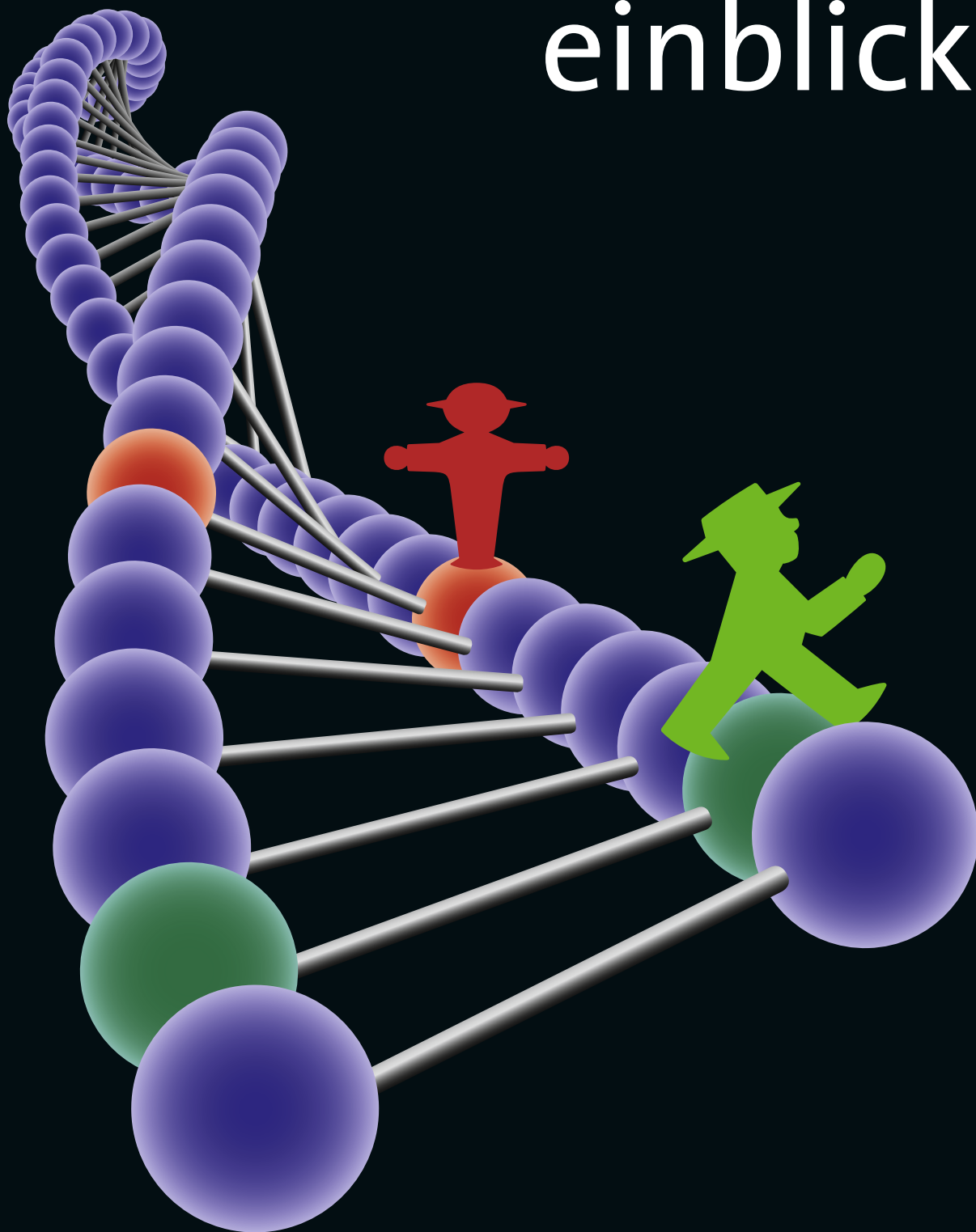


einblick



Ausgabe 3/2010

Epigenetik –
vom An- und Abschalten der Gene

dkfz.



Dr. Stefanie Seltmann

Liebe Leserinnen und Leser,

wer eine große Bibliothek besitzt, muss nicht unbedingt belesen sein. Vielleicht hat er die Werke ja geerbt und lässt sie ungenutzt im Regal verstauben. So ähnlich verhält es sich mit den Genen in unseren Zellen: Ihr Vorhandensein allein macht noch keine funktionstüchtige Zelle aus; erst wenn die Zelle gezielt auswählt, welche Gene sie abliest und in Eiweiß übersetzt und welche sie stilllegt, entscheidet sich, ob sie als Leberzelle Gifte abbaut oder als Nervenzelle Signale weiterleitet. Wesentliche Mechanismen, die darüber bestimmen, welche Gene aktiv sind und welche nicht, fassen die Biologen unter dem Begriff der „Epigenetik“ zusammen. Ihr widmen wir den Schwerpunkt dieses Hefts.

