

## »Auf mich übt meine Arbeit eine große ästhetische Faszination aus«

Adolf Messer-Preisträgerin Dr. Stefanie Oess untersucht die Embryonalentwicklung von Mäusen



Wenn Stefanie Oess über ihre Forschungsarbeit spricht, wirkt ihre Begeisterung ansteckend. Sie beschäftigt sich mit Missbildungen des Gesichts, Kiefers und Nackens, die während der Embryonalentwicklung von Säugern auftreten. Mit einem Anteil von drei Vierteln aller angeborenen Missbildungen sind diejenigen im Kopfbereich die häufigsten. Da das Gesicht in der eigenen und fremden Wahrnehmung mit der Persönlichkeit gleichgesetzt wird, sind beispielsweise Gaumen- oder Kieferspalten für die Betroffenen nicht nur körperlich, sondern auch psychisch äußerst belastend. Bisher weiß man trotz erheblicher Anstrengungen noch sehr wenig über die molekularen Mechanismen, die den komplexen Entwicklungsprozess steuern. Hier setzt die Arbeit der 37-jährigen Gruppenleiterin am Institut für Biochemie ein. Mit Hilfe des Adolf Messer-Stiftungspreises, der ihr in diesem Jahr

von den Freunden und Förderern der Universität Frankfurt verliehen wurde, realisiert sie ein Forschungsprogramm, das die Entstehung von Missbildungen von der Ebene der Zellen bis zur embryonalen Entwicklung von Mäusen in seiner ganzen Komplexität in den Blick nimmt.

Was bei Außenstehenden zunächst das bedrückende Bild trauriger menschlicher Schicksale evoziert, weicht im Gespräch mit Stefanie Oess einem ehrfürchtigen Staunen über den wunderbaren Plan, nach dem die Natur innerhalb kürzester Zeit ein kompliziertes Lebewesen entstehen lässt. »Wir können in den Gewebeschnitten der Maus Schritt für Schritt verfolgen, wie schnell sich aus der befruchteten Eizelle ein Organismus entwickelt, der bereits nach drei Wochen lebensfähig ist«, schwärmt Oess. Sachkundig erklärt sie, wo auf den Bildern der durchscheinenden, zar-

ten Körperchen die einzelnen Organe entstehen. Dabei greift sie für den Laien erstaunliche Einzelheiten heraus, etwa, dass der Kopf der Maus über weite Strecken der Embryonalentwicklung hohl ist: Der Schädelknochen schließt sich zunächst um ein noch nicht vorhandenes Gehirn. Beeindruckend sind auch die Details, die man unter dem Mikroskop in den nur etwa einen Zentimeter langen Körperchen in der dritten Schwangerschaftswoche ausmachen kann: Das Herz ist mit allen Kammern und sogar den Herzklappen erkennbar. »Auf mich übt das, was ich mache, auch eine große ästhetische Faszination aus«, erklärt die Forscherin mit Blick auf den Bildschirmhintergrund ihres Laptops, der das Bild eines zehn Tage alten Mäuse-Embryos zeigt.

Auf der visuellen Ebene spielt sich ein großer Teil ihrer Arbeit ab. Um Fehlentwicklungen der Organe und Blutgefäße verstehen zu können, gilt es, die embryonale Entwicklung von gesunden und kranken Mäusen zu vergleichen. Ein wenig erinnert dieses genaue Beobachten und Sondieren von Unterschieden an die Suchbilder in Zeitschriften, bei denen man Kopie und Original vergleichen soll. Stefanie Oess ist dabei zum Beispiel aufgefallen, dass die Entwicklung der Blutgefäße bei den »kranken« Embryonen nicht nach Plan verläuft. Sie erlangen offenbar nicht die notwendige Festigkeit, so dass es zu Blutungen in das angrenzende Gewebe kommt.

### »KO-Mäuse« mit schweren Fehlbildungen

Wie aber erhält man ein geeignetes Tiermodell für eine Krankheit, deren Ursache man nicht kennt? Bevor Stefanie Oess im Jahr 2000 nach Frankfurt kam, hatte die Biochemie-Gruppe von Prof. Dr. Werner Müller-Esterl bereits einige Proteine neu identifiziert (einige neue Gene entdeckt) und begonnen, deren Funktion zu untersuchen. Eine wichtige Methode, um die physio-

logische Funktion eines solch neu entdeckten Proteins zu klären, ist die Züchtung von »Knockout-Mäusen«. Bei diesen Mäusen ist das betreffende Gen »ausgeschaltet«. Sie entstehen aus der Paarung von Mäusen, die je eine defekte Kopie des Gens in ihren Keimzellen tragen. Oess baute dieses Arbeitsgebiet und die Methodik der Knockout (KO)-Mäuse in der Frankfurter Arbeitsgruppe auf. »Es ist immer eine Überraschung, ob das, was wir beim Genotyp vermuten, dann auch tatsächlich beim Phänotyp sichtbar wird«, erklärt sie, »allerdings konnten wir uns denken, dass dieses Gen sehr »wichtig« ist und der Verlust wahrscheinlich bereits während der Embryonalentwicklung zu Schädigungen führen würde, da es evolutionär sehr konserviert ist.« Das heißt, man findet ein fast identisches Gen in Mensch und Maus, aber auch sehr ähnliche Gene in der Fruchtfliege, in Fadenwürmern und sogar in Pflanzen wie der Ackerschmalwand. Eine solche evolutionäre Konservierung spricht grundsätzlich für eine wichtige Funktion. Hinzu kommt, dass der Ausfall des Gens in einem Organismus, beispielsweise bei der Maus, nicht durch ähnliche Gene kompensiert werden kann. Es gibt keine »Familie« von Proteinen dieses Gens mit vermeintlich ähnlicher Funktion.

»Aufgrund dieser Überlegungen war ich mir relativ sicher, dass die-

ser Gendefekt zu den Fehlbildungen in Mäuseembryonen führt«, sagt Stefanie Oess, die damals um ihren Doktorhut wettete. Es habe aber niemand dagegen wetten wollen, erklärt sie lächelnd. Die Knockout-Mäuse zeigen tatsächlich schwerwiegende Missbildungen des Kopfes und des Gesichts mit einer ausgeprägten Gaumenspalte. Viele sterben bei oder kurz nach der Geburt aufgrund einer Störung der Atmung. Der Tod ist ebenso wie das entstehende Leben ein ständiger Begleiter von Stefanie Oess' Forschungsarbeit. Denn Tiere sterben nicht nur aufgrund ihrer Fehlbildungen, sondern müssen für die Experimente auch in verschiedenen Stadien der Embryonalentwicklung getötet werden. Wenn sie darüber berichtet, wird die sonst so lebhaftere Forscherin auffallend ruhig und nachdenklich. »Für mich ist der Respekt gegenüber jedem einzelnen Tier sehr wichtig«, erklärt sie, »und ich prüfe bei jedem Versuch kritisch, ob er notwendig und gut geplant ist.«

Daneben gibt es die Laborarbeit mit Zellkulturen, in der Stefanie Oess und ihre Gruppe untersuchen, welche zellulären Mechanismen dem Entwicklungsdefekt zugrunde liegen. »Wir möchten den genauen Zeitpunkt oder den Vorgang herausfinden, ab dem die Entwicklung gestört ist«, erklärt die Forscherin, »inzwischen haben wir als ersten Anhaltspunkt, dass die Zellen sich beim Verlust des Gens we-

niger stark vermehren.« Wichtig scheint auch zu sein, wie die Zellen im Gewebe umherwandern, sich differenzieren und zu komplexen Organen zusammenschließen. Zur Verständigung zwischen den Zellen gibt es ausgeklügelte biochemische Signalkaskaden, die letztlich dafür sorgen, dass die zelluläre Architektur des Organs nach Plan ausgeführt wird. »Dass ich das ganze Spektrum von der molekularen Ebene bis hin zum komplexen Organismus der Maus untersuchen und dabei verschiedene methodische und konzeptionelle Ansätze zusammenbringen kann, finde ich an meiner Arbeit besonders reizvoll«, erläutert Oess.

### Von der Pharmazie zur Biochemie

Die studierte Pharmazeutin hat den Quereinstieg in die Biochemie bewusst gemacht, obwohl dies karriere-technisch nicht optimal ist: »Wenn sich jemand um eine Juniorprofessur bewirbt, dann erwartet man, dass er sich auf seinem Fachgebiet schon mit einschlägigen Publikationen profiliert hat. Wenn man das Fachgebiet wechselt, ist das schwierig.« Aber die Biochemie hatte Stefanie Oess schon nach dem Abitur fasziniert. Trotz ihres guten Abiturdurchschnitts von 1,5 erreichte sie den damals erforderlichen Numerus clausus nicht. Während ihres Pharmazie-Studiums in Heidelberg ging sie dann zu einem Forschungsauf-

## Entwicklung des Blutgefäßsystems bei Knockout-Mäusen

Das Blutgefäßsystem gehört zu den ersten Strukturen, die sich während der Embryonalentwicklung ausbilden, und seine einwandfreie Funktion ist die Grundlage für eine ganze Reihe von weiteren Entwicklungsprozessen. Aber nicht nur während der Entwicklung des Embryos werden Blutgefäße gebildet; auch im erwachsenen Organismus können neue Gefäße wachsen, etwa während des Heilungsprozesses

nach oberflächlichen Verletzungen, um die Funktion eines defekten, verstopften Gefäßes zu kompensieren, aber auch um einen Tumor mit Blut zu versorgen.

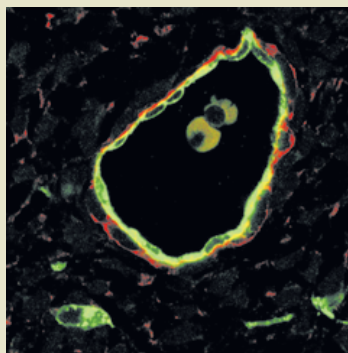
Die Arbeitsgruppe von Stefanie Oess versucht das Zusammenspiel der verschiedenen beteiligten Zelltypen zu begreifen und die Funktion »neuer« Gene in den zugrunde liegenden komplexen Prozessen zu verstehen. Deshalb studieren die Forscherinnen gentechnisch veränderte Mäuse, sogenannte Knockout-Mäuse, bei denen das Gen, dessen Funktion sie untersuchen wollen, ausgeschaltet ist. Indem sie beispielsweise Blutgefäße im sich entwickelnden Embryo sichtbar machen, können sie ihre Entwicklung verfolgen und Defekte studieren. Aus dem Vergleich der Knockout-Tiere mit gesunden Embryonen ziehen wir Rückschlüsse auf die Funktion des ausgeschalteten Gens.

»PECAM whole mount«: die Abbildung zeigt einen zirka zehn Tage alten Mäuseembryo, in dem das Blutgefäßsystem sichtbar gemacht ist.



## Angiogenese in Mäuse-Embryonen

Bei der Angiogenese bilden sich neue Blutgefäßstrukturen, ausgehend von bereits bestehenden Gefäßen. Es handelt sich um einen komplexen Prozess, an dem eine Reihe verschiedener Zelltypen beteiligt ist. Endothelzellen bilden die innerste Schicht der Gefäße. Sie besitzen eine flache Morphologie und bilden untereinander feste Zell-Zell-Kontakte aus, über die sie die Dichtigkeit des Gefäßes regulieren können. Endothelzellen sind auch die ersten Zellen, die bei der Angiogenese das sich neu bildende Gefäß definieren. Zunächst lösen sie sich



Immunfluoreszenz an einem Gefäß. Das Bild zeigt ein Blutgefäß aus einem Gewebeschnitt eines zirka zwölf Tage alten Mäuseembryos.

aus ihrem bestehenden Zellverband, teilen sich und wandern dann zum Ort des sich neu bildenden Gefäßes. Dort bilden sie ein noch unreifes Modell des neuen Gefäßes. Durch die Anlagerung von weiteren Zellen, den so genannten Perizyten und glatten Muskelzellen, reift es zu einem funktionellen Blutgefäß aus. Dabei haben die Perizyten die Aufgabe, das Gefäß zu stabilisieren, während die Muskelzellen über ihre Kontraktion den Gefäßdurchmesser und somit den Blutfluss in ein bestimmtes Gewebe regulieren können.

enthalt an das Biochemistry Department der London School of Pharmacy. Dort beeindruckte sie besonders, dass ihr Betreuer, der Senior Lecturer Mike Munday, sie schon als Studentin in die laufenden Forschungsarbeiten einband. »Die Bedingungen an der School of Pharmacy waren ideal: Einerseits war die Kommunikationskultur ein ganz andere als hier, mit den Professoren und anderen Hochschullehrern hat man sich sehr selbstverständlich während des Mittagessens oder in der berühmten Bar im Keller der School of Pharmacy unterhalten, auch wenn hier meist nicht Forschungsinhalte das Thema waren, sondern es eher um Vergleiche des Studiums in Großbritannien und Deutschland oder um persönliche Themen ging«, erklärt Oess. Andererseits fertigt dort jeder Student im dritten und letzten

Studienjahr eine Projektarbeit an, ähnlich einer kleinen Diplomarbeit. »Das bot mir die einmalige Chance, aktiv und relativ selbstständig im Labor an einem aktuellen Forschungsprojekt mitzuarbeiten. So konnte ich nicht nur die eigenen Fähigkeiten ausprobieren, sondern auch sehen, »wie Forschung funktioniert.«

So zog es die junge Forscherin auch nach ihrer Approbation als Apothekerin wieder als wissenschaftliche Mitarbeiterin an die School of Pharmacy. Ihren Forschungsaufenthalt nutzte sie dazu, auch gleich noch eine Approbation als Apothekerin in Großbritannien zu erwerben. Als die wichtigste und weitreichendste Nachwirkung ihres Auslandsaufenthaltes sieht Oess den sicheren Umgang mit der englischen Sprache und die Erfahrung, »irgendwo mal Ausländerin gewese-

sen zu sein. Man lernt, sich in einer fremden Sprache allein durchzuschlagen und in ein anderes System zu integrieren.« Diese Erfahrung findet sie auch hilfreich im Umgang mit den vielen ausländischen Gastwissenschaftlern am Institut für Biochemie.

Bevor Stefanie Oess nach Frankfurt kam, zwang sie ihre »Wanderpromotion« und die anschließende Post-Doc-Zeit zu häufigen Ortswechseln. »Ich bin innerhalb von fünf Jahren acht Mal umgezogen«, rechnet sie nach. Die Zeit ihrer Doktorarbeit teilte sie zwischen dem Max-Planck-Institut Martinsried für Biochemie in München und dem Klinikum rechts der Isar. Promoviert wurde sie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit Auszeichnung. Nach einer sechsmonatigen Post-Doc-Zeit am Max-Planck-Institut in Martins-

## Fehlentwicklungen bei der Gaumenbildung

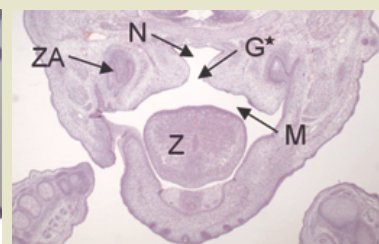
Entwicklungsbiologische Prozesse sind hochkomplex. Sie erfordern das kontrollierte Zusammenspiel verschiedener Zelltypen, die sich gegenseitig in ihrer Teilung, Wanderung und Differenzierung (Spezialisierung) beeinflussen. Dazu kommt, dass viele Entwicklungsprozesse nur ein sehr kleines Zeitfenster zur Verfügung haben. Sind sie innerhalb dieser Zeit nicht erfolgreich abgeschlossen, können sie im weiteren Verlauf nicht nachgeholt werden und schwere Schädigungen hervorrufen. Ein Beispiel für einen solchen kritischen Entwicklungsprozess ist der Verschluss des Gaumens. Etwa ab dem 13. Embryonaltag sind bei der Maus zwei parallele leistenförmige Fortsätze erkennbar, die sich aus dem Oberkiefer nach unten schieben. Innerhalb von nur gut zwei Tagen müssen diese Fortsätze auswachsen, sich um 90° drehen, aufeinander

zuwachsen und dabei die gesamte Breite der späteren Mundhöhle überwinden und schließlich fusionieren. Erfolgt dies nicht innerhalb des vorgesehenen Zeitfensters, bleibt der Gaumen offen – mit fatalen Konsequenzen für die neugeborene Maus.

Histologische Bildreihe zum Verschluss des Gaumens



G = Gaumen M = Mundhöhle  
G\* = offener Gaumen N = Nasopharynx



Z = Zunge  
ZA = Zahnanlage

ried zog es die Forscherin zurück ins Rhein-Main-Gebiet. Ihrem jetzigen Forschungsthema näherte sie sich am Max-Planck-Institut in Bad Nauheim, wo sie sich mit der Entwicklung und Funktion von Blutgefäßen, insbesondere der Bluthirnschranke, beschäftigte.

#### Kinder und Karriere vereinbaren

Zwei Jahre später wurden ihre heute fünfjährigen Zwillinge geboren. Mit ihrem Chef, Prof. Werner Müller-Esterl, einigte sich Stefanie Oess darauf, ihre Stelle als Gruppenleiterin zunächst in Teilzeit weiterzuführen. Ihre eigene Laborarbeit ließ sie im ersten Jahr ihrer Mutterschaft weitgehend ruhen, betreute aber in ihrer zwölfstündigen Wochenarbeitszeit weiterhin Diplom- und Doktorarbeiten in ihrer sechsköpfigen Arbeitsgruppe. Dank der flexiblen Arbeitszeiten konnte sie (auch) die Abendstunden und das Wochenende nutzen, während ihr ebenfalls berufstätiger Mann oder ihre Mutter die Kinderbetreuung

übernahmen. Die Kollegen reagierten in dieser Situation verständnisvoll und griffen ihr unter die Arme. Im zweiten Jahr steigerte Stefanie Oess ihre Arbeitszeit auf 20 Wochenstunden, im dritten Jahr auf 30 Stunden. Heute arbeitet sie wieder auf einer vollen Stelle, aber dennoch kann sie nicht mehr so viel Zeit im Institut verbringen wie früher, wo sie oft auch am Abend und am Wochenende im Labor war. »Es herrscht ein großer Konkurrenzdruck in der Forschung, und da ist es ein Risiko, wenn man für einige Zeit sein Arbeitstempo verlangsamt«, gibt die Wissenschaftlerin zu bedenken. Sie rechnet es Müller-Esterl hoch an, dass er sich auf dieses Wagnis einließ.

Auch jetzt ist der Leistungsdruck für Stefanie Oess deutlich fühlbar – nicht nur, weil sie alle ihre bisherigen exzellenten wissenschaftlichen Leistungen mit einem hohen Arbeitseinsatz erreicht hat, sondern auch, weil die Freiheit der Forschung es mit sich bringt, dass man Wege beschreitet, die sich anschlie-

ßend als Irrwege erweisen können. Bisher ist alles gut gegangen, auch die Konkurrenz scheint noch nicht weiter zu sein, aber allein die Vorstellung, einen Umweg zu gehen, kann ihr angesichts des befristeten Arbeitsvertrages schon mal den Schlaf rauben. Innerhalb der nächsten zwei Jahre muss sie die Daten für ihre Habilitation zusammen haben. »Natürlich wäre es für mich und die Familie einfacher, wenn ich halbtags in der Apotheke arbeiten würde«, meint die Forscherin, »aber ich habe in der Entwicklungsbiologie ein Arbeitsgebiet gefunden, in dem ich mich wissenschaftlich beheimatet fühle. Das ist es, was mich auch in den nächsten Jahren intellektuell am meisten bewegen wird.« ♦

Nähere Informationen im Internet:  
[www.biochem2.de](http://www.biochem2.de)

Die Autorin

**Dr. Anne Hardy**, 42, ist Referentin für Wissenschaftskommunikation an der Universität Frankfurt.

Anzeige

[www.plan-deutschland.de](http://www.plan-deutschland.de)

**Öffne deine Augen für meine Welt. Werde Pate!**

**Nähere Infos: 040-611 400**

**Internationales Kinderhilfswerk**

DZI Spenden-Siegel  
Deutsches Zentralinstitut für soziale Fragen (DZI)

**Plan International Deutschland e.V.**  
Bramfelder Str. 70  
22305 Hamburg

**Plan**