konzentration dauert nur wenige Millisekunden und führt zur Kontraktion der Muskelzelle. Das überschüssige Ca<sup>2+</sup> muss innerhalb kurzer Zeit wieder entfernt werden, was durch mehrere ATP-abhängige Pumpen (SERCA und PMCA) oder über den Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-Austauscher (NCX) geschieht.

Bei der Muskeldystrophie vom Duchenne-Typus fehlt Dystrophin, was einerseits zu einer verminderten Stabilität der Zellmembran, andererseits aber auch zu einer stark verminderten Freisetzung des Botenstoffs Stickstoffmonoxyd (NO) führt. Dies wiederum kann zur Aktivierung von Proteasen wie Calpain und zur Steigerung des Ca<sup>2+</sup>-Einstroms über z.T. unbekannte Ca<sup>2+</sup>-Kanäle zur Folge haben. Eine langanhaltende und lokale Erhöhung der Ca<sup>2+</sup>-Konzentration unter der Membran ist vermutlich kausal für das Absterben der Zelle.

*Wie gut ist in der Schweiz für den Nachwuchs gesorgt?*

Die Zahl der Pharmaziestudenten geht zurück und weist einen Frauenanteil von 85% aus. Diese sind leider sehr oft nach 5 bis 10 Jahren nicht mehr auf ihrem Gebiet tätig; sie steigen aber, wenn die Kinder gross sind, wieder in ihren Beruf ein. Studienreformen sind eingeleitet, das Schwergewicht in der Lehre verlagert sich zur Biologie und Medizin. Ich empfinde die Studenten als brav und fleissig, vielleicht weniger kritisch als früher. Die Uni hat die Aufgabe zu fördern, was über der Norm steht, ganz besonders beim Doktorieren. Ich kenne viele Studierende persönlich und es kann auch jeder und jede zu mir kommen. Es braucht ein Gespür für jeden einzelnen, wie es sich zum Beispiel in Seminaren bei der Präsentation von Fachliteratur entwickeln kann. Meiner Ansicht nach tut die Schweiz zu wenig für den Nachwuchs. Wir sind zwar Nummer Eins auf vielen Wissensgebieten, andere Nationen wie die USA und England investieren heute aber weit mehr in Ausbildung und Forschung. Die Finanzprioritäten sind falsch gesetzt, das Geld wäre beim Nationalfonds besser aufgehoben als in einer zweiten Gotthardröhre. Nötig wäre so etwas wie eine «Sprechstunde» im Fernsehen, also ein Forum, das wie «Sciences et Cités» die Bürger verständlich und kontinuierlich über neue Wissenschaftsinhalte informiert.

*Können chronisch kranke Muskelpatienten auf eine baldige Therapie hoffen?*

In der Industrie dauert die Produkteentwicklung 8–12 Jahre. An der Universität verläuft die Forschung auch aus finanziellen Gründen anders. Wir zum Beispiel arbeiten mit bekannten Substanzen, wodurch der Sicherheitsaufwand viel kleiner ist. Unsere Forschung analysiert die «Flaschenhälse» in der molekularen Pathophysiologie. Wir untersuchen, welche Mechanismen beim Absterben der Duchenne-Muskelzelle durchlaufen werden. Dazu dienen uns Muskelzellkulturen von der mdx-Maus. Dieses Tiermodell ist durch eine einzige Punktmutation des verantwortlichen Gens auf dem chromosomalen Band Xp21 charakterisiert, was zur fehlenden Expression eines Dystrophinproteins führt. Sehr wahrscheinlich verursacht dieser Dystrophinmangel eine erhöhte Verletzlichkeit der Muskelzellmembran, und es werden zusätzliche, unbekannte Ca-Kanäle aktiviert. Wir konnten bisher nachweisen, dass eine Kreatinzugabe in der Ernäh-

rung bei Mäusen eine Schutzwirkung hat. Um therapeutische Konsequenzen abzuleiten, ist es erst einmal nötig, den Zellstoffwechsel für Kreatin und Kalzium in den Mitochondrien, dem sarkoplasmatischen Reticulum und in den Myofibrillen zu kennen. An diesen Problemen arbeiten wir. Kürzlich konnten wir auch zeigen, dass mit einem Grüntee-Extrakt als Diätzugabe die Muskelzellen mit oxidativem Stress besser fertig werden, und die mdx-Mäuse zeigen auch eine verbesserte Histologie. Da die bekannten degenerativen Prozesse auch zu entzündlichen Reaktionen führen, könnte der Konsum von Grüntee, wie mehrmals bei Krebspatienten belegt, auch bei Muskeldystrophien eine präventive Wirkung haben, was aber erst klinische Studien bestätigen müssen.

*Arbeiten Sie noch an weiteren, für uns Mediziner wichtigen Themen?*

Der Bundesrat hat zusätzliche Programme ratifiziert, die der Schweizerische Nationalfonds betreut. Eines davon betrifft die hormonaktiven Stoffe und ihre Bedeutung für Menschen, Tiere und Ökosysteme (NFP 50: «Endocrine Disruptors»). Ich bin Mitglied der 7köpfigen Leitungsgruppe, die den Ausführungsplan verfasst hat. Die Schweiz gehört weltweit zu den Ländern mit den höchsten Hoden- und Prostatakrebsraten. Hormonaktive Chemikalien, sogenannte Xenoöstrogene, wie gewisse Waschmittelzusätze, aber auch Rückstände, die das bekannte DDT oder seine Metaboliten enthalten, könnten dafür verantwortlich sein. Wir evaluieren Projektvorschläge und erwarten die ersten Resultate in zwei bis drei Jahren.

Im Rahmen eines anderen Nationalfondsforschungsprogramms arbeiten wir auch mit Russland und Usbekistan zusammen. Mit Labors in Moskau und Taschkent untersuchen wir unter anderem die Nebenwirkungen von Cyclosporin. Das heute bekannteste Immunsuppressivum verursacht vor allem Nierenschäden und führt häufig zu Blutdrucksteigerungen. Neben dem Wissenschaftlichen geht es aber auch um den Austausch von jungen Forschern. Wir werden Doktoranden aufnehmen und ich werde möglicherweise Seminare in Moskau und Taschkent abhalten.

*Herr Professor, ich danke Ihnen für die interessanten Ausführungen und wünsche Ihnen viel Erfolg.*

*Interview: Dr. med. E. Taverna*