Auch Krebszellen entstehen aus normalen Zellen, indem sie unter ihren Genen die Wachstumsförderer an- und die Wachstumsbremsen abschalten. Wie sie dabei vorgehen, untersuchen einige Abteilungen und Arbeitsgruppen am Deutschen Krebsforschungszentrum. So erforschen die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Professor Christoph Plass in der Abteilung „Epigenomik und Krebsrisikofaktoren“ die Rolle der Epigenetik bei Lymphdrüsenkrebs. Wissenschaftler um den Kinderarzt Professor Olaf Witt versuchen, epigenetische Vorgänge bei kindlichen Hirntumoren zu verstehen und für neue Therapien zu nutzen. Professor Christof Niehrs untersucht, wie abgeschaltete Gene wieder angeschaltet werden können, und Professor Frank Lyko hat mit seinem Team und Kollegen der Firma Beiersdorf herausgefunden, welche Rolle die Epigenetik bei der Hautalterung spielt.

Unsere Rubrik „Zur Person“ widmen wir in dieser Ausgabe Professor Lutz Gissmann. Der langjährige Weggefährte von Nobelpreisträger Harald zur Hausen hat maßgeblich dabei mitgewirkt, eine Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs zu entwickeln, und tut dies nach wie vor. Momentan

arbeitet er an einer verbesserten Version des Impfstoffs, die billiger und einfacher herzustellen ist, damit auch Frauen in den Ländern der Dritten Welt den Zugang zu der bislang viel zu teuren Impfung bekommen. Außerdem stellen wir Ihnen zwei junge Forscher vor, die für ihre Arbeiten am Deutschen Krebsforschungszentrum einen Sonderpreis im Bundeswettbewerb „Jugend forscht“ erhalten haben. Sie durften nach China reisen und dort am chinesischen Gegenstück des deutschen Wettbewerbs teilnehmen.

Im Magazinteil besprechen wir diesmal das neue Buch von Harald zur Hausen „Gegen Krebs – die Geschichte einer provokativen Idee.“ Zur Hausen beschreibt darin den langen, oft schwierigen Weg von der anfänglichen Vermutung, dass menschliche Papillomviren den Gebärmutterhalskrebs auslösen, bis hin zur allgemeinen Akzeptanz dieser Idee, gekrönt durch die Verleihung des Nobelpreises für Medizin. Er hat das Buch gemeinsam mit der Wissenschaftsjournalistin Katja Reuter verfasst, die zuvor einige Jahre als „einblick“-Redakteurin gearbeitet hatte.

Auf den Seiten 24 und 25 präsentieren wir Ihnen in einer Bilderstrecke die schönsten Ansichten des frisch renovierten achtstöckigen DKFZ-Hochhauses. Nach mehr als vierjähriger Bauzeit – bei laufendem Betrieb – freuen sich die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nun, dass endlich wieder Ruhe eingekehrt ist. Vor allen Dingen aber freuen sie sich natürlich über die hellen und großzügig gestalteten Büros und Labors, die technisch auf dem neuesten Stand sind. Hier kann die Krebsforschung der Zukunft stattfinden!

Ihnen wünschen wir viel Freude mit der neuen Ausgabe,

Stefanie Seltmann

Titelbild:

Künstlerische Darstellung eines DNA-Doppelstrangs mit aktiven und inaktiven Abschnitten (symbolisiert durch Ampelmännchen).

