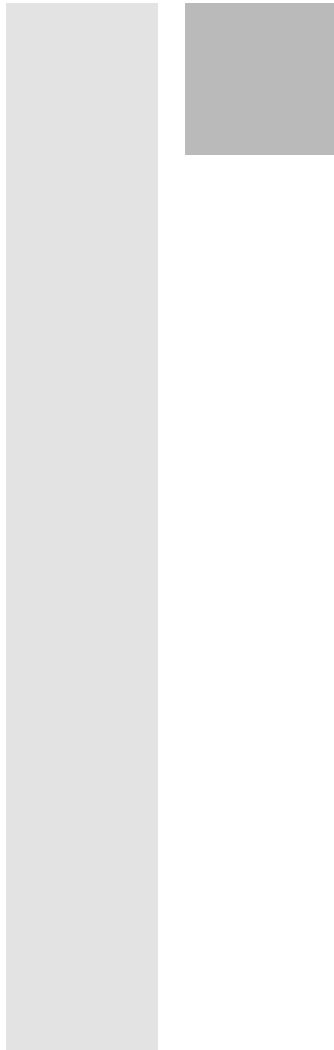


PAUL SCHERRER INSTITUT



Mensch und Gesundheit

Forschung am Paul Scherrer Institut



Inhalt

- 4 Für die Gesundheit**
 - 4 Proteine und Krebstherapie
 - 4 Neue Technik für neue Einblicke
 - 4 Lebenswissenschaften am PSI in Zahlen
- 6 Strukturen des Lebens erforschen – neue Medikamente entwickeln**
- 8 Maschinen des Lebens**
 - 8 Proteine verstehen – Medikamente entwickeln
 - 8 Proteine überall
- 10 Eine biotechnologische Revolution**
- 12 Strahlende Medikamente**
 - 13 Schilddrüsenkrebs gezielt bekämpfen
 - 13 Mitten in den Kern
 - 13 Blick in den Organismus
 - 13 Versorgung der Aargauer Spitäler
- 14 Modernste Technik für Forschung und Therapie**
- 16 Mit grossen Geräten das Kleinste sichtbar machen**
 - 16 Am Teilchenbeschleuniger die Strukturen des Lebens entschlüsseln
 - 17 Entwicklungen aus dem PSI machen neue Einblicke möglich
- 18 Der Schweizer Ansatz: hohe Qualität**
- 20 Verschiedene Einblicke in die Strukturen des Lebens**
 - 20 Dynamik der Lungenbläschen
 - 21 Biopolymere für die Ernährungsindustrie
 - 21 Einblick in die Zelle
- 22 Erfolgsgeschichte Protonentherapie**
 - 22 Erste Patientenbehandlung vor über 30 Jahren
 - 23 Patientenbehandlung und Forschung Hand in Hand
- 24 Aus der Forschung in die Wirtschaft – Zusammenarbeit mit der Industrie und Spin-offs**
- 26 Hand in Hand mit der Industrie**
 - 27 Medikamente aus der PSI-Forschung
 - 27 Besseres Röntgen
 - 27 Technischer Spezialist für Protonentherapie
- 28 Innovationen zur Ausgründung nutzen**
 - 28 Medikamente entwickeln und testen
 - 28 Durch «Founder Fellowship» des PSI gefördert
 - 28 Besseres Röntgen
 - 28 Nutzer aus der Industrie unterstützen
- 31 Das PSI in Kürze**
 - 31 Impressum
 - 31 Kontakte

Für die Gesundheit

Wenn Forschende in Pharmaunternehmen heutzutage neue Medikamente entwickeln, stützen sie sich auf detaillierte wissenschaftliche Erkenntnisse über die Ursachen hinter einzelnen Krankheiten. Das PSI trägt auf mehrfache Weise zu diesem Wissen bei. PSI-Forschende untersuchen zum einen Grundstrukturen des Lebens und entwickeln darauf aufbauend Ansätze für neue Behandlungsmethoden. Zudem entwickeln sie Radiopharmaka – radioaktive Medikamente, mit denen sich bestimmte Tumore lokalisieren und präzise zerstören lassen.

Gleichzeitig stehen die schweizweit einzigartigen Grossforschungsanlagen des PSI auch den Forschenden von Hochschulen und Industrieunternehmen offen, die hier Strukturen lebenswichtiger Biomoleküle und medizinischer Wirkstoffe untersuchen. So steckt in vielen Forschungsergebnissen und Therapien Dritter auch ein Stück PSI.

Darüber hinaus gibt es noch Patientinnen und Patienten, die ganz unmittelbar von der Arbeit des PSI profitieren: Menschen, die an bestimmten Krebserkrankungen leiden, und die direkt auf dem Instituts-gelände mit der präzisen und schonenden Protonentherapie behandelt werden.

Proteine und Krebstherapie

In der Grundlagenforschung des PSI spielt eine der essentiellen Klassen von biologischen Grundbausteinen die Hauptrolle: Proteine, hochkomplexe Biomoleküle, die praktisch alle Stoffwechselvorgänge sowie die Zellteilung in allen Formen des Lebens kontrollieren und ausführen. Bei Menschen und Tieren bilden sie auch das Stützgerüst der Zelle und transportieren Stoffe im Inneren der Zelle. Immer wieder sorgen PSI-Forschende für Aufmerksamkeit in Fachkreisen, weil sie Proteine in nie zuvor gesehene Detaillierungsgrad beschreiben und so deren Funktions-

weise aufklären. Intensiv am PSI untersucht wurden unter anderem die Proteine, die den Sehprozess sowie die Zellteilung kontrollieren.

Ein zweiter Forschungsschwerpunkt am PSI liegt in der Entwicklung von Radiopharmazeutika. Diese Medikamente, die meist aus einer Kombination von einem Biomolekül, das sich an Tumorgewebe anreichert, mit einem radioaktiven Isotop bestehen, werden in Spitälern für die Diagnostik und Therapie von Krebs eingesetzt.

Neue Technik für neue Einblicke

Doch der Beitrag des PSI zum Verständnis von Lebensvorgängen reicht weit über die eigene Forschung hinaus: Zahlreiche externe Fachleute auf den Gebieten der Biologie und Biochemie führen Experimente an den Grossforschungsanlagen des PSI durch. Darunter sind neben Forschenden von Universitäten auch solche aus grossen Pharmafirmen oder aus jungen Biotech-Unternehmen – von denen manche direkt aus dem PSI heraus gegründet worden sind.

In Wechselwirkung zwischen eigener Forschung und Ingenieurskunst treiben Fachleute des PSI die Entwicklung dieser Anlagen so voran, dass sie auch in Zukunft den medizinischen Fortschritt sichern werden. So macht der neue Freie-Elektronen-Röntgenlaser SwissFEL es möglich, nicht nur statische Bilder von Proteinen aufzunehmen, sondern auch die ultraschnellen Veränderungen der Proteinmoleküle nach ihrer Aktivierung zu messen, und auf diese Weise einen Film über die Proteinaktivierung zu drehen – und das mit einer Auflösung, bei der die einzelnen Atome der Proteine sichtbar sind.

Wie die Grundlagenforschung anderer Fachgebiete auf erstaunliche Weise zum

Fortschritt der Medizin beitragen kann, zeigt die Protonentherapie. Als diese Behandlungsmethode in den 1980er-Jahren entwickelt wurde, verfügte das PSI als einzige Einrichtung in der Schweiz über einen dafür geeigneten Protonenbeschleuniger, der für die Physikforschung gebaut worden war. An diesen wurde ein Behandlungszentrum angebaut und man begann, auf dem Gelände des PSI krebserkrankte Menschen mit Protonen zu behandeln. Heute werden hier jährlich Hunderte Patientinnen und Patienten behandelt, darunter sehr viele Kinder. Das PSI ist zudem führend bei der Weiterentwicklung dieser innovativen Behandlungsmethode.

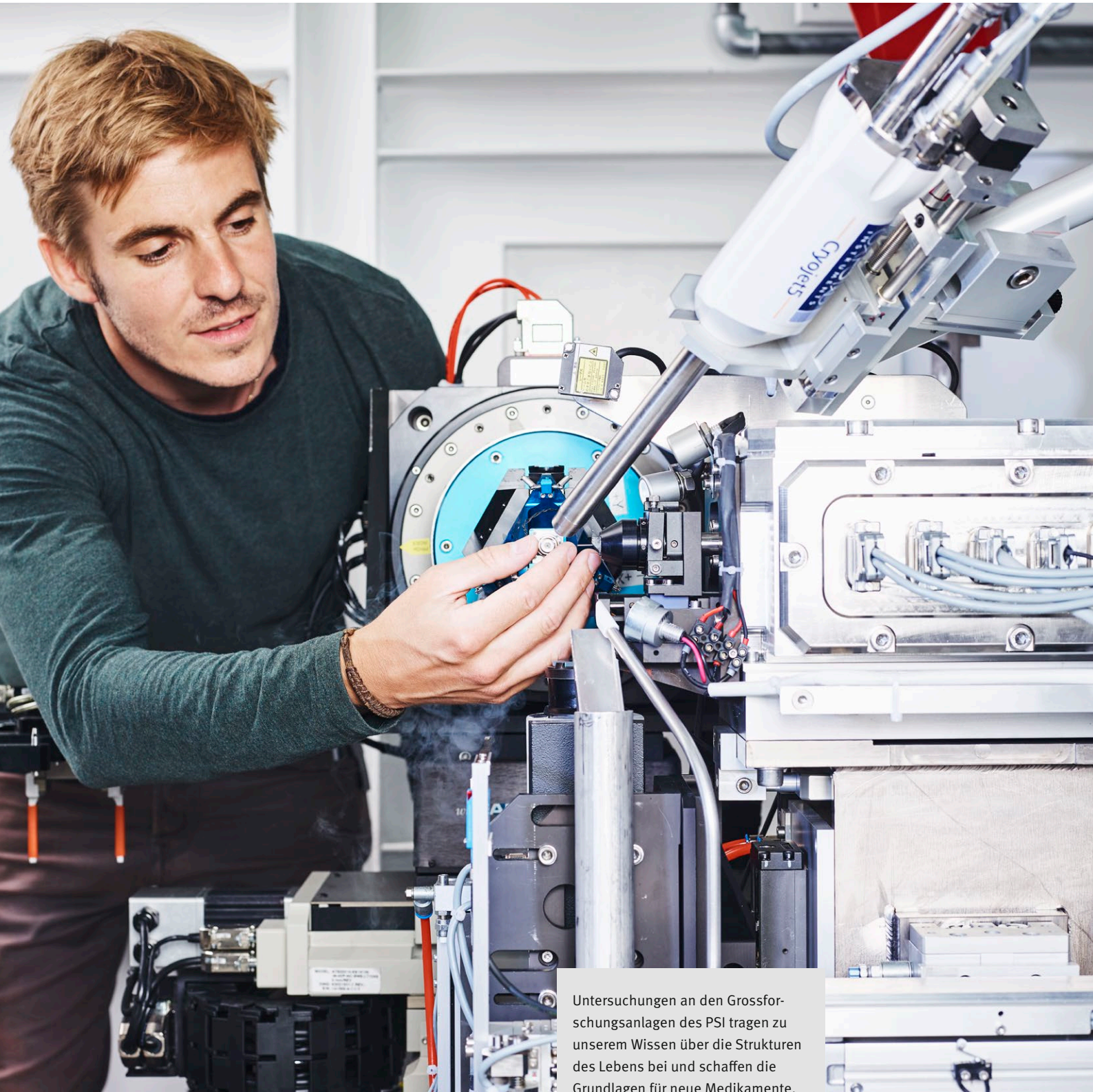
Auf den folgenden Seiten erfahren Sie mehr über die Geheimnisse des Lebens, die am PSI aufgeklärt werden, und den Nutzen dieser Forschung für zukunftsweisende Anwendungen in der Medizin.

Lebenswissenschaften am PSI in Zahlen

Seit 1984 wurden am PSI mehr als **8000** an Krebs erkrankte Personen mittels der ultragenauen Protonentherapie behandelt, darunter **500** Kinder.

Der Anteil der Lebenswissenschaften am Budget des PSI macht **24 Prozent** aus.

Seit 2002 wurden an der SLS mehr als **5600** Proteinstrukturen entschlüsselt.



Untersuchungen an den Grossforschungsanlagen des PSI tragen zu unserem Wissen über die Strukturen des Lebens bei und schaffen die Grundlagen für neue Medikamente.

Strukturen des Lebens erforschen – neue Medikamente entwickeln



Auch heutzutage verbringen Forschende in den Lebenswissenschaften einen grossen Teil ihrer Zeit im Labor.



