



Karin Mölling, Dr. rer. nat.

Professorin für Medizinische Virologie

Universität Zürich

Born in 1943 in Meldorf, Dithmarschen, Germany
Studied Physics, Biology, and Biophysics at the University of Kiel, the University of California, Berkeley, the University of Tübingen, and the University of Gießen

ARBEITSVORHABEN

1. Viren: Feind oder Freund, tot oder lebendig, und was sie uns lehren können; 2. Signaltransduktion: Modelle basierend auf 25 Jahren Raf Kinase-Forschung; 3. Projektentwürfe in der Grundlagenforschung

Ad 1. Viruses are considered enemies of mankind. History is full of horror visions of epidemics and death. HIV has become a primary focus of attention in research and developments to fight the disease, but other viruses are a concern as well, such as Influenza A and Hepatitis B and C viruses. However, why did they survive through evolution? They kill by accidents, they accelerate evolution, increase the genetic information and diversity of the host, reflect and unveil properties of cellular genes and cellular properties, train the immune system, co-evolve with their host, are stress indicators, make up 40% of the human genome (why? As junk DNA? Their modular structure allows the uptake of cancer genes or oncogenes from the cell and the transfer of therapeutic genes. Are they alive or dead? Do they reflect evolution and the origin of life? What can we learn from them? - about innovation in therapeutics and vaccines, viral and anti-viral strategies, global thinking, behavior in swarms, viral spreading as models, social aspects, society's thinking about risk/benefit relations, security at the expense of freedom, progress, and speed.

Ad 2. Signaling inside cells and organisms is based on protein kinase cascades. There are about one thousand kinases. We are designing models based on our own and others' results on the viral oncogenes Raf and Src as examples for understanding mechanisms of the kinome (network of kinases) with theoretical biology and informatics groups in Berlin.

Ad 3. Questions about criteria for designing a good project in basic research. What are the driving forces to be original, effective, innovative, with examples from history and the other Fellows, based on my teaching experience in research.

Recommended Reading

Matzen, K., L. Elzaouk, A. A. Matskevich, A. Nitzsche, J. Heinrich, and K. Moelling. "RNase H-mediated retrovirus destruction in vivo triggered by oligodeoxynucleotides." *Nature Biotechnol.* 25 (2007): 669-674. Commentary, see "Assisted suicide for retroviruses." *Nature Biotechnol.* 25 (2007): 643-644.

Zimmermann, S. and K. Moelling. "Phosphorylation and regulation of Raf by Akt (protein kinase B)." *Science* 286 (1999): 1741-1744.

Rommel, Ch., B. A. Clarke, S. Zimmermann, L. Núñez, R. Rossman, K. Reid, K. Moelling, G. D. Yancopoulos, and D. J. Glass. "Differentiation stagespecific inhibition of the Raf-MEK-ERK pathway by Akt." *Science* 286 (1999): 1738-1741.

Radziwill, G., A. Weiss, J. Heinrich, M. Baumgartner, P. Boisguerin, K. Owada, K. Moelling. "Regulation of c-Src by binding to the PDZ domain of AF-6." *EMBO J.* 26 (2007): 2633-2644.

Viren und Krebs

Viren tragen bei ca 20 % der Fälle zur Krebsentstehung bei. Sie sind Kofaktoren und wirken wie Karzinogene analog zu UV Licht, Zigarettenrauch oder Radioaktivität. All diese Substanzen sind genotoxisch und führen zu DNA Schäden. Viren führen außerdem zum Wachstumsvorteil der infizierten Zelle. Retroviren, die sich über ein DNA Provirus vermehren, können in das zelluläre Genom integrieren. Integration ist potenziell genotoxisch und führt zur Zerstörung oder illegitimen Aktivierung von Genen. Viren verfügen über Promotersequenzen für ihre Replikation als selfish genes. Ein zweiter Promoter kann zelluläre Gene aktivieren und deren falsche Dosierung bewirken. Das erfolgt auch unabhängig von Viren z.B. bei chromosomalen Translokationen durch Toxine oder ererbt. Wir haben von den Viren gelernt, wonach wir in Tumorzellen suchen müssen.

Dann gibt es die onkogenen Retroviren, welche zelluläre Gene durch horizontalen Gentransfer aufpicken und durch ihre hohe Mutationsrate modifizieren. Diese Viren findet man in Minitumoren in der Zellkultur durch die Wirkung der wachstumsfördernden Onkogene. Diese bewirken eine deregulierte Signaltransduktion, wohingegen normale Zellen einer streng regulierten Wachstumskontrolle unterliegen. Drei Onkogene in der Signaltransduktion werden vorgestellt, die Proteinkinase Raf (rat fibrosarcoma), Src (Sarcoma) und Myc (myelocytomatosis), ein Transkriptionsfaktor im Kern. Wir haben von den Viren die Unterschiede der Signalübertragung in normalen und Tumorzellen gelernt.

Die Umwandlung einer Tumorzelle in eine normale Zelle ist das Ziel der Gentherapie. Diese benutzt Viren, die im Reagenzglas konstruiert werden und Therapiogene tragen anstelle von Onkogenen. Die Schwierigkeit ist, die richtigen Gene zu finden und jede Tumorzelle damit zu behandeln. Das ist fast unmöglich, weil Viren für Gentherapie sich nicht replizieren dürfen damit keine Keimzellen, sondern nur Körperzellen infiziert werden. Replikations-defekte Viren sind zwar sicher, aber ineffizient.

Einen Ausweg bieten vielleicht Gensatztherapien oder Impfungen und ex vivo Therapien. Klinische Studien versagten hauptsächlich wegen ungewollter Aktivierung von Onkogenen und deren Wachstumsstimulation. Schließlich werden induzierte pluripotente Stammzellen durch retrovirale Onkogene erzeugt z.B. aus normalen differenzierten Hautzellen. Dieser Prozess führt zur Proliferation and Entdifferenzierung und ähnelt damit der Entstehung von Tumorzellen mittels Onkogenen.

17.12.2008

HIV in den Selbstmord treiben Wie das HI-Virus überlistet werden kann

Viren gibt es überall in astronomisch großen Mengen. Viren sind Grenzgänger zwischen lebender und toter Materie. Sie waren vielleicht der Anfang des Lebens auf der Erde. Sie sind wandlungsfähiger als alles, was wir auf der Welt kennen.

Sie werden als Krankmacher definiert - dabei machen viele Viren gar nicht krank. Da die Viren unsichtbar sind, werden sie von uns allerdings nur durch Krankheiten bemerkt. Ihr Verhalten wird mit Kriegsvokabular beschrieben, das ist irreführend, denn sie haben nicht das Ziel, ihren Wirt auszurotten. Sie haben nur ein einziges Ziel, sich zu vermehren. Dabei sind sie Egoisten und Opportunisten, d.h. sie nutzen die Schwächen ihres Wirts für ihren Zweck aus und machen ihn krank. Daran ist der Mensch oftmals selber schuld. Er verändert seine Lebens- und Umweltbedingungen und bereitet damit den Viren den Boden.

Das lässt sich an HIV, dem Humanen Immundefizienzvirus, zeigen. Es entstand aus dem Affenvirus SIV in Afrika und breitete sich von dort über die USA und die ganze Welt aus. In ca. 100 Jahren wurden aus einem Infizierten 50 Millionen. Seit 25 Jahren ist HIV bekannt. 25 Jahre HIV ist die größte Erfolgsgeschichte und Misserfolgsgeschichte der Medizin. Erfolgreich war die Etablierung von sehr empfindlichen Diagnostikverfahren und die Entwicklung von Medikamenten. Es gibt fast 20 Medikamente. Ein Misserfolg ist es, dass es keinen Impfstoff gibt. Das wird sich wohl in absehbarer Zeit nicht ändern, weil sich die Viren so schnell verändern.

Aber auch der Erfolg der Therapie ist nicht uneingeschränkt. Es gibt Resistenzen und die Therapie kommt nicht allen zugute, in Afrika werden nur 2 Mio. von 25 Mio. Erkrankter behandelt. Im Vortrag wird kurz ein neuartiger Ansatz beschrieben, bei dem HIV in den Selbstmord getrieben wird. So einen Ansatz gab es bisher nicht. Allerdings ist der Weg zu einem Medikament unsicher und sehr weit. Er ist auch auf einige andere Viren anwendbar.

Wie sieht die Zukunft aus? Was wir können, sollten wir ausbauen und vereinfachen, nämlich Medikamente und Testverfahren. Impfstoffentwicklung ist zu unsicher, Aufklärung nicht wirksam genug. Reduktion der Sicherheitsstandards ist eine Illusion. Was lehren uns die Affen, bei denen Viren vorhanden sind, die aber nicht mehr krank machen? Solche Viren gibt es in unserem Erbgut in Mengen, wo sie nicht schaden, sondern vielleicht sogar nützen. Aber es dauert viel zu lange, bis so eine friedliche Koexistenz erfolgt. HIV hat unsere Vorstellungen von Infektionsgefahren, von Problemen der Dritten Welt und unser Bewusstsein verändert.

Mölling, Karin (München,2020)

Kampf den Keimen : mit Viren aus der Antibiotika-Krise?

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1738494780>

Mölling, Karin (Berlin,2019)

Auf den Spuren von Semper, Wagner und den anderen : Hamburg, Paris, Athen, Dresden, London, Zürich, Wien, Rom

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1665634383>

Mölling, Karin (2017)

Viren statt Antibiotika

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1005518173>

Mölling, Karin (New York,2016)

Nutrition and the microbiome

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=872141519>

Annals of the New York Academy of Sciences ; 1372

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=872141519>

Mölling, Karin (New Jersey,2016)

Viruses : more friends than foes

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=867751436>

Mölling, Karin (München,2015)

Supermacht des Lebens : Reisen in die erstaunliche Welt der Viren

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=783806841>

Mölling, Karin (2009)

Retroviral self-inactivation in the mouse vagina induced by short DNA

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=768171334>

Mölling, Karin (2009)

Inhibition of HIV-1 by a short hairpin loop-structured oligodeoxynucleotide in huPBI-SCID mice

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=67071593X>

Mölling, Karin (2009)

A short hairpin DNA analogous to miR-125b inhibits C-Raf expression, proliferation and survival of breast cancer cells

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=670715921>

Mölling, Karin (2009)

The PDZ protein MPP2 interacts with c-Src in epithelial cells

<https://kxp.k1oplus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=670715913>