

einblick



Ausgabe 2/2006

Punktgenaue Diagnostik
Mit dem Auge eines Radiologen
Das Balla-balla-Virus

dkfz.



Dr. Julia Rautenstrauch

edito ria

Vincent van Gogh verkaufte zu Lebzeiten nur wenige Bilder, doch heute erzielen seine Werke Höchstpreise auf dem Kunstmarkt. Johann Sebastian Bachs kompositorisches Schaffen fand erst ein Jahrhundert später Beachtung. Franz Kafka wurde von Zeitgenossen kaum geschätzt, während heutzutage eine Biographie über ihn Auflagen von 300000 Stück erreicht.

In der Wissenschaft ist es nicht anders als in der Kunst: Bis zur Anerkennung in Fachkreisen dauert es lange, bis zur Erzielung eines Marktwertes manchmal eine Ewigkeit. Anders als die genannten Künstler kann Professor Harald zur Hausen persönlich miterleben, dass seine wissenschaftliche Arbeit Früchte trägt. Die Einführung eines Impfstoffs gegen Gebärmutterhalskrebs ist der Endpunkt seines langen Weges, den wir im vorliegenden Heft schildern.

Künstler im wahrsten Sinne des Wortes sind die Radiologen des Krebsforschungszentrums. Die von ihnen erzeugten Bilder aus dem Körperinneren sind nicht nur ästhetisch, sondern haben einen handfesten Nutzen: Die digitale Nachbearbeitung der durch Computer- oder Magnetresonanztomographie gewonnenen Schichtaufnahmen entschlüsselt Informationen, die dem Betrachter in der Rohaufnahme verborgen geblieben wären. Mit dieser neuen Generation radiologischer Bilder geben unsere Wissenschaftler den Klinikern präzisere Informationen denn je an die Hand.

Um die Kunst der Diagnostik geht es auch in unserem Beitrag zur Chip-Technologie bei Brustkrebs. Der molekulare Steckbrief des Tumors verrät nicht nur viel über die Prognose der Patientin, sondern auch, ob sie auf eine bestimmte Therapieform ansprechen würde. Mit solchen Untersuchungsinstrumenten lassen sich künftig risikoreiche Behandlungen gezielt einsetzen, wo ihr Nutzen sicher ist, und vermeiden, wo sie nur unnötiges Leid bewirken würden.

Mit dem bösartigsten aller Tumoren, dem Glioblastom, beschäftigt sich die Arbeitsgruppe des Neuro-Onkologen Dr. Wilfried Roth. Erfreulicherweise gibt es auch auf diesem Gebiet seit langem einmal einen Lichtblick: Ein altbekanntes Diabetes-Medikament, das wegen schwerer Leber-Nebenwir-

kungen vom Markt genommen werden musste, könnte bei diesem Tumor eine gewisse Renaissance erfahren, wenn sich Roths Ergebnisse bestätigen lassen. In Kombination mit anderen Substanzen soll das Antidiabetikum den Widerstand der Glioblastomzellen brechen. Man fühlt sich an die Geschichte des Thalidomids – bekannt als Contergan – erinnert, das einst wegen schwerster Missbildungen in Verfall geriet und heute bei Krebserkrankungen wieder erfolgreich eingesetzt wird.

Wozu soviel Hirn einsetzen, wenn es doch „oben ohne“ viel ökonomischer wäre, lautet der nicht ganz ernst gemeinte Rat von Professor Gunter Dueck, Chief Technologist von IBM Deutschland GmbH, der mit seinen ungewöhnlichen Thesen das Publikum schon als Festredner beim letzten Jahresempfang des Krebsforschungszentrums begeisterte. Wir stellen sein neues Buch „Lean Brain Management“ vor, das für einen sparsameren Umgang mit der Ressource Intelligenz plädiert.

Nicht nur ein Genuss für den Intellekt, sondern auch für die Bauchmuskeln ist der Beitrag unserer Autorin Dagmar Anders. Mit dem Balla-balla-Virus beschreibt sie ein ganz besonderes Phänomen, das mit zyklischer Regelmäßigkeit insbesondere das männliche Geschlecht heimsucht...

*Woe
Julia Rautenstrauch*

Doppelleben einer aggressiven Spezies

Sauerstoffradikale – Gefährliche Abfallstoffe präsentieren sich von einer neuen Seite

4

Punktgenaue Diagnostik

Chip-Technologie macht Erfolg einer Chemotherapie bei Brustkrebs vorhersagbar

8

Hirntumoren ausgetrickst

Medikamentenkombination bricht den Widerstand von Krebszellen

11

Freitag der 13. in der Zelle

Das Zusammenspiel verschiedener ungünstiger Genvarianten führt zur Misere in der Zelle

14

Mit dem Auge eines Radiologen

Mehr Information als je zuvor – Radiologen gewähren faszinierende Einsichten

17

Der lange Weg zum Ziel

Nach über drei Jahrzehnten ist der erste gezielt gegen Krebs entwickelte Impfstoff auf dem Markt

21

„Oben ohne“

Schlankes Hirn – fetter Erfolg
Aus dem neuen Buch von Professor Gunter Dueck

24

Die Reifeprüfung

Krebsarten in Kindern unterscheiden sich grundlegend von denen Erwachsener

27

Tür zu einer anderen Welt

DKFZ-Forscher suchen nach dem, was Autisten so anders macht

29

Eine reizende Verbindung

Zusammenhang zwischen Fleischkonsum, Helicobacter-Infektion und Magenkrebs

32

Stichwort: Hirntumoren

Neue Seiten der Krebsforschung
Spiegelung in neuem Licht
Glosse: Das Balla-balla-Virus

Personen

ab Seite 34

Doppelleben einer aggressiven Spezies



Sauerstoffradikale galten lange Zeit als die Zellkiller schlechthin: Sie wurden als gefährliche Abfallstoffe des Körpers betrachtet, die möglichst rasch zu entsorgen waren. Falsch, zeigen neuere Forschungsarbeiten. Reaktionsfreudige Sauerstoff-Verbindungen werden sogar extra im Körper hergestellt. Sie vermitteln Signale und sind damit hoch sensible Dirigenten von Zellaktivitäten, auch in Tumorzellen. Wie gesunde und entartete Zellen mit diesen Signalgebern jonglieren, beschäftigt Forscher um Dr. Tobias Dick im Deutschen Krebsforschungszentrum.

„Tobias Dick?“, keine Sekunde zögert Professor Wilhelm Stoffel, der bis zu seiner Emeritierung das Institut für Biochemie an der Universitätsklinik Köln geleitet hat. „Tobias Dick hat sich gegen Ende der Schulzeit bei mir vorgestellt. Er wollte ein Praktikum machen“, sagt Stoffel. „Ich hatte sofort den Eindruck, jemanden vor mir zu haben, der uns bei der Forschungsarbeit unterstützen könnte. Und weil sein Zivildienst anstand, habe ich mich dafür eingesetzt, dass er ihn bei uns absolvierte. Wie gut dieser Griff war, können Sie schon daran erkennen, dass Tobias Dick danach auf einer Publikation stand.“

Der Zivildienst in Stoffels Labor hatte Tobias Dick bestärkt: Er wollte Biochemie studieren. Dazu ging er nach Berlin, führte seine Doktorarbeit in Tübingen durch und arbeitete dann als Post-Doc im Howard Hughes



Die Forschergruppe um Dr. Tobias Dick (rechts im Bild) fängt unter anderem Molekülkomplexe ein

Medical Institute der Yale University in New Haven, USA. Im März 2003, im Alter von 34 Jahren, übernahm Dick dann die Leitung der eigenständigen Theodor-Boveri-Nachwuchsgruppe Redoxregulation im DKFZ.

Sein Forscherteam beschäftigt sich mit einem grundlegenden Prozess in Zellen: Der Vermittlung von Signalen durch die Übertragung von Elektronen. Elektronen sind negativ geladene Elementarteilchen, die sich um den Atomkern bewegen. Sobald der Körper Energie aus der Nahrung gewinnt, kommen sie ins Spiel: In einer Kette von chemischen Reaktionen werden Elektronen auf den eingeatmeten Sauerstoff übertragen und daraus Wasser gebildet. Während dieses als Atmungskette bezeichneten Vorgangs entstehen auch reaktionsfreudige Sauerstoffverbindungen wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Superoxidanio-

nen ($\text{O}_2^{\cdot-}$) oder Hydroxylradikale (OH^{\cdot}). Diese wurden wegen ihrer chemischen Angriffslust bis vor kurzem als Zellkiller schlechthin angesehen. Sie können beispielsweise den Zusammenhalt von biologischen Membranen zerstören und damit ganze Zellen sprengen. Deshalb wurden sie lange Zeit ausschließlich als unerwünschte Abfallprodukte angesehen, die so schnell wie möglich aus der Zelle beseitigt werden sollten. Nur einige wenige Zelltypen des Immunsystems wie Makrophagen oder neutrophile Granulozyten galten als „Profis“ im Umgang mit diesen „Gefahrstoffen“, denn sie können zum Beispiel Wasserstoffperoxid als Waffe gegen Mikroben richten und sie abtöten.

Dass diese reaktionsfreudigen Sauerstoffverbindungen aber nicht nur Schaden anrichten, sondern auch als sensible Vermittler von Signalen zwi-

schen und innerhalb der Zellen funktionieren, lernen Wissenschaftler erst seit ein paar Jahren immer besser zu verstehen. Die hoch reaktiven Sauerstoffformen werden speziell für die Signalübertragung in der Zelle hergestellt. Der biochemische Schlüssel für ihre Wirkung als Signalvermittler liegt dabei in einem wohl dosierten Wechselspiel von Elektronen-Übertragungen: Bestimmte chemische Gruppen in einem Protein werden „oxidiert“, wie der Chemiker sagt, sie geben also Elektronen ab. Gleichzeitig werden reaktive Sauerstoffverbindungen „reduziert“, sie nehmen Elektronen auf. Durch dieses Hin- und Herfließen der Elektronen wechselt auch die Fähigkeit eines Proteins, Signale weiterzugeben. „Tumorzellen bringen diese geregelten Prozesse aus dem Gleichgewicht, sie halten sich an keine ‚Absprachen‘ im Zellverband“, erläutert Dick. „Die Elektronenverteilung und damit auch die Redoxzustände im Innern und in der Umgebung der Tumorzelle weichen stark vom Normalzustand ab.“ Entartete Zellen schaffen es, reaktive

Sauerstoffverbindungen vor allem in den Dienst ihres eigenen Wachstums zu stellen.

Wie das genau vor sich geht und auf welche Weise es gesunden Immunzellen gelingt, die reaktiven Sauerstoffmoleküle als empfindliche Kommunikatoren zu nutzen, sind Fragen, denen Dick und sein neunköpfiges Team auf den Grund gehen möchten. „Wir machen Grundlagenforschung mit dem Ziel, neue Angriffspunkte für krebshemmende Substanzen zu finden und diese Erkenntnisse langfristig in medizinische Anwendungen zu überführen“, so der junge Biochemiker.

Solche Angriffspunkte könnten Enzyme sein, so genannte Oxidoreduktasen, die das Wechselspiel von Oxidation und Reduktion in Sekunden oder sogar einem Bruchteil davon ermöglichen. In Frage kommen auch andere Proteine, die vorübergehend an die Oxidoreduktasen binden und von ihnen modifiziert werden. So kann zum Beispiel innerhalb des Proteins durch Oxidation eine Brücke zwischen zwei Schwefelatomen geknüpft und durch

Reduktion wieder aufgelöst werden. Mit Hilfe dieser Redoxreaktionen werden bestimmte Proteine in eine räumliche Form überführt, die für ihre aktuelle Funktion erforderlich ist.

Um die verschiedenen Bindungspartner von Oxidoreduktasen dingfest zu machen, haben Ulla Schwertassek und Monique Beumer im Team von Tobias Dick molekulare „Köder“ entwickelt. Sie haben ein für Redoxreaktionen zentrales Enzym genetisch so verändert, dass sich dessen Reaktionspartner nach der Bindung nicht mehr lösen kann, sondern wie in einer Falle fest hängt. Auf diese Weise fangen die Forscher Proteine wie die Kammerjäger Mäuse auf dem Speicher, trennen sie mit biochemischen Methoden voneinander und identifizieren sie schließlich mit Hilfe der Massenspektroskopie. „Zirka eine Woche dauert so eine Jagd“, sagt Dick. „Damit hat Lars Weingarten bisher schon um die 40 Protein-Kandidaten aufgespürt.“ Darunter solche, die die Zellteilung steuern oder als wichtige Schaltstellen die Signalübertragung kontrollieren. Die Wis-



senschaftler haben es allerdings auf eine ganz bestimmte Sorte von Proteinen abgesehen, die für die Umwandlung einer gesunden in eine entartete Zelle verantwortlich sind. „Wir wollen diejenigen Proteine ausfindig machen, die eine Verbindung zwischen der unkontrollierten Produktion hoch reaktiver Sauerstoffspezies und dem ungemehmten Zellwachstum darstellen“, fasst Dick zusammen.

Zusätzlich zur „Fallensteller-Methode“ entwickelt sein Team zu diesem Zweck dynamische Redoxsensoren. Mit deren Hilfe lässt sich die Übertragung von Elektronen in der lebenden Zelle verfolgen - und zwar in Abhängigkeit von verschiedenen, physiologischen Reizen wie Wachstumsfaktoren oder Hormonen. Marcus Gutscher hat dazu Oxidoreduktasen so verändert, dass sie über Fluoreszenz anzeigen, ob sie gerade oxidiert oder reduziert sind. Damit kann er den Farbwandel von Zellen im Fluoreszenzmikroskop beobachten. „Ziel ist, diese unterschiedlichen Redoxzustände in der Zelle in Echtzeit zu beobachten, also möglichst eine zeitliche Auflösung im Sekundenbereich zu erreichen“, erklärt Dick. „Im Moment liegen wir allerdings noch im Bereich von Minuten.“

Ein anderer Befund, der für die Tumorbologen besonders interessant ist, zeigt, dass Krebszellen unnatürlich viel Wasserstoffperoxid in ihrer unmittelbaren Umgebung erzeugen. Diese hoch reaktiven Moleküle wirken als Signalüberträger ins Innere der Krebszellen zurück, so dass sie ihr unkontrolliertes Wachstum selbstständig anregen können.

Zur richtigen Zeit am richtigen Ort

Damit gesunde oder entartete Zellen Signale über reaktive Sauerstoffverbindungen optimal nutzen können, müssen Proteine, die an dieser Form der Kommunikation beteiligt sind, zur richtigen Zeit am richtigen Ort sein. Eine künftige Aufgabe der Nachwuchsgruppe um Dick ist daher nicht nur zu erforschen, wann Redoxreaktionen in welcher Intensität stattfinden, sondern auch wo, also ob es dafür zum Beispiel abgeschirmte Nischen in der Zelle gibt.



Oxidoreduktasen spielen aber nicht nur in, sondern auch außerhalb von Zellen eine Rolle. „Wir wissen von Makrophagen und dendritischen Zellen, dass sie Oxidoreduktasen wie Thioredoxin nach außen abgeben“, sagt Dick. „Allerdings tappen wir noch im Dunkeln, wie die Proteine aus der Zelle geschleust werden und was danach mit ihnen passiert“. Johanna Engelhard und Marc Preuss versuchen Licht in dieses Dunkel zu bringen.

Außerhalb einer Zelle wirken Oxidoreduktasen auf Nachbarzellen ein, im Immunsystem zum Beispiel auf T-Lymphozyten. Dass Lymphozyten einen Rezeptor besitzen, der das Thioredoxin-Signal wahrnehmen kann, hat die Doktorandin Ulla Schwertassek kürzlich nachgewiesen.

Als Teil des körpereigenen Abwehrsystems suchen T-Lymphozyten im Gewebe und im Blut ständig nach körpereigenen, harmlosen Antigenen – aber auch nach körperfremden und damit potenziell krankmachenden Antigenen. Antigene sind kurze Zucker- oder Eiweißstücke, gegen die sich der Körper wehren kann, indem er Antikörper bildet. Präsentiert werden solche Antigene auf der Oberfläche von Körperzellen; sie geben damit den T-Lymphozyten eine Art zellulären Steckbrief an die Hand, um entartete körpereigene Zellen zu erkennen und abzutöten. Dabei gilt die Regel: Je

besser sich die Antigene in die Oberflächenstruktur der Zellen einpassen, desto eher werden sie von den T-Lymphozyten erkannt.

Dass Oxidoreduktasen für die passende räumliche Form der Nischen auf der Zelloberfläche sorgen und damit den Antigenen das Bett bereiten, hat Tobias Dick bereits während seiner Arbeit bei Professor Peter Cresswell in Yale festgestellt. Alexandra Kienast und Carmen Mader sind nun dabei, den Mechanismus, der dahinter steckt, aufzuklären.

