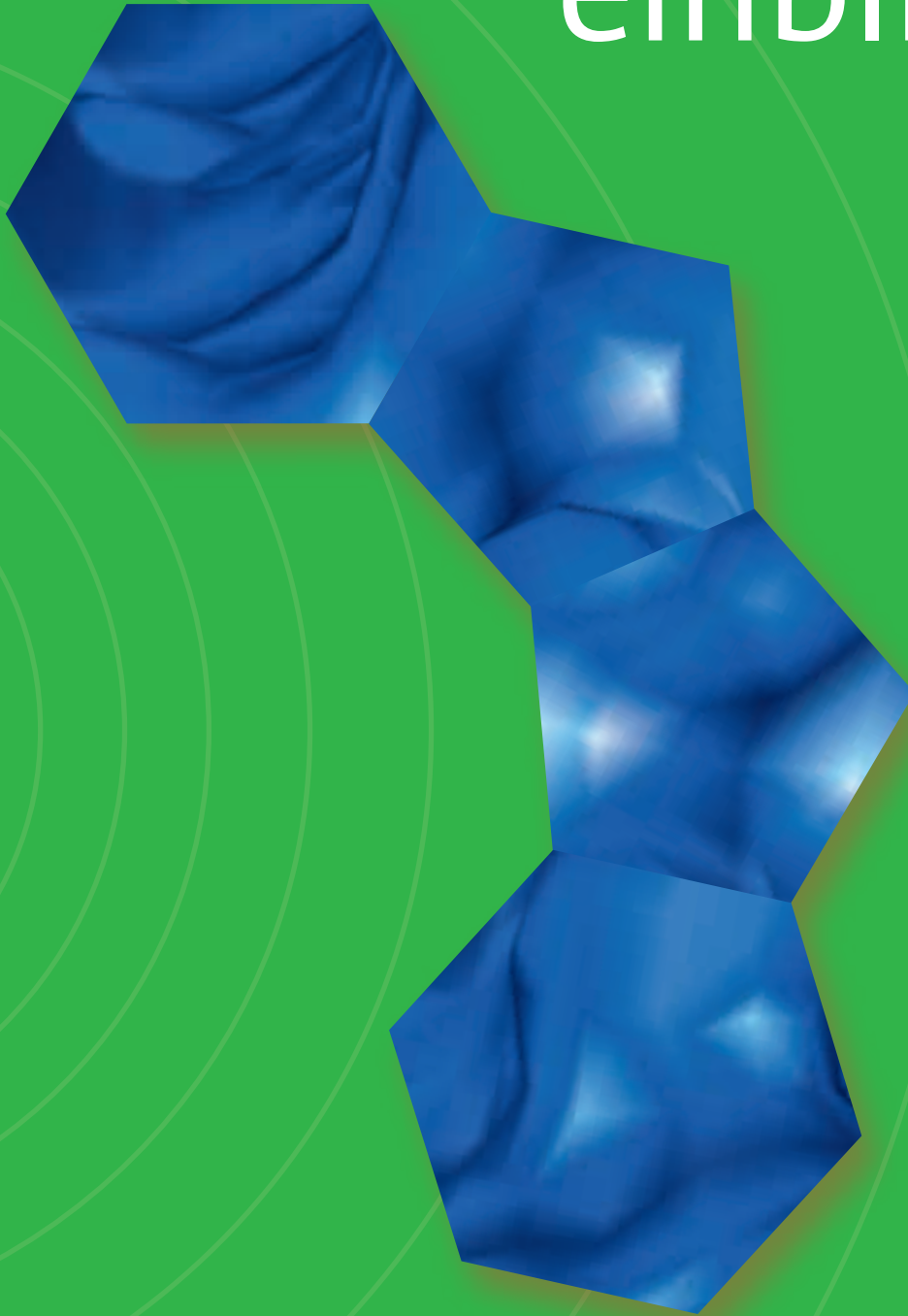


einblick



Ausgabe 4/2005

Seneszenz: Wenn Zellen altern
Fragile Geheimnisse
Klinische Studien im DKFZ

dkfz.



Dr. Julia Rautenstrauch

Klinische Studien sind die Grundlage des medizinischen Fortschritts. Erst die systematische Untersuchung von Wirksamkeit und Risiko erlaubt eine Bewertung neuer Therapieansätze. Klinische Studien sind die Voraussetzung für die Anwendung neuer Behandlungsmethoden in der klinischen Routine und müssen strikten Anforderungen genügen, um valide Ergebnisse zu gewährleisten und die Patientensicherheit nicht zu gefährden. Die Hürden sollten aber nicht zu hoch gesteckt sein, insbesondere in finanzieller Hinsicht, damit auch ein Forschungszentrum oder eine Universität noch klinische Studien in eigener Regie durchführen kann. Sonst wird der Fortschritt abgewürgt, denn gerade die so genannten „investigator driven studies“ schließen eine Lücke, für die sich die Pharmaindustrie nicht interessiert. Wie sich die steigenden Kosten klinischer Studien auf das Deutsche Krebsforschungszentrum auswirken, an dem derzeit rund 165 solcher Studien laufen, ist Thema unserer aktuellen Reportage.

Nicht selten verschwinden klinische Studien, die nicht das vom Sponsor gewünschte Ergebnis erzielten, sang- und klanglos in der Schublade. Die Folgen der konsequenten Unterschlagung von Negativergebnissen sind meist eine Überschätzung der Wirksamkeit und eine Unterschätzung der Risiken neuer Methoden. Experten fordern schon lange mehr Transparenz und plädieren für die öffentliche Registrierung aller klinischen Studien. Wir berichten über eine Initiative des Deutschen Cochrane Zentrums in Freiburg, die Rückenwind von zahlreichen großen Organisationen bekommt.

Warum unterscheiden wir uns so deutlich vom Schimpansen, obwohl wir mit ihm doch rund 98 Prozent unserer Gene teilen? Antworten auf Fragen wie diese sucht Frank Lyko mit seinem Team aus der Abteilung Epigenetik, die wir im vorliegenden Heft porträtieren. Das noch junge Forschungsfeld der Epigenetik lüftet so manches Geheimnis, das den Regeln der klassischen Genetik scheinbar zuwiderläuft. Vererbung ist eben doch nicht alles, was den Menschen zum Menschen macht...

Es waren übrigens Genforscher, die die Endung „-omics“ hoffähig gemacht haben. Wer jetzt nur an „Comics“

denkt, sollte bei Tim und Struppi bleiben. Biologen buchstabieren darauf ganze Universen: Nach den Genomics, den Proteomics und den Glycomics haben sie nun die Fragilomics entdeckt. Es geht um besonders fehleranfällige Regionen im Genom, so genannte „fragile sites“, die bei der Krebsentstehung eine besondere Rolle spielen. Weitere „-omics“ sind für die Zukunft nicht auszuschließen.

Passend zur Weihnachtszeit liefern unsere Informatiker etwas für Herz: Mit Hilfe ihrer Computer lassen sie naturgetreue Herzmodelle von Patienten mit komplizierten Herzfehlern anfertigen. Diese Modelle liefern den Chirurgen wichtige anatomische Informationen vor einer geplanten Korrekturoperation und erhöhen so die Sicherheit des Eingriffs.

„Weiter so“, empfiehlt der neue Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft, Professor Jürgen Mlynek, dem Deutschen Krebsforschungszentrum. Im Interview, das am Rande seines Antrittsbesuchs im DKFZ entstand, stellt er den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern unseres Zentrums ein hervorragendes Zeugnis aus. Wir werden uns bemühen, die in uns gesetzten Erwartungen auch künftig zu erfüllen, Herr Präsident!

In diesem Sinne – fröhliche Weihnachten und ein gesundes und erfolgreiches Jahr 2006.

Hoce
Julia Rautenstrauch

Im Reich der Methyltransferasen

Porträt der Abteilung Epigenetik des DKFZ

4

Was nun, Herr Präsident?

Interview mit Professor Jürgen Mlynek, dem neuen Präsidenten der Helmholtz-Gemeinschaft

8

Global Player der Krebsforschung

Ein Porträt der IARC in Lyon

11

Vom Labor ans Krankenbett

DKFZ-Forscher nehmen in unterschiedlichen Rollen an klinischen Studien teil

14

Studie, bitte melden

Der Druck, ein nationales Studienregister in Deutschland einzuführen, wächst

18

Darf's noch etwas mehr sein?

Auf dem Vormarsch: Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL)

20

Zelluläre Seneszenz

Wenn Zellen altern

23

Fragile Geheimnisse

Tumorgenetiker untersuchen auffallend fehleranfällige Chromosomen-Abschnitte

26

Ein Herz zum Anfassen

DKFZ-Forscher modellieren Kunststoffherzen

29

Orphan Drugs

Waisenkinder im Pharmaland

31

Das Spätzle-Gen

Rasterfahndung nach Krebsgenen
Dem Nachwuchs eine Chance
Personen

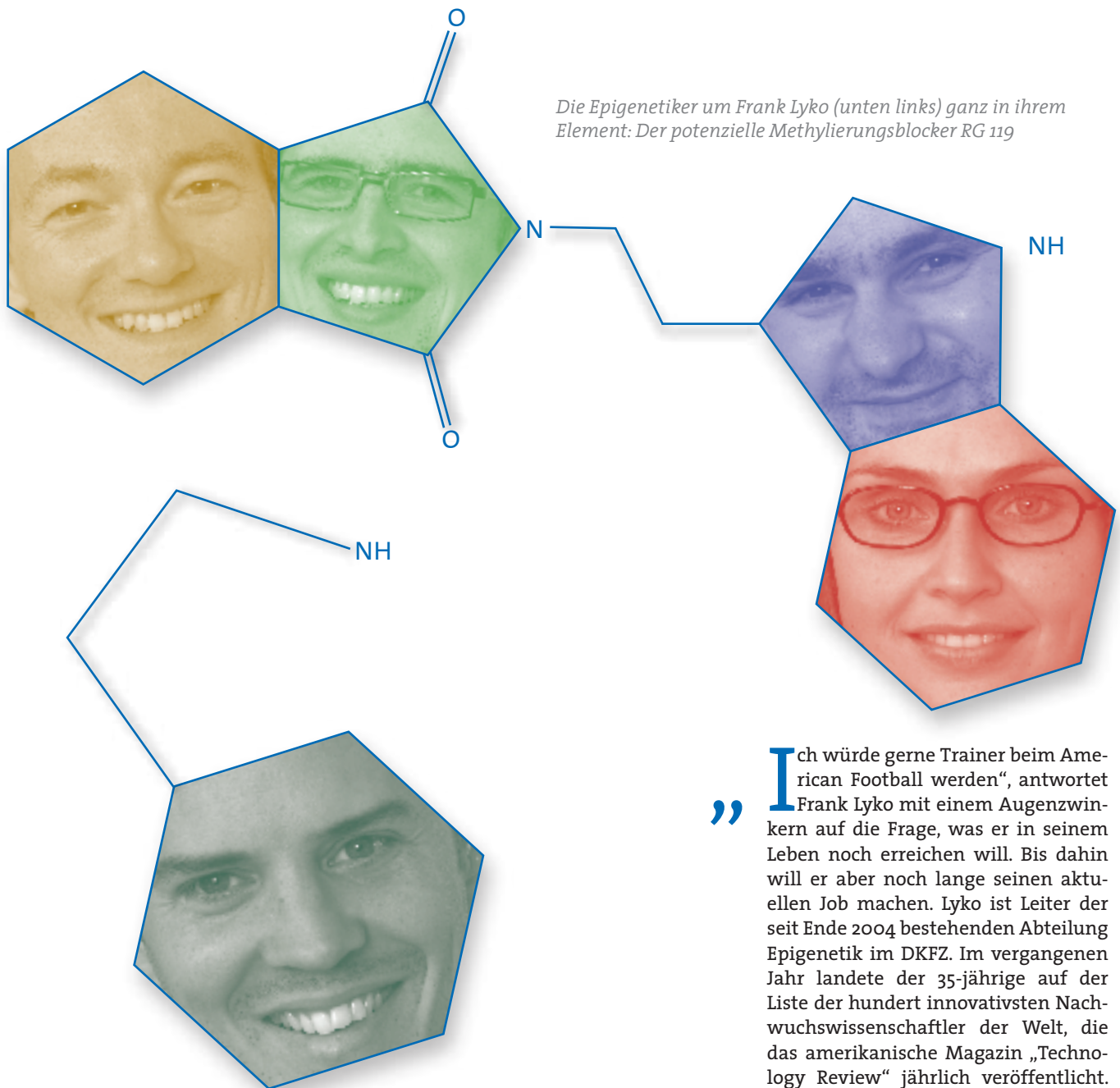
ab Seite 34

Glosse: Das Labor der Liebe

Im Reich der Methyltransferasen

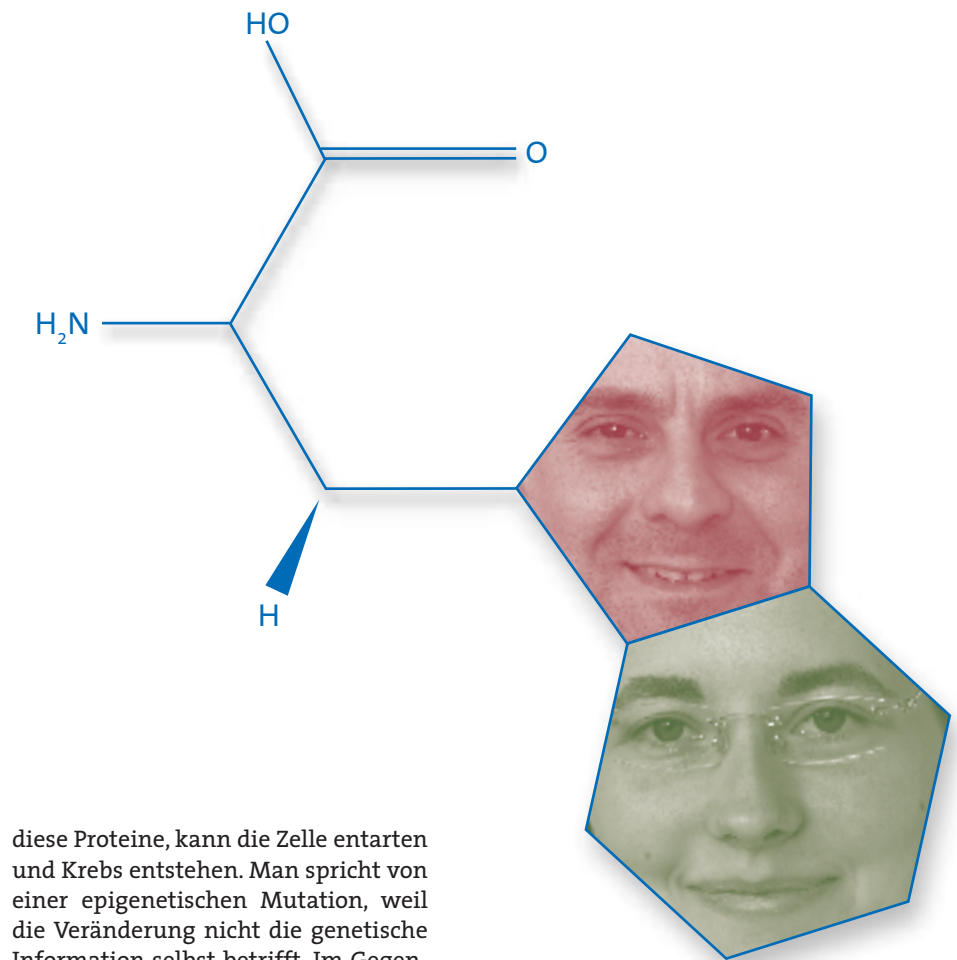


Kleine Kohlenwasserstoffe, so genannte Methylgruppen, können Gene regelrecht stilllegen. Sind davon Gene betroffen, die die Bildung von Krebszellen unterdrücken, können Tumoren entstehen. Die Abteilung Epigenetik des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) will dieses Phänomen gezielt in Krebsdiagnostik und -therapie nutzen.



„Ich würde gerne Trainer beim American Football werden“, antwortet Frank Lyko mit einem Augenzwinkern auf die Frage, was er in seinem Leben noch erreichen will. Bis dahin will er aber noch lange seinen aktuellen Job machen. Lyko ist Leiter der seit Ende 2004 bestehenden Abteilung Epigenetik im DKFZ. Im vergangenen Jahr landete der 35-jährige auf der Liste der hundert innovativsten Nachwuchswissenschaftler der Welt, die das amerikanische Magazin „Technology Review“ jährlich veröffentlicht.

Während seiner Doktorarbeit kam der gebürtige Heidelberger über die Entwicklungsbiologie zur damals wenig populären Epigenetik. „Man wusste noch nicht viel auf diesem Gebiet, und genau das hat mich gereizt“, erinnert sich Lyko. Die Forschungsrichtung beschäftigt sich mit einer übergeordneten Ebene der Genregulation, daher die Vorsilbe „Epi“. Die Epigenetiker untersuchen, welchen Einfluss der Verpackungszustand der DNS auf die Aktivität von Genen hat. Lange Zeit schenkten Wissenschaftler der Epigenetik wenig Beachtung, zumal sie an einem zentralen Dogma der Biologie, Vererbung sei allein Sache der Gene, kratzte. Inzwischen ist klar: Die DNS als „Buch des Lebens“ wird nicht in jeder Zelle komplett abgelesen. Durch epigenetische Mechanismen findet eine Kapitelauswahl statt. Manche Kapitel, sprich Gene, werden einfach gestrichen. Andere Kapitel werden hervorgehoben, indem sie die Zelle besonders oft abliest. Jedes Kapitel enthält die Bauanweisung für ein Protein der Zelle, das zum Beispiel als Enzym, Strukturelement oder Signalempfänger fungiert. „Die DNS liegt nicht nackt im Zellkern. Sie ist um Proteine gewickelt und ähnelt von der Struktur her einer Perlenkette. An manchen Stellen ist sie kompakter verpackt, so dass die Information der Gene nicht mehr zugänglich ist“, erklärt Frank Lyko. In jeder Zelle ist also nur ein Teil der rund 25 000 Gene des Menschen aktiv. Gene, die die Zelle nicht braucht, werden einfach stillgelegt. Deshalb können sich Zellen verschiedener Organe stark unterscheiden, obwohl sie exakt die gleichen Gene enthalten. Ein Mechanismus interessiert Frank Lyko besonders: „Es gibt Enzyme, die kleine Kohlenwasserstoffmoleküle, so genannte Methylgruppen, an die DNS anheften können. Diese Markierung führt dazu, dass die entsprechenden Gene besonders kompakt verpackt und abgeschaltet werden.“ Dem Markierungssystem können allerdings fatale Fehler unterlaufen. „Manchmal werden Methylgruppen auf Gene übertragen, die eigentlich wichtig für die Zelle sind“, so Lyko. Gemeint sind so genannte „Tumorsuppressorgene“, die für Proteine kodieren, die die Teilung der Zelle überwachen oder DNS-Schäden reparieren können. Fehlen



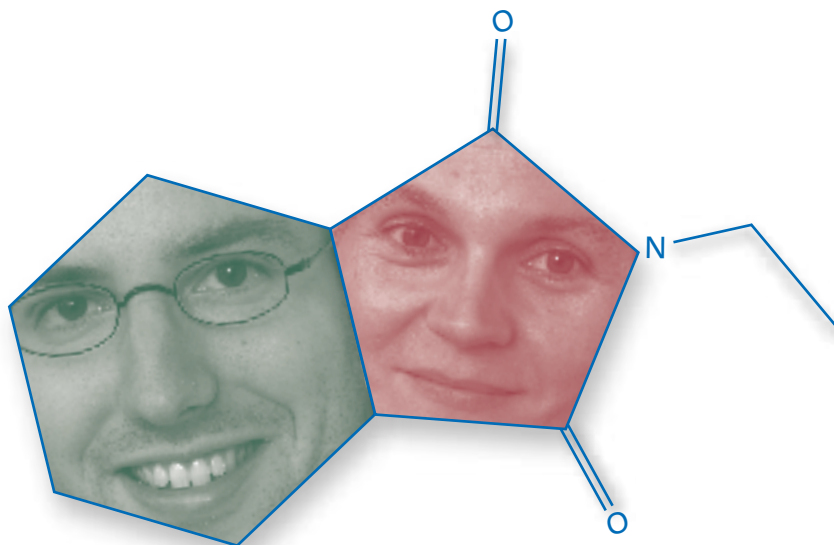
diese Proteine, kann die Zelle entarten und Krebs entstehen. Man spricht von einer epigenetischen Mutation, weil die Veränderung nicht die genetische Information selbst betrifft. Im Gegensatz zu Veränderungen, die den genetischen Code betreffen, kann man solche Mutationen allerdings rückgängig machen. Das Gen liegt noch in seiner intakten Form vor, man muss es lediglich entpacken und seine Information wieder der Zelle zugänglich machen. Hier machen sich Epigenetiker zunutze, dass das Methylierungsmuster bei jeder Zellteilung erneuert werden muss. Lyko und seine Kollegen suchen nach Stoffen, die das Methylierungssystem in Krebszellen blockieren. „So kann man verhindern, dass wichtige Suppressorgene nach einer Zellteilung erneut markiert werden, und erreicht so, dass die Zelle sie wieder lesen kann“, erklärt der Wissenschaftler. Hilfe zur Selbsthilfe für die Zelle, denn sie erlangt somit lediglich ihre Fähigkeit zurück, die Teilung zu kontrollieren.

