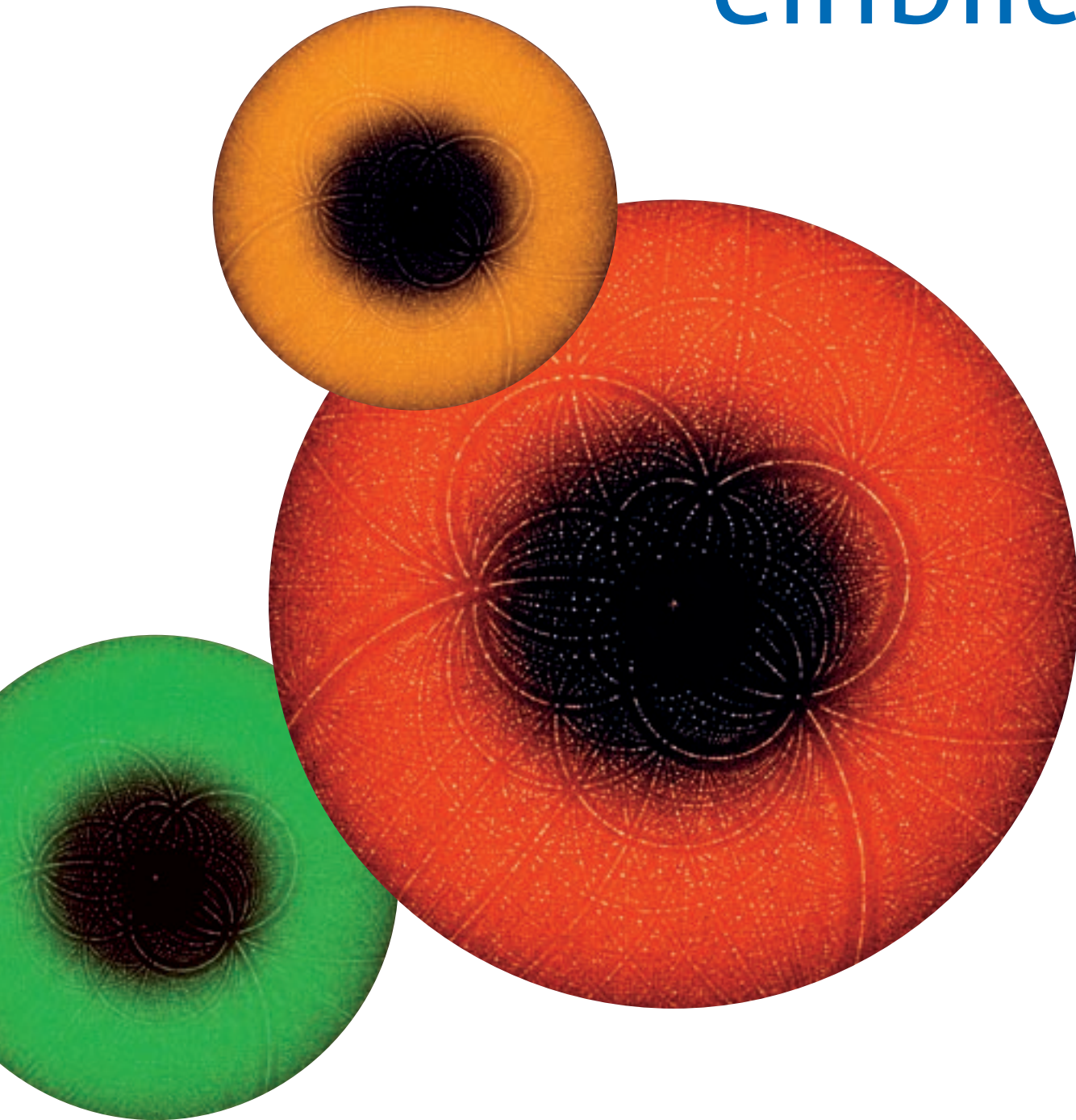


einblick



Die HPV-Story
Rätsel Krebsstammzellen
Krebsschmerz

dkfz.



Das neue Jahr ist nun schon nicht mehr ganz neu und die vielen guten Vorsätze sind es auch nicht. Kein Grund jedoch, die anvisierten Ziele aus dem Auge zu verlieren. Forscher brauchen einen langen Atem und ein hohes Maß an Frustrationstoleranz. Für manchen reicht ein ganzes Wissenschaftlerleben nicht aus, um die Früchte einer sorgsam gehegten und gepflegten wissenschaftlichen Idee noch selbst reifen zu sehen. So ging der Traum des Nobelpreisträgers Paul Ehrlich von den „Zauberkugeln“ gegen den Krebs nach mehr als hundert Jahren immer noch nicht in Erfüllung, auch wenn neue Substanzen auf der Basis monoklonaler Antikörper seiner ursprünglichen Vision schon sehr nahe kommen. Über die Renaissance dieser fast schon abgeschriebenen Therapie berichten wir im vorliegenden Heft.

editorial

Im Gegensatz zu Paul Ehrlich hat Professor Harald zur Hausen, ehemaliger Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums, gute Chancen, die Verwirklichung seines Traums von einer Impfung gegen Krebs noch selbst mitzerleben. Ein erster, eigens zum Schutz vor Gebärmutterhalskrebs hergestellter Impfstoff steht nämlich kurz vor der Zulassung. Damit schließt sich ein Kreis, der vor mehr als zwei Jahrzehnten mit der Erkenntnis begann, dass die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs durch Viren bedingt ist. In unserem Beitrag dazu bedauert zur Hausen, dass soviel Zeit verstrichen ist, bis diese Erkenntnis endlich in die klinische Anwendung umgesetzt wurde. Schließlich erkranken jedes Jahr weltweit mehr als eine halbe Million Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Zur Hausen hofft jedoch, dass die neue Vakzine auch die Entwicklung weiterer Schutzimpfungen gegen Krebs beschleunigen wird.

Über die Visionen unseres Wissenschaftlichen Vorstands Professor Otmar Wiestler berichten wir in einem weiteren Artikel. Er verspricht sich von der Stammzellforschung wesentliche neue Erkenntnisse zur Entstehung und Behandlung von Krebserkrankungen. Krebszellen und Stammzellen, so Wiestler, haben viele Gemeinsamkeiten, so dass die vergleichende Untersuchung beider Zellarten ganz neue Einsichten eröffnen dürfte. Aus diesem Grund will er am Zentrum einen neuen Schwerpunkt zum Thema Krebsstammzellen einrichten. Noch ist nicht absehbar, wann die Stammzellforschung den Sprung in die Anwendung schaffen wird, doch wir wünschen ihm Geduld und engagierte

Mitarbeiter, die auch dieser Vision eine konkrete Gestalt verleihen. Verglichen mit den langen Entwicklungszeiten in der Grundlagenforschung sind unsere Radiologen in einer geradezu beneidenswerten Situation. Denn in kaum einer anderen Disziplin vollzog sich der Fortschritt so rasant wie hier. „Bestens im Bilde“ sind die Arbeitsgruppen um Professor Hans-Ulrich Kauczor, Leiter der Abteilung Radiologie. Das Portrait dieser Abteilung schildert die ganze Bandbreite unserer Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der bildgebenden Verfahren, das fast täglich durch Neuentwicklungen von sich reden macht. Die „einblick“-Redaktion hält Sie, liebe Leserin, lieber Leser, auch 2005 auf dem Laufenden: Bleiben Sie im Bild – und uns gewogen.

Harald zur Hausen

Bestens im Bilde

Porträt der Abteilung Radiologie
des DKFZ

4

Des Tumors Nachbarschaft

Krebsentstehung wird durch umgebendes
Gewebe beeinflusst

9

Die HPV-Story

Der lange Marsch zum Impfstoff
gegen Gebärmutterhalskrebs

11

Mabs: Zauberkugeln der Zukunft?

Antikörper in der
Krebstherapie

15

Biopolis im Tigerstaat

Forschungscampus für Biomedizin und
-technologie in Singapur

19

Tradition mit Tumorrisiko

In Asien kauen 600 Millionen Menschen
krebserregende Betelblätter

22

Völlig losgelöst

Wissenschaftler untersuchen Krebszellen
in Schwerelosigkeit

26

Schmerz essen Seele auf

Thema Krebschmerz kommt nur langsam
bei Ärzten und Patienten an

28

Rätsel Krebsstammzellen

Was können Krebsforscher aus den Ähnlich-
keiten von Tumor- und Stammzellen lernen?

31

Anoikis: Todesursache Heimweh

CD-ROM: Ich bin ein Onkokid
Hunde als Krebsdiagnostiker?
Kontrastmittel

ab Seite 34

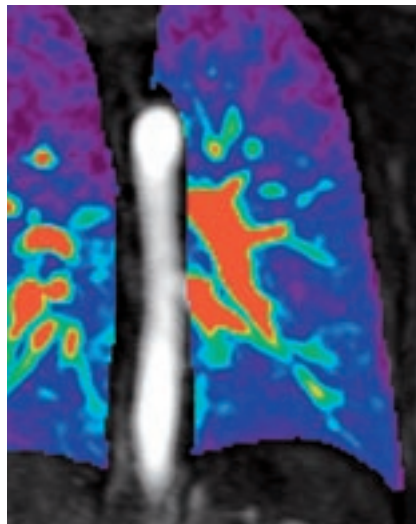
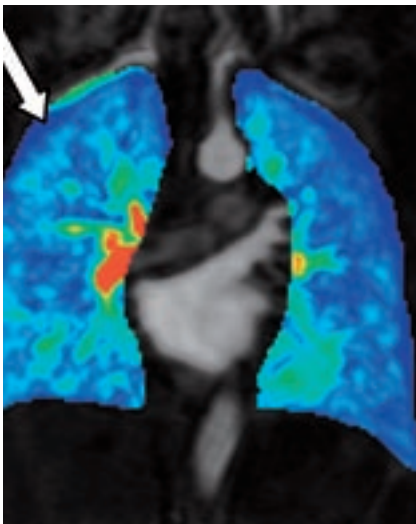
Glosse: Das Masse-Mind-Ungleichgewicht



Abteilung
Radiologie

Bestens im Bilde

Die Mitarbeiter der Abteilung Radiologie machen Tumoren sichtbar und erkunden ihr Innenleben. Volumen, Stoffwechsel und Durchblutung von bösartigen Geschwülsten sagen viel über ihre Aggressivität aus. So können die Wissenschaftler den Krankheitsverlauf prognostizieren, Therapieempfehlungen geben und das individuelle Risiko für den einzelnen Patienten einschätzen.



„Wir sind schon eine netzte Truppe hier.“ Professor Hans-Ulrich Kauczor lächelt. Seit Januar 2003 leitet er die Abteilung Radiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums. „Nach einem anstrengenden Arbeitstag in der Forschung versammeln wir uns manchmal zu einem gemütlichen DVD-Abend im Imaging Labor“. Dann stehen ausdrücklich nicht-wissenschaftliche Filme auf dem Programm – zuletzt „Troja“. Oder es geht auch schon mal gemeinsam zum Eishockey bei den Mannheimer Adlern.

Wie sein Vorgänger, der hochgeschätzte Emeritus Professor Gerhard van Kaick, setzt auch Kauczor auf Kollegialität und Menschlichkeit im Arbeitsalltag, versteht sich als Mentor

seiner Mitarbeiter. Die drei Arbeitsgruppen seiner Abteilung, bestehend aus Medizinern, medizinisch-technischen Radiologie-Assistenten und Doktoranden, haben ein gemeinsames Ziel: Tumoren möglichst früh aufzuspüren, den Krankheitsverlauf zu prognostizieren und Empfehlungen für die Therapie zu geben. Auch die Beobachtung des Tumors und des benachbarten Normalgewebes während der Behandlung sowie die Nachsorgediagnostik stehen auf ihrem Programm. Hierzu bedient sich die Abteilung der wichtigsten heute zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren: Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Ultraschall und Magnetresonanzspektroskopie.

Neue Diagnostik-Schwerpunkte: Lunge und Gefäßsystem

Was die Forschungsinhalte betrifft, so hat Hans-Ulrich Kauczor einige neue Akzente gesetzt. „Wir machen jetzt deutlich mehr im Bereich Lunge und Gefäßsystem“, erklärt er. Die Wissenschaftler der Arbeitsgruppe Thorax untersuchen die gesunde und die kranke Lunge, insbesondere natürlich Lungentumoren. Außerdem beschäftigen sie sich – und das ist ein neuer Schwerpunkt ihrer Forschung – mit der Lungenperfusion, der Durchblutung der Lunge. „Jedes bildgebende Verfahren hat seinen speziellen Einsatzbereich“, erklärt Privatdozent Dr. Stefan Delorme. „Für den Thoraxbereich ist das Schichtbildverfahren der CT die am besten geeignete Methode, wenn die Morphologie, also Form und Größe von Organen und Tumoren, dargestellt werden soll.“ Mit ihr werden Querschnitte durch den menschlichen Körper erstellt. Die verschiedenen Gewebetypen können im Bild sehr kontrastreich dargestellt werden, weil sie Röntgenstrahlung unterschiedlich stark absorbieren. Sogar wenige Millimeter große Details, etwa Tumoren, sind so zu erkennen.

Die wichtigste Weiterentwicklung der vergangenen Jahre ist der Mehrschicht-Spiralcomputertomograph – eine Revolution in der bildgebenden

Diagnostik. Hierbei ist die Strahlenbelastung für den Patienten um bis zu 50 Prozent geringer, zudem geht die Untersuchung viermal schneller. Durch die größere Anzahl von Schichten und die geringere Schichtdicke ergibt sich außerdem eine erheblich höhere Bildqualität. „Dies ist eine entscheidende Verbesserung, wenn es darum geht zu beurteilen, ob ein Tumor irgendwo in einen anderen Gewebereich hinein wächst“, erklärt Kauczor. Weiterer Vorteil: Organbewegungen, die durch den Herzschlag verursacht werden, kann das Gerät korrigieren, so dass eine scharfe Abbildung möglich ist.

Hans-Ulrich Kauczor und sein Team aber dringen noch tiefer in die Materie ein. Die Gruppe will klären, wie stark Lungengewebe durchblutet wird. Große Blutgefäße, die sich meist im Tumor und in seinem direkten Umkreis befinden, lassen sich mit den genannten Verfahren abbilden. Um jedoch die Mikrozirkulation, das Netz kleinster Kapillaren, sichtbar zu machen, wurde eine neue, sehr erfolgreiche Methode in der Abteilung etabliert: die Perfusionsmessungen mit der so genannten funktionellen MRT. Sie geben Aufschluss über die Durchblutung des Gewebes, genauer: über das Blutvolumen, das pro Minute die zu untersuchende Körperschicht bzw. den Tumor durchströmt. So lässt sich bestimmen, in welchem Ausmaß ein Tumor neue eigene Tumorgefäße bildet.

Tumordurchblutung ist wichtig für Therapieplanung

„Aus diesen Erkenntnissen lassen sich Therapieempfehlungen und Prognosen des Krankheitsverlaufs ableiten“, erklärt Kauczor. Ein reichlich durchbluteter Tumor wird höchstwahrscheinlich auf die intravenös verabreichte Chemotherapie gut ansprechen. Auch erweisen sich Tumoren mit hoher Perfusion als strahlenempfindlich. „Bei schlecht durchbluteten Tumoren dagegen muss man über eine höhere Strahlendosis oder eine wirkungsvollere Strahlenqualität, etwa Schwerionen, nachdenken“, so Kauczor. Und Stefan Delorme ergänzt: „Die Lungenperfusionsmessung mit der MRT hat noch weitere Einsatzgebiete. So kann sie auch im Vorfeld von Tumoroperationen eingesetzt werden, um zu klären, ob die nach der Operation übrig bleibenden Lungenbereiche noch genügend Sauerstoff aufnehmen, also eine ausreichende Atemleistung erbringen können.“ Das ist besonders wichtig, weil Lungenkrebspatienten häufig starke Raucher sind und daher meist zusätzlich an einer chronischen Bronchitis oder anderen Lungenkrankheiten leiden.

Zusätzlich wurden Flussmessungen entwickelt. So lässt sich bestimmen, wie viel Blut aus dem Körperkreislauf in die Lungengefäße fließt und wie



Bildlegende



viel Blut umgekehrt aus der Lunge wieder zurück in den Körper fließt. Diese Blutmengen müssen gleich groß sein, dann ist die Lungendurchblutung in Ordnung. Liegt ein Lungentumor vor, so schaltet er sich dazwischen und zapft für sich insbesondere das sauerstoff- und nährstoffreiche Blut der Bronchialarterien ab. Dann entsteht ein Missverhältnis zwischen Blut-Input und -Output, das man messen kann. So weiß man, wie viel Blut in den Tumor fließt und wie gut er durchblutet ist.

Im nicht-onkologischen Bereich gibt es eine erfreuliche Kooperation mit der Kinderkardiologie der Kinderklinik Heidelberg. Kauczor untersucht Kinder mit Gefäßmissbildungen an Herz und Lunge, die oft nach der Operation über Jahre kontrolliert werden müssen. Großer Vorteil ist, dass bei der Darstellung der großen Gefäße die Perfusions- und Flussmessungen viel mehr Informationen liefern und schonender sind als die üblichen Herzkatheter-Untersuchungen.

Der zweite große Themenbereich der Abteilung ist die Arbeitsgruppe Neurowissenschaften unter Leitung von Privatdozent Dr. Marco Essig. Hier steht die Untersuchung des Gehirns im Vordergrund, für die die MRT prädestiniert ist. Gerade wurde ein neues, leistungsfähigeres Gerät angeschafft. Wie die CT liefert auch die MRT Schichtbilder des Körpers. Allerdings arbeitet sie ganz ohne Strahlenbelastung für die Patienten, weil sie die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften verschiedener Gewebe bildlich umsetzen und als Kontraste darstellen kann.

Mit dem neuen Gerät kann man Ganzkörperuntersuchungen durchführen und erstmals in verschiedenen Körperbereichen gleichzeitig nach Tumoren und Metastasen suchen. Außerdem arbeitet es schneller, so dass der Patient deutlich kürzer „in die Röhre“ muss.

Funktionelle Methoden nehmen Tumorstoffwechsel ins Visier

In der Arbeitsgruppe Neurowissenschaften werden so genannte funktionelle MRT-Verfahren entwickelt und klinisch getestet. Eines dieser Verfahren ist die Magnetresonanztomographie. Mit ihr lässt sich der Stoffwech-

sel im Gewebe charakterisieren, weil einzelne Stoffwechselprodukte im Magnetfeld des MRT ganz individuelle Signale senden und sich auf diese Weise identifizieren lassen.

