

Nobelpreisträger mit Tatkraft: Alfred G. Gilman, Koryphäe in Sachen zellulärer Signalforschung: „Wir wollen endlich das große Bild erkennen“



Stadt mit Pioniergeist: Die Skyline von Dallas und das Southwestern Medical Center



Von Dallas aus wirft die Alliance for Cellular Signaling ein dicht geknüpftes Netz in die Tiefen der zellulären Nachrichtenströme

*Von Joachim Pietzsch
Fotos Roman Bezjak*

Wenn die Sonne sinkt über Dallas, trinken die Türme im Zentrum der Stadt das letzte Licht in gierigen Zügen und strahlen kurz auf, bevor der Glanz des Tages ihnen entrinnt wie Honig den vollen Waben. Dann bricht die Dämmerung herein: Das weißgelbe Rautenmuster am Renaissance Tower leuchtet auf, dann springen die alles überragenden, dunkelgrünen Argonrahmen der Nations Bank an, und endlich erglüht auch das kugelförmige Netz über der Reunion Plaza. Wie ein seltsam vertrautes

Gebirge wirkt die Skyline von Dallas in der Dämmerstunde: Die Vielfalt ihrer Formen, ihrer von Schattenspielen modellierten Kanten, Kugeln, Kuppen und Kerben über dem flachen Häusermeer lädt die Phantasie des Betrachters ein: So ähnlich könnte ein Ausschnitt aus der Oberfläche unserer Zellen aussehen, ein Stück flacher Membran, aus der unvermittelt Empfangsstationen aufragen, Rezeptoren, die extrazelluläre Botschaften von Hirn oder Hormonen aufnehmen und umsetzen in Signale für das Innere der Zelle.

Die Beschäftigung mit solchen rezeptorvermittelten Signalen, die sich innerhalb der lebenden Zelle zu komplexen Netzwerken verknüpfen, hat der Universität von Texas, deren Campus in Sichtweite der Skyline liegt, zu Weltruhm verholfen. Ihre medizinische Fakultät, das Southwestern Medical Center, vollzog in den vergangenen Jahrzehnten einen erstaunlichen Aufschwung von einer Provinzuniversität zu einer im Zentrum des wissenschaftlichen Fortschritts stehenden Nobelpreisschmiede. Vier Nobelpreisträger

Im Ozean der Signale





Forschungsnetzwerk mit Ambitionen: Die Alliance for Cellular Signaling bringt die führenden Signalwissenschaftler Nordamerikas zusammen: „Wir wollen vollständig verstehen, wie eine Zelle Signale verarbeitet“



Netzwerk mit vielen Standbeinen: Die experimentelle Forschung findet in sieben hochkarätigen Labors in Dallas, San Diego, Pasadena und San Francisco statt

Alliance for Cellular Signaling

arbeiten am Southwestern Medical Center, mehr als an jeder anderen medizinischen Fakultät Amerikas. Einer von ihnen ist Alfred G. Gilman, dessen Name wie ein Programm klingt. Das Initial seines zweiten Vornamens steht nämlich für „Goodman“. Als Gilman 1941 geboren wurde, da veröffentlichten sein Vater und dessen Kollege Goodman gerade die erste Auflage eines pharmakologischen Lehrbuches: Als „Goodman Gilman“ hat es sich längst zu dem internationalen Standardwerk seines Faches entwickelt. „Ich bin vielleicht der einzige Mensch, der nach einem Lehrbuch benannt wurde“, schmunzelt Alfred Gilman, der 1994 gemeinsam mit Martin Rodbell den Nobelpreis für Medizin erhielt.

Die Entdeckung, die ihm diesen Preis eintrug, war ein lange gesuchtes Verbindungsstück zwischen den Kommunikationskanälen unseres Körpers. Gilman fand nämlich den Schalter, über den die meisten extrazellulären Botenstoffe ihre Nachrichten ins

Innere der Zelle übermitteln. Nehmen wir die Wirkung des Hormons Adrenalin auf Herzmuskelzellen als Beispiel. Adrenalin ist ein Alarmsignal. Kämpfe oder fliehe! ist seine ursprüngliche Botschaft. Wenn sie die Herzmuskelzelle erreicht, werden dort energiereiche Moleküle abgebaut, kontraktile Eiweißstoffe (Proteine) mobilisiert und im Kern diejenigen Gene aktiviert, deren Produkte das Herz schneller und stärker schlagen lassen. In die Zelle eindringen kann Adrenalin freilich nicht – die Botschaft des Hormons wird dort von einem weiteren Botenstoff weitergeleitet, dem zyklischen Adenosin-Monophosphat (cAMP), das Earl Sutherland 1959 entdeckt hatte. Wie aber das Alarmsignal des Adrenalins dem intrazellulären Boten cAMP übermittelt wird, blieb unbekannt – bis Martin Rodbell Anfang der siebziger Jahre seine Theorie der dreistufigen Signalübertragung formulierte: Ein Botenstoff bindet demnach zuerst an einen für ihn spezifischen Rezeptor an der Zell-

membran. Dieser übersetzt im zweiten Schritt das eingelaufene Signal so, dass drittens ein molekularer Verstärker an der Innenseite der Zellmembran große Mengen des jeweils zweiten Botenstoffes bilden kann. Entscheidend war die Entdeckung des zweiten Schrittes, der Signaltransduktion. Wie sah das dafür verantwortliche Übersetzermolekül aus? Dieser Frage widmete sich Alfred Gilman mit großer Beharrlichkeit. 1980 charakterisierte er mit seinem Team das erste Molekül dieser Art. Er nannte es G-Protein, weil seine Funktion von der Bindung an Guanosin-Triphosphat (GTP) abhängt.

Bindet Adrenalin an die beta-Rezeptoren einer Herzmuskelzelle, dann schaltet das stimulierende G-Protein ein Enzym in der Zellmembran an, die Adenylcyclase, das die Bildung des Botenstoffes cAMP forciert. Weil das G-Protein ein molekularer Schalter ist, muss es nach der Aktivierung des Verstärkers auch wieder ausgeschaltet werden. Das geschieht durch die Abgabe von GTP.





Forscherin mit klaren Zielen, Biochemikerin Susanne Mumby: „Wir schauen zunächst einmal total unvoreingenommen auf das Gesamtsystem“

Netzwerk mit hoher Transparenz: Die Ergebnisse werden im Internet publiziert



Alliance for Cellular Signaling

Störungen in diesem Mechanismus können im Extremfall tödlich sein – wie bei der Cholera. Denn das Choleratoxin arretiert das in die Regulierung des Wasserhaushaltes eingeschaltete G-Protein im aktivierten Zustand. Die „Ampel“ steht sozusagen dauernd auf Grün – mit lebensbedrohlichen Durchfällen als Folge.

Die Entdeckungen Rodbells und Gilmans sind in ihrer Bedeutung der Entdeckung einer bisher verborgenen, neuen Seefahrtsroute vergleichbar. Kaum ist die neue Route beschrieben, wimmelt es dort von Schiffen, die den unbekanntem Ozean erkunden. Das hat zu einer explosionsartigen Wissensvermehrung auf dem Gebiet der Signalübertragung geführt. Drei verschiedene Klassen von Rezeptoren mit mehr als tausend verschiedenen Vertretern sind bekannt, Dutzende von G-Proteinen und membranständigen Enzymen, Hunderte von Molekülen, die im Zellinneren an der Weiterleitung oder Ausführung von molekularen Befehlen beteiligt sind. Kein Signalweg läuft

getrennt von den anderen, alle sind miteinander verknüpft und aufeinander bezogen. Die Menge der Informationen ist so lawinenartig angeschwollen, dass es niemandem mehr möglich ist, aus eigener Kraft und Kenntnis das Dickicht der dokumentierten Einzelheiten zu durchblicken. Gemeinsam den Überblick zu gewinnen, hat Alfred Gilman deshalb vorgeschlagen – und mit der „Alliance for Cellular Signaling“ (AFCS) ein bisher einmaliges Forschungsnetzwerk initiiert, das innerhalb von zehn Jahren die Wege der intrazellulären Signalübertragung kartografieren will.

„Wir haben uns zunächst auf eine Liste von 2400 Molekülen geeinigt“, sagt Gilman und dreht schmunzelnd seinen neuen Cowboyhut in Händen, ein Geschenk von australischen Kollegen. So viele Proteine sind nämlich mindestens aktiv in das dynamisch verknüpfte Netz der zellulären Signalübertragung verwoben. Für jedes dieser Proteine will die Allianz einen Experten gewinnen, der

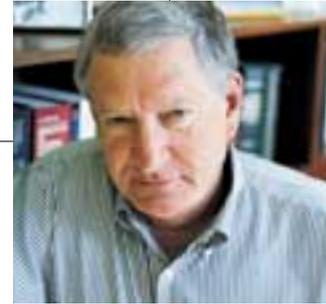
alles darüber vorhandene Wissen aufbereitet. Diese Molekül-Mentoren bilden das äußere Netz der AFCS, die am 1. September 2000 ihre Arbeit aufnahm.

„Wir wollen vollständig verstehen, wie eine Zelle Signale verarbeitet“, beschreibt Gilman die Aufgabe der AFCS. „Dazu müssen wir alle Proteine identifizieren, die an den verschiedenen Signalkaskaden beteiligt sind, und sie einander zuordnen. Dann können wir den Informationsfluss durch das gesamte Zellsystem nachzeichnen, um schließlich zu einem mathematischen Modell der Signalübertragung zu kommen.“ Das ehrgeizige Ziel lässt sich natürlich nicht für alle 220 verschiedenen Zelltypen unseres Körpers realisieren, denn jeder Zelltyp verarbeitet Signale anders. Also konzentriert sich die Allianz zehn Jahre lang auf zwei Zelltypen: die Herzmuskelzelle und die B-Lymphozyten des Immunsystems. Für die experimentelle Arbeit werden diese Zellen aus Mäusen gewonnen, deren genetische und molekulare Ausstattung der des Menschen sehr ähnlich ist.





*Stadt mit Visionen:
Dallas passt
zum Pioniergedanken
der AFCS*



*Teamplayer mit
wenig Sinn für Egoisten.
Alfred Gilman:
„Egos bitte an der Gar-
derobe abgeben“*

„Wir hoffen, mit unserer Forschung einen Teil einer virtuellen Zelle zu entwerfen“, sagt Gilman. Die Signalübertragung könnte dann eines Tages per Software simuliert werden – und die Eignung neuer Substanzen zur Behandlung des Herzinfarktes oder von Autoimmunkrankheiten ließe sich leicht „in silico“, also mit Hilfe eines Computerprogrammes, überprüfen.

Im primären Netz der AFCS sind 50 der besten Signalforscher Nordamerikas verknüpft. Sie bilden das Team der Investigatoren, das über verschiedene Gremien die experimentelle Arbeit steuert und auswertet. Der zentrale Lenkungsausschuss (Steering Committee) der AFCS tagt sechsmal jährlich unter Leitung von Alfred Gilman.

Die experimentelle Arbeit findet in sieben Labors statt. Drei davon sind direkt am Southwestern Medical Center in Dallas angesiedelt, die anderen vier an kalifornischen Universitäten in San Diego, Pasadena und San Francisco. Die Investigatoren widmen allerdings nur einen Teil ihrer Arbeitszeit der Allianz, ansonsten forschen sie selbstständig auf ihren jeweiligen Spezialgebieten. Auch die Leiter der sieben AFCS-Labors gehören zu den Investigatoren. Die Mitarbeiter der Labors hingegen arbeiten voll für die AFCS. Mitglied der AFCS kann darüber hinaus jeder Wissenschaftler werden, der sich als Spezialist für Signalübertragung ausweisen kann – und damit als Autor für die Molekülseiten in Frage kommt.

Die Experimente der AFCS haben vor kurzem begonnen – in den ersten Monaten ihres Bestehens hat sich die Allianz zunächst um den Aufbau ihres Netzwerks gekümmert, hat Labore renoviert, Personal eingestellt, Zellkulturen angelegt und Computerprogramme entworfen. Zehn Millionen Dollar

stehen der AFCS jährlich an Forschungsgeldern zur Verfügung, wovon fast zwei Drittel vom National Institute of General Medical Sciences (NIGMS) stammen, das zur amerikanischen Gesundheitsbehörde NIH gehört. „Glue grant“ nennt die Behörde diese Form der Unterstützung, ein schwer übersetzbares Wort, dessen Sinn sich am ehesten mit „Patent-Förderung“ wiedergeben ließe: Mit ihr soll eine große Zahl unabhängiger Forscher quasi „verklebt“ werden, um gemeinsam komplexe Fragen der Biomedizin anzugehen. Die AFCS ist das erste Forschungsnetzwerk, das diese neue Form staatlicher Unterstützung in den in den Vereinigten Staaten erhält. 35 Prozent des Alliance for Cellular Signaling-Budgets kommt von privaten Sponsoren, zu denen auch Pharmaunternehmen wie Aventis gehören.

Haben diese Unternehmen damit privilegierten Zugriff auf die Forschungsergebnisse der AFCS? Nein. Denn sobald sie vorliegen, werden diese Ergebnisse auf den Internetseiten der AFCS publiziert. „Niemand kann diese gewaltige Aufgabe alleine erfüllen“, sagt Gilman. „Auch alle Investigatoren der AFCS zusammen können das komplexe Netzwerk der Signalübertragung nicht begreifen – wenn sie nicht den gesamten Rest der wissenschaftlichen Welt an ihrer Forschung beteiligen.“ Für die AFCS-Forscher bedeutet dies nicht nur einen Verzicht auf mögliche Patentrechte, sondern auch auf die üblichen wissenschaftlichen Publikationen, deren Anzahl oft unmittelbar mit ihrer Karriere verknüpft ist. Müssen die AFCS-Forscher also einen Karriereknick befürchten? „Mitnichten!“, versichert Alfred Gilman. „Sie forschen und publizieren ja alle noch unabhängig von der Allianz. Und sie alle haben in der AFCS die einmalige Gelegenheit, mehr über

Signalübertragung zu lernen als irgendwo anders. Das setzt natürlich eine große Begeisterungsfähigkeit voraus.“ Er selbst, sagt Gilman, habe ohnehin nichts mehr zu befürchten: „Meine Arbeit hat mehr Anerkennung gefunden als ich jemals erwarten durfte. Ich brauche für meine Karriere keine Publikationen mehr.“

„Geben Sie Ihr Ego bitte an der Garderobe ab!“, stand an der Tür des Tagungsraumes, in den Alfred Gilman 1998 die Koryphäen der zellulären Signalforschung zum ersten überregionalen Planungstreffen für die AFCS eingeladen hatte. „Das ist typisch für Al Gilman“, sagt Susanne Mumby, die vor 18 Jahren aus Kalifornien nach Texas gekommen war. „Wenn er von einer Sache begeistert ist, dann vergisst er sich dabei selbst – und erwartet das auch von den anderen. So kann er alle auf eine gemeinsame Mission einschwören!“

Die Biochemie-Professorin Susanne Mumby leitet das Antikörper-Labor der AFCS. Im Immunsystem sind Antikörper die molekularen Spürhunde, die fremde Proteine, die Antigene, festhalten können. Jeder Antikörper erkennt ein spezifisches Protein. Wie das geht, hat die biologische Forschung der Natur genau abgeschaut. So kann sie heute für jedes beliebige Protein maßgeschneiderte Antikörper herstellen. Solche Designer-Antikörper erkennen inzwischen sogar, ob ein Protein mit Phosphat verknüpft ist oder nicht. Das ist Susanne Mumbys Spezialgebiet – und es ist von herausragender Bedeutung für die Signalforschung. Die Verknüpfung mit Phosphat ist nämlich der molekulare Schalter der Signalübertragung: Ist ein Protein phosphoryliert, dann ist es angeschaltet. Der intrazelluläre Bote cAMP zum Beispiel überträgt sein Signal auf die



Forscher mit Ausdauer: Die Geheimnisse der Signalübertragung sind vielfältig und tief



Alliance for Cellular Signaling

Proteinkinase A. Diese kann daraufhin durch Übertragung eines Phosphatrestes Enzyme aktivieren, die das Signal zellspezifisch umsetzen, indem sie etwa in der Herzmuskelzelle den Abbau gespeicherter Energie einleiten. Durch die Zugabe passender Antikörper entstehen also Momentaufnahmen der Signalübertragung: Welche Moleküle sind angeschaltet, welche ausgeschaltet, welche bleiben unbeteiligt?

„Wir können inzwischen mit sechs Antikörpern gleichzeitig eine Zellprobe untersuchen“, sagt Susanne Mumby. Das Besondere an den Experimenten der AFCS sei, dass sie ohne Eingangshypothese auskämen, wonach etwa Molekül Y aktiviert wird, wenn Botenstoff X zugegeben wird. „Wir schauen unvoreingenommen auf das Gesamtsystem.“ Konventionelle Wissenschaftler, die daran gewöhnt seien, dass bei einem Experiment eine Hypothese auch falsifiziert oder verifiziert werden müsse, verglichen den AFCS-Ansatz daher eher abschätzig mit einer Fischerei-Expedition.

Die erste dieser Expeditionen beginnt noch in diesem Sommer. Die AFCS untersucht die Wirkung von 60 bekannten extrazellulären Signalmolekülen auf B-Lymphozyten: Dabei ist die Frage von besonderem Interesse, wie sich die Zusammensetzung von Genen und Proteinen in der ganzen Zelle gestaltet, wenn ein bestimmter Signalstoff auf sie wirkt.

B-Lymphozyten entwickeln sich im Knochenmark. Sie bilden die Antikörper, auch Immunglobuline genannt, die zusammen mit den im Thymus ausgebildeten T-Lymphozyten Fremdkörper unschädlich machen. Auf der Suche nach Antigenen kreisen B-Lymphozyten unermüdlich durch die lymphatischen Organe. Eines dieser Organe ist die

Milz. „Etwa dreißig Prozent des Milzgewebes von Mäusen sind Lymphozyten“, sagt Richard Scheuermann, der stellvertretende Leiter des Zellpräparations-Labors der AFCS in Dallas. „Daraus können wir die B-Zellen isolieren, weil sie als einzige nicht das Differenzierungsmerkmal CD 43 auf ihrer Oberfläche tragen.“ Dabei dürfen die B-Zellen aber auf keinen Fall stimuliert werden, weil sonst die Experimente verfälscht würden. Zudem müssen die entnommenen B-Lymphozyten in den Zellkulturen möglichst lange lebendig bleiben. „Es hat eine Zeit gedauert, diese Anforderungen zu erfüllen“, sagt Scheuermann. „Jetzt sind wir startbereit.“ In die anderthalb Zentimeter tiefen Mulden der Versuchsplatten werden die Proben pipettiert – zehn Millionen reine B-Lymphozyten pro Milliliter. Noch im Präparationslabor wird darauf jeweils eine der 60 Versuchssubstanzen geträufelt – und ab geht die Post zu den anderen Labors der AFCS mit jeweils einem Satz unbehandelter und behandelter B-Zell-Proben. Besonders wichtig ist das Labor für Proben-Entwicklung an der Universität von Kalifornien in San Francisco, das die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse überprüft.

Vier andere Labors nehmen die B-Lymphozyten unter jeweils eigener Perspektive in den Blick: Das Labor für Proteinchemie in Dallas untersucht, welche Proteine in den vorbehandelten Zellen vorhanden sind. Das Labor für Molekularbiologie am California Institute of Technology untersucht, welche Gene in der betreffenden Zelle angeschaltet sind, indem es die Expression der Boten-RNA im Zellplasma misst. Das Labor für Antikörper-Forschung in Dallas untersucht, welche Proteine der Zelle mit Phosphat verknüpft

und damit angeschaltet sind. Das Labor für Mikroskopie in Stanford bildet die Bewegung von Molekülen ab, die mit fluoreszierenden Farbstoffen imprägniert wurden. So lassen sich etwa Kalzium-Ströme sichtbar machen, die bei der Signalübertragung eine große Rolle spielen.

Aus all diesen Untersuchungen erhalten die Forscher schließlich 60 unabhängige Datensätze, die im Bioinformatik-Labor an der Universität von Kalifornien (San Diego) analysiert werden. Die Ergebnisse werden auf der Webseite der AFCS frei zugänglich publiziert. In der nächsten Versuchsreihe wird dann die Wirkung von mehreren gleichzeitig gegebenen Botenstoffen auf die Zelle gemessen. Stufe um Stufe wollen die AFCS-Forscher so einen besseren Überblick über das Netzwerk der Signalübertragung gewinnen, um damit das Muster vorzugeben, das Signalforscher in aller Welt mit detaillierten Untersuchungen zu einzelnen Molekülen und Abläufen füllen können. „Je besser die sieben Labors ihre Arbeitsabläufe miteinander vernetzen“, sagt Richard Scheuermann, „desto stärker wird sich der Vorteil der Allianz erweisen.“ Normalerweise bestehe der Alltag im Labor nämlich zu 90 Prozent aus „troubleshooting“ – dies könne durch die Kooperation eindeutig vermieden werden. Scheuermann, Professor für molekulare Pathologie in Dallas, ist Spezialist für die Signalübertragung in B-Zellen. „Natürlich lenkt mich die AFCS von meinen eigenen Forschungsaufgaben ab“, sagt er. „Aber bedenken Sie, was ich in diesem Netzwerk lernen kann. Alleine ist doch jeder Forscher kurz-sichtig und starrt nur auf einen Stoffwechselweg und auf einige Moleküle.“

Ein Hang zur Weitsichtigkeit, zur Vorliebe für das Visionäre, scheint Dallas auszu-

zeichnen. Hier wird damit geworben, dass sich Pioniergeist auszahle, als läge die Stadt noch immer an der Grenze zum Wilden Westen. Die Hitze des Sommers lässt die Nähe der Wüste spüren. Die Hotels, die Straßen, die Villen, die Denkmäler: Hier scheint alles groß und manchmal auch großspurig geraten zu sein. Es passt zum Selbstbewusstsein der Bürger von Dallas, dass sie das fünf Meter hohe Logo auf dem Hochhaus von Mobil Oil in den Rang eines denkmalgeschützten Wahrzeichens erhoben: Es ist das sagenhafte Pferd Pegasus, das Schnelligkeit mit Macht und Phantasie verbinden soll. Nachts dreht es sich leuchtend rot um die eigene Achse.

Dallas wurde nicht für Fußgänger gebaut und hat ein dicht verwobenes Straßennetz, dessen Brücken sich oft wie schwerelos durch die Stadt schwingen. Für Einheimische bietet dieses Verkehrsnetz vielfältige Zufahrtsmöglichkeiten zu ihren Zielen – unerfahrene Besucher hingegen führt es schnell in die Irre, selbst wenn die Hauptstraßen achtspurig sind. Ob es einem Botenstoff ähnlich gehen kann auf den Wegen des Signalsystems? „Ein Signalmolekül ist nicht so frei wie ein Autofahrer, sich seinen Weg selber zu suchen“, lacht Alfred Gilman. „Es ist ja in bestimmte Systeme eingebunden.“ Andererseits seien diese Systeme sehr flexibel. Während der Stadtplan

von Dallas zu allen Zeiten des Tages der gleiche sei, geschehe die Signalübertragung immer in den vier Dimensionen von Raum und Zeit: „Sie verläuft morgens auf anderen Wegen als abends.“ Dennoch sei der Straßenverkehr keine schlechte Metapher für die Signalübertragung. „Nehmen wir als Beispiel alle Autobahnen und Landstraßen Europas“, sagt Gilman. „Ein einzelner Forscher interessiert sich dafür, was auf einer Straße passiert und wo sie hinführt. Wir wollen dagegen aus der Vogelperspektive einen Überblick über den gesamten Verkehrsfluss gewinnen.“

Die Möglichkeit, einen Überblick über das Signalübertragungsnetz der Zellen zu

Gesundheitssysteme im Vergleich

Kein Gut auf Erden ist kostbarer als die Gesundheit. Denn sie ist unmittelbarer als Zeit und Geld, die beiden anderen zentralen Ressourcen des Daseins, mit der Qualität unseres Lebens verknüpft. Gesundheitsfürsorge hat also ihren Preis – gesund sollen aber alle Menschen sein dürfen. Wie kann das knappe Gut der Gesundheitsfürsorge gerecht verteilt werden, sodass jeder Mensch Zugang zu einer Gesundheitsfürsorge hat, die auf der Höhe des medizinischen Fortschritts und qualitativ hochwertig ist? Und wer soll das bezahlen? Für die Beantwortung dieser Fragen orientieren sich die verschiedenen nationalen Gesundheitssysteme an zwei Prinzipien. Jeder Mensch ist für die Erhaltung seiner Gesundheit selbst verantwortlich, lautet das liberale Credo, das vor allem in den USA bestimmend ist. Jede Gesellschaft muss für die Erhaltung der Gesundheit ihrer Mitglieder Sorge tragen, lautet das soziale Credo, das vor allem in Europa dominiert. Selbsthilfe oder soziale Solidarität ist also die Gretchenfrage an die Gesundheitssysteme. Zwar machen die Ausgaben für Arzneimittel durchschnittlich nur etwa ein Sechstel der Gesamtangaben für die Gesundheitsfürsorge aus – an ihrem Beispiel lassen sich die Unterschiede der Gesundheitssysteme der USA, Deutschlands, Frankreichs und Japans aber dennoch gut illustrieren.

Die USA haben den größten Arzneimittelmarkt der Erde. Mehr als 40 Prozent der weltweiten Ausgaben für Arzneimittel werden hier getätigt. Eine allgemeine Krankenversicherung gibt es nicht. Etwa 15 Prozent der Bevölkerung sind nicht krankenversichert. Bedürftige Patienten erhalten ihre Medikamente über Medicaid, ein staatliches Gesundheitsfürsorgeprogramm.

USA

Patienten, die älter als 65 Jahre sind, werden über die staatliche Gesundheitsorganisation Medicare versorgt, die jedoch nicht alle Arzneimittel bezahlt. Der größere Teil aller Gesundheitsausgaben in den Vereinigten Staaten wird privat finanziert. Die wichtigsten privaten Versicherungen sind die Health Maintenance Organisationen (HMOs), die als mächtige Verhandlungspartner der pharmazeutischen Industrie auftreten. Zwar gibt es keine staatlich reglementierten Preisbeschränkungen für Arzneimittel – die Entscheidung einer HMO oder einer staatlichen Stelle, ob sie die Kosten für ein bestimmtes Arzneimittel übernimmt, hängt aber von dessen Preis ab. So reguliert sich der Arzneimittelpreis über die Kräfte von Angebot und Nachfrage. Anders als in den meisten europäischen Ländern dürfen Apotheker in den USA mehr als ein Geschäft besitzen: Große Pharmazieketten dominieren deshalb den Verkauf von Arzneimitteln.



gewinnen, bietet sich erst seit der Entzifferung der Sequenz des Humangenoms. Die genetische Ausstattung einer Zelle ist die Folie, vor deren Hintergrund sich erst eine hypothesenfreie Beobachtung des Gesamtsystems vornehmen lässt. Wer nur die Proteine eines Signalweges betrachtet, ist voreingenommen. Alle anderen Proteine entgehen seinem Blick. Wer auf der Basis genetischer Expression alle Signalwege anschaut, blickt unvoreingenommen auf das Gesamtsystem. Er kann sich überraschen lassen, welche Proteine seinem Blick auffallen werden.

„Die Allianz versteht sich als eine Art Katalysator“, sagt Gilman. „Wir zeichnen die

Umrisse eines Bildes, das andere Signalforscher dann detailliert ausmalen. Wir bringen also einen Austausch in Gang, von dem alle profitieren.“

Technisch ist die AFCS dafür bestens ausgerüstet: Alle Investigatoren sind über einen „Internet zwei“-Anschluss miteinander verbunden, ein Breitband-System, das bisher nur die Universitäten der Vereinigten Staaten miteinander verbindet. Mit kindlicher Freude zeigt Gilman uns, wie „Internet zwei“ funktioniert. Zwei schnelle Tastendrucke nur und ein Mausklick und wir schauen durch eine Videokamera in das Büro eines Kollegen in San Francisco. Über „Internet zwei“ sehen

sich die Investigatoren der AFCS regelmäßig in gestochen scharfen Bildern bei Videokonferenzen, in denen sie alle Arbeitsunterlagen auch gleich gemeinsam online bearbeiten können.

Heute ist der Kollege augenscheinlich nicht im Labor, aber seine Aktentasche steht neben dem Schreibtisch. „Er kommt bestimmt bald wieder“, meint Alfred G. Gilman und wendet sich wieder zu uns. Sein Gesicht leuchtet vor Freude. „Ja, ich bin sehr begeistert von dieser Aufgabe mit der Allianz“, sagt er. „Die Zeit ist reif dafür, entschlossen daran zu gehen, hinter all den Einzelheiten das große Bild zu erkennen.“ ○

Deutschland hat den größten Arzneimittelmarkt Europas. Für den größten Teil der Bevölkerung besteht Krankenversicherungspflicht: Rund 90 Prozent der Deutschen sind über eine der 550 verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen versichert, deren Kosten Arbeitgeber und Arbeitnehmer jeweils zur Hälfte tragen. Freiwillige, private Krankenversicherungen decken die Gesundheitsfürsorge derjenigen Bürger ab, die entweder selbstständig arbeiten oder deren Einkommen eine gewisse Grenze übersteigt. Mit der Zulassung qualifiziert sich ein neues Arzneimittel in der Regel automatisch für die Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Deutschland

Medikamente mit fraglicher Wirksamkeit, die auf einer Negativliste verzeichnet sind, müssen die Patienten jedoch selbst bezahlen. Die Preisgestaltung für Arzneimittel ist prinzipiell frei. Über ein System von Festbeträgen können die Krankenkassen jedoch obere Preisgrenzen für die Kostenübernahme festlegen. Davon ausgenommen sind innovative Arzneimittel, die erst seit 1996 zugelassen worden sind. Jeder Apotheker darf nur ein Geschäft besitzen. Es gibt rund 21000 niedergelassene Apotheken. Abhängig von der Packungsgröße des verordneten Arzneimittels muss jeder Kassenpatient zwischen acht und zehn Mark pro Packung zuzahlen.

In Frankreich, dem zweitgrößten Arzneimittelmarkt Europas, wird die Gesundheitsfürsorge der gesamten Bevölkerung durch gesetzliche Krankenversicherungen abgedeckt. Zusätzlich sind die meisten Franzosen bei genossenschaftlichen oder privatwirtschaftlichen Institutionen versichert, um die Kosten für Zuzahlungen abzufangen. In Frankreich bedeutet die Zulassung eines neuen Medikamentes nicht automatisch seine Aufnahme in die Kostenübernahme der Krankenkassen. Frankreich verfügt über eine Positivliste, welche Medikamente erstattungsfähig sind. Die Entscheidung darüber wird von einer Transparenzkommission fachlich vorbereitet und von einem Wirtschaftsausschuss getroffen. Abhängig vom medizinischen Nutzen und der Schwere der behandelten Krankheit werden von den Krankenkassen in einem Stufenmodell entweder 65 oder 35 Prozent des Medikamentenpreises erstattet – oder gar nichts. Für die Patienten bedeutet das also immer eine relativ hohe Selbstbeteiligung. In fünfjährigem Turnus wird diese Entscheidung für jedes Medikament überprüft. Apotheker haben das Recht zur Substitution. Sie dürfen ein vom Arzt verordnetes Medikament durch ein gleichwertiges Präparat ersetzen.

Frankreich

Japan hat den zweitgrößten Arzneimittelmarkt der Erde. In das System der nationalen Gesundheitsfürsorge (National Health Insurance, NHI) ist die gesamte Bevölkerung eingebunden. Die Finanzierung der verschiedenen

Japan

Pflichtversicherungen erfolgt aus drei Quellen: aus staatlicher Förderung, aus Versicherungsprämien und aus einer Selbstbeteiligung von 20 bis 30 Prozent. Die Preise für neu zugelassene Arzneimittel werden vom Gesundheitsministerium (MHW) festgesetzt. Die Höhe dieses Preises hängt vor allem davon ab, wie innovativ das Medikament ist. Das Ministerium korrigiert diese

Preise regelmäßig nach unten. Damit trägt es auch einer Besonderheit des japanischen Gesundheitssystems Rechnung: In Japan dürfen Ärzte die Medikamente, die sie verschreiben, auch verkaufen und verdienen dabei an „yakkasa“, der Differenz zwischen dem Einkaufspreis und dem MHW-Preis. Um die Gewinnspanne in Grenzen zu halten, ermittelt das MHW alle zwei Jahre den durchschnittlichen Verkaufspreis für jedes der rund 13000 gelisteten Medikamente – und legt dann eine neue Spanne für „yakkasa“ fest, was stets zu einer Preissenkung führt.