Mit Computermodellen zum Erfolg

Bis jetzt sind wenige Substanzen bekannt, die das Methylierungssystem blockieren können. Manche davon werden in klinischen Studien geprüft, zur Zulassung hat es allerdings erst ein epigenetisches Medikament



geschafft: Das in den USA zugelassene Medikament „Vidaza™“ wird bei einer Leukämieart eingesetzt und verbesserte bei einigen Patienten die Lebenserwartung. Allerdings setzen Mediziner das Medikament nur ein, wenn andere Behandlungen erfolglos waren, da es noch zu viele Nebenwirkungen hat. „Vidaza wirkt zu unspezifisch. Es demethyliert auch Bereiche, in denen die kompakte Verpackung wichtig für die Stabilität der Chromosomen ist“, erklärt Carlo Stresemann, der als Doktorand die Eigenschaften der Blocker genauer untersucht. Er hat schon seine Diplomarbeit in Lykos Abteilung angefertigt und sieht dort die besten Perspektiven. „Wir haben eine Substanz entwickelt, die in der Zellkultur deutlich weniger Nebenwirkungen zeigt als Vidaza und alle anderen bekannten Methylierungsblocker“, so der Wissenschaftler. Die Geschichte dieser Substanz beginnt nicht in einem Reagenzglas oder einer Petrischale. Vielmehr haben die Forscher in Kooperation mit Professor Sandor Suhai und dessen Abteilung Biophysik des DKFZ am Computer mit 3D-Modellen einen virtuellen Blocker entwickelt. Anschließend synthetisierte die Doktorandin Regina Garcia diese Substanz im Labor und testete sie. Beim 108. Versuch war sie erfolgreich, die Verbindung erhielt daraufhin den Namen „RG108“. Die Stiftung Cancer Research UK verfolgte die Entwicklung mit großem Interesse und unterstützt die Abteilung nun finanziell bei der Optimierung. Der nahe Kontakt zur klinischen Anwendung ist den Wissenschaftlern wichtig, weshalb sie Kooperationen mit der Universitätsklinik Heidelberg sowie mit dem Nationalen Centrum für Tumorkrankungen (NCT) Heidelberg anbahnen. „Wir müssen für diese neuartigen Medikamente die richtige Art der Dosierung finden. Bis jetzt wurden Methylierungsblocker in zu großen Mengen eingesetzt, die zu starken Nebenwirkungen führten. Bei RG108 hoffen wir, dass es sich wegen seiner besseren Wirksamkeit niedriger dosiert einsetzen lässt“, erklärt Dr. Bodo Brückner, der an der Weiterentwicklung der Methylierungsblocker arbeitet. Er stieß 2002 zur Abteilung, war aber für Lyko kein Unbekannter, da die beiden schon zusammen in Heidelberg studierten. Jetzt will Brück-

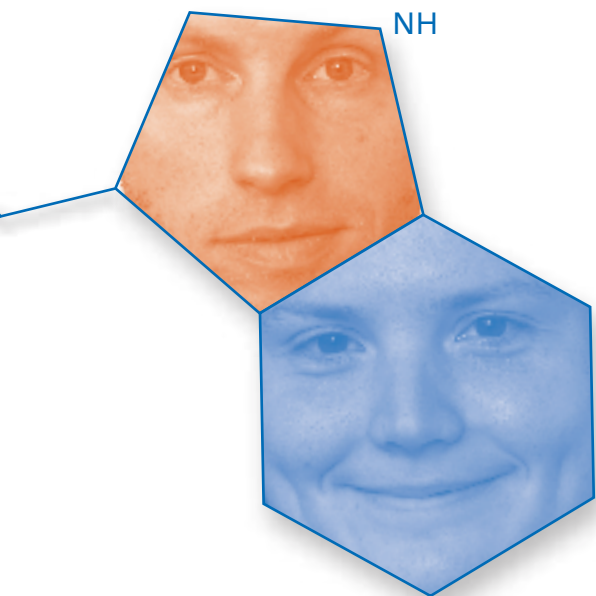


ner RG108 so weit optimieren, dass es einsatzbereit für klinische Studien ist. Daneben sucht der Epigenetiker nach weiteren Methylierungsblockern. Er setzt auch hier auf Teamwork: „Wir arbeiten mit dem Europäischen Molekularbiologischen Labor (EMBL) in Heidelberg zusammen und untersuchen 50 000 neue Substanzen auf ihre Wirksamkeit.“

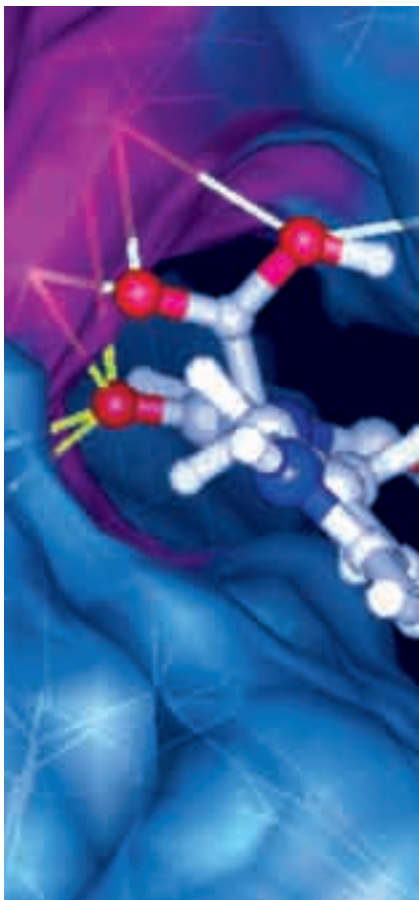
Chips als Diagnosehilfe

Da die Entwicklung und Erforschung solcher Substanzen einen noch jungen Forschungszweig darstellt, sind noch nicht viele Methoden bekannt, deren Wirksamkeit zu testen. Deshalb wird Innovation in der Abteilung Epigenetik groß geschrieben. In den letzten Jahren haben die Wissenschaftler neue Verfahren entwickelt, die zur Überprüfung und Verbesserung von Methylierungsblockern eingesetzt werden. Ein großer Fortschritt war die Weiterentwicklung der Kapillarelektrophorese in Zusammenarbeit mit der Abteilung

Molekulare Toxikologie des DKFZ unter Leitung von Professor Manfred Wießler. Die neue Technik ermöglicht es, den Methylierungszustand der gesamten DNS einer Zelle festzustellen. Von dem Ergebnis profitiert nicht nur die Abteilung Epigenetik: „Wir bekommen fast täglich Anrufe von Kliniken, die uns Patientenproben zur Untersuchung schicken wollen“, berichtet Dirk Stach, der als Doktorand wesentlich an der Entwicklung beteiligt war. Einen weiteren Schwerpunkt setzen die Epigenetiker auf die Entwicklung so genannter „Microarrays“ zur Untersuchung des Methylierungszustands einzelner Gene. Auf diesem Gebiet hat die Doktorandin Cora Mund in Kooperation mit Dr. Jörg Hoheisel von der Abteilung Funktionelle Genomanalyse des DKFZ große Fortschritte gemacht. „Wir setzten Mikrochips ein, auf denen Genfragmente aufgereiht sind. Mit speziellen Sonden können wir dann den Methylierungszustand vieler einzelner Gene gleichzeitig und sehr genau untersuchen. Wir wollen Gene finden, die bei bestimmten Krebserkrankungen typischerweise methyliert und



Unten: In einer Computersimulation blockiert eine synthetische Verbindung das aktive Zentrum des Enzyms Methyltransferase



damit abgeschaltet sind“, erklärt die Wissenschaftlerin. Dadurch ließen sich Methylierungsmuster bestimmten Tumoren zuordnen, was hilfreich für die Diagnose wäre.

Von Fliegen lernen

Bei ihrer Forschung bekommen die Wissenschaftler Unterstützung von kleinen Helfern: Sie sind ganze 2,5 Millimeter groß, leicht aufzuziehen und „sehr ästhetisch“, wie Dr. Andreas Marhold hinzufügt: Fruchtfliegen der Gattung *Drosophila melanogaster*. Natürlich gehört der Hollywood-Klassiker „Die Fliege“ zu den Lieblingsfilmen Marholds, der seit acht Jahren mit diesen kleinen Insekten arbeitet. Er will ihnen das Geheimnis des Methylierungssystems entlocken. In Krebszellen ist es fehlerhaft, aber der Forscher interessiert sich für die Funktion im gesunden Organismus. Marhold: „Im Gegensatz zum komplex aufgebauten Methylierungssystem beim Menschen ist das der Fruchtfliege sehr einfach und gibt uns einen gu-

ten Einblick in die Grundlagen dieses Mechanismus.“ Dabei glaubte noch vor wenigen Jahren kaum jemand, dass Fliegen ein solches System besitzen. Marhold erinnert sich: „Es ist unglaublich, wie hart wir zu kämpfen hatten, um den Beweis zu erbringen. Viele belächelten uns, manche zweifeln noch heute daran.“ Und das, obwohl die wissenschaftlichen Fakten eindeutig sind. „Wir haben nachgewiesen, dass *Drosophila* in einem sehr frühen Entwicklungsstadium Teile ihrer DNS methyliert. Die Methylierung lässt mit zunehmendem Alter nach und verläuft damit etwas anders als beim Menschen. Deshalb haben andere Forscher sie jahrelang schlichtweg übersehen“, erklärt Marhold. Zurzeit untersucht der Wissenschaftler eine selbst gezüchtete Mutante, deren Methylierungssystem defekt ist.

Die Epigenetik steckt noch in den Anfängen. Dennoch sehen einige renommierte Wissenschaftler in diesem Forschungszweig das größte Potenzial für die Krebsforschung. Auch die BILD-Zeitung wollte auf der Euphoriewelle mitreiten und präsentierte Lyko nach seiner Wahl in die Top-100-Liste der „Technology Review“ als klügsten Nachwuchswissenschaftler Deutschlands. „Danach wurde ich sogar beim Bäcker erkannt“, erinnert sich der Epigenetiker. Doch zuviel Medienrummel kann auch schaden: „Manchmal rufen uns verzweifelte Patienten an, die eine Substanz auf eigene Gefahr testen wollen“, erzählt Lyko. Hier muss der Wissenschaftler die Hoffnungen bremsen: „Im Moment gibt es in der Anwendung noch zu viele offene Fragen. Aber wir sind zuversichtlich, in etwa 10 Jahren ein gut einsetzbares Medikament in der Hand zu haben.“ In Heidelberg sieht der Forscher dafür die besten Voraussetzungen, weshalb er einen Ruf auf eine Professur nach Essen ablehnte. „Wir haben hier ein exzellentes Umfeld für Kooperationen und eine sympathische Truppe“, so Lyko. Der letzte Betriebsausflug führte das 14-köpfige Team übrigens in eine Hochseilgartenanlage. In der Epigenetik steckt man sich eben gerne hohe Ziele.

Tim Kees

Was nun, Herr Präsident?

Am 1. September 2005 übernahm Professor Jürgen Mlynek als Präsident das Ruder der Helmholtz-Gemeinschaft. Mlynek leitete nach einer erfolgreichen Karriere als Physiker zuletzt als Präsident die Berliner Humboldt-Universität. Einblick sprach mit dem neuen Präsidenten über die zukünftige Entwicklung der Helmholtz-Gemeinschaft und die Rolle des DKFZ im Forschungsbereich Gesundheit.



Herr Professor Mlynek, was reizte Sie an dieser neuen Aufgabe?

Ich habe bisher ausschließlich im universitären Umfeld gearbeitet und finde es reizvoll, jetzt den Bereich der außeruniversitären Forschung kennen zu lernen und dabei mitzuhelfen, die Helmholtz-Gemeinschaft als größte deutsche Wissenschaftsorganisation weiterzuentwickeln.

Welche Ziele haben Sie sich für Ihre Präsidentschaft gesteckt? Wo wollen Sie neue Akzente setzen?

Ich setze auf Kontinuität und möchte an die erfolgreiche Arbeit meines Amtsvorgängers Professor Walter Kröll anknüpfen. Wir müssen die Mission der Helmholtz-Gemeinschaft schärfen und die Programmorientierte Förderung weiterentwickeln. Darüber hinaus sollte die Vernetzung

der Helmholtz-Gemeinschaft im deutschen Wissenschaftssystem vorangetrieben werden, insbesondere der Brückenschlag zu den Universitäten. Die Mission ist definiert über Vorsorgeforschung in sechs großen Forschungsbereichen, unter anderem im Bereich Gesundheit. Nur mit hervorragender Spitzenforschung wird es uns gelingen, überzeugende Lösungsvorschläge in den großen, drängenden Fragen in Wissenschaft und Wirtschaft zu leisten.

Bei den Großgeräten bzw. der Infrastruktur für komplexe Fragestellungen sollten wir noch stärker nach der Devise „think big“ verfahren und unsere Projekte nicht nur national, sondern international stark einbinden, um in ausgewählten Bereichen weltweit Spitzenpositionen einnehmen zu können. Der Anspruch der Helmholtz-Gemeinschaft sollte sein, auf entscheidenden Gebieten der Forschung zu den Top-3-Adressen weltweit zu zählen.

Auch im Bereich Wissens- und Technologietransfer müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, um durch exzellente Grundlagenforschung auch zu Wirtschaftswachstum und neuen Arbeitsplätzen beizutragen. Mit der Programmorientierten Förderung ist ein wichtiges Wettbewerbselement bei der Mittelzuweisung etabliert worden, das Transparenz und Leistungsanreize schafft. Hierauf kann weiter aufgebaut werden.

Welchen Stellenwert räumen Sie der Krebsforschung im umfangreichen Forschungsprogramm der Helmholtz-Gemeinschaft ein?

Im Bereich Gesundheit steht die Erforschung großer Krankheitsgruppen wie Krebs, Herz-Kreislauferkrankungen, Infektionen und Erkrankungen des Nervensystems im Vordergrund. Das DKFZ spielt hier eine zentrale Rolle, auch im Zusammenspiel mit den anderen Helmholtz-Zentren, die im Forschungsbereich Gesundheit tätig sind, wie das Max-Delbrück-Centrum, die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) und das GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit. Auch das Helmholtz-Zentrum in Jülich sollte hier genannt werden, weil es auf dem Gebiet des Brain-Imaging, unter

anderem auch bei der Darstellung von Hirntumoren, international sehr erfolgreich arbeitet.

Sie haben das DKFZ bereits besucht. Wie beurteilen Sie unsere Arbeit?

Hervorragend! Ich war sehr beeindruckt davon, was ich im DKFZ gesehen habe, insbesondere auch von der Begeisterung, mit der nicht nur die jüngeren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei der Sache sind, sondern auch die gestandenen Kolleginnen und Kollegen.

Was erwarten Sie vom DKFZ im Konzert der Helmholtz-Zentren?

Zunächst einmal: weiter so. Ich habe das Gefühl, dass gerade im DKFZ das Thema Translation einen hohen Stellenwert besitzt und die Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum in Heidelberg nicht nur sehr gut funktioniert, sondern sogar noch weiter ausgebaut werden soll. Das DKFZ gehört zweifellos zur ersten Liga der Krebsforschungszentren weltweit und wird meiner Wahrnehmung nach auch in der Personalpolitik diesem Anspruch gerecht.

Ganz besonders am Herzen liegt Ihnen der wissenschaftliche Nachwuchs. Kann die Helmholtz-Gemeinschaft im internationalen Wettbewerb um die besten Köpfe mithalten, oder gibt es an dieser Stelle Handlungsbedarf?

Die Helmholtz-Gemeinschaft hat ja ein Programm gestartet, das die Einrichtung von Helmholtz-Nachwuchsgruppen aus dem Impuls- und Vernetzungsfonds des Präsidenten finanziert. Die Bewerberlage zeigt ganz klar, dass Helmholtz-Zentren für den wissenschaftlichen Nachwuchs attraktiv sind, gerade auch durch die Anbindung an das universitäre Umfeld. Ich wünsche mir, dass der Status der Nachwuchsgruppenleiterinnen und -leiter seitens der Universität aufgewertet wird, etwa durch Berufungen auf Junior-Professuren oder W2-Professuren auf Zeit. Dazu müssen entsprechende Gespräche mit den Universitäten geführt



werden. Auf dem Gebiet der Doktorandenausbildung könnte ich mir vorstellen, dass eine strukturierte Ausbildung im Sinne einer Graduate School stärker in den Vordergrund rückt, etwa in Form von Helmholtz-Graduates, damit wir auch hier im internationalen Wettbewerb die besten Köpfe an uns binden können. Gerade das DKFZ kann hier mit seiner übergreifenden Doktoranden-Ausbildung als Modellfall gelten.

Sie möchten die Vernetzung der Helmholtz-Zentren mit den Hochschulen weiter ausbauen. Wie sehen Sie in diesem Zusammenhang das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT)?