So weist eine Veränderung in der Konzentration bestimmter Produkte des Proteinstoffwechsels, Cholin und N-Acetylaspartat (NAA), auf eine Tumorerkrankung hin. „Cholin ist ein Bestandteil der Zellmembran“, erklärt Marco Essig. „Wächst ein Tumor, wird es deutlich häufiger produziert, sein Wert steigt.“ NAA dagegen kommt im gesunden Gewebe vor. Wird es durch Tumorgewebe verdrängt, fällt seine Konzentration im Gewebe ab. Mittlerweile kann man die verschiedenen Substanzen im MR-Bild auch farblich darstellen.

Mit Hilfe der funktionellen Verfahren ermitteln die Wissenschaftler unter anderem die Aggressivität von Hirntumoren. Das ist wichtig, denn die Behandlungsstrategie richtet sich nach der Tendenz des Tumors, rasch zu wachsen und Metastasen zu bilden. Beim Übergang in ein aggressiveres Tumorstadium werden charakteristische Veränderungen festgestellt.

„Steigt Cholin und fällt NAA, so ist dies ein Zeichen für eine Veränderung des Tumors, und dann ist schnelles therapeutisches Handeln gefragt“, so Essig. „Wichtig ist es aber, immer zusätzlich zur MR-Spektroskopie die Perfusion des Hirntumors zu ermitteln“, ergänzt er, „denn gut durchblutete Tumoren sind immer aggressiv“. Der Vorteil des Verfahrens liegt auf der Hand: Es ist im Gegensatz zur Biopsie, der Entnahme einer Gewebeprobe, kein operativer Eingriff notwendig. Der Krankheitsverlauf lässt sich hervorragend beobachten und prognostizieren – besser als mit den herkömmlichen bildgebenden Verfahren, die ausschließlich Form und Größe des Tumors abbilden.

Auf diese Weise lassen sich mit der kombinierten Anwendung von MR-Spektroskopie und Perfusionsmessung natürlich ebenso Rezidive aufspüren, Tumoren also, die nach der Therapie wieder zu wachsen beginnen. Zeigt sich im Gewebe dagegen ein Anstieg von Lipiden, so weiß man, dass es sich bei dem verdächtigen Herd um abgestorbenes Gewebe handelt.

Topografische Landkarte der Nervenfasern

Eine weitere Variante der Magnetresonanztomographie ist die so genannte diffusionsgewichtete MRT. Damit lässt sich bildlich darstellen, wie Nervenfasern im Raum angeordnet sind. So lassen sich Faserverläufe durch die verschiedenen Körperschichten sichtbar machen und dreidimensional darstellen. Marco Essig: „Das ist wichtig zu wissen, denn wenn ich eine Operation oder Strahlentherapie plane, müssen diese Strukturen geschützt werden.“ Zudem lassen sich funktional eingeschränkte Nervenfasern erkennen, die von einem wachsenden Tumor verdrängt werden.

„Auch bei arteriovenösen Missbildungen (AVMs) im Gehirn – das sind krankhafte Gefäßveränderungen mit hoher Blutungsneigung – leisten funktionelle Verfahren gute Dienste“, erklärt Marco Essig weiter. Entscheidend ist die Zeit, die das Blut braucht, um durch so ein krankhaftes Gefäßknäuel hindurch zu fließen. Je schneller das passiert und je höher somit der Druck auf die Gefäßwand ist, desto größer ist

auch das Risiko für eine Hirnblutung. Das Verfahren ist äußerst präzise und eignet sich auch, um zu prüfen, ob sich die AVM nach einer Strahlentherapie wie erwünscht verschliesst.

„Die funktionellen MR-Verfahren sind also auch bei vielen nicht-onkologischen Erkrankungen einsetzbar“, resümiert Essig.

Ein weiteres wichtiges Thema in der Arbeitsgruppe ist die Erforschung der Altersdemenz und die frühzeitige Diagnose der Alzheimerschen Krankheit. Hier besteht eine Kooperation mit der psychiatrischen Universitätsklinik und dem Deutschen Zentrum für Alternsforschung, beide in Heidelberg.

Die Wissenschaftler haben an gesunden Probanden mittels MRT die durchschnittliche Größe bestimmter Hirnareale, insbesondere Balken und medialer Temporallappen, ermittelt und als Richtwert festgelegt. Bei Patienten in einem Vorstadium der Alzheimerschen Erkrankung zeigt sich hier bereits ein Volumenverlust. Diese Patienten leiden an einer leichten Wahrnehmungsbeeinträchtigung, wissenschaftlich als „Minor Cognitive Impairment“ (MCI) viel diskutiert. Sie haben Konzentrationsschwierigkeiten, ein schlechtes Merkvermögen oder erinnern sich nicht sehr detailreich an Erlebtes der jüngsten Vergangenheit. Aber krank sind sie noch nicht.

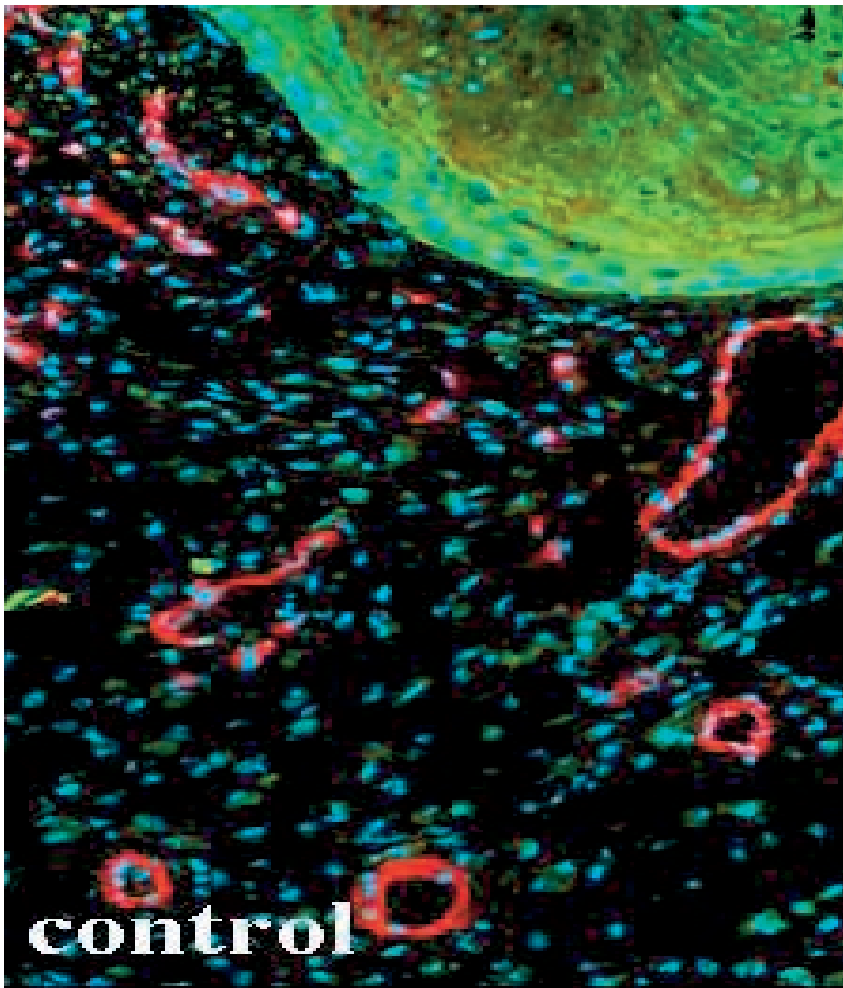
Mit der Perfusionsmessung zeigt sich deutlich, dass bei MCI-Patienten die Durchblutung des Hirngewebes eingeschränkt ist. „Unser Ziel ist es, das Gedächtnis dieser Patienten durch gezieltes „Gehirn-Jogging“ zu trainieren und der Krankheit so entgegen zu wirken“, erklärt Marco Essig. Die Patienten müssen lernen, zur Lösung bestimmter Denkaufgaben mehr Gehirn zu nutzen. Denn das eigentlich zuständige Areal reicht bei ihnen nicht mehr aus. Dieser Trainingseffekt lässt sich im MR-Bild sehr schön sehen: Bei den Patienten werden nun deutlich größere Hirnareale durchblutet und mit Energie und Nährstoffen versorgt, bei Gesunden nur der gerade benötigte Bereich – etwa der Bereich, der fürs Merken und Konzentrieren zuständig ist. „Das heißt, man kann Demenzkranken helfen“, fasst Marco Essig zusammen, fügt jedoch einschränkend an: „Dies sind allerdings erst frühe Studien, es ist sozusagen Forschung an vorderster Front“.

An vorderster Front steht die Abteilung auch jedes Jahr zur Weihnachtszeit: Dann sind einzelne Herren der Abteilung als Weihnachtsmänner verkleidet auf dem Heidelberger Weihnachtsmarkt im Haus des Weihnachtsmanns aktiv und lassen sich mit Kindern und Passanten fotografieren. Der Erlös kommt der Kinder-AIDS-Hilfe Heidelberg und dem Reithof Rohrbach zugute. Diese Initiative des Lions-Club Heidelberg-Altstadt in Zusammenarbeit mit großen Heidelberger Firmen ist seit vier Jahren sehr erfolgreich und bereits eine Institution in Heidelberg. „Sie sehen“, lacht Hans-Ulrich Kauczor, „ob im DKFZ oder auf dem Weihnachtsmarkt – wir sind immer voll im Bild.“

Karin Henke-Wendt

Des Tumors Nachbarschaft

Lange führte das Gewebe, in das Tumoren eingebettet sind und das die Infrastruktur für deren Energieversorgung stellt, ein Schattendasein. Erst seit etwa zwei Jahrzehnten hat dieses Tumorstroma als Akteur im komplexen Geschehen einer Krebserkrankung Aufmerksamkeit erhalten. Auch Dr. Margareta Müller vom Deutschen Krebsforschungszentrum fasziniert die Idee, dass in unmittelbarer Nachbarschaft zum Tumor Antworten auf viele Fragen zur Krebsentstehung und -ausbreitung verborgen sind. Ihre eigenen sowie Forschungsergebnisse anderer Wissenschaftler zur Interaktion von Krebszellen und Tumorstroma bieten vielversprechende Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Therapien.



In detektivischer Kleinarbeit suchen Wissenschaftler weltweit seit über 100 Jahren nach umweltbedingten und erblichen Risikofaktoren für Krebs, analysieren Baustein für Baustein Gene auf Veränderungen, die das Tumorwachstum beschleunigen oder der Ausbreitung im Körper Einhalt gebieten. Radiologen nehmen den Tumor gezielt unter Beschuss, klinische Forscher gehen der Frage nach, warum viele Krebsgeschwulste Resistenzen gegen die Chemotherapie entwickeln. Eigentlich verwunderlich, dass die Nachbarzellen, das Tumorstroma, nicht schon früher ins Rampenlicht gerückt sind. Hatte doch der englische Arzt Stephen Paget bereits 1889 seine Hypothese von „Seed and soil“ aufgestellt, in der er den Tumor mit der Saat verglich, die sich zwar vielfältig verbreite, aber nur dort aufkeimen könne, wo ein fruchtbarer Boden vorhanden ist. Genauso verhalte es sich mit Metastasen: Nur unter günstigen Umgebungsbedingungen können sie entstehen. Gerade die Absiedelung von Tochterzellen in andere Organe und damit die Ausbreitung im ganzen Körper sind es aber, die Krebserkrankungen so verhängnisvoll machen. Um Metastasen bilden zu können, muss der Tumor in seiner Umgebung unter

anderem Blutgefäße bilden, die ihn mit Nährstoffen versorgen. Ohne diesen als Angiogenese bezeichneten Prozess können Tumoren nicht größer als ein bis zwei Millimeter werden. Krebszellen verstehen es jedoch, sich ihre Umgebung vorteilhaft einzurichten: „Sie geben eine Reihe von Wachstumsfaktoren ab, die zum Beispiel die Gefäß- und Blutbildung anregen, und produzieren Proteasen, also Enzyme, die beispielsweise die Gewebestruktur des Stromas auflösen können“, sagt Dr. Margareta Müller, Leiterin der Arbeitsgruppe Tumor und Mikroumgebung. Zusammen mit ihrem langjährigen Chef und Mentor, Professor Norbert Fusenig, hat sie die derzeit verfügbaren Erkenntnisse über die Interaktion von Krebszellen und Tumorstroma in einem Übersichtsartikel für die renommierte Fachzeitschrift „Nature“ zusammengestellt.

Tumor und Stroma: ein multizelluläres Organ

„Der Tumor ruft im Stroma Entzündungsreaktionen hervor, und Zellen wie Fibroblasten (Vorläufer von Bindegewebszellen), Immun- und Fettzellen sowie Zellen der glatten Muskulatur werden aktiviert. Das führt dazu, dass diese ihrerseits Wachstumsfaktoren und Proteasen herstellen“, erklärt Müller. „So entsteht ein komplexes Kommunikationsnetz zwischen den verschiedenen Zelltypen; Tumor und Stroma bilden quasi ein multizelluläres Organ.“ Schließlich gerät das Gleichgewicht im Stromagewebe aus den Fugen: Enzyme stören den Aufbau von zwei wichtigen Strukturelementen, der extrazellulären Matrix (ECM), einem Geflecht im Stroma aus Proteinen und Kohlenhydratfasern, sowie der Basalmembran an der Grenze zwischen Stroma und Krebsherd. Damit sind dem invasiven Tumorstromawachstum und der Absiedelung von Tochterzellen Tür und Tor geöffnet. Auch Entzündungsreaktionen und die damit verbundene Einwanderung von Immunzellen wie z.B. Lymphozyten, Makrophagen und Neutrophilen versteht der Tumor für seine Zwecke zu nutzen. „Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass Wachstumsfaktoren wie der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor und verwandte Botenstoffe bei einer Reihe von Krebsarten, z.B. Kopf-Hals-Tumoren oder Hirntumoren, das Krebswachstum und die Angiogenese anstoßen“, so Margareta Müller. „Die Neubildung von Gefäßen stellt zugleich den Übergang von einer Krebsvorstufe in eine bösartige, invasiv wachsende Tumorform dar. Welche Prozesse dabei zwischen Stroma und Krebszellen im einzelnen ablaufen, haben wir an einem Tiermodell untersucht, bei dem Krebszellen auf Stroma von Mäusen transplantiert wurden. Das Ausmaß der Gefäßneubildung und die Aktivierung des Stromas waren für uns Indikatoren, ob wir es mit einer Tumorvorstufe oder bereits mit einem malignen Stadium zu tun haben.“

Die Tumorumgebung kann Krebs erregend wirken

Nicht immer macht sich der Tumor seine Umgebung Untertan. Das Stroma scheint vielmehr auch an sich eine Krebs fördernde Wirkung zu besitzen: Wie sich in verschiedenen Untersuchungen zeigte, sind Tumor assoziierte Fibroblasten in der Lage, normale Gewebe in Krebszellen umzuwandeln. Möglicherweise verändern Signale der Stromazellen die Aktivität bestimmter Gene in gesunden Zellen; zudem könnten Mutationen im Erbgut der Stromazellen zur Tumorentstehung beitragen. Unter Umständen fördert auch ein saures Milieu die Bildung von hochreaktiven Sauerstoffmolekülen und damit genetische Veränderungen im Tumor.

Alles in allem erschließt sich mit der Erweiterung des Aktionsradius des Tumors auf das Stroma eine Fülle von neuen Variablen im komplexen Prozess der Krebsentstehung. Das bedeutet aber auch neue Perspektiven für die Krebsbehandlung. „Wir suchen schließlich nach Erfolg versprechenden Ansatzpunkten für die Therapie“, betont Margareta Müller. „Durch die Hemmung bestimmter Krebs fördernder Signale lässt sich möglicherweise wieder ein Normalzustand

im Stroma herstellen. Umgekehrt sollte es möglich sein, bestimmte Gene zu aktivieren, die sich auf die Wandlungsfähigkeit von Tumorzellen auswirken oder deren Zelltod auslösen.“ Die Wissenschaftlerin sieht einen großen Vorteil einer auf Stroma-Faktoren ausgerichteten Therapie darin, dass die Zellen des umgebenden Gewebes genetisch stabiler sind als Tumorzellen. „Damit ist die Wahrscheinlichkeit der Resistenzbildung viel geringer.“ Einige Erfolgsgeschichten gibt es bereits: Klinische Studien in Phase II und III mit dem Antikörper Bevacizumab gegen den Angiogenese fördernden Faktor VEGF ergaben in Kombination mit einer Chemotherapie signifikant verbesserte Überlebensraten bei Darm- und Nierenkrebs. Einen Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor haben Margareta Müller und ihre Mitarbeiter erfolgreich an einem Mausmodell getestet, wo er wie erhofft eine „Normalisierung“ des Stromas verursachte, die dann das maligne Tumorstromawachstum unterdrückte. Positive Ergebnisse zeichnen sich bei Gliomen in einer klinischen Studie der Phasen I und II ab. Dennoch gab es auch Rückschläge. So zeigten klinische Untersuchungen zu Hemmstoffen bestimmter Proteasen bei Krebspatienten in fortgeschrittenem Stadium nicht die erhoffte Wirkung – im Gegenteil: Es traten Nebenwirkungen auf, die den Zustand der Betroffenen noch verschlechterten. Margareta Müller ist aber zuversichtlich: „Vermutlich werden wir den Tumor nicht ganz ausmerzen können. Wenn wir es aber schaffen, das Stroma weitgehend in den Normalzustand zu überführen, könnte es uns damit auch gelingen, den Tumor dauerhaft in Schach zu halten und die Metastasierung zu verhindern. Als chronische Krankheit wäre Krebs damit zwar immer noch behandlungsbedürftig, würde aber viel von seinem tödlichen Schrecken verlieren.“

Dagmar Anders

Die HPV-Story



Eine Impfung, die vor Krebs schützt? Was lange Zeit ein Traum war, könnte jetzt in Erfüllung gehen. Vieles spricht dafür, dass ein erster gegen Krebs hergestellter Impfstoff schon bald verfügbar sein wird. Zwei Pharmafirmen liefern sich derzeit ein Rennen in der Entwicklung eines Impfstoffes gegen Gebärmutterhalskrebs. Wenn eines der Präparate zugelassen wird, ginge ein jahrzehntelanger Weg von der Grundlagenforschung bis zur Markteinführung zu Ende.