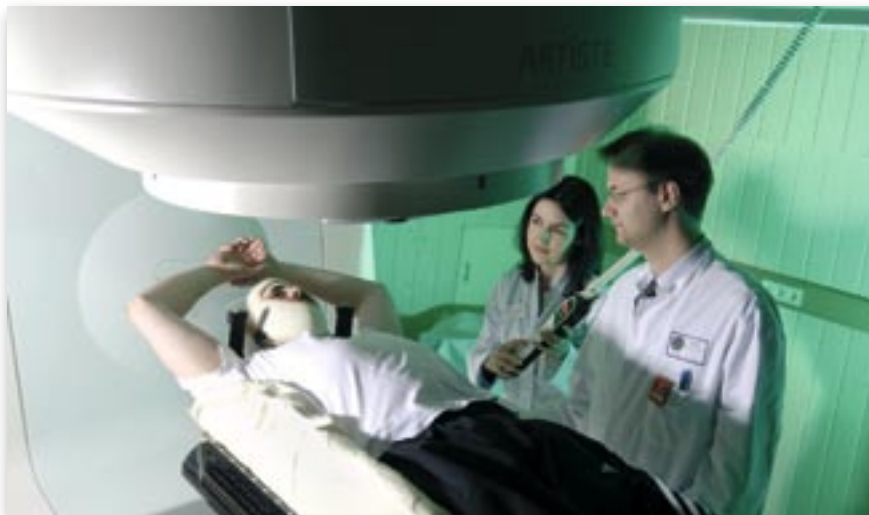
Inhalt ● *Epigenetik*

Nachrichten	Neues aus der Krebsmedizin	4
Forschung	● Schalter im Erbgut Die Abteilung „Epigenomik und Krebsrisikofaktoren“ im Porträt	6
	● Grüne Welle in der Zelle Molekulare Ampeln entscheiden, welches Gen Vorfahrt hat	10
	● Verhüllte Gene – schuld an Krebs? Epigenetische Ansätze, um Tumorerkrankungen des Kindesalters zu bekämpfen	13
	● Den Falten auf der Spur Wie sich die Haut epigenetisch verändert, wenn sie altert oder bräunt	16
	Frieren für die schlanke Linie Was braunes von weißem Fettgewebe unterscheidet	19
	Die Dosis macht das Gift Zu Besuch bei zwei preisgekrönten Nachwuchsforschern	22
	In neuem Glanz Das sanierte DKFZ-Hochhaus ist eingeweiht	24
Zur Person	Der Virenjäger Lutz Gissmann und sein Kampf gegen die humanen Papillomviren	26
Behandlung	● Der Strichcode der Zelle Epigenetische Fehler in Krebszellen erkennen und behandeln	29
Magazin	● Stichwort: Lamarck und die Epigenetik Rezensionen Serie: Helmholtz-Zentren im Porträt Preise und Auszeichnungen, Spender	ab Seite 33

Neues aus der Krebsmedizin

Diese und weitere Informationen finden Sie auch auf der Website des Krebsinformationsdienstes (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums: www.krebsinformationsdienst.de. Wenn Sie mehr über einzelne Krebsarten, Behandlungen oder Studienergebnisse wissen möchten, können Sie sich direkt an den KID wenden: über die kostenlose Hotline (0800-4203040, täglich 8.00 bis 20.00 Uhr) oder per E-Mail (krebsinformationsdienst@dkfz.de).

Spätfolgen der Strahlentherapie bei Kindern und Jugendlichen



Strahlentherapie am Deutschen Krebsforschungszentrum.

Die Risiken einer Strahlentherapie für Kinder und Jugendliche sind offenbar geringer als von Fachleuten erwartet. Das berichtet die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) in einer kürzlich erschienenen Pressemitteilung. Grundlage ist eine Studie, die im Fachblatt „International Journal of Radiation Oncology Biology Physics“ veröffentlicht wurde.

Die wissenschaftliche Arbeit untersuchte die langfristigen Auswirkungen einer Strahlentherapie bei Kindern und Jugendlichen auf die Nieren. Dazu

wurden 74 junge Krebspatienten, bei denen Teile der Nieren bestrahlt wurden, über einen Zeitraum von durchschnittlich 28 Monaten beobachtet. Die Forscher stellten fest, dass es bei den meisten Kindern und Jugendlichen nicht zu Funktionsstörungen der Nieren kam. Bei sieben Patienten wurden leichte Beeinträchtigungen festgestellt, bei zwei Teilnehmern waren diese etwas stärker. Die Kinder und Jugendlichen, bei denen die Nieren in Mitleidenschaft gezogen wurden, hatten eine höhere Strahlendosis erhalten.

Diese Erkenntnisse sollen künftig bei der Behandlung junger Patienten berücksichtigt werden.

Die DEGRO hat, gemeinsam mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, vor sechs Jahren das „Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ (RiSK) eingerichtet. Seither wurden darin Informationen zu 1300 jungen Patienten festgehalten. Weitere Analysen der Daten seien in Vorbereitung, so die DEGRO.

Vitamine bei Darmkrebs: Kein Einfluss auf den Krankheitsverlauf

Multivitamin-Präparate haben für Darmkrebspatienten offenbar keinen Nutzen. Das gilt einer amerikanischen Studie zufolge für Mittel, die während und nach einer Chemotherapie eingenommen werden. Die zugrundeliegenden Daten erhoben Wissenschaftler an mehreren Krebszentren der USA. Bei Patienten, die Multivitamin-Präparate während und bis zu sechs Monate nach einer Chemotherapie eingenommen hatten, konnte keine Verbesserung des Krankheitsverlaufs nachgewiesen werden. Anzeichen für eine schädliche Wirkung fanden die Forscher allerdings ebenso wenig.

