

Retroviren und Onkogene II (Nobel-Vortrag)**

Von J. Michael Bishop *

Einleitung

Ich bin meiner Familie dankbar, in deren Schoß meine Aspirationen Gestalt annahmen; den großen und kleinen Institutionen, mit deren Hilfe diese Aspirationen genährt wurden; den vielen Kollegen, die meine Begeisterung für die Geheimnisse der Natur teilten; der Nobel-Stiftung und dem Karolinska-Institut für ihre großartige Gastfreundschaft, und der schwedischen Medizin, die die Funktion meiner Stimmbänder annähernd wieder herstellte.

Der englische Kritiker *Cyril Connolly* bemerkte einmal, daß der wahre Charakter eines Mannes an der Gesundheit seiner Frau beurteilt werden könne. Mein wissenschaftliches Leben war reich und erfüllt. Ich selbst habe sehr wenig geopfert, meine Lebensgefährtin dafür um so mehr: *Kathryn*, seit dreißig Jahren meine Frau. Ich nutze diese Gelegenheit, um von meiner Dankbarkeit für ihre Geduld zu sprechen und ihr zu sagen, daß sich die Dinge wohl kaum bessern werden.

Wenn ich für heute ein biographisches Thema hätte wählen müssen, so wäre es das Zaudern gewesen. *Peyton Rous* zog sich für ein Jahr vom Medizinstudium auf eine Farm in Texas zurück, um sich angeblich von einer Tuberkulose zu erholen^[1]. Wieder an der Universität, wollte er kein „richtiger Doktor“ mehr werden (nach seinen eigenen Worten) und wandte sich der Pathologie als Einstieg in die Forschung zu. *Harold Varmus* widmete sich, wie Sie wissen, der englischen Literatur, bevor er sich an der medizinischen Fakultät einschrieb^[2]. Bei mir fehlte nicht viel, und ich hätte der Medizin früh den Rücken gekehrt.

Als ich in die Harvard Medical School eintrat, hatte ich keine Ahnung von der Forschung. Aber während meiner ersten beiden Jahre dort begeisterten mich meine neuen Freunde unter den Kommilitonen dafür, besonders *John Menninger* (jetzt an der University of Iowa) und *Howard Berg* (jetzt an der Harvard University). Ich suchte eine Ferienarbeit in einem neurobiologischen Labor an der Harvard University, wurde aber wegen meiner Unerfahrenheit abgewiesen. Mein Interesse an der medizinischen Praxis sank. Ich zweifelte, ob ich an der medizinischen Fakultät bleiben sollte, fand aber keine Alternative.

So wie *Peyton Rous* wurde auch ich durch die Pathologen gerettet. *Benjamin Castleman* bot mir an, ein Jahr lang an einer unabhängigen Untersuchung in seinem Department am Massachusetts General Hospital zu arbeiten, und *Edgar Taft* aus demselben Department nahm mich in seinem Forschungslabor auf. Es bestand wenig Hoffnung, daß ich während dieses Jahres Grundlegendes finden würde, und so geschah es auch. Aber ich stürzte mich ins Lesen und

Nachdenken und entdeckte dabei eine neue Leidenschaft: die Molekularbiologie. Ich frönte dieser Leidenschaft mit zwei Noviziaten.

Noviziate

Mein erstes Noviziat verbrachte ich bei *Elmer Pfefferkorn* mit dem Sindbis-Virus. Ich konnte nichts vorweisen, außer meinem Wunsch zu forschen. Trotzdem nahm *Elmer* mich in sein Labor, und die Harvard Medical School erließ mir alle meine Kurse des vierten Jahres bis auf einen, so daß ich mich ungestört der Forschung widmen konnte. Beides waren einsichtsvolle Entscheidungen, für die ich grenzenlos dankbar bin.

Ich wählte *Elmer* und das Sindbis-Virus aus, weil ich wußte, daß mir das innere Heiligtum der Molekularbiologie verschlossen war und ich mich mit den Vorhöfen begnügen mußte. Durch *Elmer* beschäftigte ich mich mit tierischen Viren, die mit den Methoden der Molekularbiologie auch für einen Ungeübten zugänglich waren.

Ich war unerfahren, aber forsch. Ich fand eine Methode, um das Sindbis-RNA-Genom als mRNA in vitro zu testen und um das weitere Schicksal des Genoms nach Eintritt in die Wirtszelle zu verfolgen. Das war damals völlig neuartig (1961). Außerdem waren die Methoden technisch nicht ausgereift. Aber die Sache weckte ein dauerhaftes Interesse an der Art und Weise, in der die Genome von RNA-Viren die molekulare Maschinerie der Wirtszelle dominieren, ein Interesse, das mich letztlich zu den Retroviren führte.

Meine Arbeit mit *Elmer* war die reine Freude; ich lernte den Rausch der Forschung, die Praxis der strengen Genauigkeit und die Kunst der Enttäuschung kennen. Aber etwas Grundlegendes kam dabei nicht heraus, und an meinem fünfzigsten Geburtstag fünfundzwanzig Jahre später erinnerte *Elmer* an meine ersten wissenschaftlichen Versuche mit einem Zitat von *T. H. Huxley*: „There is a great practical benefit in making a few failures early in life.“

Nach zwei Jahren klinischen Unterrichts am Massachusetts General Hospital begann ich mein zweites Noviziat, indem ich am Research Associates Program an den National Institutes of Health in Bethesda in Maryland teilnahm, wo *Leon Levintow* mein Mentor wurde. Ich beschäftigte mich mit der Replikation von Polioviren, einem Testfall für die Ansicht, daß sich die Geheimnisse der Wirbeltierzelle an tierischen Viren aufklären lassen. In meiner ersten Veröffentlichung berichtete ich, daß die Replikation von polioviraler RNA ein vielsträngiges Zwischenprodukt hervorbrachte, auch wenn die Beschreibung dieses Zwischenproduktes in den Einzelheiten fehlerhaft war^[3].

Während meines postdoktoralen Trainings wechselte *Levintow* an die University of California, San Francisco. An seiner Stelle kam *Gebhard Koch*, der mich bald in seine Heimat Hamburg in Deutschland lockte. *Gebhard* und ich untersuchten zusammen die Grundlagen der Infektivität von vielsträngigen RNAs^[4]. Ich führte diese Arbeit einige Jahre

[*] Prof. Dr. J. M. Bishop
Department of Microbiology and Immunology,
Department of Biochemistry and Biophysics und
The G. W. Hooper Research Foundation
University of California at San Francisco
San Francisco, CA 94143 (USA)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1990. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck einer deutschen Fassung des Vortrags.

weiter und konnte zeigen, daß die doppelsträngige Form der polioviralen RNA infektiös ist, weil der positive Strang der Duplex in Säugetierzellen exprimiert werden kann, so als wenn die Duplex-RNA innerhalb der Zelle aufgedreht würde^[5]. Dieser Befund erstaunte und verblüffte uns, aber es scheint, daß er ein Hinweis auf eine unerwartete enzymatische Aktivität war, deren Existenz und Funktion erst jetzt deutlich werden^[6].

Retroviren

Nach meinem Jahr in Deutschland beschloß ich, als Fakultätsmitglied zu *Levintow* an die University of California, San Francisco, zu gehen. Diese Entscheidung erwies sich als eine äußerst glückliche. In San Francisco lernte ich *Warren Levinson* kennen, der am Rous-Sarcoma-Virus, dem Archetypus unter den Retroviren, arbeitete. Zu jener Zeit war die Replikation von Retroviren eines der größten Geheimnisse der Tiervirologie. *Levinson*, *Levintow* und ich hofften, das Geheimnis mit vereinten Kräften lüften zu können. Kurz nachdem wir begonnen hatten, fanden *David Baltimore* und *Howard Temin* die reverse Transcriptase, für deren Entdeckung ihnen knapp fünf Jahre später der Nobel-Preis zuerkannt wurde^[7, 8].

Die Entdeckung der reversen Transcriptase war ernüchternd: Ein Geheimnis der Natur war mir (und natürlich auch anderen) entgangen. Aber ich war auch begeistert, da die von der reversen Transcriptase in vitro synthetisierte DNA eine ideale Sonde für virale Nucleinsäuren war, ein Reagens, das uns ungehinderten Zugriff auf den Lebenszyklus von Retroviren ermöglichte. Wir hatten jetzt – um *Arthur Kornberg* zu zitieren^[9] – einen Keil, um die infizierte Zelle zu öffnen, und der Hammer, der diesen Keil treiben sollte, war die molekulare Hybridisierung.

Schon während meiner Arbeit am Poliovirus hatte ich mich für die Hybridisierung begeistert, und mich beeindruckte die außergewöhnliche Empfindlichkeit und Spezifität dieser Technik. Sie war ein Werkzeug wie bestellt, um die retrovirale Replikation zu untersuchen, die mit dem normalen Metabolismus der Wirtszelle abläuft und durch diesen maskiert wird.

Assays improvisierend entdeckten meine Kollegen und ich bald die erste virale RNA in retrovirusinfizierten Zellen^[10]. Wir sollten über Jahre hinweg den Charakter und die Entstehung solcher RNAs untersuchen und die Expression viraler Gene detailliert beschreiben (Abb. 1). Durch diese Arbeit konnte ein frühes Beispiel für das Spleißen von RNA gefunden werden^[11, 12]; sie bereitete den Boden für die viel spätere Entdeckung der Leserahmenverschiebung bei der Translation retroviraler mRNAs^[13]. Aber unsere Arbeiten mit viraler RNA fanden ein noch größeres Echo, da wir den technischen Rahmen ausgebaut hatten, in dem die Entdeckung der retroviralen Transduktion letztlich stattfinden sollte.

Ich nahm das Studium der reversen Transcriptase vielleicht auch deshalb auf, um mein Gefühl des Versagens, dieses Enzym nicht zuerst entdeckt zu haben, zu bezwingen. Anfangs arbeiteten wir in vitro, um die Einzelheiten der Synthese von DNA durch das Enzym zu erforschen^[14]. Als bemerkenswertestes Ergebnis konnten wir zeigen, daß die reverse Transcriptase des Rous-Sarcoma-Virus die zelluläre tRNA für Tryptophan als Primer benutzt, um die Transkription des viralen Genoms zu initiieren (Abb. 2)^[14, 15]. Dieser

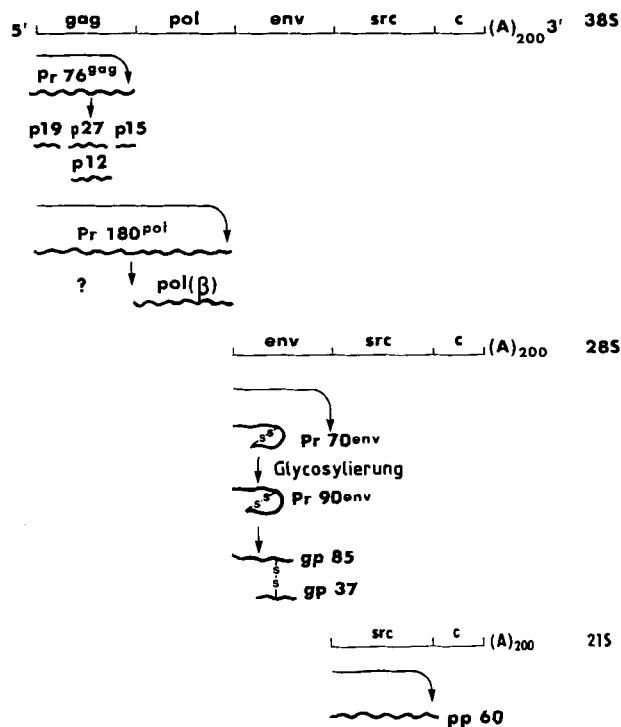


Abb. 1. Expression der Gene des Rous-Sarcoma-Virus. Das Diagramm wurde 1980 angefertigt und zeigt, wie durch Spleißen und Prozessieren von Proteinen die Expression des Rous-Sarcoma-Virus ermöglicht wird. In der Zwischenzeit haben wir gelernt, daß auch Verschiebungen des Leserahmens während der Translation nötig sind, um das gag-pol-Polypeptid zu erzeugen [13]. Individuelle Gene sind nach der konventionellen Nomenklatur entsprechend den Proteinen benannt, die sie codieren: gag, Strukturproteine des Capsids und Nucleocapsids; pol, reverse Transcriptase; env, Glycoproteine der Virushülle; src, Onkogen des Virus. Andere, hier nicht gezeigte virale Funktionen sind die Protease, die die Reifung einiger viraler Proteine bewirkt, und die Integrase, ein Enzym, das die Integration von viraler DNA katalysiert. Beide sind in der hier pol genannten Domäne enthalten.

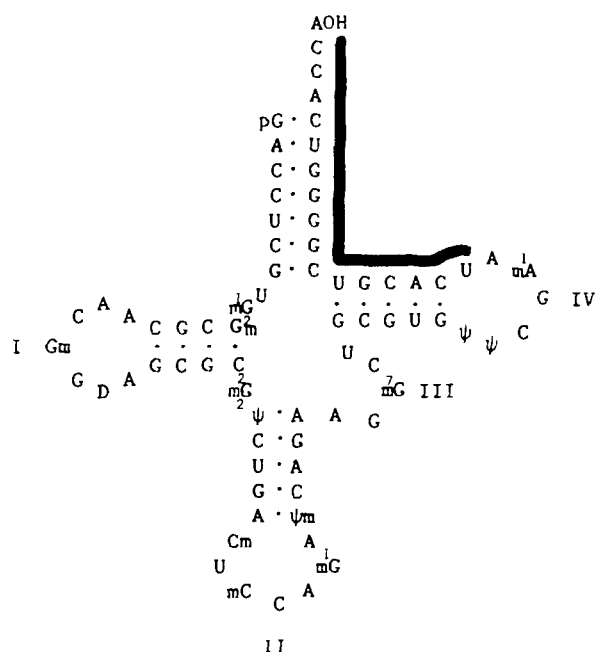


Abb. 2. Der tRNA-Primer für die reverse Transkription im Rous-Sarcoma-Virus. Die Vogel-tRNA für Tryptophan dient als Primer für die reverse Transkription vom Genom des Rous-Sarcoma-Virus. Die Sekundärstruktur der RNA ist hier konventionell dargestellt. Die ersten 16 herausgehobenen Nucleotide am 3'-Ende der tRNA paaren sich mit dem Genom durch Wasserstoffbrückenbindungen.

Befund ließ sich auf andere Retroviren übertragen und gilt jetzt ganz allgemein als Charakteristikum für Retrotransposons^[16].

Was mich aber am meisten interessierte, war der Gang der Dinge in der infizierten Zelle. Konnten wir die provirale DNA finden, die *Howard Temin* zuerst vorgeschwebt hatte und die dann durch die Entdeckung der reversen Transcriptase vorhergesagt wurde? Wo in der Zelle wurde die DNA nach der Infektion synthetisiert? In welcher Form lag sie vor und nach der Integration in die normale DNA vor? *Harold Varmus* kam, um die Fragen zu beantworten^[2], und änderte damit mein Leben und meine Karriere unwiderruflich. Innerhalb eines Jahres wurde sein Name gleichbedeutend mit Expertise auf dem Gebiet der Synthese und Integration von retroviraler DNA. Ich verlor einen „postdoctoral fellow“ und gewann einen ebenbürtigen Kollegen.

Onkogene

Bis zu diesem Zeitpunkt hatten wir uns wenig mit Krebs beschäftigt. Aber genau so wie das Virus von *Peyton Rous* mich vom Poliovirus weglockt hatte, so lockte es uns jetzt auf das Gebiet der neoplastischen Transformation. *Peyton Rous* erhielt den Nobel-Preis zwei Jahre vor meiner ersten Bekanntschaft mit seinem Virus. Durch die Preisverleihung bekam das Geheimnis der Krebsentstehung durch das Rous-Sarcoma-Virus noch mehr Gewicht. Die Lösung dieses Rätsels lag in der Genetik.

Kurz nach meiner Ankunft in San Francisco suchten ein Doktorand und ich nach temperatursensitiven konditionalen Mutanten des Poliovirus und Rous-Sarcoma-Virus, blieben aber völlig erfolglos. Was uns nicht gelang, vermochten andere, und die Untersuchung der viralen Tumorgenese änderte sich^[17–19]. Die Befunde zeigten klar, daß ein Gen im Rous-Sarcoma-Virus für das krebsartige Wachstum infizierter Zellen verantwortlich ist, daß kontinuierliche Aktivität des Gens zur Aufrechterhaltung des Krebswachstums nötig ist und daß das Gen wahrscheinlich durch Lenkung der Synthese eines Proteins wirkt. Das Onkogen *src* war in Sicht.

Die genetische Identifizierung von *src* wurde im selben Jahr publiziert wie die biochemische Entdeckung der reversen Transcriptase. Beide Projekte verzahnten und befruchteten sich täglich in unserem Labor. So wie die von uns eingesetzte molekulare Hybridisierung zur Untersuchung viraler Replikation die Entdeckung von zellulärem *src* vorbereitet hatte, so ermutigte uns unser anschließender Erfolg bei der Isolierung viraler Proteine aus infizierten Zellen^[20], das von *src* codierte Protein zu suchen.