Eine Kuriosität bei Hühnern, ohne jegliche Bedeutung für den Menschen – so bewertete die etablierte Wissenschaft die Arbeiten des jungen Forschers Peyton Rous vom Rockefeller Institut in New York. Der damals 30-jährige Virologe behauptete um das Jahr 1910, dass Viren Tumoren auslösen können und belegte dies mit eindrucksvollen Experimenten: Er presste die Krebsgeschwülste von Hühnern durch Filter, deren Poren so winzig waren, dass sie nichts anderes mehr hindurchlassen konnten als ultrakleine Viren. Tatsächlich konnte Rous mit seinen Filtraten Tumoren von einem Federvieh aufs andere übertragen und schlussfolgerte, dass es Viren geben müsse, die Krebs verursachen. Dies fand in der Fachwelt jedoch nur wenig Anerkennung. Spöttische Zungen behaupteten gar, die Virologen hätten entweder Löcher in ihren Köpfen – oder in ihren Filtern. Bei dieser Einschätzung blieb es trotz sich anhäufender weiterer Indizien über ein halbes Jahrhundert hinweg, bevor Rous 1966 für seine bahnbrechende Entdeckung den Nobelpreis für Medizin erhielt. Heute werden Infektionserreger für 15 bis 20 Prozent aller weltweit auftretenden Krebsfälle verantwortlich gemacht, manche Experten sprechen von einem Drittel. Diese Krebserkrankungen erst gar nicht auftreten zu lassen, ist das Ziel von Impfungen, wie sie sich bei anderen



gefährlichen Infektionserregern, etwa dem Poliovirus, das die Kinderlähmung verursacht, als wirksamste vorbeugende Maßnahmen erwiesen haben. Eine Schutzimpfung gegen Krebs? Das klingt genauso unwahrscheinlich wie ehemals der Verdacht, dass Viren an dem Entstehen von Krebs beteiligt sein könnten. So ist es aber nicht. „Man darf davon ausgehen“, sagt der Virologe Professor Harald zur Hausen, „dass Impfversuche, die derzeit stattfinden, erfolgreich verlaufen werden.“

Was den ehemaligen Stiftungsvorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) so optimistisch stimmt, sind derzeit vorliegende Testergebnisse, beispielsweise einer jüngst in der Fachzeitschrift „Lancet“ veröffentlichten Studie: 1000 Frauen erhielten eine Vakzine, einen Impfstoff, der sie vor einer Infektion mit bestimmten Viren – so genannten humanen Papillomviren – schützen sollte. Eine langjährig anhaltende Infektion mit bestimmten Vertretern dieser Viren gilt als wichtigste Ursache für das Entstehen von Gebärmutterhalskrebs, der weltweit zweithäufigsten Krebsursache bei Frauen. Bei keiner der geimpften Frauen konnte eine chronische Infektion mit den verdächtigen Viren festgestellt werden. Die Frauen sollten damit auch vor dem Entstehen von Gebärmutterhalskrebs geschützt sein, der ein bis vier Jahrzehnte nach der Virusinfektion auftreten kann.

Vom Hexenwissen zum ersten Antikrebs-Impfstoff

Zurzeit wird die Verträglichkeit und Effektivität des Impfstoffes in einer Studie mit 13 000 Frauen in 14 Ländern weiter geprüft, eine gemeinsame große Studie mit dem amerikanischen Krebsinstitut NCI (National Cancer Institute) ist geplant. „In zwei bis drei Jahren“, meint Professor Lutz Gissmann, Leiter der Abteilung Genomveränderungen und Carcinogenese im DKFZ, „könnte mit dieser Vakzine der erste, eigens gegen eine Krebserkrankung hergestellte Impfstoff auf dem Markt sein.“

Das ist der bisherige Endpunkt einer Geschichte, die mit jahrhundertaltem Hexenwissen begann: Warzen – gutartige Neubildungen der Haut

– können durch Extrakte, die aus Warzen gewonnen werden, verbreitet werden. Um 1907 keimte erstmals der Verdacht auf, dass es sich bei dem übertragbaren „Warzenprinzip“ um Viren handeln könnte, jenen Kleinstpartikeln aus der submikroskopischen Welt, von denen heute Tausende bekannt sind und die der Virologe Ernst-Ludwig Winnacker als „die heimlichen Herrscher“ bezeichnet. Die Warzenviren des Menschen, wissenschaftlich „Humane Papillomviren (HPV)“ genannt, wurden in den 1940er Jahren mit Hilfe des Elektronenmikroskops entdeckt. Sie enthalten DNS als Erbmateriale und verursachen harmlose Warzen an Händen und Füßen sowie Kondylome, Genitalwarzen am Penis oder an der „Zervix uteri“, dem Gebärmutterhals. Von diesen Genitalwarzen des Gebärmutterhalses war Ende der 1960er Jahre bekannt, dass sie – wenn auch sehr selten – nach Jahrzehnten ungehemmt wachsen und zu gefährlichen Karzinomen entarten können. Heute ist bekannt, dass es über 100 verschiedene HPV-Typen gibt und dass die Warzen an Händen und Füßen und an den Genitalien von unterschiedlichen Vertretern der Papillomviren verursacht werden. Diese Erkenntnis stammt aus den 1970er Jahren und Harald zur Hausen sowie sein damaliger Doktorand Lutz Gissmann haben an ihr entscheidenden Anteil. Anfang der 1980er Jahre gelang es der Forschergruppe um Harald zur Hausen, die DNS der mittlerweile am besten untersuchten Papillomvirustypen 16 (HPV 16) und 18 (HPV 18) aus verdächtigem Tumormaterial zu vervielfältigen und zu charakterisieren.

Es stellte sich rasch heraus, dass HPV 16 und HPV 18 in etwa 70 Prozent aller Gewebeproben von Gebärmutterhalskrebs sowie seinen Vorstufen zu finden sind. Zusätzlich zu diesen beiden Hochrisikotypen wurden noch weitere Papillomvirustypen aus genitalem Krebs isoliert. Insgesamt kann bei 99,7 Prozent aller Gewebeproben, die von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs stammen, eine Infektion mit HPV nachgewiesen werden. Das bedeutet: Gebärmutterhalskrebs entsteht wahrscheinlich ausschließlich durch eine anhaltende Infektion mit den sexuell übertragbaren HPV-Viren, allerdings erkranken nur sehr wenige



der infizierten Frauen. Mitte der 1980er Jahre erkannte eine Mitarbeiterin von Harald zur Hausen, die Biologin Elisabeth Schwarz, dass Papillomviren, die eine Zelle des Gebärmutterhalses infizieren, Teile ihres Erbmaterials – die Gene E6 und E7 – in das Erbgut der menschlichen Zelle einbauen. Die Produkte dieser Gene treiben die infizierte Zelle dazu an, sich unkontrolliert zu teilen. Aber nur dann, wenn zusätzliche zelluläre Schutzmechanismen versagen. In ungehemmt wachsenden Zellen haben sich weitere „molekulare Unfälle“ ereignet, die diesen Schutzwall zusammenbrechen lassen. Das erklärt, warum nach der Infektion mit den Viren oft Jahrzehnte vergehen, bis Krebs entsteht, und warum nur vergleichsweise wenige der infizierten Frauen – weltweit stecken sich im Laufe ihres Lebens drei von vier Frauen mit HP-Viren an – an Gebärmutterhalskrebs erkranken.

Impfstoffentwicklung: Sisyphus lässt grüßen

Von der Erkenntnis, dass es Viren sind, die Gebärmutterhalskrebs begünstigen, und dem Gedanken, die schwerwiegenden Folgen der chronischen Infektion mit einer Impfung zu unterbinden, ist es nicht weit, sind doch Impfungen ein nach wie vor nahezu einzigartig schlagkräftiges Mittel im Kampf gegen Viren. Die praktische



Umsetzung des Gedankens erwies sich jedoch als ebenso schwierig wie langwierig: Ein geeigneter Impfstoff musste entwickelt werden – und es galt, in der Industrie einen Partner zu finden, der das anspruchsvolle Projekt gemeinsam mit den Grundlagenforschern in die Tat umsetzt. „Das Krebsforschungszentrum alleine ist nicht in der Lage, eine Impfstoffentwicklung zu stemmen“, erklärt Harald zur Hausen. Ein solches Vorhaben, weiß man aus Erfahrung, beansprucht mindestens zwölf Jahre Zeit und verschlingt rund 800 Millionen Euro an Entwicklungskosten.

Doch die Suche nach einem finanzstarken Partner gestaltete sich schwierig. Überall dort, wo Harald zur Hausen vor zwanzig Jahren anklopfte, um seine Impfidee vorzutragen, stieß er auf wenig Interesse. „Die einen hielten die experimentellen Daten für ungenügend“, erinnert er sich, von anderen wurde ihm gesagt, dass es in der Onkologie vordringlichere Probleme gebe. „Das Thema ‚Viren und Krebs‘ löste damals insgesamt nur wenig Enthusiasmus aus, und der Gedanke, gegen Krebs zu impfen, war wohl einfach noch zu weit weg“, sagt zur Hausen rückblickend.

Diese Einstellung änderte sich langsam aber stetig mit den Fortschritten der Papillomvirusforschung und der Anwendung gentechnischer Methoden. Ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zu einem wirksamen und sicheren Impfstoff war beispielsweise eine Technik, die der australische Wissenschaftler Ian Frazer und dann Lutz Gissmann Mitte der 1990er Jahre entwickelten und die es möglich machte, virusähnliche Partikel („Virus Like Particles“, VLP) in großen Mengen herzustellen. Diese künstlichen Konstrukte sind den natürlichen Viren sehr ähnlich, aber nicht infektiös. Sie erwiesen sich als ideal für eine prophylaktische Impfung, die Gesunde vor einer Infektion mit den Tumorerregern schützt, weil sie Zellen des Immunsystems dazu anregen, große Mengen von Antikörpern zu bilden. Erfolgt eine Infektion mit den echten Viren, neutralisieren die bereitstehenden Antikörper



die Eindringlinge, bevor sie es sich in einer menschlichen Zelle bequem machen können.

Virusähnliche Partikel sind auch die Basis der beiden derzeit am weitesten fortgeschrittenen Impfstoffkandidaten, die vor einer Infektion mit den Hochrisikotypen HPV 16 und 18 schützen sollen. Sie werden derzeit von den Pharmafirmen Merck und GlaxoSmithKline getestet. Insgesamt haben bislang 3500 junge Frauen den Impfstoff beziehungsweise ein Placebo erhalten, und es zeigte sich, dass die Impfstoffe die Frauen wirksam vor einer HPV-Infektion schützen können. Der Impfstoffkandidat der US-Firma Merck könnte bereits 2005/2006 marktreif sein. Das britische Unternehmen GlaxoSmithKline rechnet mit der Zulassung seines Impfstoffes im Jahr 2008 und hofft in einer Fachmitteilung darauf, dass er „schon bald für Frauen zum Standard werden wird, genau wie die Impfung gegen Röteln.“ Analysten schätzen den Markt für einen HPV-Impfstoff auf einen Jahresumsatz von bis zu drei Milliarden Dollar.

Impfung würde vor allem Frauen in der Dritten Welt schützen

Lutz Gissman ist derzeit „froh, dass sich mit der HPV-Vakzine ein Kreis schließt“ und dass die Arbeiten, an denen er schon als Doktorand beteiligt war, versprechen, zu einem guten Ende zu führen. Er geht davon aus, dass das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs mit Hilfe der Impfung innerhalb von

zwei Jahrzehnten weltweit um 30 bis 50 Prozent reduziert werden kann. Das wäre ein bemerkenswerter Erfolg, setzt aber voraus, dass der Impfstoff auch denjenigen zugute kommt, die ihn am meisten brauchen. Und das sind nicht die wohlhabenden Frauen der Industrienationen, sondern die Frauen der Dritten Welt: Insgesamt wird Gebärmutterhalskrebs weltweit jedes Jahr bei 510 000 Frauen diagnostiziert, 80 Prozent der betroffenen Frauen leben in Entwicklungsländern.

Dass die Erkrankungsrate in den Industrieländern in den letzten zehn Jahren zurückgegangen ist – in Deutschland treten jährlich „nur“ 6000 bis 8000 Krankheitsfälle auf – ist einer verbesserten Frühdiagnose und Therapien zu verdanken, mit denen der Tumor geheilt werden kann, sofern er in seinen Vorstadien erkannt wird. Die dazu erforderlichen regelmäßigen gynäkologischen Untersuchungen stehen Frauen in den Ländern der Dritten Welt jedoch kaum zur Verfügung. Ein Impfschutz, der, einmal in jungen Jahren verabreicht, langfristig und zuverlässig vor einer HPV-Infektion schützt, wäre eine hervorragende Alternative.

Wissenschaftler des DKFZ arbeiten an Methoden, die es ermöglichen sollen, Impfstoffe gegen HPV kostengünstig herzustellen. Anwärter für HPV-Impfstoffe dieser zweiten Generation sind Kapsomere, kleine Kügelchen, die lediglich aus fünf Molekülen der viralen Strukturproteine bestehen, das Immunsystem aber ebenso wirksam auf den Plan rufen wie ihre

Vorgänger, die virusähnlichen Partikel. Kapsomere können jedoch einfacher und billiger hergestellt werden. Die Wissenschaftler des Zentrums arbeiten derzeit auch an Verfahren, die es erlauben, den Impfstoff ohne Injektionsnadel zu verabreichen: Er soll stattdessen in die Nase eingesprüht, eventuell in die Haut eingecremt oder als Pflanzenprodukt geschluckt werden. Dazu erproben die Forscher so genannte adenoassoziierte Viren (AAV). Sie sollen als Vehikel dienen, um gezielt und exklusiv diejenigen HPV-Gene in den menschlichen Organismus einzuschleusen, deren Produkte notwendig sind, um das Immunsystem zu einem konsequenten Gegenschlag zu provozieren. Bei ersten Untersuchungen mit Tieren zeigte sich, dass damit ein sehr guter Immunschutz initiiert werden kann.

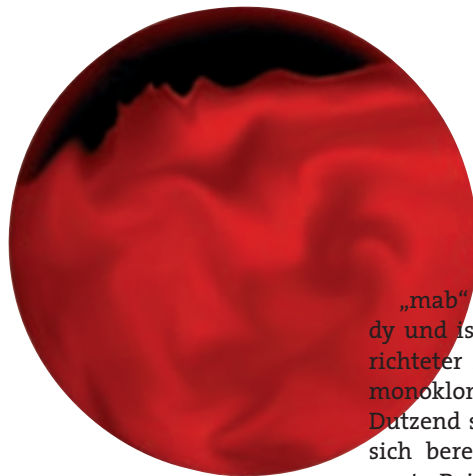
Zunächst gilt es jedoch, den Impfstoff der „ersten Generation“ verfügbar zu machen. Über 20 Jahre sind vergangen, seit der Zusammenhang von HPV-Infektion und Gebärmutterhalskrebs erkannt wurde. „Für meinen persönlichen Geschmack“, gesteht Harald zur Hausen, „ist viel zu viel Zeit verstrichen, aber es ist erfreulich, dass es den Impfstoff nun bald geben wird und man nicht noch länger auf ihn warten muss.“ Er setzt darauf, dass die HPV-Vakzine neue Entwicklungen beschleunigen wird, aus denen möglicherweise weitere echte Schutzimpfungen gegen Krebs hervorgehen könnten – eine Vorstellung, an die man noch vor kurzem kaum zu denken wagte.

Claudia Eberhard-Metzger



mabs: Die Zauberkekeln der Zukunfft?

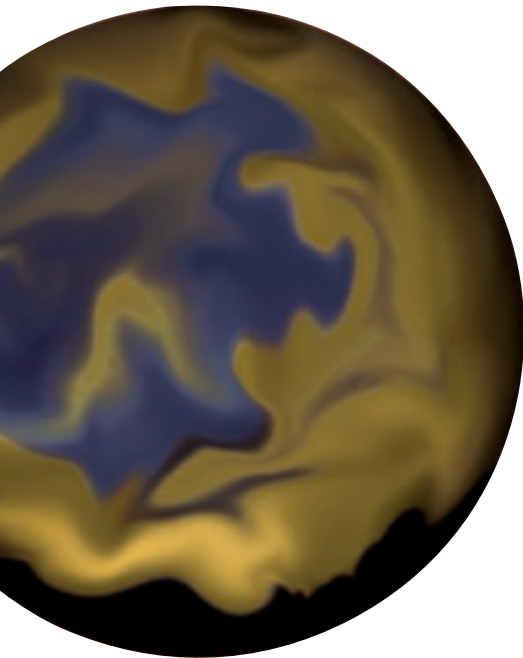
Im Jahr 1900 träumte der spätere Nobelpreisträger Paul Ehrlich von Antikorpeln als „Zauberkekeln“ gegen Krebszellen. Ein Menschenleben später, 1975, schien sein Traum endlich wahr zu werden: Georges Köhler und César Milstein führten die monoklonalen Antikörper ein und weckten damit Hoffnungen auf eine wirk-same Immuntherapie gegen Krebs. Die erste Behandlung mit monoklonalen An-tikorpeln erhielt bald darauf ein Patient mit Lymphdrüsenkrebs am Dana-Farber Cancer Institute in Boston. Angesichts eher enttäuschender Ergebnisse wurde die neue Therapie jedoch wieder ad acta gelegt. Erst heute, nach zahlreichen weite-ren Schritten, scheint die Bluzeit der monoklonalen Antikörper gekommen.



„mab“ steht für monoclonal antibody und ist die Endsilbe neuer, zielge-richteter Medikamente auf der Basis monoklonaler Antikörper. Rund ein Dutzend solcher Substanzen befinden sich bereits auf dem Markt, promi-nente Beispiele aus der Krebsmedizin sind Rituximab (MabThera[®]) gegen Non-Hodgkin-Lymphome, Trastuzu-mab (Herceptin[®]) gegen Brustkrebs oder Cetuximab (Erbix[®]) gegen Darmkrebs. Der Siegeszug der Anti-körper auf dem Pharmamarkt hat ge-rade erst begonnen. Mindestens jedes vierte Medikament in der Pipeline der Pharmariesen ist derzeit ein Antikörper. Bereits im Jahr 2002 erzielten die-se Substanzen weltweit einen Umsatz von mehr als drei Milliarden Dollar, bis zum Jahr 2010 werden es voraussicht-lich zehn bis zwanzig Milliarden sein.