Wirklich beispielhaft, weil hier an einem Ort außeruniversitäre Forschung und Universität für jeden sichtbar gemeinsam an einem Strick ziehen und Ressourcen in die Hand nehmen, um über eine strategische Partnerschaft auf dem Gebiet der Tumorerkrankungen Fortschritte zu erzielen. Allgemein wünsche ich mir, dass solche strategischen Partnerschaften für alle Helmholtz-Zentren stärker in den Fokus rücken und verspreche mir zusätzliche Impulse durch die gerade laufende Exzellenzinitiative von Bund und Ländern zur Einrichtung institutionübergreifender Exzellenzcluster und Graduiertenzentren. Nach meinem bisherigen Kenntnisstand sind Helmholtz-Zentren an über 50 eingereichten Konzepten für Exzellenzcluster beteiligt.

Der Brückenschlag zu Wirtschaft und Gesellschaft ist Ihnen ein wichtiges Anliegen. Wie könnte diese Brücke für das Deutsche Krebsforschungszentrum aussehen?

Was ich eingangs zur Mission der Helmholtz-Gemeinschaft sagte, gilt auch für das DKFZ. Nach meiner Information ist eine enge Kooperation auf dem Gebiet der Radioonkologie und Strahlentherapie zwischen DKFZ und Siemens geplant, in die beide Seiten in den nächsten sechs Jahren erhebliche Mittel einbringen wollen, um gemeinsam bildgebende Verfahren und die daraus abgeleiteten Therapien zu optimieren und die Möglichkeiten

der Magnetresonanztomographie im 7-Tesla-Bereich auszuloten. Solche strategischen Partnerschaften könnten auch für andere Helmholtz-Zentren beispielgebend sein. Patente, Lizenzen und Ausgründungen von Unternehmen sind gerade im Gesundheitsbereich wichtig. Es gibt dafür auch international gute Vorbilder, so dass der Nachholbedarf für Deutschland durch konkretes Handeln aufgeholt werden kann. Wichtig ist, dass es einen fairen Interessenausgleich gibt und Vorurteile abgebaut werden. Die Wissenschaft sollte der Wirtschaft nicht immer unterstellen, sie übervorteilen zu wollen, umgekehrt sollte die Wirtschaft der Wissenschaft nicht unterstellen, sie sei nur an der Arbeit im Elfenbeinturm interessiert. Gefragt ist hier also ein Kulturwandel des Umgangs miteinander.

Wie wollen Sie in einer so großen Organisation wie der Helmholtz-Gemeinschaft die Qualität der einzelnen Bereiche sicherstellen?

Die Qualitätssicherung ist ganz entscheidend für die Zukunft der Helmholtz-Gemeinschaft. Mit der Programorientierten Förderung ist hier ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung getan. Wir brauchen aber auch eine stärkere Qualitätssicherung bei Berufungen, bei der Nachwuchsförderung, auch im Hinblick auf Internationalisierungsstrategien und im Bereich Wissens- und Technologietransfer. Letztlich macht die Qualitätssicherung nicht im Wissenschaftsbereich Schluss, sondern sollte auch im Bereich Management, Verwaltung und Technik eine Rolle spielen. In dem Zusammenhang wird es relevant sein, sich auf Vorbilder oder Benchmarks zu verständigen, damit man weiß, wo die Messlatten liegen.

Das Gespräch führte

Julia Rautenstrauch.





Global Player der Krebsforschung



Im Mai dieses Jahres feierte die International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon ihr 40-jähriges Bestehen.

Die Forschungseinrichtung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist ein echter Global Player der Krebsforschung. Die Ergebnisse der Agentur haben weltweit großen Einfluss auf Maßnahmen zur Krebsprävention und -bekämpfung.



IARC-Direktor
Peter Boyle

Hätten Sie gewusst, dass in Somalia jährlich schätzungsweise 155 Männer an Magenkrebs erkranken? Wer solche Zahlen sucht, der wird mit ziemlicher Sicherheit bei der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, Frankreich, fündig. Die 1965 auf Initiative der Länder Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Italien und den USA mit einer Resolution der 18. Weltgesundheitsversammlung gegründete Forschungseinrichtung verfügt über die umfangreichste Krebsdatensammlung der Welt. Informationen zur Zahl der jährlichen Neuerkrankungen, der Sterblichkeitsrate und der Häufigkeit von 27 verschiedenen Tumorarten aus allen Ländern werden von der Abteilung Deskriptive Epidemiologie des Instituts gesammelt und ausgewertet.

„Natürlich gibt es nicht in jedem Land ein Krebsregister, deshalb haben wir die Datenbank Globocan entwickelt, in der wir aktuelle Schätzungen, die auf Daten zur Sterblichkeit basieren, veröffentlichen“, erklärt Dr. Paola Pisani, Leiterin der Abteilung Deskriptive Epidemiologie im IARC.

„Echte“ Daten, ermittelt aus der Analyse von rund 600 bevölkerungsbezogenen Krebsregistern, veröffentlicht die IARC im alle fünf Jahre erscheinenden Standardwerk „Cancer Incidence in Five Continents“, das jedem Krebsforscher ein Begriff ist. „Unsere epidemiologischen Daten sowie unsere Forschung zur Krebsentstehung liefern die wissenschaftliche Grundlage für die Planung und Umsetzung von Maßnahmen der Krebskontrolle der WHO und ihrer Mitgliedsländer,

erklärt IARC-Direktor Professor Peter Boyle und definiert damit klar die Aufgabenstellung und gesundheitspolitische Rolle der WHO-Einrichtung. Der schottische Biostatistiker wurde 2003 vom Governing Council der IARC für fünf Jahre gewählt. Der Governing Council, der sich aus jeweils einem Delegierten der IARC-Mitgliedsländer plus dem WHO-Generaldirektor zusammensetzt, verantwortet das Budget der Agentur und formuliert alle forschungspolitischen Entscheidungen. Das Gremium beruft auch die Mitglieder des Scientific Council, die den IARC-Direktor in strategischen Fragen beraten und das wissenschaftliche Programm des Instituts überwachen. Seinen Amtsantritt nutzte Boyle zu einer Umstrukturierung des IARC-Forschungsprogramms; seitdem gibt es fünf Schwerpunkte, so genannte Cluster: für Biostatistik und Epidemiologie, Epidemiologie und Biologie, Molekulare Karzinogenese, Genetik und Epidemiologie sowie für Pathogenese und Prävention.

(DKFZ) arbeitet die Lyoner Agentur dabei eng zusammen. Die DKFZ-Abteilung Klinische Epidemiologie unter kommissarischer Leitung von Professor Nikolaus Becker beispielsweise ist an der Interlymph-Studie beteiligt, die von der IARC koordiniert wird. Zielsetzung dieser mehr als 10 000 Patienten umfassenden Fall-Kontroll-Studie ist es, mögliche Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung von Lymphomen bzw. Lymphdrüsenkrebs zu ermitteln. In Fall-Kontroll-Studien werden die Patienten mit einer passenden Gruppe nicht erkrankter Menschen verglichen. Beim Lymphdrüsenkrebs unterscheidet man zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen. Sowohl die Erkrankungshäufigkeit als auch die Sterblichkeit dieser relativ seltenen Krebserkrankung haben in den vergangenen dreißig Jahren stetig zugenommen, scheinen inzwischen aber zu stagnieren. Als potenzieller Risikofaktor gilt zum Beispiel der Kontakt mit bestimmten Pestiziden. Die Neigung zu Allergien dagegen scheint möglicherweise einen schützenden Effekt zu haben. „Da es sich bei den Lymphomen um eine Tumorart mit sehr heterogenen Untergruppen handelt, ist es oft sehr schwierig, genügend Patienten zu finden, um statistisch abgesicherte Aussagen zu treffen“, erklärt Dr. Alexandra Nieters, die gemeinsam mit Becker die deutsche Studiengrup-



Forschung ist ein wichtiges Standbein der IARC

Enge Zusammenarbeit mit dem DKFZ

Im Rahmen ihrer mehr als 200 Forschungsk Kooperationen ist die IARC den Ursachen von Krebserkrankungen weltweit auf der Spur. Auch mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum



Gesundheitskampagnen der IARC im Iran (S.12 links/S.13 rechts) und in Gambia

pe mit 710 Patienten und der Kontrollgruppe leitet. Insgesamt arbeiten sieben EU-Länder sowie die USA und Australien in der Interlymph-Studie zusammen. Die Vorteile einer solchen internationalen Zusammenarbeit liegen für Nieters klar auf der Hand: „Man kann arbeitsteilig vorgehen und spart so Ressourcen und Zeit. Da jede der Studiengruppen bestimmte Fragestellungen erforscht, muss man nicht alles selbst machen.“ Dank der Interlymph-Studie hat die Heidelberger Wissenschaftlerin große Mengen an Patientendaten ausgewertet und so Trends erkannt, die allein anhand der deutschen Daten kaum deutlich geworden wären: „Wir konnten zeigen, dass eine Hepatitis-C-Erkrankung möglicherweise ein weiterer Risikofaktor ist, der die Entstehung eines Lymphoms begünstigen kann“, erklärt die Epidemiologin. Die Rekrutierungsphase der Interlymph-Studie wurde erst kürzlich beendet. Mit weiteren Ergebnissen ist in den kommenden zwei Jahren zu rechnen.

„Who is Who“ der Kanzerogene

International hohes Ansehen genießt die IARC auch als Herausgeber der so genannten Monographs Series, einer inzwischen 91 Bände umfassenden Publikationsreihe zur Krebs er-

regenden Wirkung biologischer und chemischer Substanzen. Seit 1971 wurden im Rahmen dieses „Who is Who“ der Kanzerogene über 900 Wirkstoffe evaluiert. Die Monographien entstehen als Ergebnis aufwändiger Konsensuskonferenzen, zu denen die IARC namhafte Experten des jeweiligen Fachgebietes aus der ganzen Welt einlädt. Die anschließend veröffentlichten Resultate gelten als objektiv und umfassend. Sie haben deshalb nicht selten Einfluss auf die Gesundheitspolitik: „Die Ergebnisse unser Monographie zum Rauchen und Passivrauchen (Tobacco Smoke and Involuntary Smoking) aus dem Jahr 2004 führten zum Beispiel in Irland dazu, dass im Juni dieses Jahres das Rauchen in Bars, Restaurants und auf öffentlichen Plätzen verboten wurde“, erklärt Dr. Kurt Straif, Senior Scientist beim Monographs Programm. Das der Monographie vorausgegangene Konsensustreffen hatte unter anderem auch die Krebs erregende Wirkung des Passivrauchens bestätigt.

Fokus richtet sich auf arme Länder

Zu den heute insgesamt 16 IARC-Mitgliedsländern zählen neben den Gründungsstaaten inzwischen Australien, Belgien, Kanada, Dänemark, Finnland, Japan, Norwegen, die Nie-

derlande, Spanien, Schweden und die Schweiz. Trotz ihrer Anbindung an die WHO kann die IARC unabhängig arbeiten, da sie direkt von den Mitgliedsländern finanziert wird. Das Budget für die kommenden zwei Jahre umfasst 40 Millionen US-Dollar. Zusätzliche 20 Millionen US-Dollar werden in der Regel durch Forschungsaufträge und Drittmittel eingeworben. Auch wenn sich der Auftrag der IARC in den nächsten Jahren nicht ändern wird, plant Direktor Boyle zukünftig einen noch größeren Fokus auf Länder zu richten, die über geringe Ressourcen verfügen: „Krebs ist nicht allein ein Problem der reichen Industrienationen, sondern betrifft inzwischen hauptsächlich arme Länder in Osteuropa und natürlich in Afrika und Asien“, erklärt Boyle. „Wir werden diese Länder deshalb in Zukunft sehr viel stärker unterstützen, sowohl mit unseren Stipendienprogrammen als auch mit neuen Forschungs Kooperationen.“

Sabine Steimle



Vom Labor ans Krankenbett

Im Deutschen Krebsforschungszentrum gehen Grundlagenforschung und klinische Forschung Hand in Hand. Neue gesetzliche Regelungen verlangen von den beteiligten Wissenschaftlern ein Umdenken, was die Arbeitsweise und Finanzierung klinischer Studien angeht. Langfristig könnte sich durch mehr Transparenz eine neue Studienkultur in Deutschland entwickeln.

Ohne klinische Studien gäbe es keinen medizinischen Fortschritt. Neue Medikamente oder Therapieverfahren erhalten erst dann eine Zulassung durch die Behörden, nachdem sie erfolgreich am Menschen erprobt wurden. „Deshalb ist bei uns die Grundlagenforschung eng mit der klinischen Forschung verzahnt“, sagt Dr. Andreas Eisenmenger, Studienkoordinator im Forschungsschwerpunkt Innovative Krebsdiagnostik und –therapie des Deutschen Krebsforschungszentrums.

Eisenmenger hat im Auftrag des Vorstands die Studien erfasst, an denen das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) beteiligt ist. Aktuell handelt es sich um rund 165 Studien. Das Spektrum ist breit gefächert, wobei der Löwenanteil auf so genannte Körpermaterialstudien entfällt, bei denen Gewebeproben von Patienten untersucht werden. Hinzu kommen Arzneimittelstudien mit neu entwickelten Wirkstoffen oder bekannten Präparaten, die auf ihre Eignung für eine neue Therapie getestet werden. Ferner gibt es am Zentrum noch Patientenstudien, die weder dem Arzneimittelgesetz (AMG) noch dem Medizinproduktegesetz unterliegen und

sich im wesentlichen mit der Entwicklung diagnostischer und bildgebender Verfahren beschäftigen. Schließlich ist nach der Umfrage von Eisenmenger das Zentrum noch an epidemiologischen und molekular-epidemiologischen Studien beteiligt. „Jährlich kommen zehn bis zwanzig neue Studien hinzu“, ergänzt Eisenmenger.

Weil die Patientensicherheit oberste Priorität besitzt, sind die Hürden für eine klinische Studie sehr hoch gesteckt. Arzneimittelstudien zum Beispiel müssen von einer Ethikkommission und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt werden. Die Teilnahme an einer Studie ist bei Patienten in Deutschland allerdings nicht populär. Und das, obwohl sich schwerkranken Patienten, die alle bekannten Therapieformen ausgeschöpft haben, nur über eine Studie neue Therapieoptionen eröffnen.

So wie zum Beispiel bei der gerade begonnenen Studie zum nicht operablen Bauchspeicheldrüsenkrebs, die Professor Matthias Lühr, Leiter der Klinischen Kooperations Einheit Molekulare Gastroenterologie des DKFZ, an der II. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim

durchführt. Seine Patienten erhalten ein Medikament, das in kleine Fettkügelchen eingeschlossen ist und gezielt Tumorblutgefäße zerstört. Der Tumor wird dadurch „ausgehungert“. Im nächsten Jahr startet Löhr eine weitere Studie, bei der er das Verfahren auf Patienten mit Leberzellkarzinom übertragen möchte. „Diesen Patienten geht es noch schlechter als Patienten, die unter Bauchspeicheldrüsenkrebs leiden“, erklärt Löhr, „weil es hier noch weniger Therapiemöglichkeiten gibt.“

Wo eine Therapie nicht mehr möglich ist, kann die Teilnahme an einer Studie immerhin zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Patientinnen mit Eierstockkrebs im Endstadium erleiden starke Schmerzen, wenn sich im Bauchraum Flüssigkeit (Aszites) angesammelt hat, die auf die Bauchorgane drückt. Dr. Gerhard Moldenhauer, Abteilung Molekulare Immunologie, konnte die Lebensqualität von Studienpatientinnen erhöhen, indem er ihnen im DKFZ hergestellte so genannte bispezifische Antikörper zur Verfügung stellte, die gezielt an die Krebszellen in der Flüssigkeit andocken und zugleich Immunzellen binden, die die Krebszellen dann zerstören.

Antikörper spielen auch bei der neuesten klinischen Studie von Professor Peter Huber eine wichtige Rolle. Der Leiter der Klinischen Kooperationsseinheit Strahlentherapie behandelt Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs mit einer Dreifachtherapie aus Bestrahlung, Chemotherapie und dem Medikament Erbitux – einem monoklonalen Antikörper, der die Bindung von Wachstumsfaktoren an Krebszellen blockiert und dadurch eine Zellwucherung verhindert.

Keine Studie ist wie die andere

Die Art und Weise, wie das Zentrum in Studien eingebunden ist, ist völlig unterschiedlich: Moldenhauer („Ich bin vor allem der Antikörperlieferant“) zum Beispiel bekommt die Studienpatienten nicht zu sehen. Sie werden in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Heidelberg von Moldenhauers Kooperationspartnern, Dr. Alexander Marmé und Dr. Frederik Marmé, rekrutiert und dort auch betreut. Mol-

denhauer, der den Antikörper über Jahre entwickelt hat, ist jedoch an der gesamten Planung, der Analyse von Blut- und Gewebeproben sowie der Auswertung der Studie beteiligt.

Ganz anders verhält es sich bei Löhr, der seine Patienten am Mannheimer Klinikum rekrutiert und dort auch betreut. Er ist der verantwortliche Studienleiter der aktuellen Studie zum inoperablen Pankreaskarzinom, die europaweit in vier Ländern stattfindet. Auch die Finanzierung dieser Studie ist gesichert. Die Münchner Firma MediGene stellt nicht nur das Medikament Endotag-1 zur Verfügung, sondern bezahlt alle anfallenden Kosten. „Sogar die Anfahrt der Patienten mit dem Taxi“, sagt Löhr. Moldenhauer dagegen hat noch nie mit einem Sponsor zusammengearbeitet, obwohl er nicht abgeneigt wäre. Die Pharmafirmen haben sich aber bislang daran gestört, dass seine Antikörper nicht patentierbar sind. Und auch bei den Studien von Peter Huber hält sich die Industrie zurück. „Die loben das Studienprotokoll, verfolgen aber eigene Interessen.“

Ohne Gelder aus der Industrie haben es Wissenschaftler von Forschungseinrichtungen, die öffentlich finanziert werden, künftig noch schwerer, klinische Studien zu starten, nachdem die Europäische Union diese so genannten Investigator Initiated Trials im Zuge einer europaweiten Harmonisierung an die internationalen Regeln angepasst hat, die schon seit Jahren für klinische Studien der Pharmaindustrie gelten. „Der Patientenschutz und die Qualität der Stu-



dien sollen verbessert werden“, sagt Eisenmenger. „Das soll auch die Studienkultur in Deutschland stärken.“

Knackpunkt vieler Studien: Die Kostenfrage

Eisenmenger berät im Schwerpunkt Innovative Krebsdiagnostik und -therapie die Forscher bei allen rechtlichen Belangen von klinischen Studien. Die EU-Direktive aus dem Jahr 2001, die das Arzneimittelgesetz verändert hat, brachte zahlreiche Neuerungen für die Forscher. Künftig muss jede Studie einen Sponsor haben, wobei der Sponsor nach AMG nach der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes nicht automatisch der Geldgeber ist, sondern derjenige, der die Gesamtverantwortung für eine Studie trägt. Dazu gehört zum Beispiel die Dokumentation der Studiendaten nach dem internationalen Standard „Gute Klinische Praxis“ (GCP). „Die Gute Klinische Praxis sorgt für mehr Transparenz, und das kommt der Studienqualität zugute“, sagt Eisenmenger. Die Kehrseite der Medaille: Für die Transparenz ist ein gestiegener Verwaltungsaufwand nötig, der nur noch von Spezialisten wie z. B. einem Klinischen Monitor bewältigt werden kann. Dessen Aufgabe besteht darin, Studiendaten auf ihre Vollständigkeit und Plausibilität zu überprüfen, um Dokumentationsfehler in einer Studie rasch zu erkennen. Die zusätzlichen Ausgaben für den Monitor treiben die Kosten für eine Studie in die Höhe.

