

# zellen sind ein musterbeispiel für weiche materie

## Porträt Josef Alfons Käs

In biologischen Zellen sieht Josef Alfons Käs vor allem eines: Weiche Materie. Aber Zellen sind für den Physiker, der an der Universität Leipzig forscht, auch spannende Systeme und eine echte Herausforderung. Mit Messmethoden aus der Physik spürt er ihren biomechanischen Eigenschaften nach, um zu lernen, was verschiedene Gewebetypen voneinander unterscheidet. Warum das sinnvoll ist, und was uns die Biomechanik von Zellen über Krebs lehren kann, erklärt er im Interview mit [systembiologie.de](http://systembiologie.de). Und er erzählt, warum Forschung für ihn ein toller Spielplatz zum Austoben ist.

### **Herr Käs, was brachte Sie als Physiker dazu, Zellen zu untersuchen, also biologische Systeme?**

Ich komme traditionell aus einem Fach, das sich Physik der weichen Materie nennt. Das hat viel mit Polymerphysik und Flüssigkristallphysik zu tun. Und biologische Zellen sind ein Musterbeispiel für weiche Materie. Ich hatte ursprünglich begonnen, mich mit Lipidmembranen und Vesikeln zu beschäftigen und dann sehr schnell mitbekommen, dass eine Zelle deutlich mehr ist als ihre Membran. Darunter liegt das Zytoskelett. Das interessierte mich und ich untersuchte zunächst die polymeren Eigenschaften einzelner Aktinfilamente. Mein Mentor, der Physik-Nobelpreisträger Pierre-Gilles de Gennes, meinte dann, wenn ich schon Biophysik mache, müsse ich einen medizinischen Aspekt aufgreifen. Das habe ich sehr ernst genommen und mich zur Tumorbiologie hinorientiert.

### **Wie haben Sie sich in die Molekularbiologie eingefunden?**

Ich habe ganz klassisch Physik studiert. Später war ich an der Harvard Medical School in einem medizinisch geprägten Umfeld tätig. Dort habe ich zusätzlich Molekularbiologie studiert. Anschließend ging ich nach Austin, an die University of Texas, wo ich zwei Professuren hatte: eine für Physik und eine für Molekularbiologie. Trotzdem sehe ich mich nicht als Molekularbiologe. Es gibt exzellente Wissenschaftler auf diesem Gebiet. Ich will die Biologie verstehen, aber einen Beitrag aus einer physikalischen Perspektive leisten.

### **Wie sieht Ihr Beitrag als Physiker aus?**

Das molekularbiologische Bild von dem, was in Zellen vorgeht, wird immer besser. Aber ich finde so ein biologisches Netzwerk, in dem mehr als 140 Moleküle miteinander verbunden sind, extrem unübersichtlich. Überspitzt formuliert: Würde ich nur Verbindungen zwischen einzelnen Komponenten herstellen, müsste ich bei einem Auto schlussfolgern, dass der Türgriff der wichtigste Teil des Motors ist. Wenn ich das Auto nicht öffnen kann, kann ich im Normalfall den Motor nicht starten. Funktionell gesehen, haben aber beide nichts miteinander zu tun. Daher definiert man in der Systembiologie funktionelle Einheiten und untersucht diese Module. Das bringt Struktur in die Sache. Das Modul, das uns interessiert, ist die Biomechanik einer Zelle, ihre Materialeigenschaften. Wie steif ist sie und welchen Einfluss hat das darauf, wie gut sie sich teilen oder fortbewegen kann?

### **Warum braucht man überhaupt einen biomechanischen Ansatz?**

Biomechanik klingt sexy nach „nano“ und „Lasermanipulation“, aber darum geht es nicht. Der zentrale Punkt ist: Kleine Veränderungen im Zytoskelett haben eine große Wirkung auf die Zelle, weil sie sich nichtlinear verstärken. Daher können wir Effekte beobachten, die sich auf der Proteinebene nicht oder nur schwer erfassen lassen.

### **Wie messen Sie diese Effekte?**

Wir haben einen optischen Zellstrecker entwickelt, ein ganz tolles Physikerspielzeug: Wir schießen mit zwei Laserstrahlen auf eine Zelle, die dadurch auseinandergezogen wird. So bestimmen wir ihre Elastizität. Und das Ganze ist auch noch selbstjustiert, weil Zellen dielektrisch sind. Sie mögen elektrische Felder und richten sich sehr schnell im elektrischen Feld des Laserlichts aus. Auf diese Weise haben wir einen relativ hohen Durchsatz von wenigstens 30 Zellen pro Minute und vermessen mit etwas Geduld genügend Zellen, um aussagekräftige Daten zu bekommen.

### **Was sagt die Zellelastizität aus?**

Verschiedene Zellen zeichnen sich durch unterschiedliche Elastizitäten aus. Stammzellen sind zum Beispiel undifferenziert und haben fast kein Zytoskelett, sind also besonders weich. In einem



Josef Alfons Käs (Bild: Stefanie Reinberger).

Projekt hier an der Universität Leipzig geht es darum, Knorpelmaterial im Bioreaktor zu züchten. Dabei hilft die Zellelastizität, um Aussagen über das Differenzierungsstadium von Zellen zu machen und die richtigen für weitere Schritte auszuwählen. Unser Hauptinteresse gilt aber Krebszellen. Wir wollen wissen, wie sich ihre Biomechanik verändert, wenn sich ein Tumor entwickelt und voranschreitet. Zwar gibt es viele verschiedene Tumorarten, doch das Krankheitsprinzip ist immer ähnlich: Es beginnt mit unkontrollierter Proliferation. Dann müssen die Zellen invasiv gegen das umliegende Gewebe anwachsen. Und schließlich müssen sie in der Lage sein, den Tumor zu verlassen, um Metastasen zu bilden. Und bei all diesen Punkten spielt es eine wichtige Rolle, wie weich oder hart eine Zelle ist. Wir haben ganz charakteristische biomechanische Merkmale gefunden, die jeder solide Tumor benötigt, um diese drei Anforderungen zu erfüllen.

#### **Welche sind das?**

Zellpopulationen, die stark proliferieren, sind weich und lassen sich bei geringem Druck leicht verformen, weil sie bei der Teilung ihren Aktinkortex auflösen. Aber bei größerem Gegendruck versteifen sich Tumorzellen. Sie versteifen sich besonders gut und verdrängen dadurch das weichere normale Gewebe. Und schließlich finden wir bei weit fortgeschrittenen Tumoren Zellen, die sich im optischen Strecker nicht auseinander ziehen lassen. Sie ziehen sich statt dessen zusammen, weil sie sehr mechanosensitiv sind. Dadurch verkleinern sie ihre Oberflächen und werden weniger adhäsiv. Und sehr wahrscheinlich sind sie es, die den Tumor verlassen und Metastasen bilden.

#### **Wie profitiert die Krebsforschung von diesen Erkenntnissen?**

Es gibt gute Diagnosemethoden, und da wäre es lächerlich, wenn ich als Physiker ankäme und sagen würde, dafür braucht man jetzt ein Lasergerät. Aber wir können einen Beitrag zu einer differenzierteren Diagnostik leisten. Derzeit laufen zwei klinische Studien bei Brust- und Gebärmutterhalskrebs. Es sieht ganz gut aus, dass wir metastasierende Zellen identifizieren können – ohne dafür Lymphknoten zu entfernen. Und dann lässt sich die Biomechanik zur Früherkennung nutzen, etwa für Tumore in Mund- und Rachenraum. Hier besteht großes Interesse in China und Indien, wo diese Krebsarten mit steigendem Wohlstand stark zunehmen.

#### **Wie finden Biomechanik und Molekularbiologie von Tumorzellen zusammen?**

Gemeinsam mit Roland Eils im Krebsforschungszentrum in Heidelberg haben wir im Herbst 2010 einen großen Screeningansatz gestartet, um nach Genen und Schlüsselstellen zu suchen, die wichtig sind für die Veränderung der biomechanischen Eigenschaften. In ein paar Jahren kann ich dazu mehr sagen. Im Moment ist es einfach viel Arbeit.

#### **Was bedeutet interdisziplinäres Arbeiten für Sie?**

Hier in der Abteilung arbeiten neben Physikern auch Mediziner und Tiermediziner und natürlich gute Techniker – leider zur Zeit keine Biologen. Wie haben molekularbiologische Labore und machen daher Grundlegendes selbst. Wenn es aber richtig in die Tiefe gehen soll, wie zum Beispiel bei dem großen Screening, brauchen wir Fachleute, die auch die notwendige Ausstattung für so etwas haben, Roboterstraßen und so weiter. Das Tolle an einer solchen Zusammenarbeit ist, dass man nicht überall Fachmann sein muss. Ich darf aber auch dumme Fragen stellen und kann vielleicht gerade dadurch neue Aspekte aufzeigen. Die Biologie ist sehr offen für Impulse aus anderen Disziplinen.

#### **Was brauchen Sie sonst noch, um kreativ zu arbeiten?**

Freiheit um meinem Spieltrieb nachzugehen. Ich bin im Prinzip ein kleiner Junge geblieben, der wahnsinnig gerne tüftelt. Zum Beispiel lese ich nie Bedienungsanleitungen von Geräten, sondern probiere immer, ob ich selbst rauskriege wie es geht. So ähnlich ist es auch mit meiner Arbeit. Ich möchte wissen wie etwas funktioniert und experimentiere bis ich dahinter komme. Und dann brauche ich Menschen, die mir widersprechen, die andere Vorstellungen und Ideen haben. Denn nur so kommt es zu einem fruchtbaren Austausch.

Das Interview führte Stefanie Reinberger.

---

#### **Kontakt:**

**Prof. Dr. J. A. Käs**

Institut für Experimentelle Physik I

Universität Leipzig

[jkaes@physik.uni-leipzig.de](mailto:jkaes@physik.uni-leipzig.de)

[www.softmatterphysics.com](http://www.softmatterphysics.com)