Was die monoklonalen Antikörper so einzigartig macht, ist ihre Spezifität. Antikörper lassen sich zur zielgenauen Waffe des Immunsystems gegen jede Art von Eindringling maschneiden, sei es ein Protein, ein Kohlenhydrat oder ein synthetisches Molekül. Den-

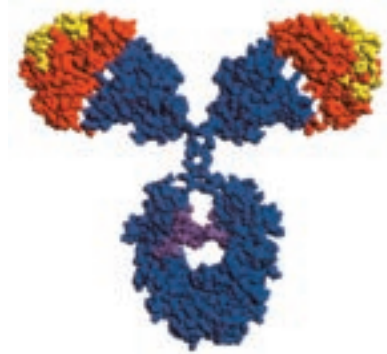




noch war ihre therapeutische Anwendung in der Medizin zunächst keine Erfolgsgeschichte. Der anfänglichen Euphorie in der Onkologie folgte bald die Ernüchterung, als man sich mit einer Fülle von Problemen konfrontiert sah, berichtet Dr. Gerhard Moldenhauer aus der Abteilung Molekulare Immunologie im Deutschen Krebsforschungszentrum, der sich seit vielen Jahren mit diesem Thema beschäftigt. Die Auswahl der Zielantigene – so genannte „targets“ – war gerade bei Krebs schwieriger als vermutet, weil Tumorzellen ihre typischen Oberflächenantigene im Verlauf der Erkrankung oft verlieren. Darüber hinaus erkannte man, dass es keinesfalls genügt, wenn der Antikörper an der Krebszelle andockt. Er muss auch in der Lage sein, Killermechanismen wie z.B. den programmierten Zelltod auszulösen – eine Eigenschaft, die später bei dem Antikörper Rituximab verwirklicht wurde. Gravierende Probleme ergaben sich auch aus der Tatsache, dass die ersten, therapeutisch eingesetzten monoklonalen Antikörper tierischen Ursprungs (von Mäusen oder Ratten) waren. Sie lösten beim Menschen zum Teil heftige Immunreaktionen aus, die eine wiederholte Verabreichung unmöglich machten. Und last but not least waren die anfänglich eingesetzten Milligramm-Dosen zu gering und die Wirkdauer der Substanzen zu kurz, um eine anhaltende therapeutische Wirkung zu erzielen. Mit Antikörpern behandelte Leukämiepatienten zeigten zwar kurzfristig einen dramatischen Abfall der Tumorzellen im Blut, doch kehrte die Leukämie oft nach Stunden bis Tagen zurück.

geeignetes Zielantigen, das auf Karzinomzellen im Übermaß vorkommt und auch auf bösartigen Tumorzellen praktisch nie verloren geht. Die Wirkdauer der synthetischen Antikörper hat sich verlängert, und die Ärzte haben gelernt, dass für eine therapeutische Wirkung Antikörpermengen eher im Gramm- statt im Milligramm-Bereich nötig sind.

Als besonders viel versprechend erwies sich die Kombination einer Antikörpertherapie mit einer Chemo- oder Strahlentherapie. Auf diese Weise lässt sich die Wirkung der einzelnen Kombinationspartner erheblich verstärken, ohne die Nebenwirkungsrate insgesamt zu erhöhen. Verbunden mit modernen Technologien des „antibody engineering“ eröffnet die Zielgenauigkeit der Antikörper aber auch ganz neue Wege der Immuntherapie. Moldenhauer selbst arbeitet mit so genannten bispezifischen Antikörpern, die Killerzellen gezielt auf Tumorzellen lenken können. Bispezifische Antikörper entstehen durch die künstliche Verschmelzung von zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern. Das Resultat sind Antikörper mit zwei unterschiedlichen Antigenbindungsstellen, die sie wie Greifarme einsetzen. Mit dem einen Arm bindet ein solcher



Renaissance einer fast abgeschriebenen Therapie

„Durch neue, zukunftsweisende Entwicklungen erleben wir heute die Renaissance einer fast schon abgeschriebenen Therapie“, betont Moldenhauer. Die tierischen Bestandteile im Molekül wurden weitgehend durch Aminosäure-Sequenzen des Menschen ersetzt, so dass inzwischen Antikörper mit besserer Verträglichkeit zur Verfügung stehen. Mit dem Oberflächenprotein Ep-CAM (epithelial cell adhesion molecule) identifizierte man ein

Antikörper z.B. an eine Tumorzelle (über Ep-CAM), mit dem anderen Arm an einen zytotoxischen T-Lymphozyten, eine so genannte Killerzelle (über ein Lymphozyten-Antigen). Durch die Bindung des Antikörpers an den T-Lymphozyten wird dieser unmittelbar aktiviert und kann durch die räumliche Nähe die Tumorzelle auflösen. Das ist insofern erstaunlich, weil T-Lymphozyten normalerweise zu ihrer Aktivierung das Zusammenspiel mit weiteren Antigenen benötigen, betont Moldenhauer. „In diesem Fall jedoch reicht allein die Erkennungseigenschaft des bispezifischen Antikörpers für die Aktivierung aus. Durch die Verbindung der Tumorzelle mit dem ‚scharfgestellten‘ T-Lymphozyten wird eine sehr effektive Tumorzellerstörung bewirkt.“

Deutlicher Effekt bei Eierstockkrebs

Erste klinische Anwendungen haben inzwischen die therapeutische Wirksamkeit bispezifischer Antikörper bestätigt. Für den „proof of principle“ wählten die Wissenschaftler Tumoren mit erheblicher Flüssigkeitsbildung in Körperhöhlen. Diese Flüssigkeit enthält neben einem großen Anteil an Tumorzellen auch eine geringe Menge von Tumor-assoziierten T-Lymphozyten, was den direkten Kontakt des relativ großen Antikörpermoleküls mit beiden Zellarten erlaubt.

In einer Pilotstudie in Kooperation mit Dr. Alexander Marmé von der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg erhielten zehn Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs und Bauchwassersucht (Aszites) bispezifische Antikörper. Nach Ablassen der Flüssigkeit, die bei diesen Patientinnen ständig nachgebildet wird und zu massiven Beschwerden führt, verabreichte man den Betroffenen ein Milligramm Antikörper in die Bauchhöhle. Die Therapie wurde viermal im Abstand von einer Woche wiederholt. Alle Frauen sprachen auf die Behandlung an, bei acht kam es zu einem völligen Versiegen, bei zwei zu einer deutlichen Verringerung der Flüssigkeitsnachbildung, was erheblich zur Verbesserung der Lebensqualität beitrug. An Nebenwirkungen beobachtete man

Fieber, Schüttelfrost, Blutdruckabsenkung und leichte Hautreaktionen, die allesamt gut behandelbar waren.

Nach der Antikörpergabe kam es in der Aszitesflüssigkeit zu einem dramatischen Anstieg von Tumornekrosefaktor alpha, einem Botenstoff mit starker Tumorzell-abtötender Wirkung. Gleichzeitig nahm der Wachstumsfaktors VEGF, der mitverantwortlich ist für die Metastasierung, signifikant ab, berichtet Moldenhauer. Auch wenn eine Heilung angesichts der weit fortgeschrittenen Erkrankungen dieser Patientinnen nicht mehr zu erwarten war, sind die Ergebnisse viel versprechend: „Wir wünschen uns, dass man diese Therapie möglichst bald nach der Operation einsetzen kann und nicht erst bei Auftreten eines Aszites“, so Moldenhauer. Vielleicht, so der Immunologe, könnte man auf diese Weise im Bauchraum verbliebene Tumorzellnester frühzeitig erreichen und so einen Rückfall vermeiden.

Auf gleiche Weise wollen Moldenhauer und Marmé bispezifische Antikörper jetzt auch bei Patientinnen mit Brustkrebs und Flüssigkeitsansammlung im Brustfell erproben und dabei durch vorsichtige Dosissteigerung die optimale Behandlungsdosis ermitteln.



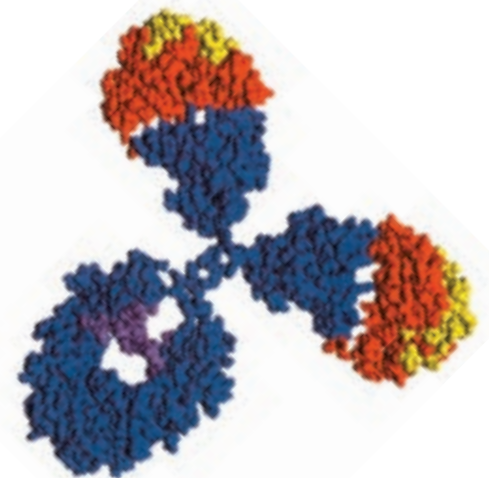
Außerdem denkt Moldenhauer darüber nach, bispezifische Antikörper nicht nur auf T-Lymphozyten zu lenken, sondern auch auf andere natürliche Killerzellen, auf Monozyten/Makrophagen, aktivierte Neutrophile oder dendritische Zellen. Diese Zellen könnten aufgrund ihrer speziellen immunologischen Eigenschaften, z.B. als Pfadfinder, Antigen-Präsentierer oder Ausbilder von Gedächtniszellen, eigenständig weitere Tumorzellen aufspüren und zerstören, was nicht nur eine lokale Therapie, sondern eventuell sogar eine Behandlung im ganzen Körper ermöglichen würde. Die Bindung des einen Antikörperarms an diese Effektorzellen erfolgt über einen Rezeptor (CD64), der gleichzeitig das Signal für die Aktivierung der jeweiligen Immunzelle gibt. Mit dem anderen Arm greift sich der Antikörper wiederum eine Tumorzelle. Ähnliche Antikörper wurden auch von anderen Arbeitsgruppen zur Therapie von soliden Tumoren wie Brust-, Prostata und Dickdarmkrebs entwickelt und befinden sich bereits in der klinischen Prüfung.

Antikörper mit tödlicher Fracht

Eine weitere neue Strategie setzt auf die Kopplung von Antikörpern mit Radioisotopen. Der Antikörper wird damit zum Transportmittel für eine tödliche Waffe, die ihr zerstörerisches Potenzial im direkten Kontakt mit der Krebszelle entfaltet. Ein solches Prinzip der „inneren Bestrahlung“ wurde bereits erfolgreich bei Patienten mit malignen Lymphomen eingesetzt: Antikörper gegen das CD20-Antigen auf B-Zell-Lymphom-Zellen, die mit den Betastrahlern Yttrium-90 oder Jod-131 beladen sind, bewirken eine effiziente Tumorzellzerstörung bei vertretbaren Nebenwirkungen. „Besonderer Vorteil dieser Therapieform ist, dass auch Antigen-negative Tumorzellvarianten durch das ‚Kreuzfeuer‘ der Strahlung erfasst werden“, erläutert Moldenhauer.

Neuerdings werden an einigen Forschungsstätten neben den Betastrahlern auch Alphastrahler wie Wismut-213 eingesetzt. Alphastrahler induzieren Chromosomenbrüche in den Krebszellen, die nicht durch Reparaturenzyme behoben werden können, und lösen den programmierten Zelltod aus. Eine weitere Optimierung der Therapie erwartet Moldenhauer von der Verwendung des CD19-Antigens als Andockstelle auf den Zielzellen, weil CD19 auf Lymphomzellen noch häufiger vorkommt als CD20. Die erste europäische Studie zur Evaluierung der Alpha-Immuntherapie bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen wird derzeit als kooperatives Projekt des Deutschen Krebsforschungszentrums mit der Universitätsklinik in Düsseldorf durchgeführt. Das Radionuklid, das aus einem Generator „gemolken“ werden kann, wird vom Institut für Transurane Elemente in Karlsruhe, einem Joint Research Centre der Europäischen Kommission, bereitgestellt. Die bisher zwölf Patientenbehandlungen zeigen, dass die Handhabung der extrem zellgiftigen Alphastrahler in entsprechend ausgerüsteten Zentren durchaus sicher durchgeführt werden kann. Ein nicht zu unterschätzendes Problem stellt allerdings die mit 46 Minuten sehr kurze Halbwertszeit des Wismut-213 dar. Deshalb fahren die Wissenschaftler ihr Programm zweigleisig: falls sich die Anwendung der Alphastrahler als zu schwierig herausstellen sollte, wollen sie den CD19-Antikörper mit einem einfacher zu handhabenden Radionuklid, nämlich Lutetium-177, beladen. Neben anderen physikalischen Vorteilen bietet dieses Isotop die Möglichkeit der Darstellung durch bildgebende Verfahren, so dass ein direktes Monitoring der therapeutischen Wirkung des Antikörperkonjugats möglich wird. Für Gerhard Moldenhauer steht außer Frage, dass antikörpergestützte Therapieverfahren in der Krebsmedizin der Zukunft eine wesentliche Rolle spielen werden, um dem Ziel der kompletten Tumorbeseitigung und Rezidivfreiheit näher zu kommen.

Julia Rautenstrauch



Biopolis

im Tigerstaat



Singapur mausert sich zum Eldorado der Biotechnologie. Mit dem neuen Forschungscampus Biopolis schuf der Stadtstaat eine einzigartige Infrastruktur für Biomedizin und -technologie. Und immer mehr renommierte Wissenschaftler aus Europa und Amerika zieht es nach Fernost.

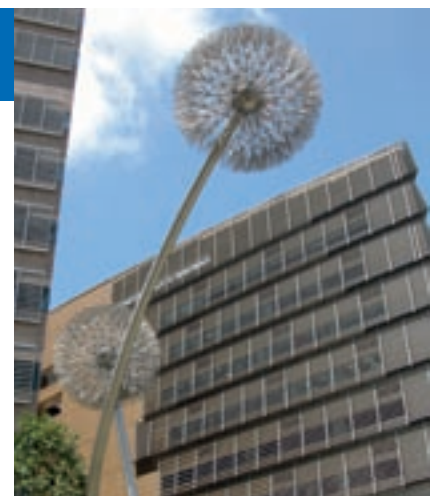
Als Professor Axel Ullrich, Direktor am Max Planck Institut für Biochemie in Martinsried, im Jahr 2001 von der Regierung in Singapur gefragt wurde, ob er nicht Lust hätte, an der Entwicklung der neuen Life-Science-Strategie des Stadtstaates mitzuwirken, war der renommierte Krebsforscher zunächst skeptisch. In nur vier Jahren, so die ehrgeizigen Pläne der Agentur für Forschung und Technologie, kurz A*STAR genannt, sollte ein neues Zentrum für Biomedizin und -technologie entstehen. „Doch ich stellte schnell fest, dass dem Plan keine langwierigen Diskussionen, sondern Taten folgten“, erklärt Ullrich. Er sagte zu und gehört seither zum handverlesenen 16-köpfigen internationalen Beratergremium von A*STAR. Diese hochkarätig besetzte Expertengruppe, der auch Nobelpreisträger Sydney Brenner angehört, hat das Konzept für den Biotech-Campus mitgestaltet. Ullrich ist inzwischen begeistert: „Das Tempo, mit dem Singapur daran ging, eine neue Forschungsinfrastruktur zu entwickeln, hat mich sehr beeindruckt“. Bereits im Oktober 2003 wurde Biopolis eingeweiht und gilt seitdem als Motor des staatlich geplanten Biotech-Booms. Umgerechnet über 500 Millionen Euro ließ sich die lokale Wirtschaftsbehörde den Bau der futuristisch anmutenden Forschungsstätte kosten. Sogar die griechischen Namen passen ins Konzept: Helios, Chromos, Nanos, Centros, Matrix, Proteus und Genome heißen die sieben imposanten Gebäude, die sich über einen Teil des knapp 200 Hektar großen Campus erstrecken. Sie beherbergen fünf staatliche Institute für Genforschung, Molekularbiologie, Bioinformatik, Bioingenieurwesen und für Biotechnologische Fertigungstechniken. Auch A*STAR hat seine Büros auf dem Campus. In zwei Gebäuden wird ausschließlich privat finanzierte Forschung betrieben. Dort unterhalten Pharmaunternehmen, aber auch Hochschulen wie die amerikanische Johns-Hopkins-Universität, das schwedische Karolinska-Institut oder das Massachusetts Institute of Technology eigene Labors. Zu den Besonderheiten von Biopolis gehört das „Shared Facility“-Konzept: Für die Forschung unentbehrliche, aber für einzelne Institute zu teure Einrichtungen und Geräte, etwa ein Elektronen-

mikroskop, ein Kernspintomograph oder eine Tumorgewebebank, gehören zur Campus-Infrastruktur, die von privaten und staatlichen Einrichtungen gemeinsam genutzt wird. Mehrere Restaurants, einladende Coffee Shops und kleine Geschäfte, eine Bibliothek, ein Fitnesscenter und ein Kindergarten vervollständigen die Biopolis-Welt. Dort sollen in den nächsten Jahren bis zu 2000 Wissenschaftler arbeiten. „Wir wollten nicht nur ein Forschungszentrum schaffen, sondern einen Platz, an dem Wissenschaftler gemeinsam leben, lernen, arbeiten und natürlich Spaß haben“, erklärt Professor Edison Lui. Der Krebsforscher, der das staatliche Genforschungsinstitut leitet, hat sich von der Aufbruchstimmung in Singapur anstecken lassen und für Biopolis seine Direktorenstelle am klinischen Forschungszentrum des amerikanischen National Cancer Institute aufgeben. Vor allem der progressive Ansatz der singapurischen Wissenschaftsbehörde, die bewusst auf die Integration von öffentlicher und privater Forschung setzt, hatte Liu überzeugt. Und dieser Ansatz ist Programm: „Es mag sein, dass andere Länder Probleme damit haben, öffentliche und private Forschung in so engen Kontakt zu bringen“, erklärt Dr. Kong Hwai-Loong, Direktor des staatlichen biomedizinischen Forschungsrates in einem Artikel des New Scientist vom September 2003, „wir sehen das aber eher als Vorteil, denn unser Ziel ist es, mit öffentlicher Forschung und Entwicklung dem privaten Bereich Impulse zu geben und unsere Wirtschaftskraft dadurch zu steigern.“

hochgesteckte Ziele: Eine wissensbasierte Volkswirtschaft soll entstehen, damit sich der Kleinstaat innerhalb der nächsten Dekade zum großen Biotech-Tiger entwickelt, der die Konkurrenz in Fernost das Fürchten lehrt. Wachsender Wohlstand und fast vier Milliarden Menschen machen Asien zu einem lukrativen Markt für neue Medikamente und Gesundheitsprodukte. Deshalb pumpt die Regierung in den nächsten Jahren weitere 500 Millionen Euro in neue Forschungsprogramme, die Ausbildung von jungen Wissenschaftlern und die Rekrutierung von Senior Scientists aus der ganzen Welt. Mit großzügigen Subventionen werden zudem multinationale Unternehmen ins Land gelockt und Start-up-Gründungen gefördert. So war die Unterstützung der singapurischen Wirtschaftsbehörde ein Grund, warum der Schweizer Pharmariese Novartis sein Non-profit-Institut zur Erforschung von Tropenkrankheiten auf den Biopolis-Campus verlegte. Wissenschaftler wiederum loben die satten Forschungsbudgets und die effiziente Kooperation zwischen Verwaltung, Labor und Klinik. Aber auch die liberalen bioethischen Gesetze machen Singapur und Biopolis für Forscher attraktiv: Der Stadtstaat gehört zu den wenigen Ländern weltweit, die therapeutisches Klonen erlauben. Wer jedoch vermutet, dass damit Klon-Dumping Tür und Tor geöffnet wird, liegt falsch. „Es gibt hier sehr klare Regeln und Richtlinien für Fragen der Bioethik ebenso wie für die Zusammenarbeit zwischen privater und öffentlicher Forschung“, betont Axel Ullrich. Er weiß wovon er spricht.