Aber auch auf das DKFZ kommen Kosten wegen des Monitorings zu. Nach GCP muss jede elektronische Erfassung oder Änderung von Studiendaten im Verlauf der gesamten Studie nachvollziehbar sein. „Das ist mit einer herkömmlichen Tabellenkalkulation nicht zu machen“, sagt Eisenmenger, der zurzeit im Auftrag der Leitung des Forschungsschwerpunkts nach einer passenden Software sucht, die GCP-konform ist.

Die wahrscheinlich größte Hürde bei klinischen Studien kommt jedoch auf Forscher wie Moldenhauer zu, die ihre Wirkstoffe nicht von der Pharmaindustrie beziehen, sondern selbst entwickeln. Er muss seine Antikörper künftig gemäß der guten Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing



Practice) produzieren. Was in der Pharmaindustrie längst selbstverständlich und auch finanzierbar ist, überfordert fast jede Forschungseinrichtung in Deutschland. „Wir sind für diese Produktionsbedingungen nicht eingerichtet“, sagt Moldenhauer. Innerhalb der Helmholtz-Gemeinschaft verfügt nur die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig über eine gesetzeskonforme Produktionsanlage. Da künftig viele Wissenschaftler der Helmholtz-Gemeinschaft ihre Wirkstoffe in Braunschweig herstellen lassen müssen, richtet sich Moldenhauer auf Wartezeiten bis zu einem Jahr ein. Und umsonst sind die Antikörper aus Braunschweig auch nicht zu haben. „Bislang konnten wir unsere Antikörper für Studienzwecke selbst finanzieren. Das wird künftig aber nicht mehr möglich sein.“

Entwarnung gibt es dagegen von anderer Seite: Nach einem Urteil des Bundessozialgerichts vom 22. Juli 2004 sah es zunächst so aus, als ob die gesetzlichen Krankenkassen nicht mehr die Kosten für die stationäre Unterbringung von Patienten übernehmen durften, die an einer klinischen Studie teilnehmen. Die Veranlasser einer Studie, die bislang nur die Mehrkosten für die Studie zu tragen hatten, sollten demnach für alle Kosten aufkommen. Nachdem mehrere Interessenvertreter, darunter die Deutsche Krankenhausgesellschaft, bei der Politik interveniert hatten, wurde die 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes in diesem Sommer so überarbeitet, dass die Krankenkassen zumindest bei Arzneimittelstudien wieder alle Kosten einer stationären Behandlung tragen.

„Inzwischen wurde die erste EU-Verordnung aus dem Jahr 2001, die in das Arzneimittelgesetz übernommen wurde, um ein ganzes Sammelsurium von weiteren Verordnungen ergänzt“, sagt Dr. Lutz Edler, der die Abteilung Biostatistik im Zentrum leitet und wie Eisenmenger der Kommission für Klinische Aktivitäten im DKFZ angehört. Edler befürchtet, dass künftig viele Investigator Initiated Trials in Deutschland aufgrund der neuen Gesetzeslage nicht mehr finanzierbar sind. „Die Finanzierung von Studien mit öffentlichen Geldern nach dem Gießkannenprinzip wird nicht mehr funktionieren“, prophezeit er. Aber er sieht darin auch eine Chance: „Wenn es künftig weniger Studien gibt, die aber besser gefördert werden, profitieren davon sowohl die Patienten als auch die Wissenschaft.“

Ähnlich sieht das auch Professor Christof von Kalle, der neue Leiter des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg. „Sicher gibt es einen Mehraufwand bei den Studien“, sagt von Kalle, „aber der ist zu einem guten Teil angesichts der verbesserten Patientensicherheit auch gerechtfertigt.“ Deshalb gehe es jetzt darum, mehr Wege zur Förderung zu finden, etwa unter stärkerer Einbeziehung der Industrie. „Deutschland ist kein schlechter Standort für Studien“, sagt er, „und es wird Zeit, dass das auch die Industrie erkennt.“

Michael Lang



Studie, bitte melden

Jedes Jahr, so schätzen Experten, starten in Deutschland mehrere hundert klinische Studien. Genaue Zahlen sind nicht bekannt, denn kein Mensch hat den Überblick, wo gerade welche Studie läuft, oder ob eine Studie vorzeitig abgebrochen wird. Der Grund für das Informations-Chaos: Bislang fehlte eine zentrale Meldestelle, in der alle einmal begonnenen Studien registriert sind.



Neue Qualitätshürden: Der Wert einer klinischen Studie soll zukünftig auch davon abhängen, ob sie registriert wurde

Die bestehenden Studienregister sind entweder nicht frei zugänglich oder nur unvollständig, weil die Einträge auf freiwilliger Basis erfolgen. Und da liegt das Problem: Ist eine Studie nicht registriert, fällt es viel leichter, sie unter den Teppich zu kehren, wenn die Ergebnisse dem Auftraggeber nicht passen. „Das ist aus ethischen Gründen inakzeptabel“, findet Dr. Gerd Antes vom Deutschen Cochrane Zentrum in Freiburg, einer gemeinnützigen Organisation, die sich auf die Auswertung von Studien spezialisiert hat. „Schließlich sind die Teilnehmer der Studie ein gesundheitliches Risiko eingegangen.“

Das Verschweigen von Studien und Studienergebnissen blockiert Experten wie Antes zufolge den medizinischen Fortschritt und hat in den letzten Jahrzehnten vermutlich zehntausende Patienten das Leben gekostet.

Jetzt haben die Herausgeber der großen internationalen medizinischen Zeitschriften Fakten geschaffen: Renommierete Journals wie zum Beispiel The Lancet oder The New England Journal of Medicine veröffentlichen künftig nur noch Beiträge über klinische Studien, wenn diese vor Beginn registriert wurden. Ausschlaggebend für die Entscheidung der Herausgeber war der aktuelle Trend, mehr und mehr Studien von spezialisierten Unternehmen, „Contract Research Organizations“ (CROs), durchführen zu lassen. In den USA übernehmen CROs den Herausgebern zufolge mittlerweile 60 Prozent aller Studien, und nur noch 40 Prozent entfallen auf unabhängige Forscher.

Künftig werden die großen medizinischen Journals also nur noch registrierte Studien publizieren. Diese Regelung gilt auch für ältere Studien, die bis zum 13. September 2005 nachträglich registriert werden mussten. „Vor Ablauf der Frist herrschte ein Chaos“, sagt Antes. Viele Forscher wussten nicht, wo sie ihre Studie anmelden konnten. Denn die Herausgeber verlangten unter anderem, dass die Registrierung kaum etwas kosten dürfe, jede Studie anhand einer individuellen Nummer eindeutig zu identifizieren und öffentlich kostenlos zugänglich sein müsse. Bei der Registrierung müssen 20 Angaben, beispielsweise zu Studienziel, Methodik oder zum Sponsor gemacht werden – dieselbe Information, die auch eine Ethikkommission erhält. Nur zwei internationale Studienregister erfüllten die Forderungen der Herausgeber: Das Register der US-Gesundheitsbehörde „National Institutes of Health“ (NIH) und das britische ISRCTN-Register (ehemals Current Controlled Trials). Favorit der Experten ist das ISRCTN-Register, das seit dem 12. September 2005 einer gemeinnützigen Organisation gehört.

Parallel zu dieser internationalen Entwicklung sollte in Deutschland eine allgemeine Registrierungspflicht per Gesetz festgeschrieben werden, was jedoch am Widerstand des Bundesrats scheiterte. Deshalb wird auch das von der Initiativgruppe Studienregistrierung vorgeschlagene und von der Bundesregierung geförderte nationale Register auf freiwilliger Basis mit Daten gefüttert werden. Der Initiativgruppe gehören neben dem

Deutschen Cochrane Zentrum der Wissenschaftsrat, die Bundesärztekammer, der Bundesverband der Verbraucherzentralen sowie verschiedene medizinische Fachgesellschaften und Patientenorganisationen an.

Kritik kam lediglich vom Verband forschender Arzneimittelhersteller, der ein internationales Studienregister einer nationalen Lösung vorzieht. Der internationale Pharmaverband IFPMA hat bereits angekündigt, ein eigenes Studienportal für die Allgemeinheit im Internet einzurichten.

„Auch ich war ursprünglich gegen ein nationales Register“, bekennt Antes, „aber ich habe umdenken müssen.“ Eine nationale Lösung, wie sie in Ländern wie den USA oder in Australien verfügbar ist, werde von den Forschern eher angenommen als eine internationale, erläutert Antes. „Nur in einem überschaubaren Bereich können Sie auch die notwendige Qualitätssicherung bei der Registrierung durchsetzen.“ Das neue deutsche Studienregister soll in etwa einem Jahr einsatzbereit sein und eine Datenstruktur haben, die später einmal von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) übernommen werden kann. Denn die WHO arbeitet zurzeit daran, die verschiedenen Register zukünftig zusammenzuführen. „Ich bin optimistisch“, resümiert Antes, „so weit wie jetzt waren wir noch nie.“

Michael Lang

Links:

Weltgesundheitsorganisation (WHO): www.who.int/ictrp/en/

National Institutes of Health (NIH): www.clinicaltrials.gov/

ISRCTN-Register: www.isrctn.com/

Internationaler Pharmaverband (IFPMA): www.ifpma.org/clinicaltrials.html

Herausgeber medizinischer Fachzeitschriften: www.icmje.org/

Deutsches Cochrane-Zentrum: www.cochrane.de

Darf´s noch etwas mehr sein?

Immer mehr Ärzte bieten so genannte IGeL-Leistungen an, die die Patienten aus eigener Tasche bezahlen müssen, darunter viele Untersuchungen zur Krebsvorbeugung. Sind sie sinnvoll, oder werden die Patienten abkassiert?



Viele Menschen, die zum Arzt gehen, verstehen seit einiger Zeit die Welt nicht mehr. Zum Beispiel Erika K., die sich deshalb an eine Patientenvereinigung wandte. Frau K. ließ bei ihrer Frauenärztin eine Untersuchung zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs machen. Noch während die Ärztin den Abstrich machte, fragte sie, ob Frau K. den Standardtest wünsche, den die Krankenkasse bezahle, oder die zuverlässigere Variante des Tests, den sie mit 50 Euro selbst zahlen müsse. „Ist denn die Krebsvorsorge, die die Krankenkasse bezahlt, nicht sicher?“, fragte Frau K. Und als sie keine befriedigende Antwort bekam, suchte sie Rat bei einer Selbsthilfegruppe. Ob bei Patientenvereinigungen, Fachgesellschaften, der Patientenbeauftragten der Bundesregierung oder beim Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums: Immer häufiger melden sich verunsicherte Bürger, die nicht wissen, ob die ihnen angebotenen ärztlichen Leistungen, die sie privat bezahlen müssen, sinnvoll und notwendig sind oder nicht. IGeL heißen solche Zusatzangebote in den Arztpraxen, die Abkürzung für „Individuelle Gesundheitsleistung“. Ärzte igeln, und die Wortneuschöpfung wird auf speziellen IGeL-Kongressen in allen Varianten konjugiert (nach dem Vorbild „segeln“). „Igeln Sie richtig“ und „IGeL verkaufen lernen“, sind Themen. Und so ist sich mancher Praxisbesucher nicht mehr sicher, ob er Kunde ist bei einem Arzt, der ihm ein Produkt verkaufen möchte, oder ob er Patient ist und sich der Arzt um seine Gesundheit sorgt. Eine Hochrechnung des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WidO) und der Verbraucherzentrale Nordrhein-Westfalen schätzt

den Umsatz mit IGeL-Leistungen in Deutschland für den Zeitraum Oktober 2004 bis Oktober 2005 auf rund eine Milliarde Euro. In dieser Zeit haben Ärzte rund 15,9 Millionen Zusatzleistungen an Selbstzahler verkauft.

IGeL-Leistungen gibt es schon lange, zum Beispiel Reiseimpfungen. Die Impfungen können sinnvoll sein, werden aber nicht von den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) finanziert, weil Reisen ein Privatvergnügen sind. In der letzten Zeit aber haben IGeL-Angebote einen unübersehbaren Umfang angenommen. Dabei treffen Gesundheits-Checks, als „Kompaktpakete mit großem oder kleinen Labor“ angeboten, auch beim Bürger einen empfindlichen Nerv. Übertriebene Erwartungen an die Früherkennung von Krankheiten und überzogene Sicherheitsvorstellungen beim Wunsch nach Diagnostik hat Norbert Schmacke, Professor für Gesundheitswissenschaften an der Universität Bremen, bei vielen Menschen ausgemacht. Für die Mediziner, die von Budgetierungen, sinkenden Honoraren aus vertragsärztlicher Tätigkeit und zunehmender Bürokratisierung in den Spagat gezwungen werden, ist wiederum IGeL ein Zukunftsmarkt.

Streit um IGeL bei Ärzten und Krankenkassen

Die Bundesärztekammer (BÄK) beschrieb im Deutschen Ärzteblatt die Spannbreite der IGeL-Leistungen kürzlich provokant zwischen „Heilen und Abkassieren“. „Die GKV bietet heute nicht mehr in allen Bereichen das notwendige medizinische Versorgungsniveau“, konstatiert BÄK-Präsident Professor Jörg-Dietrich Hoppe. Der Leistungsumfang entspreche auch nicht immer dem anerkannten Stand

der medizinischen Wissenschaft. So gebe es unter den IGeL-Leistungen „erforderliche Leistungen, die nicht von den gesetzlichen Krankenkassen (GKV) bezahlt würden, ärztlich empfehlenswerte Leistungen außerhalb des GKV-Systems sowie von den Patienten gewünschte, ärztlich vertretbare Leistungen. Ob eine medizinische Leistung von der Solidargemeinschaft der gesetzlich Krankenversicherten getragen werden soll oder nicht, entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), in dem Ärzte, Krankenkassen und Patientenvertreter (letzttere allerdings ohne Stimmrecht) sitzen, nach Kriterien des Gesetzgebers. GKV-finanzierte Leistungen müssen nach dem Sozialgesetzbuch V „notwendig, ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sein. Speziell zu Früherkennungsmaßnahmen heißt es: „Es muss sich um eine Krankheit handeln, die wirksam behandelt werden kann, Vor- und Frühstadien der Erkrankung müssen eindeutig zu diagnostizieren sein, die Krankheitszeichen müssen medizinisch-technisch eindeutig zu fassen sein, und es müssen genügend Ärzte und Einrichtungen bereit stehen, um Früherkennung und Therapie durchführen zu können.“

Wann aber sind diese Kriterien erfüllt? Gerade über Krebsfrüherken-

nungsuntersuchungen wird im G-BA seit Jahren diskutiert. Beispiel Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses: Ab dem 20. Lebensjahr wird Frauen die jährliche Untersuchung mit Abstrich (PAP-Abstrich) angeboten. Die Zellen werden mikroskopisch auf krebsartige Veränderungen untersucht. Unter optimalen Bedingungen bietet die Methode eine hohe Sicherheit, wenn der Test regelmäßig gemacht wird. Als IGeL-Leistung wird Frauen nun die sogenannte Dünnschichtzytologie angeboten, bei der die Ausbeute gut zu beurteilender Zellen vom Gebärmutterhals höher sein soll. Ein Teil der Ärzte meint, die Methode bringe im Vergleich zum herkömmlichen, regelmäßig vorgenommenen PAP-Test keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn. Andere, wie der Gynäkologe Professor Manfred Kaufmann von der Universitätsklinik Frankfurt, halten die Dünnschichtzytologie für aussagekräftiger und ziehen sie dem herkömmlichen PAP-Test vor. Beim G-BA wird über das Thema seit 2003 beraten, und die Beratungen dauerten auch noch einige Zeit an, heißt es dort.

Eine andere, gesunden Frauen zur Selbstzahlung angebotene Früherkennungsmaßnahme, der Ultraschall der Brust, gilt bei nicht erhöhtem Brustkrebsrisiko als wenig aussagekräftig



und überflüssig. „Wenn es einen verdächtigen Tast- oder Röntgenbefund gibt, kann ein Ultraschall der Brust sinnvoll sein, und dann wird er auch von der Krankenkasse bezahlt“, erläutert Kaufmann. Umgekehrt kann die Ultraschalluntersuchung, ebenso wie andere Früherkennungsuntersuchungen, zu falsch-positiven Befunden führen, die die Menschen nicht nur unnötig beunruhigen, sondern auch zu überflüssigen Gewebeentnahmen führen können. Früherkennung ist also nicht automatisch gut. Sie bedarf, gerade wenn sie als IGeL-Leistung zur Krebsfrüherkennung angeboten wird, einer intensiven und individuellen Beratung mit angemessener Bedenkzeit, mahnte die Patientenbeauftragte der abgewählten Bundesregierung Helga Kühn-Mengel (SPD).

PSA-Test als IGeL-Schnäppchen

Beispiel Prostatakrebs. Seit langem wird kontrovers diskutiert, ob eine Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blut sinnvoll zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ist. An Prostatakrebs sterben pro Jahr circa 12 000 Männer in Deutschland. Viele Ärzte bieten den Test als IGeL-Leistung gesunden Männern an, er wird nicht von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert. PSA ist kein Tumor-, sondern ein Organmarker; der PSA-Wert kann auch bei gutartigen Prostataveränderungen, Entzündungen der Drüse und selbst nach einer längeren Fahrradtour erhöht sein. Statistisch gibt es bei 100 bis 150 von 1000 älteren Männern, die ihren PSA-Wert bestimmen lassen, falsch-positive Ergebnisse und damit Folgeuntersuchungen wie Gewebeentnahmen. Selbst wenn nach PSA-Tests tatsächlich eine bösartige Geschwulst entdeckt wird, wächst sie bei der Hälfte bis zwei Dritteln der Männer extrem langsam und würde zeitlebens keine Beschwerden verursachen. Andererseits lässt sich die zweite, aggressive Form des Karzinoms nur selten heilen, wenn die Zellen einmal über die nähere Umgebung der Prostata hinaus gestreut haben. Solche aggressiven Tumoren sind das eigentliche Ziel der Früherkennung. Da sich aber beide Formen im Untersuchungsmaterial bislang nicht

zuverlässig unterscheiden lassen, werden auch Männer operiert, bestrahlt und mit Hormonen therapiert, denen der Tumor zeitlebens möglicherweise nicht geschadet hätte. „Nach der gegenwärtigen Studienlage können wir im Moment nicht klar beurteilen, ob der Nutzen des PSA-Tests das Risiko überwiegt“, sagt Paolo Fornara, Professor für Urologie der Universitätsklinik Halle. „Zudem gibt es eine Reihe unterschiedlicher Tests, die zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können; wir haben derzeit keinen einheitlichen Standard. Manche Labore bieten ihre PSA-Tests als Schnäppchen unter den IGeL-Leistungen an, davor kann ich nur dringend warnen.“ Fornara hält es jedoch aufgrund aktueller Studiendaten für möglich, dass Veränderungen des PSA-Werts über die Zeit aussagekräftiger für die Früherkennung von Prostatakrebs sind. Darüber werde derzeit in den Fachgesellschaften beraten.