Maschinen des Lebens

Proteine sind zentrale Bausteine jedes lebenden Systems. Wie winzige hochspezialisierte Maschinen erfüllen sie im lebenden Organismus zahllose Aufgaben: Sie zerlegen Stoffe und bauen andere auf, bilden das Stützgerüst unserer Zellen, leiten Informationen innerhalb des Körpers weiter und sorgen dafür, dass Energie gespeichert und bei Bedarf wieder zur Verfügung gestellt wird. Obwohl sie alle nach dem gleichen Prinzip aufgebaut sind – aus einer Kette von «standardisierten» Bausteinen, den Aminosäuren – können sie eine fast unvorstellbare Vielfalt an Formen haben. Am PSI entschlüsseln Forschende die Struktur und Funktion verschiedenster Proteine und lernen dadurch, Lebensprozesse besser zu verstehen. Mit diesem Wissen tragen sie auch zur Entwicklung neuer Medikamente bei.

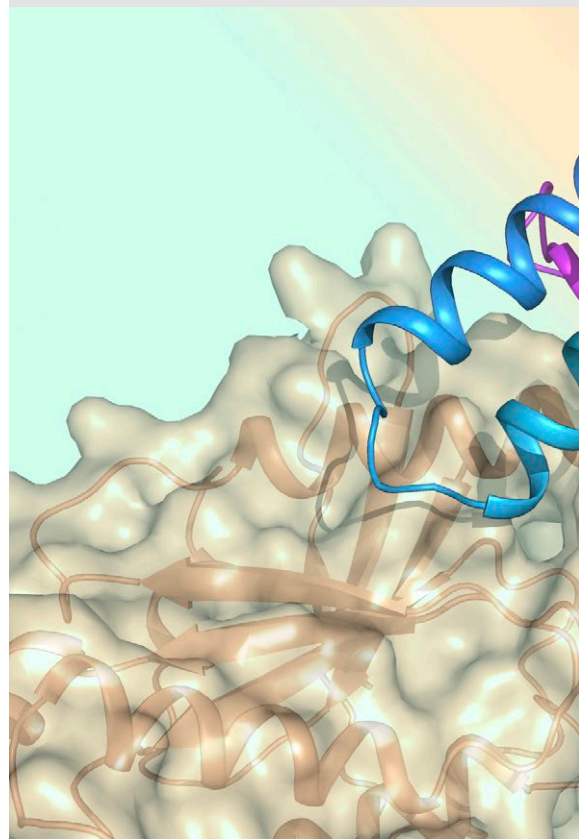
Praktisch alle Prozesse in unserem Körper werden von Proteinen gesteuert. Diese komplexen Biomoleküle kann man sich als winzige Maschinen denken, die in den Zellen unseres Körpers die verschiedensten Aufgaben übernehmen. Sie machen es möglich, dass wir sehen, hören und schmecken, sie sorgen dafür, dass verschiedene Bereiche des Körpers miteinander kommunizieren und sich koordinieren können. Alle Nahrungsmittel wie Zucker, Fette und Vitamine werden von Proteinen auf- oder abgebaut, ebenso wie alle Zellbestandteile, also DNA, RNA oder Proteine selbst. Auch bei allen Krankheiten sind Proteine beteiligt: So können Menschen zum Beispiel krank werden, wenn die Proteine ihres Körpers falsch geformt sind oder wenn der Organismus von Mikroorganismen angegriffen wird, die selbst wieder zu einem grossen Teil aus Proteinen bestehen. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, dass medikamentöse Behandlungen in den meisten Fällen auf Proteine zielen.

Jedes Protein besteht aus einer Kette von kleineren Molekülen – den Aminosäuren. Die Anordnung dieser Aminosäuren ist für jedes einzelne Protein in der DNA gespeichert. Doch es kommt nicht alleine auf die Reihenfolge der Aminosäuren an. Wichtig ist auch, dass sich diese Kette korrekt faltet und dabei ihre typische dreidimensionale Struktur mit unterschiedlichen Fortsätzen und Ausbuchtungen ausbildet. Zudem verändern praktisch alle Proteine bei der Arbeit ihre Form – sie haben also jeweils mehr als eine Struktur. Nur wenn man die dreidimensionale Struktur des Proteins kennt und weiss, wie sich diese verändert, kann man seine Funktion wirklich verstehen.

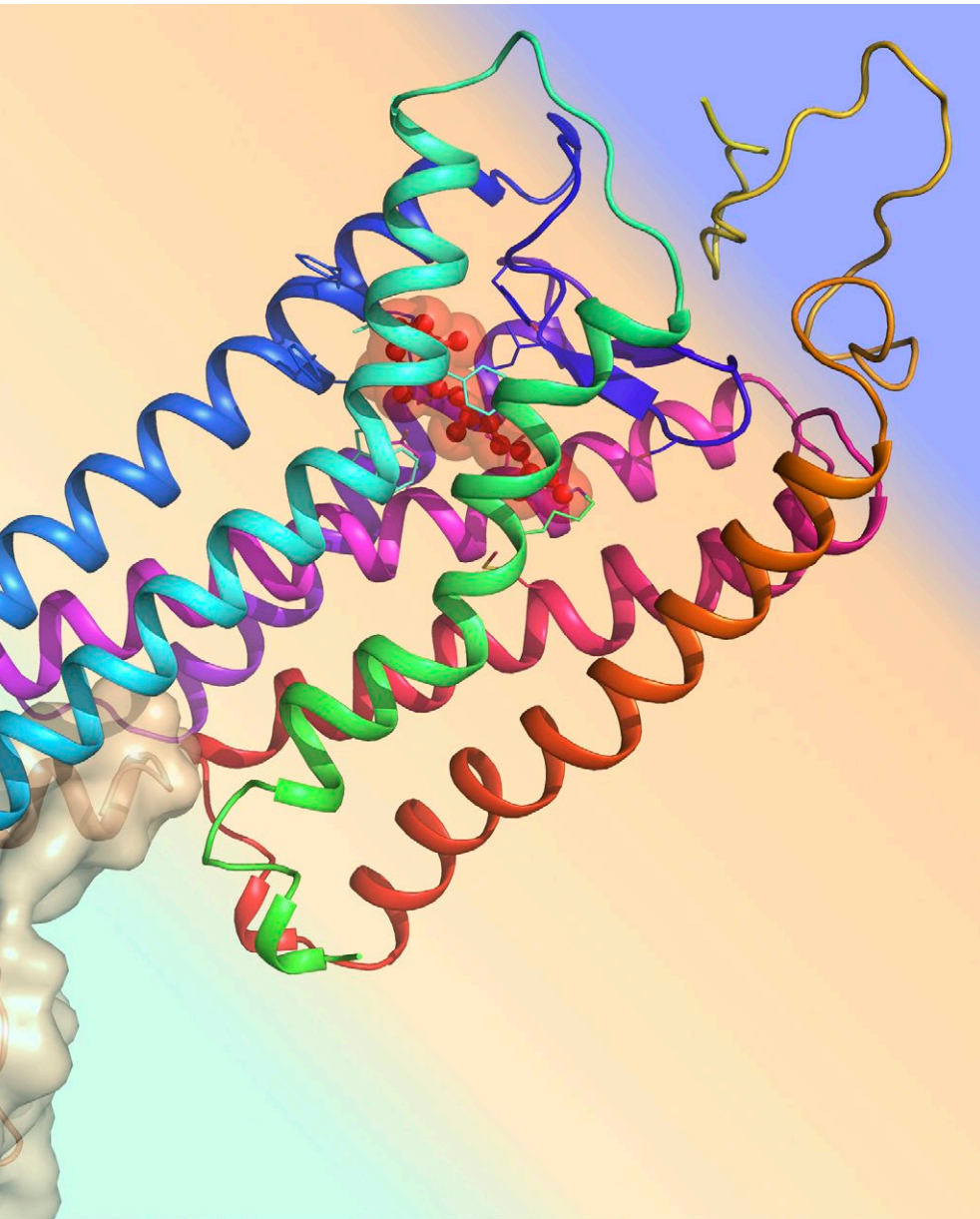
Proteine verstehen – Medikamente entwickeln

Am PSI untersuchen mehrere Forschungsgruppen den Aufbau und die Funktion von Proteinen. Ein Schwerpunkt sind die sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren – Proteine, die in der Zellhülle sitzen und dafür sorgen, dass Informationen von aussen in die Zelle gelangen. Ein bekanntes Beispiel für ein solches Protein ist der Beta-Rezeptor des Herzmuskels – treffen Moleküle des Hormons Adrenalin von aussen auf solche Rezeptoren, regen sie die Muskelzellen an, kräftiger zu schlagen. Soll dieser Effekt künstlich reduziert werden, können die Rezeptoren mit Hilfe eines Medikaments – eines Beta-Blockers – blockiert werden. Insgesamt greifen mehr als 30 Prozent aller neu entwickelten Medikamente an Proteinen dieser Familie an. Strukturbiologen des PSI haben die lichtinduzierten Strukturveränderungen in einem weiteren G-Protein-gekoppelten Rezeptor, dem Sehpigment Rhodopsin, bestimmt. Dieses reagiert auf Licht und ist für die «Übersetzung» der physikalischen Information «Licht» in ein biochemisches Signal ver-

Der Rezeptor Rhodopsin hat sieben Spiralstrukturen. Er befindet sich in der Zellmembran (gelber Hintergrund). Zwischen den Spiralen sieht man – ähnlich der Form einer Weintraubenrispe – das Retinal, das auf Licht reagiert. Der Lichteinfall bewirkt, dass das Retinal seine Form verändert und dadurch mehrere Spiralen leicht verschiebt. Dadurch kann sich aus dem Inneren der Zelle (türkiser Hintergrund) ein G-Protein (beige-grau Struktur) an den Rhodopsin-Rezeptor binden. Das G-Protein initiiert einen Prozess, der dafür sorgt, dass die Information des Lichtsignals an die Nervenzellen und schliesslich ans Gehirn weitergegeben wird. Dieser Vorgang passiert immer wieder und so rasend schnell, dass unsere Augen Veränderungen in der Umwelt augenblicklich erkennen können.



antwortlich, das dann an die Nervenzellen im Gehirn weitergeleitet werden kann. Die PSI-Forschenden arbeiten daran, die genauen Details dieses Prozesses auf molekularer Ebene aufzuklären; unter anderem liefern die gewonnenen Erkenntnisse wichtige Informationen für die Entwicklung neuer Medikamente gegen Erblindungskrankheiten.



Ein anderes Beispiel ist das Protein Tubulin. Es bildet dünne Fasern, die unterschiedliche Funktionen in den Zellen übernehmen. Die Fasern dienen als Gleise, auf denen Substanzen innerhalb der Zelle transportiert werden, und bilden einen wichtigen Teil des Zellskeletts, das die Zelle in Form hält und die Maschinerie der Zellteilung koordiniert. So ziehen

Tubulinfasern bei der Zellteilung die neugebildeten Chromosomen auseinander und verteilen sie auf die beiden neugebildeten Zellen. Letzteres macht man sich in der Chemotherapie zunutze, indem man diesen Prozess mit Wirkstoffen stört, die an Tubulin binden und so die Teilung von Krebszellen unterbinden. Die Aufklärung der Struktur der Tubuline am PSI im

Zusammenspiel mit unterschiedlichen Wirkstoffen erlaubt die Weiterbeziehungweise Neuentwicklung von Wirkstoffen für die Chemotherapie. Die Tubuline sind zudem die Grundlage winziger, hochbeweglicher Härchen, die Einzellern die Fortbewegung ermöglichen und auch auf bestimmten Gewebeoberflächen zu finden sind, so zum Beispiel in der Lunge, wo sie Schleim nach aussen transportieren.

Proteine überall

Proteine sind auch entscheidend für die Entwicklung von Radiopharmazeutika. Diese Krebsmedikamente docken gezielt an Proteine an der Oberfläche von Tumorzellen an und zerstören diese durch ihre Strahlung.

Die Forschungsanlagen des PSI, die auch Forschenden aus der ganzen Welt und Industrieunternehmen offenstehen, bieten zum Teil einzigartige Möglichkeiten, die Struktur und Funktion von Proteinen zu bestimmen. Mitarbeitende des PSI betreuen die externen Nutzerinnen und Nutzer während ihrer Experimente und dank dieser Erfahrung können sie die Anlagen stetig weiterentwickeln.

Aus der zentralen Rolle, die Proteine für die Wirkung zahlreicher Medikamente spielen, ergibt sich auch deren wirtschaftliche Bedeutung. Zahlreiche grosse Pharmaunternehmen nutzen für die Entwicklung neuer Medikamente Erkenntnisse über die Struktur von Proteinen, die sie am PSI gewonnen haben. Im Umfeld der Proteinforschung am PSI ist zudem eine Reihe von Spin-off-Unternehmen entstanden, die zum Beispiel medizinische Wirkstoffe entwickeln oder Industrienutzer bei ihren Untersuchungen am PSI unterstützen.

Eine biotechnologische Revolution

Gebhard Schertler ist Leiter des Forschungsbereichs Biologie und Chemie am PSI und Professor für Strukturbiochemie an der ETH Zürich. In diesem Interview spricht er über die biologische Forschung am PSI und die Zukunft der Medikamentenentwicklung.

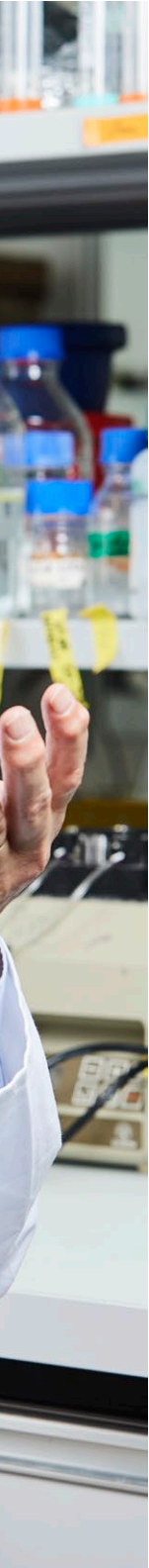
Herr Schertler, es gehört zu den Kernkompetenzen des PSI, die Struktur von Proteinen zu entschlüsseln. Was macht Proteine so interessant?

In der Biologie stellen die Proteine die Werkbank des Lebens dar. Sie sind Strukturbausteine oder aktive Werkzeuge, die Stoffe umwandeln oder Signale weiterleiten. Damit stehen sie im Zentrum unseres Ansatzes, Lebensprozesse zu verstehen. Es gibt den schönen Satz: «Die Sprache des Lebens ist die Chemie». Und sehr viele Proteine sind Katalysatoren, die diese Chemie ermöglichen oder regulieren.

Welche Bedeutung hat die Proteinforschung für unseren Alltag?

Die Grundlagenbiologie wird immer relevanter für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten gegen Krankheiten. So helfen die Erkenntnisse, die wir über den Aufbau von Proteinen gewinnen, bessere Medikamente zu entwickeln – zum Beispiel gegen Krebs oder Augenkrankheiten. Aber das Potenzial ist noch grösser: Wir stehen am Anfang einer technologischen Revolution, die man als biologisches System-Engineering bezeichnen könnte. Dabei werden Proteine zu Komponenten in neuen biologischen Regelkreisen. Zum Beispiel denkt man heute über Medikamente nach, die sich mit Licht an- oder ausschalten lassen. Das ist momentan nur bedingt möglich, wird in der Zukunft aber sehr wichtig werden. Das PSI stellt dafür die Forschungs-Infrastruktur zur Verfügung.





Immer wieder fällt das Schlagwort «personalisierte Medizin», wenn es um die Zukunft der Diagnostik und Therapie geht. Was ist damit gemeint?

Personalisierte Medizin hat verschiedene Aspekte. Zum einen ist damit eine Behandlung gemeint, die auf eine bestimmte Person zugeschnitten ist – das kann mit einem Gentest anfangen, aber auch mit der Krankengeschichte und mit bildgebendem Verfahren: etwa wenn man bei der Protonentherapie am PSI genau definiert, welche dreidimensionale Zone um den Tumor herum behandelt werden soll. Zum anderen will man möglichst alle Gene und Umweltfaktoren eines Menschen analysieren und so zum Beispiel erkennen, ob Krebszellen auf eine bestimmte Hormontherapie reagieren werden oder nicht. Für mich ist der Kern, dass nach einer genauen Analyse des individuellen Patienten am Ende eine optimale Behandlung herauskommt.

Und welchen Beitrag leisten Forscher am PSI für diese personalisierte Medizin?

In unserer Grundlagenforschung geht es darum, wie Proteine miteinander zusammenwirken. Man versucht mit einer Analyse zu bestimmen, welches Protein bei einer Krankheit eine zentrale Rolle spielt: Dieses Protein nennt man dann «Zielmolekül», da es der Angriffspunkt für die medizinische Behandlung wird. Die Forschenden bei uns am PSI spielen oft eine sehr wichtige Rolle, wenn ein solches Zielmolekül bereits identifiziert ist und es danach strukturell, biophysikalisch oder kinetisch genauer untersucht werden soll. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen liefern dann Hinweise, welche Medikamente für die Behandlung geeignet sind.

Was bedeutet in diesem Zusammenhang «rationale» Medikamentenentwicklung – und was wäre die Alternative?

Früher hat man versucht, Abertausende chemische Verbindungen gleichzeitig in

einem grossen Testverfahren – das meist für jeden Test entwickelt werden musste – zu untersuchen, um zufällig eine einzelne Verbindung zu identifizieren, die die gewünschte Wirkung zeigt. Doch dieser «nicht-rationale» Ansatz hat sich nicht bewährt. Es wurden Millionen investiert – und am Ende waren die Erfolge gering. Deswegen gibt es heute eigentlich keine Alternative mehr zur rationalen Medikamentenentwicklung, bei der man, ausgehend von einem Zielmolekül, einen Wirkstoff passend entwickelt. Wir machen da gute Erfahrungen mit biologischen Wirkstoffen, zum Beispiel mit Antikörpern. Hat man nämlich erst einmal rational ein Zielmolekül als die Ursache einer Erkrankung identifiziert, kann man es mit Antikörpern an- oder abschalten. Nachteile der Antikörper: Sie müssen meist injiziert werden, es kann auch zu immunologischen Reaktionen kommen. Deshalb sucht immer noch ein Grossteil der Pharmaforschenden nach löslichen Substanzen, die man als Tablette einnehmen kann. Auch hier gibt es grosse Fortschritte – einerseits durch die Strukturbiochemie, andererseits durch die Modellierung von Proteinen am Computer. Es ist eine Kombination aus Erfahrung und Theorie, die am Ende die besten Erfolge bringt.

In welchen anderen Bereichen entwickelt das PSI eine personalisierte Medizin?

Hier ist vor allem noch die Radiopharmazie zu nennen, wo in enger Zusammenarbeit mit Spitälern Radiopharmaka, also radioaktiv markierte Wirkstoffe, entwickelt werden. Diese werden meist für die Diagnose von Krebserkrankungen, aber vermehrt auch in der Therapie eingesetzt.

Welche Strategien verfolgen Sie darüber hinaus innerhalb der lebenswissenschaftlichen Forschung des PSI? Gibt es eine Vision, die Ihnen den Weg weist?

Strategisch haben wir uns im Moment stark darauf fokussiert, einen Beitrag zur

personalisierten Medizin zu leisten. Gleichzeitig werden wir neben grundlegenden Fragestellungen in der Strukturbiologie weiterhin Themen bevorzugen, die Relevanz für die Pharmaindustrie haben, und wir werden verstärkt mit Spitälern zusammenarbeiten. Es ist wichtig zu verstehen, dass sich die Erkenntnisweise verändert. Bis jetzt war es möglich, grosse Durchbrüche mit einzelnen experimentellen Methoden alleine zu erreichen. In der Zukunft wird es immer wichtiger, Kombinationen von mehreren Methoden zu finden, die adäquat sind, um ein spezifisches Problem zu lösen und neue Erkenntnisse zu ermöglichen. Wir investieren daher in ein breiteres Portfolio von Methoden. Zum einen hat das PSI in den letzten Jahren den Freie-Elektronen-Röntgenlaser SwissFEL gebaut, mit dem sich die Bewegung von Proteinen gewissermassen in Form molekularer Filme sichtbar machen lässt. Zum anderen wird die Strukturanalyse mittels Elektronenstrahlen immer wichtiger – auch hier arbeiten wir an neuen Geräten. Ein wichtiges Ziel für die Zukunft ist es, die Struktur von Proteinen in ihrer natürlichen Umgebung im Inneren von Zellen zu bestimmen.

Strahlende Medikamente



Radioaktive Medikamente können vielen an Krebs erkrankten Patienten helfen. In einem besonders gesicherten Labor arbeiten PSI-Forschende an neuen Präparaten.

Sie sind manchmal die letzte Hoffnung bei Krebserkrankungen: radioaktive Wirkstoffe, die von selbst den Weg zu den Tumorzellen finden und den Krebs im Inneren des Körpers bekämpfen. Andere «strahlende Medikamente» haben sich als Diagnostika bewährt: Sie zeigen etwa im PET-Scanner an, ob das Gehirn richtig funktioniert. Am PSI beschäftigen sich mehr als 25 Forschende mit Radiopharmaka – sie entwickeln neue Mittel oder stellen sie für den Einsatz in Spitälern her.

Obwohl sie aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken sind, führen sie in der öffentlichen Wahrnehmung ein Schattendasein: Radiopharmaka. Das sind Medikamente, in die eine radioaktive Substanz eingebaut ist, die im Körper zerfällt und Strahlung abgibt. Eingesetzt werden können Radiopharmaka auf zweierlei Weise: Entweder die radioaktive Substanz gibt in einem eng abgegrenzten Gebiet viel Energie ab und ist damit geeignet, einen Tumor zu zerstören. Oder sie strahlen nur schwach, aber mit gros-

ser Reichweite. Dann können ihre Signale von empfindlichen Messgeräten ausserhalb des Körpers aufgefangen werden und so Informationen über Strukturen und Vorgänge im Organismus liefern. Als Träger für die radioaktive Substanz dient meist ein komplexes Biomolekül, das gezielt bestimmte Zielmoleküle auf Tumorzellen ansteuert. Bei den Zielmolekülen handelt es sich meistens um Proteine, sodass sich auch die Arbeiten in der Radiopharmazie in die Proteinforschung des PSI einfügen.



Radiopharmaka werden am PSI erforscht, weiterentwickelt und sogar hergestellt. Fünf Arbeitsgruppen arbeiten am Zentrum für radiopharmazeutische Wissenschaften interdisziplinär zusammen, welches das PSI zusammen mit der ETH Zürich und dem Universitätsspital Zürich betreibt. Denn physikalische, chemische, biologische, pharmazeutische und medizinische Aspekte müssen gleichermaßen berücksichtigt werden, wenn ein geeignetes Medikament für die richtige Anwendung hergestellt werden soll – zeitgenau und auf den einzelnen Patienten abgestimmt. Beim Arbeiten mit Radioaktivität müssen hohe Sicherheitsstandards eingehalten werden. Ausserdem ist die kurze Haltbarkeit der Medikamente wegen des radioaktiven Zerfalls zu bedenken.

Schilddrüsenkrebs gezielt bekämpfen

Bis ein Medikament so weit entwickelt ist, dass es in klinischen Studien eingesetzt werden kann, vergehen viele Jahre. Ein erfolgreiches Beispiel ist ¹⁷⁷Lu-PSIG-2. So heisst ein neues, am PSI entwickeltes Radiopharmakon, das sich gegen einen speziellen Krebs der Schilddrüse und dessen Tochtergeschwülste richtet. Der Krebs entsteht aus den sogenannten C-Zellen der Schilddrüse – eine Radio-Jod-Therapie hilft in diesem Fall nicht. Seit Ende 2016 wird das neue Präparat am Universitätsspital Basel im Rahmen einer klinischen Studie erprobt. Es besteht aus einem kleinen Protein, das einem körpereigenen Hormon ähnelt, sowie der radioaktiven Substanz Lutetium-177. Das kleine Protein dockt gezielt an Rezeptoren auf der Oberfläche der Tumorzellen an. Die radioaktive Substanz, das sogenannte Radionuklid, zerfällt dort und zerstört gezielt den Krebs. So einfach das Prinzip, so schwie-

rig war doch der Weg zum Medikament. Zu den Herausforderungen gehörten die anfänglichen Nebenwirkungen des hormonähnlichen Proteins, die Anreicherung des Radiopharmakons im gesunden Gewebe sowie die Notwendigkeit, das Herstellungsverfahren zu optimieren.

Mitten in den Kern

Noch Zukunftsmusik ist der Ansatz einer anderen Forschergruppe am PSI: Ihr Ziel ist es, radioaktive Medikamente direkt in den Zellkern einer Krebszelle einzuschleusen. Die radioaktive Substanz könnte dann die Erbsubstanz direkt treffen und so verhindern, dass sich die Krebszelle weiter teilt. Es wäre ein ähnliches Prinzip wie bei der bisher üblichen Chemotherapie, nur gezielter und mit viel weniger Nebenwirkungen. Mit Terbium-161 haben die Forschenden bereits ein geeignetes Radionuklid gefunden. Dessen Strahlung hat eine extrem kurze Reichweite und resultiert in einer hohen Energieabgabe. Nun muss das Radionuklid noch mit einem passenden Protein gekoppelt werden, das ihm den Weg durch die Hülle des Zellkerns bahnt.

Blick in den Organismus

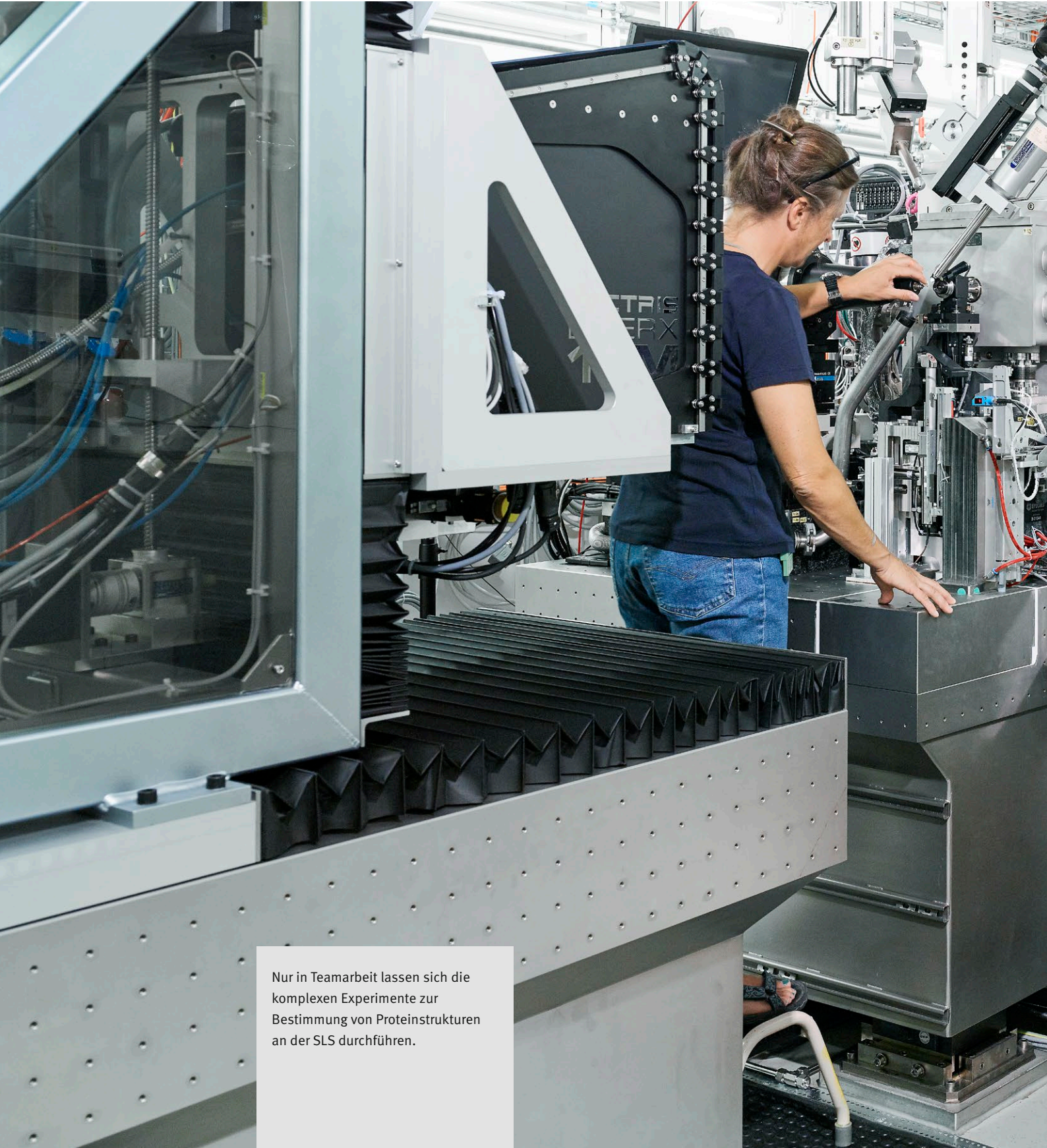
Nach einem Radionuklid mit ganz anderen Eigenschaften haben Radiochemiker des PSI gesucht, um die Verfügbarkeit von Radiopharmaka für sogenannte Positronen-Emissions-Tomografen, kurz PET-Scanner zu verbessern. Mit einem solchen PET-Scanner lassen sich dreidimensionale Bilder des Körperinneren anfertigen und biochemische Abläufe im Organismus sichtbar machen. Man kann damit neben der Diagnose von Tumoren und Tochtergeschwülsten beispielsweise auch krankhafte Veränderungen im Gehirn nachweisen.

Um für einen PET-Scanner geeignet zu sein, muss das gesuchte Radionuklid zum einen besondere Teilchen – Positronen – abstrahlen. Zum anderen sollte es langsamer zerfallen als die zurzeit eingesetzten Radionuklide. Denn deren extrem kurze Zerfallszeit schränkt die Verteilung der Medikamente selbst in der kleinen Schweiz ein. Die PSI-Wissenschaftler testen daher jetzt einen neuen Kandidaten, der die beiden Bedingungen erfüllt: Scandium-44. Sie stellen den radioaktiven Stoff her, indem sie nicht-radioaktives Kalzium-44 neunzig Minuten lang mit Protonen beschliessen. Dazu nutzen sie einen Teilchenbeschleuniger am PSI. Die spezielle Infrastruktur des Forschungsinstituts bahnt damit möglicherweise einem neuen Radionuklid den Weg in sämtliche Spitäler der Schweiz, die einen PET-Scanner einsetzen.

Versorgung der Aargauer Spitäler

Für die Entwicklung neuer Radiopharmaka hat das PSI eine Laborinfrastruktur aufgebaut, die im Aargau und darüber hinaus einzigartig ist. Damit erfüllt es auch die Voraussetzungen, um das anderweitig entwickelte Radiopharmakon ⁶⁸Ga-PSMA herstellen zu dürfen, mit dem es seit Neuestem die Aargauer Kantons-spitäler in Baden und Aarau beliefert. Mithilfe dieses Mittels können Ärztinnen und Ärzte frühzeitig Metastasen von Prostatakrebs diagnostizieren und so rechtzeitig eine Behandlung einleiten. Wegen der kurzen Halbwertszeit des verwendeten Isotops Gallium-68 ist ⁶⁸Ga-PSMA nur drei Stunden verwendbar und muss daher in der Nähe des Einsatzortes hergestellt werden. Mit dieser Arbeit hilft das PSI, einen wichtigen Engpass bei der Medikamentenversorgung im Aargau zu überbrücken.

Modernste Technik für Forschung und Therapie



Nur in Teamarbeit lassen sich die komplexen Experimente zur Bestimmung von Proteinstrukturen an der SLS durchführen.



CATS
irelec-alcen.com

ABUS 1t

REMEMBER TO CLOSE!

ALCEN
.COM

Mit grossen Geräten das Kleinste sichtbar machen

An den Grossforschungsanlagen des PSI machen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Strukturen von Biomolekülen und biologischen Geweben sichtbar. Sie helfen damit, Abläufe in Organismen besser zu verstehen und schaffen Grundlagen für die Entwicklung neuer Medikamente. Physikerinnen und Ingenieure arbeiten ständig daran, die Messmethoden zu verbessern, sodass Forschende zunehmend anspruchsvollere Fragen untersuchen können.

Proteine sind hochkomplexe Biomoleküle, die zentral sind für alle Abläufe im menschlichen Organismus. Für die Entwicklung moderner Medikamente ist es oft entscheidend, den Aufbau der beteiligten Proteine zu verstehen, doch sind diese nur wenige Millionstel Millimeter gross und deshalb zu klein, als dass man sie mit dem Lichtmikroskop betrachten könnte. Gegenwärtig braucht man meist starkes Röntgenlicht, um ihre Struktur zu entschlüsseln.

Im Experiment werden Proteine mit dem Röntgenlicht durchleuchtet, das heisst das Licht geht an einer Stelle hinein und kommt an einer anderen Stelle wieder heraus. Ein Teil des Lichts wird auf dem Weg durch das Protein von seinem geraden Weg abgelenkt. Die Ablenkungen werden von einem Detektor registriert. Aus dieser Information lässt sich mithilfe aufwändiger Computerprogramme der Aufbau der Proteine bestimmen. Dabei ist es zur Zeit nicht möglich, ein einzelnes Biomolekül zu untersuchen – man braucht einen Proteinkristall, in dem viele identische Biomoleküle in einem regelmässigen dreidimensionalen Muster angeordnet sind. Die Herstellung solcher Kristalle ist eine Kunst für sich, die Forschende in einem Speziallabor des PSI perfektioniert haben.

Am Teilchenbeschleuniger die Strukturen des Lebens entschlüsseln

Das Röntgenlicht für solche Experimente lässt sich nur an komplexen Grossforschungsanlagen erzeugen. Das PSI betreibt zwei solche Anlagen. Im Jahr 2001 ging die Synchrotron Lichtquelle Schweiz SLS in Betrieb. An drei Messplätzen können Forschende hier im Detail den

Aufbau von Proteinmolekülen bestimmen. Ende 2016 wurde der Freie-Elektronen-Röntgenlaser SwissFEL eingeweiht – hier können Forschende beobachten, wie Proteinmoleküle ihre Form verändern und so ein besseres Verständnis von deren Funktion gewinnen. Der SwissFEL ist Vertreter eines neuartigen Typs von Forschungsanlage – es gibt zurzeit weltweit nur vier weitere derartige Anlagen.



Das Grundprinzip hinter SwissFEL und SLS ist ähnlich: Beide nutzen aus, dass schnelle Elektronen Licht abstrahlen, wenn sie auf eine gekrümmte Bahn gezwungen werden. In beiden Anlagen bringt ein Teilchenbeschleuniger die Elektronen zunächst auf eine Geschwindigkeit, die nahe an der des Lichts ist. In der SLS ist der Beschleuniger ungefähr kreisförmig und hat einen Umfang von 288 Metern, im SwissFEL wird ein rund 300 Meter langer Linearbeschleuniger eingesetzt. Eine regelmässige Anordnung vieler Magnete zwingt die Elektronen dann auf eine Slalombahn und bringt sie so dazu, das Licht zu erzeugen. Die Eigenschaften des Lichts hängen von den Details der


Anlage ab – so erzeugt die SLS meistens einen quasi kontinuierlichen Lichtstrahl, während der SwissFEL kurze Blitze von extrem intensivem Licht abstrahlt.

Zu den 5600 Proteinen, deren Struktur seit dem Start an der SLS entschlüsselt wurde, gehören Strukturen des Sehpigments Rhodopsin, das in unseren Augen als Lichtsensor wirkt. Auch der Aufbau des Ribosoms, eines grossen und sehr komplexen Biomoleküls, das in der Zelle für den Zusammenbau weiterer Proteine verantwortlich ist, wurde unter anderem mit Hilfe von Messungen an der SLS geklärt. Für diese Leistung bekam der Strukturbiologe Venkatraman Ramakrishnan aus Cambridge 2009 den Chemie-Nobelpreis.

Entwicklungen aus dem PSI machen neue Einblicke möglich

Um stets mit den wachsenden Anforderungen der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mitzuhalten, entwickelt das PSI kontinuierlich die Messapparaturen weiter. So wurden zum Beispiel die am PSI entwickelten Detektoren, welche die beim Durchdringen des Proteinkristalls abgelenkten Strahlen registrieren, immer schneller und genauer.

Um am SwissFEL Proteine in Bewegung beobachten zu können, haben Forschende des PSI das Verfahren der seriellen Kristallografie weiterentwickelt und sind führend bei der Entwicklung der sogenannten zeitaufgelösten seriellen Kristallografie beteiligt. Dabei werden viele kleine Kristalle des gleichen Proteins nacheinander mit den extrem kurzen und intensiven Lichtpulsen des SwissFEL durchleuchtet. Kurz vor der Messung wird das Protein zu leicht unterschiedlichen Zeitpunkten mit Licht aktiviert. Das Protein befindet sich dann in jedem Kristall in einer anderen Phase der Bewegung. Zusammengesetzt ergeben die dabei erzeugten Bilder den gewünschten «Film». So konnte ein international zusammengesetztes Team unter der Leitung von PSI-Forschern 2018 einen 3-D-Film erstellen, der wichtige Einblicke in einen der schnellsten Prozesse in der Biologie zeigt. Die Forscher konnten zeigen, wie verschiedene Bestandteile des Bacteriorhodopsins – eines Moleküls, das ähnlich wie der menschliche Sehfärbstoff von Licht aktiviert wird – zusammenwirken und so den Vorgang besonders effizient machen. Da der SwissFEL zum Zeitpunkt der Messung noch nicht fertig war, wurden die Messungen an einer vergleichbaren Anlage in den USA durchgeführt. Proteinstrukturen sind nicht das einzige Thema aus den Lebenswissenschaften, das an den Grossanlagen am PSI erforscht wird. Auch Aufbau und Funktionsweise von Zellbestandteilen, biologischem Gewebe und ganzen Organen oder auch Medikamente lassen sich an der SLS oder der Schweizer Spallations-Neutronenquelle SINQ untersuchen.



Damit die Grossforschungsanlagen ihr volles Potential entfalten können, entwickeln und testen Forschende zusätzliche Geräte, die an den einzelnen Experimentierstationen zum Einsatz kommen.

Der Schweizer Ansatz: hohe Qualität

Der Physiker Oliver Bunk, Leiter des Labors für Makromoleküle und Bioimaging am Paul Scherrer Institut, erklärt, warum so viele Forschende aus den Lebenswissenschaften bevorzugt ans PSI kommen, um Experimente zu machen.

Herr Bunk, Ihr Kompetenzbereich heisst «Makromoleküle und Bioimaging». Können Sie erklären, mit welchen Methoden

am PSI biologische Strukturen sichtbar gemacht werden?

Mit deutlich mehr als einer Methode. In den Lebenswissenschaften gibt es interessante Phänomene auf allen Ebenen: Das fängt bei Atomen an, die sich zu komplexen Molekülen zusammenfinden, und reicht bis zu sichtbaren Phänomenen wie Hand- oder Mundbewegungen. Eine wichtige Methode auf der Ebene grosser Moleküle ist die Röntgenkristallografie. Sie liefert die Strukturen der Proteine, die an allen Prozessen des Lebens beteiligt

sind. Sie ist nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch für die Pharma-Industrie bedeutsam. Auf einer grösseren Skala kann man sich bei uns aber auch Gewebeproben anschauen oder man kann an lebenden Mäusen Untersuchungen durchführen, die zum Verständnis und der Minimierung der nachteiligen Effekte von künstlicher Beatmung bei zu früh geborenen Babys beitragen.

An der SLS durchleuchten Sie Moleküle mit intensivem Röntgenlicht. Dabei müs-



sen Forschende aus den Lebenswissenschaften, also zum Beispiel Biologinnen, Mediziner und Pharmazeutinnen, eng mit Physikern und Ingenieurinnen zusammenarbeiten. Wie ist diese Zusammenarbeit am PSI organisiert?

In meinem Team an der SLS haben wir viele Physikerinnen und Physiker, denn diese sind gut im Instrumentenbau. Für die Anwendung müssen sie sich dann aber mit dem jeweiligen Fachkollegen über dessen Fragestellung unterhalten und besondere Aufbauten machen: Biologische Proben muss man zum Beispiel oft kühlen, um Strahlenschäden zu verhindern. Oder die Proben müssen feucht bleiben. Man muss sich also über Fachgrenzen hinweg austauschen, um die besten Experimente aufzubauen. In der Regel sind von unserer Seite gemischte Teams aus Physikern und Biologen vor Ort an der sogenannten Strahllinie. Sie sind Fachleute für die Untersuchungsmethode und haben das Experiment aufgebaut. Als Teil des Nutzerdienstes des PSI arbeiten sie eng zusammen mit den Forschenden aus dem PSI oder von ausserhalb, die bei uns Strahlzeit beantragt haben, um eigene Fragestellungen zu lösen. Gemeinsam geht man dann das Experiment an.

Wie würden Sie die Forschenden charakterisieren, die die SLS für lebenswissenschaftliche Experimente nutzen? Aus welchen Bereichen kommen diese Nutzer? Was für Fragen bringen sie mit?

Viele haben sich auf Strukturbiologie spezialisiert und kommen aus dem akademischen Bereich, etwa von der ETH Zürich und der EPF in Lausanne, die Hälfte aber auch von ausländischen Hochschulen sowie aus der Pharmaindustrie. Für diese Gruppe ist die Röntgenkristallografie von Proteinen ein wichtiger Teil ihrer Forschung und sie kennen sich mit der Technik sehr gut aus. Wir haben aber auch spannende Projekte im Bereich der

Hirnforschung, etwa rund um Alzheimer und Parkinson. Hier kennen viele Forschende die Möglichkeiten der Röntgenmethode noch gar nicht. Aber erste Pioniere kommen zu uns – oder auch Wissenschaftler, die wir auf die neuen Methoden hingewiesen haben.

Welche besonderen Leistungen bietet das PSI seinen externen Nutzerinnen und Nutzern – etwa im Vergleich zu ähnlichen Anlagen weltweit? Warum entscheiden sich Forschende gerade für das PSI?

Wir bieten an der SLS nicht alle Methoden an, aber was wir machen, versuchen wir sehr gut zu machen – wir fokussieren mehr auf Qualität als auf Quantität. Nicht nur in der Instrumentenentwicklung sind wir gut, es ist auch die gute, kollaborative Nutzerbetreuung. Im anglo-amerikanischen Raum wird oft nur technische Unterstützung angeboten, die Forschung überlässt man den Nutzern. Wir dagegen stellen für den Nutzerdienst Forschende ein, die aus eigenen Experimenten bereits Erfahrung mit den Anlagen haben, diese nun optimieren und mit den besten Forschern der Welt kooperieren möchten, um die Wissenschaft voranzubringen. Sie haben eine hohe Eigenmotivation. Das merkt man auch daran, dass sehr gute wissenschaftliche Publikationen dabei herauskommen – mehr als in vergleichbaren Anlagen. Hohe Qualität – das ist eben der Schweizer Ansatz.

Die Messzeit an den Grossanlagen des PSI ist begrenzt, aber sehr begehrt. Wie wird entschieden, wer die Anlagen letztlich nutzen darf?

Wir betreiben die Strahllinien 5000 Stunden im Jahr, 220 Tage pro Jahr. Wenn wir im Betrieb sind, arbeiten wir sechs Tage die Woche rund um die Uhr. Denn wenn die Experimente einmal gestartet sind, sollte man sie nicht unterbrechen, sonst hat man sehr viel Neustartzeit. Und es sind teure Maschinen, die möglichst gut

ausgenutzt werden müssen. Nichtsdestotrotz haben wir deutlich mehr Nachfrage, als wir befriedigen können. Man muss also regeln, wer wann messen darf. Wir organisieren das durch ein international besetztes Komitee: Zweimal im Jahr können akademische Nutzer Anträge einreichen. Sie müssen auf zwei bis drei Seiten beschreiben, welches Experiment sie planen. Das Komitee – es besteht aus unabhängigen Fachexperten – begutachtet die Anträge und erstellt ein Ranking. Die Besten bekommen dann Strahlzeit an unserer Anlage.

Und was kostet das?

Akademische Nutzer müssen nichts zahlen. Dafür müssen sie hinterher die Ergebnisse publizieren, sodass sie der Fachwelt frei zur Verfügung stehen. Industrienutzer, die die Ergebnisse für sich behalten wollen, müssen zahlen. Eine Stunde Messzeit kostet etwa 1000 Schweizer Franken. Grosse Pharmafirmen buchen grosse Zeitkontingente bei uns, die sind etwas günstiger.

Können Sie beispielhaft erklären, wie ein Experiment an der SLS typischerweise vorbereitet wird und wie es dann abläuft?

Von der Idee bis zur Publikation können leicht zwei Jahre ins Land gehen. Wenn Forschende eine Idee haben, für die ein Umbau der Anlage zu erwarten ist, findet vor Ort ein Vorgespräch statt. Sonst schreibt man einfach seinen Antrag und bekommt im Erfolgsfall innerhalb des nächsten Halbjahrs Strahlzeit zugeteilt – und einen Ansprechpartner vor Ort, mit dem man im Vorfeld telefoniert. Dann führt man das Experiment durch – das kann zwischen acht Stunden und einer ganzen Woche dauern, je nach Technik und je nachdem, wie anspruchsvoll das Experiment ist. Es folgt die Datenauswertung. Oft werden zusätzliche Messungen oder Laboruntersuchungen nötig, bevor die Ergebnisse veröffentlicht werden können.

Verschiedene Einblicke in die Strukturen des Lebens

Den Aufbau und die Funktion von Proteinmolekülen zu bestimmen, ist das Ziel der meisten Forschenden, die an den Grossanlagen des PSI die Strukturen des Lebens untersuchen. Doch bieten die Labore des PSI zahlreiche weitere Möglichkeiten für Untersuchungen in den Lebenswissenschaften. Mit Röntgenlicht lassen sich zum Beispiel auch Gewebestrukturen in 3-D abbilden und die Vorgänge in Organen sichtbar machen. Neutronen zeigen den Aufbau dünner organischer Schichten. Das kann einst helfen, Medikamente im Körper richtig zu dosieren.

Mediziner wünschen sich schon länger eine Methode, mit der sie Gewebestrukturen bis auf wenige Nanometer genau dreidimensional abbilden können. Damit liessen sich beispielsweise in Proben von Hirngewebe verklumpte Proteine abbilden, wie sie für degenerative Erkrankungen wie etwa Parkinson typisch sind. Untersuchungen an modernen Mikroskopen liefern hier durchaus wichtige Informationen, doch müssen die Proben dafür in einer Weise vorbereitet werden, die die Strukturen verfälscht. Für Untersuchungen am Lichtmikroskop müssen sie zum Beispiel eingefärbt sein, am Elektronenmikroskop lassen sich nur sehr feine Gewebescheiben untersuchen.

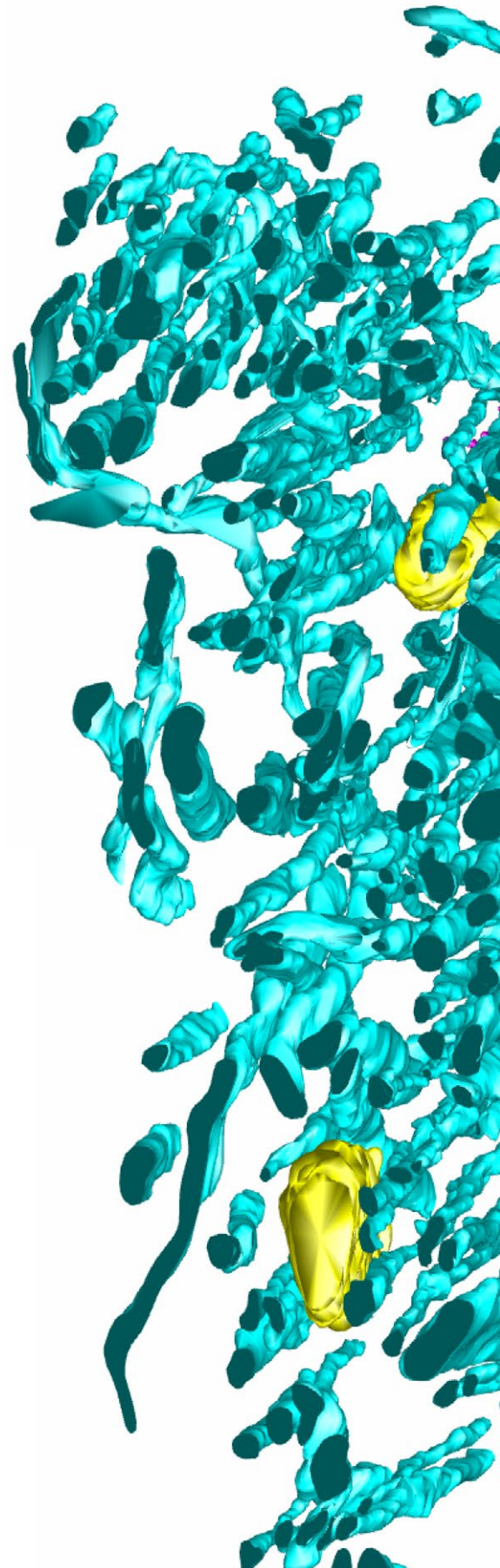
Wissenschaftler des PSI haben in den letzten Jahren eine Methode entwickelt und perfektioniert, mit der sie detailliert die dreidimensionalen Strukturen in einem tiefgefrorenen Gewebe-Würfel in der Grösse von etwa einem Zehntel Millimeter Kantenlänge abbilden können. Dabei durchleuchtet ein Röntgenstrahl aus der SLS die Probe an vielen unterschiedlichen Stellen. Aus den Ergebnissen der vielen einzelnen Messungen bestimmt ein aufwändiges Computerprogramm die dreidimensionale Struktur des untersuchten

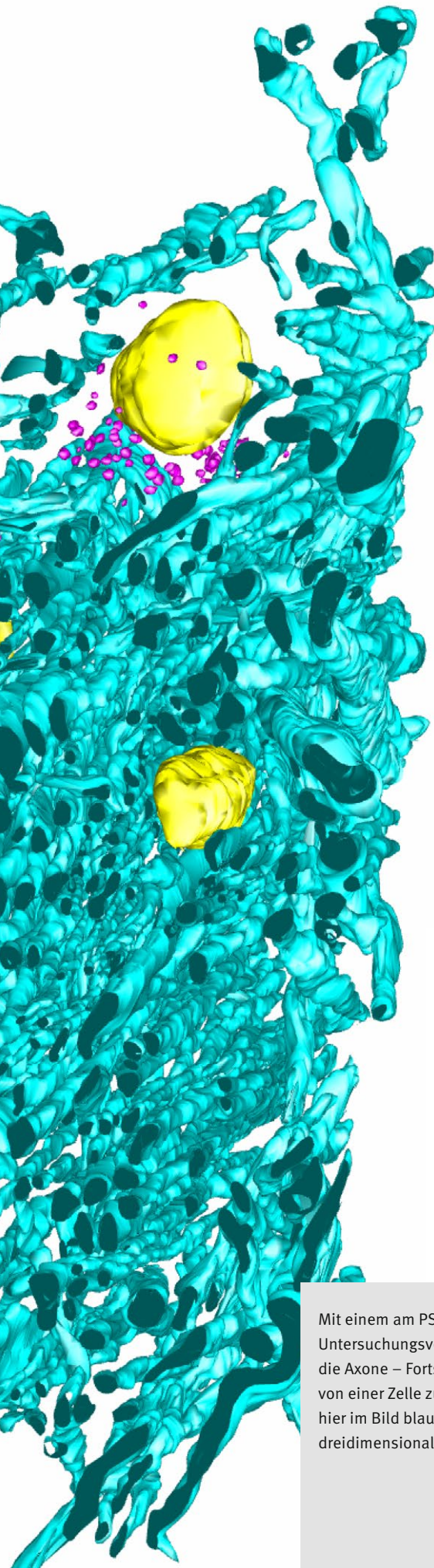
Gewebes. Technische Voraussetzungen sind neben dem besonderen Röntgenstrahl zum Beispiel eine Mechanik, die die Probe nanometergenau bewegt und positioniert, eine Messkammer, in der das Gewebe vor und während der Messung tiefgekühlt werden kann und die Software, die die 3-D-Bilder erzeugt. Die neue Plattform mit dem Kürzel OMNY ermöglicht die Untersuchung unterschiedlicher Gewebearten und kann so zum Beispiel auch für die Krebsforschung genutzt werden. Ihre Stärke bereits bewiesen hat die Methode bei Untersuchungen von Knochenstrukturen, die Hinweise für die Osteoporoseforschung geliefert haben, und bei der Untersuchung von Hirnproben, die neue Einblicke für die Neurowissenschaften, insbesondere die Parkinsonforschung, ermöglichen.

Dynamik der Lungenbläschen

Wenn Kinder zu früh geboren werden, sind ihre Lungen noch nicht ausgereift. Sie müssen dann im Brutkasten künstlich beatmet werden. Doch es ist nicht leicht für die Neugeborenen-Mediziner, etwa den Luftdruck des Beatmungsgeräts richtig einzustellen. Bei zu niedrigem oder zu hohem Druck drohen bleibende Lungenschäden. Wissenschaftler suchen deshalb nach Methoden, die künstliche Beatmung im Tierversuch zu simulieren. Sie möchten dabei am liebsten die winzigen Lungenbläschen von Versuchsmäusen live und in Bewegung beobachten.

An einer Strahllinie an der SLS, die darauf spezialisiert ist, detaillierte 3-D-Bilder verschiedener Materialien zu erzeugen, sind nun erste Versuche zur Beobachtung der Lungenbläschen gelungen. Die Wissenschaftler schafften es, mit einem EKG den Herzschlag abzuleiten und die Aufnahmen mit einem Röntgenblitz immer zu einem Zeitpunkt auszulösen, in dem





das Herz sich in relativer Ruhe befindet, sodass das Bild der Lunge nicht «verwackelt». Länger als 1 bis 2 Millisekunden darf das Röntgenlicht dennoch nicht einwirken, sonst wird das Bild unscharf. Künftig soll mit der neuen In-vivo-Mikroskopie nicht nur die künstliche Beatmung optimiert werden. Auch Grundfragen der Lungenphysiologie, die schon lange ihrer Beantwortung harren, sollen geklärt werden. Ebenso die Frage, was bei Krankheiten wie Asthma und Lungenfibrose auf der Ebene der Lungenbläschen schief läuft. Kooperationspartner des PSI sind die Klinik für Neonatologie des Universitätskrankenhauses Lausanne sowie Institute der ETH Zürich und der Universität Bern.

Biopolymere für die Ernährungsindustrie

Nicht nur Röntgen-, sondern auch Neutronenstrahlen kommen am PSI für Experimente aus den Lebenswissenschaften zum Einsatz. Dazu wird die Schweizer Spallations-Neutronenquelle SINQ des PSI genutzt, die sonst vor allem Materialwissenschaftlern hilft, Einblick in die atomare Struktur von Werkstoffen zu nehmen. Ernährungswissenschaftler der

ETH Zürich haben Fragen, zu deren Klärung optische Untersuchungsmethoden nicht ausreichen. Sie wollen mehr über die Eigenschaften von Biopolymeren wissen, die auf Wasser eine dünne Schicht bilden – nur ein bis zwei Molekül-Lagen dick. Wie sich solche Schichten bei verschiedenen Temperaturen, bei unterschiedlichen Säuregraden und unter der Einwirkung von Verdauungsenzymen verhalten, wurde bereits an der SINQ untersucht.

Zellulose ist ein Beispiel für solch ein Biopolymer. Forschende wollen den Ballaststoff chemisch so trimmen, dass man damit Medikamente mikroverkapseln kann, sodass sie erst bei Körpertemperatur ihren Wirkstoff freigeben. Ein anderes Ziel ist es, bei fetthaltigen Nahrungsmitteln durch die Zugabe von Biopolymeren zu erreichen, dass sie nicht bereits im Magen, sondern erst im Dünndarm verdaut werden. Man fühlt sich dann schneller satt und nimmt insgesamt weniger Fett auf.

Einblick in die Zelle

In einem weiteren Projekt entwickeln und bauen PSI-Forschende eine neuartige Apparatur, die es erstmals möglich machen wird, die Struktur biologischer Moleküle an ihrem natürlichen Ort – im Inneren der lebenden Zelle – zu beobachten. Bei der Apparatur handelt es sich um ein neuartiges Elektronenmikroskop, an dem Molekülstrukturen mithilfe von Elektronenstrahlen untersucht werden.

Mit einem am PSI entwickelten Untersuchungsverfahren lassen sich die Axone – Fortsätze, die Signale von einer Zelle zur nächsten leiten, hier im Bild blau – eines Mäusehirns dreidimensional sichtbar machen.

Erfolgsgeschichte Protonentherapie

Die Bestrahlung mit Protonen ist eine besonders schonende Art, bestimmte Tumore zu bekämpfen. In enger Zusammenarbeit mit spezialisierten Kliniken bietet das Zentrum für Protonentherapie ZPT am PSI diese Krebstherapie seit 1984 an. Mehr als 8000 Personen, darunter 500 Kinder, wurden hier seitdem behandelt. Neben der Patientenbehandlung ist die Forschung und kontinuierliche Weiterentwicklung von Behandlungsmethoden ein wichtiger Schwerpunkt am ZPT.

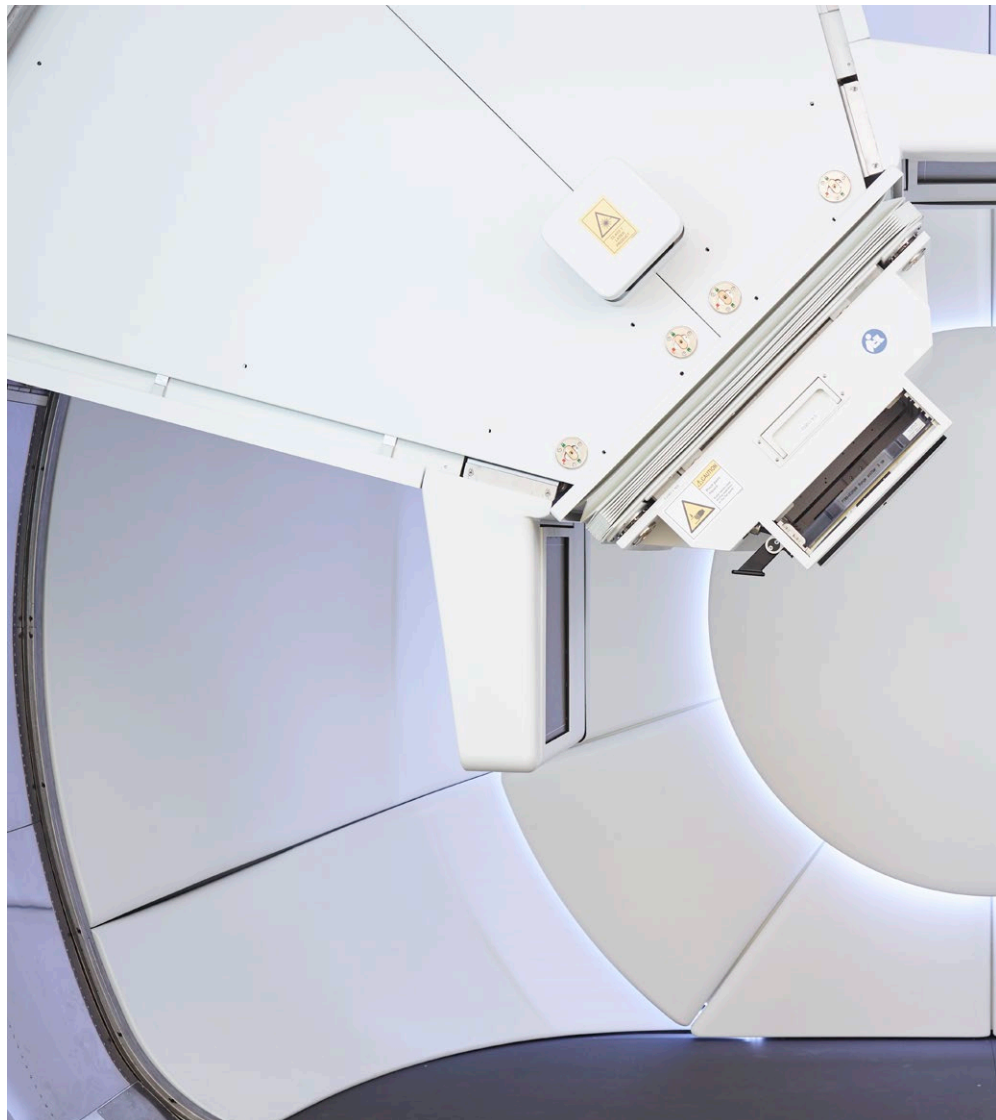
Erste Patientenbehandlung vor über 30 Jahren

Am PSI begann man im Jahr 1984, Patienten, die an einem Augentumor erkrankt waren, mit Protonen zu behandeln. Heute werden immer noch gut 200 Patienten mit Augentumoren jährlich am PSI behandelt. Seit Ende der 1990er-Jahre hat zudem die sogenannte Spot-Scanning-Technik, die am PSI entwickelt wurde, die Möglichkeiten der Protonentherapie stark erweitert.

Diese neue Methode macht die exakte Behandlung von tief im Körper gelegenen und schwer zugänglichen Tumoren möglich, wie zum Beispiel Hirntumore sowie Tumore im Kopf-, Hals-, Becken- und Wirbelsäulenbereich. Besonders Kindern kommt diese Form der Protonentherapie zugute. Ihre Organe sind sehr strahlenempfindlich und aufgrund ihrer langen Lebenserwartung ist es wichtig, das Risiko von Nebenwirkungen der Bestrahlung zu minimieren.

Mehr als die Hälfte aller Krebserkrankungen ist heute heilbar, und viele Patienten verdanken ihr Überleben einer Strahlentherapie. Neben der klassischen Strahlentherapie mit Röntgen- oder Gammastrahlen gibt es die Behandlung mit Teilchenstrahlen. Dabei kommen oft Strahlen aus Protonen zum Einsatz. Sie haben die Eigenschaft, dass sie den Tumor sehr präzise treffen und dadurch umliegendes gesundes Gewebe deutlich besser schonen als andere Strahlentherapien. Denn aus physikalischen Gründen geben Protonen ihre maximale Energie sehr exakt an einem vorherbestimmbaren Punkt im Gewebe ab.

Dass die Protonentherapie in der Schweiz nicht an einer Klinik, sondern am PSI angesiedelt ist, liegt daran, dass man hier langjährige Erfahrung damit hat, Strahlen aus schnellen Protonen zu erzeugen. Seit 1974 ist am PSI eine Protonenbeschleunigeranlage in Betrieb, die für Experimente in der Physik und in den Materialwissenschaften genutzt wird. Sie war es anfangs auch, die den Strahl für die Patientenbehandlung lieferte. Seit 2007 gibt es COMET, einen extra für die Krebstherapie optimierten Beschleuniger, der von einem Unternehmen gemeinsam mit PSI-Forschenden entwickelt wurde.



Beim Spot-Scanning – auch Pencil beam scanning genannt – rastert ein hochfokussierter Protonenstrahl, der mit fünf bis sieben Millimetern Dicke etwa so dünn ist wie ein Bleistift, das ganze Volumen des Tumors Punkt für Punkt und Schicht für Schicht ab. Das Gewebe um den Tumor herum wird dadurch kaum belastet. Entscheidend ist dabei die Technik zur Lenkung des Protonenstrahls, die in einer rund 200 Tonnen schweren Anlage – der Gantry – untergebracht ist.

Millimetergenau lässt sich dieses kolossale Gerät um den Patienten herum bewegen. Über ein Jahrzehnt lang war dieses Verfahren nur am PSI verfügbar. Mittlerweile ist es weltweit der Standard in der Protonentherapie.

Das PSI betreibt nicht nur das einzige Behandlungszentrum für Protonentherapie in der Schweiz, PSI-Forschende haben auch die Technologie hinter der Methode wesentlich weiterentwickelt.

Vor Beginn der Protonenbehandlung müssen Lage und Ausdehnung des Tumors genau bestimmt werden. Auch dürfen die Erkrankten sich während der Bestrahlung nicht bewegen. Erwachsenen hilft dabei eine individuelle Gesichtsmaske, eine Beisschiene oder eine genau an ihren Körper angepasste Liege. Kleine Kinder erhalten eine leichte Narkose, damit sie während der Dauer der Bestrahlung ganz ruhig liegen bleiben.

Patientenbehandlung und Forschung Hand in Hand

Neben der Behandlung von Patienten arbeiten die Forschenden des ZPT in einer Vielzahl von Projekten an der Weiterentwicklung des Verfahrens. Sie machen die Protonentherapie damit noch sicherer und effizienter und sorgen dafür, dass die Behandlung für den Patienten weniger belastend wird. Zudem entwickeln sie neue Technologien, die den Anwendungsbereich der Spot-Scanning-Protonentherapie erweitern sollen. So soll eine neue Bestrahlungstechnik in Zukunft erlauben, mit den Protonen Tumore in solchen Organen zu bestrahlen, die von Natur aus immer in Bewegung sind – beispielsweise in der Lunge mit ihrer Atembewegung. Am ZPT arbeitet eine Vielzahl von Experten. Verschiedene Teams kümmern sich um die Wartung und Pflege der hochspezialisierten Therapieanlagen. Regelmäßige Qualitätschecks und Überprüfungen durch das Bundesamt für Gesundheit sorgen für einen reibungslosen und sicheren Betrieb. Das medizinische Fachpersonal ist nicht nur auf die anspruchsvolle Behandlung spezialisiert, sondern auch auf eine fürsorgliche Betreuung der Patientinnen und Patienten. Mit Spezialkliniken in der ganzen Schweiz besteht eine enge Zusammenarbeit – sowohl bei der Patientenbetreuung als auch in der Forschung.



Aus der Forschung in die Wirtschaft – Zusammenarbeit mit der Industrie und Spin-offs





Bevor Proteinmoleküle an der SLS untersucht werden können, müssen sie zu Kristallen kombiniert werden. Solche Kristalle herzustellen ist eine Kunst, die Forschende in einem Speziallabor des PSI perfektioniert haben.

Hand in Hand mit der Industrie



Eine Technik, die für Experimente an der SLS entwickelt wurde, soll in Zukunft Mammografieuntersuchungen ermöglichen, die eine bessere Unterscheidung zwischen krankem und gesundem Gewebe ermöglichen als die heutigen Verfahren.

Die Grundlagen für die meisten neuen Medikamente oder medizinischen Geräte entstehen an öffentlich geförderten Forschungseinrichtungen wie dem PSI. So untersuchen Pharmaunternehmen Wirkstoffe an der SLS oder nutzen das am PSI gewonnene Verständnis über Lebensvorgänge für die Entwicklung von Medikamenten. Andere Unternehmen profitieren vom PSI, indem sie am PSI entwickelte Technik und Knowhow nutzen und darauf aufbauen.

Wer beispielsweise bei einer Krebserkrankung mit Medikamenten der neuesten Generation behandelt wird, macht sich in der Regel nicht klar, dass bei deren Entwicklung ein Grossforschungszentrum wie das PSI beteiligt gewesen sein könnte. Und doch ist es so: So gut wie alle grossen Pharmafirmen der Welt und auch etliche kleinere nutzen die Synchrotron Lichtquelle Schweiz SLS, um neue Medikamenten-Wirkstoffe zu finden oder bereits bekannte Heilmittel in ihrer Wirkung zu optimieren. Denn unter dem fokussierten Röntgenstrahl lässt sich deren Wechselwirkung mit körpereigenen Proteinen genau studieren. Diese enge Zusammenarbeit zwischen dem PSI und der Pharmaindustrie wird sich auch am Freielektronen-Röntgenlaser SwissFEL fortsetzen. Hier wird es möglich sein, die Veränderungen der Moleküle während einer solchen Wechselwirkung zu verfolgen und so weitere wichtige Informationen für die Optimierung der Wirkstoffe zu erhalten. Alle Industriekunden tragen die Kosten für die Nutzung der Anlagen selbst. Die Schweizer Unternehmen Roche und Novartis, die bereits seit 2002 dabei sind, finanzieren an der SLS sogar eine der drei Strahllinien mit, die für die Proteinuntersuchungen ausgelegt sind. Die Pharmaforscher aus der Industrie werden bei der Durchführung, Auswertung und Interpretation der Messergebnisse von Forschenden des PSI oder zweier spezialisierter

PSI-Spin-offs unterstützt. Das geht so weit, dass manche nur noch ihre Proben einschicken und am Ende einen Bericht mit einer ausführlichen Interpretation der Ergebnisse erhalten.

Medikamente aus der PSI-Forschung

Forschende des PSI untersuchen die molekularen Hintergründe unterschiedlicher Krankheiten und bestimmen Klassen von Substanzen, mit denen sich diese Krankheiten behandeln lassen könnten. Mit dieser Grundlagenforschung schaffen sie die Basis für die Entwicklung von Medikamenten, die dann von den Pharmaunternehmen weitergeführt wird. So baut beispielsweise eine Kooperation zwischen dem PSI und Roche auf den PSI-Forschungen zu angeborenen degenerativen Augenerkrankungen auf. Im Rahmen der Kooperation haben die Forschenden ein Verfahren entwickelt, mit dem sich Wirkstoffkandidaten zur Behandlung dieser Krankheiten identifizieren lassen. Das Ziel ist dabei, Medikamente zu entwickeln, die den Fortschritt der Krankheiten bremsen und so den Erkrankten helfen, ihre Sehfähigkeit länger zu erhalten.

Besseres Röntgen

Die SLS hat auch die medizinische Forschung im Bereich der Krebsvorsorge inspiriert: Physiker des PSI entdeckten kurz nach der Jahrtausendwende, wie sich eine Untersuchungsmethode, die bisher nur an der Grossanlage genutzt wurde, auch auf gewöhnliche Röntgengeräte übertragen lässt. Dieses sogenannte Phasenkontrast-Röntgen verwendet Eigenschaften des Röntgenlichts, die bei gewöhnlichen Röntgenuntersuchungen unbeachtet bleiben. Damit lassen sich nicht nur harte Strukturen wie Kno-

chen, sondern auch unterschiedliche weiche Körpergewebe gut voneinander abgrenzen. Der Röntgenstrahl muss dabei durch mehrere sehr feine Gitter geleitet werden, die am PSI entwickelt und hergestellt wurden. Der Abstand zwischen zwei «Gitterstäben» beträgt hier nur wenige Tausendstel eines Millimeters. In Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital Baden gelang 2011 der Nachweis, dass sich die Methode für die Mammografie, also die Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust, eignet. Weitere klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die neue Methode eine bessere Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen der Brust verspricht. Zusammen mit dem Elektronikkonzern Philips hat die Forschungsgruppe nun einen ersten Prototyp für ein Mammografie-Gerät gebaut, das sich für den Einsatz in Kliniken und Arztpraxen eignet.

Technischer Spezialist für Protonentherapie

Der neueste Bestrahlungsplatz Gantry 3 wurde in einer Forschungszusammenarbeit mit der Firma Varian Medical Systems gebaut. Die langjährige Teamarbeit zwischen dem Industriepartner mit seinem Knowhow und dem PSI mit seiner Erfahrung aus der Grundlagen- und angewandten Forschung für die Protonentherapie war ein grosser Lerneffekt für beide Partner. Im Jahr 1993 baute die Firma Schaer Proton AG aus Flaach ZH mit dem PSI zusammen die weltweit erste Behandlungsanlage (Gantry 1), an der die am PSI entwickelte Spot-Scanning-Technik in der Protonentherapie zum Einsatz kommt. Seit einigen Jahren stellt Schaer fast nur noch Anlagen und Komponenten für die Protonentherapie her und vertreibt diese weltweit. So kommt die Arbeit des PSI Unternehmen in der Schweiz und kranken Menschen weltweit zugute.

Innovationen zur Ausgründung nutzen

Zahlreiche Entdeckungen, die am PSI auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften gemacht werden, haben das Potential, die Grundlage für neue Medikamente oder Medizintechnologien zu bilden. In manchen Fällen entscheiden sich die verantwortlichen Forscher dann, ein Spin-off zu gründen – ein Unternehmen, das die Ergebnisse weiterentwickelt, in die Praxis umsetzt und vermarktet. Weitere PSI-Spin-offs nehmen Nutzern aus der Industrie wesentliche Teile der Arbeit bei ihren Experimenten an den Grossforschungsanlagen des PSI ab. Das PSI fördert aktiv die Gründung von Unternehmen durch seine Forschenden.

Medikamente entwickeln und testen

Die Firma InterAx kombiniert experimentelle und computergestützte Pharmakologie und unterstützt damit Biotech- und Pharmafirmen bei der Entwicklung und Auswahl von Substanzen, die zukünftig als neue Medikamente eingesetzt werden könnten. Die Grundlagen der genutzten Technologien beruhen auf Forschungsergebnissen, die Martin Ostermaier und Aurélien Rizk – zwei der Firmengründer – in ihren Arbeiten am PSI gewonnen haben.

Die Forschenden von InterAx untersuchen zunächst experimentell, wie das Zusammenspiel eines potenziellen Wirkstoffmoleküls mit dem Zielmolekül im Organismus mit der Zeit abläuft. Mithilfe der so gewonnenen Ergebnisse können sie die Wirkung des Wirkstoffs mit speziell entwickelten Computerprogrammen simulieren. Diese Simulationen liefern Erkenntnisse, die für die Wirkstoffentwicklung wichtig sind, aber mit heutigen experimentellen Methoden nicht gewonnen werden können. Unter der Leitung der drei Firmengründer Martin Ostermaier, Luca Zenone und Aurélien Rizk sowie der Forschungschefin

Maria Waldhoer hat sich InterAx zu einem dynamischen Start-up entwickelt, das auf das Interesse von Investoren aus dem In- und Ausland stösst.

Eines der ersten Unternehmen, das 2015 seine Büros im Park innovaare, dem Innovationspark in unmittelbarer Nähe zum PSI, eröffnete, ist leadXpro. Das Team von leadXpro entwickelt neue, massgeschneiderte Wirkstoffe für Medikamente, die die Therapie von Krankheiten, wie zum Beispiel Krebs und Infektionskrankheiten, wesentlich verbessern sollen. Dabei bringt leadXpro vor allem die langjährige Erfahrung seiner Mitarbeitenden auf zwei Gebieten ein: der Erforschung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, Ionenkanälen und sogenannten Transportern und der Nutzung der PSI-Grossforschungsanlagen, wie die Synchrotron Lichtquelle Schweiz und der Freie-Elektronen-Röntgenlaser SwissFEL. leadXpro arbeitet mittlerweile mit sechs industriellen Partnern aus Europa und den USA an gemeinsamen Projekten und entwickelt ausserdem eine eigene Wirkstoff-Pipeline.

Durch Founder Fellowship des PSI gefördert

Araris gehört zu den jüngsten Spin-offs des PSI. Es konzentriert sich darauf, ein neuartiges Herstellungsverfahren zu etablieren, welches die Optimierung, Entwicklung und Produktion von hochpotenten Medikamenten ermöglicht. Bei diesen Medikamenten handelt es sich um sogenannte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. Diese bestehen aus einem Antikörper – einem komplexen Biomolekül, das extrem gezielt an bestimmte Zielmoleküle andockt – und dem eigentlichen Wirkstoff. So können die Antikörper den Wirkstoff gezielt zu den erkrankten Zellen transportieren. Mit den von Araris hergestellten Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten können Krankheiten wie Krebs oder auch Entzün-

dungen und bakterielle Infektionen in Zukunft wirksamer und mit weniger Nebenwirkungen bekämpft werden.

Philipp Spycher, der Gründer von Araris, wurde auf seinem Weg zum Unternehmer durch ein «Founder Fellowship» des PSI unterstützt. Bei diesem neuen Förderinstrument handelt es sich um ein 18-monatiges Stipendium, welches junge Forschende und Ingenieure des PSI auf dem Karriereweg zum Unternehmertum sowohl finanziell als auch durch Coaching und Beratung unterstützt. In dieser Zeit müssen die Geförderten das Kommerzialisierungspotenzial ihrer Geschäftsidee aufzeigen und einen ersten Businessplan erstellen.

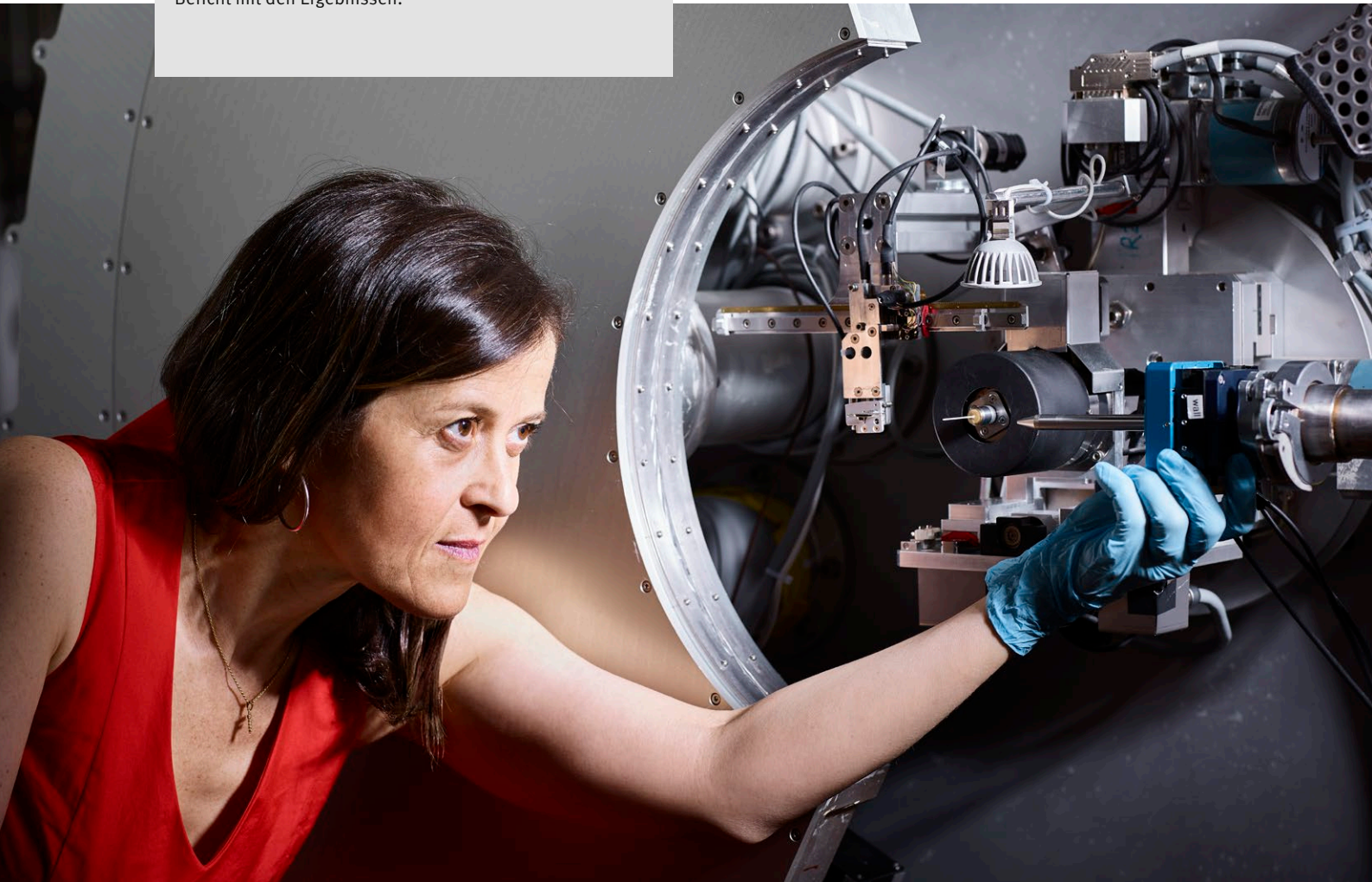
Besseres Röntgen

Im Juli 2017 wurde das Start-up-Unternehmen GratXray gegründet. Sein Ziel: Geräte entwickeln, herstellen und vermarkten, die dank der Phasenkontrast-Technologie (siehe Seite 26–27) eine Methode zur Diagnose von Brustkrebs bieten, die genauer und für die Patientin weniger belastend ist als die heute genutzte Mammografie. Gleich im Jahr seiner Gründung wurde das Unternehmen mit dem Swiss Technology Award ausgezeichnet.

Nutzer aus der Industrie unterstützen

Zwei Spin-off-Firmen des PSI – Expose und Excelsus Structural Solutions – haben es sich zur Aufgabe gemacht, Forschende aus der Industrie bei Untersuchungen an der SLS zu unterstützen. Expose, das im Jahr 2008 vom PSI-Forscher Joachim Diez gegründet wurde, betreut Forschende aus der Industrie, die an der SLS Untersuchungen zur Aufklärung von Proteinstrukturen durchführen wollen. Hierbei übernehmen die Wissen-

Zahlreiche Pharmaunternehmen untersuchen Medikamente oder Proteinstrukturen an der SLS. Zwei spezialisierte PSI-Spin-offs unterstützen sie dabei – sie führen das Experiment durch und liefern bei Bedarf einen ausführlichen Bericht mit den Ergebnissen.

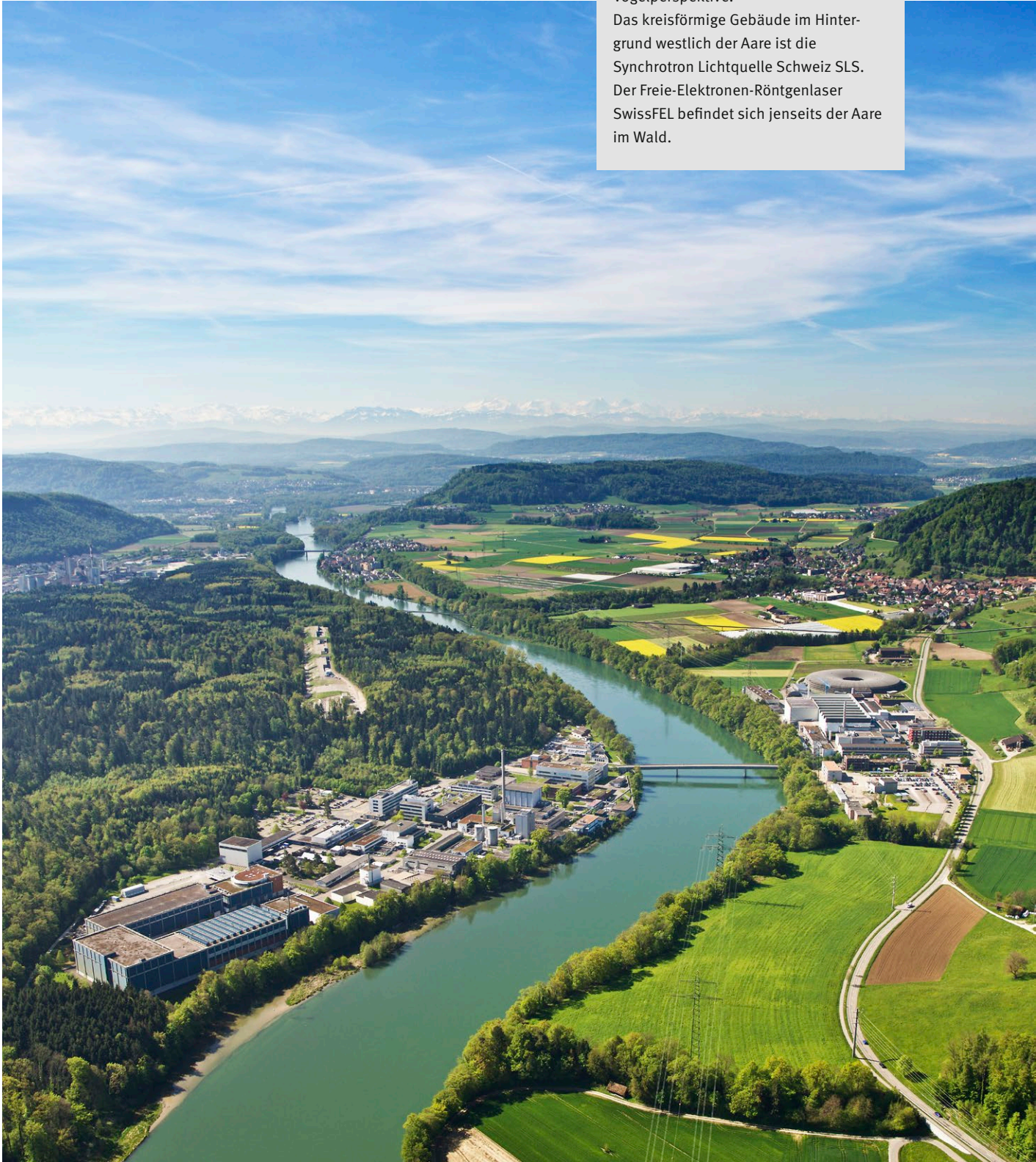


schaftler von Expose alle Aufgaben bei der Messung. Für Schweizer Pharma-Unternehmen bedeutet die Zusammenarbeit mit Expose, dass sie die benötigten Messergebnisse innert kürzester Zeit erhalten und so die Entwicklung von Medikamenten schneller voranbringen können. Unternehmen aus weiter entfernten Regionen hingegen können so ihre Proben an der SLS untersuchen lassen, ohne dafür Mitarbeitende in die Schweiz schicken zu müssen. Bei Bedarf werten die Forschenden von Expose die Messergebnisse selbst aus und liefern dem Kunden die volle Information über

den Aufbau des untersuchten Moleküls. Expose beschäftigt vier Personen und arbeitet mittlerweile mit 19 industriellen Partnern an 27 Standorten in Europa, Nordamerika und Asien zusammen. Excelsus, das im Jahr 2012 von der PSI-Forscherin Fabia Gozzo gegründet wurde, bietet Pharmaunternehmen Untersuchungen mit der Methode der Pulverdiffraktometrie an der SLS an. Diese Methode erlaubt unter anderem, die Anordnung von Wirkstoffmolekülen in Medikamenten zu bestimmen. Das ist wichtig, denn eine unerwünschte Anordnung kann gefährliche Folgen haben und

muss unbedingt vermieden werden. Sie kann beispielsweise dazu führen, dass sich das Medikament schneller auflöst als vorgesehen und der Patient kurzfristig eine viel zu hohe Dosis erhält. Die Mitarbeitenden von Excelsus agieren dabei als wissenschaftliche Partner der Kollegen aus den Pharmaunternehmen: Sie führen die Messungen an der SLS durch, werten die Ergebnisse aus und liefern oft Lösungsvorschläge für deren Fragestellungen. Excelsus beschäftigt fünf Mitarbeitende. Im Mai 2016 eröffnete die Firma Büros im Park innovaare.

Das Paul Scherrer Institut PSI aus der Vogelperspektive.
Das kreisförmige Gebäude im Hintergrund westlich der Aare ist die Synchrotron Lichtquelle Schweiz SLS. Der Freie-Elektronen-Röntgenlaser SwissFEL befindet sich jenseits der Aare im Wald.



Das PSI in Kürze

Das Paul Scherrer Institut PSI ist ein Forschungsinstitut für Natur- und Ingenieurwissenschaften. Am PSI betreiben wir Spitzenforschung in den Bereichen Zukunftstechnologien, Energie und Klima, Health Innovation und Grundlagen der Natur. Durch Grundlagen- und angewandte Forschung arbeiten wir an nachhaltigen Lösungen für zentrale Fragen aus Gesellschaft, Wissenschaft und Wirtschaft. Das PSI entwickelt, baut und betreibt komplexe Grossforschungsanlagen. Jährlich kommen mehr als 2500 Gastwissenschaftler aus der Schweiz, aber auch aus der ganzen Welt zu uns. Genauso wie die Forscherinnen und Forscher des PSI führen sie an unseren einzigartigen Anlagen Experimente durch, die so woanders nicht möglich sind. Die Ausbildung von jungen Menschen ist ein zentrales Anliegen des PSI. Deshalb sind etwa ein Viertel unserer Mitarbeitenden Postdoktorierende, Doktorierende oder Lernende. Insgesamt beschäftigt das PSI 2200 Mitarbeitende. Damit sind wir das grösste Forschungsinstitut der Schweiz.

Impressum

Konzeption/Texte

Judith Rauch/Dr. Paul Piwnicki

Redaktion

Dr. Paul Piwnicki, Christian Heid

Fotos und Illustrationen

Alle Fotos Scanderbeg Sauer

Photography ausser:

Seite 9: Dr. Ching-Ju Tsai

Seite 18: Kellenberger Kaminski

Photographie

Seite 20: Dr. Sarah Shahmoradian

Seite 30: Markus Fischer

Gestaltung & Layout

Monika Blétry

Druck

Paul Scherrer Institut

Zu beziehen bei

Paul Scherrer Institut

Events und Marketing

Forschungsstrasse 111

5232 Villigen PSI, Schweiz

Tel. +41 56 310 21 11

Villigen PSI, September 2018

Kontakte

Leiter Forschungsbereich

Biologie und Chemie

Prof. Dr. Gebhard Schertler

Tel. +41 56 310 42 65

gebhard.schertler@psi.ch

Leiter Labor für Makromoleküle

und Bioimaging

Dr. Oliver Bunk

Tel. +41 56 310 30 77

oliver.bunk@psi.ch

Leiter Zentrum für Protonentherapie

Prof. Dr. Damien C. Weber

Tel. +41 56 310 58 28

damien.weber@psi.ch

Leiter Zentrum für radiopharmazeutische

Wissenschaften

Prof. Dr. Roger Schibli

Tel. +41 56 310 28 37

roger.schibli@psi.ch

Kontakt für Industrieunternehmen, die an den Grossanlagen Untersuchungen durchführen möchten:

CEO SLS Techno Trans AG

Stefan Müller

Tel. +41 56 310 54 27

stefan.mueller@psi.ch

Leiterin Abteilung Kommunikation

Dr. Mirjam van Daalen

Tel. +41 56 310 56 74

mirjam.vandaalen@psi.ch

Paul Scherrer Institut :: 5232 Villigen PSI :: Schweiz :: Tel. +41 56 310 21 11 :: www.psi.ch