Biotech-Tiger

Noch bis Mitte der neunziger Jahre war Singapur dank niedriger Löhne und gut ausgebildeter Facharbeiter bevorzugter Produktionsstandort der Computer- und Telekommunikationsindustrie. Doch mit dem Abwandern der meisten Unternehmen in die noch günstigeren asiatischen Nachbarländer, sah sich der rohstofflose Stadtstaat gezwungen, neue High-Tech-Gebiete zu erschließen. Biotechnologie lautet seither das Mantra der singapurischen Forschungsstrategen. Und die haben



Seit Juli forscht er – zunächst für ein Jahr – selbst an einem der Biopolis-Institute. „Das Programm am staatlichen Genforschungszentrum passte ideal zu meinem eigenen Forschungsplan, und zudem herrscht hier eine phantastische Aufbruchstimmung“, begründet der Krebsforscher seinen Wechsel nach Fernost.

„Mind to Market“: Forschung marktfähig machen

Das Genforschungsinstitut ist mit seinen gut 100 Mitarbeitern das Flaggschiff von Biopolis. Obwohl personell gesehen bislang noch ein Leichtgewicht, lässt es forschungsmäßig bereits seine Muskel spielen: Stammzellbiologie, Pathogenetik, molekulare und zelluläre Pharmakologie sowie Krebsepidemiologie und Tumorgenetik zählen zu den Schwerpunkten des neuen Instituts.

„Selbstverständlich unterscheiden sich die Forschungsgebiete hier nicht von denen an anderen Zentren“, betont Ullrich, „aber Singapur und Biopolis bieten einen neuen Rahmen.“ Der Experte beschäftigt sich als wissenschaftlicher Direktor des Onkogenom-Projekts mit der Identifizierung von bislang unentdeckten Krebsgenen. Obwohl ihr Einfluss bei der Tumorentstehung bekannt ist, glaubt Ullrich, dass es wesentlich mehr davon gibt, als bisher bekannt sind. Langfristiges Ziel dieses Vorhabens ist es, das gesamte Onkogenom zu entschlüsseln und daraus neue Erkenntnisse zu gewinnen, die als Grundlage für verbesserte Krebstherapien dienen können.

Wie alle Biopolis-Institute profitiert auch das Genforschungszentrum von den kurzen Wegen im übersichtlichen, nur 646 Quadratkilometer umfassenden Inselstaat. Das ermöglicht eine enge Kooperation mit den beiden großen Kliniken außerhalb des Biopolis Campus und garantiert die schnelle Übertragung von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung. „Mind to Market“ heißt dieser Ansatz, der von Exploit Technologies, dem kommerziellen Arm der singapurischen Forschungsagentur propagiert wird. Die Technologietransfer-Abteilung hilft den Wissenschaftlern der staatlichen Institute dabei, ihre Forschungsergeb-

nisse marktfähig zu machen, managt patentrechtliche Fragen, kümmert sich um Firmkontakte und beobachtet als Biotech-Trendscout die internationale Forschungsszene.

Big Player in Fernost?

Obwohl Wissenschaftsstrategen weltweit bewundernd nach Singapur blicken und auch Axel Ullrich dem Stadtstaat das Potential zum Big Player bescheinigt, gibt es auch kritische Stimmen. Man wolle zuviel zur gleichen Zeit und es fehle deshalb an konkreten Zielen, lauten die Vorwürfe. Zudem gebe es im Vier-Millionen-Staat nicht genügend eigene Wissenschaftler, was einen ständigen Talente-Import aus Übersee notwendig mache. Singapur ist sich dieser vermeintlichen Schwächen durchaus bewusst. Konsequenterweise investiert die Regierung deshalb in den Biologieunterricht und in spezielle Werbekampagnen, um bereits Schülerinnen und Schüler für die Biowissenschaften zu begeistern. Ein mehrjähriges, üppiges Stipendienprogramm mit Arbeitsplatzgarantie sorgt zudem dafür, dass Nachwuchswissenschaftler im Land bleiben oder nach einem Auslandsaufenthalt zügig ins heimische Labor zurückkehren. Auch wenn der ambitionierte Inselstaat zurzeit sicher noch nicht mit den großen Biotech-Zentren in den USA mithalten kann, scheint dennoch ein Umbruch im Gang zu sein: Nach Auskunft des Science & Engineers Indicator, einem alle zwei Jahre erscheinenden Bericht über die Lage der US-Wissenschaft, beginnt deren Vormachtstellung langsam zu bröckeln. Erstmals ist der Anteil amerikanischer Publikationen in wissenschaftlichen Journalen weltweit um zehn Prozent zurückgegangen. Auch die Zahl der US-amerikanischen Industriepatente sank seit 1995 um gut vier Prozent. Dafür haben Europäer und vor allem Asiaten ihre Leistungen in diesen Bereichen ordentlich gesteigert. Vielleicht ist es an der Zeit, nach Fernost zu blicken.

Sabine Steimle

Tradition mit Tumorrisiko

Rote Flecken auf den Gehwegen sind in Asien keine Seltenheit. Millionen Menschen gehen dort dem alten Brauch nach, Betelnüsse zu kauen, regelmäßiges Ausspucken inbegriffen. Viele wissen nicht, dass sie sich einem erhöhten Risiko aussetzen, an Mundhöhlenkrebs zu erkranken. Die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) bemüht sich um Aufklärung.



Ein Alltagsbild in Taiwan: In Glasbuden sitzen junge Frauen an den Straßen. Manch eine steht auch in der Tür, die Füße in hochhackigen Schuhen, dazu ein Rock, der nicht kürzer sein dürfte, um noch als Rock durchzugehen. Das knappe Oberteil entblößt mehr als es verhüllt. Die Konkurrenz ist groß, wer etwas verkaufen will, muss auffallen. Ein Lastwagen hält, eine junge Frau tritt an das geöffnete Seitenfenster heran. „Sex sells“ – allerdings geht es hier nicht um Liebesdienste, sondern um Betelnüsse.

Was die „Betelnuss-Schönheiten“ anbieten, ist ein Genussmittel mit Tradition und erfreut sich in Indien, Süd-Ost-Asien, auf den Ost-Indischen Inseln und den Philippinen großer Beliebtheit. Der Hauptbestandteil, die Betelnuss, ist ein Samen, der von der Palme *Areca catechu* stammt. Bei der herkömmlichen Zubereitung, dem „betel quid“, werden kleine Stücke des

etwa Walnuss-großen *Areca*-Samens in ein Blatt des Betelpfeffers eingeschlagen. Diese Kletterpflanze ist mit dem schwarzen Pfeffer verwandt und dient auch als Gewürz. Die Betelkauer bestreichen das herzförmige Blatt zuvor mit einer Kalkpaste; sie ermöglicht es den Inhaltsstoffen, die der Betelnuss ihre besondere Wirkung verleihen, in den Speichel und von dort aus in den Blutstrom überzugehen. Um den Geschmack zu verbessern, lutschen viele Nelken, Zimt, Kardamom und andere Gewürze mit.

Weltweit konsumieren 600 Millionen Menschen Betelnüsse. Doch dieser Genuss kann Krebs verursachen. Nicht nur Tabak, der je nach Belieben dem Ganzen hinzugefügt werden kann, ist Krebs erregend. Fast alle Zutaten des betel quids enthalten Stoffe, die sofort oder erst nach Umwandlung durch den Stoffwechsel mit dem Erbgut der Zellen reagieren und so Krebs auslö-

sen können. Dass die Konsumenten betel quid für lange Zeit im Mund behalten, manchmal sogar über Nacht, begünstigt orale Krebsarten, bösartige Gewebewucherungen in Lippe, Mundschleimhaut oder Zunge. Auch Speiseröhrenkrebs ist möglich. Die Heilungschancen sind wie bei allen Krebsarten, bei denen die obersten Hautschichten betroffen sind, gering; die Tumorzellen vermehren sich besonders aggressiv. Eine operative Behandlung, je nach Krebsart mit Chemo- und Strahlentherapie gepaart, führt im Gesichtsbereich fast immer zur Entstellung. 60 bis 70 Prozent der Patienten überleben keine fünf Jahre, nachdem die Krankheit bei ihnen diagnostiziert wurde.

„In Südostasien, Taiwan und Papua Neu-Guinea sind Rauchen, Alkoholkonsum und das Kauen von betel quid mit oder ohne Tabak die Hauptursachen für oralen Krebs“, so Dr. Urmila Nair vom Deutschen Krebsforschungszentrum. Sie begann schon in Indien am Krebsforschungsinstitut in Bombay mit der Arbeit, die Beteiligung von betel quid, Tabak und Areca-Nuss an der Entstehung von Mundhöhlenkrebs wissenschaftlich zu untermauern. Zusammen mit ihrem Mann Dr. Jagadeesan Nair beschäftigt sie sich nun in der Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren mit dem Betelkonsum. Weltweit treten jedes Jahr schätzungsweise 390 000 neue Fälle von Mundhöhlen- und Speiseröhrenkrebs auf, fast 60 Prozent davon in Süd- und Südostasien; allein in Indien erkranken jährlich 75 000 bis 80 000 Menschen an oralem Krebs. Der Anteil derer, die daran sterben, ist bei starken Betelkonsumenten größer als bei Patienten, die enthaltsam leben.

Fertigprodukte machen Betel-Konsum für Jugendliche attraktiv

Obwohl die Menschen Betelnüsse seit Jahrhunderten kauen und den Wissenschaftlern die Krebs erregende Wirkung dieses Genussmittels schon lange bekannt ist, brachte die Einführung kommerzieller, haltbar verpackter Betelprodukte neue Brisanz in das Thema. Wer seinen Betelmix nach traditionellem Rezept selbst herstellt, hält seinen Konsum automatisch in

Grenzen, wie Urmila Nair weiß. „Betelblätter sind leicht verderblich. Die Zubereitung von betel quid ist schwierig und zeitraubend, da man die einzelnen Zutaten in verschiedenen Geschäften kaufen muss“, so die Wissenschaftlerin. Doch das hat sich geändert. „Seit etwa 30 Jahren gibt es industriell hergestellte Betelprodukte in Supermärkten zu kaufen.“ Alle Zutaten sind hier schon fertig zusammengestellt, abgepackt und können unmittelbar aus der Packung heraus gekaut werden. In Indien sind die industriellen Betelnussprodukte dabei, das herkömmliche betel quid allmählich zu verdrängen,

gemäß dem Trend zu einem schnellen Lebensstil. Aber in dem Maß, wie der Konsum der abgepackten Betelprodukte gewachsen ist, ist auch die Häufigkeit von oralem Krebs, besonders bei Jüngeren, angestiegen.

Zwei Fertigprodukte sind besonders beliebt: „guthka“, ein aromatisierter, gesüßter Mix aus Areca-Samen, aus Extrakten des Kernholzes der *Acacia catechu*-Pflanze, gelöschtem Kalk und Tabak, und „pan masala“, bei dem der Tabak fehlt. Die industriellen Produkte enthalten dieselben Krebs erregenden Zutaten wie das traditionelle betel quid. Eine aggressive Vermarktung von



Bezeichnungen wie „Mund-Erfrischer“ oder „rauch-freier Tabak“ gaukelt dem Verbraucher sicheren Genuss vor. Das Gegenteil ist der Fall: Das frische Betelblatt, das den kommerziellen Produkten fehlt, enthält verschiedene Stoffe, die den Krebs erregenden Effekt der anderen Betelnuss-Bestandteile abpuffern können. Einen zusätzlichen, durchschlagenden Einfall hatte 1985 Kothari, der erste Hersteller kommerzieller Betelnuss-Produkte: „Damals boten wir große Dosen mit pan masala an, die der einfache Mann nicht bezahlen konnte. Führungskräfte, Büroangestellte und Studenten scheuten sich, die auffälligen Dosen mit sich herum zu tragen. Also eroberten wir den Markt mit Vier-Gramm-Päckchen“, brüstet sich der Hersteller auf seiner Website. Diese Päckchen sind so billig, dass sie sich jeder leisten kann. Die Verpackungen sind genau auf die jeweilige Zielgruppe abgestimmt.

Farbenfrohe Schachteln richten sich bewusst an Kinder als Konsumenten. Dies ist besonders kritisch; 11 und 12 Jahre alte Kinder entwickeln schon nach zwei Jahren Betelkauen Krebsvorstufen, wie Nachforschungen des Fernsehsenders BBC ergaben. Betelkauende Kinder sind keine Seltenheit. „14 bis 15 Prozent der 11 bis 15 Jahre alten Kinder in verschiedenen indischen Ländern kauen entweder pan masala oder guthka“, bestätigt Dr. Nair. Auch die WHO weist darauf hin, dass das Durchschnittsalter, mit dem Kinder zum ersten Mal Betelprodukte probieren, zwischen 7 und 10 Jahren liegt. Der Einstieg erfolgt meist über gesüßte Betelprodukte, später bevorzugen die meisten Jugendlichen Tabakvarianten. Auf diese Weise wächst eine Generation heran, die schon früh den Genuss kommerzieller Betelprodukte zu ihrer Gewohnheit macht. Mittlerweile ist ein riesiger Markt entstanden. Nicht grundlos trägt der Betelnussbaum auch die Bezeichnung „grünes Gold“. Allein in Taiwan pflanzen Bauern auf einer Fläche von 57 000 Hektar die Betelnusspflanze an, sie bringt jährlich rund 380 Millionen Euro ein.

dazu genutzt, diverse Schmerzarten zu lindern; in der ayurvedischen Medizin werden sie sogar als Aphrodisiakum eingesetzt.

Doch das regelmäßige Kauen von Betelnüssen führt zu Gewöhnung und Abhängigkeit samt Entzugerscheinungen. Wer Betelnüsse genießt, erhöht zudem sein Risiko an „oraler submuköser Fibrose“ (OSMF), einer Krebsvorstufe, zu erkranken. Dabei verhärtet sich die Schleimhaut der Mundhöhle zunehmend. Auch wenn sich OSMF nicht zu Krebs weiterentwickelt, ist sie äußerst unangenehm: Patienten, die daran erkrankt sind, fällt es immer schwerer, ihren Mund zu öffnen, bis sie schließlich ihr Essen nicht einmal mehr durch einen Strohhalm zu sich nehmen können.

Das Kauen von Betelnüssen ist jedoch tief in der Kultur Asiens verankert. In Indien zum Beispiel heißt das Betelblatt „pan“ und wurde im Mittelalter als Zeichen der Gastfreundlichkeit, Freundschaft und Liebe verteilt. Hinterlistig bedienten sich Verbrecher während der britischen Kolonialherrschaft des weit verbreiteten Brauches: Sie überreichten mit Zyankali gefüllte

Betel-Quid wirkt auf Nervensystem und dämpft den Hunger

Der Reiz des Betelnusskonsums erschließt sich dem Europäer nicht auf den ersten Blick: Die exotische Kaugummivariante färbt Mund und Zähne rot und regt den Speichelfluss so stark an, dass er regelmäßig ausgespuckt werden muss – geschluckt werden darf er nicht. Der Mund scheint dadurch gereinigt, der Atem erfrischt. Die Ursache dafür haben Wissenschaftler herausgefunden: Der Areca-Samen enthält Arecolin, das das parasymphatische Nervensystem beeinflusst. Das Pflanzenalkaloid erhöht auch Herzschlag und Durchblutung, so dass sich im Körper ein Gefühl der Wärme ausbreitet. Darüber hinaus dämpft der Areca-Samen den Hunger und wirkt gegen parasitäre Würmer. Das Betelblatt enthält einen aromatischen Stoff, das Betelphenol, das der Betelnuss ein rauchiges Aroma verleiht und vermutlich auch stimulierende Eigenschaften besitzt. In den verschiedenen Ländern Asiens werden Betelblätter



Betelblätter, um ihre Opfer umzubringen. Zudem sollen Hexen die Blätter früher benutzt haben, um Männer zu versklaven. Harmloser hielten es die Ehefrauen, die sich durch das Betelgrün die Treue ihrer Ehemännern sichern wollten.

Emigranten exportieren Betel-Tradition weltweit

Auch außerhalb Asiens haben asiatische Emigranten einen großen Exportmarkt entstehen lassen. Dort ist es kein Problem, an die abgepackten betel quid-Versionen heranzukommen; auch über das Internet kann man die Produkte erstehen. Importland Nummer eins ist Großbritannien. Die Menge der importierten Betelprodukte hat sich dort seit den frühen 80er Jahren verdoppelt. Beinahe 2000 neue Fälle an Mundhöhlenkrebs pro Jahr gibt es in Großbritannien; besonders häufig sind davon die asiatischen Einwanderergruppen betroffen.

Inzwischen sind Bestrebungen im Gang, um die Menschen durch Gesetze vor gesundheitlichen Schäden zu schützen. Im September 2003 hat Indien die „Framework Convention on Tobacco Control“ (FCTC) der WHO unterzeichnet; sie verbietet zum Beispiel die

Werbung für Tabakprodukte und ihren Verkauf an Kinder unter 18 Jahren. Davon sind Kautabak und die kommerziellen Betelprodukte allerdings ausgenommen. Einige Staaten Indiens gehen weiter und untersagen Herstellung und Verbrauch von gutkha und pan masala. In Goa wurden die Steuern auf gutkha erhöht. Damit sollen gerade jüngere Konsumenten davon abgehalten werden, die kommerzielle Tabak-Variante zu kaufen. Die Maßnahme ist allerdings umstritten: Zigaretten sind auf Grund der Betel-Steuer billiger als gutkha.

Krebsforscher wie Dr. Nair sind trotz allem zufrieden: „Wir fordern schon lange, durch solche vorbeugenden Maßnahmen die Zahl der Mundhöhlenkrebserkrankungen zu reduzieren.“ Für die übrigen asiatischen Staaten verlangen Onkologen ähnliche Verordnungen. Diese werden aber nicht nur bei den Betelnussbauern auf Widerwillen stoßen, denen dadurch viel Geld verloren geht. Die WHO schlägt als Kompromiss vor, einen Ersatz für die krebserregenden betel quid-Bestandteile zu finden, der den Einsatz in kulturellen Riten weiter ermöglicht, aber weniger schädlich ist als Areca-Nuss und Tabak. Zusätzlich, so die WHO, müssten Aufklärungsprogramme für die asiatische Bevölkerung verstärkt werden.

Dorothee Nickles



Völlig losgelöst

„Die Erdanziehungskraft ist überwunden, alles läuft perfekt schon seit Stunden, wissenschaftliche Experimente, doch was nützen die am Ende, denkt sich Major Tom.“ Das Besondere der in Peter Schillings Neue Deutsche Welle-Song „Major Tom“ genannten Experimente liegt in den Bedingungen, die in einer Höhe von rund 500 Kilometern herrschen. Dort, wo die russische Raumstation MIR und die Internationale Raumstation ISS im Orbit kreisen, gelten die Gesetze der Schwerkraft nicht, so dass Astronauten biologische Versuche in Schwerelosigkeit durchführen können.

In ersten Experimenten an Bord der MIR Ende der achtziger Jahre befassten sich die Kosmonauten mit astrophysikalischer Erforschung des Weltraums. Es folgten biologische Versuche, die sich vorrangig damit beschäftigten, wie sich die Schwerelosigkeit auf Menschen auswirkt. Die Schwerelosigkeit hat dabei nicht nur Auswirkungen auf den gesamten Menschen, sondern auch auf einzelne Zellen. Diese bilden im Körper dreidimensionale Strukturen wie zum Beispiel Organe. Für viele Experimente im Labor und auch in der Krebsforschung werden Zellkulturen eingesetzt, die in Petrischalen gewachsen sind und aufgrund der Schwerkraft eine zweidimensionale, pfannkuchenartige Struktur aufweisen. Diese verhalten sich anders als im Organismus, weshalb man die Ergebnisse aus der Zellkultur nicht eins zu eins auf den Menschen übertragen kann. Bei einer Zellkultur in Schwerelosigkeit erhalten Wissenschaftler dagegen dreidimensionale Zellhaufen, die in ihrer Form und ihrem Verhalten dem natürlichen Vorbild im Körper nahe kommen. Dies ermöglicht den Forschern eine bessere Vorstellung von den Prozessen, die bei Tumorentwicklung und -bekämpfung eine Rolle spielen. Es wäre jedoch sehr kostspielig, wenn Forscher ihre Zellkulturen immer in den Weltraum fliegen müssten. Aus diesem Grund erfand die amerikanische Weltraumbehörde NASA in den 80ern einen Bioreaktor, den „rotating wall vessel“ (RWV), um das Wachstum von Zellen in simulierter Schwerelosigkeit auf der Erde zu untersuchen.

Der RWV ist ein zylinderförmiger Behälter, der mit Nährlösung gefüllt ist und sich langsam um die eigene Achse dreht. Durch die ständige Bewegung wird ein Absinken der Zellen verhindert, und es kommt zu einem dreidimensionalen Wachstum der Zellen.

Wissenschaftler zeigten unter anderem, dass flach wachsende Krebszellkulturen durch Chemotherapie zerstört werden können, während dreidimensionale Zellhaufen gleichen Ursprungs gegenüber toxischen Bedingungen teilweise resistent sind. Die überlebenden Zellen wachsen weiter und zeigen dieselben Eigenschaften wie Tumoren von Patienten, bei denen eine Chemotherapie fehlgeschlagen ist.

Der RWV kann aber nicht alle Experimente im All ersetzen. Da für die simulierte Schwerelosigkeit eine gewisse Umdrehungsgeschwindigkeit des Reaktors notwendig ist, kommt es zu Scherkräften, die zu Verletzungen der Zellhaufen führen; bei einer reduzierten Geschwindigkeit kommt es ab einer bestimmten

Größe des Zellklumpens (etwa ein Zentimeter) doch zum Absinken. In der echten Schwerelosigkeit im Weltraum können die Zellhaufen trotz geringerer Umdrehungszahlen größer werden. In längeren Weltallstudien können Wissenschaftler so das Wachstum und die Differenzierung von Krebszellen untersuchen. Des Weiteren können die Forscher Medikamente an einem Zellmodell testen, das in seinem Verhalten dem im menschlichen Körper nahe kommt.

Schwerkraft erleichtert auch Erforschung von Proteinstrukturen

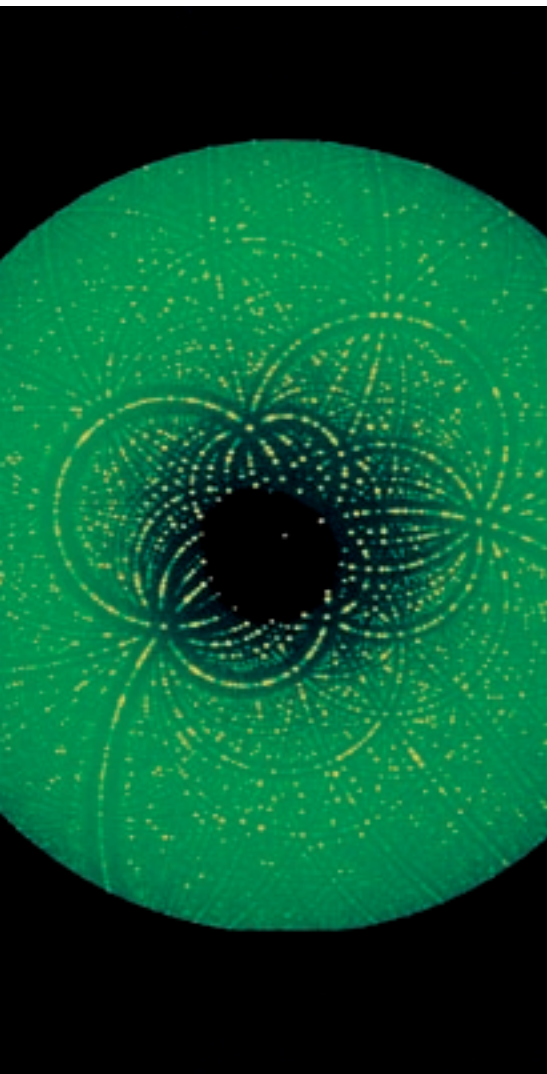
Die Schwerelosigkeit liefert Wissenschaftlern nicht nur Informationen über das Verhalten von Krebszellen, sondern hilft auch bei der Erforschung von Molekülen im Zellinneren. Die Zelle benötigt für alle Funktionen Proteine; jedes Protein ist in seiner Form einzigartig. Durch seinen dreidimensionalen Aufbau bildet es aktive Seiten, so dass es an andere Moleküle binden, mit ihnen interagieren und so seine spezifische Funktion ausüben kann.

Um den Aufbau von Proteinen zu ermitteln, benötigen die Forscher die Eiweißmoleküle als Kristalle, die sie aus einer Proteinlösung ausfällen.

Ähnlich wie bei der Zellkultur sinken die Proteinkristalle aufgrund der Schwerkraft auf den Boden des Kulturgefäßes. Die Kristalle bleiben hier aneinander kleben, wodurch ihre interne Struktur teilweise zerstört wird. In der Raumstation schweben die Proteinkristalle schwerelos in ihrer Lösung; sie werden dadurch größer als auf der Erde – Insulin-Kristalle z.B. 34-mal – und haben einen höheren internen Ordnungsgrad. Um die Struktur anschließend zu entschlüsseln, werden die Kristalle mit Röntgenstrahlen beschossen, die von den Atomen in einem Proteinkristall unterschiedlich abgelenkt werden. Dadurch entsteht ein für jedes Protein einzigartiges Beugungsbild, das im Computer in eine dreidimensionale Proteinstruktur umgesetzt wird. Dank der großen Rechnerleistungen ist die Rekonstruktion der Proteinstrukturen heute einfacher. Forscher nutzen dieses Modell um zu verstehen, wie Proteine im Körper arbeiten und wie Medikamente mit ihnen interagieren.

Neben diesen Einsatzgebieten in der Grundlagenforschung kann die künstliche Schwerelosigkeit des RWV auch Krebspatientinnen nützen: Frauen, die sich einer Chemotherapie oder Bestrahlung unterziehen, müssen oft negative Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit in Kauf nehmen, da Eizellen zerstört und der Hormonhaushalt beeinträchtigt werden können. Zwar können Eierstöcke vor der Behandlung entfernt und eingefroren werden, doch gibt es derzeit keine sichere Technik, die nach dem Auftauen des Gewebes befruchtungsfähige Eier liefert. In einer Anfang 2004 in der Zeitschrift *Tissue Engineering* veröffentlichten Studie untersuchten Wissenschaftler um Neshat Rowghani in den Vereinigten Staaten verschiedene Methoden, wie Follikel (die Eizelle enthaltende Bindegewebskapsel) von Mäusen und Ratten unbeschadet aufbewahrt werden können; unter anderem testeten sie den NASA-Bioreaktor. Außerdem wurden die empfindlichen Follikel in Hydrogelen eingekapselt, um sie so gegen Infektionen und mechanischen Stress zu schützen. In den verschiedenen Testreihen zeigte sich, dass sich die Follikel am besten entwickelten, die eingekapselt im Reaktor kultiviert wurden. Allerdings ist noch weitere Forschung nötig, um die optimalen Kulturbedingungen zu bestimmen. Es wird also noch eine Weile dauern, bis diese Technik auch bei menschlichen Follikeln eingesetzt werden kann; doch ein Anfang ist gemacht.

Christine Jung



Schmerz essen Seele auf

Viele Krebspatienten leiden während oder nach einer Therapie unter Schmerzen, die das Leben zur Qual machen können. Im Bewusstsein von Patienten und Ärzten kommt das Thema allerdings nur langsam an. Dies will der Informationsdienst Krebschmerz (KSID) im Deutschen Krebsforschungszentrum ändern.



„Indianer kennen keinen Schmerz“ lautet der Spruch, mit dem Kinder manchmal getröstet werden. Doch dieser Spruch ist falsch – natürlich leiden auch Indianer unter Schmerzen. Gemeint ist eigentlich: „Stell dich nicht so an, den Schmerz musst du aushalten.“ Dies mag vielleicht für die Beule am Kopf nach dem Sturz vom Fahrrad stimmen. Doch dauern Schmerzen länger an, kann das Schmerzgedächtnis des Körpers dafür sorgen, dass sie nicht in Vergessenheit geraten und zu einer dauerhaften Belastung werden. Manche Krebspatienten wissen, wovon hier die Rede ist: Ob durch den Tumor selbst oder die Therapie ausgelöst können chronische Schmerzen jegliche Freude am Leben nehmen.

Die Schmerztherapie ist allerdings noch ein kleines Licht in der modernen Medizin. Das mag daran liegen, dass man in der Vergangenheit zu wenig über den Schmerz und seine Entstehung wusste. „Schmerz ist erst in den letzten 20 Jahren Thema von Forschungen an den Universitäten geworden“, berichtet Dr. Johannes Beck, Facharzt für Anästhesie und Schmerztherapeut in Heidelberg. Inzwischen gebe es viele verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, etwa eine Vielzahl neuer Medikamente, die nur noch nicht ausreichend eingesetzt würden. „Es dauert natürlich eine Zeit, bis das neue Wissen über die Arztpraxen zum Patienten gelangt“, so Beck weiter.

Doch gerade bei der Verständigung zwischen Ärzten und Patienten über das Thema Schmerz hapert es, berichtet Dr. Andrea Busche-Bässler vom In-

formationsdienst Krebschmerz (KSID) im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg: „Viele Patienten haben Hemmungen, mit ihrem Arzt über ihre Schmerzen zu sprechen.“ KSID soll hier Abhilfe schaffen. „Wir wollen Vermittler zwischen Patienten und Ärzten sein, der die Patienten mit neutralen Informationen, die auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft basieren, versorgt und für das Gespräch mit ihrem Arzt stärkt“, erklärt Busche-Bässler. Entstanden ist der Informationsdienst 2000 als ein Modul des Krebsinformationsdienstes (KID). Wie bei KID können sich Patienten oder Angehörige kostenlos per Telefon oder per E-Mail mit ihren Fragen zu Schmerzen bei Krebs an KSID wenden.

Häufig stellen die fünf Ärztinnen, die bei KSID abwechselnd am Telefon sitzen, fest, dass für das Gespräch mit dem Arzt über die Schmerzen im Praxis- und Klinikalltag meist keine Zeit bleibt. KSID will den Patienten in dieser Situation eine Hilfestellung bieten, „wobei wir natürlich nicht das Arztgespräch ersetzen“, betont Busche-Bässler. Die Spanne der Anfragen reicht vom Wunsch nach Broschüren oder Adressen über Informationen zu Medikamenten bis zur Schilderung des konkreten Schmerzempfindens.

Empfohlene Schmerztherapie nach WHO-Stufenplan

Häufig drehen sich Fragen um ein Schema der Weltgesundheitsorganisation (WHO), das die Schmerzmedikamente in drei Stufen einteilt: Die erste Stufe sind einfache Schmerzmittel wie Paracetamol. In der zweiten Stufe werden schwach wirksame, betäubungsmittelartige Medikamente, so genannte Opioide (der Begriff leitet sich ab von „Opium“), eingesetzt. In der dritten Stufe kommen stark wirksame Opioide zum Einsatz. In der Praxis sollte eine Schmerztherapie mit der Stufe eins beginnen. Reicht das nicht aus, kann die Behandlung mit einem Medikament aus Stufe zwei oder drei kombiniert werden.

Oft kommt es auch vor, dass die Anrufer schon eine Schmerztherapie erhalten, die aber nicht ausreichend wirkt. Dies deuten einige Patienten als ein Fortschreiten der Erkrankung



– was aber nicht unbedingt der Fall sein muss. So kann auch eine Chemo- oder Strahlentherapie noch lange nach deren Abschluss durch eine Schädigung der Nerven für Schmerzen sorgen. „Die meisten Patienten, die bei KSID Hilfe suchen, befinden sich in der palliativen Phase“, so Busche-Bässler. Damit ist gemeint: Wenn eine Heilung der Krebserkrankung nicht möglich ist, ist das Hauptziel der Therapie, die Schmerzen zu lindern oder zu beseitigen, um die Lebensqualität des Patienten so hoch wie möglich zu halten.

Besonders für diese Krebspatienten haben Opioide ihren festen Platz in der Therapie – was aber viele Patienten zusätzlich verunsichert. In den Köpfen hat sich bei dem Wort Opium das negative Bild der Drogenabhängigen, die sich das künstlich hergestellte Opioid Heroin spritzen, festgesetzt: Ich soll

das schlucken, woran sich Junkies berauschen? Dabei besteht bei einer Schmerztherapie mit Opioiden keine Abhängigkeitsgefahr. Bei unregelmäßiger Einnahme kann es zwar zu einem Verlangen nach Schmerzmitteln kommen, was aber nichts mit der Sucht nach dem rauschhaften Erleben eines Drogenabhängigen zu tun hat. Ein Fall für den KSID, diese Vorurteile gegen eine höchst wirkungsvolle Schmerztherapie aus dem Weg zu räumen.

Nutzen von Cannabis in der Schmerztherapie ist umstritten

Verunsicherung macht sich bei Patienten ebenso breit, wenn das Wort Cannabis fällt. Nach Angaben von Beck wird Cannabis schon lang zur Therapie bei Krebs verwendet. Es wirkt zwar nicht so stark schmerzstillend wie die Opioide, hat aber zusätzlich eine Reihe anderer Effekte, die es in der Therapie bei Krebschmerzen zu einem nützlichen Gehilfen macht: Es stärkt den Appetit, mindert Übelkeit und wirkt dadurch der gefürchteten Tumorschwäche entgegen. „In gewissen Situationen können Krebspatienten durchaus von einer Cannabis-Therapie profitieren“, so Beck. Von seinen 300 Kassenpatienten im Quartal behandelt er etwa zehn bis 20 Patienten mit Cannabis. Ein Versuch mit dem Medikament sei zum Beispiel dann geeignet, wenn die Nebenwirkungen anderer Medikamente zu stark sind. „Cannabis gibt einer Therapie sozusagen den Feinschliff und ermöglicht es, die Symptome noch besser zu kontrollieren“. Es könne mit Medikamenten aus jeder WHO-Stufe kombiniert werden.

Doch die Sache hat einen Pferdefuß: der Preis. Es gibt zwar ein Medikament (Marinol®) mit dem wirksamen Bestandteil von Cannabis, dem Dronabinol. Dies ist allerdings in Deutschland nicht zugelassen und muss für viel Geld – bei einer normalen Anfangsdosis von fünf Milligramm pro Tag kommen im Monat etwa 700 Euro zusammen – aus den USA importiert werden. In Deutschland gibt es zwei Firmen, die Dronabinol herstellen und für ein Viertel dieses Preises an die Apotheken liefern, die daraus Kapseln oder Tropfen fertigen – die ebenfalls noch sehr teuer und keine offiziell zugelassenen Medikamente sind. Das bedeutet konkret: Ärzte dürfen Cannabis nur im Rahmen eines so genannten individuellen Heilversuchs verordnen, was wiederum die Folge hat, dass die Krankenkassen

die Kosten nicht übernehmen müssen. Da das Medikament so teuer ist, fehlen auch die Anreize, nötige Studien durchzuführen, um die Wirksamkeit von Cannabis wissenschaftlich zu beweisen und somit die Voraussetzung für eine Zulassung zu schaffen.

Und so hat Cannabis sich bisher nicht in der Schmerztherapie etablieren können, was auch Busche-Bässler bestätigen kann: „Nur selten stellt ein Anrufer bei KSID konkrete Fragen zu Cannabis“. In den Medien ist die Hanfpflanze jedoch immer mal wieder präsent: Erst im September 2004 machte eine Krebspatientin Schlagzeilen, die das Medikament nicht von ihrer Kasse bezahlt bekam. Kurzerhand legte sie stattdessen ihre eigene Plantage auf dem Balkon an – illegal, wie ein Gericht jetzt entschieden hat.

Es bedarf also noch viel Forschung und Aufklärung, um den heimlichen Hanfanbau in den eigenen vier Wänden für Schmerzpatienten, denen Cannabis hilft, überflüssig zu machen. Schmerzen muss bis dahin trotzdem keiner erdulden, da es mit der richtigen Beratung und Behandlung meist gelingt, den Schmerz in den Griff zu bekommen. Das zeigen auch die Erfahrungen der KSID-Mitarbeiterinnen, die 320 Patienten etwa vier Wochen nach einem ersten Gespräch erneut anriefen und sich nach den Schmerzen erkundigten: Betrug die durchschnittliche Schmerzstärke beim ersten Anruf noch 6,9 auf einer Skala von 1 bis 10, war dieser Wert bei der zweiten Befragung durch eine Verbesserung der Therapie auf 4,2 gesunken.

Swanett Koops

Informationsdienst Krebschmerz
KSID im Deutschen Krebsforschungszentrum: Telefon 06221 / 42 2000, Montag bis Freitag von 12:00 bis 16:00 Uhr, oder per E-Mail unter krebsschmerz@dkfz.de. Weitere Informationen im Internet unter www.ksid.de



Rätsel Krebsstammzellen

Stamm- und Krebszellen ähneln sich in einigen Eigenschaften. Wissenschaftler vermuten, dass in manchen Tumoren stammzellartige Zellen das Krebswachstum beeinflussen. Wie und ob sich diese Ähnlichkeiten in der Onkologie nutzen lassen, wollen Forscher des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) zukünftig in einem Forschungsschwerpunkt „Krebsstammzellen“ untersuchen.



Wer in den vergangenen Jahren im Deutschen Krebsforschungszentrum nach Stammzellen fragte, musste damit rechnen, an andere Einrichtungen verwiesen zu werden. Es war, als hätte er sich in der Tür geirrt. Kein Wunder – scheint doch die Arbeit mit den so genannten pluripotenten Vorläuferzellen, aus denen sich unsere vielfältigen Organe entwickeln und erneuern, ein völlig anderer Wissenschaftszweig zu sein als die Erforschung von Krebsleiden. Fast könnte man glauben, die Ziele der beiden stünden im direkten Widerspruch zueinander. So gilt es in den Laboren der einen Seite etwa, Zellen zu vermehren, um neue Organe entstehen zu lassen oder Schäden auszubessern. Im Gegensatz dazu sind Krebsforscher darum bemüht, Mittel und Wege zu finden, um das Wachstum entarteter Gewebe zu unterbinden.

Seit kurzem hat sich der Wind gedreht. Gemeinsam mit Otmar Wiestler, dem neuen Wissenschaftlichen Vorstand, hat auch die Stammzellforschung im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg Einzug gehalten. Ein neuer Begriff ist in aller Munde: Krebsstammzellen. „Hinter dieser Bezeichnung steckt die Beobachtung, dass Zellen aus Tumoren sehr viel mit den Gewebevorläufern gemeinsam haben“, erklärt Wiestler. So sind Stamm- genau wie manche Krebszellen in der Lage, innerhalb eines Organs oder im gesamten Körper zu wandern und sich an einem neuen Platz anzusiedeln. Auch können beide jahrelang ruhig und unbemerkt an Ort und Stelle verharren und beginnen dann plötzlich, sich zu vermehren. Solches passiert etwa bei Menschen, die – nach einem vermeintlichen Sieg über ihren Krebs – plötzlich an einer Metastase erkranken.

Derlei Gemeinsamkeiten gibt es viele und noch sind längst nicht alle bekannt. Eine springt regelrecht ins Auge. Schaut man durch die Vergrößerungslinse eines Mikroskops, unter dem sich Krebsgewebe befindet, eröffnet sich dem Betrachter ein buntes Durcheinander. Statt aus einem mehr oder weniger gleichförmigen Gewebe, bestehen Tumoren nämlich aus vielen Zellen unterschiedlicher Form und Größe. Dies ist eigentlich paradox, da sie alle Abkömmlinge einer einzigen entarteten Ursprungszelle sind und sich daher untereinander wie eineiige Zwillinge gleichen sollten.

„Wenn wir etwa einen Hirntumor mikroskopisch untersuchen, so sehen wir Zellen, deren Form an das Stützgewebe des Nervensystems, so genannte Gliazellen, erinnert, aber auch solche, die einfach nur unförmig und riesig sind“, beschreibt Wiestler das Chaos. Wieder andere sind klein und kugelig – als hätten sie sich noch nicht entschieden, was aus ihnen werden soll. Und eben diese unentschlossenen Kandidaten sind es, zu denen der Name Krebsstammzelle passt. Sie sehen nämlich nicht nur aus wie die Gewebevorfürer, sondern besitzen auch deren Eigenschaft, sich zu verschiedenen Zelltypen entwickeln zu können. Nichts anderes bedeutet das Wort pluripotent, mit dem Stammzellen in der Fachliteratur beschrieben werden: zu vielem befähigt. Doch Krebsstammzellen sehen ihren gewebebildenden Kollegen nicht nur ähnlich, sie tragen auch dasselbe Erkennungsmerkmal auf ihrer Oberfläche – eine Struktur namens CD133.

Dieses Molekül kannten Forscher bislang von Stamm- und Vorläuferzellen, die noch keinen speziellen Reifungsweg eingeschlagen haben. Nun taucht er plötzlich auch in Tumoren auf. Vieles deutet darauf hin, dass das entartete Gewebe in Krebsherden sich von diesen CD133-Trägern ableitet und in den unscheinbaren kleinen Zellen die Wurzel allen Übels liegt.

Kanadische Wissenschaftler aus Toronto haben aus menschlichen Gehirntumoren gezielt jene Zellen isoliert, die das Merkmal CD133 trugen. Spritzten sie diese anschließend in das Gehirn von Mäusen, entwickelten die Tiere binnen kürzester Zeit ebenfalls Geschwülste in ihrem Denkororgan. Nager, denen die Kanadier Krebszellen ohne das verdächtige CD133-Molekül übertrugen, blieben gesund. Die bösartigen Veränderungen der Mäuse müssen sich aus den injizierten stammzellartigen Kandidaten entwickelt haben. Die logische Schlussfolgerung: Auch menschliche Gehirntumoren können auf diese Weise entstehen.

Ähnliches ist für Leukämien und andere Krebsarten des blutbildenden Systems schon länger bekannt. Hier sind die bösartig veränderten Blutkörper-



chen direkte Nachkommen von Knochenmarksstammzellen, deren Reifungsprozess unterbrochen wurde. Statt sich zu einsatzfähigen Zellen zu entwickeln, verharren sie in einer Zwischenstufe und beginnen, sich unkontrolliert zu vermehren. So wird das Blutssystem schnell von einer Unmenge nutzloser „Zellteenager“ überschwemmt und gerät aus dem Gleichgewicht. „Bei Leukämien ist der Zusammenhang zwischen Stamm- und Krebszellen so offensichtlich, dass es überrascht, dass nicht schon viel eher untersucht wurde, ob das nicht auch bei anderen Tumorleiden der Fall sein kann“, wundert sich Wiestler. Denn nicht nur im Knochenmark, dem Ort der Blutbildung, lauern Stammzellen. Vielmehr besitzen fast alle Gewebe unseres Körpers solche Reservoirs, mit deren Hilfe sie etwa abgestorbene Zellen ersetzen und Schäden ausbessern können.

Der DKFZ-Forschungschef hat bereits mit der Arbeit begonnen. Gemeinsam mit seinem Kollegen Torsten Pietsch und dessen Team vom Institut für Neuropathologie in Bonn hat er das Medulloblastom unter die Lupe genommen, einen Hirntumor bei Kindern. Dabei stellte sich heraus, dass die entarteten Gewebe in den Köpfen der kleinen Patienten allesamt aus Stammzellen entstanden waren. Den Forschern gelang es sogar, verschiedene Unterarten des Medulloblastoms bestimmten Stammzellgruppen zuzuordnen. Damit lieferten sie einen klaren Beweis dafür, dass die Vorläufer in der Lage sind, sich zu Tumorgeweben zu entwickeln.

„Trotzdem können wir natürlich noch nicht mit Bestimmtheit sagen, dass dies bei sämtlichen Krebserkran-

kungen der Fall ist“, räumt der Heidelberger Forscher ein. „Aber das ein oder andere Puzzlestück, das wir bereits in der Hand halten, deutet zumindest auf einen Zusammenhang zwischen beiden hin.“

Schwerpunkt Krebsstammzellen – es gibt noch eine Menge zu erforschen

Bis das Bild komplett ist, müssen die Krebs- und Stammzellforscher in ihren Laboren noch eine Menge Arbeit leisten. „Wenn wir erst mehr darüber wissen, in welcher Beziehung Krebs- und Stammzellen zueinander stehen, finden wir vielleicht neue Ansatzpunkte für die Therapie“, erklärt Wiestler die Dringlichkeit solcher Projekte. Der Krebs- und Stammzellforscher verfolgt dabei ein großes Ziel: Er will den kleinen stammzellähnlichen Tumorzellen zu Leibe rücken. „Diese“, so spekuliert er, „könnten Schuld daran sein, dass Tumoren nach einer scheinbar erfolgreichen Bestrahlung oder Chemotherapie oft wie aus dem Nichts wiederkommen.“

Vorher gilt es jedoch, zwei Fragestellungen nachzugehen. Zunächst müssen Wissenschaftler Krebs- und Stammzellen in ihren speziellen Eigenschaften untersuchen und vergleichen, um mehr über die Gemeinsamkeiten zwischen beiden herauszufinden. Die zweite wichtige Frage lautet: In welchem Entwicklungsstadium kann eine Stammzelle zur Krebszelle werden? Mit diesem Rätsel beschäftigen sich Wiestler und seine Bonner Kollegen um Oliver Brüstle derzeit. „Zunächst haben wir in unseren Kulturschalen beobachtet, wie Stammzellen zu fertigen Zellen heranwachsen, erzählt

der DKFZ-Forscher. Nun untersuchen die Wissenschaftler, in welchem Reifungsschritt sie den Prozess beeinflussen müssen, um ihn zu unterbrechen oder in eine abnorme Richtung zu verschieben. Außerdem interessieren sie sich für die Frage, welchen Effekt ein Zuviel an Wachstums- oder Reifungssignalen hat. So wollen sie den Weg von Stamm- zur Krebszelle in der Petrischale nachvollziehen.

Momentan arbeiten die Forscher mit embryonalen Stammzellen von Mäusen, die sich gut dafür eignen, das Grundprinzip zu verstehen. „Doch irgendwann werden wir auch menschliche einsetzen müssen“, so Wiestler, „denn nicht alle Forschungsergebnisse lassen sich ohne Weiteres von einem Organismus auf den anderen übertragen.“

Noch ist das in Deutschland äußerst schwierig. Die Arbeit mit menschlichen embryonalen Stammzellen ist hierzulande durch den Gesetzgeber extrem eingeschränkt. Der DKFZ-Vorstand geht aber davon aus, dass sich dies schon in den nächsten Jahren ändern wird, beeinflusst auch durch Entwicklungen im Ausland. Im November 2004 haben sich erstmals in Volksbefragungen die Bürger Kaliforniens und der Schweiz für die Stammzellforschung ausgesprochen. In einigen europäischen Nachbarländern wie Spanien und Frankreich gelten bereits freizügigere Gesetze zum Umgang mit Stammzellen. „In Deutschland aber müssen vorher vernünftige Regelungen gefunden werden, um die Arbeit mit Stammzellen ethisch vertretbar zu gestalten und Missbrauch zu vermeiden“, räumt Wiestler ein. Er selbst hat in Zukunft Großes vor: „Für Heidelberg und das Deutsche Krebsforschungszentrum wünsche ich mir einen Schwerpunkt Krebsstammzellen mit einem Lehrstuhl, Nachwuchsarbeitsgruppen und vielfältigen Beiträgen der Wissenschaftler aus unserem Forschungszentrum“, schwärmt der neue Vorstand. So will er mit geballter Power den stammzellartigen Krebsgeweben ihr Geheimnis entlocken – um vielleicht irgendwann die Kontrolle über ihr abnormales, krankmachendes Wachstum zu gewinnen.

Stefanie Reinberger



Anoikis: Todesursache Heimweh

Viele Krebserkrankungen wären nach dem heutigen Stand der Medizin heilbar – gäbe es keine Metastasen. Das sind Tochtergeschwulste, die dadurch entstehen, dass sich Zellen aus dem Tumorgewebe lösen, über das Blut- oder Lymphsystem an andere Stellen des Körpers wandern und dort neue Tumoren bilden. Sie halten sich damit nicht an die Regeln des Körpers, in dem normalerweise eine gut überwachte Ordnung besteht: Jede Zelle hat ihr eigenes Zuhause, ihr Gewebe, in dem sie ansässig ist. Bricht eine Zelle aus dem Verbund aus, so wird dies nicht toleriert. Das Urteil: Tod des Ausreißers durch Selbstmord. „Anoikis“ nennen Zellbiologen diesen Vorgang – vom griechischen Wort für „heimatlos“. Die Ausreißer sterben, wenn man so will, an Heimweh: In ihrem Gewebe haben sie normalerweise einen festen Halt, der ihnen signalisiert, dass sie am richtigen Ort sind. Löst sich eine Zelle ab, fehlt ihr dieses Signal, und sie startet ein Selbstmordprogramm, indem sie Killerproteine aktiviert, die die Zelle von innen zersetzen. Ausnahmen macht der Körper nur bei Zellen, die „aus beruflichen Gründen“ beweglich sein müssen. „Immunzellen, die im Blut zirkulieren, fühlen sich pudelwohl, und manche überleben bis zu 20 Jahre, obwohl sie keine feste Unterlage haben“, so Professor Peter Möller, Direktor des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Ulm und Anoikisforscher. Wie Immunzellen so lange überleben können, ist noch nicht völlig aufgeklärt. Sicher ist, dass sie spezielle Signalantennen auf ihrer Oberfläche haben, durch die sie biochemische Überlebenssignale empfangen können, die nicht durch direkten Kontakt zu ihren Nachbarzellen vermittelt werden. Diese Signale kommen im Blut gelöst vor. Zellen ohne Antenne können die Signale nicht annehmen – ihnen fehlt sozusagen der Briefkasten für die „Überlebens-Nachricht“, und sie gehen zugrunde, wenn sie sich unerlaubt aus ihrem Gewebe lösen. In einer im August 2004 in der Zeitschrift *Nature* veröffentlichten Studie untersuchten Forscher des Niederländischen Krebsinstitutes NKI in Amsterdam, warum manche Krebszellen, die sich aus ihrem Gewebe lösen, dem sicheren Tod entinnen können. Sie fanden heraus, dass diese Zellen Veränderungen im Erbgut aufweisen, durch die sie ebenfalls Empfänger für Überlebenssignale produzieren können. Sie können zum Bei-



spiel Signale erkennen, die normalerweise Nervenzellen zum Überleben dienen. Außerdem zeigte die Studie, dass manche Krebszellen diese Signale selbst herstellen. Die Zelle gibt die Signalstoffe nach außen ab und nimmt sie persönlich entgegen, vergleichbar mit einem Brief, den man an sich selbst schreibt. So kann die Krebszelle überleben und Metastasen bilden, die schwer zu diagnostizieren sind und oft an Stellen liegen, die für Chirurgen schlecht zugänglich sind.

Selbstmord einzelner Zellen ist so gesehen eine Grundvoraussetzung für das Leben des ganzen Organismus. Nicht nur im Falle der Anoikis, denn im Körper sterben Zellen regelmäßig durch Selbstmord. Unsere Finger z.B. wären wie bei einer Schwimmhaut zu einer Fläche verklebt, wenn während der Entwicklung eines Menschen nicht gezielt Zellen zwischen den Fingern absterben würden, ein Prozess, den Wissenschaftler als Apoptose bezeichnen. Immunzellen, die fälschlicherweise gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind, würden großen Schaden anrichten, bekämen sie nicht den Befehl zum Selbstmord.

Wissenschaftler wollen nun prüfen, ob sich die Anoikis als Waffe gegen Metastasenbildung einsetzen lässt. „Interessant wäre es, Substanzen zu testen, die bestimmte Überlebenssignale gezielt blockieren und somit unwirksam machen“, so Möller. Das Problem dabei ist, dass man dadurch auch Zellen treffen könnte, die natürlicherweise auf diese Überlebenssignale angewiesen sind. Deshalb ist das Ziel, möglichst viele solcher Signale zu identifizieren und herauszufinden, welche man blockieren kann, ohne Nebenwirkungen herbeizuführen. Geht der Plan auf, so könnte es auch für wandernde Krebszellen irgendwann heißen: „Tod durch Heimweh“.

Kees

CD-ROM: Ich bin ein Onkokid



Jedes Jahr erkranken rund 1800 Kinder an Krebs. Die Krankheit bedeutet für das betroffene Kind sowie für seine Familie und Freunde eine einschneidende Veränderung. Keiner weiß, was auf ihn zukommt und wie man damit umgehen soll. Aus diesem Grund hat die Kinderklinik Heidelberg die interaktive CD-ROM „Ich bin ein Onkokid“ erstellt, die speziell für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, die an Krebs erkrankt sind, sowie für ihre Eltern und Freunde konzipiert wurde.

In einem virtuellen Krankenhaus kann der Jugendliche in verschiedenen Räumen Informationen, unter anderem über die Krebserkrankung selbst oder über Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, sammeln. Animationen helfen dabei, bestimmte Vorgänge im Körper zu veranschaulichen. In Videosequenzen beantworten betroffene Jugendliche, Ärzte und Psychologen Fragen wie „Wie haben deine Freunde auf die Krebserkrankung reagiert?“ oder „Wie bist du mit dem Haarausfall umgegangen?“ Die Bedienung der beiden Darstellungsarten ist einfach, da sie über die gleichen Tastensymbole erfolgt, die an jedem Radio oder Walkman zu finden sind.

Kinder erfahren außerdem, mit welchen Berufsgruppen sie bei seinem Krankenhausaufenthalt in Kontakt kommen. Neben dem klassischen Klinikpersonal gibt es unter anderem Sozialarbeiter, die den Eltern z.B. bei dem Ausfüllen von Unterlagen zur Seite stehen. Lehrer unterrichten, denn die Kinder im schulfähigen Alter sollen trotz ihrer Erkrankung einen festen Tagesrhythmus haben.

Durch die CD-ROM können sich die Kinder und Jugendlichen spielerisch mit der Krankheit auseinandersetzen. Sie sollen lernen, besser mit ihrer Erkrankung umzugehen und bekommen Antworten auf Fragen, die sie sich vielleicht nicht zu stellen trauen. In einem Spiel müssen die Kinder ihre Reaktionsfähigkeit unter Beweis stellen: Sie sind der virtuelle Zivi, der das Erbroschene von Kindern in einem Eimer auffangen muss; schließlich kommt es schon mal vor, dass ihnen nach der Chemotherapie übel wird. Dieses Spiel kann dabei helfen, dass die Kinder es nicht als peinlich empfinden, wenn sie sich übergeben müssen. Sein erworbenes Wissen über Krebs kann der Jugendliche im Krebs-Quiz testen. Antworten auf die gestellten Fragen findet der Quiz-Kandidat unter anderem im virtuellen Lexikon. Allerdings ertönt bei jedem „Umblättern“ im Buch das Geräusch eines umblätternen Blattes, was nach einigen Malen zum Abschalten des Lautsprechers verleitet. Wer puzzeln möchte, sollte sich dafür Zeit nehmen, da die Puzzleteile teilweise übereinander liegen und man recht lange nach bestimmten Teilen suchen muss.

Verlassen die Jugendlichen nach ihrem Aufenthalt das virtuelle Krankenhaus, können sie sich ein Video und Fotos des „Waldpiratencamps“ anschauen. Das Camp ist eine Einrichtung der Deutschen Kinderkrebsstiftung für Kinder und Jugendliche, die ihre Erkrankung bereits hinter sich haben, und deren Geschwister. Hier sollen die Teenager neues Selbstbewusstsein und neuen Lebensmut fassen.

Alles in allem ist die CD-ROM empfehlenswert, da Wissen über Krebs altersgerecht und interessant vermittelt wird. Positiv sind auch die vielen Videos, so dass sich der Jugendliche persönlich angesprochen fühlen kann.

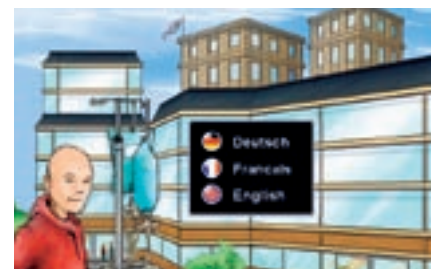
Auf der CD-ROM stehen drei Sprachen (deutsch, englisch, französisch) zur Auswahl. In der englischen und französischen Fassung haben die deutschen Videosequenzen entsprechende Untertitel; alle anderen Informationen wurden in die jeweilige Sprache übersetzt. Die CD-ROM-Hersteller denken zurzeit auch über Versionen in türkisch, polnisch oder russisch nach.

Neben dieser CD-ROM hat die Kinderklinik Heidelberg auch eine für krebskranke Kinder zwischen fünf und zehn Jahren erstellt. In „Onko-Ocean“ soll ebenfalls mit kleinen Spielen, Filmen und Bildern Wissen über Krebs vermittelt und Ängste vor notwendigen Untersuchungen abgebaut werden. Die Kinder werden auf ihrer Reise durch eine unbekannte Welt – dem Ozean – von einem Delphin begleitet.

Beide CD-ROMs können kostenlos bei Renate Sedlak (Tel.: 06221-568379, E-Mail: renate.sedlak@mud.uni-heidelberg.de) bezogen werden. Auf den Seiten www.onko-kids.de und www.waldpiraten.de gibt es für Interessierte weitere Informationen.

Systemvoraussetzungen: Windows 98/2000/MX, Pentium 800 oder schneller, 24bit Farbtiefe, Soundkarte

CJu



Hunde als Krebsdiagnostiker



Hunde bewachen das Haus, stehen dem Menschen als bester Freund bei Lawinen- oder Erdbebenunglücken rettend zur Seite und erschnüffeln Drogen oder Sprengstoff. Der Geruchssinn der Vierbeiner ist legendär. Dass nun auch die Onkologen „auf den Hund kommen“ sollen, ist eher neu.

Verlässlich wie die Jahreszeiten tauchen in den vergangenen Jahren Geschichten von Hunden in den Medien auf, die Herr- oder Frauchen so hartnäckig an den Beinen beschnüffelten, dass die Hundehalter besorgt zum Arzt gingen, der dann Hautkrebs diagnostizierte. Über das Gerüchtstadium sind die Geschichten aber nie hinausgelangt.

Im vergangenen Jahr hat sich ein britisches Forscherteam um Carolyn M. Willis vom Department of Dermatology des Amersham Krankenhauses der Hundeschnauze erstmals wissenschaftlich genähert und untersucht, ob Hunde in der Lage sind, Blasenkrebs am Geruch von Urin zu erkennen.

Die Forscher haben sechs Hunde verschiedener Rassen und ohne vorherige Spürhund-Ausbildung sieben Monate lang mit Urinproben kranker und gesunder Menschen trainiert. Die Tiere erschnüffelten jede zweite Probe von Blasenkrebspatienten richtig. Zufällige Treffer hätten mathematisch betrachtet nur bei circa jeder sechsten Testperson auftreten dürfen.

In einer amerikanischen Studie richtete ein Team um Duane Pickel zwei ausgebildete Drogen- und Sprengstoffhunde auf das Erkennen von Melanom-Gewebeproben ab. Die Hunde sollten dann bei Hautkrebs-Patienten die Melanome am Körper finden. Hierzu wurden verschiedene Körperbereiche der Probanden mit Mullbinden abgedeckt, wobei unter jeweils einer der Bandagen eine Hautstelle mit Melanomverdacht versteckt wurde.

Bei sechs von sieben Patienten waren die Hunde in der Lage, die entsprechende Stelle zu identifizieren. Durch Zufall wäre ein solches Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit von gerade 0,71 Prozent zu erreichen.

Die Hundenase ist dem menschlichen Pendant im Bereich der Sinneszellen vierfach überlegen. Darüber, ob das Hunde zu medizinischen Diagnosen befähigt, gehen Expertenmeinungen auseinander.

„Riechbare Melanome halte ich für nahezu ausgeschlossen“, meint Professor Dirk Schadendorf, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Dermatookologie im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), „allenfalls in der Urinprobe, bei entsprechend großen Karzinomen und im konzentrierten Morgenurin könnte ich mir etwas Detektierbares vorstellen.“

Professor Manfred Wießler, Abteilungsleiter der Molekularen Toxikologie im DKFZ, denkt, dass mehr dahinter stecken könnte: „Möglich, dass Krebszellen durch ihren veränderten Metabolismus ein spezielles Molekül oder eine Molekülkombination ausscheiden, und das könnten Hunde dann vielleicht riechen.“ Die Identifikation der flüchtigen Substanzen hält Wießler indes für schwierig. „Man weiß noch gar nicht, welche Moleküle einen unterscheidbaren Geruch von Krebs- und normalen Zellen ausmachen könnten“, erklärt der Toxikologe.

Einig sind sich beide darin, dass erst weitere Untersuchungen mit einer viel größeren Patientenzahl wissenschaftlich aussagekräftige Daten liefern können. Und auch wenn die Vorstellung sympathisch sein mag, dass der Onkologe sein wichtigstes Werkzeug zur Krebsfrüherkennung zu seinen Füßen unter dem Schreibtisch liegen hat, hält der Kliniker Schadendorf Hundenasen als diagnostisches Instrument allein aus hygienischen und allergologischen Gründen im Klinikalltag für ungeeignet.

BrC

Kontrastmittel

Die Darstellung der Hirndurchblutung ist bei krankhaften Veränderungen wie Hirntumoren von besonderem Interesse. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass man die Einteilung von Hirntumoren – etwa in nieder- und höhergradige Gliome – heute allein anhand der dynamischen Magnetresonanztomographie (MRT) vornehmen kann. Dies ist der erhöhten Zahl der Blutgefäße im Tumor und der Tumor bedingten Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zu verdanken. Aus der Schnelligkeit, mit der ein Kontrastmittel die Blutgefäße passiert und der Intensität der Kontrastmittelaufnahme durch den Tumor erhält der Arzt die notwendigen Informationen für die Klassifikation, die bisher der Gewebebeurteilung durch den Pathologen vorbehalten war.

Je nach Tumorstadium kann der behandelnde Arzt eine darauf abgestimmte Therapieentscheidung treffen. Aggressive Tumoren erfordern sofortige Behandlung – meist in Form einer zielgenauen Strahlentherapie oder eines chirurgischen Eingriffs. Gliome, die sich noch in einem sehr frühen Stadium befinden und keine klinischen Symptome beim Patienten hervorrufen, bleiben zunächst unbehandelt, da der Tumor nur sehr langsam wächst. Regelmäßige MRT-Kontrollen gewährleisten, dass der Übergang in ein aggressiveres Stadium frühzeitig erkannt wird. Die MRT ermöglicht es auch, innerhalb eines niedergradigen Glioms Tumorgewebe von weiter fortgeschrittenem Stadium zu identifizieren und damit eine differenziertere Bestrahlung durchzuführen.

Auch Dr. Frederik Giesel, Abteilung Radiologie im Deutschen Krebsforschungszentrum, und Wissenschaftler um Professor Paul Griffiths vom Department of Academic Radiology der Universität Sheffield in England widmen sich in einem gemeinsamen Projekt der Darstellung von krankhaften Veränderungen des Gehirns. Als Kontrastmittel für Gehirnuntersuchungen haben sich Gadolinium-Chelate wie zum Beispiel Gd-DTPA bewährt, da sie die bei Hirntumoren geschädigte Blut-Hirn-Schranke durchqueren können. Was die Forscher besonders interessiert, ist, wie sich verschiedene Kontrastmittelkonzentrationen von Gadolinium-Chelat auf die MR-Signale auswirken.

Und noch andere Parameter wollen die Radiologen untersuchen: höhere Magnetfeldstärken. Bisher erfolgten Untersuchungen von Tumoren bei einer Feldstärke von

1,5 Tesla. Giesel und seine englischen Kollegen wollen nun erproben, ob sich bei einer Feldstärke von 3 Tesla eine differenziertere Darstellung von Gehirntumoren und damit eine noch genauere Stadieneinteilung erzielen lassen. Möglicherweise gelingt es so auch, höhergradige Nester in niedergradigen Tumoren noch früher zu diagnostizieren, da mit der höheren Magnetfeldstärke eine verbesserte räumliche Auflösung erreicht werden kann.

Die Pilotstudie wird am Royal Hallamshire Hospital in Sheffield zunächst mit zwölf Patienten im intra-individuellen Vergleich durchgeführt, das heißt bei jedem Patienten werden nacheinander verschiedene Kontrastmittelkonzentrationen eingesetzt. Die gewonnenen Daten werden sowohl in Sheffield als auch in Heidelberg mithilfe etablierter quantitativer Analyseverfahren ausgewertet; die qualitative Bewertung der MR-Bilder erfolgt durch zwei Neuroradiologen unabhängig voneinander.

Frederik Giesel ist als Wissenschaftler verantwortlich für Studiendesign und -durchführung. Für die Dauer des Projekts (etwa drei Monate) koordiniert er die Untersuchungen im Rahmen eines „Honorary Research Fellowship“ an der Universität Sheffield. Aus dem Krebsforschungszentrum stehen ihm die Radiologen Professor Hans-Ulrich Kauczor und Privatdozent Dr. Marco Essig beratend zur Seite. Das Projekt wird von der Firma Schering AG in Berlin gefördert.

Zu den Zielen gehört auch, kurz- und mittelfristigen wissenschaftlichen Austausch zwischen den Forschungsinstitutionen beider Länder zu vertiefen. Auf der Basis ihrer Ergebnisse wollen die Partnereinrichtungen mittelfristig gemeinsam weitere Fördergelder bei der Europäischen Union beantragen, um das Projekt fortzuführen. Darüber hinaus werden bereits im April 2005 die bilateralen Beziehungen durch den zweiwöchigen Besuch einer Gastwissenschaftlerin aus Sheffield intensiviert.

And

Personen

Dr. Matthias Weiss ist Leiter der neuen Nachwuchsgruppe Zelluläre Biophysik des Zentrums für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS). In dem Zentrum werden vereinfachte Membranmodelle und Computersimulationen zur Erforschung biologischer Systeme eingesetzt. Dank dieser Methoden können komplexe biologische Prozesse verstärkt *in silico* (mit Hilfe von Computerprogrammen) erforscht werden.

Professor Peter Krammer, Leiter der Abteilung Immungenetik, und Professor Peter Lichter, Leiter der Abteilung Molekulare Genetik, wurden zu Mitgliedern der „Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina“ gewählt. Lichter wurde außerdem mit dem Deutsche Krebshilfe Preis 2003 in Höhe von 10 000 Euro ausgezeichnet. Er erhielt den Preis für die Entwicklung eines Verfahrens zur Erbgutanalyse, das er für den klinischen Einsatz in der Tumordiagnostik etabliert hat.

Privatdozent Dr. Dr. Peter Huber leitet seit 1. Januar 2005 im Forschungsschwerpunkt Innovative Krebsdiagnostik und -therapie die Abteilung Strahlentherapie.

Dr. Benedikt Fritzsching, Abteilung Immungenetik, hat den Young Investigator Award erhalten. Mit dieser Förderungsmaßnahme unterstützt die Medizinische Fakultät Heidelberg besonders herausragende Nachwuchswissenschaftler in der Medizin und Zahnmedizin.

Dr. Lutz Langbein, Abteilung Zellbiologie, ist für die Präsentation seiner wissenschaftlichen Arbeit mit dem EDF-Posterpreis 2004 (EDF: European Dermatology Forum) in Höhe von 500 Euro ausgezeichnet worden. Er erhält den Preis für ein neu entdecktes Keratin-Gen, das speziell in den Gängen von Schweißdrüsen vorkommt und somit auch als Marker für daraus abgeleitete Tumoren diagnostisch genutzt werden kann.

PD Dr. Angela Risch, Abteilung Toxikologie und Krebsrisikofaktoren, hat einen der beiden mit je 5000 Euro dotierten Emil-Salzer-Preise 2004 erhalten. Mit diesem Preis wurde ihre Forschung auf dem Gebiet der individuellen Empfindlichkeit gegenüber Lungenkrebs gewürdigt.

Dr. Markus Feuerer und Dr. Philipp Beckhove wurden mit dem Walter und Christine Richtzenhain-Preis 2004 in Höhe von 10 000 Euro ausgezeichnet. Damit wurden ihre grundlegend neuen Erkenntnisse im Bereich der Immunabwehr, die sie durch ihre Forschungen in der Abteilung Zelluläre Immunologie des Krebsforschungszentrums gewonnen haben, geehrt. Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass das Knochenmark der Hauptort für die Ausbildung der primären T-Zell-Antwort gegen im Blut zirkulierende Zielzellen ist.

Dr. Bernhard Radlwimmer, Abteilung Molekulare Genetik, und Dr. Christel Herold-Mende, Neurochirurgische Klinik der Universität Heidelberg, haben den Sibylle Assmus-Preis in Höhe von 10 000 Euro gewonnen. Sie erhielten den Preis für ein Projektvorhaben, bei dem sie neue Erkenntnisse über bösartige Hirntumoren gewinnen möchten. Hierbei wollen sie aus Hirntumoren Zellen mit Stammzeleigenschaften gewinnen und klinisch relevante Marker identifizieren, die möglicherweise neue Ansatzpunkte für die Therapie bieten.

Dr. Stephan Herzig, Abteilung Molekulare Stoffwechselkontrolle, hat zusammen mit drei weiteren Forscherteams im Januar 2005 den Forschungspreis der Novartis-Stiftung erhalten. Er wird für seine Forschungen auf dem Gebiet der Arteriosklerose-Therapie, bei denen er die Rolle eines speziellen körpereigenen Proteins untersucht, mit einem Preisgeld in Höhe von 150 000 Euro ausgezeichnet.

Impressum

einblick ISSN 0933-128X, Ausgabe 1/2005

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 Lösch

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Christopher Briele, Claudia Eberhard-Metzger, Karin Henke-Wendt, Christine Jung, Tim Kees, Swannet Koops, Dorothee Nickles, Stefanie Reinberger, Sabine Steimle.

Art-direction & Design: Sascha Kreger

Prepress: aktivcomm GmbH www.aktivcomm.de

Druck: ABT Print und Medien GmbH

www.abt-medien.de

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

„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:

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 kostenlos 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 Masse-Mind-Ungleichgewicht

Wie immer wollen wir unsere Leser auch 2005 zu gesunder Lebensführung anstacheln. O.k., transzendentes Rebirthing, Nasi-Goreng-Partnermassage, Leinsam nur gemeinsam, sind schon mal ein guter Anfang. Es reicht aber nicht mehr, sich im Wellnessstempel Deutschland zurückzulehnen, nee, dieses Jahr ist Mindness angesagt, wie wir aufmerksam im „Trend-Report 2005“ der Auguren vom Zukunftsforschungsinstitut nachgelesen haben. Die Wellness-Welle erreicht den Geist, die Wahrheit liegt nicht mehr in der finnischen Sauna, sondern zwischen den Ohren.

Zur Entwicklung der mentalen Mindkräfte hilft immer die Anlehnung an Vorbilder, die uns tugendhaft voranschreiten. Prächtig strahlt die Botschaft der ersten deutschen Meisterschaft im Handy-Weitwurf im Sommer 2004 im sächsischen Kamenz, in der sich der neue Geist manifestierte (Siegesweite 64 Meter, Respekt). Mindnesstechnisch 1A, da doppelt krebspräventiv: Durch den Mobiltelefonwurf verhinderten die Teilnehmer nicht nur Hirnerhitzung durch Telefonabusus mit eventuell einhergehender Mindschmelze, sondern verbrannten gleichzeitig noch die ein oder andere Kalorie, ein erster Schritt zurück zu geschmeidigen Pantherhüften. Auf eben jenen schlägt sich gerne und oft das persönliche Masse-Mind-Ungleichgewicht nieder, ein leidiges Thema. Doch es gibt Hoffnung, mental betrachtet. Ohne Reue (geschätzte) 12 000 Kalorien verdrücken, wie vergangene Weihnachten, wenn Schwiegermutter den Gänsebraten mit Knödeln resp. Spätzle und gutem Sößchen auffährt? Null Problem, da gibt es ein uraltes Programm, von dem wir als Neugeborene wussten und das wir hernach leider wieder vergessen haben: Autophagozytose - sich selbst verdauen, wie man´s braucht. Machen Babies, nachdem die Nabelleine nach der Geburt gekappt ist, quasi als Selbstverpflegung bis das erste Steak anrückt, so stand´s in der Fachgazette Nature geschrieben. Jetzt ist mentale Stärke gefragt, Sie müssen nur noch diese Autophagodingsdanummer durch ausgefallene Meditationstechniken reanimieren. Dengötternseidank sind wir nicht auf uns allein gestellt. Aus den unendlichen Weiten des Internets grüßen Mindness-Produkte, die uns vor Freude jauchzen machen. Ein Wunder der Warenwelt ist der „Enhanced Gingko Smart“, laut Eigenwerbung eines Internetmarketenders „der ultimative Brainbooster mit hochwirksamer synergetischer Kombination“. Das Leben wird ein einziges Fest. Hinterher noch „Acidophilus & Bifidus – fleißige Helfer für Ihr Immunsystem“ – hmm, was steht da nochzwei Milliarden lebende Mikroorganismen pro Kapsel, äh, irgendwelche glibbrig wabbelnden Amöben? Pfui Deibel, lieber doch nicht.

Abschließend möchten wir noch auf den Mindness-Experten Prof. Dr. Dr. Gerhard Polt verweisen, der uns Menschen generell anempfiehlt, dem Dasein mit mehr Geschmeidigkeit im Empfinden und innerer Tranquilität zu begegnen. Dann klappt´s auch mit dem gesunden Restjahr.

Jürgen Lösch