Manchmal wünscht sich Tobias Dick, mehr Laborarbeit machen zu können - wie einst bei Wilhelm Stoffel in Köln. „Ich komme kaum noch zur praktischen Arbeit“, bedauert Dick, „aber ich bin deswegen nicht unglücklich.“ Als Leiter einer Forschergruppe interpretiert er gern die erarbeiteten Daten und denkt über die Entwicklung neuer Methoden nach. Denn ohne sie werden sich die Fragen nicht beantworten lassen, die Dick und die übrige Forschergemeinde beschäftigen. Es sind elementare Fragen danach, wie der Fluss von Elektronen das sensible Gleichgewicht von reaktiven Sauerstoffverbindungen hervorbringt: das Freundliche, das Lebenserhalt signalisiert, und das Bedrohliche eines Zellkillers.

Nicola Siegmund-Schultze

Punktgenaue Diagnostik



Eine Chemotherapie soll bei Brustkrebspatientinnen verhindern, dass sich der Tumor nach dem chirurgischen Eingriff erneut ausbreitet. Vielen Frauen bringt diese Behandlung jedoch keinen Nutzen, sondern nur Nebenwirkungen. Mit einem neuen Test könnte nun vorausgesagt werden, welche Patientinnen von einer bestimmten Chemotherapie profitieren. Die Grundlage dafür ist eine molekulare Charakterisierung des Tumors.

Kenne deinen Feind! Dieser Grundsatz strategischer Kriegsführung gilt für die unterschiedlichsten Bereiche: bei der Verbrechensbekämpfung genauso wie bei der Behandlung von Krankheiten. Denn nur wer weiß, mit wem er es zu tun hat, kann eine Strategie entwickeln, um seinen Gegner erfolgreich zu bekämpfen.

So ist auch bei der Behandlung von Krebserkrankungen der erste Schritt zu einer erfolgreichen Therapie die exakte Diagnose. Seit langem ist klar, dass es „die Leukämie“ oder „den Brustkrebs“ nicht gibt. Der Begriff „Krebs“ steht für eine große Gruppe verschiedener Erkrankungen, die eins gemeinsam haben: das unkontrollierte Wachstum entarteter Zellen. So unterschiedlich die Ursachen auf molekularer Ebene sind, die zu dem gleichen Symptom „Krebs“ führen, so unterschiedlich ist auch der Krankheitsverlauf. Einige Tumoren sind aggressiver, bilden schneller Metastasen oder sprechen auf eine bestimmte Therapie nicht an. Um eine Behandlung planen zu können, muss der Arzt zunächst einmal feststellen, welcher Typ Krebs vorliegt.

Wem nützt eine Chemotherapie?

Vor allem bei Brustkrebs ist eine präzise Diagnose von großer Bedeutung, denn dieser Tumor hat viele Gesichter. In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau daran. Je nach Risiko erfolgt unterstützend (adjuvant) zu Operation und eventuell Bestrahlung eine Chemotherapie. Sie verringert das

Risiko, dass später Metastasen entstehen oder es zu einem Rückfall kommt. Die hierbei verwendeten Zellteilungshemmer, in der Fachsprache Zytostatika, erreichen über die Blutbahn alle Gewebe und Organe und bekämpfen unentdeckt gebliebene Tumorzellen. Allerdings greifen diese Zellgifte auch gesunde Körperzellen an, die sich teilen, und sind daher mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Darüber hinaus hilft eine Chemotherapie nicht in jedem Fall. Manche Tumorarten sind unempfindlich gegenüber den Zellgiften und werden durch die Chemotherapie nicht zerstört. Um den Krankheitsverlauf einschätzen zu können, nutzt der Arzt in der Regel die charakteristischen Eigenschaften von Tumoren: wie groß ein Tumor ist, ob und wie weit er sich bereits ausgebreitet hat und welche feingeweblichen oder biologischen Merkmale er aufweist. Welchen Patientinnen eine Chemotherapie Nutzen bringt und bei welchen nur mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, kann jedoch mit keinem dieser so genannten Marker vorausgesagt werden.

Wird mit der Chemotherapie aber bereits vor der Operation begonnen, lässt sich die Wirksamkeit eines Medikaments direkt beurteilen: Der Arzt kann dann mitverfolgen, ob der Tumor auf die Therapie anspricht und sich zurückbildet. „Ein nicht zu unterschätzender Vorteil der prä-operativen Therapie ist zudem die Akzeptanz bei den Patientinnen. Die Bereitschaft zu einer strapaziösen Chemotherapie ist höher, wenn deren Erfolg erkennbar ist“, sagt Dr. Andreas Schneeweiß von der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg. Bildet sich der Tumor durch die Chemotherapie vollständig zurück, kommt es seltener zu einem Rückfall. Schneeweiß hat ein innovatives Therapieschema entwickelt, das bei fast 30 Prozent der Patientinnen zu einer kompletten Zerstörung des Tumors führt. Die Therapie beruht auf der Kombination dreier Zytostatika, die an unterschiedlichen Stellen in das Tumorstadium eingreifen. Vor Behandlungsbeginn lässt sich allerdings auch in diesem Fall nicht beurteilen, welche der Patientinnen von einer Therapie profitieren wird, denn auch hier identifiziert keiner der üblichen Marker diejenigen Tumoren, die sich



durch die Dreifachtherapie zurückbilden. Schneeweiß bat daher Professor Peter Lichter um Hilfe.

Ein molekularer Steckbrief für Tumoren

Lichter, der im Deutschen Krebsforschungszentrum die Abteilung Molekulare Genetik leitet, ist Experte, wenn es darum geht, charakteristische Merkmale von Krebszellen zu ermitteln. Er erstellt molekulare Täterprofile von Tumoren. „Je präziser ein Tumor beschrieben wird, desto zielsicherer kann der Arzt die passende Therapie für den Patienten auswählen“, erklärt Lichter. „Mit dem Einzug molekularbiologischer Methoden in die klinische Diagnostik ist eine genauere Unterteilung von Krebserkrankungen möglich geworden. Wie sich gezeigt hat, lässt sich mit dieser Unterscheidung auch der Krankheitsverlauf besser einschätzen.“ Um das molekulare Profil eines Tumors zu erstellen, konzentriert sich Lichter nicht auf einzelne Marker. Ihn interessiert vielmehr die Gesamtheit aller in einer Tumorzelle aktiven Gene. Was für Gene das sind, lässt sich mit Hilfe von „Genchips“ bestimmen. „Gen-Expressionsprofilierung“ nennt sich diese Methode. Was kompliziert klingt, unterliegt einem einfachen Prinzip: Die Erbinformation, DNS, liegt normalerweise als Doppelstrang vor. Die Methode nutzt indes DNS-Einzelstränge, die sich wie die beiden Hälften eines Reißverschlusses mit ihrem Gegenstück wieder zu einem Doppelstrang zusammenlagern. „Genchips“ sind nichts anderes als kleine Glasplättchen, auf die – dicht gepackt – kurze einzelsträngige Genschnipsel (Sonden) aufgetragen wurden. Werden die Sonden mit farbstoffmarkierter DNS aus Tumorgewebe zusammengebracht, so leuchten nur diejenigen Sonden farbig auf, die einen Partner finden. Jeder der leuchtenden Punkte steht dabei für ein aktives Gen der Tumorzelle.

„Mit dieser Methode können tausende Gene und damit tausende mögliche Marker gleichzeitig erfasst werden. Man erhält ein Muster von Genaktivitäten, das einen bestimmten Tumortyp genau beschreibt“, erklärt

Dr. Meinhard Hahn, der in Lichters Abteilung die „Genchip“-Untersuchungen leitet. In den Krebszellen einer Gruppe von Brustkrebspatientinnen haben die Wissenschaftler solch ein spezifisches Genaktivitätsmuster identifiziert. Dieses Aktivitätsprofil kennzeichnet genau die Tumoren, die durch die Chemotherapie vollständig vernichtet werden. Bereits vor Behandlungsbeginn kann nun anhand dieses molekularen Steckbriefes ermittelt werden, ob ein bestimmter Tumor auf die Chemotherapie ansprechen wird. Damit ist der Erfolg der Therapie vorhersagbar.

Die Fahndung geht weiter

„Ob und wann der Test in der klinischen Routine eingesetzt werden kann, müssen weitere Untersuchungen an einer größeren Zahl von Patientinnen zeigen“, betont Lichter. Die Studie, die seine Abteilung in Kooperation mit verschiedenen Kliniken weltweit durchführt, läuft bereits seit Januar. Damit wollen die Wissenschaftler nicht nur die Aussagekraft ihres Tests überprüfen. „Es ist notwendig“, so Schneeweiß, „neue Therapien zu entwickeln, damit auch denjenigen Patientinnen geholfen werden kann, die von den derzeit verfügbaren Medikamenten nicht profitieren.“ „Uns interessiert daher besonders, was in den Tumorzellen als Antwort auf die Behandlung mit den Zytostatika passiert“, ergänzt Hahn. Aus diesem Grund überwachen die Wissenschaftler nun jeden Schritt der Tumorzellen. Veränderungen im Genaktivitätsmuster der Krebszellen, so hoffen sie, könnten Hinweise liefern, warum einige der Tumoren unempfindlich gegenüber den Zellgiften sind und welche Signalwege diejenigen Tumorzellen anschalten, die durch eine Chemotherapie zerstört werden. Könnte man diese Schalter auch von außen, durch die Gabe von Wirkstoffen, betätigen, so ließe sich die Chemoresistenz eini-

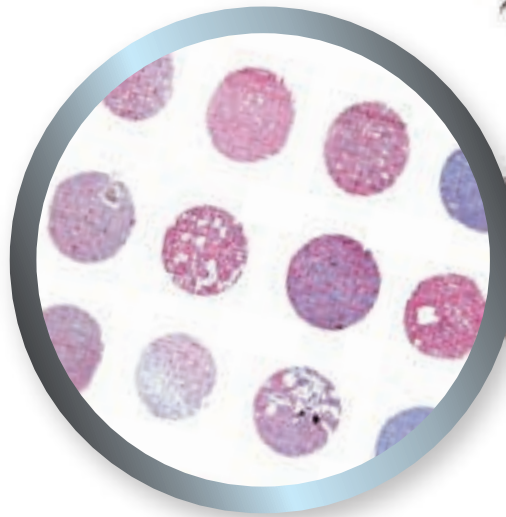
ger Krebszellen möglicherweise überwinden. Denn die Strategie des Feindes zu vereiteln, ist das nächste Kapitel in strategischer Kriegsführung.

Inga Lödige



Hirntumoren ausgetrickst

Das Glioblastom ist ein extrem bösartiger und schnell wachsender Tumor. Krebsforscher um den Neuro-Onkologen Dr. Wilfried Roth sind einer Therapie des gefährlichsten Hirntumors ein Stück näher gekommen. Mit einer Medikamentenkombination ist es ihnen gelungen, die Blockade des programmierten Zelltods in Glioblastomzellen zu lösen.



Für die häufigste und gefährlichste Art des Hirntumors, das Glioblastom, existiert bislang keine wirksame Therapie. Patienten mit diesem Tumor bleiben im Durchschnitt noch 15 Monate nach der Diagnose. Wie machtlos die Ärzte gegen diesen heimtückischen Hirntumor sind, erfuhr Dr. Wilfried Roth, als er nach dem Medizinstudium zunächst auf einer Krebsstation arbeitete. Ein Patient nach dem anderen starb den Ärzten damals unter den Händen weg. „Und das, obwohl die Krebsforschung in den vergangenen Jahren auf fast allen Gebieten große Fortschritte gemacht hatte“, erzählt der heutige Leiter der Max-Eder-Nachwuchsgruppe Molekulare Neuro-Onkologie im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). „Nur beim Glioblastom hat sich die Lebenserwartung der Patienten kaum verbessert.“

Das hat mehrere Gründe: Einerseits ist das Gehirn ein schwierig zu operierendes Organ, andererseits sind Glioblastomzellen äußerst resistent gegenüber Therapien wie beispielsweise der Chemotherapie. Manche Experten vermuten, dass die Medikamente nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Andere machen die Wanderung der Tumorzellen im Gewebe und die anschließende

Ausbreitung des Tumors dafür verantwortlich. Das Team um Roth untersucht, inwieweit die Resistenz in den Glioblastomzellen mit einer Störung des programmierten Zelltods, der Apoptose, zusammenhängt. Dieses „Selbstmordprogramm“ sorgt im gesunden Menschen dafür, dass alte oder geschädigte Zellen absterben und von neuen ersetzt werden. Ohne funktionierende Apoptose kann es zu einer krankhaften Wucherung des Gewebes kommen.

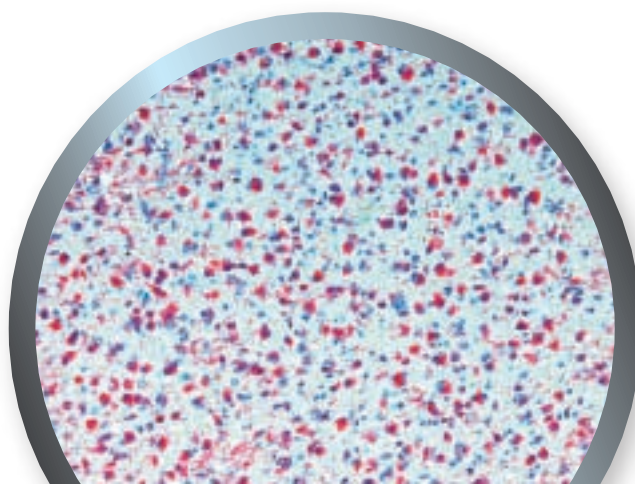
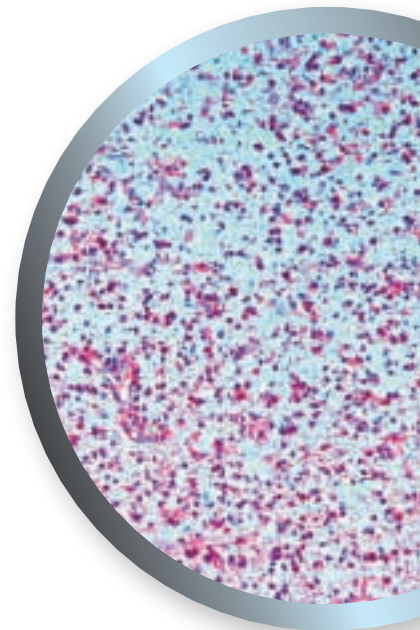
Todessignal für Tumoren

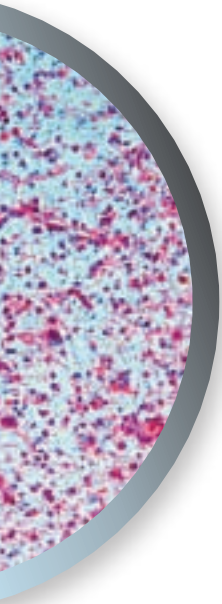
Seit 1995 beschäftigt sich Roth mit dem programmierten Zelltod. Im Anschluss an klinische Erfahrungen widmete er sich in San Diego der Grundlagenforschung. „Damals war die Apoptose noch Neuland“, erklärt er. Reguliert wird der Zelltod von einer Reihe aufeinander folgender biochemischer Reaktionen. Die meisten Komponenten dieser Signalkaskade wurden zwischen 1995 und 2000 entdeckt. Am Anfang der Reaktionskette stehen Rezeptoren, Proteine in der Zellmembran, die das Todessignal empfangen und in die Zelle weiterleiten.

Es war eine große Sensation, als Professor Peter Kramer, Leiter der Abteilung Immungenetik im Zentrum, den Rezeptor CD95 entdeckte. Dieser spezifische „Todesrezeptor“ wird durch Andocken eines anderen Proteins („CD95-Ligand“) aktiviert und löst dadurch den programmierten Zelltod aus. Eine Anwendung in der Krebstherapie war mit diesem System aus Todesligand und Todesrezeptor jedoch nicht möglich, da es auch in gesunden Zellen die Apoptose auslöste. Einen Durchbruch brachte dann TRAIL („TNF-related apoptosis inducing ligand“), ein weiterer Todesligand, der an verschiedene Rezeptoren binden kann, aber die Apoptose nur in Tumorzellen auslöst. TRAIL wird zurzeit in einer klinischen Studie an Patienten erprobt. „Eine Therapie mit TRAIL wird jedoch nicht alle Probleme lösen“, ist sich Roth sicher. Denn der Todesligand bewirkt nicht bei allen Tumorzellen den Zelltod. Ein gewisser Prozentsatz der Zellen ist dagegen resistent, so dass die Gefahr besteht, dass ein paar Monate nach der Behandlung erneut Tumoren entstehen.