Die Bundesärztekammer hat den Umgang mit IGeL-Leistungen inzwischen zu einem Schwerpunktthema gemacht. Zum nächsten Ärztetag im Mai 2006 möchte sie einen Entwurf vorlegen für eine Liste von IGeL-Leistungen, die erforderlich, empfehlenswert oder mindestens vertretbar sind. Darüber soll – auch öffentlich – diskutiert werden.

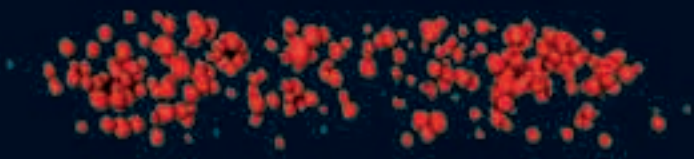
Nicola Siegmund-Schultze

Patienten, die sich unsicher sind bei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, die sie aus eigener Tasche zahlen sollen, können sich Rat holen beim Krebsinformationsdienst KID, Telefonnummer 06221 / 41 01 21, Montag bis Freitag 8 bis 20 Uhr, oder per Mail unter krebsinformation@dkfz.de



Zelluläre Seneszenz

Zellen besitzen ein genetisches Programm, das sie vor unkontrollierten Teilungen bewahrt. Einmal aktiviert, hält das Programm die Zellteilungsuhr an: Die Zellen leben weiter, teilen sich aber nicht mehr. Wissenschaftler nennen dies „zelluläre Seneszenz“. Versagt das Schutzprogramm, kann Krebs entstehen. Forscher versuchen deshalb, Tumorzellen in harmlose Ruheständler zu verwandeln.

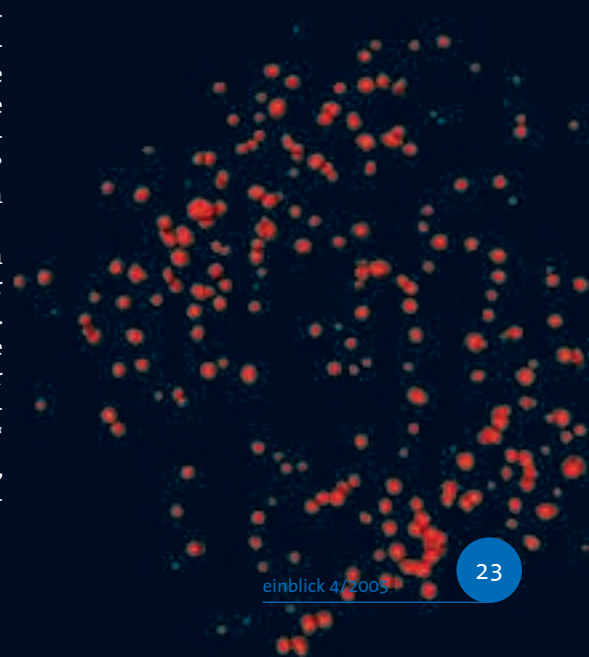


Mit 50 ist Schluss. Danach, beobachtete der amerikanische Anatomieprofessor Leonard Hayflick Anfang der 60er Jahre, treten menschliche Zellen in den Ruhestand: Wenn sie sich rund fünfzig Mal geteilt haben, bleibt die Teilungsuhr stehen, die Zellen vermehren sich nicht mehr. „Seneszenz“ – Altersstadium – wird dieser Abschnitt im Leben der Zelle genannt, und wie die Forscher heute wissen, handelt es sich dabei um ein genetisches Programm, das im Erbgut nahezu aller Zellen installiert ist. Eine Ausnahme machen nur Keimzellen, Stammzellen – und Tumorzellen. „Krebszellen, die sich unaufhörlich teilen, haben das Seneszenzprogramm außer Kraft gesetzt“, sagt Dr. Thomas Hofmann, der im Deutschen Krebszentrum die Nachwuchsgruppe „Zelluläre Seneszenz“ leitet. „Wir wollen verstehen, wie es Krebszellen gelingt, sich dem programmierten Altern zu entziehen“, nennt der Biologe das Ziel der Arbeiten, „um dann nach Mitteln und Wegen zu fahnden, mit denen Krebs-

zellen gleichsam in den Ruhestand gezwungen werden können.“

Dass es sich beim „Hayflick-Limit“ menschlicher Zellen nicht um ein Laborartefakt, sondern um ein Phänomen handelt, das sich tatsächlich in lebenden Organismen abspielt, haben die Forscher erst vor wenigen Jahren erkannt. Seither ist die Erkundung dessen, was Zellen altern lässt, zu einem attraktiven Forschungsgebiet geworden, das vielfältige Anwendungen verspricht. Doch zuvor gilt es, der Sache auf den Grund zu gehen: Welche Gene steuern die Seneszenz? Welche Proteine entstehen im Auftrag dieser Gene? Wie lässt sich das Seneszenzprogramm der Zellen beeinflussen?

Eine Schlüsselrolle in der zellulären Seneszenz nimmt ein alter Bekannter der Krebsforscher ein: das Gen p53. Der „Wächter des Erbguts“ kann eine schwer geschädigte Zelle offenbar nicht nur zum Selbstmord – zum programmierten Zelltod, der „Apoptose“ – zwingen. Er kann auch veranlassen, dass eine Zelle aus dem teilungsakti-



ven Zelleben in den Ruhestand eintritt. Im Unterschied zur Apoptose wird die Zelle nicht im Sinne des Gemeinwohls geopfert, sondern lediglich daran gehindert, sich weiter zu teilen. Soweit die Forscher das Geschehen derzeit durchschauen, gilt als Signal für das Anschalten des Seneszenzprogramms eine Schadensmeldung wachstumsregulierender Gene, so genannter Onkogene, etwa des „ras-Onkogens“, das Zellen rasch entarten lässt, wenn es sich verändert hat. Kürzlich haben Forscher in Leberflecken menschlicher Haut Pigmentzellen nachweisen können, die ruhig in Seneszenz verharrten – obwohl ein Onkogen namens „Braf“ in ihnen so verändert war, dass es die Zellen normalerweise zu maßlosen Teilungen animiert hätte.

Gemeinsame Signalwege bei Zelltod und Seneszenz

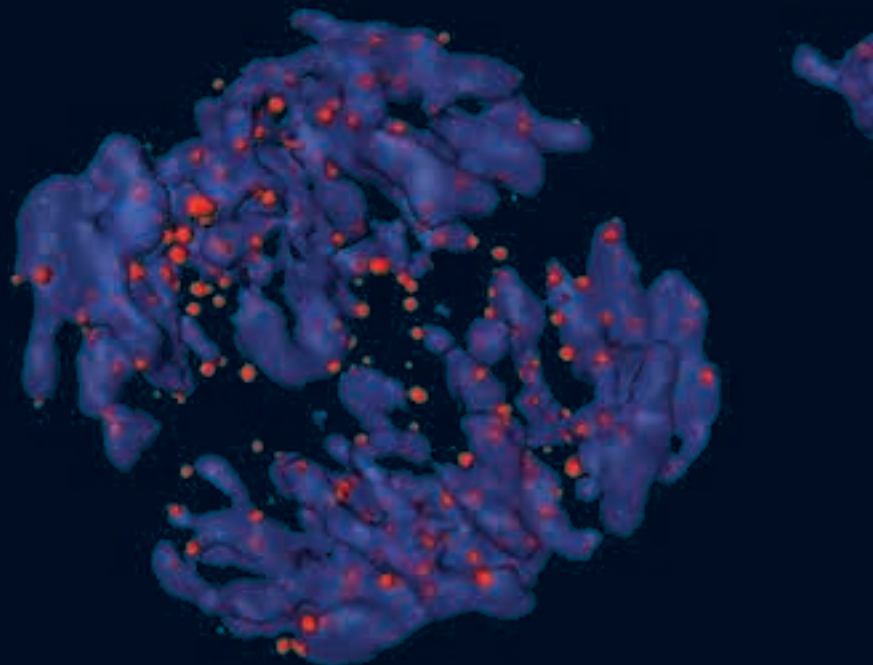
Die Signalwege der zellulären Seneszenz im Innern der Zelle sind komplex und scheinen über weite Strecken die gleichen zu sein, die besprochen werden, um eine Zelle zur Apoptose zu veranlassen. Auch ein drittes zelluläres Schutzprogramm – der DNS-Reparaturdienst – benutzt diese Signalwege. Unterschiedlich ist allerdings die letzte Etappe, die entweder mit dem Zelltod, mit dem zellulären Altern oder mit der Reparatur des Erbmoleküls DNS endet. Thomas Hofmann und seine Mitarbeiter erforschen vor allem den molekularen Mechanismus, der darüber entscheidet, ob in einer Zelle beschädigte DNS restauriert, die Zelle ruhig gestellt oder in den Tod geschickt wird. Proteine, die in speziellen Zellkernomänen zu finden sind, scheinen hier wegweisend zu sein. Sind erst die entscheidenden Moleküle der Signalketten bekannt, könnten diese auch als molekulare Ansatzpunkte für neue Wirkstoffe gegen Krebs dienen.

Auch Dr. Tobias Dick, Leiter der Nachwuchsgruppe Redoxregulation im Krebsforschungszentrum, interessiert sich für die Signalwege, die zur Seneszenz führen. Welche einzelnen Proteine sind in diese Wege eingebunden? Und wie werden sie reguliert? Dick und seine Mitarbeiter untersuchen dazu so genannte oxidative Proteinveränderungen, die hauptsächlich

von reaktiven Sauerstoffverbindungen verursacht werden. Diese haben schädigende Auswirkungen („oxidativer Stress“), übernehmen aber auch Signalfunktion. „Die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen wird schon lange mit Alterungsprozessen in Verbindung gebracht und zeigt sich auch bei fortschreitender zellulärer Seneszenz“, erläutert Tobias Dick. Bei der Untersuchung der Signalfunktionen von Oxidantien haben Dick und seine Mitarbeiter bereits eine Reihe von Signalproteinen erkannt, die durch Oxidationsprozesse verändert werden und möglicherweise das Seneszenzprogramm beeinflussen.

Die Uhren des Alterns

Nicht zuletzt gilt es, die Telomere, die „Uhren des Alterns“, zu studieren, um die zelluläre Seneszenz zu verstehen. Telomere sind die Endstücke des Erbmoleküls DNS auf den Chromosomen. Schon Ende der 30er Jahre entdeckt, wurde ihnen zunächst kaum Beachtung geschenkt, bis sich in den 70er Jahren herausstellte, dass die Schutzkappen der Chromosomen bei jeder Zellteilung ein Stückchen kürzer werden. Generell hängt die Länge der Telomere von der Zahl der Teilungen ab, die eine Zelle bereits vollzogen hat. An der Telomerlänge ist quasi wie auf



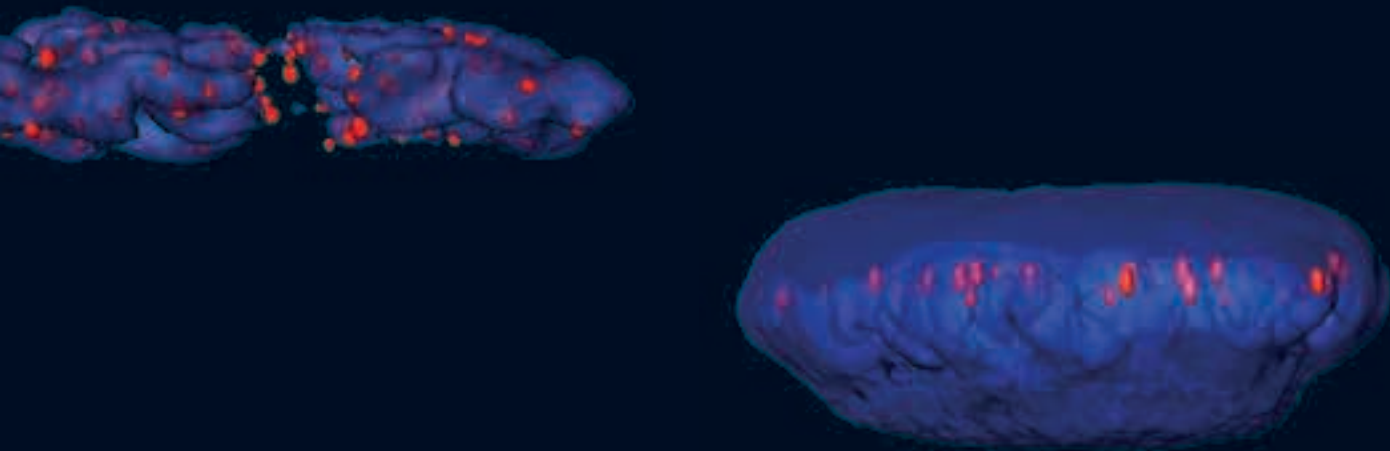
einer Uhr abzulesen, wie alt eine Zelle ist. Nur bestimmte Körperzellen, die sich natürlicherweise häufig teilen müssen, etwa Hautzellen, Blut bildende Stammzellen, Keimzellen und Krebszellen, besitzen das Enzym Telomerase, das gekürzte Telomere ergänzt – den Lebensfaden also immer wieder um das fehlende Stück verlängert.

Im Deutschen Krebsforschungszentrum beschäftigt sich Petra Boukamp schon seit über einem Jahrzehnt mit den Zellteilungszählern. Die Professorin leitet die Abteilung „Genetik der Hautkarzinogenese“ und will wissen, „was eigentlich in einer Zelle passieren muss, damit Hautkrebs entstehen kann.“ Und dazu, betont Boukamp, müsse man zunächst studieren, was in normalen Zellen geschieht – dann könne man auch verstehen, was sich in Tumorzellen ereignet. Boukamp hat während ihrer Arbeiten festgestellt, dass sich die Telomere von Hautzellen während der Alterung nur wenig verkürzen; anders sieht es bei Zellen aus, die extensiver ultravioletter Sonnenstrahlung ausgesetzt waren: hier sind die Telomere auffällig verkürzt. Zu kurze Schutzkappen können verkleben und dadurch genetische Veränderungen bewirken. Auch bestimmte Viren können Telomere verklumpen lassen, was ebenfalls zu genetischen Änderungen führt. Die Folge: das Alterungsprogramm kann ausgeschal-

tet werden. „Die Unversehrtheit dieser Schutzkappen“, erklärt Boukamp, „trägt also wesentlich zum gesunden Altern der Zelle bei.“

Die Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass die fortschreitende Telomerverkürzung der entscheidende Anlass für das Anschalten des Seneszenzprogramms ist: Sobald eine kritische Telomerlänge unterschritten wurde – die Zelle also nahe an ihrem Hayflick-Limit ist – wird über p53 und andere Schlüsselgene ein Signalweg ausgelöst, der mit dem Altersruhestand der Zelle endet. „Es handelt sich um einen eindeutig Krebs unterdrückenden Mechanismus – ohne Umgehung der Seneszenz kann kein Tumor entstehen“, fasst Thomas Hofmann den Kenntnisstand zusammen. Doch ist die zelluläre Seneszenz auch für das Altern von ganzen Organismen verantwortlich zu machen, ganz so, wie es der Name suggeriert? Ist sie also letztlich der Grund dafür, dass Muskeln und Bindegewebe erschlaffen, sich die Haut in Falten legt und das Gedächtnis löchrig wird? „Seneszenz ist ein Stopp der Zellteilung, der als Altern bezeichnet wird“, betont Thomas Hofmann. „Was das Phänomen mit dem Alterungsprozess eines Menschen zu tun hat, muss sich erst noch herausstellen.“

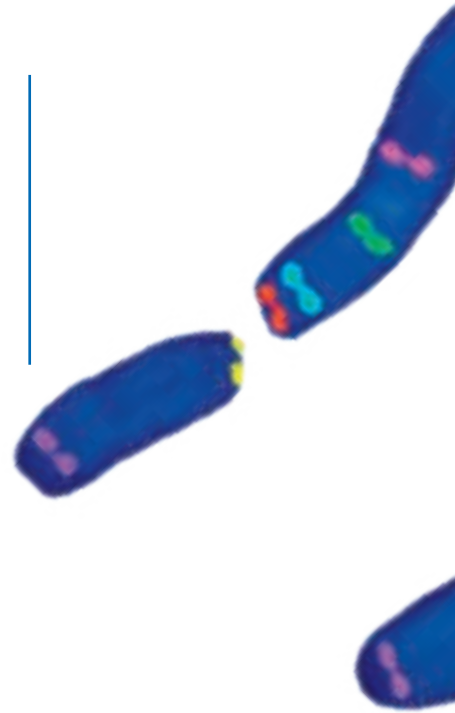
Claudia Eberhard-Metzger



In digital rekonstruierten Zellkernen studieren Forscher Größe und Verteilung von Telomeren (rot), die mit zunehmendem Alter einer Zelle schrumpfen: S. 23: Telomere eines sich teilenden Zellkerns; S. 24/25: Der gleiche Kern mit Chromosomen (blau). Zwischen zwei Teilungen (S. 25 ganz rechts) sind die Telomere in einer Kernebene lokalisiert

Fragile Geheimnisse

Krebszellen sind, verglichen mit normalen Zellen, genetisch instabil. Tumorgenetiker interessieren sich für besonders fehleranfällige Regionen im Genom, die sie „fragile sites“ getauft haben. Forscher des DKFZ haben eine Methode entwickelt, die dort lokalisierten Gene zu isolieren und deren potentielle Bedeutung für die Tumorentstehung zu untersuchen.



„**F**ragil“ übersetzt der Duden aus dem Lateinischen mit „zerbrechlich“. Dieses Adjektiv trifft auch auf bestimmte Regionen der menschlichen Chromosomen zu, an denen auffällig häufig Brüche auftreten – so genannte „Fragile Sites“ (FS). Der Begriff „site“ – Stelle – ist dabei etwas irreführend; Region wäre treffender, da eine FS häufig einen mehrere tausend DNS-Bausteine umfassenden Chromosomenbereich repräsentiert. Die Gesamtheit aller Fragile Sites auf den Chromosomen einer Zelle wird von Tumorgenetikern als „Fragilom“ bezeichnet.

Entdeckt haben Forscher die Fragile Sites schon in den 70er Jahren; bis in die jüngste Zeit hinein blieben diese Bereiche, insbesondere wegen technischer Probleme, aber weitgehend unbeachtet. FS sind über Artgrenzen hinweg konserviert – über ihre natürliche Funktion und die dort lokalisierte genetische Information wissen die Genetiker bisher allerdings wenig.

In den vergangenen Jahren sind diese Bruchstellen verstärkt ins Visier der Forschung geraten, da von diesen Brennpunkten genetischer Instabilität punktuelle oder großräumige Chromosomenveränderungen ausgehen, die möglicherweise eine Rolle bei der Tumorentstehung spielen. Ein typisches Merkmal von Krebszellen ist, dass sie ihre genetische Stabilität verlieren, wobei die Spannweite der genetischen Unordnung von Veränderungen einzelner DNS-Bausteine über Umlagerungen kleinerer genetischer Fragmente bis zum Verlust oder zur Vervielfältigung einzelner Gene oder ganzer Chromosomen reicht. Die genetische Instabilität führt zu einer hohen Variabilität der einzelnen Zellen eines Tumors und ist die Basis dafür, dass sich bei Patienten Therapieresistenzen entwickeln.

In normalen Körperzellen, in denen die Zellteilungskontrolle funktioniert, sind die Fragile Sites nicht sichtbar; deshalb lösen Forscher diese Brüche



Fluoreszenzmarkierte Chromosomen aus menschlichen Lymphozyten: Die Bilder zeigen das Chromosom Nr. 6 – unten die normale Variante und oben mit einem Bruch an einer Fragile Site

durch äußere Einflüsse aus, wie zum Beispiel verschiedene Zellgifte, die die DNS-Verdopplung ver- oder behindern. Auslöser von Strangbrüchen können aber auch endogene Einflüsse sein, die die Zellen unter Stress setzen. DNS-Brüche an den Fragile Sites sind dann an den Chromosomen unter dem Mikroskop zu erkennen.

Fragilomforschung kommt in Bewegung

„Wir vermuten, dass an den FS die Vermehrung von DNS gestört ist, und dort einzelsträngige – nicht-verdoppelte – Chromosomenbereiche entstehen. Die fragilen Regionen könnten gewissermaßen die Mechanik der Replikation stören und zu bleibenden Gen-Schäden führen. Damit erklärt sich auch die Idee, dass diese Regionen eine Rolle bei der Entstehung und der Entwicklung menschlicher Tumoren spielen könnten“, erklärt Professor Manfred Schwab, Leiter der Abteilung Tumorgenetik im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Die Genetiker unterscheiden seltene Fragile Sites, die bei weniger als 3 von 100 Menschen vorkommen, von weit verbreiteten FS, die normale Strukturkomponenten der Chromosomen aller Menschen darstellen. „Wir interessieren uns zurzeit vor allem für die häufigen Fragile Sites. Die seltenen Varianten sind bisher noch nicht in Zusammenhang mit Tumorentstehung aufgefallen“, erklärt Schwab. Der Tumorgenetiker des DKFZ spürt eine Aufbruchstimmung in der Fragilom-Forscherszene. Auf internationaler und europäischer Ebene treibt die Initiative „COST B19 – Molekulare Zytogenetik Solider Tumoren“ die neuen Forschungsanstrengungen rund um die Fragile Sites voran; unter dem Dach

der COST („Coopération européenne dans le domaine de la recherche scientifique et technique“) bündeln 35 europäische Staaten ihre Zusammenarbeit auf dem Gebiet der wissenschaftlichen und technischen Forschung.

Erklärtes Ziel der Forscher ist zunächst, eine Landkarte der Fragile Sites im Genom zu erstellen und sie dann molekularbiologisch und funktionell zu charakterisieren. Erschwert wird die Suche nach Fragile Sites dadurch, dass sie zwar im Genom jedes Menschen vorkommen, aber nicht bei zwei Menschen an den exakt gleichen DNS-Positionen auftreten. Diese Variationen auf Gen-Ebene, die Menschen voneinander unterscheiden, bezeichnen Molekularbiologen als genetische Polymorphismen.

Forscher suchen nach Genen in den Fragile Sites

Die Wissenschaftler wollen herausfinden, ob innerhalb der FS Gene liegen, welche Funktionen diese haben und ob sie bei der Tumorentstehung eine Rolle spielen (zum Beispiel wenn ein Tumorsuppressor-Gen ausschalten sollte). Bekannt ist bereits, dass Fragile Sites als Ausgangspunkt für die Vervielfältigung von Genen dienen, eine typische genetische Veränderung vieler Tumoren. Vor allem wollen die Genetiker wissen, ob die FS direkt innerhalb aktiver Gene oder in räumlicher Nähe zu Genen, die wichtig für die Zellteilungskontrolle sind, liegen. Unklar ist auch noch, was auf molekularer Ebene eigentlich eine Region zu einer Fragile Site macht. Wahrscheinlich ist nicht die DNS-Bausteinsequenz der springende Punkt, da die bisher untersuchten FS wenig Sequenzübereinstimmungen aufweisen. Forscher

entdeckten aber bei vielen Fragile Sites DNS-Strukturen, die besonders flexibel waren oder ungewöhnliche DNS-Doppelhelix-Formen hatten, die zur chromosomalen Instabilität dieser Regionen beitragen könnten.

Im menschlichen Genom haben Forscher bisher zwischen 100 und 110 Regionen als Fragile Sites identifiziert, von denen bisher erst drei genauer charakterisiert sind. Die häufigste und am besten untersuchte Stelle ist FRA3B, die oft in Zellen verschiedener solider Tumoren verändert ist. Sie ist die aktivste FS, die man im menschlichen Genom gefunden hat. In dieser Region liegt das Gen FHIT (fragile histidine triad) – das vermutlich in intakter Form als Tumorsuppressor die Krebsentstehung verhindert. Das Gen kann diese Schutzfunktion nicht mehr ausüben, wenn es durch einen Strangbruch in der FS beschädigt wird. Eine zweite, gut charakterisierte FS ist FRA16D, eine Region auf dem Chromosom 16, die bei Brust-, Prostata-, Eierstock- und Leberkrebs häufig von genetischen Veränderungen betroffen ist; diese Region enthält das Gen WWOX (WW domain containing Oxidoreductase). Die dritte Fragile Site, bei der das Gen NBEA bricht, hat Dr. Larissa Savelyeva im Labor von Schwab entdeckt. Das Team prüft derzeit, welche Krebserkrankungen möglicherweise mit diesem Gen in Verbindung stehen. Andere Labors haben bereits früher das NBEA-Gen

mit bestimmten Formen des Autismus in Verbindung gebracht. Fragile Site-Gene könnten demnach nicht nur mit Krebserkrankungen, sondern auch mit bestimmten neuropsychiatrischen Syndromen in Verbindung stehen.

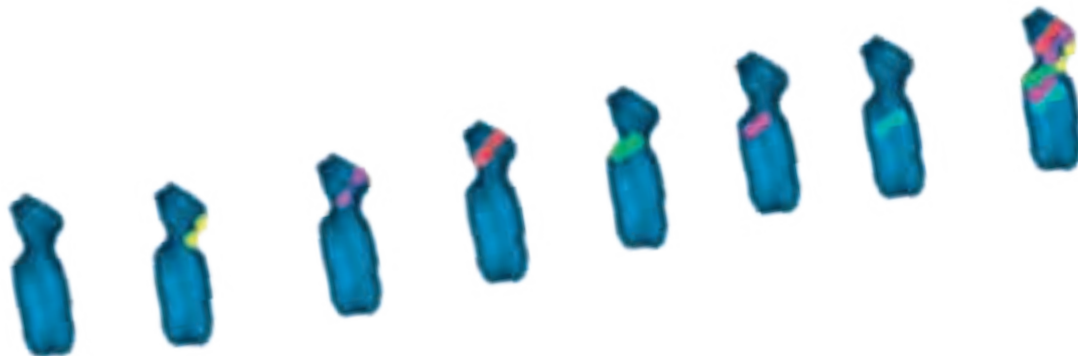
Insertions-Mutagenese: Neue Methode aus dem DKFZ

Schwab und sein Team nutzen eine Eigenschaft der Fragile Sites, um Gene in diesen DNS-Regionen zu isolieren: Viren, die menschliche Zellen befallen, bauen ihre eigene DNS bevorzugt in Bereichen der Fragile Sites in das Wirtsgenom ein. Die Tumorgenetiker im DKFZ haben eine Methode entwickelt, die sich „Insertions-Mutagenese“ nennt und diese Neigung der FS ausnutzt, fremde Erbsubstanz einzubauen. Die Tumorgenetiker lösen in Zellkultur Fragile Sites aus und schleusen ein Markergen in die Zellen ein, das bei der Reparatur der gebrochenen FS von zelleigenen Reparatursystemen häufig mit eingebaut wird. Die Forscher besitzen damit eine Sonde, um die DNS der Fragile Site zu isolieren, da sich das Markergen experimentell leicht nachweisen lässt. „Jetzt fängt unsere Arbeit erst richtig an: Zuerst vermehren wir die markierten Bereiche, dann bestimmen wir deren DNS-Bausteinfolge. Wenn wir diese Sequenz haben, können wir auch die

Größe der Fragile Site abschätzen“, erläutert Schwab. Über moderne Datenbankanalysen der humanen Genomsequenz lässt sich rasch ein eventuell an der FS lokalisiertes Gen identifizieren. „Wir wollen vor allem wissen, ob sich die FS innerhalb oder in der Nähe von Onkogenen oder Tumorsuppressorgen befindet.“ Mit dieser Methode haben die Tumorgenetiker mehr als 100 Regionen gefunden, an denen fremde DNS bevorzugt integriert, 95 davon liegen in Bereichen hoher chromosomaler Instabilität.

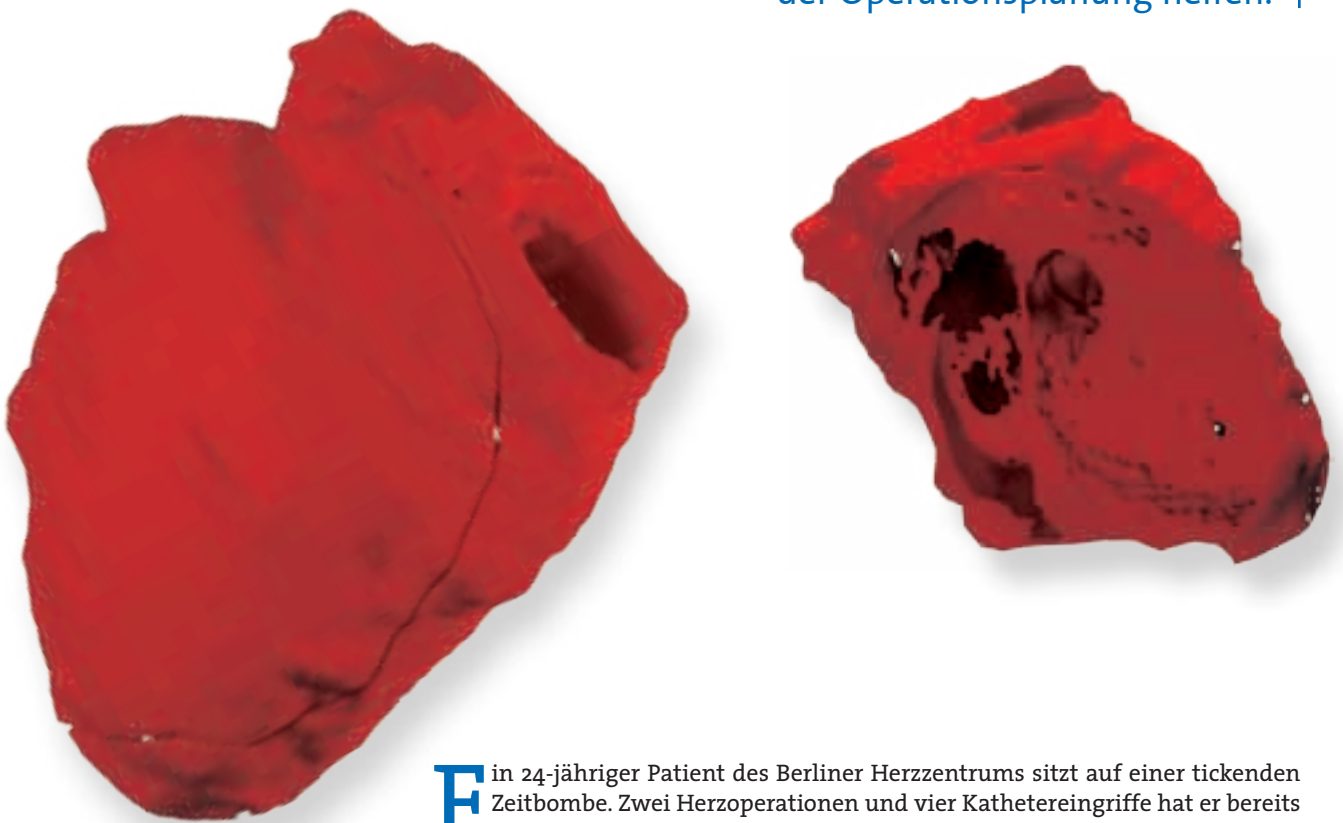
Im Laborversuch lagen zwei Drittel der in vitro aktivierten häufigen FS in für die Krebsentstehung oder das Tumorstadium wichtigen DNS-Regionen oder in räumlicher Nähe zu bekannten Genen, die mit Krebsentstehung in Verbindung gebracht werden. „Sobald die Zusammenhänge zwischen Fragile-Site-Genen und der Tumorentstehung konkreter bestimmt sind, könnte das langfristig klinische Konsequenzen haben. Wir hoffen, dass wir damit zur Entwicklung neuer Werkzeuge in Krebsdiagnostik und -therapie beitragen können“, sagt Schwab. „Aber“, gibt er zu bedenken, „obwohl Fragile Sites auf allen menschlichen Chromosomen vorkommen, liegt noch viel spannende Arbeit vor uns, bis wir ein Verständnis ihrer Rolle und der dort lokalisierten Gene für bestimmte chronische Erkrankungen des Menschen entwickelt haben.“

Jürgen Lösch



Ein Herz zum Anfassen

Kinder mit angeborenem Herzfehler müssen oft mehrmals in ihrem Leben operiert werden. Der komplizierte Aufbau des Herz- und Gefäßsystems erschwert den Medizinern die Eingriffe. Forscher des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) produzieren Kunststoffmodelle der Patientenherzen, die den Ärzten bei der Operationsplanung helfen.



Modelle von Herzen mit ausgeprägten Fehlbildungen (nachkoloriert; die Originalmodelle sind weiß)

Ein 24-jähriger Patient des Berliner Herzzentrums sitzt auf einer tickenden Zeitbombe. Zwei Herzoperationen und vier Kathetereingriffe hat er bereits hinter sich, doch kann ihm jederzeit eine weitere Operation bevorstehen. Wie er werden in Deutschland jährlich zirka 6000 Kinder mit einer Fehlbildung des Herzens geboren, der häufigsten angeborenen Erkrankung. Dank bedeutender Fortschritte auf dem Gebiet der Herzchirurgie erreichen heute zirka 90 Prozent der Betroffenen das Erwachsenenalter. Dennoch haben die wenigsten Patienten nach einer Korrekturoperation ein gesundes Herz und müssen sich im Laufe ihres Lebens meistens weiteren operativen Eingriffen unterziehen. Der Operateur steht angesichts der Vielfalt der Herzfehler vor einer heiklen Aufgabe. „Die Mediziner müssen den optimalen Zeitpunkt für den Eingriff auswählen und entscheiden, wie und an welchen Stellen die Herzfehler korrigiert werden müssen“, erklärt Dr. Sibylle Mottl-Link, Ärztin im Forschungsbereich „Computer- und sensorgestützte Chirurgie“ in Heidelberg. Die Ärzte des jungen Mannes aus Berlin stehen vor dieser schwierigen Entscheidung. Um eine genauere Vorstellung des kranken Organs zu bekommen, nutzen sie bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT). Anhand der zweidimensionalen MRT-Schichtbilder ist es allerdings schwierig, sich eine genaue räumliche Vorstellung des Herzens zu machen. An der Entwicklung einer Software, die aus zweidimensionalen MRT- oder CT-Schichtbildern, eine dreidimensionale Darstellung (3D) des Herzens

auf dem Bildschirm erzeugen kann, arbeitet die Abteilung Medizinische und Biologische Informatik des DKFZ unter Leitung von Professor Hans-Peter Meinzer bereits seit 1990. Diese so genannte „Heidelberger Raytracing“ Technik wurde im Sonderforschungsbereich Computer- und sensorgestützte Chirurgie weiterentwickelt.

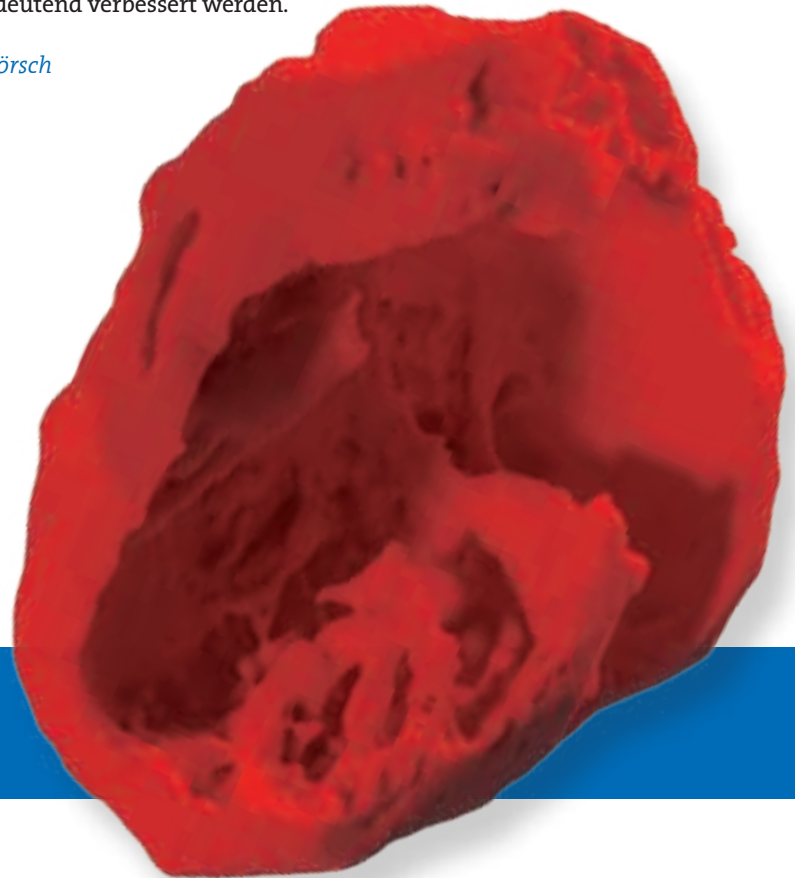
Über das Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (AHF), eine nationale Einrichtung, entstand eine Kooperation zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung: Die Berliner Herzspezialisten sandten den MRT-Datensatz des 24-jährigen Herzpatienten an das DKFZ, wo die Daten zunächst in eine 3D-Darstellung umgewandelt wurden. Doch die Heidelberger halten eine 3D-Visualisierung auf dem Computer für unzureichend, um die Lage komplexer Strukturen, wie z.B. abnormale Gefäßverbindungen oder Scheidewanddefekte, genau erfassen zu können. „Es handelt sich um eine Illusion, in der wir bereits bekannte räumliche Strukturen wiedererkennen“, sagt Sibylle Mottl-Link. „Beispielsweise wissen wir, dass sich ein Gesicht nach außen wölbt und sich die Nase räumlich vor den Ohren befindet. Bei seltenen Herzfehlern fehlen uns jedoch solche Erfahrungswerte. Wir können in einer digitalen Abbildung nicht mit Gewissheit sagen, ob sich eine Struktur in Bezug auf ihre Nachbarstrukturen davor oder dahinter befindet.“

Von großem Vorteil wäre es daher, stünde den Medizinern ein Modell zur Verfügung, das sie in der Hand halten, drehen und wenden könnten. Um diese Idealvorstellung zu verwirklichen, hat die Ärztin zusammen mit ihren Kollegen das Projekt „RepliCardio“ ins Leben gerufen. Dahinter verbirgt sich die Nachbildung von Herzen auf der Basis

von Bild-Daten. Das Einmalige daran: Die den Herzmodellen zu Grunde liegenden Daten stammen von lebenden Patienten. Damit gelang den Wissenschaftlern des DKFZ bislang weltweit einmalig die Anfertigung individueller Herzmodelle. Solche künstlichen Herzen sind für die genaue Diagnose und Therapieplanung von unschätzbarem Wert. Während der Chirurg ein solches Herzmodell seines Patienten nutzen kann, um sich die Lage der Herzabnormalitäten vor der Operation genau einzuprägen, erkennt der behandelnde Kardiologe schneller mögliche Schwachstellen und kann gezielter die nötigen Medikamente verabreichen.