Wir versuchten gerade, Antiseren gegen das *src*-Protein herzustellen, als Erfolgsnachrichten aus Denver eintrafen^[21]. *Erikson* und seine Kollegen konnten beweisen, daß das Onkogen ein Protein mit der Masse von 60 Kilodalton codiert. Aber auch als das *src*-Produkt eine physische Wirklichkeit war, schien seine Funktion geheimnisvoller denn je. Wie konnte dieses einzelne Protein derartige pleiotrope Veränderungen des zellulären Phänotyps, die wir neoplastische Transformation nennen, verursachen?

Die Antwort kam schnell. *src* codiert eine Protein-Kinase^[22, 23], deren Aminosäuresubstrat sich später ganz unerwartet als Tyrosin erwies^[24]. Durch Phosphorylierung zahlreicher zellulärer Proteine konnte das Enzym in kurzer Zeit

äußerst viele Eigenschaften der Zellstruktur und -funktion verändern. Als erstes Beispiel einer Protein-Tyrosinkinase warf es ein Licht auf einen bis dahin unbekannten Regulationsmechanismus, der für die Signalwege einer Zelle sehr wichtig ist^[25].

Die Art, in der diese Antworten gefunden wurden, ist bezeichnend. In Denver hatte man eine inspirierte Vermutung, die auf dem Pleiotropismus von *src* basierte^[22]: Die Proteinphosphorylierung gehört zu den vielseitigsten Auslösern von Veränderungen, die den Biochemikern bekannt sind. In unserem Labor leiteten uns enzymologische Argumente^[23]: Die Phosphorylierung des *src*-Proteins in Zellextrakten hatte Eigenschaften, die eine unimolekulare Reaktion vermuten ließen, so als würde das Protein sich selbst phosphorylieren – was ja auch tatsächlich zutraf^[26]. Und am Salk Institute wurde durch Verwechslung des Puffers zufällig zum ersten Mal Phosphotyrosin von Phosphothreonin getrennt, das einzige Beispiel von produktiver Nachlässigkeit, das, soweit mir bekannt ist, je mit Offenheit und Dankbarkeit in der biochemischen Literatur zugegeben wurde^[25].

Der Nachweis und die anschließende Charakterisierung von *src* erwiesen sich als ein biochemisches Füllhorn. Heute kennen wir mehr als zwanzig retrovirale Onkogene, deren diverse Spezifitäten bei der Tumorentstehung experimentelle Modelle für die meisten menschlichen Krebsarten zur Verfügung stellen (Tabelle 1). Jedes dieser Gene codiert ein Protein, dessen biochemische Wirkungsweise in die Mechanismen des neoplastischen Wachstums Einblick gewährt^[27, 28].

Tabelle 1. Die Onkogene von Retroviren (1989).

Onkogen	Pathogenität	Onkogen	Pathogenität
<i>abl</i>	B-Zell-Tumoren und Fibrosarkome	<i>kit</i>	Sarkome
<i>akt</i>	Thymome	<i>mlf/raf</i>	Sarkome; wirkt verstärkend
<i>cbl</i>	B-Zell- und Myeloid-Tumoren	<i>mos</i>	Sarkome
<i>crk</i>	Sarkome	<i>myb</i>	Myeloblastose
<i>erb-A</i>	wirkt verstärkend	<i>myc</i>	Carcinome; Myelocytomatose; Sarkome
<i>erb-B</i>	Erythroleukämie und Fibrosarkome	<i>ras</i>	Sarkome; Erythroleukämie
<i>ets</i>	wirkt verstärkend	<i>rel</i>	B-Zell-Tumoren
<i>fes/fps</i>	Sarkome	<i>ros</i>	Sarkome
<i>fgr</i>	Sarkome	<i>sea</i>	Sarkome; Leukämien
<i>fms</i>	Sarkome	<i>sis</i>	Sarkome
<i>fos</i>	Osteosarkome	<i>ski</i>	Carcinome
<i>jun</i>	Sarkome	<i>src</i>	Sarkome
		<i>yes</i>	Sarkome

Die Produkte von Onkogenen finden sich an vielen Stellen der Zelle einschließlich des Kerns, des Cytoplasmas, der Plasmamembran und sogar außerhalb der Zelle^[27, 28]. Für ihre Wirkung sind bis jetzt drei Wege bekannt: 1. über die Phosphorylierung von Proteinen an Serin, Threonin oder Tyrosin – die unmittelbare Rolle des Onkogenproduktes kann die Induzierung der Phosphorylierung sein (wie im Fall der Wachstumsfaktoren) oder die Katalyse selbst (wie bei den Rezeptoren der Wachstumsfaktoren)^[25]; 2. über die Signalübertragung durch GTP-bindende Proteine, z. B. die Produkte der *ras*-Gene, deren genaue Bedeutung für die Signalübertragung noch ungeklärt ist^[29]; und 3. über die Kontrolle der Transcription von DNA^[30].

Eine spätere Erweiterung dieser Liste dürfte wahrscheinlich sein, da die Funktionen vieler Onkogene noch aufgeklärt

werden müssen. Möglicherweise bleibt diese Liste aber so, wie sie ist, da sie die Bedeutung des Pleiotropismus verdeutlicht: Die Natur hat vielleicht nur eine begrenzte Zahl von Möglichkeiten, um die vielen Veränderungen, die den neoplastischen Phänotyp hervorbringen, zu verwirklichen.

Retrovirale Transduktion

Zuerst schien es, daß das Neue an retroviralen Onkogenen nur auf virusinduzierte Krebsarten bei Tieren zutraf, daß die Onkogene von Retroviren also nur ein Ausrutscher der Evolution waren und daher wenig Bedeutung für den Menschen hatten. Die Entdeckung von zellulärem *src* und die Schlußfolgerung, daß es das Onkogen des Rous-Sarcoma-Virus hervorbringt, gab Anlaß zur Hoffnung, diese enge Sicht sei falsch^[31]. Wenn Zellen Gene enthalten, die durch Transduktion in Retroviren zu Onkogenen werden, so können vielleicht dieselben Gene in der Zelle zu Onkogenen werden, ohne je mit einem Virus zusammenzutreffen. Durch zufällige molekulare Piraterie hätten Retroviren so die genetische Tastatur ans Licht gebracht, die von zahlreichen Verursachern des Krebses betätigt werden kann – ein gemeinsamer letzter Schritt zum neoplastischen Phänotyp (Abb. 3).

Diese Hoffnung hatte Gegner^[32]. Sogar die Transduktion selbst wurde angezweifelt. Aber für uns in San Francisco war die Transduktion eine unausweichliche Wahrheit. Das zelluläre Homologe von *src* war äonenlang bei der Evolution konserviert worden, während die anderen Gene des Rous-Sarcoma-Virus nur in Hühnern und wenigen nahen Verwandten zu finden waren^[2]. Unsere Schlußfolgerung war, daß die beiden Sorten Gene, einerseits das Onkogen und andererseits die Gene für die virale Replikation, unterschiedliche Abstammung hatten.

Wir diskutierten später noch weit differenziertere Modelle, die alle auf dieselbe Schlußfolgerung wiesen: Der Vorläufer von *src* war ein konserviertes (und daher vitales) zellulä-

res Gen, das durch Rekombination in das Rous-Sarcoma-Virus gelangte^[2]. Die später durch Klonierung gewonnenen Vorstellungen von zellulärem und viralem *src* waren eine zusätzliche Stütze unserer Argumentation^[33], für mich aber war keine Stütze mehr erforderlich.

Während meiner Argumentation für die zellulären Ursprünge von *src* machte ich meine erste Bekanntschaft mit der heuristischen Kraft der Evolution. „Nothing in biology makes sense except in the light of evolution“, lautet ein bekannter Aphorismus von Dobzhansky^[34]. Dieser Aphorismus enthält eine Wahrheit, die in den Vereinigten Staaten mißachtet wurde, wo Glaubenseiferer immer noch versuchen, die Evolutionslehre aus den Schulen zu verbannen, und unzureichend ausgebildete Menschen diese Lehre mit der betrügerischen „creation science“ angreifen.

Die Entstehung retroviraler Onkogene war von einigen Beobachtern postuliert worden. Ich muß gestehen, daß ich von solchen Spekulationen zu Beginn unserer Arbeit mit dem zellulären *src* nichts wußte. Ich wollte die Virogen-Onkogen-Hypothese von Huebner und Todaro^[35] testen und interessierte mich nicht für die Ursprünge von Onkogenen. Aber Howard Temin hatte eine glückliche Eingebung mit seinem Vorschlag, daß alle Retroviren aus einem Zusammenschluß unterschiedlicher genetischer Elemente der Zelle entstanden seien und daß als Zwischenprodukte von ihm so benannte Proto-Viren gebildet würden^[36]. Diese Eingebung war interessant für die Taxonomie, nicht aber für die Experimente.

Als die Transduktion durch Retroviren allgemein diskutiert wurde, mußte ein Terminus gefunden werden, um die zellulären Vorläufer von *src* und anderen retroviralen Onkogenen zu beschreiben. Zuerst wurde der Begriff „zelluläres Onkogen“ allgemein gebräuchlich. Obwohl ich ein nominelles Mitglied der verantwortlichen Nomenklaturkommission war, gefiel mir dieser Begriff nicht wegen seiner ungerechtfertigten Implikation, die nativen zellulären Gene hätten intrinsisches tumorauslösendes Potential und müßten nicht

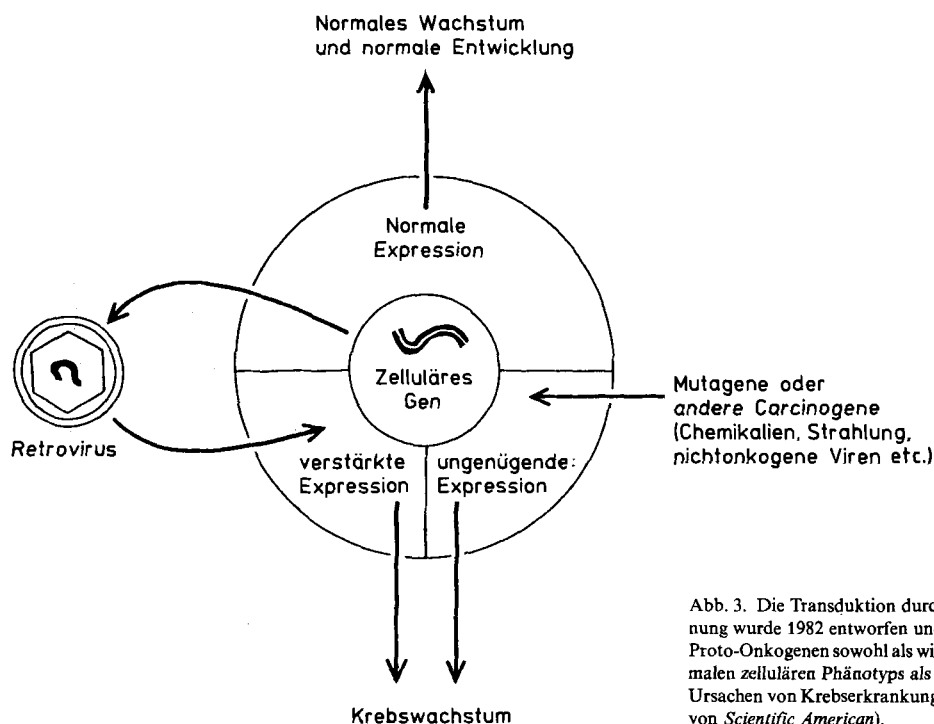


Abb. 3. Die Transduktion durch Retroviren enthüllt Krebsgene. Diese Zeichnung wurde 1982 entworfen und zeigt die jetzt übliche Betrachtungsweise von Proto-Onkogenen sowohl als wichtige Elemente zur Aufrechterhaltung des normalen zellulären Phänotyps als auch als potentielle Substrate für verschiedene Ursachen von Krebserkrankungen (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Scientific American).

verändert werden, um Ärger zu machen. In spielerischer Huldigung für *Howard Temin* begann ich, den Begriff „Proto-sarc“ zu benutzen^[37]. Der Terminus „Proto-Onkogen“ folgte bald darauf.

In der Zwischenzeit ist Proto-Onkogen allgemein als umgangssprachliches Gegengewicht zu Onkogen gebräuchlich geworden. Der Begriff brachte uns aber auch in Verlegenheit, da mit ihm genau genommen der Prototyp und nicht der Vorläufer assoziiert wird, er also nicht weit entfernt von der falschen Assoziation mit zellulärem Onkogen ist. Aber die Absicht der taxonomischen Erfindung war klar: Zahlreiche Forscher (uns eingeschlossen) haben im vergangenen Jahrzehnt die genetischen Schäden untersucht, die ein harmloses Proto-Onkogen in ein pathogenes Onkogen umwandeln können^[38].

Das Manuskript, in dem wir unsere Entdeckung des zellulären *src* verkündeten, schloß mit der Spekulation, das Gen sei möglicherweise an der „normalen Regulation des Zellwachstums und der Entwicklung oder an der Transformation des Zellverhaltens durch physikalische, chemische oder virale Agentien“ beteiligt^[39]. Diese Worte waren nichts als Wagemut, da wir keinen Beweis dafür hatten, daß das zelluläre *src* tatsächlich ein ausgewachsenes Gen war. In den folgenden beiden Jahren konnten wir jedoch zeigen, daß das zelluläre *src* in normalen Zellen transkribiert wird^[40, 41], und identifizierten das vom Gen codierte Protein^[42, 43].

Die Erweiterung des Repertoires

Als unser Vertrauen in die Existenz des zellulären *src* wuchs, tauchte eine neue Herausforderung auf. Konnten wir das Prinzip der Transduktion verallgemeinern? Stammt die Onkogene anderer Retroviren auch von zellulären Genen ab? Um die Allgemeingültigkeit der Transduktion zu erforschen, wendeten wir uns zuerst einem Retrovirus namens MC29^[44] zu, weil es ein Modell für die Induktion von Carcinomen bot, die häufigste aller menschlichen Krebsarten.

Bei der Suche nach einem Onkogen in MC29 nahm die Ungeduld der Molekularbiologen überhand, und die strengen Regeln der formalen Genetik wurden beiseite geschoben. Einige Forscher (uns eingeschlossen) setzten die molekulare Hybridisierung ein, um im Genom von MC29 einzigartige Nucleotidsequenzen zu finden^[45, 46], andere benutzten chemische Methoden, um die gleichen Sequenzen zu identifizieren und deren Position im viralen Genom zu kartieren^[47]. Beide Strategien nahmen sich Freiheiten heraus, die wir uns mit *src* nicht erlaubt hatten. Da eine Deletionsmutante fehlte, die das Onkogen definieren würde, nahmen wir und andere an, daß die Genome von MC29 und seinem notwendigen Helfervirus verwandt waren und sich nur durch die An- oder Abwesenheit des Onkogens unterschieden (Abb. 4).

Die gleiche Annahme tauchte schon früher auf, als man versuchte, das Onkogen eines murinen Sarcoma-Virus zu definieren; dies führte in einen molekularen Morast^[48]. Durch *src* wußten wir jetzt genauer, was wir suchten. Schon bald verfügten wir über eine molekulare Sonde für Nucleotidsequenzen von MC29 und anderen Retroviren mit ähnlichen tumor erzeugenden Eigenschaften, die in den verwandten Helferviren nicht vorkamen^[45].

Man nahm an, daß der neu gefundene Locus das Onkogen von MC29 war und nannte ihn schließlich *myc* in Anlehnung

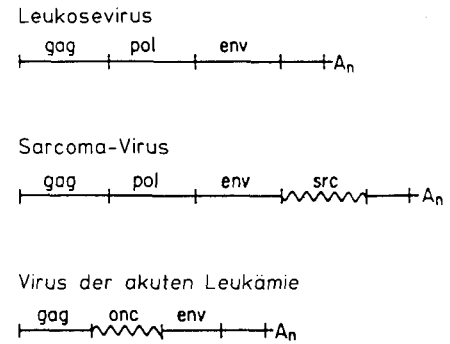


Abb. 4. Die Genome des Rous-Sarcoma-Virus und verwandter Vogelviren. Die Genome des Rous-Sarcoma-Virus, der Vogel-Leukoseviren und der Viren der akuten Vogelleukämie scheinen einen gemeinsamen Ursprung zu haben und sind somit – abgesehen von den Onkogenen – congenetisch; sie werden durch Transduktion aus Wirtzellen in die Genome inseriert. Die Leukoseviren haben keine Onkogene und induzieren die Malignität durch Insertionsmutagenese [2, 38]. Die viralen Gene sind wie in Abb. 1 bezeichnet; zusätzlich wird *onc* als Oberbegriff für retrovirale Onkogene verwendet.

an die Leukämieform (Myelocytomatose), von der das Virus seinen Namen erhalten hatte. Während der nächsten paar Jahre konnte die Authentizität von *myc* durch molekulare Klonierung^[49], Nucleotidsequenzierung^[50] und Gentransfer^[51] bestätigt werden. Bis heute wurde das Gen nicht durch die Methoden der klassischen Genetik definiert, und jetzt besteht dafür auch kein Bedarf mehr. Die neue Biologie ist da.

Wir lernten viel durch *src*. Wir und andere konnten argumentieren, daß die molekularen Sonden für das Onkogen legitim waren, da sie auch Nucleotidsequenzen in der DNA aus normalen Vertebraten aufspürten^[46, 52], Sequenzen, die in normalen Zellen in RNA transkribiert wurden^[52, 23] und die sich in den einzelnen Spezies etwa nach dem phylogenetischen Abstand unterschieden^[46, 52, 53]. Kein anderer Teil des MC29-Genoms zeigte diese Eigenschaften. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für die retroviralen, vogelspezifischen Onkogene *erb* (in Wirklichkeit zwei Onkogene) und *myb*^[46] gefunden. Das zelluläre *src* war also keine exotische Besonderheit, sondern ein Archetypus.

In den darauffolgenden Jahren ermöglichte *myc* zahlreiche fruchtbringende Entdeckungen, z. B. die Aktivierung von zellulären Genen durch Insertionsmutagenese^[54], die Beteiligung von Proto-Onkogenen an chromosomalen Translokationen^[55, 56] und die Amplifikation von Proto-Onkogenen bei Tumoren des Menschen^[57]. Diese Entdeckungen hatten außergewöhnliche logische Kraft, da sie ein Gen betrafen, dessen tumorinduzierendes Potential schon aus den Untersuchungen von Retroviren bekannt war.

Bald nachdem die Bedeutung der Transduktion klar war, wurden andere Wege zu Proto-Onkogenen aufgeklärt, einige davon zufällig, andere gezielt^[58]: Die Fähigkeit von Retroviren, zelluläre Gene zu verändern und an deren Stelle innerhalb der Zelle Onkogene zu bilden; das Auffinden chromosomaler Anomalien in Krebszellen, z. B. Translokation und Amplifikation; die Anwendung des Gentransfers, um mutierte Proto-Onkogene durch ihre biologische Aktivität zu entdecken und das Aufspüren phylogenetischer Verwandtschaft. Die Definition von Proto-Onkogenen ist heute weiter gefaßt und subsumiert jedes Gen, das in ein Onkogen umgewandelt werden kann – durch die Kräfte der Natur innerhalb der Zelle oder durch die Hand des Experimentators im Reagenzglas.

Die normalen Funktionen von Proto-Onkogenen

Man kennt heute sechzig oder mehr Proto-Onkogene. Bei den meisten handelt es sich um Gene, die durch andere Methoden nicht zugänglich waren. Welche Funktion haben diese Gene normalerweise? Warum wurden sie über Millionen von Jahren während der Evolution erhalten? Warum verfügen sie über das Potential, die Zelle auf das Schwerste zu verletzen?

Unsere Hypothesen beruhten auf den Lektionen der Transduktion. Die Eigenschaften von retroviralen Onkogenen müssen die Funktion von Proto-Onkogenen widerspiegeln. Drei Eigenschaften schienen besonders interessant: Die Stimulation der zellulären Proliferation; die Spezifität der Tumorentstehung, so als wäre jedes Gen nur in bestimmten Zellen wirksam, und die Fähigkeit vieler Onkogene, die zelluläre Differenzierung zu unterbrechen oder manchmal sogar umzukehren^[59]. Wie der Vater, so der Sohn: Es schien möglich, daß die Wirkungen von viralen Onkogenen nur Karikaturen dessen sind, was Proto-Onkogene normalerweise bewirken. Retroviren hatten uns vielleicht nicht nur Prüfsteine der Tumorentstehung enthüllt, sondern auch Hinweise auf das Regulationszentrum für den normalen Zellzyklus und die Differenzierung der Zellfunktion gegeben.

Wir wollten diese Gedanken an einem lebenden Organismus testen und entschieden uns für die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Warum die Fruchtfliege? Erstens, weil alle Gene dieses Lebewesens für uns zugänglich sind. Zweitens, weil wir über eine reichhaltige Auswahl von normalen und mutierten Genen der Fruchtfliege verfügen, die das Produkt von über einem halben Jahrhundert Arbeit sind. Drittens, weil die Fruchtfliege bisher noch der einzige Metazoe ist, bei dem wir die Gene relativ leicht manipulieren können, wenn auch eine Labormaus und ein Bodenvurm hierin demnächst mit der Fruchtfliege konkurrieren können. Viertens, weil Fruchtfliege und *Homo sapiens* grundsätzlich nicht so verschieden sind. Und fünftens, weil die Fruchtfliege eine Reihe von Proto-Onkogenen enthält, die in Säugetieren ihre Gegenstücke haben^[60].

Von den Proto-Onkogenen in *Drosophila* lernten wir, daß der Wagemut unserer ersten Publikation über das zelluläre *src* teilweise gerechtfertigt war. Für die Gegenstücke von

sechs Proto-Onkogenen in der Fruchtfliege konnten mutierte Allele identifiziert werden (Tabelle 2). In zwei Fällen, den Proto-Onkogenen *abl* und *myb*, war die Suche nach Mutationen gezielt; bei den restlichen Fällen stellte sich später heraus, daß Mutationen, die zuerst durch ihren Phänotyp erkannt worden waren, die Gegenstücke von Proto-Onkogenen in Säugetieren waren. Alle diese Mutationen verursachten grundlegende Entwicklungsstörungen. Unsere Arbeit zeigte, daß die Aktivität des Proto-Onkogens *myb* während zweier bestimmter Entwicklungsphasen, der Embryogenese und der Verpuppung, benötigt wurde (unveröffentlichte Befunde von A. Katzen und J. M. B.). Genauer gesagt setzt das Fehlen von *myb* anscheinend die Zahl der Zellteilungen herab, die für die normale Entwicklung erforderlich ist.

Tabelle 2. Mutierte Allele von Proto-Onkogenen in *Drosophila melanogaster*.

Proto-Onkogen	<i>Drosophila</i> -Gegenstück	Biochemische Funktion	Mutanten-Phänotyp
<i>abl</i>	<i>abl</i>	Tyr-Kinase	Embryonal letal/Defekte in der späten Entwicklungsphase
<i>int-1</i>	<i>flügellos</i>	? Wachstumsfaktor	Segment-Polarität
<i>raf</i>	<i>pole hole</i>	Ser/Thr-Kinase	Defekte Zellproliferation
<i>rel</i>	<i>dorsal</i>	?	Dorsal-Ventral-Polarität
<i>erb-B1</i>	<i>flb/top</i>	Tyr-Kinase	Embryonal letal/Dorsoventrale Musterung
<i>myb</i>	<i>myb</i>	Transkriptionsfaktor	Embryonal und bei der Verpuppung letal

Die Rolle von Proto-Onkogenen für die Entwicklung beruht auf den komplizierten Schaltkreisen, die das Verhalten von Säugetierzellen bestimmen (Abb. 5). Wichtige Kreuzungspunkte sind dabei Polypeptidhormone, die auf die Zelloberfläche wirken, Rezeptoren für diese Hormone, Proteine, die Signale dieser Rezeptoren auf tiefergelegene Zellstrukturen übertragen und Kernfunktionen, die die genetische Antwort auf sensorische Signale modulieren (typischerweise durch Regulation der Transcription). Diese Kreuzungspunkte wurden mit unterschiedlichen Strategien untersucht; eine der fruchtbarsten war das Studium der Proto-Onkogene. Immer wieder konzentrierten sich die Untersuchungen auf dieselben Kreuzungspunkte. Wir dürften den größten

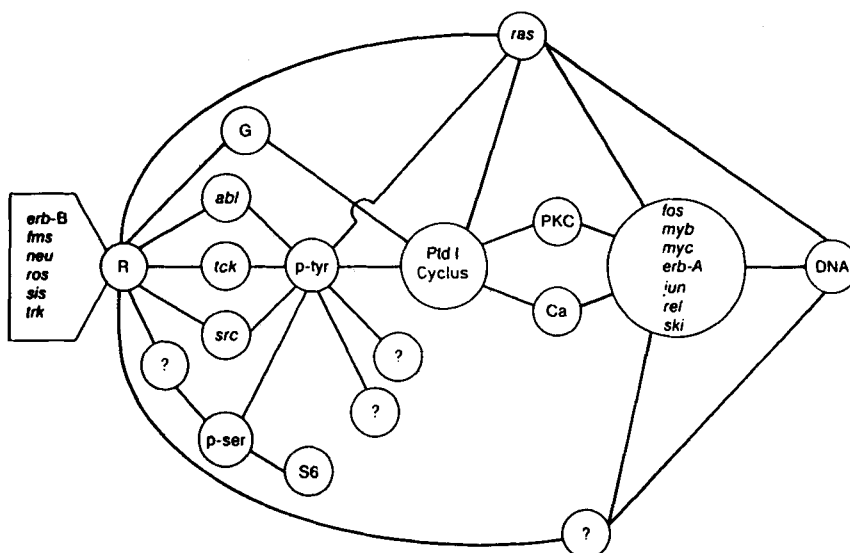


Abb. 5. Die biochemischen Schaltkreise, die den zellulären Phänotyp bestimmen. Das Diagramm zeigt, wie einige von Proto-Onkogenen codierte Funktionen in die Schaltkreise passen, die den Phänotyp von Wirbeltierzellen regulieren. Das Schema ist teilweise hypothetisch und soll nicht umfassend sein. Die von Proto-Onkogenen codierten Funktionen wurden nach der konventionellen Terminologie für die Gene selbst bezeichnet. Andere Abkürzungen sind: G, GTP-bindendes Protein, das die Signale von Zelloberflächenrezeptoren überträgt; R, generischer Rezeptor; p-ser, Phosphorylierung von Serin in Proteinen; p-tyr, Phosphorylierung von Tyrosin in Proteinen; PtdI, Phosphatidylinositol; S6, ein ribosomales Protein, das als Folge verschiedener mitogener Signale phosphoryliert wird; PKC, Protein-Kinase C (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Science).

Teil der Schaltkreise kennen. Die Zelle ist nicht unendlich komplex; die Zelle kann verstanden werden.

Die Keime der Krebserkrankung

Was aber haben die bisherigen Ausführungen mit Krebs zu tun? Sind Proto-Onkogene die Keime dieser Krankheit in allen unseren Zellen? Sind sie eine gemeinsame Tastatur für die vielen Spieler bei der Tumorentstehung? Als Arzt fand ich diese Fragen attraktiv. Als Wissenschaftler erschreckten sie mich jedoch. Die Erforschung der Krebszelle ähnelt der Archäologie: Wir müssen die Vergangenheit aus den in der Gegenwart vorliegenden Resten erschließen, und diese Reste sind oft geheimnisvoll.

Aber die ersten Überreste der Proto-Onkogene von menschlichen Krebszellen erzählten lebhaft von ihrer Geschichte. Molekulare Analysen zeigten, daß chromosomale Translokationen in Tumoren von Menschen und Mäusen oft solche Proto-Onkogene betreffen, die bereits aus den Untersuchungen von Retroviren bekannt sind; dies gilt besonders für *myc*^[55, 61]. Durch diese Ergebnisse ermutigt, begannen meine Kollegen und ich mit einer verspäteten Ausgrabung der genetischen Scherben der Tumorentstehung. Aber wir wählten ein bisher vernachlässigtes Ausgrabungsterrain: amplifizierte DNA.

Die fokale Amplifikation chromosomaler Domänen ist ein planmäßiges und nützliches Ereignis während des Lebenszyklus verschiedener Organismen^[62]. Bei Säugetieren jedoch ist die Genamplifikation nicht vorgesehen und führt zu karyotypischen Anomalitäten, die als „double-minute“-Chromosomen und homogen gefärbte Regionen bekannt sind. Als meine Kollegen und ich die Ausgrabungen begannen, war die Genamplifikation in Krebszellen hauptsächlich als Folge der Selektion durch chemotherapeutische Agentien bekannt. Aber in der Literatur fanden sich auch gelegentlich Beispiele für „double-minute“-Chromosomen und homogen gefärbte Regionen in unbehandelten Krebszellen. Als wir und andere eine Auswahl davon untersuchten, konnte eine Beteiligung von vorher identifizierten Proto-Onkogenen nachgewiesen werden (wiederum überwog allerdings *myc*)^[57]. Bald darauf war klar, daß Genamplifikation relativ häufig in unbehandelten Krebszellen vorkommt und daß Proto-Onkogene davon betroffen sind.

Wir beschlossen eine systematische Untersuchung und entschieden uns für menschliche Neuroblastome, in denen Genamplifikationen ungewöhnlich häufig vorkommen. Wir prüften, ob die amplifizierte DNA in Neuroblastomzellen eines der bekannten Proto-Onkogene enthielt. Sobald wir zu *myc* kamen, wurden wir unerwartet fündig: Wir entdeckten ein mit *myc* verwandtes Gen, das zum ersten Mal in einer parallelen Arbeit über Neuroblastome von uns und anderen gefunden worden war und das später *N-myc* genannt wurde^[63–65]. Es wurde klar, daß *N-myc* ein authentisches Proto-Onkogen und mit *myc* nahe verwandt ist; es entwickelte sich anscheinend, um eine andere Aufgabe im gesunden Organismus zu erfüllen^[66–68].

Im Verlauf der Untersuchungen von Neuroblastomen wurde eine fruchtbare Korrelation deutlich. Wir fanden die Amplifikation von *N-myc* nur in den aggressiveren Tumorvarianten, die etwa ein Viertel aller untersuchten Proben aus-

machten^[69, 70]. In einigen Tumoren wurde *N-myc* nur in Neuroblasten gehäuft exprimiert, den am wenigsten differenzierten (und wahrscheinlich bösartigsten) Zellen des Tumors^[64]. Diese Korrelation implizierte zweierlei: Erstens konnte die Amplifikation von *N-myc* ein Schritt bei der Tumorentwicklung sein, d. h. eines von vielen Ereignissen, das die Bösartigkeit von Neuroblastomen verstärkte; zweitens besaßen wir nun ein prognostisches Werkzeug, mit dem die konventionelle Klassifizierung der Krankheit ergänzt werden konnte.

Die Zeit ging gnädig mit diesen Hoffnungen um. Im *New England Journal of Medicine* war zu lesen, daß die Amplifizierung von *N-myc* in Neuroblastomen von größerem prognostischem Wert ist als das klinische Stadium der Krankheit^[71]. Dreißig Jahre nachdem ich vom Krankenbett desertiert war, fand ich, daß meine Forschungen klinische Relevanz hatten.

Die Ausgrabung, die *N-myc* zutage förderte, war in Konzept und Ausführung eine trockene Angelegenheit. Sie bescherte uns jedoch auf einen Schlag und ohne Mithilfe eines Retrovirus ein bedeutendes Proto-Onkogen, deutete auf die wichtige Rolle der Genamplifikation bei der Tumorgenese, kündigte die molekulare Analyse des Tumorwachstums an und ließ erstmals erkennen, daß das neugewonnene Wissen über Onkogene sich später in der Klinik als nützlich erweisen würde.

Diese Themen haben seitdem größere Resonanz gefunden. Erstens kennen wir eine Reihe maligner Tumoren des Menschen, in denen Schäden an dem einen oder anderen Proto-Onkogen ziemlich regelmäßig gefunden wurden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Proto-Onkogene und Tumoren des Menschen.

Proto-Onkogene	Neoplasma	Läsion
<i>abl</i>	Chronische myelogene Leukämie	Translokation
<i>erb-B1</i>	Squamosa-Zell-Carcinom Glioblastom	Amplifikation
<i>erb-B2</i> (neu)	Adenocarcinome von Brust und Ovarien	Amplifikation
<i>myc</i>	<i>Burkitts</i> Lymphom Kleinzelliges Lungencarcinom Mammacarcinom Cervixcarcinom	Translokation Amplifikation
<i>L-myc</i>	Kleinzelliges Lungencarcinom	Amplifikation
<i>N-myc</i>	Neuroblastom Kleinzelliges Lungencarcinom	Amplifikation
<i>K-ras</i>	Colon-, Lungen- und Pankreascarcinom	Punktmutation
<i>N-ras</i>	Akute myelogene und akute lymphoblastische Leukämie Schilddrüsenkarzinom	Punktmutation
<i>H-ras</i>	Carcinome des Urogenitaltraktes und der Schilddrüse	Punktmutation

Diese Schäden bestehen unter anderem aus Translokationen, Amplifikationen und Punktmutationen, die alle starken Einfluß auf die Genfunktion haben. Die Liste der Malignitäten mit derartigen Läsionen ist beeindruckend wegen der Vielfalt der betroffenen Tumoren – einige können zu den schlimmsten Plagen der Menschheit gezählt werden –, und weil die Liste nur einige Jahre nach den Experimenten mit unvollkommenen Werkzeugen zusammengestellt wurde; zweifellos ist das auch erst der Anfang. Noch zu entdecken sind die rezessiven Läsionen bei Krebserkrankungen des Menschen, deren Natur, Häufigkeit und fraglose Bedeutung erst jetzt deutlich werden^[72].

Zweitens können mittlerweile Kataloge von genetischen Schäden bei den einzelnen Tumorarten zusammengestellt werden, die uns zeigen, wie die Fehlfunktion einiger unterschiedlicher Gene zusammen erst den bösartigen Phänotyp verursachen^[58]; z. B. enthalten Colonicarcinome nicht weniger als fünf verschiedene Läsionen, einige davon genetisch dominant, andere rezessiv. Mammacarcinome enthalten mindestens fünf Läsionen, Lungencarcinome mindestens vier und Neuroblastome mindestens drei. Die Identifizierung von Läsionen liefert uns auch Informationen für die Prognose und vielleicht auch für die Therapie. Einige Beispiele dafür sind Neuroblastome^[69–71], Mammacarcinome^[73, 74], Ovarcarcinome^[74] und Präleukämien^[75–77].

Für diejenigen unter uns, die sich vor mehr als dreißig Jahren an der medizinischen Fakultät mit Krebserkrankungen befaßten, dann Jahrzehnte später wieder zu dieser Krankheit zurückkehrten und praktisch keines ihrer Geheimnisse gelüftet fanden, ist das gegenwärtige Bild der Krebszelle aufregend und eine einzigartige Rechtfertigung der Grundlagenforschung. Dieses Bild verdanken wir der molekularen Genetik und ihrem Instrumentarium. Die Entdeckung fing mit den Hydroxylapatitsäulen an, aus denen erstmals die molekularen Sonden für *src* flossen, mit *src* selbst, dessen Mitwirkung bei der Entstehung von Krebs des Menschen immer noch nicht überzeugend bewiesen werden konnte, und mit den Hühnern, in denen *Peyton Rous* zuerst seinen Tumor fand. Aus diesen bescheidenen Anfängen ist ein großer Baum der Erkenntnis gewachsen. Und eine große Wahrheit ließ sich wiederum erkennen: Wir können die Nützlichkeit der Forschung nicht vorhersagen, wir können nur verlangen, daß sie integer ist.

Zukünftige Therapien

Und was ist mit der Behandlung? Werden wir neue Medikamente gegen Krebs durch unsere Untersuchung der Onkogene erhalten? Es ist recht unwahrscheinlich, daß wir in näherer Zukunft geschädigte Proto-Onkogene reparieren oder ersetzen können, besonders bei Menschen, die schon zahllose Tumorzellen in sich tragen. Man spricht davon, funktionale Kopien von rezessiven Onkogenen in solchen Tumoren wiederherzustellen, in denen sie defekt sind^[78]. Aber die Verwirklichung dieses Ziels im Menschen scheint noch Jahre entfernt zu sein.

Betrachten wir aber die Proteinprodukte der Gene, so haben wir Anlaß zu größerer Hoffnung. Mit genügend Informationen über die Wirkungsweise dieser Proteine können Pharmazeuten oder Immuntherapeuten vielleicht Wege finden, die eine Auswirkung verhindern oder sogar die Spezifität des genetischen Schadens ausnutzen und somit den Effekt der Onkogene umkehren. Wir sind diesem Ziel noch nicht nahe, hegen aber berechnete Hoffnungen.

Ich möchte nicht naiv erscheinen. Es ist unwahrscheinlich, daß es ein Allheilmittel gegen ein Onkogenprodukt geben wird. Wir haben es mit einer großen Anzahl von Onkogenen zu tun, deren Produkte in allen Bereichen der Zelle vorkommen und deren Wirkungsweisen chemisch und enzymologisch sehr vielfältig sind; wir müssen darauf vorbereitet sein, einem sich entwickelnden genetischen Schaden innerhalb der Krebszelle gegenüberzutreten, durch den nacheinander eine Vielzahl von Onkogenen zur Wirkung kommen kann. Die

Suche nach genetischen Schäden in Krebszellen und die Erklärung, wie diese Schäden die biochemischen Funktionen von Genen beeinflussen, ist dennoch unsere größte Hoffnung, den Krebs zu verstehen und zu besiegen.

Schlußfolgerung

Zu Beginn dieses Jahrhunderts beschrieb der österreichische Schriftsteller und Ingenieur *Robert Musil* den wissenschaftlichen Fortschritt und erahnte die moderne Epistemologie, die den Gang der gegenwärtigen Krebsforschung beispielhaft beschreibt: „... aber in der Wissenschaft kommt es alle paar Jahre vor, daß etwas, das bis dahin als Fehler galt, plötzlich alle Anschauungen umkehrt oder daß ein unscheinbarer und verachteter Gedanke zum Herrscher über ein neues Gedankenreich wird ...“^[79]. *Harold Varmus*, ich und unsere zahlreichen Kollegen hatten das Glück dabeizusein, als eine verachtete Idee über ein neues Reich zu regieren begann. Der Vorstellung, daß genetische Veränderungen bedeutsam für die Krebsentstehung sind, wurde viele Jahre hindurch Widerstand entgegengebracht. Doch jetzt hat diese Vorstellung sich durchgesetzt. Ich habe dabei gelernt, daß es nicht nur einen Weg zur Kreativität gibt: Wir werden nicht durch die notwendige strenge Disziplin eingeschränkt, sondern durch die Grenzen unserer Vorstellungskraft und unseres intellektuellen Mutes. Mit den Worten eines amerikanischen Weisen gesagt: „Dare to be wrong, or you may never be right“^[80].

Entdeckungen haben zwei Formen. Die erste ist banal, aber legitim: Wir ertasten unseren Weg zur Wirklichkeit und erkennen sie als das, was sie ist. Die zweite ist legitim, aber auch sublim: Wir stellen uns die Wirklichkeit vor, wie sie sein sollte, und finden dann Beweise für unsere Vorstellungen. Ich hatte das Glück, die erste Form der Entdeckung kennenzulernen und bin dafür sehr dankbar. Gelegenheiten, die zweite Form zu erfahren, habe ich verpaßt und dadurch Rückschläge erlitten. Wiedergutmachung liegt in neuen Ideen.

Die wahren Wahrheiten sind die, welche man erfinden kann^[81]

Dank

Ich werde mein Leben lang in der Schuld von *Harold Varmus* sein, mit dem ich die meisten hier beschriebenen Erlebnisse teilte. Das Ganze war wohl mehr als die Summe der beiden Teile, wie mir scheint. Zahlreiche Studenten und „postdoctoral fellows“ hatten Anteil an der Entdeckung und der Erforschung von Proto-Onkogenen. Ohne ihre engagierte und talentierte Arbeit hätte ich keine Geschichte zu erzählen. Da ich nicht alle erwähnen konnte, erwähnte ich keinen. Viele ihrer Beiträge sind im Literaturverzeichnis dokumentiert. Unvergessen ist *Richard Parker* wegen seiner besonderen Bedeutung. Ich bin auch den Kollegen der Scientific Community dankbar, die mir in den entscheidenden Zeiten meiner Laufbahn geholfen haben, einschließlich *David Baltimore*, *Howard Berg*, *Peter Duesberg*, *Howard Goodman*, *Robert Huebner*, *Malcolm Martin*, *John Menninger*, *Aaron Shatkin*, *Howard Temin* und *Peter Vogt*. Ich danke meinen vielen Kollegen an der University of California, San Francisco, deren Freundschaft und Unterstützung unerlässlich

waren, besonders Bruce Alberts, Mitzi Best, Herbert Boyer, Lois Fanshier, Julius Krevans, Jean Jackson, Marc Kirschner, Tom Kornberg, Suzanne Ortiz, Nancy Quintrell, Rudi Schmid, Lois Serxner, Holly Smith und Karen Smith. Ich danke meiner Frau und meiner Familie für das unbezahlbare Geschenk ihrer Geduld. Meine Arbeit wurde von der National Division und der California Division of the American Cancer Society und von den National Institutes of Health unterstützt. Die Unterstützung der biomedizinischen Forschung in den Vereinigten Staaten ist ein in der Geschichte beispielloser öffentlicher Altruismus. Ich widme dieses Manuskript den zahllosen Personen, die diese Unterstützung durch freiwillige Beiträge oder durch Zahlung der Steuern ermöglichen.

Eingegangen am 26. Januar 1990 [A 771]
Übersetzt von Dr. Christiane Koszka, Berlin

- [1] R. Dulbecco *Biogr. Mem. (Natl. Acad. Sci. USA)* 48 (1976) 275–306.
- [2] H. E. Varmus, *Angew. Chem.* 102 (1990) 756; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) Nr. 7.
- [3] J. M. Bishop, D. F. Summers, L. Levintow, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 54 (1965) 1273–1281.
- [4] J. M. Bishop, G. Koch, B. Evans, M. Merriman, *J. Mol. Biol.* 46 (1969) 235–249.
- [5] M. Best, B. Evans, J. M. Bishop, *Virology* 47 (1972) 592–603.
- [6] B. L. Bass, H. Weintraub, R. Cattaneo, M. A. Billeter, *Cell* 56 (1989) 331.
- [7] D. Baltimore, *Nature (London)* 226 (1970) 1209–1211.
- [8] H. M. Temin, S. Mizutani, *Nature (London)* 226 (1970) 1211–1213.
- [9] A. Kornberg, *Science (Washington, D.C.)* 131 (1960) 1503–1508.
- [10] J. Leong et al., *J. Virol.* 9 (1972) 891–902.
- [11] S. R. Weiss, H. E. Varmus, J. M. Bishop, *Cell* 12 (1977) 983–992.
- [12] B. Cordell, S. R. Weiss, H. E. Varmus, J. M. Bishop, *Cell* 15 (1978) 79–92.
- [13] T. Jacks, H. E. Varmus, *Science (Washington, D.C.)* 230 (1985) 1237–1246.
- [14] A. J. Faras, J. M. Taylor, W. Levinson, J. Goodman, J. M. Bishop, *J. Mol. Biol.* 79 (1973) 163–183.
- [15] J. E. Dahlberg et al., *J. Virol.* 13 (1974) 1126–1133.
- [16] H. E. Varmus, *Sci. Am.* 257, (1987) Nr. 9, S. 56–66.
- [17] G. S. Martin, *Nature (London)* 227 (1970) 1021–1023.
- [18] S. Kawai, H. Hanafusa, *Virology* 46 (1971) 470–479.
- [19] P. K. Vogt in H. Fraenkel-Conrat, R. R. Wagner (Hrsg.): *Comprehensive Virology*, Vol. 9, Plenum Press, New York 1977, S. 341–455.
- [20] H. Oppermann, J. M. Bishop, H. E. Varmus, L. Levintow, *Cell* 12 (1977) 993–1005.
- [21] J. S. Brugge, R. L. Erikson, *Nature (London)* 269 (1977) 346–347.
- [22] M. S. Collett, R. L. Erikson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 (1978) 2021–2024.
- [23] A. Levinson, H. Oppermann, L. Levintow, H. E. Varmus, J. M. Bishop, *Cell* 15 (1978) 561–572.
- [24] T. Hunter, B. M. Sefton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 (1980) 1311–1315.
- [25] T. Hunter, J. A. Cooper, *Annu. Rev. Biochem.* 54 (1985) 897–931.
- [26] A. D. Levinson, H. Oppermann, H. E. Varmus, J. M. Bishop, *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 11973–11980.
- [27] J. M. Bishop, *Cell* 42 (1985) 23–38.
- [28] T. Hunter, *Sci. Am.* 251 (1984) Nr. 8, S. 70–80.
- [29] M. Barbacid, *Annu. Rev. Biochem.* 56 (1987) 779–827.
- [30] P. K. Vogt, R. Tjian, *Oncogene* 3 (1988) 3–9.
- [31] J. M. Bishop, *Cell* 23 (1981) 5–6.
- [32] P. H. Duesberg, *Science (Washington, D.C.)* 228 (1985) 669.
- [33] R. Jove, H. Hanafusa, *Annu. Rev. Cell Biol.* 3 (1987) 31–57.
- [34] T. Dobzhansky, zit. in D. J. Futuyama: *Science on Trial: The Case for Evolution*, Pantheon Books, New York 1983, S. 114.
- [35] R. J. Huebner, G. J. Todaro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 64 (1969) 1087–1094.
- [36] H. Temin in: *Nobel Lectures in Molecular Biology 1933–1975*, Elsevier-North Holland, New York 1977, S. 509–529.
- [37] J. M. Bishop et al. in P. O. P. Ts'o (Hrsg.): *The Molecular Biology of the Mammalian Genetic Apparatus*, Vol. 2, North-Holland, Amsterdam 1977, S. 277–287.
- [38] H. E. Varmus, *Annu. Rev. Genet.* 18 (1984) 553–612.
- [39] D. Stehelin, H. E. Varmus, J. M. Bishop, P. K. Vogt, *Nature (London)* 260 (1976) 170–173.
- [40] D. Spector et al., *Cell* 3 (1978) 371–379.
- [41] D. Spector, B. Baker, H. E. Varmus, J. M. Bishop, *Cell* 3 (1978) 381–386.
- [42] M. S. Collett, E. Erikson, A. F. Purchio, J. S. Brugge, R. L. Erikson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 3159–3163.
- [43] H. Oppermann, A. D. Levinson, H. E. Varmus, L. Levintow, J. M. Bishop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 1804–1808.
- [44] A. J. Langlois, S. Sankaran, P. H.-L. Hsuang, J. W. Beard, *J. Virol.* 1 (1967) 1082–1084.
- [45] D. Sheiness, K. Bister, L. Fanshier, C. Moscovici, J. M. Bishop, *J. Virol.* 33 (1980) 962–968.
- [46] M. Roussel et al., *Nature (London)* 281 (1979) 452–455.
- [47] P. Mellon, A. Pawson, K. Bister, G. S. Martin, P. H. Duesberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 (1978) 5874–5878.
- [48] R. W. Ellis et al., *J. Virol.* 36 (1980) 408–420.
- [49] B. Vennstrom, D. Sheiness, J. Zabielski, J. M. Bishop, *J. Virol.* 42 (1982) 773–779.
- [50] K. Alitalo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 (1983) 100–104.
- [51] B. Vennstrom et al., *EMBO J.* 3 (1984) 3223–3231.
- [52] D. Sheiness, J. M. Bishop, *J. Virol.* 31 (1979) 514–521.
- [53] D. K. Sheiness, S. H. Hughes, H. E. Varmus, E. Stubblefield, J. M. Bishop, *Virology* 105 (1980) 415–424.
- [54] W. S. Hayward, B. G. Neel, S. M. Astrin, *Nature (London)* 290 (1981) 475–480.
- [55] G. Klein, *Cell* 32 (1983) 311–315.
- [56] M. D. Cole, *Annu. Rev. Genet.* 20 (1986) 361–378.
- [57] K. Alitalo, M. Schwab, *Adv. Cancer Res.* 47 (1986) 235–282.
- [58] J. M. Bishop, *Science (Washington, D.C.)* 235 (1987) 305–311.
- [59] H. Beug, M. J. Hayman, T. Graf in M. F. Greaves (Hrsg.): *Cancer Surveys*, Vol. 1, Oxford University Press, Oxford 1982, S. 205–230.
- [60] B.-Z. Shilo, *Trends Genet.* 1987, 69–73.
- [61] F. G. Haluska, Y. Tsujimoto, C. M. Croce, *Annu. Rev. Genet.* 21 (1987) 321–347.
- [62] G. R. Stark, M. Debatisse, E. Giulotto, G. M. Wahl, *Cell* 57 (1989) 901–908.
- [63] M. Schwab et al., *Nature (London)* 305 (1983) 245–248.
- [64] M. Schwab et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 4940–4944.
- [65] N. E. Kohl et al., *Cell* 35 (1983) 359–367.
- [66] L. W. Stanton, M. Schwab, J. M. Bishop, *Mol. Cell. Biol.* 83 (1986) 1772–1776.
- [67] N. E. Kohl et al., *Nature (London)* 319 (1986) 73–77.
- [68] K. M. Downs, G. R. Martin, J. M. Bishop, *Genes Dev.* 3 (1989) 860–869.
- [69] G. M. Brodeur et al., *Science (Washington, D.C.)* 224 (1984) 1121–1124.
- [70] R. C. Seeger et al., *New Engl. J. Med.* 313 (1985) 1111–1116.
- [71] D. J. Slamon, *New Engl. J. Med.* 317 (1987) 955–957.
- [72] G. Klein, *Science (Washington, D.C.)* 238 (1987) 1539–1545.
- [73] D. J. Slamon et al., *Science (Washington, D.C.)* 235 (1987) 177–182.
- [74] D. J. Slamon et al., *Science (Washington, D.C.)* 244 (1989) 707–712.
- [75] E. Liu, B. Hjelle, R. Morgan, F. Hecht, J. M. Bishop, *Nature (London)* 330 (1987) 186–189.
- [76] H. Y. Hirai et al., *Nature (London)* 327 (1987) 430–432.
- [77] R. A. Padua, *Leukemia* 2 (1988) 503–510.
- [78] H.-J. S. Huang et al., *Science (Washington, D.C.)* 242 (1988) 1563–1566.
- [79] R. Musil (A. Frisé, Hrsg.): *Der Mann ohne Eigenschaften*. Rowohlt, Reinbek 1978, S. 40; *The Man Without Qualities – I*, (E. Wilkins, E. Kaiser, Übersetzer), Pan Books, London 1979, S. 41.
- [80] Anmerkung über das Konstruieren von Akkorden, *Fats Waller* zugeschrieben.
- [81] K. Kraus, *Die Fackel* 360–362 (1912) 6; *Half-Truths & One-and-a-Half Truths* (H. Zohn, Hrsg. und Übersetzer), Carcanet Press, Manchester, 1986, S. 61.