Der programmierte Tod einer Zelle kann von spezifischen Proteinen gefördert oder gehemmt werden. So genannte pro-apoptotische Proteine übermitteln das Todessignals und übertragen die Information nacheinander auf mehrere Caspasen, Eiweiß spaltende Enzyme, die eine zentrale Rolle in dieser Signalkette spielen. Die letzte Caspase am Ende einer solchen Kette leitet den Zelltod ein. Anti-apoptotische Gegenspieler wie das FLIP-Protein hemmen wiederum den Zelltod, indem sie die Wirkung der Caspasen blockieren. FLIP übernimmt dabei die Blockade zu Beginn der Signalkaskade, während Survivin andere Caspasen im weiteren Verlauf des Signalwegs hemmt.

Roth konzentriert sich in seiner Arbeit auf die anti-apoptotischen Proteine und möchte herausfinden, ob diese winzigen Blockierer für den Widerstand von Hirntumoren gegen eine Chemotherapie wichtig sind. In seiner neuesten Veröffentlichung, in die auch neuro-onkologische Expertise von Professor Otmar D. Wiestler eingeflossen ist, berichtet Roth, dass das Diabetes-Medikament Troglitazon nicht nur die beiden anti-apoptotischen Proteine FLIP und Survivin blockiert, sondern darüber hinaus die Zahl der Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche erhöht. Ganz einfach ausgedrückt, kann die Zelle ihren eigenen Tod dadurch nicht mehr





blockieren und baut zudem auch noch mehr Antennen auf ihrer Oberfläche auf, die auf den Empfang von Todessignalen spezialisiert sind.

Die Wissenschaftler schlagen daher eine Kombinationstherapie vor, bei der einerseits mit Troglitazon die Blockade der Caspasen aufgehoben und zugleich mit TRAIL der programmierte Zelltod eingeleitet wird. In Tumorzellen sind im Vergleich zu gesunden Zellen sowohl mehr Zelltod-hemmende als auch Zelltod-fördernde Proteine vorhanden. Nach einer Blockade sammeln sich genügend pro-apoptotische Proteine, die den Zelltod erheblich schneller einleiten.

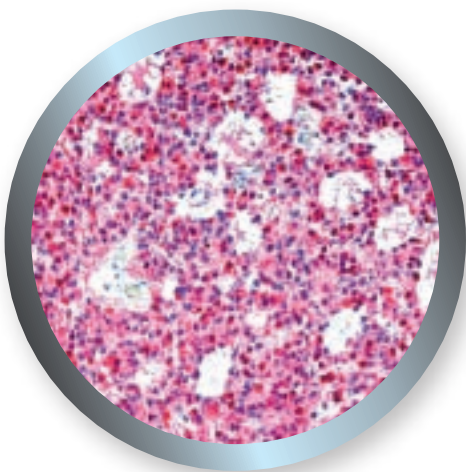
Wie aber kommen die Medikamente ins Gehirn? Roth schlägt vor, den TRAIL-Troglitazon-Cocktail unmittelbar nach der Entfernung des Hirntumors direkt in das betroffene Gewebe zu injizieren.

Die tägliche Praxis

Die zentralen Untersuchungen mit vielfältigen molekularbiologischen Verfahren führte das Team von Roth im DKFZ durch. Für die Grundlagenforschung an der Signalkaskade in Glioblastomzellen verwendeten die Forscher Zelllinien. Um herauszufinden, ob FLIP für die Resistenz der Zellen gegen eine Chemotherapie verantwortlich ist, verglichen sie zwei unterschiedliche Linien von Glioblastomzellen: Eine verfügte über die normale Menge des Proteins FLIP, in der anderen war der Gehalt an FLIP erhöht. Setzten die Wissenschaftler beide Zelllinien dem Chemotherapeutikum aus, so überlebten die Zellen mit dem erhöhten FLIP-Spiegel die Behandlung mit dem Krebsmedikament. „Für uns ist das ein wichtiger Hinweis, dass das FLIP-Protein für die Resistenz einiger Tumoren mit verantwortlich ist“, fasst Roth die Ergebnisse zusammen. Zusätzlich zu den Experimenten in der Kulturschale wenden die Wissenschaftler eine neue Technik an, die „Multiple-Tissue-Arrays“, mit der sie das Tumorgewebe einer großen Anzahl von Patienten histologisch untersuchen. Die Gewebeproben für diese Untersuchungen erhalten sie vom Pathologischen Institut der Universität Heidelberg. Dort hat Roth auch Zugang zu Patientendaten und erfährt, inwieweit sich der Tumor bei den einzelnen Patienten nach einer Chemotherapie zurückgebildet hat. Aus den Gewebeproben stanzen die Forscher dann kreisrunde Stücke von der Größe einer Stecknadel aus und übertragen sie auf einen Objektträger. Das Besondere daran: Über 200 Hirntumoren lassen sich auf diese Weise gleichzeitig untersuchen. Eine spezielle Färbelösung macht anschließend genau die Zellen im Mikroskop sichtbar, in denen das FLIP-Protein im Übermaß vorhanden ist. Zusammen mit den Patientendaten bilden diese Ergebnisse ein weiteres Indiz dafür, dass der Erfolg einer Chemotherapie tatsächlich von der Menge des FLIP-Proteins abhängt.

Bis die neue Therapie mit Troglitazon und TRAIL erfolgen kann, bleibt für die Forscher allerdings noch viel Arbeit. Das ursprünglich für die Behandlung von Diabetikern zugelassene Medikament ist der Fachwelt zwar bestens bekannt, wurde aber wegen der schweren Nebenwirkungen auf die Leber vom Markt genommen. Roth ist aber dennoch optimistisch, dass sich damit bei der schweren Krebserkrankung des Glioblastoms eine neue Perspektive eröffnen könnte.

Michael Lang



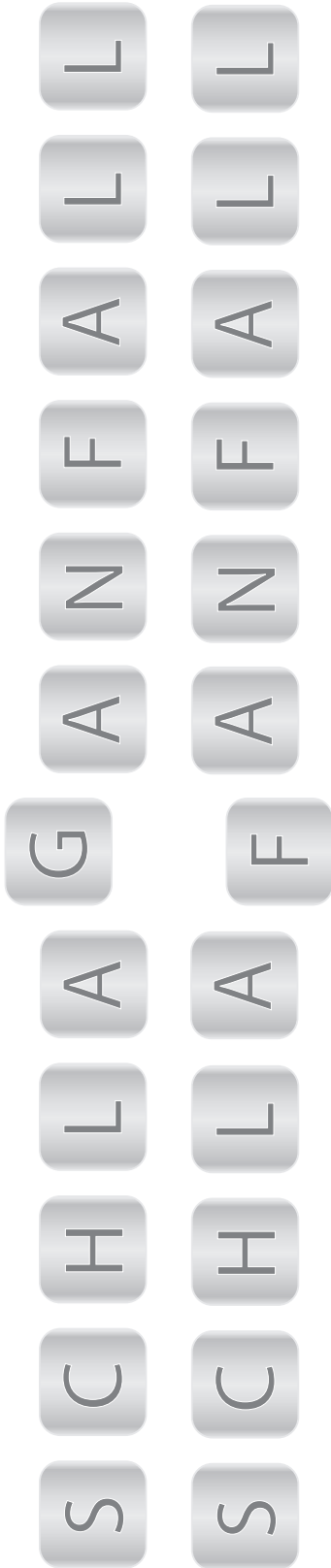
Der Umfang der roten Färbung im Tumorgewebe gibt den Forschern einen Anhaltspunkt dafür, ob von einem bestimmten Protein eher viel oder wenig vorhanden ist

Freitag der 13. in der Zelle



Die Identifizierung von Genvarianten, die mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden sind, ist wichtig für das Verständnis der Entstehung und des Verlaufs der Erkrankung. Dabei kommt es nicht notwendigerweise nur auf ein einzelnes Gen an. Vielmehr führt das Zusammenspiel von verschiedenen ungünstigen Genvarianten zur Misere in der Zelle.

„**E**in Unglück kommt selten allein“, sagt ein Sprichwort. So war es auch, als die „Titanic“ 1912 auf ihrer Jungfernfahrt nach New York mit einem Eisberg kollidierte. Egal, ob bei dieser Schiffshavarie, einem Verkehrsunfall oder einem GAU im Atomkraftwerk: So gut wie nie gibt es nur ein einziges Ereignis, das zu den verheerenden Folgen führt. Auch wenn das Wachstum einer Zelle außer Kontrolle gerät, ist selten nur ein einziger Schuldiger auszumachen. Nehmen wir das Beispiel Brustkrebs: Heute wissen Forscher zwar, dass Frauen mit Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2



ein besonders hohes Risiko tragen, an Brustkrebs zu erkranken; Defekte in diesen beiden Genen erklären jedoch lediglich einen Teil der erblich bedingten Brustkrebsfälle. Etwa ein Viertel aller betroffenen Frauen hat bereits von Geburt an Erbanlagen, die die Krebsentstehung mehr oder weniger stark begünstigen.

Fatale Kombination

Welche anderen genetischen Faktoren sind noch mit im Spiel? Diese Frage stellt sich Dr. Barbara Burwinkel vom Deutschen Krebsforschungszentrum. Seit Anfang 2006 baut die junge Wissenschaftlerin als Leiterin der Helmholtz-Hochschul-Nachwuchsgruppe Molekulare Epidemiologie ein eigenes Team auf. Im Mittelpunkt ihrer Arbeit steht die Suche nach genetischen Faktoren, die das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, in die Höhe treiben. Burwinkel geht davon aus, dass erst das Zusammenspiel von verschiedenen ungünstigen Genvarianten, die, für sich genommen, relativ harmlos wären, der Zelle zum Verhängnis wird.

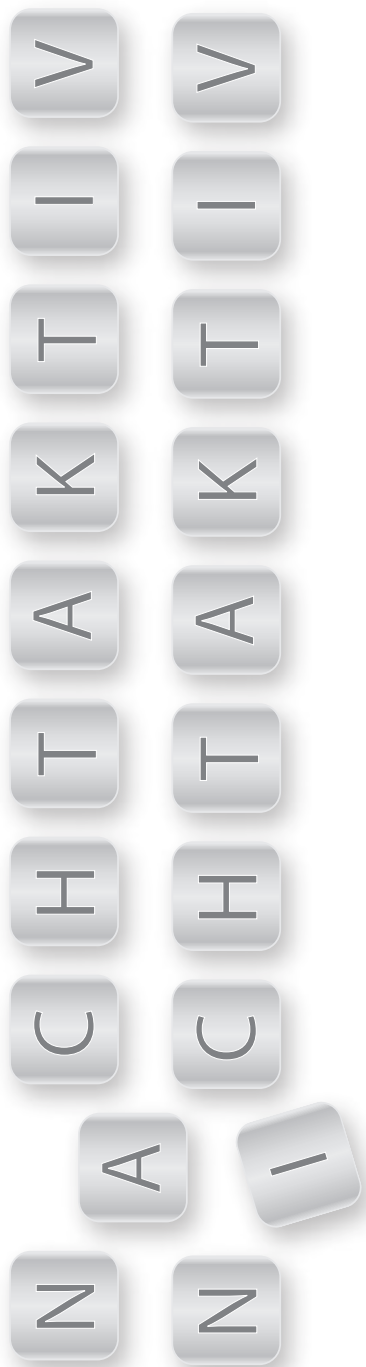
Um herauszufinden, wie ein „Freitag der 13.“ in der Zelle zustande kommt, nutzt Barbara Burwinkel zwei unterschiedliche Vorgehensweisen. Der eine Ansatz geht von der Hypothese aus, dass Veränderungen in solchen Genen das Brustkrebsrisiko begünstigen, die für zentrale Signalübertragungswege wichtig sind, so etwa beim programmierten Zelltod (Apoptose), der Kontrolle der Zellteilung oder der Reparatur defekter Erbgutabschnitte.

Der Teufel steckt im Detail

Es bleibt aber nicht nur bei der Suche nach Kandidatengenen. „Wir gehen noch einen Schritt weiter“, sagt Burwinkel. Ihr Ziel ist es, Variationen einzelner Erbgutbausteine im genetischen Code auszumachen, so genannte „Single Nucleotide Polymorphisms“,

kurz SNPs. „Wir wollen wissen, ob und wie sich diese Abweichung auf das Genprodukt auswirkt.“ Manche „Snippets“, wie man die Abkürzung ausspricht, machen sich gar nicht bemerkbar, weil sie zum Einbau einer gleichen oder chemisch verwandten Aminosäure in das Protein führen. Wird ein Proteinbaustein aber durch eine Aminosäure ersetzt, die chemisch völlig andere Eigenschaften besitzt, kann sich die räumliche Struktur eines Enzyms so verändern, dass seine Funktion abgeschwächt oder ganz außer Kraft gesetzt wird. In selteneren Fällen kann ein einzelner Nukleotid-Austausch im Gen auch zu einer übermäßigen Aktivität eines Proteins führen. Im Zusammenspiel mit anderen Komponenten der Zelle könnte das fehlgesteuerte Protein die biochemischen Prozesse aus dem Gleichgewicht bringen. Die Forscher versuchen nicht nur geeignete Kandidatengene, sondern auch verdächtige Kandidaten-SNPs herauszupicken. Dazu recherchieren Barbara Burwinkel und ihre Mitarbeiter zum einen in Sammlungen bereits veröffentlichter Fachartikel, zum anderen nutzen sie bioinformatische Werkzeuge, die die möglichen Folgen eines bestimmten Aminosäureaustausches vorhersagen. Zudem können sie mit Hilfe von Gendatenbanken Vergleiche zwischen verwandten Genen in verschiedenen Spezies anstellen.

Fündig geworden ist Burwinkel beim Östrogen-Rezeptor. Das Hormon Östrogen ist als Risikofaktor für Brustkrebs bekannt. Bindet es an seinen Rezeptor, kann dieses Paar am Erbgut andocken und bestimmte Gene aktivieren. Allerdings benötigt es dazu eine Reihe von Gehilfen. Diese Co-Faktoren hat die Wissenschaftlerin näher untersucht. Dabei stellte sie fest, dass unterschiedliche genetische Varianten dieser Moleküle existieren. Und nicht nur das: Bei zwei der Co-Faktoren führt der Austausch jeweils einer einzigen Aminosäure zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko, wie die Forschergruppe bei Untersuchungen von rund



800 betroffenen im Vergleich zu etwa 1000 gesunden Frauen feststellte.

Die Molekulargenetiker setzen zusätzlich auf Analysen des gesamten Genoms. Dazu nutzen sie Chip-Technologie und Hochleistungsrechner. „Der Vorteil liegt darin, dass sich damit auch Varianten von Risikogenen in Regionen des Erbguts identifizieren lassen, die bisher noch nicht mit Krebs in Verbindung gebracht wurden“, erklärt Burwinkel. Gleichwohl sind genetische Profile von sehr vielen Frauen nötig, um eine stichhaltige Aussage treffen und Zufallsergebnisse ausschließen zu können. „Wir untersuchen zwischen 1000 und 5000 DNS-Proben. Dabei beziehen wir ausschließlich Frauen in die Studie ein, bei denen eine familiäre Häufung von Brustkrebs vorliegt, die aber keine Mutation in den Genen BRCA1 und BRCA2 aufweisen. So schließen wir aus, dass sich die Effekte dieser Mutationen mit denen der Polymorphismen überlagern.“ Erste Hinweise auf neue Kandidatengene oder -SNPs müssen zudem in einer zweiten und zum Teil dritten Runde überprüft werden, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Hier profitiert die Humanbiologin von der guten Zusammenarbeit mit dem Deutschen Konsortium für erblichen Brust- und Ovarialkrebs, der Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie im DKFZ und dem GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit bei München.

Zuviel des Guten – oder zuwenig?

Die Natur ist erfinderisch, wenn es darum geht, Variationen einer Idee zu erzeugen. Abweichungen von der Norm treten jedoch nicht nur bei einzelnen Basen auf. Manchmal ist ein ganzer Genabschnitt verdoppelt – oder liegt sogar in mehrfacher Ausführung vor. Einige solcher Kopienzahl-Polymorphismen „scheinen das Risiko für Erkrankungen wie Krebs zu beeinflussen“, so Burwinkel. „Ein Zuviel ist aber oftmals gar nicht so tragisch. Deshalb konzentrieren wir uns darauf, was passiert, wenn ein ganzer Genabschnitt verloren geht.“ Tatsächlich konnte die junge Wissenschaftlerin bereits einen Kopienzahl-Polymorphismus mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Verbindung bringen. In diesem

speziellen Fall ist ein größerer Bereich eines Tumorsuppressorgens verloren gegangen.

Barbara Burwinkel ist sich längst im Klaren darüber, dass die Suche nach Brustkrebsrisikofaktoren zusätzlich zur statistischen Auswertung molekular-epidemiologischer Daten auch Studien der normalen Funktion in der Zelle verlangt. In ihrer eigenen Forschungsgruppe möchte sie Testsysteme aufbauen, mit denen sich die Auswirkung verschiedener Genvarianten nachverfolgen lässt. Einige Polymorphismen führen möglicherweise dazu, dass ein Gen viel häufiger abgelesen wird und dadurch das Zellwachstum um ein Vielfaches angekurbelt wird. Andererseits können auch lückenhafte Bauanleitungen für Proteine entstehen, die dadurch nicht mehr funktionstüchtig sind.

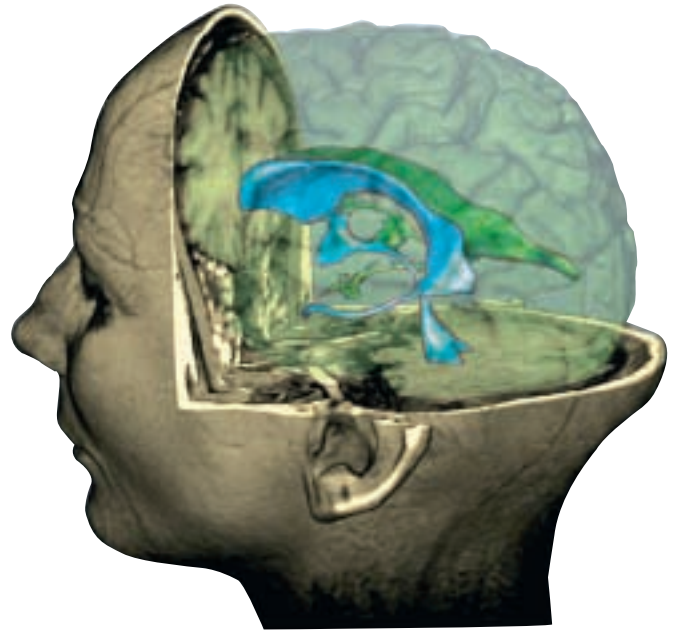
Alle Erkenntnisse zusammen tragen dazu bei, die Entstehung und den Verlauf von Brustkrebs besser zu verstehen. Möglicherweise liefern sie auch wichtige Anhaltspunkte dafür, ob eine geplante Therapie Aussicht auf Erfolg hat. Im Fall der Polymorphismen im Östrogen-Signalweg ist denkbar, dass die genetisch veränderten Varianten der Co-Aktivatoren eine Anti-Östrogen-Therapie beeinflussen können.

Die systematische Suche nach molekularen Schwachstellen wird auch der Bekämpfung anderer Krebsarten zugute kommen. Barbara Burwinkel hat sich bereits darauf eingestellt: In Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern des Universitätsklinikums Heidelberg sowie europäischen Kollegen fahndet sie nach Fehlern im System, die zu Darm- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs beitragen. Eine weise Entscheidung, denn auch aus Fehlern im Genom wird man sprichwörtlich klug.

Dagmar Anders

Mit dem Auge eines Radiologen

Radiologen gewähren faszinierende Einsichten in das Innenleben eines Menschen. Ob die genaue Ortung einer Metastase, die Überprüfung der Dicke von Nervenfasern oder die Darstellung der Hirnkammern: Was manch einem wie moderne Kunst erscheint, entschlüsselt für Radiologen viele nützliche Informationen.



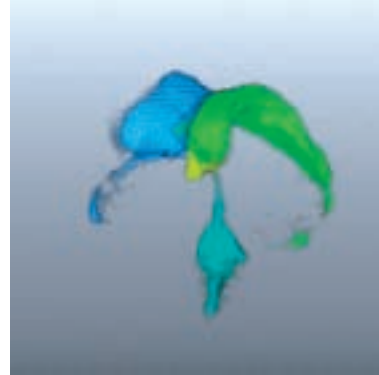
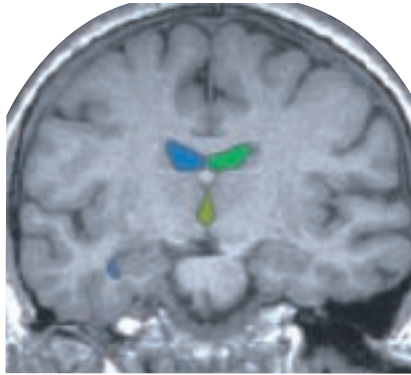
Die dreidimensionale Darstellung zeigt das Kammersystem (blau-grün eingefärbt), in dem sich das Nervenwasser befindet, die Gehirnoberfläche und den Hautsaum

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie und Computertomographie gelingt Forschern und Ärzten ein detaillierter Blick auf verborgene Körpergewebe. Je nach Gerät können Radiologen in der Abteilung von Professor Hans-Ulrich Kauczor im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) einzelne Körperschichten aufnehmen oder anhand dreidimensionaler Aufnahmetechniken ganze Körperabschnitte abbilden: Ein Computerprogramm kombiniert zweidimensionale Bildebenen und rechnet sie in hochwertige dreidimensionale Rekonstruktionen um, die sich von allen Seiten betrachten lassen. So fördern Wissenschaftler und Ärzte mehr Information zu Tage als je zuvor; sie können die Genauigkeit von Diagnosen erhöhen, den Verlauf von Krankheiten besser vorhersagen oder den Nutzen von Therapien abschätzen.

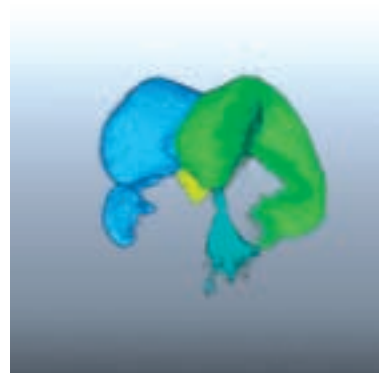
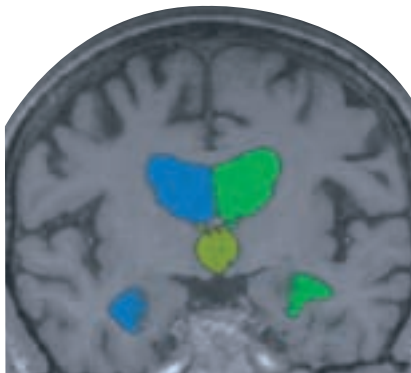
Dr. Frederik Giesel macht die Veränderungen der Hirnkammern sichtbar; gerade mal 15 Minuten dauert es von der Untersuchung bis zum nachbearbeiteten Bild.

Dr. Bram Stieltjes widmet seine Arbeit Hirntumoren, deren Grenzen nur schwer auszumachen sind. Er möchte sie so genau wie möglich darstellen, denn solange man nicht sicher weiß, wo und wie weit sich der Feind bereits ausgebreitet hat, ist seine Bekämpfung mittels Operation und Bestrahlung ungenau. Wie auf Landkarten möchte er die unterschiedlichen Wege von Tochtergeschwülsten verschiedener Primärtumoren im Gehirn nachzeichnen, um in Zukunft bereits bei frühen Tumorstadien das Wanderungsmuster vorhersagen zu können.

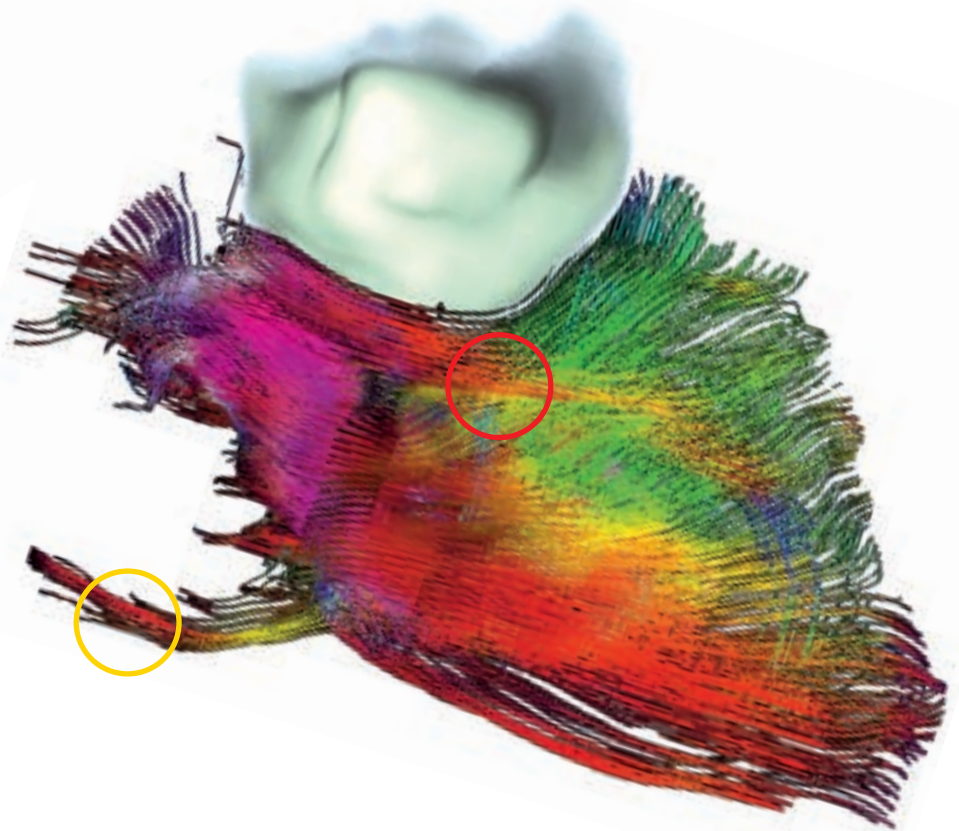
Der Dritte im Bunde, Dr. Hendrik von Tengg-Kobligk, macht unter anderem die genaue Lokalisation von Metastasen ausfindig. Um ihren Energiebedarf zu decken, zapfen die Tochtergeschwülste Versorgungs-Pipelines des Körpers an. Doch nicht nur das; sie manipulieren sogar die körpereigene Bauindustrie und sorgen dafür, dass über neue, eigens für sie konstruierte Blutgefäße Nachschub zum weiteren Wachstum angeliefert wird. Ihnen den Garaus zu machen, gelingt Radiologen, indem sie mit einer Nadel bis zur Tochtergeschwulst vordringen und diese gezielt auf zirka 100 Grad aufheizen. Durch diese neue Methode der Radiofrequenz-Ablation wird die Metastase im wahrsten Sinne des Wortes verkocht.



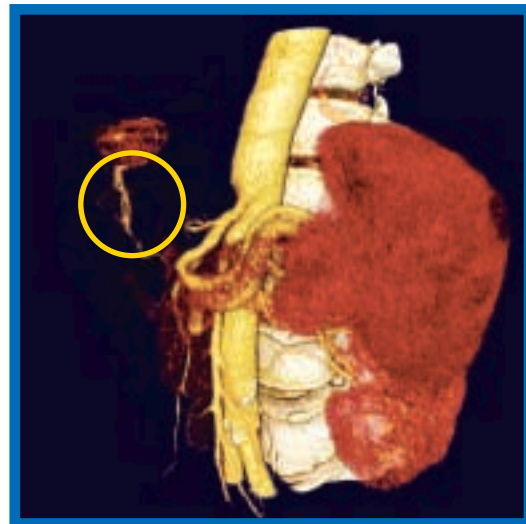
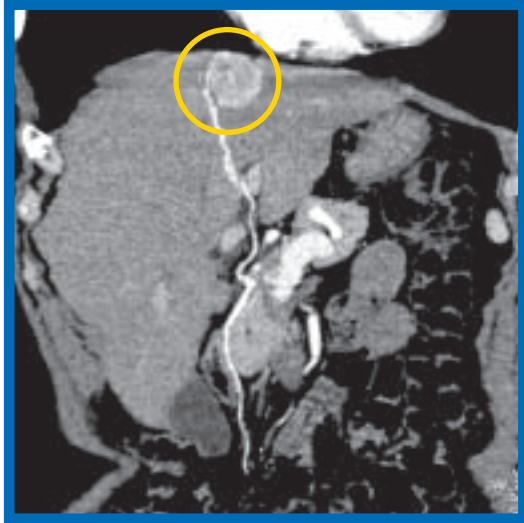
Ohne einen einzigen chirurgischen Schnitt sehen Wissenschaftler und Ärzte direkt ins Gehirn. Mit bildgebenden Verfahren können sie nicht nur Veränderungen im Gehirn aufspüren, sondern sogar das Volumen von Gewebe bestimmen.



Bei Alzheimer-Kranken gehen Nervenzellen verloren. In den eingeblühten Hirnarealen sammelt sich Nervenwasser. Dr. Frederik Giesel, Radiologe im DKFZ, kann die Ausbreitung des Nervenwassers verfolgen und den Unterschied zum gesunden Gehirn (Bilderpaar oben) bildlich darstellen. Besonders das innere Kammersystem (blau-grün eingefärbt) ist bei Alzheimer-Kranken deutlich vergrößert (Bilderpaar unten). Giesel möchte verlässliche Methoden entwickeln, um bereits die Vorstufen der Demenz frühzeitig nachweisen zu können.



Dr. Bram Stieltjes vom DKFZ möchte Hirntumoren besser sichtbar machen und Tochtergeschwülsten, die sich von Primärtumoren absetzen, auf Schritt und Tritt folgen. Computerprogramme machen den Verlauf von Nervenfasern in verschiedene Richtungen des Gehirns durch unterschiedliche Farben sichtbar. So können Wissenschaftler die Dichte von Faserkabeln im Gehirn prüfen. „Es ist verdächtig, wenn Faserstränge dünner oder kleiner sind“, erläutert Stieltjes. Der Tumor in einer Gehirnhälfte (im unteren Bild, grau) scheint auf den ersten Blick nur die Nervenfasern in seiner unmittelbaren Umgebung zu verschieben und teilweise zu zerstören (roter Kreis im unteren Bild). Im Vergleich mit der gesunden Gehirnhälfte (oberes Bild) bringt Bram Stieltjes indes ein zweites Detail ans Licht: Auch der Strang, der in eine andere Gehirnregion führt (gelber Kreis im unteren Bild), ist beschädigt: Für Stieltjes ein ziemlich sicheres Zeichen, dass sich dort bereits eine Metastase des Tumors ausgebreitet hat.



Mit Hilfe von zweidimensionalen Schwarz-Weiß-Bildern macht Dr. Hendrik von Tengg-Kobligk eine Metastase in der Leber dingfest (oberes Bild). Von ihr geht ein auffälliges Blutgefäß aus, deren genauen Verlauf er anhand per Computer zusammengerechneter Bild-daten herausfindet. In farbigen, dreidimensionalen Rekonstruktionen, die sich von allen Seiten betrachten lassen, kann von Tengg-Kobligk dann nicht nur die Metastase, sondern auch umliegende Knochen und Gewebe noch detaillierter analysieren (unteres Bild). Dieser Befund ist für interventionelle Radiologen entscheidend: Sie navigieren mit ihrem Operationswerkzeug wie durch ein Schlüsselloch auf kleinstem Raum im Körper, um einzelne Metastasen gezielt zu vernichten.

Katja Reuter

Der lange Weg zum Ziel

Fast 30 Jahre ist es her, seit Professor Harald zur Hausen den ersten Schritt eines langen Weges zurücklegte, an dessen Ende der wirksame Schutz vor einer Krebserkrankung steht. Anfang Juni ist in den Vereinigten Staaten, Mexiko und Australien der erste Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs zugelassen worden. In Deutschland wird die Impfung voraussichtlich Ende dieses Jahres zur Verfügung stehen. An diesem Meilenstein in der Medizingeschichte sind Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums maßgeblich beteiligt.

Viren können Krebs auslösen. Einer der ersten, der diesen Zusammenhang vor fast 30 Jahren belegte, war Professor Harald zur Hausen. Der spätere langjährige Vorstandsvorsitzende des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) richtete sein Augenmerk auf humane Papillomviren (HPV), die den zweithäufigsten Krebs bei Frauen, den Gebärmutterhalskrebs, hervorrufen.

Papillomviren sind weit verbreitet und werden durch Geschlechtsverkehr übertragen: Vier Fünftel aller Frauen machen im Laufe ihres Lebens mit ihnen unfreiwillig Bekanntschaft. Im Normalfall zerstört die körpereigene Abwehr die Erreger. Chronische Infektionen führen jedoch zu Veränderungen im Gewebe, die über mehrere Vorstufen in Krebs übergehen können.

Vor vielen Viruserkrankungen kann man sich durch Impfungen schützen. Daher fragten sich damals verschie-

dene Forschergruppen, ob auch bei Krebs gelingen könnte, was bei Masern, Mumps und Co. möglich ist. Jetzt krönt der erste gezielt gegen Krebs entwickelte Impfstoff den schwierigen Weg einer jahrzehntelangen Forschung. Wie beachtlich der Erfolg ist, lässt sich ermes- sen, wenn man die bislang erfolglose Suche nach einem Impfstoff gegen Aids betrachtet.

Hürden überwinden

Doch auch das Papillomvirus erwies sich als tückisch. Zwar zeigte Lutz Gissmann Mitte der siebziger Jahre, damals noch Doktorand bei zur Hausen, dass Warzen an Händen und Genitalien durch unterschiedliche Typen von Papillomviren hervorgerufen werden. Allerdings war es zunächst nicht



Professor Harald zur Hausen

möglich, Viren aus genitalen Warzen zu isolieren. „Ihre Anzahl in den untersuchten Geweben war einfach zu gering“, beschreibt zur Hausen das Problem. Zu Beginn der achtziger Jahre gelang es den damaligen Doktoranden Matthias Dürst und Michael Boshard, endlich der Hauptauslöser des Gebärmutterhalskrebses habhaft zu werden. Sie isolierten zwei Typen von Papillomviren, HPV 16 und HPV 18, aus Tumormaterial. Von diesem Punkt an ging alles sehr rasch. Die Forscher fanden Erbmaterial dieser Viren in 70 Prozent aller Gewebeproben von Gebärmutterhalskrebs und dessen Vorstufen. Da der Übeltäter nun ausgemacht war, konnte die Suche nach einem Impfstoff beginnen.

Ein klassisches Verfahren zur Herstellung von Impfstoffen besteht darin, Viren zu züchten und dann außer Gefecht zu setzen. Einmal inaktiviert, können die Viren keine Infektionen mehr auslösen, doch das Immunsystem erkennt sie nach wie vor als feindlich und baut mit Hilfe von Antikörpern eine wirksame Verteidigung auf. Bei einer erneuten Infektion binden die Antikörper zur Abwehr an die Erreger und verhindern, dass sie in Körperzellen eindringen. Es gab jedoch ein Problem: Papillomviren lassen sich im Labor nicht züchten. Mit Hilfe der Gentechnik wollten Wissenschaftler daher Hüllen nach dem Vorbild des Virus konstruieren. Dabei kam ihnen zugute, dass sich das Kapselprotein L1 des Erregers spontan zu leeren Virus-hüllen ohne Erbmaterial zusammenlagert. Die Hüllen sind als Impfstoff ideal, da sie wegen der nahezu identischen Struktur für das Immunsystem genauso Angriffsziel sind wie das

echte Virus, jedoch nicht die Fähigkeit besitzen, eine gefährliche Infektion im Menschen auszulösen.

Den Wissenschaftlern Professor Lutz Gissmann vom DKFZ und Professor Matthias Dürst, heute Universitätsklinikum Jena, gelang dann in Kooperation mit den US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) ein weiterer wichtiger Durchbruch: Sie gewannen größere Mengen des L1-Proteins, die für die Herstellung eines Impfstoffes notwendig sind.

Der Impfstoff

Die NIH und das DKFZ sind gemeinsam Eigentümer der Patente für das L1-Gen, das als Grundlage für den nun verfügbaren Impfstoff dient. Einziger Wermutstropfen: In einem jahrelangen Rechtsstreit mussten die Heidelberger Grundlagenforscher um den Schutz ihres geistigen Eigentums kämpfen.

Die Herstellung des ersten, auf dem Markt verfügbaren Impfstoffes hat die US-amerikanische Pharmafirma Merck & Co. übernommen. Ein zweiter Impfstoff wird im nächsten Jahr von dem britischen Unternehmen Glaxo-SmithKlein auf den Markt gebracht.

Der Merck-Impfstoff mit dem Namen Gardasil® richtet sich gegen vier Typen der HPV-Viren. Die hoch infektiösen Virustypen 16 und 18 sind in Europa für rund drei Viertel aller Gebärmutterhalskarzinome und deren Vorstufen verantwortlich. Die Typen 6 und 11 lösen 90 Prozent aller Genitalwarzen aus und lassen sich schon bei leichteren Veränderungen im Gewebe nachweisen. Der Impfstoff wurde an

weit mehr als 25000 Frauen getestet, erwies sich dabei als gut verträglich und bot den Probandinnen vollständigen Schutz vor Krebsvorstufen im Beobachtungszeitraum von fünf Jahren.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 6500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs; knapp 2000 sterben an den Folgen. Da am häufigsten junge Frauen zwischen 20 und 30 Jahren von den gefährlichen Typen der Papillomviren 16 und 18 befallen werden und etwa ein Prozent der Infizierten im Lauf von 10 bis 30 Jahren einen Tumor entwickelt, liegt der optimale Zeitpunkt für die Impfung vor dem ersten Kontakt mit dem Erreger, also vor dem ersten Geschlechtsverkehr.

Professor Peter Hillemanns, Direktor des Zentrums für Frauenheilkunde an der Universität Hannover, schätzt, dass durch eine flächendeckende Impfung bis zu 75 Prozent der Operationen bei Krebsvorstufen und Karzinomen des Gebärmutterhalses vermieden werden könnten.

Derzeit ist Gardasil® in den USA, Mexiko und Australien für Mädchen und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren zugelassen. In der Zukunft könnte die Impfung aber auch bei Jungen durchgeführt werden, denn auch sie übertragen die Viren. Auch aufgrund der Bildung von Genitalwarzen kann HPV für Männer unangenehme Folgen haben.

Die Möglichkeit, einer Krebserkrankung vorzubeugen, ist damit für Gebärmutterhalskrebs Wirklichkeit geworden. Diesen Impfstoff für alle Länder der Welt, insbesondere für Entwicklungsländer, verfügbar und erschwinglich zu machen, sollte ein wichtiger weiterer Meilenstein sein.

Ulrike Roll

„Oben ohne“: Schlankes Hirn – fatter Erfolg



„Intelligenz muss sich den Marktgesetzen beugen. Was es wie Sand und Luft in Fülle gibt, darf nichts kosten, auch wenn es viel wert sein mag. Solange aber Intelligenz viel Geld kostet, muss sie rigoros eingespart werden.“ Diese radikale These vertritt Professor Gunter Dueck, Chief-Technologist von IBM Deutschland GmbH, in seinem neuen Buch „Lean Brain Management“. Hier eine Kostprobe:

„Lean Brain“ bedeutet im Deutschen so etwas wie „möglichst wenig Gehirnschmalz“ oder, wie mein Sohn es sagen würde, „null Hirn“.

Es geht in diesem Buch um die gewaltigen Einsparpotentiale, die Sie heben können, wenn Sie in großem Stile die Verschwendung von Intelligenz und Gefühl eindämmen oder verhindern. Wir geben Ihnen in diesem Buch ein ganzes Kaleidoskop von einfachen, leicht verständlichen Verfahren und Rezepten, wie Sie in Ihrer Umgebung Intelligenz und Gefühl ausrotten können. Damit erzielen Sie schon kurzfristig Gewinn – von der Zukunft, die Ihnen blüht, ganz zu schweigen! Rennen Sie bitte keinen grundsätzlichen Lösungen Ihrer Wirtschaftsprobleme mehr hinterher, bevor Sie nicht Lean Brain Quality eingeführt haben! Hier ist die Heilslehre für die nächste Menschheitsepoche. Wenn Sie noch zu denen gehören, die intelligenten Ansätzen nachhecheln, treiben Sie in die genau falsche Richtung.

Absolut jeder Mensch kann ohne weiteres Lean Brain Quality (LBQ) erzeugen und damit großen Erfolg haben. [...] Natürlich sind intelligente Menschen bei LBQ im Nachteil, da sie ihr Gehirn in der Regel übermäßig und fast suchtartig benutzen. Deshalb sind Intelligente mutmaßlich die härtesten Gegner des Gehirnschmalzeinsparens. Das stört aber in der Praxis des LBQ keineswegs. Noch nie sind große Vorhaben wie Atomkraftwerke, Kriege um Öl oder Parteiprogramme auf Grund des Widerstandes der Intelligenz gescheitert. Wenn es ernst wird, kämpft Intelligenz ja nicht mit, sondern sie jammert nur herum, dass es falsch ist. Damit nervt sie natürlich gehörig, schmerzt aber nicht.

[...] Lean Brain Management (LBM) bedeutet [...] die effiziente Höchstzuordnung von Intelligenz im Alltag. Keine Besserwisser und Gefühlsduseler mehr, die unseren profitträchtigen Alltag blockieren und vergällen!

[...] Lean Brain Management ist also so etwas wie eine Methodologie, dauerhaft „oben ohne“ in der Welt Erfolg zu haben. Es klingt für Sie sicher überraschend, dass darin ein Erfolgsrezept begründet sein soll. Aber denken Sie doch an die gigantischen Erfolge von Henry Ford, der als Erster die Arbeiter nur exakt vorgeschriebene Handgriffe am Fließband ausführen ließ. Henry Ford schaffte den Autobau mit lauter Menschen, die nur eine einzige Stunde lang für ihren ganzen Lebensberuf angelernt werden mussten. Wenn man aber ganz ohne intelligente Arbeit komplizierte Autos bauen kann, warum dann nicht auch alles andere?

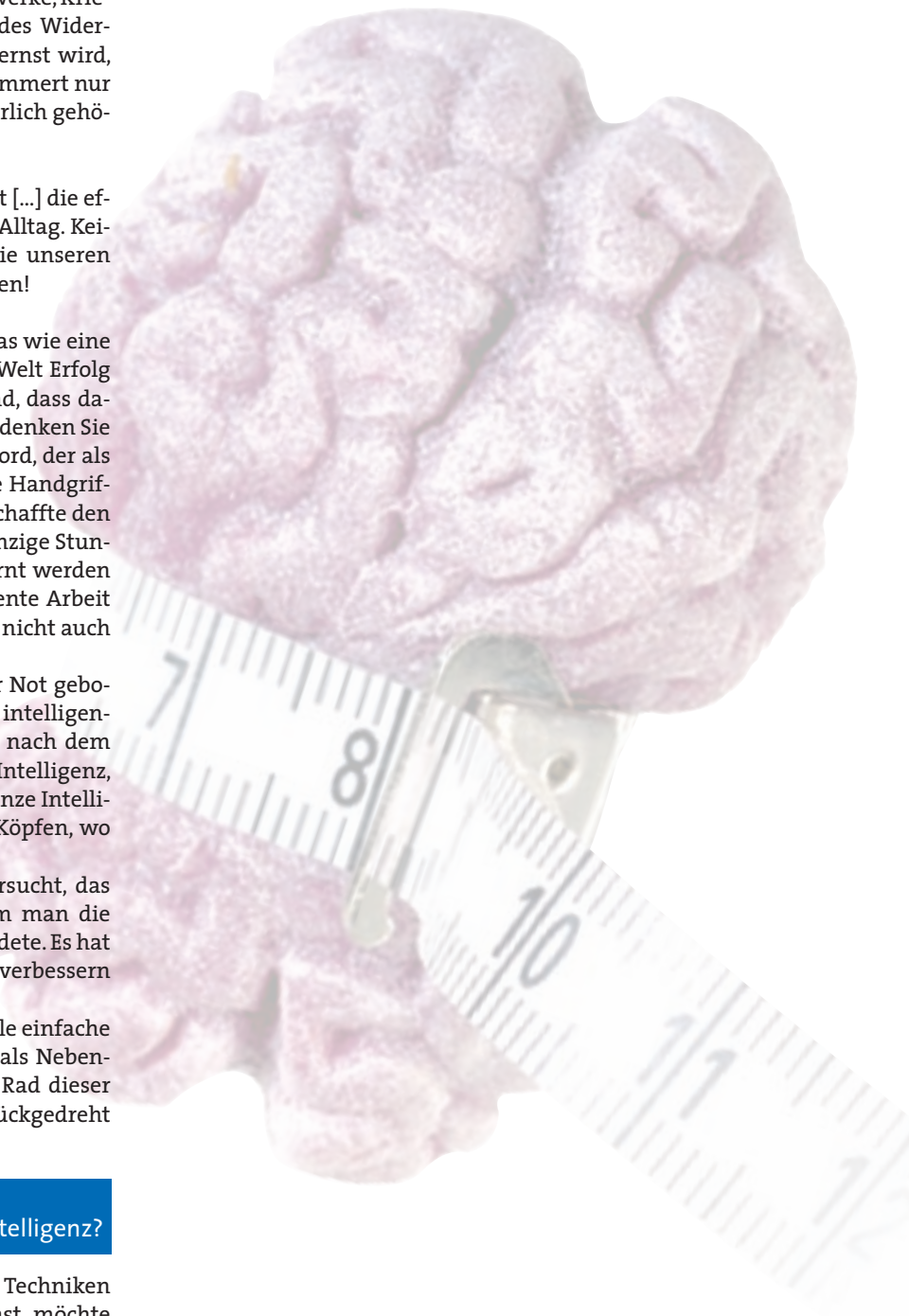
Die Autoproduktion wurde damals aus der Not geboren, weil es ziemlich viel Arbeit gab, aber keine intelligenten Leute dazu. Deshalb erfand die Industrie nach dem Prinzip von Taylor eine Produktion ohne jede Intelligenz, deren Output aber hochintelligent war. Die ganze Intelligenz war im System! Und eben nicht in den Köpfen, wo sie ja nicht sinnvoll eingesetzt werden kann.

In der Folgezeit hat man systematisch versucht, das System dadurch weiter zu verbessern, indem man die Menschen besser und später viel besser ausbildete. Es hat an der Disziplin gefehlt, nur das System zu verbessern und nicht die Menschen.

Heute sind wir so weit gekommen, dass viele einfache Arbeiter schon mitdenken! Das wurde dabei als Nebenwirkung ganz übersehen. Deshalb muss das Rad dieser schrecklichen Geschichte wieder weit zurückgedreht werden. Dies ist der Zweck von LBM.[...]

Wo finden wir einsparungswürdige Intelligenz?

In diesem Buch möchte ich Sie an probate Techniken des Intelligenzsparens heranzuführen. Zunächst möchte ich für eventuell Ängstliche unter Ihnen bemerken, dass Intelligenzsparen nicht Dummheit bedeutet. Es ist im Gegenteil dumm, Intelligenz dort zu verwenden, wo sie schadet oder unnötig viel kostet. [...]



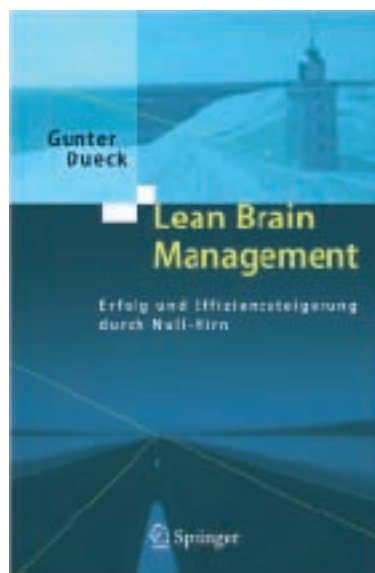
Der kluge Intelligenzsparer deckt also erst auf, dass es kaum Intelligenz gibt, die bezahlungswürdig wäre. Er kann sehr viel Geld einsparen, wenn er Dummheit und Intelligenz voneinander trennt und Komplexität von Intelligenz. [...]

Wissen Sie, was ein Rumverschnitt ist? Es ist ein Gemisch (ein Verschnitt, sagt man) aus Wasser, neutralem Alkohol und mindestens 5 Prozent echtem Rum. Rumverschnitt ist etwas billiger als 100 Prozent echter Rum und schmeckt normalen Nichtkennern oder Banausen fast genauso – besonders deshalb, weil sie den Was-immer-das-ist-Rum mit Saft zu Cocktails verpanschen. Rum kann man in kleinster Konzentration noch herausschmecken, zumindest einen rauen Jamaika. So ist das bei der Arbeit auch. 100 Prozent Intelligenz ist fast gar nicht von einem Intelligenzverschnitt zu unterscheiden, weil Intelligenz auch stark verdünnt noch erkennbar ist und mit echter leicht verwechselt werden kann, besonders von Nichtintelligenzen. Für die meisten Zwecke tut es der billige Verschnitt auch. Weil das so ist, kostet Rumverschnitt nicht so viel weniger als echter Rum. Damit bezahlen wir ihn also weit über seinem tatsächlichen Wert. Intelligenzverschnitt ist auch kaum billiger als echte Intelligenz. Darin liegt eine einmalige Chance. Wir stellen nur noch Intelligenzverschnitt her statt echter Intelligenz und verkaufen den Verschnitt zum fast gleichen Preis. Danach versuchen wir, den Anteil der nötigen echten Intelligenz im Verschnitt laufend abzusenken. Das ist das eigentliche Intelligenzsparen. Bei Rum muss man mit dem Einsparen bei 5 Prozent aufhören, weil es ein Gesetz gibt, das unter 5 Prozent einen Betrug sieht. Bei Intelligenz gibt es noch keine Vorschriften. Daher kann man so lange sparen, wie es nur möglich ist. Ein bisschen Intelligenz wird immer noch nötig sein, so dass Null-Hirn-Management als Ideal nie erreichbar sein wird. Aber der richtige Weg ist schon einmal vorgezeichnet, wenn wir uns wenigstens theoretisch eine blanke Null vornehmen. Ehrgeizige Ziele sind am einfachsten. [...]

Die Beispiele des Arztes und des Apothekers zeigen [...], dass sich die ganze Bezahlung nach der jeweiligen potentiellen Intelligenz oder der so genannten „peak intelligence“ richtet. Er könnte etwas Intelligentes tun! Und danach richtet sich seine Bezahlung. Das ist in praktisch allen Berufen so. Eine Sekretärin bekommt eine höhere Gehaltsstufe, wenn sie Englisch tippen kann. Ein Manager soll führen, sitzt aber nur in Meetings und Taxis herum und stört andere bei der Arbeit. Ein Professor bekommt lebenslanges Gnadensbrot, wenn er mit 29 Jahren einen genialen Einfall hatte – und den zufällig an der Uni. Immer richtet sich die Bezahlung nach dem theoretisch möglichen anspruchsvollsten, intelligentesten Anteil einer Arbeit – ohne Rücksicht darauf, wie viel Prozent der Arbeitszeit in diesem intelligenten Modus überhaupt gearbeitet wird. Es wird also überhaupt nicht die Intelligenz bezahlt, sondern nur die potentielle Intelligenz. Die Sekretärin kocht de facto Kaffee, führt Kalender und beruhigt Intelligente, die ihren Chef sprechen wollen. Der Manager sagt, er komme wegen der Meetings zu rein gar

nichts. Wissenschaftler stöhnen unter dummer universitärer Selbstverwaltung und ihrem eigenen Mangel an didaktischem Geschick, mit dem sie zunächst noch intelligente Studienanfänger zu dummen Reptilien erziehen.

Intelligenz wird also sinnlos „für alle Fälle“ vorgehalten, aber nicht genutzt. Computer sind intelligent, aber meist nicht eingeschaltet. Professoren haben ihre Intelligenz in schweren Prüfungen nachgewiesen, aber man sieht sie ihnen nicht an. Auch die Textverarbeitungsprogramme zum Beispiel enthalten Millionen Möglichkeiten und Knöpfe, aber man tippt ja nur etwas Einfaches ein und drückt es einmal aus. Es gibt also alle Arten von Intelligenz in Überfülle. Ein Ökonom würde sagen: Es gibt hohe völlig ungenutzte Überkapazitäten von Intelligenz. Dennoch zahlen wir für Intelligenz, obwohl wir sie nicht brauchen und auch nicht nutzen. Darin liegt das Problem. In den Köpfen muss sich etwas ändern.



Gunter Dueck: *Lean Brain Management - Erfolg und Effizienzsteigerung durch Null-Hirn*. Springer Verlag 2006, ISBN: 3-540-31146-7, 22,95 Euro.

Die Reifeprüfung



Einige Tumoren bei Kindern unterscheiden sich grundlegend von denen des Erwachsenenalters. Ein Phänomen, das besonders häufig bei Kleinkindern auftritt, gibt Wissenschaftlern nach wie vor Rätsel auf: die Spontanheilung des Neuroblastoms. Sogar Tumoren, die bereits Tochtergeschwülste im Körper gestreut haben, verschwinden plötzlich und ohne jegliche Behandlung wieder.

Die Spontanheilung könnte durchaus Ergebnis einer ausgefeilten Abwehrstrategie des Immunsystems sein, die Tumoren bei Kindern ganz plötzlich zurückschlägt; Hinweise dafür wurden jedoch bisher nicht gefunden. Das würde bedeuten, dass diese Tumoren bei Kindern nicht nur das Programm zur Zerstörung, sondern auch das zur Heilung mitbringen. „Wenn das stimmt, müsste man in diesen Krebszellen Programme reaktivieren können, die den bösartigen Zustand rückgängig machen“, ist Professor Olaf Witt vom Deutschen Krebsforschungszentrum überzeugt. Daher sucht der Leiter der Klinischen Kooperations-einheit Pädiatrische Onkologie mit seinen Mitarbeitern in Zelllinien von Neuroblastomen nach Schlüsselmolekülen, die diese Aufgabe übernehmen könnten. Das Neuroblastom zählt zu den embryonalen Tumoren, die fast ausschließlich bei Kindern, besonders häufig bei Neugeborenen und Kleinkindern, auftreten. Sie entstehen aus entarteten Zellen des Nervensystems und zeichnen sich durch die höchste Rate an spontanen Rückbildungen aus. Das Besondere an embryonalen Geschwülsten zeigt sich unter dem Mikroskop: „Sie bestehen aus bösartigen unreifen Zellen, die fast alle gleich aussehen“, berichtet Witt. Im Gegensatz dazu bestehen die meisten Tumoren bei Erwachsenen aus entarteten ausgereiften Zellen. Normalerweise verlassen unreife Zellen, so genannte Vorläufer, nach einer bestimmten Zeit ihre Kinderstube und bilden spezialisierte Zellen mit unterschiedlichen Aufgaben. Im Verlauf dieser Ausreifung verlieren sie die Fähigkeit, sich zu teilen. Die Zellen der embryonalen Tumoren scheinen indes in ihrer Entwicklung stehen zu bleiben und, statt sich zu spezialisieren, vermehren sie sich fortlaufend und wandern in andere Organe ein.

Woher kommt der Krebs?

Embryonale Tumoren gehören neben Leukämien zu den häufigsten Krebsarten im Kindesalter. Im Vergleich zu Erwachsenen erkranken Kinder aber deutlich weniger an Krebs: Nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters werden

jährlich deutschlandweit 1800 neue Krebsfälle bei Kindern diagnostiziert. Die Rate der Neuerkrankungen bei Erwachsenen liegt mit fast 500000 pro Jahr deutlich höher. Und noch ein Unterschied fällt auf: Die Volkskrankheiten Brust-, Prostata-, Darm- und Lungenkarzinome, die mit 90 Prozent die Statistik neuer Krebserkrankungen bei Erwachsenen anführen, kommen bei Kindern praktisch gar nicht vor. Warum es sich so und nicht anders verhält, ist noch ungeklärt. Vermutlich liegt es an der speziellen und langwierigen Entstehungsgeschichte von Tumoren bei Erwachsenen. Denn während sich Karzinome in der Regel langsam vergrößern und oftmals Jahrzehnte unentdeckt bleiben, „kann man fast zusehen, wie embryonale Tumoren wachsen“, sagt Witt. Darüber hinaus fällt bei Karzinomen auf, dass sie aus kranken Zellen entstehen, die die inneren und äußeren Oberflächen des Körpers auskleiden. An den Kontaktflächen zur Außenwelt sind sie dem Einfluss von Faktoren des Lebensstils ausgesetzt: Rauchen, falsche Ernährung oder Virusinfektionen wirken hier auf die Zellen ein. Diese Erklärungsmodelle helfen bei Neugeborenen und Kleinkindern jedoch nur wenig weiter. Sicher ist bisher, dass Kinder mit Down-Syndrom (Trisomie 21) ein 20-fach erhöhtes Risiko für Leukämie in sich tragen. Zusätzlich entwickeln bis zu fünf Prozent der Kinder, die mit einer Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt wurden, im Zeitraum von 5 bis 20 Jahren Zweitkrebserkrankungen.

Was macht die Zellen krank?

Die molekularen Veränderungen in Tumoren von Kindern und Erwachsenen sind generell ähnlich. Sie zeigen eine erhöhte Aktivität von Onkogenen, die die Entstehung von Krebs fördern, und eine verringerte Aktivität von Tumorsuppressoren, die Krebs hemmen. Aber auch die Zellvermehrung oder der vom Körper selbst regulierte programmierte Zelltod sind oftmals gestört. Grundverschieden ist hingegen der Zeitpunkt, zu dem die Zellen erkranken. „Soweit es embryonale Tumoren betrifft, glauben wir, dass bereits während der Entwicklung des ungeborenen Kindes Programme gestört sind, die das Wachstum und die Ausreifung der Vorläuferzellen steuern“, sagt Witt. „Die fehlgeleiteten Zellen wuchern bis nach der Geburt und bilden zum Beispiel Neuroblastome.“

Kann man die Zellen heilen?

Statt die bösartigen Zellen wie bei Erwachsenen in den Zelltod zu treiben, ermöglicht die Natur mancher embryonaler Tumoren bei Kindern noch eine weitere Strategie. Gelingt es, einen geeigneten molekularen Schalter zu finden, könnte die Ausreifung dieser Zellen wieder angeregt werden – so als würde man ihnen befehlen, sich wieder vernünftig ins Gesamtgefüge des Körpers einzuordnen und nicht asozial zu sein. Einen Schalter – zum Beispiel ein Enzym – ausfindig zu machen, würde handfeste Möglichkeiten für die Suche nach Medikamenten eröffnen. „Wir haben Hinweise, dass die Regulation des Verpackungszustandes der Erbinformation, der DNS, bei der gestörten Ausreifung eine wichtige Rolle spielt“, sagt Witt und ist überzeugt: „Entscheidend ist, dass die Verpackung der DNS durch Enzyme gesteuert wird, und Enzyme kann man pharmakologisch beeinflussen“.

Neben der Erforschung einer Therapie, die bösartige Zellen wieder umprogrammiert, ist dem Kinderarzt die Aufklärung besonders wichtig: „Eltern setzen die Diagnose Krebs bei ihrem Kind oftmals nach wie vor mit einem Todesurteil gleich, was einfach nicht stimmt. Die Heilungsraten bei Krebs im Kindesalter haben sich in den letzten Jahren sehr verbessert und liegen heutzutage bei 70 bis 80 Prozent.“ Damit sind sie den Erwachsenen mit einer Heilungschance von 40 bis 50 Prozent weit voraus.

Katja Reuter



Tür zu einer anderen Welt

Forscher im Deutschen Krebsforschungszentrum fahnden in Genom und Gehirn nach dem, was Autisten anders macht. So wollen sie zur verbesserten Diagnose, aber auch zum Verständnis des menschlichen Gehirns beitragen.



Fast fühlt man sich an ein Familienunternehmen erinnert: Egal ob Annemarie, Luise oder Fritz – wann immer im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) von Autismusforschung die Rede ist, stößt man früher oder später auf den Namen Poustka.

Zunächst ist da Professor Annemarie Poustka, Leiterin der Abteilung Molekulare Genomanalyse. Sie hat sich der Erforschung des menschlichen Erbguts verschrieben und im Laufe der Jahre viele Techniken entwickelt, die es überhaupt erst möglich machen, den Informationen unserer DNS auf den Grund zu gehen. Mit Poustkas Methoden lassen sich beispielsweise Veränderungen im Genom aufspüren, die für Krebserkrankungen verantwortlich sind.

„Es liegt nahe, mit diesem Know-how auch andere komplexe Erkrankungen zu untersuchen“, verrät Dr. Sabine Klauck. Die Biologin ist Gruppenleiterin in Poustkas Team und widmet sich den genetischen Ursachen für Autismus, eine neurologische Erkrankung, die bei 4 bis 5 von 10000 Neugeborenen diagnostiziert wird. 40000 Betroffene leben derzeit in Deutschland, möglicherweise sogar weit mehr. Typisch für Autisten ist, dass sie sich nicht in andere Menschen hineinversetzen und deren Emotionen nicht deuten können. Außerdem gehören Störungen in der Sprachentwicklung zu den Symptomen sowie ein Hang dazu, bestimmte Handlungen – etwa einen Lichtschalter an- und auszuknippen – permanent zu wiederholen.

Klauck hat bei ihrer Arbeit ein klares Ziel vor Augen: „Wir wollen typische Veränderungen und Variationen im Erbgut von Betroffenen identifizieren, um diese als Marker für die Diagnose zu nutzen.“ So, hofft sie, können Mediziner irgendwann Menschen, die etwa autistische Geschwister oder bereits ein autistisches Kind haben, bei der Familienplanung beraten und ermitteln, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie die Krankheit vererben.

Derzeit weiß man nur so viel: Autismus ist zu mehr als 90 Prozent genetisch bedingt. Geschwister von Betroffenen tragen ein 50- bis 70-fach erhöhtes Risiko für die Krankheit.

Variantenreiche Störung

Die Suche nach „Autismus-Genen“ ist alles andere als leicht. Das fängt schon mit der großen Bandbreite autistischer Erkrankungen an. Vom „typischen Autisten“ kann nämlich nicht die Rede sein. Auf der einen Seite gibt es Personen mit frühkindlichem Autismus, die meist geistig behindert sind und oftmals gar nicht sprechen können. Andererseits kennt man Menschen mit dem Asperger-Syndrom, denen die Krankheit auf den ersten Blick gar nicht anzumerken ist und die mitunter sehr intelligent sind. Zu dieser Gruppe zählt auch Hollywood-Autist „Rainman“. Zwischen beiden Extremen finden sich jede Menge Abstufungen. „Da wird eigentlich ganz schnell klar, dass hinter dieser Vielfalt nicht nur eine einzelne Genmutation stecken kann“, resümiert Sabine Klauck aus molekularbiologischer Sicht. Ob sie allerdings nach 5 oder gar nach 100 genetischen Auffälligkeiten sucht, kann die Forscherin momentan noch nicht sagen. Bisher gibt es nur eine Hand voll Studien, die in wenigen Familien bestimmte Gendefekte mit Autismus in Verbindung gebracht haben.

Um nicht völlig im Trüben zu fischen, gilt es daher, die Probanden gut auszuwählen. An dieser Stelle kommt Professor Fritz Poustka ins Spiel, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Der Ehemann von Annemarie Poustka hat mit seinem Team zur Entwicklung des diagnostischen Werkzeugs beigetragen, um Menschen mit autistischen Störungen in verschiedene Gruppen einzuteilen.

Umzingeln der Verdächtigen

Ausgangspunkt der Suche sind Familien, in denen gleich mehrere Kinder betroffen sind. Hier gilt es, Abschnitte im Erbgut zu bestimmen, die bei den Geschwistern jeweils identisch sind. „Schließlich können wir davon ausgehen, dass die Genvariationen, die zum Autismus führen, bei diesen



Kindern gleich sind“, lautet Klaucks Begründung für die Vorgehensweise. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den so genannten Polymorphismen, Regionen im Erbgut, die in der Bevölkerung variieren. Auf diese Weise hat die DKFZ-Forscherin gemeinsam mit ihren Kollegen bereits über 300 Familien analysiert. „Durch den Vergleich aller Familien untereinander kreisen wir langsam, aber sicher die Genomabschnitte ein, die als Krankheitsursache in Frage kommen.“

Als interessante Regionen konnten die Heidelberger Wissenschaftler bisher den langen Arm der Chromosomen 2, 7 und 17 ausmachen sowie den kurzen Arm von Chromosom 16. „Ein echtes Kandidatengenes in dieser Region, von dem wir mit Sicherheit sagen können, dass es für Autismus ursächlich ist, kennen wir aber noch nicht“, fasst die Wissenschaftlerin den Stand der Dinge zusammen.

Wäre das erst einmal geschafft, hätten die Forscher weit mehr in der Hand als ein diagnostisches Werkzeug. „Sobald wir entscheidende genetische Veränderungen kennen, wird es möglich, etwa mit Hilfe von Mäusen zu untersuchen, wie sich ein defektes Gen auf die Strukturen im Gehirn auswirkt“, skizziert Sabine Klauck die Zukunft der Autismusforschung.

Blick ins Oberstübchen

Für den Blick ins autistische Denkorgan interessiert sich auch Dr. Bram Stieltjes, der in der Abteilung Radiologie des DKFZ (Leitung: Professor Hans-Ulrich Kauczor) forscht, genauer gesagt in der Arbeitsgruppe Neurobildgebung von Professor Marco Essig. Der junge Arzt aus Holland nutzt dazu eine recht neue Methode: das so genannte „Diffusion Tensor Imaging“. Dieses Verfahren misst mit Hilfe des Kernspintomographen die Bewegung von Wasserstoffmolekülen im Gehirn. Grundlage dafür ist das Wissen, dass Moleküle eigentlich immer in Bewegung sind. Befinden sie sich allerdings in einer beengten Umge-

bung wie beispielsweise in Nervenfasern des Gehirns, so klappt das nur noch eingeschränkt. „Hier können sich die Wasserstoffmoleküle nur entlang des Faserverlaufes bewegen“, erklärt Stieltjes und fährt fort: „Je dichter die Zellen gepackt sind, desto deutlicher verlagert sich die Bewegung in die Längsrichtung.“ Aus den Informationen der Molekülbewegung errechnet ein Computerprogramm dann bizarr anmutende Bilder, die es erlauben, die Dichte und den dreidimensionalen Verlauf der Nervenfasern in einzelnen Gehirnarealen zu bestimmen.

Die Gehirne von 15 autistischen Kindern hat Stieltjes auf diese Weise bereits abgelichtet – übrigens in Zusammenarbeit mit der Dritten im Bunde der Poustka-Familie, Dr. Luise Poustka. In die Fußstapfen des Vaters getreten, arbeitet die junge Ärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie in Heidelberg ebenfalls mit autistischen Kindern. Gemeinsam mit Stieltjes entwickelte sie eine Studie, bei der vor allem die Zentren des „sozialen Gehirns“ aus biologischer und neuropsychologischer Sicht untersucht werden. „Wir suchen gezielt in den Regionen, die für Emotionsverarbeitung und Sprache zuständig sind“, so Stieltjes. Bevor die beiden Forscher aber eine Aussage zu möglichen Fehlschaltungen im Gehirn von Autisten machen können, gilt es, erst noch gesunde Kinder zu untersuchen. Jeder Unterschied, den sie später bei einem Vergleich beider Gruppen finden, könnte helfen, das Rätsel Autismus zu knacken und möglicherweise sogar Angriffspunkte für eine Therapie auszumachen. Ihr Interesse geht aber noch weiter. „Aus den Fehlern im autistischen Gehirn können wir vieles darüber lernen, wie das menschliche Denkorgan überhaupt funktioniert“, sagt der junge Arzt, den Vorstellungskraft und Phantasie des Menschen schon immer faszinierten. Er hofft: „Was uns zu diesen besonderen Fähigkeiten verhilft, lernen wir, wenn wir erkennen, warum Autisten genau diese Eigenschaften nicht haben.“

Stefanie Reinberger



Eine reizende Verbindung

Sommerzeit ist Grillzeit. Viele Menschen essen in diesen Tagen mehr Fleisch, als ihnen gut tut. Dass übermäßiger Fleischkonsum auf Dauer ungesund ist, hat sich mittlerweile herumgesprochen.

Dass Fleisch in Verbindung mit einem Bakterium aber auch verstärkt zu Magenkrebs beiträgt, diese Erkenntnis ist relativ neu.



Seit 1992 geben rund 500000 Menschen aus ganz Europa im Rahmen einer Studie Auskunft über ihre Ernährungsgewohnheiten und Lebensumstände. Diese Untersuchung, genannt „EPIC“ („European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“), beobachtet die Teilnehmer über einen längeren Zeitraum und setzt Ernährungsgewohnheiten mit dem Auftreten neuer Krebsfälle in Zusammenhang. In Deutschland sind das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg sowie das Deutsche Institut für Ernährungsforschung in Potsdam-Rehbrücke an dieser Studie beteiligt.

So deckte die EPIC-Studie auf, dass übermäßiger Fleischverzehr mit einem erhöhten Risiko für Magenkrebs einhergeht. Dazu zogen die Wissenschaftler Krebserkrankungen im Bereich des Magens und Mageneingangs he-

ran. Seit Beginn der Untersuchungen registrierten sie insgesamt 330 neue Krebsfälle. Die Forscher werteten die Daten in zwei Phasen aus: Erst analysierten sie den Zusammenhang zwischen Fleischverzehr und Magenkrebs. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass für Teilnehmer, die pro Tag 100 Gramm Fleisch und Fleischprodukte essen, das Erkrankungsrisiko auf das Zweieinhalbfache steigt. Dann betrachteten sie den Einfluss einer Infektion mit dem Magenbakterium *Helicobacter pylori*. Für Patienten, die mit dem Erreger infiziert sind, sehen die Vorhersagen drastischer aus: Für diese Patientengruppe ist die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung mehr als vierfach erhöht. Im Gegensatz dazu ist bei Personen, die nicht mit dem Bakterium infiziert sind, kein direkter Zusammenhang zwischen Fleischkonsum und Magenkrebs nachweisbar. Das

bedeutet, dass die Kombination einer Infektion mit Helicobacter und erhöhtem Fleischkonsum das Magenkrebsrisiko stark erhöht. Dies trifft jedoch nur für den Magen, nicht aber für den Mageneingang zu.

Eisen, Salz und andere Zutaten

„Der Zusammenhang zwischen Fleischverzehr, Helicobacter-Infektion und Magenkrebs wurde bisher nie untersucht. Daher ist diese Studie so interessant“, unterstreicht Dr. Jakob Linseisen, Leiter des EPIC-Studienzentrums im Deutschen Krebsforschungszentrum.

Warum Fleisch die Entstehung von Magenkrebs im Zusammenspiel mit Helicobacter fördert, konnten die Wissenschaftler allerdings noch nicht aufklären. Bekannt ist, dass Helicobacter ausreichende Mengen Eisen braucht – und Fleisch ist ein wichtiger Eisenlieferant. Zusätzlich fördert Eisen die Bildung von krebserregenden Substanzen wie Nitrosaminen. Für die These, dass Eisen bei der Krebsentstehung eine Rolle spielt, spricht noch ein weiterer Befund: Eisenarmes Geflügelfleisch beeinflusst das Krebsrisiko kaum. Viele Fleischwaren, die gepökelt sind, enthalten zusätzlich größere Mengen Salz und Nitrit. „So ist es möglich, dass erst die Kombination mehrerer Faktoren einen chronischen Entzündungsprozess der Magenschleimhaut fördert und so das Krebsrisiko erhöht“, erläutert Linseisen.

Clevere Strategie

Helicobacter pylori gilt noch nicht lange als Verursacher von Gastritis und Magengeschwüren. Als das Bakterium 1982 entdeckt wurde, schien es zunächst sensationell, dass es überhaupt im lebensfeindlichen Milieu des Magens existieren kann. Wie schafft es der Erreger, den aggressiven Säureattacken der Magensäfte zu entgehen? Um nicht zersetzt zu werden, hat das Bakterium raffinierte Schutzmechanismen entwickelt, die es ihm ermöglichen, in einer extrem sauren Umwelt zu überleben. Die Magenschleimhaut ist von einer dichten Schleimschicht umgeben, die die Zellen der Magen-

wand vor Verdauungsssekreten schützt. Genau in dieser Schleimschicht hält sich das Bakterium auf. Um hier zu überleben, umgibt es sich mit einem chemischen Schutzanzug. Dazu sondert die Mikrobe das Enzym Urease ab, das Harnstoff spaltet und Ammoniak erzeugt. Auf diese Weise kann Helicobacter die Säure des Magens abpuffern und um sich herum ein neutrales Mikroklima schaffen.

Wie genau Helicobacter Krebs auslöst, ist noch unklar. Sicher ist, dass der Erreger Substanzen freisetzt, die die Schleimhaut reizen. Eine Unterart des Helicobacter-Stamms kann sogar mit Hilfe eines „Stachels“ Proteine in die Zellen der Schleimhaut injizieren, die Entzündungen auslösen und zu Gastritis führen. In dem entzündeten Gewebe werden verstärkt hochreaktive Moleküle, so genannte freie Radikale, gebildet. Sie können das Erbgut von Zellen schädigen und spontan verändern, wodurch so genannte Mutationen entstehen. Betreffen diese Veränderungen Bereiche, die für die Kontrolle des Zellwachstums wichtig sind, so kann die Krebsentstehung ihren Lauf nehmen.

Obwohl Helicobacter bei einer akuten Gastritis mit Antibiotika und Säureblockern bekämpft werden kann, scheint es doch sicherer, den Konsum von Fleisch in Grenzen zu halten.

Roman Jowanowitsch

Geschätzte einhundert Milliarden Nervenzellen soll das Gehirn beherbergen, eingebettet in zirka eine Billion Gliazellen. Damit existieren mehr Zellen unter der Schädelplatte eines ausgewachsenen Menschen als Sterne in der Milchstraße. Gemeinsam bilden sie ein Netzwerk mit Billionen von Zellkontakten. Gliazellen sind diejenigen Zellen, die das Ganze zusammenhalten, und wurden deshalb nach dem griechischen Wort „glia“ für Leim benannt. Entarten und wuchern diese Zellen im Gehirn ungebremst, können sie Ausgangspunkt für zahlreiche primäre Hirntumoren sein. Das Besondere an ihnen ist, dass sie das Gehirn schnell in Bedrängnis bringen, denn eingebettet in den knöchernen Schädel, hat es – egal ob gut- oder bösartiger Tumor – nur wenig Spielraum auszuweichen: Der Druck im Kopf steigt. Je nachdem, welche Aufgabenzentren des Gehirns die Zellwucherung bedrängt, entstehen zunächst Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Krampfanfälle und Sehstörungen, aber es kann auch zu Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Veränderungen der Handschrift, unterschiedlichen Gefühlsstörungen, Epilepsie oder Lähmungen kommen. Fatal wird es, wenn lebenswichtige Kontrollzentren für die Atmung oder den Herzschlag, die im Gehirn stationiert sind, durch Tumoren verdrängt und zerstört werden.

Nach Angaben der Deutschen Hirntumorhilfe erkranken in Deutschland jährlich bis zu 100000 Menschen an primären Hirntumoren. Bei über 30000 Krebskranken werden sekundäre Hirntumoren festgestellt. Sie gehen auf Tochtergeschwülste zurück, die von Tumoren außerhalb des Gehirns stammen. Grundsätzlich können pri-

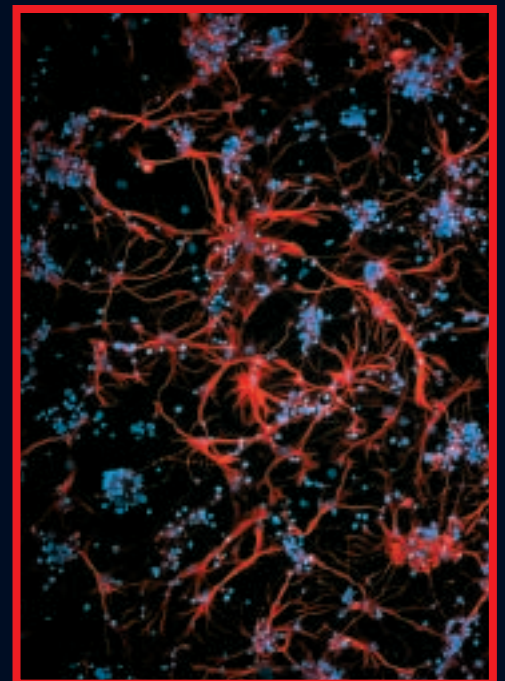
märe Hirntumoren aus fast allen Zellarten des Nervensystems entstehen. Ihr Name leitet sich von den Zellen ab, die den Tumor bilden. Am häufigsten treten Wucherungen von Gliazellen auf, zu denen zum Beispiel Astrozyten und Oligodendrozyten gehören. Astrozyten stehen über ihre strahlenartigen Zellausläufer mit Nervenzellen und Blutgefäßen in Verbindung. Beginnen Astrozyten zu wuchern, bilden sie Astrozytome, die häufigsten Hirntumoren aus Gliazellen. Aber auch Oligodendrozyten, die normalerweise Nervenzellen mit einer Isolierschicht aus Myelin versehen, können entarten und Oligodendrogliome hervorrufen. Meningeome entspringen dagegen aus den Deckzellen der Hirnhäute, und Medulloblastome sind besondere Tumoren aus unreifen Zellen, die in der Regel nur bei Kindern vorkommen.

Wissenschaftler untersuchen derzeit die molekularen Profile verschiedener Hirntumoren. Einige Wucherungen, die auf den ersten Blick gleich erscheinen, zeigen überraschenderweise Veränderungen in unterschiedlichen Abschnitten des Erbmateri- als. Die Umorganisation in einem ganz bestimmten Teil der Erbinformation kann bei Oligodendrogliomen sogar Auskunft darüber geben, ob der Patient aus einer Chemotherapie Nutzen zieht oder nicht.

Die Geheimnisse der Hirntumoren sind gut verschlüsselt; Forscher werden indes immer besser darin, in ihnen zu lesen und das Wissen für diagnostische und therapeutische Strategien zu nutzen.

Katja Reuter

Fluoreszenzmikroskopie – Zellkultur des Kleinhirns, unter anderem sind Gliazellen mit Antikörpern rot angefärbt



Neue Seiten der Krebsforschung



Beim Versuch, den Begriff ‚Spitzenforschung‘ anschaulich zu definieren, greift man gern auf renommierte Einrichtungen zurück. Denn anders als abstrakte Zahlenspielerien über Forschungsbudgets bietet der Verweis auf eine bekannte Institution wie das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) einen großen Vorteil: So gut wie jeder kann mit dem Namen etwas anfangen. Die Heidelberger Einrichtung setzt seit langem Maßstäbe in der Krebsforschung. In verschiedene multidisziplinäre Schwerpunkte gegliedert, wird hier Wissenschaft auf höchstem Niveau betrieben – der Ehrentitel eines ‚Flaggschiffs‘ ist deshalb keineswegs übertrieben. Eine entsprechende Würdigung erfährt dieses Flaggschiff nun im jüngst erschienenen Buch „Krebsforschung heute 2006“, der dem interessierten Laien die Arbeit des DKFZ mit einer bunten Themenmischung näher bringt.

Die Publikation stellt eine gelungene Auswahl aus der Bandbreite der Arbeit im DKFZ vor. Opulent bebildert gibt es dabei auf besondere Weise Einblick in die sechs Forschungsschwerpunkte des Zentrums – Funktionelle und Strukturelle Genomforschung, Zell- und Tumorbioogie, Krebsrisikofaktoren und Prävention, Tumorummunologie, Innovative Krebsdiagnostik und – therapie sowie Infektionen und Krebs.

So widmet sich Sibylle Kohlstädt in ihrem Artikel der Apoptose – dem programmierten Zelltod, während Stefanie Reinberger die Arbeit von Professor Henri-Jacques Delecluse beleuchtet. Der Leiter der Abteilung Pathologie infektiönsbedingter Tumoren untersucht die Rolle des Epstein-Barr-Virus bei der Entstehung von Krebsleiden. Denn neben dem Pfeifferschen Drüsenfieber – im Volksmund bekannt als „Kusskrankheit“ – verursacht das Virus möglicherweise auch Krebserkrankungen.

Wenn Viren Krebs auslösen, dann besteht allerdings auch die Möglichkeit, sich mit einem Impfstoff dagegen

zu schützen. Im Fall der HPV-Vakzine, des ersten Impfstoffs gegen Gebärmutterhalskrebs, wurde dieser Traum Wirklichkeit. Dass DKFZ-Wissenschaftler um den langjährigen Vorstandsvorsitzenden Professor Harald zur Hausen den Grundstein für diese Entwicklung gelegt haben, verdeutlicht ein weiterer Beitrag.

In allgemein verständlicher Form spannt das Buch einen weiten Bogen: Er reicht von der Erforschung der Erbfaktoren, die an einer Krebskrankheit beteiligt sind, über die Entwicklung modernster Diagnoseverfahren bis zu therapeutischen Fortschritten, beispielsweise in der Strahlentherapie, die von Heidelberg aus die Welt erobert haben. Das Buch beleuchtet aber nicht nur die Höhenflüge der Forschung und die zugehörige Basisarbeit, sondern auch die Leistung der Stabsstelle Technologietransfer, die das geistige Eigentum der Wissenschaftler sichert und für die wirtschaftliche Verwertung vorbereitet. Neben den Forschungsaspekten gewähren verschiedene Kapitel Einblicke in das soziale und gesellschaftliche Engagement des Krebsforschungszentrums: Die Nachwuchsförderung im Life-Science Lab findet dabei ebenso Anerkennung wie der unermüdliche Kampf gegen die Tabakindustrie im WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle oder die qualitätsgesicherte Information für Krebskranke, deren Angehörige und interessierte Bürger durch den Krebsinformationsdienst.

Gut verständlich erhält der Leser in „Krebsforschung heute 2006“ einen hervorragenden Überblick über den aktuellen Stand der Forschung in ihren unterschiedlichen Facetten.

Heiko P. Wacker

Forschung ist Knochenarbeit und braucht Wissenschaftler mit Durchblick – Professor Walter Pyerin untersucht die Entstehung von Knochenmetastasen



Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (Hrsg.): Krebsforschung heute 2006, 211 Seiten, broschiert, ISBN 3-7985-1638-3, 19,95 Euro

Spiegelung in neuem Licht

Schauspieler Erol Sander hat es getan, Kabarettist Harald Schmidt tut es regelmäßig und Ex-Tagesschaulady Susan Stahnke hat sich sogar dabei filmen lassen. Die Rede ist von der Darmspiegelung zur Früherkennung von Tumoren im Verdauungsorgan.

Jedes Jahr erkranken in Deutschland mehr als 70000 Menschen an Darmkrebs – etwa 29000 erliegen diesem Leiden. „Das muss nicht sein“, sagt Professor Hermann Brenner, Leiter der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Für ihn steht fest: „Über die Hälfte der Todesfälle ließe sich durch geeignete Früherkennung verhindern.“ Dickdarmkrebs, in der Fachsprache Kolonkarzinom, zählt zu den langsam wachsenden Tumoren. Von den ersten Vorstufen, Adenomen oder Darmpolypen, bis zur möglicherweise tödlichen Krebserkrankung leben Betroffene meist lange Zeit – ohne etwas zu bemerken. „Wir gehen davon aus, dass diese symptomfreie Entwicklungsphase Jahrzehnte dauern kann“, so Brenner.

Das birgt eine große Chance – zumindest für Menschen, die sich der empfohlenen Darmspiegelung (Koloskopie) unterziehen, die seit 2002 für über 55-Jährige zum gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm gehört. Entdeckt der Arzt bei der Untersuchung Polypen, kann er diese meist ohne Komplikationen entfernen und so ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Finden sich keine Auffälligkeiten, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten eine erneute Spiegelung nach zehn Jahren.

„So oft ist gar nicht nötig“, sagt Brenner. Der DKFZ-Forscher und sein Team werteten in Zusammenarbeit mit 22 Kliniken aus der Rhein-Neckar-Region Daten von 380 Darmkrebspatienten und 485 zufällig

ausgewählten Personen aus. Bei allen Probanden wurde geprüft, ob sie sich einer Koloskopie unterzogen hatten und wie der Befund aussah. Anschließend verglichen die Wissenschaftler die Gruppen miteinander und ermittelten mit Hilfe statistischer Verfahren das Darmkrebsrisiko. Dabei stellte sich heraus, dass Personen ohne Auffälligkeit bei der Spiegelung um rund 70 Prozent seltener erkrankten als der Bevölkerungsdurchschnitt – selbst noch 20 Jahre nach der Erstuntersuchung. „Wir gehen davon aus, dass diese Menschen ein sehr geringes Darmkrebsrisiko tragen“, erklärt Brenner und fährt fort: „Daher sind wir überzeugt, dass es für sie ausreichend ist, die Untersuchung nach 20 Jahren zu wiederholen.“

Die Verdoppelung des Zeitintervalls zwischen zwei Terminen zur Früherkennung bedeutet eine geringere Belastung für den Einzelnen und damit möglicherweise eine höhere Akzeptanz der unangenehmen Untersuchung. Sie könnte zudem erheblich zur Kostensenkung bei der Früherkennung beitragen – ein wichtiger Faktor, angesichts knapper Finanzmittel im Gesundheitswesen.

Die Studie hat national und international großen Anklang gefunden. Brenner wurde daher im März dieses Jahres mit dem Felix-Burda-Award der gleichnamigen Stiftung geehrt.

Derzeit prüft das Heidelberger Team das Risiko von Personen, bei denen bei der Koloskopie Krebsvorstufen gefunden und entfernt wurden. Noch gilt für diesen Personenkreis die Empfehlung, sich bereits nach drei Jahren erneut untersuchen zu lassen.

Stefanie Reinberger

Das Balla-balla-Virus

Die Pest ist fast ausgerottet, die Pocken hat man im Griff, und nun, nach jahrelanger, akribischer Forschung, ist ein Impfstoff gegen humane Papillomviren für den US-amerikanischen Markt zugelassen worden, der Schutz vor Gebärmutterhalskrebs bietet. Doch gerade zum Possen, so scheint es, bringt die Natur neue Pandemien hervor. Die Horrormeldungen über neue SARS-Opfer sind zwar gerade wieder abgeebbt, dafür holt die Vogelgrippe zum neuen Schlag aus: Glaubt man den Radiomeldungen, so ist erstmalig eine Übertragung des Influenza-Virus H5N1 von Mensch zu Mensch dokumentiert worden.

Bei all diesen Hiobsbotschaften ist jedoch das Gefahrenpotenzial einer weiteren globalen Seuche bislang außer Acht gelassen worden. Ein internationales Team aus hochrangigen Virologen gab „einblick“ gegenüber erste Details einer bevorstehenden Publikation über einen hochinfektiösen Erreger preis. Danach handelt es sich um einen viralen Keim in Ikosaederform, zusammengesetzt aus 12 Fünfecken und 20 Sechsecken. Nach der Ansteckung kommt es innerhalb kürzester Zeit zu heftigem Fieber, feuchten Händen, erhöhtem Tränenfluss, starken Gesichtsverfärbungen und gelegentlich zu unvermuteten Zuckungen und Lautäußerungen. Interessanterweise ist die Suszeptibilität bei Männern weitaus größer als bei Frauen, was auf einen X-chromosomalen Co-Faktor hindeutet, der den Krankheitsverlauf beschleunigt.

Die Krankheit tritt in Schüben auf: Nach einer Akutphase von rund 90 Minuten kommt es typischerweise zu einem über mehrere Stunden anhaltenden Hochgefühl. Möglicherweise greifen die Virusprodukte in die Signalkette der Endorphin-Ausschüttung ein. Für diese Hypothese spricht, dass es mitunter bei den Infizierten zu einer genau entgegengesetzten Gefühlsreaktion kommt: Die Betroffenen fallen in eine tiefe Depression, die sich nur durch orale Gabe von Gerstenextrakt lindern lässt.

Aber kommen wir noch einmal auf den Zeitpunkt der Ansteckung und die Geschichte der Viruskrankheit zurück: Eine deutliche Infektionswelle machte sich am 9. Juni diesen Jahres in München bemerkbar. Sie erfasste von dort ausgehend so viele Bundesbürger, dass die Straßen wie leer gefegt schienen. Ein ähnliches Phänomen haben Epidemiologen auch in anderen Jahren beobachtet; besonders auffällig waren die Jahre 1954, 1974 und 1998. Auch dazwischen wurden die Fieberschübe in verschiedenen Ländern beobachtet, so zum Beispiel 1978 in Argentinien und 1990 in Italien. Die Analyse der Infektionsphasen ergab ein klares Intervall von vier Jahren. Eine derart lange und gleichzeitig regelmäßige Latenzzeit eines Virus wurde in der Wissenschaft bislang noch nicht beschrieben.

Erste Hinweise auf den Wirkmechanismus des viralen Erregers erhielten die Forscher mit dem so genannten FiFa-Test, einer abgewandelten Form des ELISA-Verfahrens. Eine zentrale Rolle spielt das RezeptOR. Die Virologen haben in vivo nachgewiesen, dass das Virus als Ligand an den Rezeptor binden muss, um die von Euphorie begleiteten Fieberschübe auszulösen. Pokalpreisträger Franz B. sieht damit bestätigt, was bereits ein enger Freund seines Doktorvaters vor etlichen Jahren postuliert hat: „Das Runde muss

LOSSES

in das Eckige“. Besonders günstige Voraussetzungen für ein solches Ereignis sind bei einem Abstand von 11×10^9 Nanometern gegeben. Aufgrund der Reaktion, die die irreversible Bindung des Virus auslöst, wurde der Rezeptor auch „Toll-Rezeptor“ genannt. Eine Beteiligung des TOR-Rezeptors in Säugern wird ebenfalls diskutiert. Für die nun ablaufende Signalkaskade – ein Wechselspiel zwischen elf Core-Proteinen – gibt es fast kein Halten mehr, sollte man denken. Doch die Wissenschaftler identifizierten natürliche Antagonisten des Abwehrsystems. Eine Reaktion mit dem Virus kann jedoch zu Verklumpungen führen – man spricht von der Graft-versus-host-disease, was zu deutsch so viel bedeutet wie „Gast-gegen-Gastgeber-Dilemma“ oder „Die Welt zu Gast bei Freunden“. In der Immunfluoreszenz sind Schäden am Virus und an den Antagonisten deutlich sichtbar: Sie zeigen sich durch ein klares Gelb, das mitunter – in fortgeschrittenem Stadium – in ein Rot umschlägt. Ladierte Antagonisten werden von so genannten Chaperonen in Transportvesikel verpackt und in ein anderes Kompartiment befördert, wo sie fortan in inaktivem Zustand überdauern.

Die häufigen Konformationsänderungen des Virus machten es bisher schwierig, ein geeignetes Gegenmittel gegen den Erreger zu entwickeln. Bis ein geeigneter Impfstoff gefunden ist, müssen sich die infizierten Personen wohl noch gedulden und zur Linderung der Symptome eine strenge „Currywurst-Pommes-Diät“ einhalten. Vielleicht ein kleiner Trost: Nach wenigen Wochen geht das Fieber zurück, und die meisten Betroffenen können relativ unbeschadet ihrem normalen Alltag nachgehen – zumindest in der Latenzzeit der nächsten vier Jahre, denn wie heißt es so schön: „Nach der Infektion ist vor der Infektion.“

Dagmar Anders

Olé... Olé Olé Olé



Impressum

einblick ISSN 0933-128X, Ausgabe 2/2006
Das Magazin „einblick“ des Deutschen Krebsforschungszentrums erscheint drei- bis viermal pro Jahr.

Herausgeber: Deutsches Krebsforschungszentrum
Heidelberg

Verantwortlich: Dr. Julia Rautenstrauch
Redaktion: Stabsabteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit: Dagmar Anders, Dr. Katja Reuter
An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:
Roman Jowanowitsch, Dr. Michael Lang, Inga Lödige, Christiane Meister, Dr. Stefanie Reinberger, Ulrike Roll, Dr. Siegmund-Schultze, Heiko P. Wacker

Gesamtabwicklung: ABT Mediengruppe
Art-Director & Design: Sascha Kreger
Prepress: aktivcomm GmbH (www.aktivcomm.de)
Druck: ABT Print und Medien GmbH
(www.abt-medien.de)

Nachdruck: Die Wiedergabe und der Nachdruck von Artikeln aus „einblick“ ist nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion möglich.

Sie können das Magazin „einblick“ kostenlos abonnieren.

Redaktionsanschrift:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Stabsabteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
Telefon: +49 (0) 6221-422854
Telefax: +49 (0) 6221-422968
E-Mail: einblick@dkfz.de
www.dkfz.de/einblick

Bildnachweis: Sascha Kreger (U1, U4, S. 4-7, S. 11-17, S. 19, S. 21/22, S. 24/25, S. 29, S. 32/33, S. 36, S. 38); Yan de Andres (U1, U2, U4, S. 4-10, S. 21./22, S. 24/25, S. 27-31, S. 35 - oben, S. 36); DKFZ-Max-Eder-Nachwuchsgruppe Molekulare Neuro-Onkologie (S. 12/13); Horst Hahn, MeVis, Bremen (S. 17); Dr. Frederik Giesel, DKFZ-Abteilung Radiologie (S. 18); Dr. Bram Stieltjes, DKFZ-Abteilung Radiologie (S. 19); Dr. Hendrik von Tengg-Kobligk, DKFZ-Abteilung Radiologie (S. 20); Gunter Dueck (S. 26, oben); Springer Verlag (S. 26, unten); Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (S. 29, oben); Max-Planck-Institut für experimentelle Endokrinologie, Heike Heuer und Karl Bauer (S. 34); Deutsches Krebsforschungszentrum (S. 35, unten)

Spendenkonto: Deutsche Bank Heidelberg,
BLZ 672 700 03, Konto 01/57008
Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum werden für Sonderprogramme, zum Beispiel für Nachwuchsgruppen eingesetzt. Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kostenlos beim telefonischen Krebsinformationsdienst (KID) Telefon: 06221-410121, montags bis freitags von 8.00 bis 20.00 Uhr, per E-Mail unter: krebsinformation@dkfz.de; weitere Informationen sind unter www.krebsinformation.de abrufbar.

Personen

Professor Heike Allgayer, Leiterin der Klinischen Kooperationseinheit Molekulare Onkologie Solider Tumoren, wurde von der Universität Heidelberg mit dem Dr. Hella Bühler-Preis 2005 ausgezeichnet. Die Ärztin erhielt den mit 50000 Euro dotierten Preis für ihre Arbeiten zur Metastasierung von Magen- und Darmkarzinomen.

Am 1. Mai hat die Abteilung für Vaskuläre Medizin unter Leitung von **Professor Hellmut Augustin** ihre Arbeit im DKFZ aufgenommen. Im Mittelpunkt stehen die molekularen Mechanismen von Angiogenese, Lymphangiogenese und weitere Prozesse der Metastasierung.

Professor Hermann Brenner ist vom Deutschen Zentrum für Altersforschung mit seinen Mitarbeitern ins DKFZ gewechselt. Hier hat er die Leitung der neuen Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung übernommen. Vor kurzem wurde ihm der Felix-Burda-Award 2006 in der Kategorie „Medical Prevention“ verliehen. Brenner prüfte verschiedene Untersuchungen zur Darmkrebsfrüherkennung und bewertete deren Potenzial für die Senkung der Darmkrebssterblichkeit. Der Mediziner teilt sich den mit 10000 Euro dotierten Preis mit Dr. Gerhard Brenner vom Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung.

Privatdozent Dr. Thomas Efferth, Mitarbeiter der Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren und Leiter des Internationalen Doktorandenprogramms, erhält für den Aufbau eines deutsch-französischen Doktorandenkollegiums 66000 Euro Fördermittel von der Deutsch-Französischen Hochschule in Saarbrücken. Efferth wurde darüber hinaus der Willmar Schwabe Preis von der Gesellschaft für Arzneipflanzenforschung in Höhe von 10000 Euro verliehen. Die Gesellschaft honoriert seine hervorragenden Forschungsarbeiten an Arzneipflanzen und Naturstoffen.

Dr. Ana Martin-Villalba, Abteilung Immungenetik, gehört zu den Gewinnern des Heinz-Maier-Leibnitz-Preises 2006 der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Die Medizinerin erhält die Auszeichnung in Höhe von 16000 Euro für ihre Beiträge zur Aufklärung der Rolle des CD95-Signalsystems. Sie hat unter anderem gezeigt, dass die Blockade dieses Signalsystems bei Mäusen die Regeneration von Nervenzellen nach einer Rückenmarkverletzung fördert.

Die Helmholtz-Hochschul-Nachwuchsgruppe Onkolytische Adenoviren unter Leitung von **Dr. Dirk Nettelbeck** hat zur Jahresmitte ihre Arbeit im Krebsforschungszentrum sowie in der Hautklinik des Universitätsklinikums Heidelberg aufgenommen. Das Team arbeitet an einer zielgerichteten Krebstherapie mit Hilfe von Viren, die spezifisch Tumorzellen zerstören.

Der 1. Juli 2006 war für **Dr. Georg Stöcklin** aus Boston, USA, und seine Helmholtz-Nachwuchsgruppe Posttranskriptionelle Genregulation der Startschuss für die Tätigkeit im DKFZ. Im Mittelpunkt seiner Arbeit wird die Regulation der Halbwertszeit von Boten-RNS in normalen und in Tumorzellen stehen.

Dr. Selma Ugurel, Klinische Kooperationseinheit Dermato-Onkologie, erhält den mit 20000 Euro dotierten Forschungspreis Onkologie der H.W. & J. Hector Stiftung 2006. Ugurel hat eine Methode entwickelt, mit der sich anhand von Blutproben spezifische Marker für die einzelnen Tumorstadien bestimmen lassen. Damit ist es möglich, bei Patienten mit schwarzem Hautkrebs eine präzisere Prognose abzugeben und die jeweils am besten geeignete unterstützende Therapieform auszuwählen.

Dr. Marc-André Weber, Abteilung Radiologie, wurde mit dem Felix-Jerusalem-Preis 2006 in Höhe von 7500 Euro ausgezeichnet. Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke würdigt seine Arbeiten zum Einsatz einer bestimmten Form der Kernspintomographie bei muskulären Erkrankungen.

Professor Harald zur Hausen erhielt Ende April die Verdienstmedaille des Landes Baden-Württemberg. Zudem wurde er vom New Yorker Krebsforschungsinstitut mit dem William B. Coley Award 2006 ausgezeichnet.



dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT