

Werner Franke und die Bedeutung seiner Forschungsergebnisse für die Medizin

Wenngleich an einer medizinisch ausgerichteten, der Krebsforschung gewidmeten Institution angesiedelt, stand für Werner Franke die biologische Grundlagenforschung im Mittelpunkt seines wissenschaftlichen Lebens und Denkens. Nur aus der Grundlagenforschung – das war seine feste Überzeugung – können grundlegend neue Ergebnisse erwachsen, die dann in die Medizin eingebracht werden und dort zu diagnostischen und therapeutischen Innovationen Anstoß geben können. Der Autor dieser Zeilen war 1980 der erste medizinische Mitarbeiter, den er als Post-Doc in seine bis dahin rein naturwissenschaftliche, grundlagenorientierte Gruppe am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg aufnahm (etliche weitere folgten). Die zugeteilte Aufgabe war, bei der Umsetzung eines seiner zentralen Anliegen zu helfen: Wo gibt es medizinische Anwendungen seiner zellbiologischen Entdeckungen? Damals waren Naturwissenschaft – speziell die Zell- und Molekularbiologie – und die Medizin vielfach noch durch Mauern getrennt, es gab in der Krebsforschung wenig Kommunikation zwischen den Bereichen, eher gegenseitiges Misstrauen. Werner Franke aber war einer der wenigen Grundlagenforscher, der schon damals bei jeder biologischer Entdeckung, bei jedem neu gefundenen Protein fragte, inwieweit es in der medizinischen Diagnostik, in der Tumordiagnostik, also in der realen Welt der Medizin eingesetzt werden kann. Mit diesem interdisziplinären Ansatz war er damals seiner Zeit weit voraus.

Eine seiner Hauptentdeckungen war die zelltypspezifische Expression der Intermediärfilament-Proteine. Schon von seinen ersten Arbeiten an, Ende der siebziger Jahre, suchte er die Kooperation mit interessierten Medizinern, vor allem mit Pathologen, die herausfinden sollten, ob sich diese Proteine bzw. dagegen gerichtete spezifische Antikörper für die Diagnose von Krebsmetastasen einsetzen lassen. Als Ergebnis dieser Kooperationen mit Medizinern sind viele seiner zell- und molekularbiologischen Entdeckungen inzwischen in das diagnostische Panel in der Tumormedizin, speziell der klinischen Pathologie eingegangen und Bestandteil der pathologischen Routinediagnostik geworden.

Ein Beispiel ist das Vimentin, das Intermediärfilament-Protein von mesenchymalen Zellen des Bindegewebes (Franke et al. 1978). Den Namen schuf er – wie so oft – aus dem Lateinischen (vimentum = das Flechtwerk). Antikörper gegen Vimentin hält heute jedes pathologische Institut weltweit zur immunhistochemischen Diagnose von Weichteiltumoren vor.

Einen herausragenden Bereich in Werner Frankes Werk stellen dann die Cytokeratine dar, das komplexe Multigenfamilien-System der Intermediärfilament-Proteine von Epithelzellen. Es war seine Entdeckung Anfang der achtziger Jahre, dass die diversen Cytokeratin-Proteine in verschiedenen Epithelgeweben in unterschiedlichen, zelltypspezifischen Mustern exprimiert werden (Franke et al. 1981a, Moll et al. 1982), und diese Ergebnisse haben in der klinischen Tumorpathologie breite Anwendung gefunden. In einem Tumor beweisen Intermediärfilamente des Cytokeratin-Typs das Vorliegen eines Karzinoms, auch in der Metastase, weshalb in der klinischen Tumorpathologie bei jedem unklaren Tumor ein Pan-Cytokeratin-Antikörper als erster immunhistochemischer Untersuchungsschritt eingesetzt wird. Die molekularen Cytokeratin-Subtypen – in einem Cytokeratin-Katalog klassifiziert – lassen dann Rückschlüsse auf das spezielle Ausgangsorgan zu, wie z. B. Cytokeratin 20 in Darmkarzinomen, Cytokeratin 5 in Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs oder spezielle Cytokeratin-Kombinationen in Harnblasenkarzinomen. So sind die Cytokeratine und ihre Subtypen aus der pathologischen Tumordiagnostik gar nicht mehr wegzudenken.

Nicht nur die Pathologie, sondern auch die klinische Onkologie wurde durch seine Forschungen bereichert. Ein Beispiel ist das CYFRA 21-1, ein serologischer Tumormarker, der auf löslichem Cytokeratin 19 basiert. Dieser Marker kann im Blut bestimmt werden zur Therapiekontrolle und Rezidiv-Überwachung v. a. bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom.

Neben dem intrazellulären Zytoskelett waren es die Zell-Zell-Verbindungen, die Werner Franke stark und immer mehr zunehmend faszinierten. Ein Hauptbestandteil der Desmosomen (der für Epithelzellen charakteristischen Zell-Zell-Verbindungen) ist das Desmoplakin, das er 1981-1983 beschrieb (Franke et al. 1981b; Müller et al. 1983); für diesen Namen griff er zum Griechischen. Auch hier hat Werner Franke frühzeitig in Kooperation mit Medizinern klinische Anwendungen aufgezeigt (Franke et al. 1983). Dabei stellte sich heraus, dass Desmoplakin ebenfalls als immunhistochemischer Tumormarker in der klinischen Pathologie und Neuropathologie eingesetzt werden kann, zur Bestätigung eines epithelialen Tumors oder auch eines Meningeoms in der Hirnhaut.

Ein weiteres klinisches Anwendungsfeld von Werner Frankes Grundlagenforschungen hat sich in der Kardiologie eröffnet. Im Herzen kommt den Zellverbindungen des Myokards naturgemäß eine vitale Bedeutung zu, speziell den intercalated discs (Glanzstreifen), die die Gewebestabilität des Herzmuskels aufrechterhalten. Mit diesen die Herzmuskelzellen verbindenden Strukturen und ihrem einzigartigen und hochkomplexen molekularen Aufbau

hat sich Werner Franke intensiv beschäftigt. In den Areae compositae, wie er diese speziellen Zell-Zell-Verbindungen benannte, hat er neben einer Vielzahl weiterer Strukturproteine – darunter auch Desmoplakin – ein besonderes Protein entdeckt und beschrieben, das Plakophilin 2. Dieses hat als essenzieller Bestandteil der Area composita eine wichtige Funktion für den Zusammenhalt der Herzmuskulatur. Es gibt nun bei einigen Menschen einen Ausfall von Plakophilin 2 durch angeborene Gen-Mutationen. Der resultierende funktionelle Verlust dieses Proteins ist, wie wir heute wissen, eine der häufigsten Ursachen einer erblichen Herzmuskelerkrankung, der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC), die zum plötzlichen Herztod führen kann. Durch die molekulare Identifikation von Plakophilin 2 als Forschungsergebnis von Werner Franke und seinen Mitarbeitern (Mertens et al. 1996) und seine Übertragung in die medizinische Anwendung (Gerull et al. 2004) wurde die Möglichkeit einer humangenetischen Testung auf solche Mutationen eröffnet. Somit können in positiven Fällen kardiologischerseits entsprechende Maßnahmen und Behandlungen eingeleitet werden, auch für eventuell von der Mutation betroffene Verwandte. Gleiches gilt für weitere Gene, die für Zellverbindungs-Proteine in der Area composita der Herzmuskelzelle kodieren, wie z. B. das ebenfalls von Werner Franke und seinen Mitarbeitern entdeckte Desmoglein 2 (Koch et al. 1991), wobei hier Genmutationen ebenfalls mit ARVC, darüber hinaus aber auch mit dilatativer Kardiomyopathie verbunden sind.

Die hier zusammengestellten Beispiele belegen eindrucksvoll, wie aus der erkenntnisorientierten zell- und molekularbiologischen Grundlagenforschung, die nicht primär auf Anwendung ausgerichtet ist, grundlegend neue Erkenntnisse erwachsen können, die dann erfolgreich in die klinische Welt transferiert werden. In Werner Frankes wissenschaftlichem Werk waren die medizinischen Früchte zahlreich und sie werden Bestand für immer haben.

Schließlich sei an dieser Stelle großer Dank für seine Förderung ausgesprochen, stellvertretend auch für viele weitere Kolleginnen und Kollegen aus der Medizin, denen er die entscheidenden Impulse gegeben hat für professionelles wissenschaftliches Arbeiten in der Grundlagenforschung und wie man dann die erzielten Grundlagenergebnisse in die medizinische Praxis übertragen kann, letztlich zum Wohle der Patientinnen und Patienten, und nicht wenige Krebs- und Herzpatienten hat Werner Franke persönlich beraten.

*Prof. Dr. Roland Moll
Philipps-Universität Marburg, Institut für Pathologie, Marburg*

References:

- Franke WW, Schmid E, Osborn M, Weber K (1978) Different intermediate-sized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 5034-5038
- Franke WW, Schiller DL, Moll R, Winter S, Schmid E, Engelbrecht I, Denk H, Krepler H, Platzer B (1981a) Diversity of cytokeratins. Differentiation specific expression of cytokeratin polypeptides in epithelial cells and tissues. *J Mol Biol* 153:933-959
- Franke WW, Schmid E, Grund C, Müller H, Engelbrecht I, Moll R, Stadler J, Jarasch ED (1981b) Antibodies to high molecular weight polypeptides of desmosomes: specific localization of a class of junctional proteins in cells and tissues. *Differentiation* 20:217-241
- Franke WW, Moll R, Mueller H, Schmid E, Kuhn C, Krepler R, Artlieb U, Denk H (1983) Immunocytochemical identification of epithelium-derived human tumors with antibodies to desmosomal plaque proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:543-547
- Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L (2004) Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 36:1162-1164
- Koch PJ, Goldschmidt MD, Walsh MJ, Zimbelmann R, Franke WW (1991) Complete amino acid sequence of the epidermal desmoglein precursor polypeptide and identification of a second type of desmoglein gene. *Eur J Cell Biol* 55:200-208
- Mertens C, Kuhn C, Franke WW (1996) Plakophilins 2a and 2b: constitutive proteins of dual location in the karyoplasm and the desmosomal plaque. *J Cell Biol* 135:1009-1025
- Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R (1982) The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31:11-24
- Müller H, Franke WW (1983) Biochemical and immunological characterization of desmoplakins I and II, the major polypeptides of the desmosomal plaque. *J Mol Biol* 163:647-671