Sibylle Mottl-Link ist es unter Verwendung der von Ivo Wolf, Urte Rietdorf und Thomas Böttger im DKFZ entwickelten Software gelungen, sowohl ein Modell des Innenvolumens eines lebenden Herzens, als auch das des Herzmuskels und der Gefäßwände herzustellen. Je nach klinischer Fragestellung können diese zwei Modelltypen den Kinderkardiologen und Herzchirurgen dazu verhelfen, Operationen am Herzen besser vorzubereiten. Möglicherweise kann auf diese Weise dem jungen Herzpatienten aus Berlin eine seiner zukünftig nötigen Operationen erspart und damit seine Lebensqualität bedeutend verbessert werden.

Nina Mörsch



Orphan Drugs



Krankheiten, von denen viele Menschen betroffen sind, liefern der Pharmaindustrie einen guten Absatzmarkt. Seltene Erkrankungen dagegen rücken selten in den Fokus der Industrie. Die EU bietet wirtschaftliche Anreize, so genannte „Orphan Drugs“ zur Behandlung seltener Erkrankungen zu entwickeln - darunter auch viele Tumorleiden.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt die Zahl der seltenen Erkrankungen weltweit auf über 5000. Die meisten sind bedingt durch genetische Defekte. Sie werden oft als „Orphans“, also als „Waisenkinder“ der Medizin bezeichnet. Eine Krankheit wird als selten eingeordnet, wenn nicht mehr als 5 von 10 000 Bürgern der Europäischen Union (EU) davon betroffen sind. In der EU leiden rund 30 Millionen Menschen an seltenen Krankheiten. Damit auch die medizinische Versorgung dieser Patienten möglich wird, hat die EU vor fünf Jahren eine Orphan-Drug-Gesetzgebung verabschiedet. Sie bietet Firmen Anreize dafür, Orphan Drugs

zu erforschen und auf den Markt zu bringen.

Pharmafirmen leben, wie alle Unternehmen, von ihren Gewinnen. Eine kleine Zahl von Patienten mit einer seltenen Erkrankung bedeutet für sie in erster Linie einen kleineren Absatzmarkt für einen Wirkstoff. Bei durchschnittlichen 650 Millionen Euro Entwicklungskosten für ein neues Medikament wirft ein kleiner Markt zu wenig Gewinn ab, um wirtschaftlich interessant zu sein. Die EU bietet daher die Möglichkeit, ein Medikament bereits während der Entwicklung als „Orphan Drug“ anerkennen zu lassen. Das entspricht zwar keiner Marktzu-

tur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA), ermöglicht aber den Unternehmen, von verschiedenen Anreizen zu profitieren. Das wichtigste Hilfsmittel der EU ist dabei die Marktexklusivität für zehn Jahre. Sie garantiert Unternehmen für diesen Zeitraum einen Vermarktungsschutz nach Zulassung eines Medikaments; normale Patente für Arzneimittel haben nach Zulassung oft eine geringere Laufzeit.

Ein zweiter wichtiger Anreiz, Orphan Drugs zu entwickeln, besteht darin, dass die mit dem Zulassungsverfahren verbundenen Gebühren zumindest teilweise erlassen werden können. „Für kleine Firmen ist das eine große Hilfe, weil die Zulassungsphase nicht durch zusätzliche Gebühren belastet wird“, meint Ferdinand Bach, Vorstandsvorsitzender der Oncoscience AG. Die Firma, die auf seltene Krebserkrankungen spezialisiert ist, entwickelt den Antikörper Nilotuzumab. Mit diesem seit September 2004 als Orphan Drug ausgewiesenen Wirkstoff sollen Hirntumoren des Nervenglioms (Gliome) behandelt werden. Außerdem gibt es im Gegensatz zum normalen Zulassungsverfahren beim Orphan-Drug-Verfahren ausdrücklich die Möglichkeit der kostenlosen wissenschaftlichen Beratung der Antragsteller durch die Experten des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP). Diese Ratschläge sind vor allem wichtig, wenn es um die Planung von Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments geht.

Chance auf schnellere Zulassung als Orphan-Drug

Rembert Elbers, Chef der Onkologie im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und deutsches Mitglied des COMP erklärt: „Die Ausweisung als Orphan Drug und das Verfahren insgesamt können bewirken, dass die Zulassung des Medikaments – im Vergleich zu einem Arzneimittel mit vergleichbarer Datenlage, aber ohne Orphan-Drug-Status – bis zu

zwei Jahre früher erfolgt. Das bedeutet bares Geld für die Firmen.“ Er sieht das europäische Orphan-Drug-Modell vor allem als Fördersystem, das Wissenschaftler und Unternehmer unterstützt, bessere Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen zu entwickeln und das auf diese Weise auch den betroffenen Patienten hilft. Dabei hat das COMP die Funktion eines unabhängigen, wissenschaftlich kompetenten Gutachtergremiums. Die im Orphan-Drug-Verfahren entstehenden Gutachten bewerten unter anderem die wissenschaftliche und medizinische Plausibilität des geplanten Vorgehens einschließlich der Frage, welchen zukünftigen Nutzen dieses Medikament für Patienten haben könnte. Durch diese detaillierten unabhängigen Gutachten, meint Elbers, werde insbesondere für kleine Firmen die Beschaffung von Risikokapital zur Finanzierung der Projekte erleichtert.

Im Lauf der letzten fünf Jahre hat sich die Situation auf dem europäischen Markt für Orphan Drugs grundlegend verändert. Die COMP hat etwa 290 Anträge auf den Orphan-Drug-Status bewilligt, über 20 dieser Orphan Drugs haben den Schritt zur Zulassung bereits geschafft. Rund ein Drittel der ausgewiesenen Orphan Drugs stammen aus dem Bereich der Onkologie, da es sich bei vielen seltenen Erkran-

kungen um Krebsleiden handelt. Darunter sind seltene Formen von Leukämien, Hirntumoren und Lymphomen. Der Bedarf an Medikamenten zur Behandlung dieser Patienten ist besonders groß.

Zu den seltenen Krebserkrankungen, gegen die Medikamente mit Orphan-Drug-Status entwickelt werden, zählt auch Morbus Hodgkin. Jährlich erkranken 1800 Deutsche neu an dieser seltenen Form von Lymphknotenkrebs. Ihre genaue Ursache ist noch weitgehend unbekannt. Die Hodgkin-Lymphome gehören zu den Tumor-erkrankungen des Erwachsenen mit den höchsten Heilungschancen. Heutzutage können über 80 Prozent aller Patienten durch Chemo- bzw. Strahlentherapie geheilt werden. Dennoch verläuft ein Teil der Erkrankungen tödlich. In einem neuen Therapieansatz setzen Forscher auf Antikörper, die in der Lage sind, die Tumorzellen gezielt zu treffen. Derzeit haben zwei solcher Antikörper den Orphan Drug Status.



Viagra®-Wirkstoff gegen Lungenhochdruck

Neben kleinen Firmen, die wegen ihrer geringeren Betriebskosten mit der Spezialisierung auf seltene Erkrankungen eine Marktnische für sich entdecken, sind auf dem Orphan-Drug-Markt eine Reihe großer Pharmafirmen vertreten. Einige bereits für bestimmte Krankheitsbilder zugelassene Medikamente haben als potenzielle Arzneimittel für seltene Erkrankungen eine Orphan-Drug-Ausweisung erhalten, unter anderen auch Sildenafil, der Wirkstoff von Viagra®. Das Medikament der US-Firma Pfizer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ist in den USA kürzlich unter dem Handelsnamen Revatio zur Therapie der seltenen Erkrankung Lungenhochdruck zugelassen worden. In Europa ist Sildenafil seit Dezember 2003 als Orphan Drug ausgewiesen.

Die zehnjährige Marktexklusivität ist wohl der größte Anreiz für Pharmafirmen, Orphan Drugs zu entwickeln. Dr. Andreas Reimann, stellvertretender Vorsitzender der deutschen Patientenorganisation Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) und Mitglied des Vorstandes der europäischen Patientenorganisation Eurordis vermutet, dass die phar-

mazeutische Industrie über den Orphan-Drug-Status auch versucht, eine Zulassung für Wirkstoffe gegen seltene Krebserkrankungen zu bekommen, die später auch gegen häufigere Krebserkrankungen, für die sie nicht zugelassen sind, eingesetzt werden (so genannter Off-Label-Gebrauch).

„Obwohl man hier natürlich nach der Markt-Strategie der Firmen fragen kann, sollten wir anerkennen, dass auch die großen Pharmafirmen Schritte auf dem Orphan-Drug-Markt unternehmen“, meint Professor Bert Leufkens, Pharmakoepidemiologe und Spezialist für Orphan Drugs an der niederländischen Universität Utrecht. Patientenvertreter Reimann weiß aus Gesprächen mit Betroffenen und deren Angehörigen, dass ihnen schon das Bewusstsein hilft, dass gegen seltene Erkrankungen verstärkt geforscht wird. In den USA fördert die zuständige nationale Behörde, die Food and Drug Administration, derzeit mit einem Jahresbudget von 13 Millionen US-Dollar gezielt einzelne Orphan-Drug-Forschungsprojekte. „Trotz aller Erfolge, die bereits nach den ersten fünf Jahren der Orphan-Drug-Gesetzgebung sichtbar sind, wünsche ich mir, dass die EMEA verstärkt Gelder zur konkreten Förderung wie in den USA bereitstellt“, so Ferdinand Bach.

Eva Schillinger



Das Spätzle-Gen



Wissenschaftler haben oft den Ruf des verrückten Wesens, das mit dem Köcher in freier Wildbahn oder der Pipette im Labor auf der fieberhaften Suche nach noch unentdeckten Wundern der Natur ist. Dass Forscher aber auch wie normale Menschen Vorlieben, Schwächen und Idole haben, davon erzählen die Namen, die sie ihren Neuentdeckungen verleihen. Was fällt Ihnen zu dem Begriff „Brasilianische Schönheit“ spontan ein? Denken Sie an die Copacabana, blaugrünes Meerwasser und wohlgeformte Körper in bunt schillernden Kostümen? Damit liegen sie gar nicht so falsch. Unter dem vorläufigen Namen „Brazil Beauty“ hat der gemeinnützige Verein BIOPAT eine in Brasilien entdeckte, äußerst formen- und farbenprächtige Meeresschneckenart im Angebot, der man für 5000 Euro einen selbst erwählten wissenschaftlichen Namen verleihen kann. Durch die Übernahme der Patenschaft trägt man nicht nur zur Arterhaltung der Ozeanschönheit bei, sondern tritt gleichzeitig in die Fußstapfen eines berühmten deutschen Tennisstars, dessen Patenkind *Bufonaria borisbeckeri* ebenfalls über den Meeresboden kriecht.

Erstbeschreiber neuer Arten oder entschlüsselter Gene können bei der Benennung ihrer Schützlinge der Fantasie relativ freien Lauf lassen. So werden Neuentdeckungen kurzerhand ganz stadtpatriotisch nach einer Metropole im Rhein-Neckar-Dreieck benannt: Mannheim lautet die Zusatzbezeichnung eines Enzym-Gens,

das Diabetiker vor chronischen Nierenschädigungen schützt und das Wissenschaftler des Mannheimer Universitätsklinikums kürzlich entdeckt haben.

Gene, die bei der Embryonalentwicklung eine zentrale Rolle spielen, erhalten von ihren Entdeckern häufig außergewöhnliche Namen, da sie im ausgeschalteten oder veränderten Zustand dem Modellorganismus ein skurriles Aussehen (Phänotyp) verleihen. Larvenformen der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* erinnern dann schon mal an Spätzle, Gurke oder Cactus und legen damit den Namen für das für den jeweiligen Phänotyp verantwortliche Gen fest. Ken und Barbie, das Traumpaar präpubertärer Mädchen, stehen ebenfalls Pate für zwei Fruchtfliegen-Gene, die ihren Namen alle Ehre machen: Sowohl männlichen als auch weiblichen Tieren mit einem funktionsuntüchtigen ken- bzw. barbie-Gen fehlen die äußeren Geschlechtsmerkmale.

Die begeisterten Kinofans unter den Wissenschaftlern nutzen Neuentdeckungen, um ihre Leinwandidole zu verewigen: So wie Mad Max alias Mel Gibson immer auf der Seite der Guten steht, kodieren die beiden Gene mad und max für Proteine, die gemeinsam und zum richtigen Zeitpunkt bestimmte Gene unterdrücken und damit Schlimmeres verhindern. In Gedenken an den Bösewicht des Kultfilms „Krieg der Sterne“ erhielt eine Gattung der Hornmilben von ihrem Erstbeschreiber den Namen *Darthvaderum* - sie besitzt eine ebenso Furcht einflößende Mundregion.

Dass mit Musik alles leichter geht, können Paläontologen bestätigen, die einen Saurier auf den Namen *Masiakasaurier knopfleri* getauft haben. Nach eigenen Angaben fanden die Forscher während ihrer Ausgrabungen in einem Steinbruch mehr fossile Tiere, wenn sie die CD der Popgruppe Dire Straits spielten. Dem Leadsänger der Band, Mark Knopfler, hat es gefallen.

Oft sind Wissenschaftler nach arbeitsintensiver Forschung von lang ersehnten Ergebnissen überwältigt, was sich dann in ihrer Namenswahl niederschlagen kann: „Toll“, rief die Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Vollhard angeblich spontan aus, nachdem sie ein Zelloberflächenmole-

kül entdeckt hatte, das an der Abwehr von Mikroorganismen beteiligt ist. Der Name der Toll-Rezeptoren stand damit eindeutig fest.

Auch wenn der Kreativität in der wissenschaftlichen Namensgebung ein gewisser Spielraum gegeben ist, so gelten dennoch einige Regeln. Da ein neuer Name unabhängig von der Landessprache sein muss, erfolgt die Benennung in den traditionellen Wissenschaftssprachen Latein oder Griechisch. Der Wunschname kann aber durchaus einer anderen Sprache entstammen, solange er latinisiert bzw. griechisiert ist.

Einige Wissenschaftler haben sich mit dieser Vorgabe schon so manchen Scherz erlaubt, wie zum Beispiel der Engländer George Kirkaldy. Der Insektenforscher gab Gattungen der Schnabelkerfen, zu denen Zikaden und Wanzen zählen, die lustvollen Namen Dolichisme („Dolly kiss me“), Peggichisme, Marichisme und Ochisme und enttarnte sich damit als Schwerenöter. Für seine Frivolitäten wurde er 1912 von der Londoner Gesellschaft für Zoologie entrüftet kritisiert.

Dass hinter jedem Namen eine tiefere Wahrheit oder Bedeutung steckt, wussten schon die alten Römern: *Nomen est omen* – das gilt wohl auch in der Wissenschaft.

Nina Mörsch



Rasterfahndung nach Krebsgenen

Es scheint, als ob man selbst nach mehr als 2000 Jahren noch einen Popularitätsstatus in der Wissenschaft erreichen kann. Dies trifft zumindest für Janus zu, den zweigesichtigen römischen Gott jeden Anfangs, der eine tragende Rolle bei der Namensgebung für eine Familie von Enzymen spielt. Die Janus-Kinasen, auch JAK genannt, sind Bestandteile der JAK/STAT-Informationenkaskade, die unter anderem in Blutzellen abläuft und wichtige Signale ans Innere der Zelle leitet. Werden diese Informationen fehl geleitet oder fallen aus, kann es zu Erkrankungen wie Leukämien oder Lymphomen kommen.

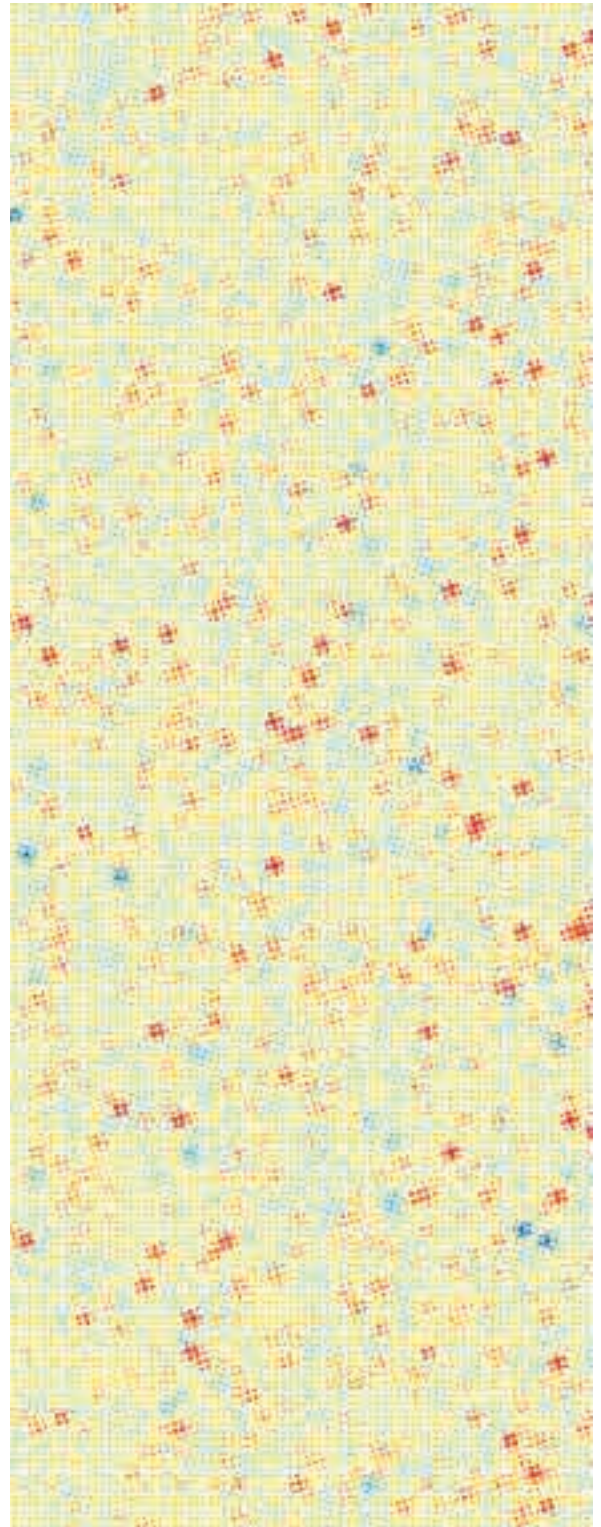
Aufgrund der zentralen Stellung dieser Enzyme hat ein Forscherteam um Dr. Michael Boutros, Leiter der Boveri-Nachwuchsgruppe Signalwege und Funktionelle Genomik des Deutschen Krebsforschungszentrums, die Komponenten dieser Informationenkaskade in der Fruchtfliege *Drosophila* genauer untersucht. Die Ergebnisse sind kürzlich in der Fachzeitschrift *Nature* erschienen. Mit einer neu entwickelten Methode, der RNS-Interferenz (engl.: „RNAi“), analysierten die Forscher erstmals gleichzeitig das gesamte Fliegen-genom auf Komponenten des JAK/STAT-Signalweges. Bisherige Analysemethoden erlaubten es nur, Gene einzeln und nacheinander zu überprüfen. Boutros bezeichnet diese genomweite Untersuchungsmethode als einen großen Fortschritt. Die RNAi-Methode beruht darauf, Gene gezielt mit Ribonukleinsäuren (RNS) blockieren zu können. Die Folgen dieser Blockade zeigen den Wissenschaftlern, welche Funktion ein bestimmtes Gen hat und ob es z. B. die Entstehung einer Chemo-resistenz gegen ein Krebsmedikament oder den programmierten Zelltod beeinflussen könnte.

Für ihre Untersuchungen in *Drosophila* stellten die Forscher über 20 000 RNS-Moleküle her und testeten ihren Einfluss auf die JAK/STAT-Kaskade. Sie fanden dabei Gene, die für 4 bekannte und 86 nicht charakterisierte Proteine codieren. Darunter sind mehrere Gene, die bei der Entstehung von Leukämien eine Rolle spielen.

Der JAK/STAT-Signalweg ist in der Evolution von der Fruchtfliege bis zum Menschen hoch konserviert, weshalb Signalkaskaden bei Fruchtfliege und Mensch ähnlich aufgebaut sind. Im nächsten Schritt wollen die Genomforscher die Funktion einzelner der neu identifizierten Komponenten in menschlichen Zellen erforschen.

Daran arbeiten seit Oktober zehn führende biomedizinische Institute, die sich zur internationalen RNAi Global Initiative zusammengeschlossen haben. Die Kooperationspartner wollen „sehr weit gestreut Gene finden, die in der Krebsentstehung wichtig sind“, wie Boutros erklärt. Als Partner dieser Initiative kann Boutros' Gruppe die weltweit erste humane siRNA-Bibliothek nutzen, die circa 21 000 Gene aus 25 verschiedenen Genfamilien enthält. Allerdings will die RNAi-Initiative nicht nur nach neuen Funktionen von Genen suchen, sondern auch die Methode weiter optimieren, so dass man eventuell in Zukunft das komplette Genom in sehr kurzer Zeit überprüfen kann. Dies könnte die Rasterfahndung nach „Krankheitsgenen“ beschleunigen, die neue Ansatzpunkte für Diagnostik und Therapie sein könnten. Janus macht seinem Namen alle Ehre, ein Anfang ist gemacht.

Janna Arnold



RNAi-Analyse: Die Farben repräsentieren Signale verschiedener Komponenten des JAK/STAT-Signalweges (Originalbild verfremdet).

Dem Nachwuchs eine Chance

Die Entwicklung der Altersstruktur in Wissenschaft und Forschung ist Besorgnis erregend. Innerhalb der nächsten zehn Jahre wird ein Großteil der jetzigen Professoren in Ruhestand gehen. Bis 2014 wird ungefähr die Hälfte aller Stellen frei. Die Chancen, die sich daraus für junge Wissenschaftler ergeben, waren zentrales Thema beim „First Helmholtz Young Investigators Meeting“ Mitte September in Heidelberg. Professor Jürgen Mlynek, frischgebackener Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft, nutzte seinen Antrittsbesuch im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), um mit den Nachwuchsgruppenleitern aller Helmholtz-Zentren über die Entwicklung von Forschungsbereichen und die Nachwuchsförderung zu diskutieren.

Professor Otmar Wiestler, wissenschaftlicher Vorstand des DKFZ, betonte die besonders günstige Ausgangssituation. Gerade jetzt könnten Jungforscher mit neuen Ideen wichtige Impulse für die Zukunft geben. Im DKFZ existieren bereits Modelle, die für hoch qualifizierte Wissenschaftler attraktiv sind. In den Boveri-Nachwuchsgruppen schafft eine so genannte Tenure-Track-Option eine längerfristige Perspektive, bei der Wissenschaftlern nach einer Qualifizierungsphase und einer internationalen Begutachtung eine Festanstellung in Aussicht gestellt wird. Daneben bietet das PhD-Programm den Doktoranden des DKFZ spezielle Lehr- und Fortbildungsangebote.

In den USA ist das Tenure-Track-Modell bereits etabliert. Das ist einer der Gründe, warum es rund 6000 junge deutsche Wissenschaftler in die Forschung nach Übersee gezogen hat. 80 Prozent von ihnen würden lieber wieder in ihre Heimat zurückkehren, wenn hier die Bedingungen ähnlich gut wären wie in Amerika. Auch unter den Helmholtz-Nachwuchsgruppenleitern gibt es viele USA-Heimkehrer. Vor allem wegen der Möglichkeit, eine unabhängige Arbeitsgruppe mit international wettbewerbsfähiger Ausstattung zu leiten und Personal- und Budgetverantwortung zu übernehmen,

haben sie das Angebot der Helmholtz-Zentren angenommen.

Mlynek hob die Bedeutung der Jungwissenschaftler für die Forschung hervor. „Sie sind das Rückgrat der Forschung. Wenn wir Sie nicht hätten, könnten wir einpacken“, wandte sich der Präsident an die Young Investigators. Besonders wichtig sei es, Top-Wissenschaftlern eine längerfristige berufliche Perspektive zu bieten. Die Situation der Nachwuchswissenschaftler ist jedoch immer noch nicht optimal. Viele Gruppenleiter können beispielsweise nicht uneingeschränkt in der Lehre tätig sein oder Gutachterfunktion für Promotionen aus ihrer Arbeitsgruppe übernehmen. Die verstärkte Kooperation mit den Hochschulen müsse künftig im Mittelpunkt stehen. Mitunter genießen die Juniorforscher der außeruniversitären Forschungseinrichtungen nicht die gleiche Akzeptanz wie ihre „ordentlichen“ Kollegen an den Universitäten. Doch sowohl am DKFZ als auch an den anderen Helmholtz-Zentren sind die Weichen für die Zukunft gestellt.

Roman Jowanowitsch



Personen

Professor Heike Allgayer wurde mit dem Alfred-Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer ausgezeichnet. Die Leiterin der Klinischen Kooperationseinheit Molekulare Onkologie Solider Tumoren erhält ein Preisgeld von einer Million Euro, das über fünf Jahre verteilt ausbezahlt wird.

Forscher aus dem Krebsforschungszentrum gehören zu den vier Siegerteams des Ideenwettbewerbs Neue Forschungsthemen für die Gesundheitsforschung der Helmholtz-Gemeinschaft (HGF). Die Gewinner erhalten jeweils ein Preisgeld in Höhe von 200 000 Euro. Prämiert wurde ein Gemeinschaftsprojekt von **Dr. Frank Lyko**, Leiter der Abteilung Epigenetik, und **Dr. Jörg Hoheisel**, Leiter der Abteilung Funktionelle Genomanalyse. Die Wissenschaftler suchen nach Molekülen, die Fehler in der Regulation von Genen ausgleichen können. Ein weiteres Siegerteam stellen **Dr. Bernhard Radlwimmer**, Abteilung Molekulare Genetik, **Dr. Christel Herold-Mende**, Neurochirurgische Universitätsklinik Heidelberg, **Professor Otmar D. Wiestler**, Vorstandsvorsitzender des Krebsforschungszentrums, und **Professor Helmut Kettenmann** vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin; sie untersuchen die Rolle von Stammzellen in Hirntumoren. Einen Platz unter den Gewinnern sicherten sich auch **Dr. Michael Boutros** und **Dr. Adelheid Cerwenka**. Die beiden Boveri-Nachwuchsgruppenleiter untersuchen, wie sich Proteine, die an der Krebsentstehung beteiligt sind, durch kleine RNS-Stücke regulieren lassen. Privatdozent **Dr. Jan Mollenhauer**, Abteilung Molekulare Genomanalyse, wurde für die Identifizierung von Genen ausgezeichnet, die bei der Entstehung verschiedener Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

Dr. Amir Abdollahi und **Dr. Christian Thieke** aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum sowie **Dr. Oliver Hantschel** vom European Molecular Biology Laboratory teilen sich den diesjährigen Walther und Christine Richtzenhain-Preis. Abdollahi wurde für seine Doktorarbeit ausgezeichnet, in der er untersuchte, wie das Protein Endostatin Gene reguliert, die die Entstehung von Blutgefäßen beeinflussen. Christian Thieke optimierte in seiner Promotionsarbeit die computergestützte Planung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Oliver Hantschel beschäftigte sich mit der Regulation von c-Abl, einem Schlüsselenzym bei der Entstehung der Chronisch-Myeloischen Leukämie.

Dr. Volker Arlt hat für seine Forschungen in der Abteilung Molekulare Toxikologie im DKFZ zur Identifizierung von Krebsrisikofaktoren den Waltraud-Lewenz-Preis erhalten. Der Preis ist mit 7500 Euro dotiert.

Dr. Leif Schröder wurde der Philips-Preis der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik in der Radiologie verliehen. Die mit 1500 Euro dotierte Auszeichnung erhielt der Physiker für seine Doktorarbeit. Darin hat er mit einer spektroskopischen Methode das Dipeptid Carnosin untersucht, das vermutlich bei der Zellalterung eine Rolle spielt.

Professor Matthias Löhr hat den Innovationspreis der Familie Klee erhalten. Löhr und seine Kollegen haben ein gentherapeutisches Verfahren zur Therapie von Bauchspeicheldrüsenkrebs entwickelt, mit dem ein wachstumshemmendes Medikament direkt an den Tumor gebracht werden kann und dadurch wirkungsvoller als herkömmliche Chemotherapie ist und zu weniger Nebenwirkungen führt. Die mit 15 000 Euro dotierte Auszeichnung teilt sich der Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Molekulare Gastroenterologie mit zwei weiteren Preisträgern.

Impressum

einblick ISSN 0933-128X

Ausgabe 4/2005

Das Magazin des Deutschen Krebsforschungszentrums einblick erscheint drei- oder viermal pro Jahr

Herausgeber:

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

Verantwortlich: Dr. Julia Rautenstrauch

Redaktion:

Stabsabteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit:
Dagmar Anders, Jürgen Löscher

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Janna Arnold, Roman Jowanowitsch, Tim Kees,

Sonja Huhndorf, Dr. Michael Lang, Claudia

Eberhard-Metzger, Dr. Nina Mörsch, Eva Schillinger,

Nicola Siegmund-Schultze, Sabine Steimle

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 sind nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion möglich.

einblick kann kostenlos abonniert werden.

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, U3, U4, S. 4-7), Yan de Andres (S. 1,

S. 4-7, S. 20-22, S. 31-35, S. 37), Dr. Frank Lyko, Abteilung

Epigenetik, DKFZ (S. 4-7), Helmholtz-Gemeinschaft

(S. 8-10), IARC, Lyon (S. 11-13) Medienzentrum

Universitätsklinikum Heidelberg (S. 14-17),

aktivcomm GmbH (S. 18), Prof. Petra Boukamp, Ab-

teilung Genetik der Hautcarcinogenese, DKFZ (S. 23-25),

Dr. Larissa Savelyeva, Abteilung Tumorgenetik, DKFZ

(S. 26-28), Dr. Sibylle Mottl-Link (S. 29-30),

Dr. Michael Boutros, Nachwuchsgruppe Signalwege

und Funktionelle Genomik, DKFZ (S. 36)

Spendenkonto: Deutsche Bank Heidelberg

BLZ 672 700 03, Konto 01/57008

Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum

werden für Sonderprogramme, zum Beispiel für Nachwuchsförderung eingesetzt.

Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kosten-

los beim telefonischen Krebsinformationsdienst (KID)

Telefon: 06221-410121, montags bis freitags von 8.00 bis

20.00 Uhr, oder per E-Mail unter:

krebsinformation@dkfz.de;

weitere Informationen sind unter

www.krebsinformation.de abrufbar.

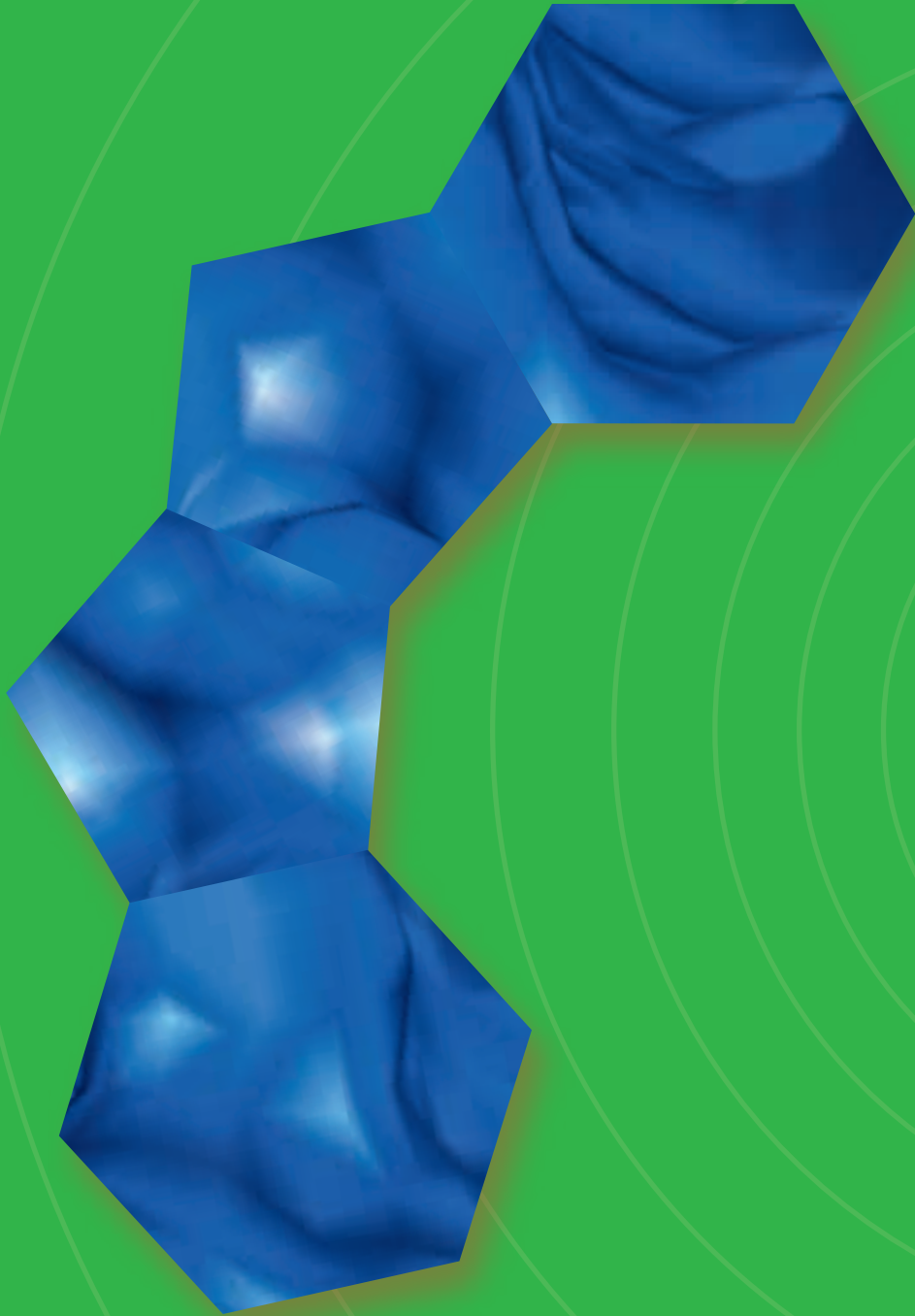
Das Labor der Liebe



Eine Untergruppe der Spezies Single tummelt sich in den Laboren dieses unseres Landes: Single-Wissenschaftler und -rinnen, die auf emotionale Erlösung hoffen. Intellektuell hoch entwickelt, sehen sie die Welt nicht als Kugel, sondern als flache Petrischale voller Leben. Dort ist es nicht leicht, den richtigen Organismus für die Paarung oder die Fortpflanzung zu finden. Dieser amouröse Stillstand löste sich im Einstein-Jahr 2005 auf, als eine kleine Gruppe genialer Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums im Internet auf die Kuppelbörse für Naturwissenschaftler „Science Connection“ (www.sci-connect.com) stießen. Dort fanden nicht nur einsame Wissenschaftsherzen Ruhe, auch die nachhaltige Reproduktion wissenschaftlicher Begabung war auf einen Schlag organisiert. Das goldene Zeitalter für den Forschungsstandort Deutschland brach an. Heute, im Jahre 2100, wandert der Mehrfach-Nobelpreisträger Professor Dr. Edward G. Love II zufrieden durch die Labore seiner 200 Mitarbeiter zählenden Arbeitsgruppe im Deutschen Krebsforschungszentrum. Seit Jahren sucht sich Love Nachwuchswissenschaftler mit qualitätsgeprüftem Wissenschaftsstammbaum als Doktoranden aus. Science Connection wurde zur Mutter aller Naturwissenschaften. Besonders in Erinnerung bleiben werden arrangierte Massenhochzeiten unter Schirmherrschaft des Bundesforschungsministeriums. Preisgekrönte Wissenschaftler erfüllen außerdem seit 2025 Sollzeugungspläne zur Sicherung des Fortbestandes des wissenschaftlichen Nachwuchses. Genetische Exzellenz gepaart mit genetischer Exzellenz, eine Genie-Zucht-Maschinerie auf Hochtouren füllte die Labore.

Professor Love selbst ist mit 50 Jahren jüngster Spross einer seit 2005 bestehenden Wissenschaftsdynastie. Kollegen schätzen seinen unübertroffen kühlen Kopf (Großvater: Tieftemperaturphysiker), die Unerschütterlichkeit im Glauben an die Forschung (Mutter: Seismologin), seinen wissenschaftlichen Biss (Vater: Zahnmediziner) und die Furchtlosigkeit, mit der er sich durch den Dschungel der Forschung schlängelt (Großmutter: Reptilienforscherin). Das Deutsche Krebsforschungszentrum wurde übrigens kürzlich für seine Minnedienste mit dem „International Love-Lab-Award“ ausgezeichnet.

Eva Schillinger



dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT