

Nr 1 • 2023

Das Magazin von Pfizer Deutschland

# Zwei



**ZELLEN**

Bausteine des Lebens

Warum sich zwei Zellforscher wie in Science-Fiction fühlen.  
Wie die Medizin gegen Krebszellen vorgeht.  
Wenn Zellen Pong spielen.

# Zwei

Liebe Leserinnen und Leser,

in genau diesem Moment leisten in Ihrem Körper 30 Billionen Zellen echte Teamarbeit. Jede Zelle ist einzigartig und könnte auch für sich allein funktionieren – stattdessen kooperiert sie jedoch mit den anderen für das ‚Gesamtkunstwerk‘ Leben. Beispielsweise, damit Sie jetzt gerade dieses Magazin lesen können.

Heute sind 200 verschiedene menschliche Zelltypen bekannt, und sie können mittlerweile bis auf Molekülebene analysiert werden. Je tiefer wir dabei vordringen, desto mehr erfahren wir über das System Mensch.

Als Mitarbeiterin eines forschenden Pharmaunternehmens bewegt mich, was all das Wissen für unsere Gesundheit von morgen bedeutet. Wie sehr erweitern sich die Behandlungsmöglichkeiten von Krebs mit wachsender Kenntnis von Tumorzellen? Welche Bedeutung können Therapien einnehmen, mit denen Wirkstoffe zielgerichtet in einzelne Zellen geschleust werden? Und wann werden wir das Zellgeschehen einzelner Krankheiten am Computer komplett simulieren und daraus lernen können?

Auf den nachfolgenden Seiten erfahren Sie mehr über moderne Krebstherapien, die Kommunikation von Zellen und die Themen, über die Zell- und Systembiolog:innen gern viel öfter in der Bar sprechen würden. Wir nehmen Sie mit auf eine Reise quer durch die Geschichte der Zellforschung – von 1665 bis übermorgen. Schnallen Sie sich gut an!

Ihre Carolin Crockett

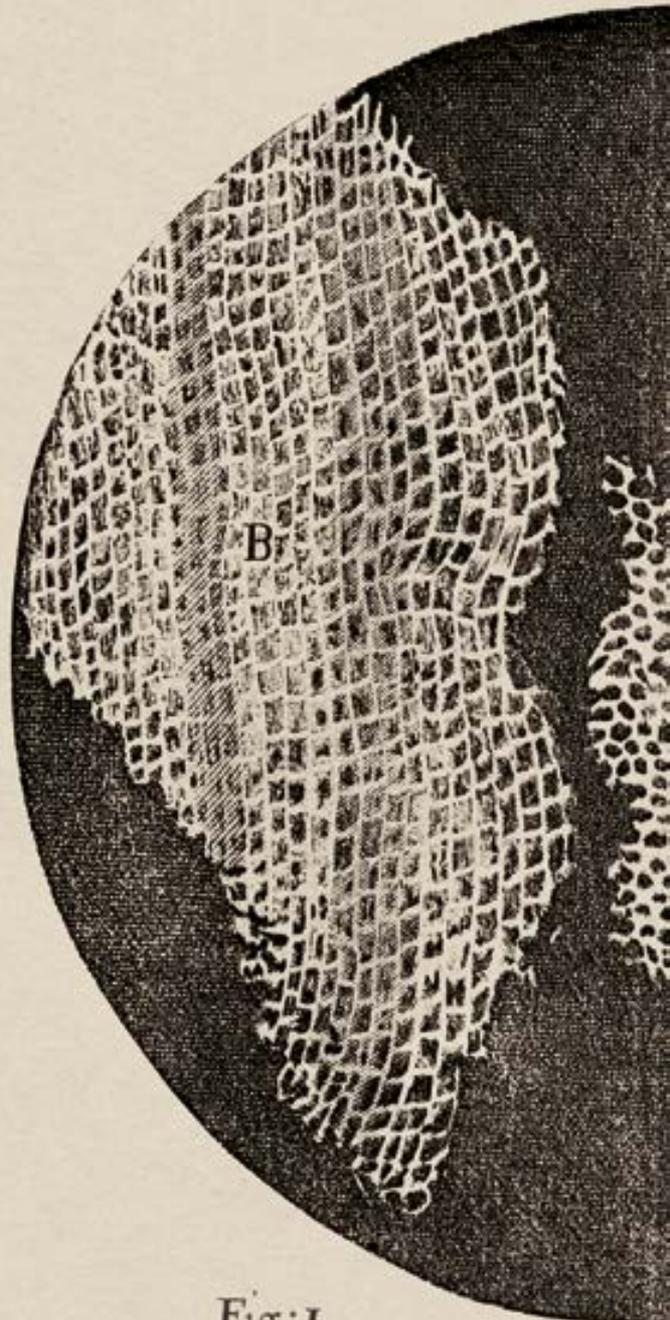
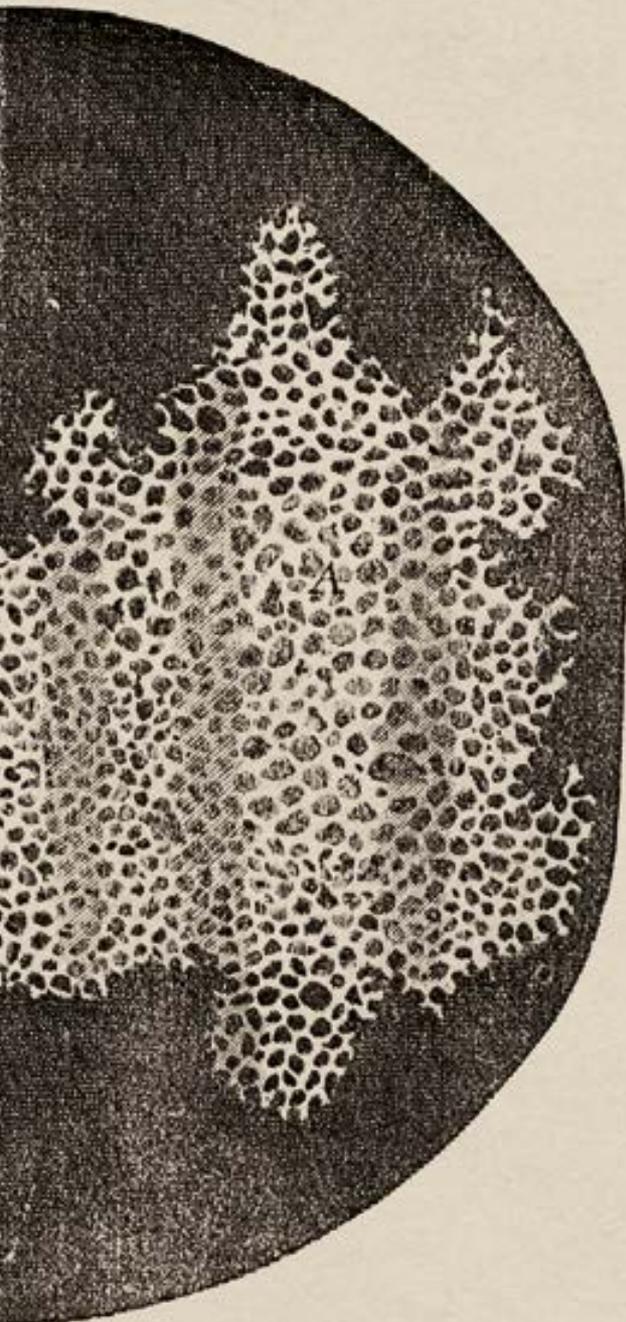


Fig: I.

Robert Hookes Zeichnung  
der Zellstruktur eines Stücks Kork, 1665



# „Luft!“

... sah Robert Hooke 1665 in den „kleinen Kästen“, die er durch sein selbst entworfenes und eigenhändig gebautes Zwei-Linsen-Mikroskop betrachtete. Der englische Universalgelehrte hatte die Zellen eines Stücks Kork bei 50-facher Vergrößerung entdeckt und rang nach dem richtigen Wort: Waren es „Höhlen“, „Blasen“ oder „Löcher“? Das Wort „Zelle“ blieb.

Mit der Auflösung der Objektive wuchs die Erkenntnis, und die Grundlagen zur modernen Zellbiologie waren gelegt: Der schottische Botaniker Robert Brown identifizierte 1831 bei 160-facher Vergrößerung den Zellkern, sein deutscher Fachkollege Matthias Jacob Schleiden stieß auf das Zellplasma und die Zellmembran. Dass alles Lebendige, Pflanzen wie Tiere, aus Zellen besteht, entdeckte er 1835 gemeinsam mit dem Zoologen Theodor Schwann. „Jede Zelle führt ein Doppelleben“, notierte Schleiden: eines als unabhängige Einheit und eines als Teil eines größeren Lebewesens.

Dass alle Zellen auch aus Zellen erwachsen („omnis cellula e cellula“), formulierte der Arzt und Wissenschaftler Rudolf Virchow 20 Jahre später und erklärte die Zelle zur „(Haupt-)Person des Lebens im Gesunden sowohl als auch im Kranken“. Seine „Cellularpathologie“ ersetzte die seit der Antike geltende Säftelehre – eine Revolution, die die Türen hin zur modernen Medizin öffnete.

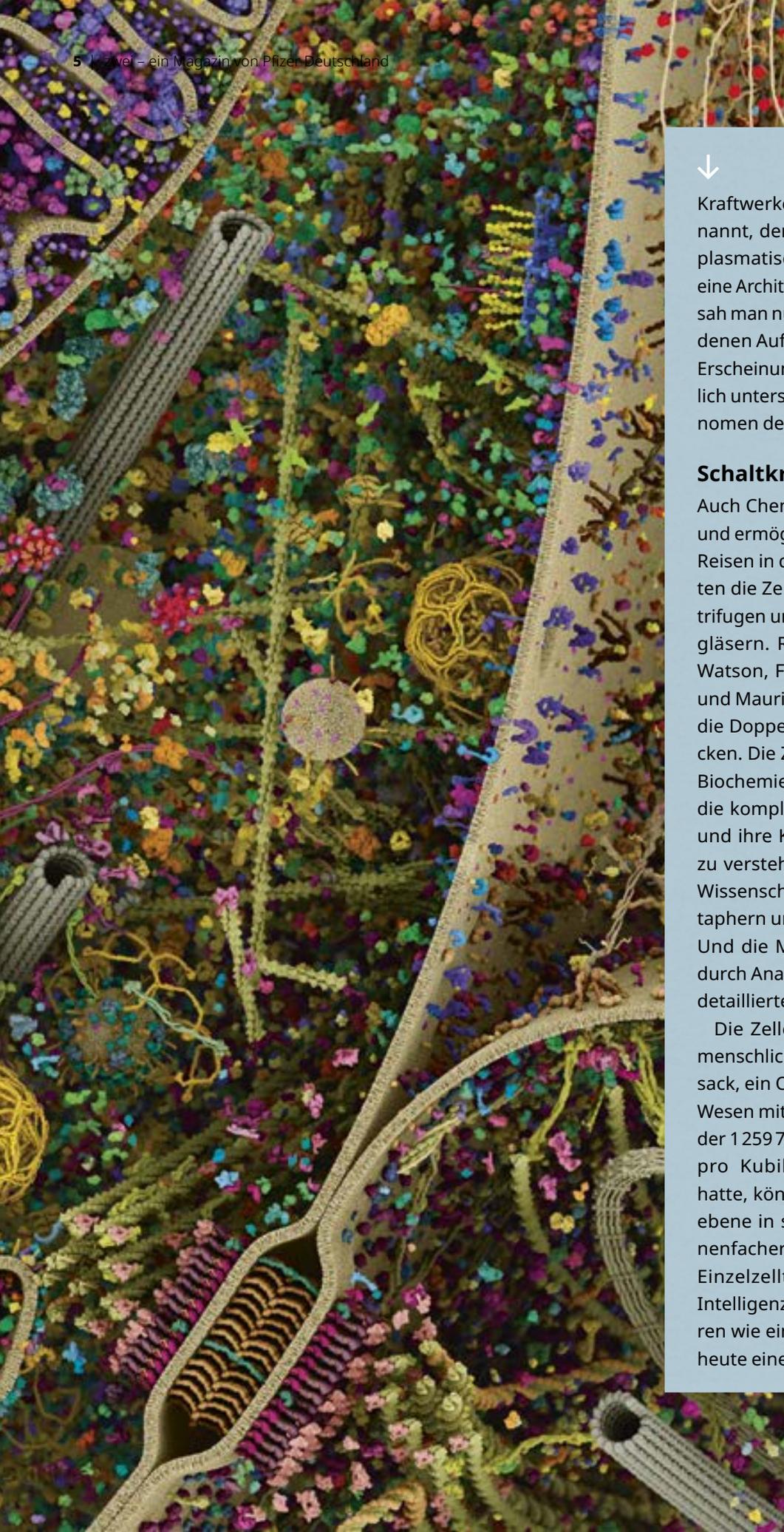
## Immer mehr Details

Sie wurde im 19. Jahrhundert von einer Revolution in der Mikroskopie begleitet. Seit den 1930er-Jahren schossen spezialisierte Mikroskope mit Elektronen auf Zellen, die diese absorbierten oder zurückwarfen, wodurch immer mehr Details in den Zellen sichtbar wurden. Man entdeckte subzelluläre Strukturen wie die





*Modell einer eukaryotischen Zelle, erstellt nach Röntgen-, Kernspinresonanz- und Elektronenmikroskopie-Datensätzen. Doch auch wenn die Darstellung die Komplexität der molekularen Choreografie veranschaulichen soll – am linken Rand der angeschnittene Zellkern mit DNA und zwei Kernporen, rechts das Plasma mit einem Mitochondrium (oben), dem endoplasmatischen Retikulum (links unten) und unzähligen Arten von Proteinen –, so weist sie im Vergleich zu einer realen Zelle nur eine geringe Konzentration auf.*



Kraftwerke der Zellen, Mitochondrien genannt, den Golgi-Apparat und das endoplasmatische Retikulum – es zeigte sich eine Architektur des Zellinneren. Außerdem sah man nun, dass sich Zellen mit verschiedenen Aufgaben im Körper auch in ihrem Erscheinungsbild unterm Mikroskop deutlich unterscheiden – man war auf das Phänomen der Zelldifferenzierung gestoßen.

### **Schaltkreise entdeckt**

Auch Chemie und Physik stiefelten voran und ermöglichten Forschenden ganz neue Reisen in das Innere der Zellen: Sie trennten die Zellbestandteile mithilfe von Zentrifugen und untersuchten sie in Reagenzgläsern. Röntgenstrahlen ließen James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin und Maurice Wilkins in den 1950er-Jahren die Doppelhelix-Struktur der DNA entdecken. Die Zellbiologie verschmolz mit der Biochemie und begann ab den 1970ern, die komplexen Signalwege in den Zellen und ihre Kommunikation untereinander zu verstehen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler griffen zu Computermetaphern und redeten von „Schaltkreisen“. Und die Molekularbiologie erlaubte es, durch Analyse der DNA und der RNA noch detaillierter in die Zellen zu schauen.

Die Zelle war schon so einiges in der menschlichen Wahrnehmung: ein Enzymsack, ein Organismus, eine Maschine, ein Wesen mit Sozialverhalten. Jedes einzelne der 1259712000 „Löcher“, die Hooke einst pro Kubikzoll Korkgewebe errechnet hatte, können wir heute bis auf Molekülebene in seinen Bestandteilen in millionenfacher Vergrößerung sehen und per Einzelzelltechnologie und Künstlicher Intelligenz analysieren. Was vor 350 Jahren wie ein Säckchen Luft aussah, gleicht heute einem Mikrokosmos. Und morgen?

***Ohr an Großhirn:***

„Habe soeben  
das Wort Saufkopf  
entgegennehmen  
müssen.“

***Großhirn an Ohr:***

„Von wem?“

***Ohr:***

„Kann nichts sehen!  
Mal Auge fragen.“

***Großhirn an Auge:***

„Wer hat da eben  
Saufkopf gesagt?“

***Auge an Großhirn:***

„Der Typ, der uns  
gegenübersteht.“

***Großhirn an Drüsen:***

„Adrenalinausstoß  
vorbereiten!“

***Großhirn an******Blutdruck:***

„Steigen!“

***Großhirn an Faust:***

„Ballen!“

**Otto Waalkes, 1976**



# Der große Chat der Zellen

**Guter Gag, Otto, immer noch.** Stimmt nur nicht: Nicht Organe reden im Körper, sondern Zellen. Bevor Ottos Kunstfigur ihre Faust ballt, sind Tausende Botschaften mit Hunderten beteiligten Molekülen in und zwischen den Zellen ihres Körpers hin- und hergeflicht.

Nehmen wir allein diese Reaktion, eine von Millionen biochemischen Nachrichten täglich, viele davon zur selben Zeit: Nachdem das Wort „Saufkopf“ registriert ist, beauftragen Gene in den Zellen einer ganz bestimmten Hirnregion den Bau des Moleküls CRF, das dann ins Blut wandert und an den CRF-Typ-1-Rezeptor auf bestimmten Zellen der Hirnanhangdrüse andockt. Das Molekül cAMP gibt das Signal in die Zellen weiter, wodurch ein Gen aktiviert wird, das zur Produktion des Hormons ACTH führt. Das rast mit dem Blut zur Nebenniere, löst zig Molekülkommandos weiter die Produktion von Cortisol und Adrenalin aus; Adrenalin strömt durchs Blut und dockt an Abermillionen weiterer Zellen mit G-Protein-vermittelnden Rezeptoren an; Kaskaden molekularer Reaktionen weiter strömt Insulin ins Blut, dockt an weitere Zellen an, damit Zucker aus dem Blut in diese Zellen verfrachtet und Energie für Kampf oder Flucht freigesetzt wird. Ein Molekülfeuerwerk – und Kommunikation zwischen Zellen in Sekundenschnelle, in der Ottos Kunstfigur unter Stress gerät.

Dass man eine so hochkomplexe wie haarfein organisierte Kommunikation jemals in all ihren Verästelungen verstehen könne, das schien bis vor Kurzem undenkbar. Zwar war einigermaßen bekannt, wie Herz, Lunge oder Leber funktionieren. Aber welche Moleküle genau in und zwischen den Zellen des Körpers ausgetauscht werden, damit das Herz als Herz funktioniert oder die Leber als Leber – das blieb bis heute verborgen oder ist nur mühsam per „Zeitraffermikroskopie“ für winzige Teilausschnitte zu beobachten.

Doch nun versuchen Forschende, die direkte Kommunikation von Zelle zu Zelle in einem Gewebe zu

entschlüsseln, zumindest wie sie über Rezeptoren auf Zellen und Liganden – Proteine, die an diese Rezeptoren binden können – vermittelt wird. CellChat, eine Plattform von Forschenden der University of California, kann diese Sender-Empfänger-Vorgänge inzwischen genau erfassen: Woher weiß eine Zelle, was sie tun soll? Wie gibt sie diese Information an andere Zellen weiter? Es geht um nicht weniger als die Entzifferung des Wortschatzes und der Grammatik der Zellen.

Und das geht so:

**1.)** CellChat nutzt die Theorie menschlicher sozialer Netzwerke – denn Zellkommunikation ist ein sozialer Akt. Außerdem wurden der Software die Grundlagen der Wahrscheinlichkeitstheorie beigebracht, denn sie soll voraussagen, wer in bislang unbekanntem Situationen am wahrscheinlichsten miteinander kommuniziert und welche biochemische Kommunikation dabei am wahrscheinlichsten ist.

**2.)** Dazu gab man CellChat die Daten jahrzehntelanger Laborforschung der Zellkommunikation. So lernte das Programm aus bereits bekannten Kommunikationsmechanismen – zum Beispiel den Liganden-Rezeptor-Reaktionen, also den Prozessen zwischen Signal- und Empfangsproteinen.

**3.)** Auf dieser Basis und durch ihr ständiges Weiterlernen kann die KI nun Daten über Kommunikationswege im Körper liefern, die noch nicht bekannt sind: So untersuchten die Forschenden beispielsweise, welche Zellen wie und mit welchen Molekülen am zwölften Tag einer Wundheilung kommunizieren. In der mRNA aus fast 22 000 Zellen mit insgesamt 25 Zelltypen entdeckte CellChat 60 wesentliche Signal-Empfänger-Molekülpaare, die zu 25 bekannten Kommunikationswegen im Körper zählen. Das System ermittelte, wer mit wem besonders intensiv kommuniziert – und deklarierte sogar bestimmte Immunzellen als Dirigenten dieses Kommunikationsgeschehens.

Systeme wie CellChat werden uns in Zukunft helfen, „Chats“ in gesundem und krankem Gewebe zu vergleichen und so die molekularen Ursachen vieler Krankheiten wie Krebs und Autoimmunerkrankungen aufzudecken. CellChat kann übrigens schon heute jene Moleküle erkennen, die einer bestimmten Nachricht Nachdruck verleihen. Dann weiß die Empfängerzelle: „Es ist wichtig, ich muss schnell handeln.“ Oder, frei nach Otto: „Großhirn an Faust: Ballen!“

# Immer wieder neu ...

In neun Tagen bis zur neuen Magenschleimhaut? Ist möglich. Wenn Sie gesund sind. Viele Zellen werden ständig durch neue ersetzt, und so haben wir, rein theoretisch, auch alle zehn Tage neue Geschmacksknospen auf der Zunge und jeden Monat eine neue Hautoberfläche. Nur die Zellen unserer Augenlinsen, die Eizellen und die allermeisten Zellen unseres Gehirns sind ein One-Time-Wonder: Sie erneuern sich nicht.



8 Tage  
Lungenbläschen

10–30 Tage  
Hautzellen (Epidermis)



2–4 Tage  
Dünndarm

nie  
zentrales  
Nervensystem



1–2 Monate  
Luftröhre



2 Monate  
Spermien



8 Tage  
Thrombozyten



0,5–10% pro Jahr  
Herzmuskelzellen

### ... und doch immer älter!

Mit den Jahren häufen sich Schäden am Erbgut von Zellen, die vom Körper nicht mehr repariert werden können. Sie sind Ursache dafür, dass wir alt und gebrechlich werden. Zum Beispiel verkürzen sich mit jeder Zellteilung die Enden der Chromosomen, die sogenannten Telomere. Sind die Telomere stark verkürzt, teilen sich die Zellen nicht mehr. Solche Zellen können dann zum Beispiel Entzündungen verursachen, was den Alterungsprozess beschleunigt und Krank-

heiten auslösen kann. Verkürzte Telomere, aber auch andere Schäden an der DNA, führen auch zu sogenannter zellulärer Seneszenz. Anstatt sich weiter zu teilen, geben einige von ihnen schädliche Moleküle an ihre Umgebung ab, die andere Zellen negativ beeinflussen und zum Alterungsprozess beitragen. Medikamente, die seneszente Zellen eliminieren, werden nun im Zusammenhang mit Alterung und Krebstherapie auf ihre mögliche positive Wirkung beim Menschen getestet.

# DENTAL MEDICINE SIN



# MENSCHEN MULIEREN



**Dr. David von Schack**, Zellbiologe und Systemimmunologe bei Pfizer in Cambridge, Massachusetts, USA, und **Dr. Daniel Ziemek**, Bioinformatiker und Systemimmunologe bei Pfizer in Berlin, wollen gemeinsam das menschliche Immunsystem simulieren. Dazu bringen sie die Zellbiologie mit Künstlicher Intelligenz zusammen.

*Sie arbeiten als Forscher-Tandem, vereinen die Biologie mit der Datenwelt: Was genau ist Ihr Ziel?*

**Ziemek:** Die Simulation des Lebens, um endlich noch mehr Krankheiten an der Wurzel packen zu können.

*Will die Biologie das nicht schon immer?*

**von Schack:** Den Menschen verstehen, schon, aber nun scheint es erstmals möglich, dass wir Vorgänge genau simulieren – und das ist der große Traum der Systembiologie. Verschiedene Disziplinen fließen derzeit zusammen: die Zellbiologie, die Datenwissenschaften, Bildgebungsverfahren und die Mikroskopie zum Beispiel. Zusammen entfalten sie eine ungeheure Dynamik. Manche Fachartikel gelten nach drei, vier Jahren schon als „classic“.

*Was steht denn am Horizont?*

**von Schack:** Wir werden womöglich irgendwann blitzschnell alle Zellen eines Individuums modellieren können, so wie man heute sein Genom für ein paar Hundert Euro auslesen lassen kann.



„WO WIR FRÜHER AUS  
EINEM BLUTSTROPFEN  
20000 DATENPUNKTE  
GEZOGEN HABEN,  
ERHALTEN WIR HEUTE  
20000 DATENPUNKTE  
FÜR JEDE EINZELNE ZELLE  
IN DIESEM TROPFEN.“

**Dr. Daniel Ziemek**, Bioinformatiker

**Ziemek:** Wenn der Fortschritt so weitergeht, wird das gar nicht mehr so lange dauern. Ich habe schon jetzt das Gefühl, ich lebe in der Welt der Science-Fiction-Bücher meiner Kindheit.

*Was genau machen Sie persönlich in dieser „Science-Fiction-Welt“?*

**Ziemek:** Wir wollen vor allem die Biologie einzelner Erkrankungen simulieren. Salopp gesagt vergleiche ich die Daten von gesunden und kranken Menschen im Computer und versuche mithilfe von Künstlicher Intelligenz herauszubekommen, was der Unterschied ist. So können wir schauen, was man machen muss, um vom kranken wieder zum gesunden Menschen zu kommen.

**von Schack:** Das Besondere ist, dass wir seit etwa zehn Jahren einzelne Zellen untersuchen

können. Die so genannte Einzelzellanalyse gibt uns einen ungeheuren Erkenntnissschub. Zuvor waren immer die Zellgemische eines Gewebes betrachtet worden. Man hatte also immer nur Mittelwerte gemessen. Nun können wir einzelne Zellen isolieren und mit verschiedenen Zelluntersuchungsmethoden analysieren. Wir wissen jetzt beispielsweise, dass jede Zelle einzigartig ist.

### Keine Zelle gleicht der anderen?

**von Schack:** Jede Zelle ist ein bisschen anders, wie jede Schneeflocke ein bisschen anders ist.

**Ziemek:** Das liegt allein schon daran, dass jede Zelle – auch des gleichen Zelltyps – ihre eigene Biologie durchlebt. Auch ihre Lage im Raum macht sie individuell.

**von Schack:** Es ist absolut faszinierend, dass jede dieser Zellen, die für sich allein funktionieren kann, mit 30 Billionen anderer Zellen zusammenagiert! Unser Körper ist wie ein Ameisenstaat ohne Königin. Ein Gesamtkunstwerk!

### Wenn Zellen alle so individuell sind – welche Aussagekraft hat dann die Forschung über sie?

**Ziemek:** Eine Zelle ist wie ein Schaltgerät, mit Input und Output. Kommt ein Signal von außen – ein Hormon zum Beispiel –, verändert die Zelle ihre Aktivität und erzeugt einen Output. Je feiner wir diese molekularen Prozesse verstehen, desto besser verstehen wir auch, warum sich eine Zelle wofür entscheidet. Warum altert sie? Wie reagiert sie auf bestimmte Umweltverhältnisse? Wann beginnt ein Krankheitsprozess?

**von Schack:** Je tiefer wir in jede einzelne Zelle eindringen, umso besser verstehen wir das gesamte System Mensch. Manchmal werden bestimmte Erkrankungen ja als psychosomatisch abgetan, Long COVID mit Erschöpfungs-

## Welche Zelldaten nutzt die Bioinformatik?

*In jedem Zellkern steckt unsere DNA in Form von Genen. Je nachdem, was die Zelle tun soll, sind Gene aktiviert und werden zu RNA transkribiert, sprich „umgeschrieben“. Messenger-RNA (mRNA) bringt diese Botschaft aus dem Zellkern in das Zytoplasma, wo sie von sogenannten Ribosomen abgelesen wird, die dann entsprechende Proteine daraus bauen. Diese Proteine üben dann die Funktionen der Zelle aus, sie tragen beispielsweise zur Verdauung oder zur Kontraktilität der Muskeln bei. Biochemische und molekularbiologische Verfahren können heute all diese Vorgänge beziehungsweise ihre Produkte in den Zellen erfassen – man spricht von sogenannten „Omik“-Disziplinen, etwa:*

### Gen

umfasst die Analyse der Gene einer Zelle.

### Transkript

umfasst die Analyse der mRNA in der Zelle, was Rückschlüsse darauf erlaubt, welche Gene aktiv sind.

### Prote

umfasst die Analyse, welche Proteine in der Zelle sind oder von ihr abgegeben (sezerniert) werden.

### Metabol

umfasst die Analyse der Stoffwechselprodukte.

# omik



syndrom zum Beispiel. Aber ich vermute dahinter zelluläre Interaktionen im Körper, die wir einfach noch nicht erkennen und nicht verstehen. Am Ende läuft die Einzelzellanalyse darauf hinaus, dass man jede einzelne Zelle des Körpers ganzheitlich sieht. Wir können in Zukunft den Ist-Zustand einer Krankheit individuell auf Zellebene analysieren. Wir werden vielleicht sogar ihren wahrscheinlichen Verlauf simulieren. Und dann können wir auch sagen, welche Medikamente vermutlich am besten anschlagen werden.

#### *Die Medizin wird also viel individueller?*

**von Schack:** Die klassische Medizin hätte gern „gleiche Krankheiten“, aber im Grunde bräuchten wir für jeden Menschen ein eigenes Medikament. Bislang denkt man bei Erkrankungen oft an bestimmte Organe oder Gelenke, so nach dem Motto: „Rheuma betrifft das Knie.“ Aber das ist natürlich zu kurz gegriffen, denn es gibt im gesamten Körper Interaktionen zwischen vielen verschiedenen Zelltypen, die an dieser Krankheit beteiligt sind.

**Ziemek:** Solche Zell-Interaktionen und ihre Bedeutung für die Erkrankung werden wir mit den Daten aus der Einzelzellanalyse in Computersimulationen sehen. Wir haben heute unfassbar viele molekularbiologische Daten, aber zum Glück auch unfassbar viel Rechenkapazität: Wo wir früher aus einem Blutstropfen 20000 Datenpunkte gezogen haben, erhalten wir heute 20000 Datenpunkte für jede einzelne Zelle in diesem Tropfen. Künstliche Intelligenz hilft uns, in diesen Datenmassen Gesetzmäßigkeiten zu finden.

**von Schack:** Und wir können inzwischen mit „Spatial Biology“ rekonstruieren, wo die vereinzelt Zellen, die wir mit „Single Cell“ untersuchen, im ursprünglichen Gewebe genau liegen. Solche Informationen über die Lage einer Zelle sind früher durch die Untersuchungsmethoden verloren gegangen, aber

sie sind wichtig, denn Zellen sind in speziellen räumlichen Strukturen angeordnet, die für ihre ordnungsgemäße Funktion notwendig sind. Auch wird die Funktion einer Zelle immer mit von ihrer Umgebung beeinflusst.

**Ziemek:** Spatial Biology elektrisiert die Forschungswelt, wir verstehen Zusammenhänge noch viel genauer.

**von Schack:** Es ist revolutionär, was an der Schnittstelle dieser Disziplinen stattfindet. Modelle, die ähnlich wie ChatGPT funktionieren, haben Anleitungen für künstliche Proteine geschrieben. Der internationale Forscherverbund „Human Cell Atlas“ will den gesamten Menschen Zelle für Zelle kartografieren. Sie können dann auf einem „Global Cell Atlas“ anschauen, wie ein gesunder Mensch mit 20 oder 70 Jahren aussieht. Oder welche Stoffwechselreaktionen laufen. Das ist, als ob Sie bei Google Maps nachschauen, wo Stau ist. Der Bevölkerung ist gar nicht klar, welches Tempo die Forschung gerade hat!

*Brauchen wir also einen besseren gesellschaftlichen Diskurs zu diesen Themen?*

**Ziemek:** Der berühmte Science-Fiction-Autor Arthur C. Clarke hat einmal gesagt: „Jede hinreichend fortgeschrittene Technologie ist von

Magie nicht mehr zu unterscheiden.“ In der Künstlichen Intelligenz erleben wir gerade diesen Moment mit Modellen wie ChatGPT. Plötzlich bekommen viele Menschen eine Vorstellung davon, wie sehr die Technologie ihr Leben verändern kann. Die Lebenswissenschaften galoppieren derzeit ebenfalls auf diesen Punkt zu.

**von Schack:** Genau. Durch das immer tiefere Verständnis der biologischen Vorgänge und immer mehr Möglichkeiten, in diese präzise einzugreifen, werden wir sicher bei vielen Krankheiten helfen können. Diese Forschung ebnet jedoch auch den Weg zum Missbrauch entsprechender Präparate, etwa als Lifestyle-Droge. Was dann möglich sein soll oder darf, muss breit diskutiert werden. Wir wollen als Wissenschaftler ja nicht im Elfenbeinturm sitzen. Aber über solche Themen unterhält man sich nicht so oft in einer Bar.

***Dr. David von Schack** ist Executive Director für molekulare Systemimmunologie bei Pfizer in Cambridge, Massachusetts, USA.*

***Dr. Daniel Ziemek** ist Executive Director für Computer-Systemimmunologie bei Pfizer und arbeitet von Berlin aus in einem globalen Forschungsteam.*

„JEDE ZELLE IST EIN BISSCHEN ANDERS,  
SO, WIE KEINE SCHNEEFLOCKE DER  
ANDEREN GLEICHT.“

**DR. DAVID VON SCHACK, ZELLBIOLOGE**

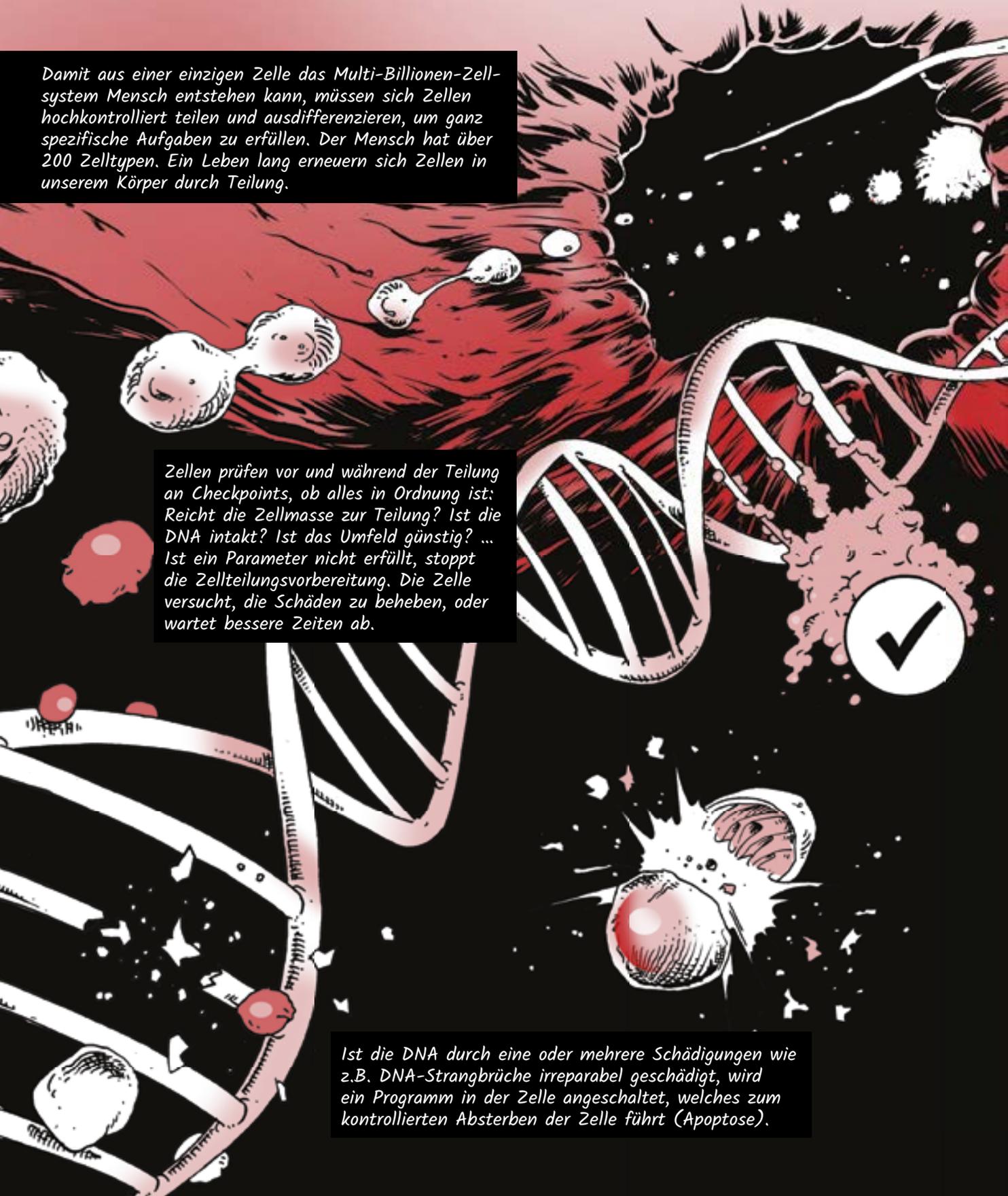
# Das Leben einer Zelle

Während Sie diese Geschichte lesen, sterben in Ihrem Körper mehrere Millionen Zellen. Deren Untergang dient Ihrer Gesundheit ...

Damit aus einer einzigen Zelle das Multi-Billionen-Zell-system Mensch entstehen kann, müssen sich Zellen hochkontrolliert teilen und ausdifferenzieren, um ganz spezifische Aufgaben zu erfüllen. Der Mensch hat über 200 Zelltypen. Ein Leben lang erneuern sich Zellen in unserem Körper durch Teilung.

Zellen prüfen vor und während der Teilung an Checkpoints, ob alles in Ordnung ist: Reicht die Zellmasse zur Teilung? Ist die DNA intakt? Ist das Umfeld günstig? ... Ist ein Parameter nicht erfüllt, stoppt die Zellteilungsvorbereitung. Die Zelle versucht, die Schäden zu beheben, oder wartet bessere Zeiten ab.

Ist die DNA durch eine oder mehrere Schädigungen wie z.B. DNA-Strangbrüche irreparabel geschädigt, wird ein Programm in der Zelle angeschaltet, welches zum kontrollierten Absterben der Zelle führt (Apoptose).



Manchmal übersehen Wächterproteine die Schäden an der DNA, die in der Zelle entstanden sind, z.B. weil sie selbst mutiert sind. Dann teilen sich Zellen, obwohl sie nicht 100%ig intakt sind. Üblicherweise kann das Immunsystem solch beschädigte Zellen erkennen und vernichten.



Ist das Immunsystem durch Stress oder andere Faktoren geschwächt, schafft es das nicht. Die mutierten Zellen vermehren sich. Im Laufe der Zeit können weitere Mutationen entstehen, besonders auch begünstigt durch UV-, Röntgen- oder radioaktive Strahlung, dauerhafte Entzündungen, bestimmte Infektionen und chemische Schadstoffe, etwa aus Tabakrauch.

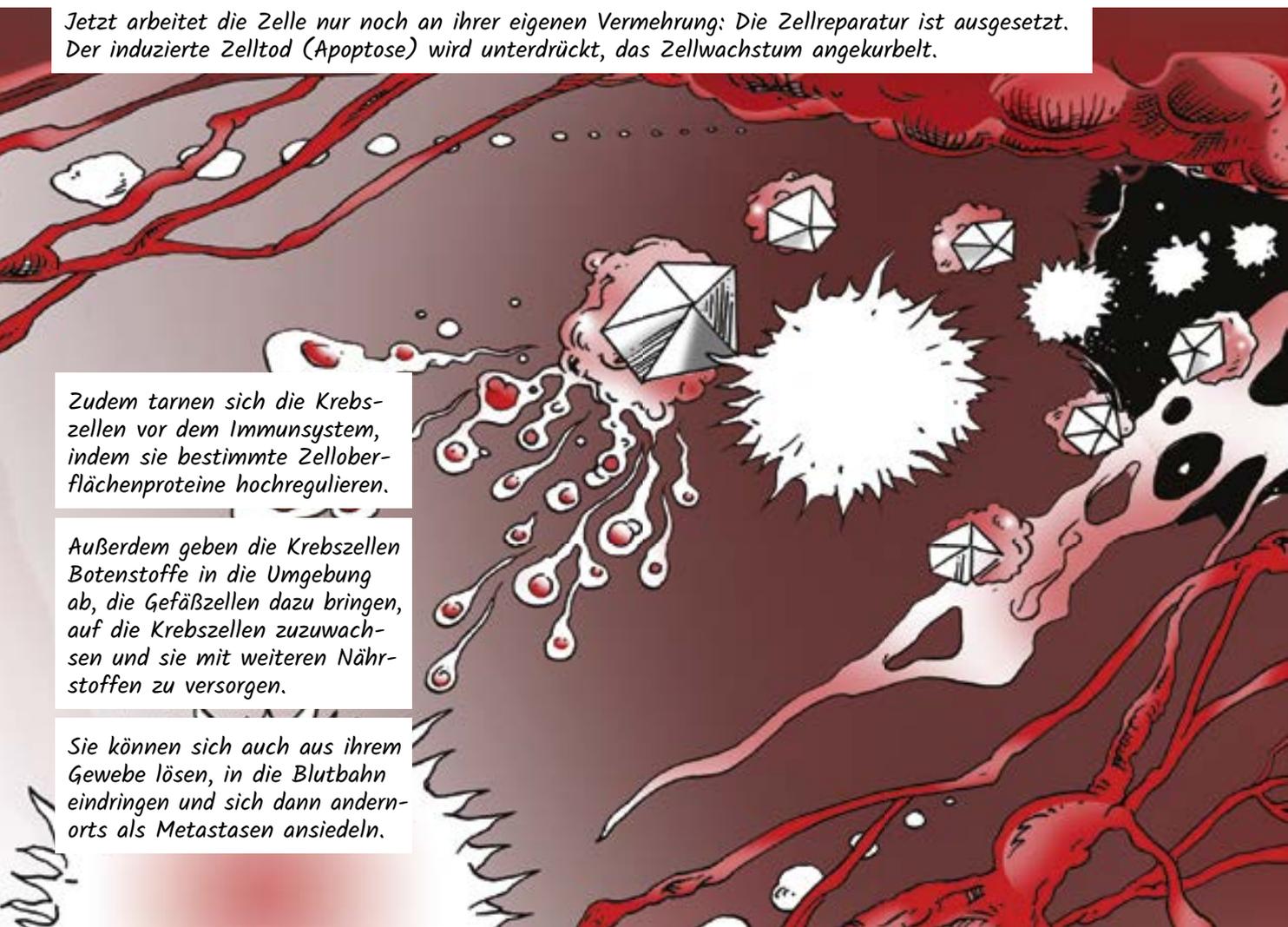


Jetzt arbeitet die Zelle nur noch an ihrer eigenen Vermehrung: Die Zellreparatur ist ausgesetzt. Der induzierte Zelltod (Apoptose) wird unterdrückt, das Zellwachstum angekurbelt.

Zudem tarnen sich die Krebszellen vor dem Immunsystem, indem sie bestimmte Zelloberflächenproteine hochregulieren.

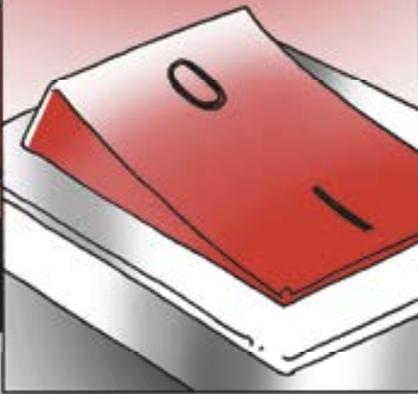
Außerdem geben die Krebszellen Botenstoffe in die Umgebung ab, die Gefäßzellen dazu bringen, auf die Krebszellen zuzuwachsen und sie mit weiteren Nährstoffen zu versorgen.

Sie können sich auch aus ihrem Gewebe lösen, in die Blutbahn eindringen und sich dann an einem anderen Ort als Metastasen ansiedeln.



Moderne Krebstherapien greifen Tumorzellen an verschiedenen Punkten an oder machen körpereigene Immunzellen stark.

Solche **zielgerichteten Therapien** blockieren beispielsweise den Zugang zum Schalter für Dauerwachstum, ...



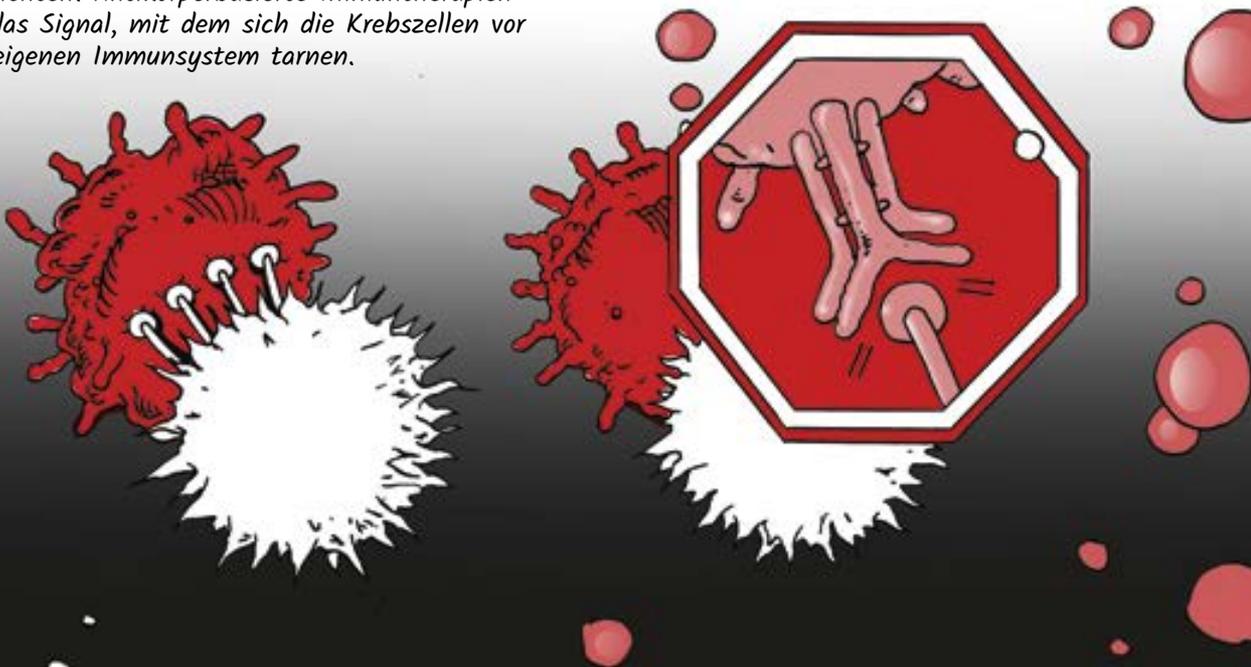
unterbinden die Neubildung von Blutgefäßen, mit denen der Krebs sich versorgen will, ...



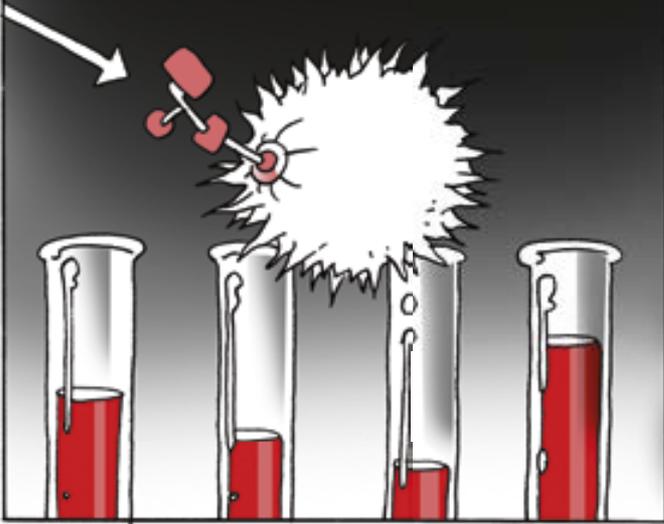
oder aktivieren gezielt das Absterben der Krebszelle.



Eine besondere Form sind sogenannte **Immuntherapien**, die dem Körper helfen, Tumorzellen wiederzuerkennen und zu vernichten. Antikörperbasierte Immuntherapien blockieren das Signal, mit dem sich die Krebszellen vor dem körpereigenen Immunsystem tarnen.

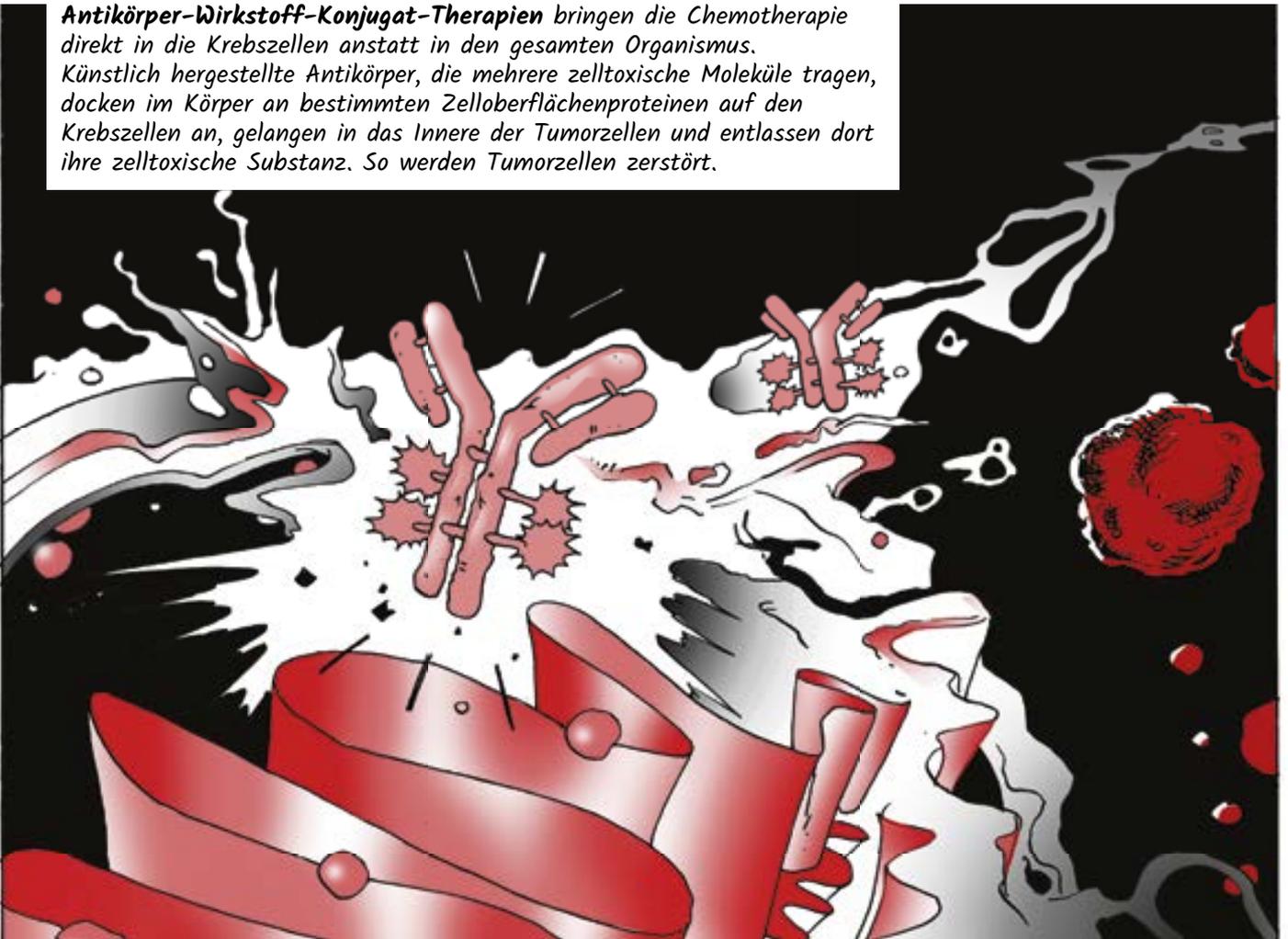


Für **CAR-T-Zell-Therapien** werden die körpereigenen T-Zellen von Patient:innen im Labor mit einem Antikörperrezeptor bestückt, der Tumorzellen erkennt. Zurück im Körper, finden die T-Abwehrzellen so ihr Ziel – die Krebszellen. Die Forschung arbeitet daran, dass dies auch mit T-Zellen gelingt, die nicht aus den Patient:innen isoliert werden müssen. Das würde das gesamte Verfahren stark vereinfachen und die Zeit bis zum Beginn der Therapie erheblich verkürzen.



Ebenfalls erforscht wird, wie der Körper dazu gebracht werden kann, seine eigenen CAR-T-Zellen herzustellen. Dafür werden künstliche Fettpartikel mit einer bestimmten mRNA bestückt. Das Konstrukt wird von T-Zellen im Körper aufgenommen. Die Zellen produzieren dann ein Molekül, das sie auf ihrer Oberfläche verankern. Es führt sie zielgenau zu Krebszellen. So kann das Immunsystem einen Tumor attackieren.

**Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Therapien** bringen die Chemotherapie direkt in die Krebszellen anstatt in den gesamten Organismus. Künstlich hergestellte Antikörper, die mehrere zelltoxische Moleküle tragen, docken im Körper an bestimmten Zelloberflächenproteinen auf den Krebszellen an, gelangen in das Innere der Tumorzellen und entlassen dort ihre zelltoxische Substanz. So werden Tumorzellen zerstört.



„Ein Tumor  
ist so  
komplex  
wie ein  
Organ“

Fettzelle



Gefäßsystem



dünne Schicht  
muskelähnlicher  
Zellen



Krebszelle



Gewebe im  
Raum zwischen  
Zellen



Basalmembran:  
dünne Schicht  
aus Kollagen  
und gezuckerten  
Proteinen



Der Tumor und  
seine Umgebung bei Brustkrebs

Lange Zeit dachte man, Tumore seien homogene Zellgeschwüre. Jetzt sieht man: Ein Tumor ist ein Gebilde verschiedener Zellgruppen. Das eröffnet der Krebstherapie neue Chancen. Wieso, erklärt **Prof. Dr. Angelika Eggert** von der Berliner Charité.

**Frau Prof. Eggert, früher hat man Krebs als ein „Gewächs“ an einem Organ gesehen. Als was sieht man ihn heute?**

Früher dachte man vor allem, dass es homogenes Gewebe sei – der Begriff „Geschwulst“ spricht ja Bände. Diese Betrachtung war zu grob. Ein Tumor ist wie ein Organ aus Zellen aufgebaut, die sich genetisch, von ihren Proteinen und von ihrem Stoffwechsel her unterscheiden.

**Also ein vielgestaltiges Gebilde?**

Ja, er hat verschiedene Zellbereiche mit jeweils unterschiedlichen Krebszellen, die bestimmte Aufgaben wie das Einwandern in Blutgefäße oder das Wachstum in die direkte Gewebenumgebung übernehmen oder beispielsweise der Therapie einen spezifischen Widerstand entgegensetzen. Und es geht sogar noch weiter: Zum komplexen Tumorgebilde gehören auch Zellen in seiner Umgebung, etwa Immun- oder Gefäßzellen, die der Tumor geschickt zu seinem Vorteil umprogrammiert. Wir wissen mittlerweile, dass sich in vielen Tumorarten die Krebszellen fortlaufend wandeln. Die Krebszellen passen sich damit an Signale aus der Umgebung an. Irgendwann verändern sich bestimmte Zellen des Tumors so dramatisch, dass sie sich aus ihrem Gewebeverband lösen, durch den Körper wandern und andere Organe besiedeln. So entstehen Metastasen.

**Was bedeuten diese Erkenntnisse für die Krebstherapie?**

Zunächst einmal ändern sie den Blick auf bestehende Therapien: Es kann sein, dass sie den

einen Zellbereich in einem Tumor mit einer herkömmlichen Therapie hemmen und damit gleichzeitig einem anderen Zellbereich einen Vorteil verschaffen. So kann es passieren, dass sich resistente Zellvarianten bilden, obwohl ein Großteil der Krebszellen von der Therapie abgetötet wird. Dann kommt es bei zunächst gutem Ansprechen auf die Erstbehandlung im weiteren Verlauf zu einer Therapieresistenz und damit zum Rückfall. Wir untersuchen diese Mechanismen.

**Mit welchen Technologien?**

Zum Beispiel mit der neuen Einzelzelltechnologie oder den Technologien der Spatial Biology, die wir an der Charité in Kooperation mit dem Max Delbrück Center in Berlin-Buch intensiv anwenden. Damit können wir heute, was Wissenschaftler:innen immer wollten: einzelne Zellen und ihre Gene und Proteine untersuchen, und dies sogar unter Berücksichtigung ihrer genauen Lage. Dies ermöglicht uns herauszufinden, was jeder Zelltyp tut und wie sich Zellen gegenseitig beeinflussen. Und wir können lernen, warum Tumore nicht nachhaltig auf eine Behandlung ansprechen oder was wir tun können, um das zu ändern. Wir können herausfinden, welche Zellen genau die entscheidenden Probleme bereiten und wie wir sie gezielt treffen können. Das Ganze entscheidend gestützt von datenwissenschaftlichen Lösungen und Künstlicher Intelligenz.

Wir stehen am Beginn einer sehr spannenden Zeit, weil dieses ganz revolutionäre Handwerkszeug gerade erst entwickelt wurde – und erst in

den kommenden Jahren so richtig in die breitere Anwendung in Forschung und Klinik gehen wird. Das wird unser Bild vom Krebs und unsere diagnostischen Möglichkeiten noch einmal deutlich, vielleicht entscheidend verfeinern. Hinzu kommt, dass wir neue Therapieansätze wie die Immuntherapien – beispielsweise CAR-T-Zell-Technologie oder Immun-Checkpoint-Blocker – noch lange nicht voll ausgeschöpft haben.

### **Was haben wir noch, wenn wir das Therapiearsenal durchgehen?**

Wir haben die sogenannte zielgerichtete Therapie mit Medikamenten, die an ganz spezifischen Angriffspunkten eines Tumors ansetzen. Wir haben immer noch die Chemotherapie, die nach wie vor bei vielen Krebserkrankungen gut wirksam ist. Wenn ich einen rein lokalisierten Tumor habe, helfen mir auch ein chirurgischer Eingriff und die Strahlentherapie sehr viel weiter. Auch da können wir inzwischen eine höhere Präzision

### **Wenn Krebsmedizin die Behandlung sozusagen für einzelne Patient:innen maßschneidern will – macht das die Therapie nicht noch schwieriger?**

Die individualisierte Therapie ist in der Tat ein neuer Ansatz. Dieser braucht auch ganz andere Konzepte für klinische Studien, mit vielen sehr kleinen Patient:innengruppen. Aber der Ansatz ist natürlich großartig, weil wir immer ganz nah dran bleiben an den individuellen molekularen Eigenschaften des Tumors und immer wieder die Therapie anpassen, je nachdem, wie sich der Tumor eines Patienten oder einer Patientin über die Zeit molekular entwickelt. Da kommen dann auch moderne Ansätze der Therapieüberwachung wie die Liquid Biopsy ins Spiel, die uns allein über eine Blutuntersuchung während der Behandlung zeigen kann, wie gut eine Therapie wirkt oder nicht, um sie dann wieder anpassen zu können.

### **Das heißt, zu einer Therapie, die auf die molekulare Biologie eines Tumors zielt, zählt eine molekulare Diagnostik?**

Unbedingt! Und diese Diagnostik muss zuverlässig sein. Wenn wir wissen wollen, welche einzelnen Zellen des Tumors wir angreifen müssen, dann müssen wir in der Diagnostik präziser werden. Genau diese Präzision verspricht ja die Einzelzelltechnologie in der mittelfristigen Zukunft – also nicht nur in der Forschung, sondern auch als Methode der Präzisionsdiagnostik.

### **Ist die Einzelzelltechnologie überhaupt schon in der Routinebehandlung angekommen?**

Nein. Aber es gibt erste experimentelle Einsätze, in denen ganz neue therapeutische Angriffspunkte in einem Tumor identifiziert wurden.

„Das Spektrum dessen, was unter den Begriff ‚Medikament‘ fällt, wird sich ganz sicher erweitern.“

Prof. Dr. Angelika Eggert

erreichen, zum Beispiel durch Robotik in der Chirurgie oder neue Bestrahlungstechniken wie die Protonentherapie oder durch bildgebungsgesteuerte Strahlentherapie. Also: Es gibt in diesen Feldern ebenfalls Verbesserungen, aber leider meist „nur“ auf einen lokalen Tumor bezogen.

### **Werden die einzelnen Therapieansätze auch kombiniert eingesetzt?**

Ja, aber noch zu wenig. Die Krebsforschung ist gerade dabei, für jeden Patienten und jede Patientin die richtigen Therapiekombinationen in der richtigen Reihenfolge zu finden. Denn wenn man die richtigen Therapiekombinationen wählt, dann hat der Tumor weniger Möglichkeiten der Resistenzentwicklung.

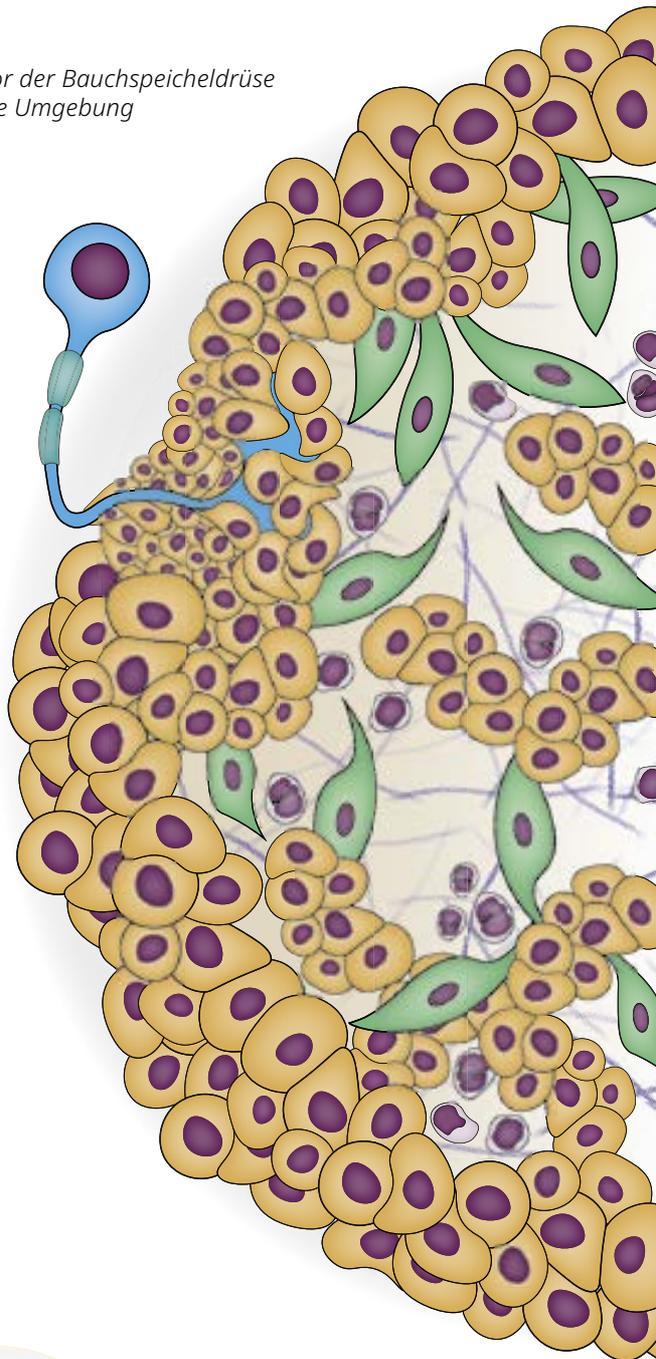
**Wenn die Krebsmedizin immer individueller wird, wie wird das in zehn Jahren aussehen und funktionieren?**

Hoffentlich so: Ich habe eine Tumorerkrankung, und es wird eine Biopsie gemacht und mit allen Hightech-Untersuchungen, den sogenannten Omik-Technologien-Fächern, auf der Ebene einzelner Zellen analysiert, wenn es notwendig ist. Wenn ich eine Krebserkrankung habe, die bis dahin schon 100%ig anderweitig heilbar ist, etwa durch eine Operation, brauche ich diesen Aufwand natürlich nicht zu betreiben. In anderen, komplexen Fällen schon. Und dann weiß der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin, welche Medikamente plus Immuntherapie die richtigen sind. Und wenn wir sehr gut unterwegs sind, dann kann man vielleicht schon die Zellen in einem Tumor identifizieren, die demnächst metastasieren werden, und die Wanderung dieser Zellen in andere Organe verhindern. Unser Spektrum der Therapien wird sich in Zukunft weiter vergrößert haben. Wenn man früher von gezielten Medikamenten gesprochen hat, dann waren das sogenannte kleine Moleküle. Jetzt können wir in diesem Bereich auch an so etwas wie mRNA-Technologien denken, die spätestens seit COVID-19 vielen bekannt sind. Also das Spektrum dessen, was unter den Begriff „Medikament“ fällt, wird sich ganz sicher erweitern.

**Prof. Dr. Angelika Eggert** ist Direktorin der Klinik für Pädiatrie mit dem Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie an der Charité in Berlin und Standortsprecherin für Berlin im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK). Darüber hinaus ist sie Mitglied im Direktorium des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Berlin.



Ein Tumor der Bauchspeicheldrüse und seine Umgebung



Immunzelle



Bindegewebszelle im Tumorgewebe



Bauchspeicheldrüsenkrebszelle



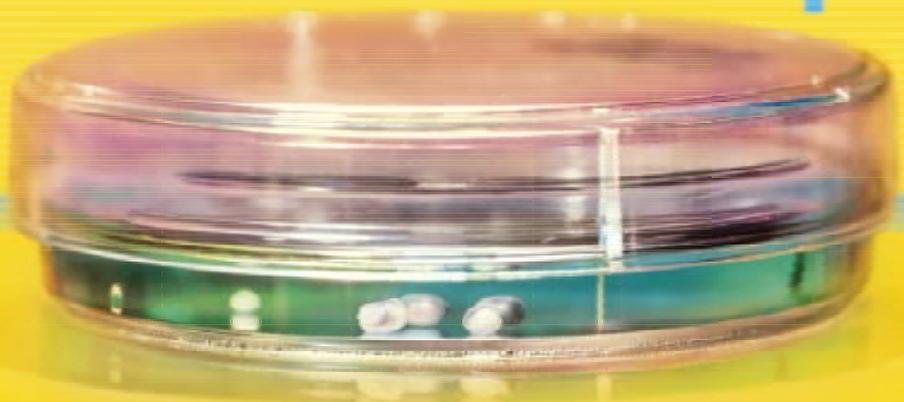
Nervenzelle



Desmoplasie: Wachstum von Bindegewebe aufgrund einer Schädigung gesunden Gewebes



HAUT  
SPIELT  
HIRN?  
LUNGE?  
NIERE?



*Hirn-Organoid in einer Petrischale*

### Das ist heute schon möglich:

Haut zu Hirn zu machen. Dazu nimmt man etwas Haut, legt sie in eine Petrischale und schmuggelt in einem Virus vier Gene in die Zellen. Einen Monat Geduld, und einige dieser Hautzellen werden zu pluripotenten Stammzellen umprogrammiert. Pluripotent heißt, dass man aus ihnen jetzt machen kann, was man will: Blutzellen? Herzzellen? Muskelzellen? Sagen wir: Hirn.

Also ab mit den neuen Stammzellen in ein 3D-Gerüst aus Protein-Gel. Die passenden Wachstumsfaktoren sorgen dann dafür, dass sich in den heranwachsenden embryonalen Stammzellen nur die Hirnregionen entwickeln. Was mal Haut war, wächst nun innerhalb von zwei Monaten zum Gehirn-Organoid in Erbsengröße heran. Sogar einzelne Ausschnitte kann man wählen: Soll es nur einen bestimmten Teil des Hirns darstellen? Mittelhirn? Vorderhirn? Oder soll das ganze Organ simuliert werden? Freie Wahl, je nachdem, wie und wann Wachstumsfaktoren hinzugefügt oder weggelassen werden.

### Das kann der Mensch nicht:

Aus unserer Ex-Haut einen Denkapparat machen. Denn ein Organoid ist kein Organ. Ein Lungen-Organoid kann nicht atmen, ein Herz-Organoid nicht schlagen und unser Erbsenhirn ist weit entfernt von dem Science-Fiction-Brain, das über Kabel bewusst mit der Außenwelt kommuniziert. Es hat keine Blutgefäße, die es mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, auch wirkt hier kein Immunsystem, und mangels Sinnesorganen kann es nicht sehen, hören, spüren.

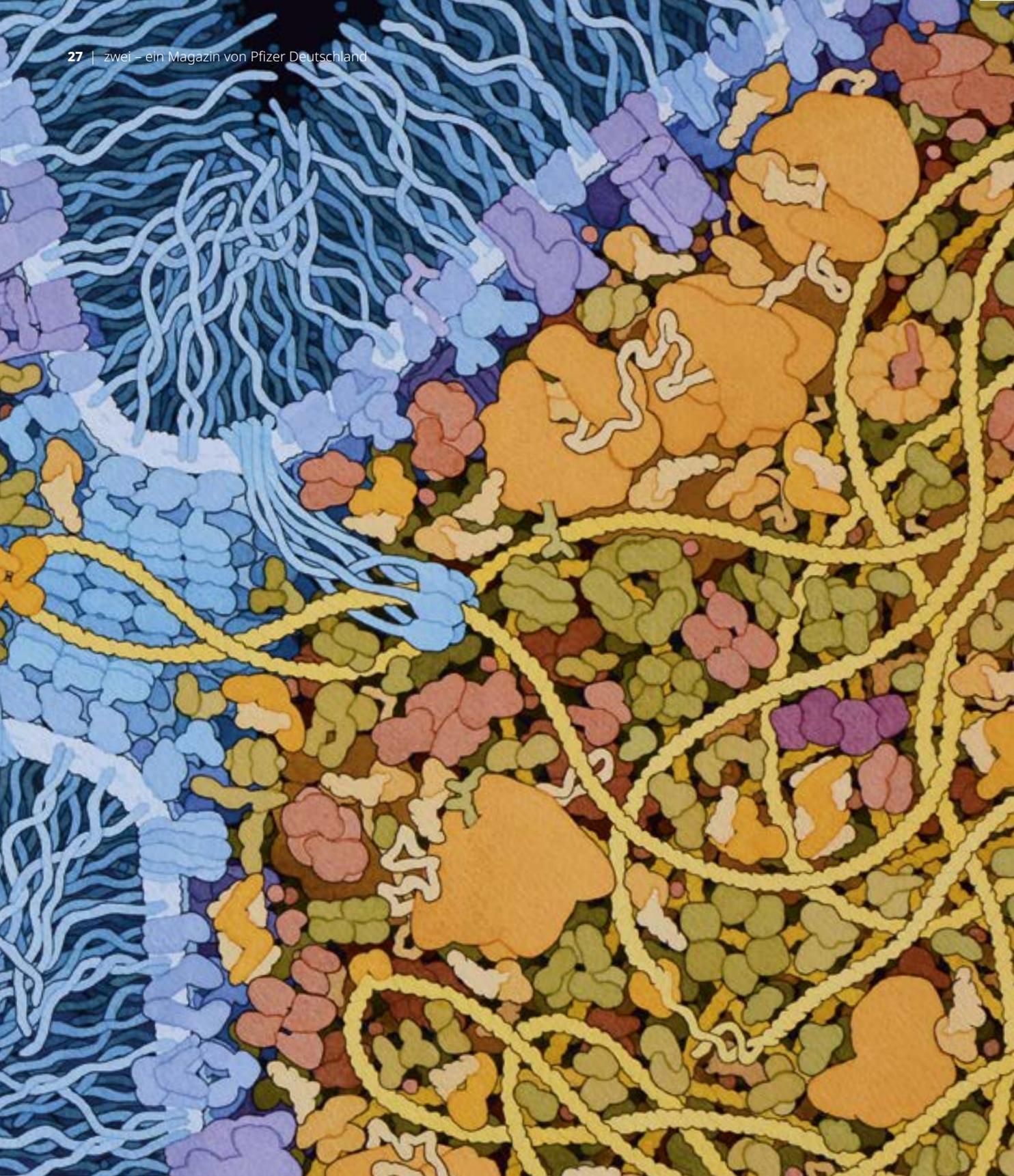
Doch das braucht es auch nicht. Der winzige Organoid erlaubt der Forschung, Studien ohne Menschen durchzuführen: die menschliche Physiologie nachzubilden, Organfunktionen nachzustellen und unfassbar viel zu lernen über Entwicklung, Erkrankungen oder Zellsignalgebung von Organen. Die Mini-Pseudo-Organen helfen schon heute beim Verstehen viraler und bakterieller Infektionen, zuletzt etwa, welche Zelltypen das Coronavirus in der Lunge ansteuert. Nieren-, Leber- oder Pankreas-Organoiden werden bereits genutzt, um Krankheitsverläufe zu modellieren, und an Darm-Organoiden wird erforscht, wieso Gendefekte bei manchen Menschen zu Krankheiten führen.

Welch ein Schub auch für die personalisierte Medizin, wenn Organoiden, gezüchtet aus Zellen eines Patienten, aufzeigen, wie dessen Organe – ob Prostata, Magen, Bauchspeicheldrüse, Eierstöcke, Innenohr oder Leber – ein Medikament verstoffwechseln, wie eine Chemotherapie auf sie wirkt oder ob ein Wirkstoff toxisch für sie ist. Auch aus Krebszellen kann man kleine Organoiden heranwachsen lassen, Mini-Tumore sozusagen, um ihre spezifischen Eigenschaften zu erkennen. Und nicht zuletzt werden Organoiden in der regenerativen Medizin eine immer größere Rolle spielen und in Zukunft mehr und mehr transplantierbares Gewebe liefern.

Die Grenze zwischen Science-Fiction und Realität verschiebt sich von Tag zu Tag. Bioethiker haben zu Recht zwei Augen auf die Organoiden geworfen, wie weit sie noch von „the real thing“ sind. Sie werden aufgemerkt haben, als Wissenschaftler in Melbourne im Oktober 2022 ein Hirn-Organoid dazu gebracht haben, das 1970er-Jahre-Computerspiel „Pong“ zu spielen. Man signalisierte den Zellen über Elektrodenreize, mal links mal rechts, wo Ball und Schläger waren. Das Organoid „lernte“ und reagierte mit elektronischen Signalen, die den Schläger bewegten, es wurde besser, wenn auch unbewusst. Beruhigend: Das Organoid hat verloren.



Gestatten, LUCA!



**Voller Name:**

*Last Universal Common Ancestor  
(Urzelle)*

**Beruf:**

*Einzeller*

**Wann gelebt:**

*ab vor etwa 3,8 Milliarden Jahren, weniger als  
1 Milliarde Jahre nach der Entstehung der Erde*

**Wohnort:**

*Hydrothermalquellen in der Tiefsee*

**Beschwerden:**

*Sauerstoffunverträglichkeit (damals lag  
der Sauerstoffanteil der Atmosphäre bei  
0,001 % des heutigen)*

**Bedeutung:**

*Alle heutigen Lebewesen – Einzeller wie*

*Mehrzeller – stammen von LUCA ab. Er  
setzte sich seinerzeit gegen alle Rivalen  
durch, und nur das genetische Erbe seiner  
Spezies hat bis heute überdauert.*

**Das Bild:**

*zeigt den Moment der Zellteilung,  
wie ihn der US-amerikanische Biologe  
David Goodsell gezeichnet hat.*

# Ein Bild von sich

Sind wir unser  
Konnektom –  
die Verbindung  
unserer Gehirnzellen?

Wo steckt die Seele? Das Ich? Oder wie auch immer man nennt, was in uns denkt, empfindet und sich erinnert, an die Großmutter oder einen Tag am Meer. Man hat schon viele Körperteile als Ort ausgemacht: Aristoteles wählte die Seele im Herzen, Epikur verteilt über den ganzen Körper, und für Paul Descartes lag sie in der Zirbeldrüse. Auch das Gehirn kam schon vor Jahrhunderten in Betracht – doch so richtig fündig wurde man noch nicht.

Um 1887 zeichnete der spanische Mediziner Santiago Ramón y Cajal erstaunlich präzise eine Nervenzelle (siehe Titelseite), nachdem er sie mit Silbernitrat sichtbar gemacht hatte. Cajal hatte Glück, dass nur jede hundertste Zelle das Silbersalz aufnahm, denn eine freistehende Nervenzelle mit Fasern ist im Neuronengewirr des Gehirns nicht vorhanden. Eine realistischere Darstellung gelang Forschenden 2007, als sie per Brainbow-Technik (Bild links) Leuchtmoleküle aus Quallen ins Genom von Mäusen einschleusten und deren Hirnzellen in unterschiedlichen Farben zum Leuchten brachten. Aus Cajals einzelner Zelle war ein Wald geworden.

### 86 Milliarden Neuronen

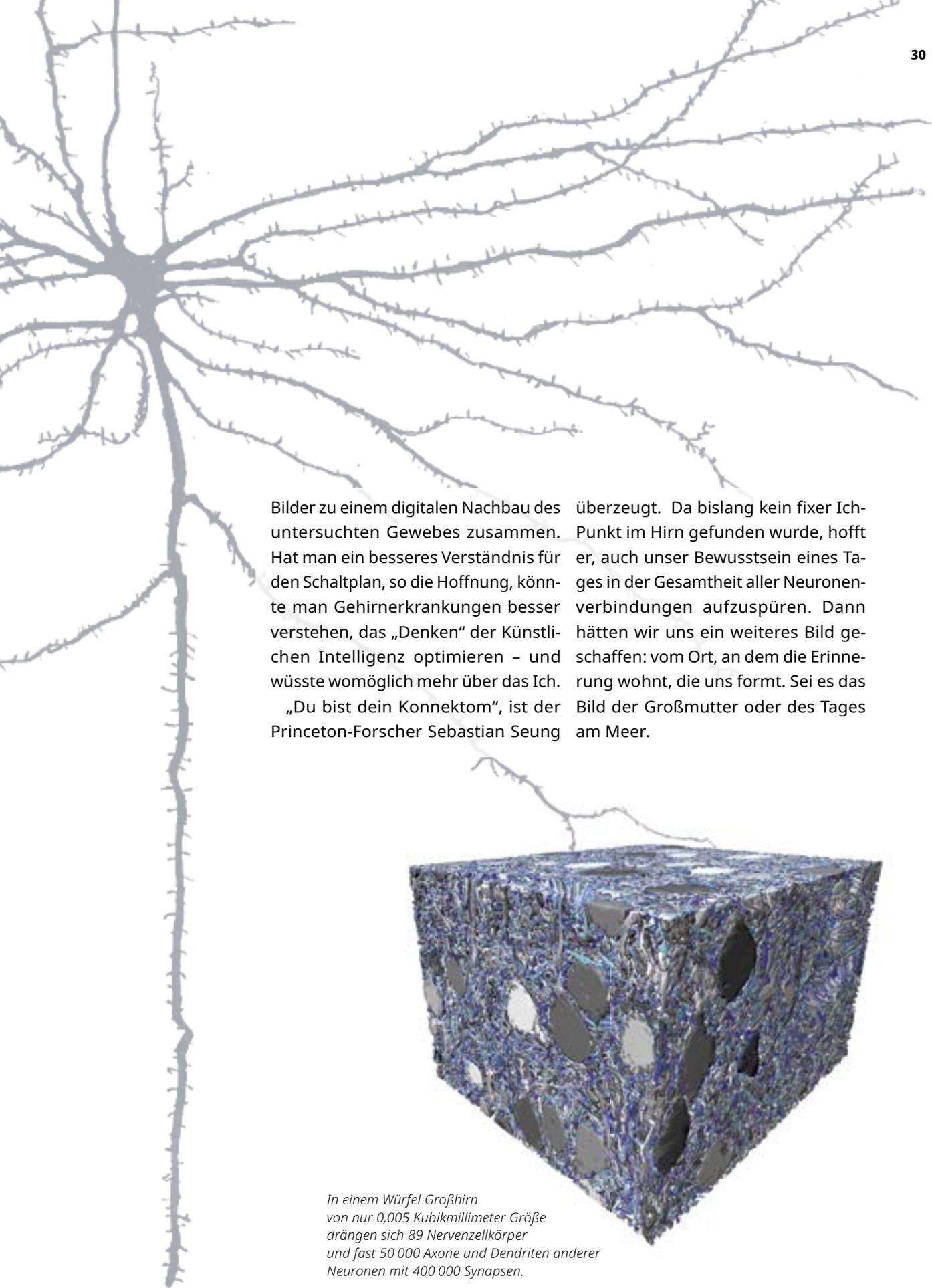
Doch auch der Wald wird der Realität nicht gerecht, denn er hat Zwischenräume, die es im dicht gepressten Kabelgewirr des menschlichen Gehirns nicht gibt: Das besteht aus

86 Milliarden Neuronen mit Nervenfasern, dicht und verworren wie ein Haufen Spaghetti. Zwar ist jede einzelne Nervenfaser tausendmal dünner als ein Haar, zieht sich aber zentimeterlang durchs Gehirn, um Informationen von Tausenden Fasern anderer Zellen aufzunehmen. Eine Trillion verschaltete Synapsen auf diesen fünf Millionen Kilometern „Kabel“ bilden das Konnektom, in dem die Wissenschaft heute Antworten sucht auf die Frage nach dem Ich.

Es ist vor allem die Verschaltung von Nervenzellen, die uns ausmachen könnte. Schon lange sind die Synapsen als entscheidende Instanz für Motorik, Intelligenz und Kreativität entdeckt. Sind sie es auch für unseren Geist?

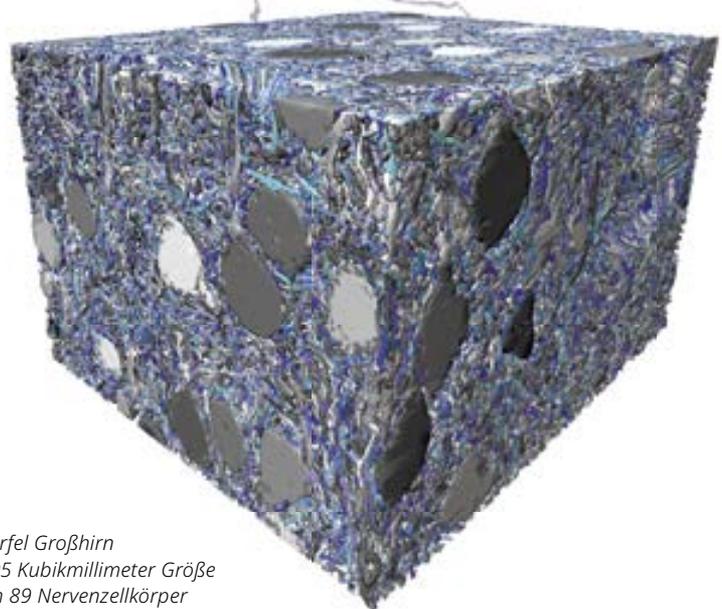
### 3-D-Karte des Gehirns

Die Konnektomik versucht seit den frühen 2000ern, das Gehirn zu kartieren – unter anderem am Max-Planck-Institut in Frankfurt und an den Universitäten Harvard und Princeton. Was mit der Retina einer Fliege begann, mit einem Stück Großhirnrinde einer Maus fortgesetzt wurde, zielt letztlich auf den Menschen: eine 3D-Karte seines Gehirns samt aller Verzweigungen der Nervenfasern. Dazu schneiden Forschende aus einem millimetergroßen Würfel mit einer Diamantklinge Scheiben von weniger als drei Millionstel Millimetern Dicke, scannen Scheibe für Scheibe per Elektronenmikroskop und setzen die



Bilder zu einem digitalen Nachbau des untersuchten Gewebes zusammen. Hat man ein besseres Verständnis für den Schaltplan, so die Hoffnung, könnte man Gehirnerkrankungen besser verstehen, das „Denken“ der Künstlichen Intelligenz optimieren – und wüsste womöglich mehr über das Ich. „Du bist dein Konnektom“, ist der Princeton-Forscher Sebastian Seung

überzeugt. Da bislang kein fixer Ich-Punkt im Hirn gefunden wurde, hofft er, auch unser Bewusstsein eines Tages in der Gesamtheit aller Neuronenverbindungen aufzuspüren. Dann hätten wir uns ein weiteres Bild geschaffen: vom Ort, an dem die Erinnerung wohnt, die uns formt. Sei es das Bild der Großmutter oder des Tages am Meer.



*In einem Würfel Großhirn von nur 0,005 Kubikmillimeter Größe drängen sich 89 Nervenzellkörper und fast 50 000 Axone und Dendriten anderer Neuronen mit 400 000 Synapsen.*

*„Wie das Individuum im Großen  
ist die Zelle im Kleinen ...  
Immer werden die konstituierenden Teile  
ihre Bedeutung erst in dem Ganzen finden ...  
weil die Einzelnen aufeinander angewiesen sind.“*

**Rudolf Virchow**

*Menschenturm in Tarragona: Die Feste und Wettbewerbe rund um die „Castells“ sind in Katalonien volkstümliche Tradition, bei der Türme mit sechs bis zehn Etagen gebildet werden. 2010 wurden sie von der UNESCO in das Immaterielle Weltkulturerbe aufgenommen.*

Die zwei anfordern  
und regelmäßig lesen?

**Hier kostenlos registrieren:**



#### Impressum

**Herausgeber** – Pfizer Pharma GmbH  
**Gesamtverantwortung** –  
Carolin Crockett

**Redaktion** – Ina Bhatler, Henning Hesse,  
Klaus Wilhelm, Kirsten Wörnle

**Redaktionsbeirat** – Dr. Guido Kastner,  
Dr. Anette Sommer

**Lektorat** – Dr. Sonja Schneider,  
Dana Haralambie

**Gestaltung und Realisierung** –  
Bohm und Nonnen,  
Büro für Gestaltung GmbH

**Fotografien** – Cajal Legacy, Cajal Institute,  
CSIC, Madrid [S.1, S.29f]; GRANGER,  
Historical Picture Archive / Alamy Stock  
Photo [S.2f]; Created for Cell Signaling  
Technology by Digizyme [S.4f]; picture-  
alliance / dpa, Wulf Pfeiffer [S.6]; Eva  
Häberle [S.8f]; The Metropolitan Museum  
of Art [S.10f]; Esteve Franquesa [S.11];  
Staatliche Museen zu Berlin, National-  
galerie / Clean Fotostudio GmbH [S.14];  
privat [S.23]; Max-Planck-Institut für  
molekulare Biomedizin / Thomas Rauen  
[S.24]; Sergi Reboredo / Alamy Stock Foto  
[S.28]; Motta A, Berning M, Boergens KM,  
Staffler B, Beining M, Loomba S, Schramm  
C, Hennig P, Wissler H, Helmstaedter M,  
Science 2019 [S.30]; picture alliance /  
Associated Press / Joan Mateu Parra  
[S.31]; Slim Chraïti, The laboratory of Prof.  
Jan Pawlowski, University of Geneva [S.32]

**Illustrationen** – Thilo Rothacker [S.16f];  
Reza Roozitalab, Barts Cancer Institute, UK  
[image taken from: Tumour microenviron-  
ment 3D-modelling: simplicity to  
complexity and back again, Carter E. et al.,  
Trends in Cancer 2021; 11:1033-1046]  
[S.20f]; David S. Goodsell, RCSB Protein  
Data Bank. doi: 10.2210/rcsb\_pdb/  
goodsell-gallery-035 [S.26f]

**Druck** – Heyne-Druck GmbH & Co. KG

**Kontakt** – zwei, Ina Bhatler,  
Pfizer Unternehmenskommunikation,  
Linkstraße 10, 10785 Berlin,  
Telefon +49 (0)30 550055-51088,  
E-Mail: Ina.Bhatler@pfizer.com

[www.pfizer.de/zwei-magazin](http://www.pfizer.de/zwei-magazin)  
[www.landdergesundheit.de](http://www.landdergesundheit.de)

zwei erscheint in deutscher Sprache. Alle  
Rechte sind vorbehalten. Namentlich ge-  
kennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem  
Fall die Meinung des Herausgebers wieder.  
Nachdruck und elektronische Verbreitung  
von Artikeln, auch auszugsweise, sind nur  
mit Genehmigung der Redaktion möglich.



*„Alles, was für E. coli gilt,  
muss auch für Elefanten gelten.“*

Jacques Monod,

französischer Biochemiker, Nobelpreisträger und Philosoph

*Abyssalia sphaerica gehört zu den Xenophyophoren,  
die mit bis zu 25 Zentimetern Durchmesser die größten Einzeller der Erde sind.  
Sie bedecken den Grund der Tiefsee und ernähren sich vom „Meeresschnee“,  
so nennt man alles, was von oben herabfällt.*