Die Forscher um Kimmie Ng und Charles Fuchs hatten Darmkrebspatienten befragt, bei denen zwar Krebszel-

len in Lymphknoten auftraten, aber keine Metastasen in anderen Organen nachweisbar waren. Bei allen Beteiligten wurden der Tumor und die zugehörigen Lymphwege operativ entfernt. Um eventuell verbliebene Krebszellen zu bekämpfen, erfolgte anschließend eine unterstützende Chemotherapie. Zu Beginn der Chemotherapie gaben 518 von insgesamt 1038 Patienten an, sie würden Multivitamin-Präparate einnehmen. Nach mehr als sieben Jahren Nachbeobachtung zeigte sich: Die Anzahl der Patienten mit Krankheitsrückfall oder einer zweiten Darmkrebserkrankung war in dieser Gruppe gleich hoch wie bei den Patienten, die keine Multivitamin-Präparate genommen hatten. Auch die Zahl der Todesfälle unterschied sich nicht deutlich



Vitaminpräparate

zwischen beiden Gruppen. Selbst eine fortgesetzte Einnahme von Vitaminen über das Ende der Chemotherapie hinaus führte nicht zu Unterschieden. Wie viele Vitamine die Patienten schluckten, spielte ebenfalls keine Rolle: Die Dosierung schien den Krankheitsverlauf nicht zu beeinflussen.

Schutz vor gefälschten Arzneimitteln



Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat zwei Informationsblätter über gefälschte Arzneimittel veröffentlicht. Die Dokumente klären darüber auf, welche Probleme mit gefälschten Medikamenten verbunden sind, woran man solche Präparate erkennt und bei welchen Angeboten Patienten misstrauisch werden sollten. Arzneimittelfälschungen können demnach gefährlich sein, weil sie

- ▶ den richtigen Wirkstoff in falscher Dosierung (zu gering oder zu hoch) enthalten,
- ▶ keinen oder einen anderen Wirkstoff als den angegebenen enthalten,
- ▶ mit gefälschter Verpackung und gefälschtem Beipackzettel angeboten werden.

Patienten riskieren durch die Einnahme von Fälschungen erhebliche Gesundheitsschäden, so das BMG. In Deutschland sind bisher nur wenige Fälle bekannt geworden, die Qualitätsvorgaben für Apotheken und Großhandel sorgen vor. Risiken sieht das BMG jedoch vor allem im Internethandel. Die Informationsblätter des BMG sind unter www.bmg.bund.de zugänglich („Gesundheit“ ▶ „Themen von A bis Z“ ▶ „Arzneimittelfälschung“ und dort die Infoblätter „So schützen Sie sich vor gefälschten Arzneimitteln“ sowie „Arzneimittelfälschungen – ein globales Problem“).

Auf der Website des KID steht das Informationsblatt „Sicher surfen zum Thema Krebs“ bereit. Das Dokument zum Laden und Ausdrucken findet sich unter www.krebsinformationsdienst.de unter der Rubrik „Wegweiser“, Stichwort „Informationsblätter“.

• Schalter im Erbgut



Die Gruppenleiter der Abteilung treffen sich im Besprechungsraum. Von links nach rechts: Christoph Plass (Abteilungsleiter), Dieter Weichenhan, Odilia Popanda, Angela Risch, Clarissa Gerhäuser, Peter Schmezer.

Wie steuern kleine chemische Veränderungen des Erbmoleküls die Aktivität von Genen? Und wie wirkt sich das auf Krebserkrankungen aus? Das sind Fragen, mit denen sich die Mitarbeiter der Abteilung „Epigenomik und Krebsrisikofaktoren“ beschäftigen.

Drei Jahre ist es her, seit Professor Christoph Plass die ehemalige Abteilung „Toxikologie und Krebsrisikofaktoren“ im Deutschen Krebsforschungszentrum übernommen hat. Mit der Ankunft des neuen Chefs begann eine Zeit des Umbruchs für die Forscher der Abteilung. Denn als Toxikologe, also als Experte für Giftstoffe, versteht sich Plass nicht vordergründig. Stattdessen hatte der Wissenschaftler, der vorher lange in den USA tätig war, ein neues Thema im Gepäck: die Epigenetik.

Die Epigenetik, ein Spezialgebiet der Biologie, befasst sich mit Zelleigenschaften, die zwar auf Tochterzellen vererbt werden, aber nicht im genetischen Code des Erbmoleküls DNA niedergeschrieben sind. Vielmehr setzen epigenetische Merkmale oberhalb der DNA und ihren Genen an. Das verrät die Vorsilbe „epi“, die aus dem Griechischen stammt und soviel bedeutet wie „darauf“ oder „darüber“. Epigenetische Vorgänge steuern, welche Gene abgelesen werden und welche nicht. Das ist wichtig, denn alle Zellen unseres Kör-

pers tragen identische DNA-Moleküle in sich, verfügen also alle über denselben genetischen Code. Das bedeutet, jede einzelne Körperzelle enthält die Bauanleitung für sämtliche Eiweißstoffe, die der Körper herstellen kann. Allerdings benötigen nicht alle Zellen das gesamte Repertoire. So gibt es spezielle Proteine, die Leberzellen zu Leberzellen machen oder Hautzellen zu Hautzellen. Je nachdem, welche Eiweiße die Zelle herstellt, entwickelt sie spezielle Eigenschaften, übernimmt besondere Funktionen im Körper, ver-

mehrt sich oder stellt die Zellteilung ein.

Damit dies alles geregelt abläuft und der Körper korrekt funktioniert, gibt es die Epigenetik. Noch sind längst nicht alle epigenetischen Prozesse bekannt, die die Aktivität von Genen steuern. Einen ganz zentralen Mechanismus kennt man aber bereits recht gut: die DNA-Methylierung. Dabei heftet eine molekulare Maschinerie kleine chemische Verbindungen, so genannte Methylgruppen, an bestimmte Stellen auf der DNA. Das führt dazu, dass die Erbinformation an dieser Stelle nur noch eingeschränkt abgelesen werden kann, das entsprechende Gen ist in seiner Aktivität heruntergeregelt. Je mehr Methylgruppen sich auf einem DNA-Abschnitt befinden, desto weniger aktiv sind die dort befindlichen Gene. Die Methylgruppen sind aber nicht für immer an der DNA festgeheftet. Spezielle Eiweißstoffe können die Methylgruppen ablösen und so das Gen wieder anknietsen. „Im Prinzip kann man sagen, dass das Ganze wie ein Schalter funktioniert“, fasst Plass zusammen.

Epigenetische Mechanismen spielen nicht nur für die Entwicklung von Körpergeweben eine wichtige Rolle, sondern auch bei der Krebsentstehung. Zum Beispiel, wenn ein so genanntes Tumorsuppressor-Gen durch epigene-

tische Vorgänge ausgeschaltet wird. Tumorsuppressor-Gene sorgen als eine Art Wächter dafür, dass Zellen sich nicht ungehemmt vermehren, oder sie helfen dabei, beschädigte Zellen zu beseitigen. Fallen sie aus, kann das fatale Folgen haben – zum Beispiel ein unkontrolliertes Wuchern von Körpergewebe, wie es für Krebs typisch ist. Genauso katastrophal kann es sich auswirken, wenn durch fehlende Methylgruppen auf der DNA plötzlich Gene aktiv werden, die das Zellwachstum ankurbeln und die normalerweise stillgelegt sind.

„Wir wissen, dass das Methylierungsmuster der DNA in Krebszellen oft massiv verändert ist“, erklärt Plass. Er möchte herausfinden, was diese Veränderungen bedeuten. Welchen Einfluss haben sie auf die Krebsentstehung? Gibt es vielleicht besondere Methylierungsmuster, die mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen? Oder solche, die den Krankheitsverlauf vorhersagen helfen, oder die es den Ärzten erlauben, die beste Therapie für einen Patienten zu finden?

Neues Thema, neue Labore

„Das waren Fragen, die mich schon während meiner Zeit in den USA beschäftigt haben“, erzählt der Wissenschaftler. Und es sind Fragen, die ei-

gentlich ganz gut zu einer Abteilung passen, die sich mit Krebsrisikofaktoren beschäftigt – zumal sich auch Umweltfaktoren wie Gifte oder Nahrungsstoffe auf das Methylierungsmuster auswirken können. Davon ließen sich Plass' neue Mitarbeiter überzeugen. Man einigte sich auf ein gemeinsames übergeordnetes Thema für künftige Forschungsprojekte: die Epigenetik. Damit war die neue Abteilung „Epigenomik und Krebsrisikofaktoren“ geboren.

Mit dem inhaltlichen Neubeginn kam der räumliche: Das Hauptgebäude des Krebsforschungszentrums wurde grundlegend renoviert und umgebaut. Hin und wieder schränkten die Baumaßnahmen die Forschungsarbeiten ein, weil Labore nicht zugänglich waren oder Gerätschaften von einer Ecke in die andere transportiert werden mussten. Trotzdem findet Plass: „Uns kam der Umbau sehr zu pass, weil dadurch das Zusammenwachsen der Abteilung gefördert wurde.“ Die Räume seien jetzt viel offener gestaltet als vorher und die Labore miteinander verbunden. „Und das“, betont der Forscher, „erleichtert und belebt den Austausch ungemein.“

Gemeinsame Freizeiterlebnisse unterstützen das „Wir“-Gefühl in der Abteilung, etwa Weihnachtsfeiern oder der alljährliche Betriebsausflug. „Die-



„Uns kam der Umbau sehr zu pass.“ Christoph Plass ist von den frisch sanierten Laboren seiner Abteilung begeistert. Hier steht er vor der Lichtschutztür eines Speziallabors.

ses Jahr waren wir in der Pfalz, wo einer unserer Doktoranden einen Fußball-Golfplatz ausfindig gemacht hatte“, berichtet Plass. „Das war schon eine sehr lustige Abwechslung, um die Wette einen Fußball durch die Gegend zu kicken und einzulochen.“

Epigenetische Varianten für ein erhöhtes Krebsrisiko

Eine, die in den Jahren des Umbaus ihr Forschungsthema neu ausgerichtet hat, ist Privatdozentin Dr. Angela Risch. Die Biochemikerin kam schon 1996, direkt nach ihrer Promotion in Oxford, ins Krebsforschungszentrum. Sie interessiert sich dafür, wie Lungenkrebs entsteht. „Wir wissen, dass die größte Gefahr vom Rauchen ausgeht, das ist unumstritten“, so Risch, „trotzdem erkrankt selbst bei starken Rauchern letztlich nur ein Bruchteil.“ Was aber unterscheidet die Betroffenen von jenen Rauchern, die keinen Lungenkrebs bekommen? Zeichnet sich ihr Genom – oder auch ihr Epigenom – durch bestimmte Merkmale aus, die das Risiko für Lungenkrebs erhöhen?

Vielen Betroffenen gemeinsam ist, dass sie in einigen Genen spezielle Varianten der Erbinformation tragen, so genannte „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs). Dabei handelt es sich um erfolgreiche Punktmutationen – also um genetische Variationen, die einzelne Buchstaben in der Erbinformation betreffen und die sich bis zu einem gewissen Grad in der Bevölke-

rung durchgesetzt haben. Untersuchungen haben gezeigt: Bestimmte SNPs finden sich häufig bei Menschen mit Lungenkrebs.

Mit SNPs beschäftigte sich Risch schon, bevor ihr heutiger Chef ans DKFZ kam. Derzeit konzentriert sie sich darauf, DNA-Abschnitte mit typischen SNPs nach epigenetischen Besonderheiten zu durchforsten. Gemeinsam mit ihrem Doktoranden David Scherf untersuchte sie Gewebeproben von Lungenkrebspatienten, die von Kollegen der Thoraxklinik zur Verfügung gestellt worden waren. Und tatsächlich machten die beiden Forscher drei Gene aus, die neben den verdächtigen SNPs auch charakteristische Methylierungsmuster aufwiesen. Derzeit untersuchen sie, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der epigenetischen Veränderung und einem erhöhten Lungenkrebsrisiko besteht.

Dass veränderte Methylierungsmuster das Krebsrisiko erhöhen oder die Krankheit sogar auslösen können, hat Abteilungsleiter Plass schon vor einigen Jahren bewiesen, als er noch an der Ohio State University in Columbus, USA, forschte. Der Wissenschaftler untersuchte damals epigenetische Auffälligkeiten bei Patienten mit einem bestimmten Blutkrebs, der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL). Und er entdeckte eine typische Veränderung in einem Gen namens DAPK1. „Dieses Gen galt bis dahin im Zusammenhang mit CLL als völlig unauffäl-



Angela Risch und ihr Doktorand David Scherf haben drei Gene gefunden, die bei Lungenkrebspatienten charakteristisch verändert sind. Möglicherweise sind sie damit einer Krebsursache auf der Spur.

lig, weil man keine Mutation gefunden hatte“, erklärt Plass. Doch gemeinsam mit seinen Kollegen gelang ihm der Nachweis, dass das Gen in den Blutkrebs-Patienten durch übermäßige Methylierung ausgeschaltet ist – mit der Folge, dass sich eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen ungebremst vermehrt.

Für das DAPK1-Gen und seine Veränderungen interessiert sich Plass noch immer: „Hier ist der Zusammenhang zwischen Epigenetik und Krebserkrankung so deutlich, dass wir begonnen haben, die molekularbiologischen Mechanismen zu untersuchen, die dahinterstecken.“ Zugleich fahnden er und sein Team nach weiteren epigenetischen Veränderungen, die an der Krebsentstehung beteiligt sein könnten – sowohl beim Blutkrebs CLL als auch bei anderen Leukämien.

Großfahndung mit Roboter

Dabei stützen sich die Forscher auf ausgeklügelte Technik und einen hochmodernen Gerätepark. Dr. Dieter Weichenhan nutzt beispielsweise einen Roboter, um methylierte DNA aus Krebszellen und gesunden Zellen zu fischen. Der Roboter koppelt winzige magnetische Kügelchen an ein spezielles Eiweißmolekül, das sich an methylierte Abschnitte auf dem Erbmolekül heftet. Im nächsten Reaktionsschritt bindet der Eiweißstoff an die methylierten Abschnitte und verknüpft sie auf diese Weise mit den Magnetkügelchen. Jetzt hängen die epigenetisch veränderten Abschnitte quasi am Angelhaken und lassen sich mit Hilfe eines Magneten vom Rest der Erbinformation trennen. Das alles macht der Roboter vollautomatisch.

„Theoretisch könnte man das auch von Hand machen, aber Menschen arbeiten nicht so exakt wie die Maschine“, begründet Weichenhan die Anschaffung des teuren Geräts. Man könne sicher sein, dass dem Roboter keine Unachtsamkeit unterlaufe – und damit ausschließen, dass wichtige Genabschnitte verloren gingen. Weichenhan hat sich darauf spezialisiert, neue molekularbiologische Methoden zu entwickeln und so in der Abteilung einzuführen, dass alle davon profitie-



Dieter Weichenhan arbeitet mit einem Roboter, der epigenetisch verändertes Erbgut aus Zellen fischen kann.

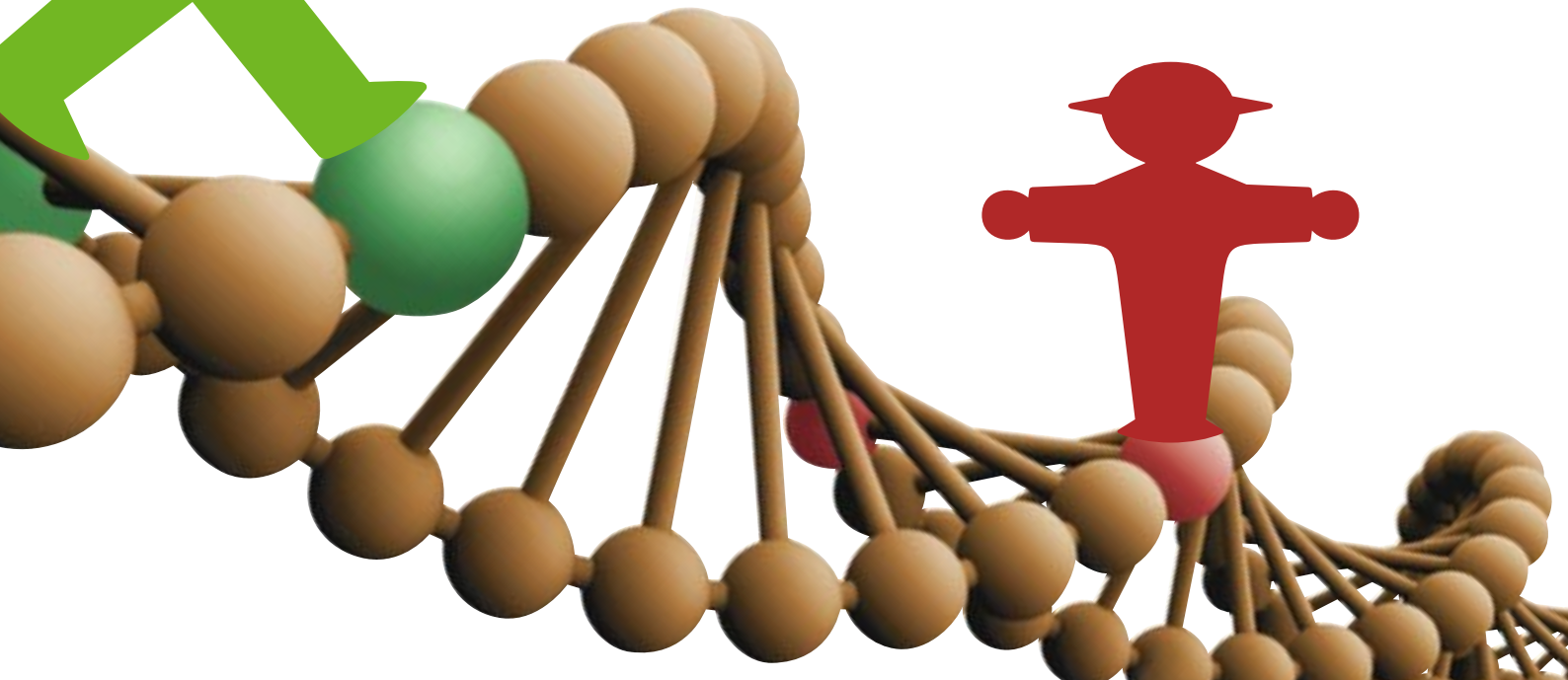
ren. Er weiß, dass Präzision das A und O ist. Nur wenn das Herausfischen der methylierten DNA-Abschnitte ganz exakt und jedes Mal auf die gleiche Weise erfolgt, lässt sich ermitteln, wie viele epigenetische Veränderungen in einer bestimmten Probe vorliegen. Oder, wie stark ein bestimmter Abschnitt der DNA methyliert ist.

Darüber hinaus können die Forscher untersuchen, wo sich im Genom einer Krebszelle epigenetische Veränderungen befinden. „Die Hoffnung ist, dass wir epigenetische Merkmale ausmachen, die für eine bestimmte Krebsart und ihren Verlauf typisch sind“, erklärt Abteilungsleiter Plass. Diese Merkmale könne man später in der Klinik nutzen, um den voraussichtlichen Krankheitsverlauf von Fall zu Fall vorherzusagen. Oder um frühzeitig zu erkennen, welche Therapie bei welchem Patienten Erfolg verspricht. „Zugleich interessieren wir uns immer dafür, wie epigenetische Veränderungen konkret zur Krebsentstehung beitragen“, sagt Plass. Das, so erläutert der Wissenschaftler, helfe, die verschiedenen Krebserkrankungen besser zu verstehen.

Stefanie Reinberger



• Grüne Welle in der Zelle



Leber, Hirn, Herz, Haut und Niere enthalten das gleiche Erbgut. Und doch sind sie unterschiedlich, weil das individuelle Ein- und Ausschalten der Gene ein Gewebe einzigartig macht. Ein Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums hat nun einen Stoff gefunden, der abgeschaltete Gene reaktivieren kann.

Dutzende Ampeln, hier auf Grün geschaltet, dort auf Rot – im Erbgut herrscht ein Verkehr wie in der Hauptstadt. Vielleicht brauchte es deshalb einen Berliner, der an Staus und Verkehrsgewühl gewöhnt ist, um eines der großen und jahrzehntealten Rätsel der Molekularbiologie zu lösen. „Das Erbgutmolekül DNA kann man sich vorstellen wie eine lange Straße, auf der der Verkehr geregelt wird“, sagt Professor Christof Niehrs, dem man den Berliner Zungenschlag nach über 16 Jahren in Heidelberg kaum noch anhört. „Wo der Verkehr fließt, sind

Gene aktiv. Wo Stillstand herrscht, da sind die Gene abgeschaltet.“ Geregelt werde der Verkehr unter anderem über kleine Moleküle, die aus dem DNA-Gerüst wie Ampeln ragen, so genannte Methylgruppen. Diese Ampeln signalisieren, ob ein Gen auf Rot oder auf Grün steht, also inaktiv oder aktiv sein soll. „Die Epigenetik, die Wissenschaft von der Regulation der Gene, stellt sich die Frage, wie diese Ampeln funktionieren“, sagt der Leiter der Abteilung „Molekulare Embryologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum. Seit den 1970er Jahren sind zwar jene

Enzyme bekannt, die die Methylgruppen an die DNA heften: die Methyltransferasen, die die Gen-Ampeln auf Rot stellen. Doch nach den Demethylasen, die den umgekehrten Prozess bewerkstelligen, also das Entfernen der Methylgruppen und Grünschalten der Gen-Ampeln, suchten Forscher jahrzehntelang vergebens.

Dass es da etwas geben muss, da waren sich die Epigenetiker ganz sicher. Denn ob beim Klonen, beim Umwandeln von Haut- in Stammzellen oder beim Entarten von Krebszellen – immer wieder beobachteten sie, dass bei diesen Prozessen stillgelegte Gene reaktiviert, also unzählige Gen-Ampeln von Rot auf Grün gestellt werden. Und ohne das Setzen und Entfernen der Methylgruppen, ohne das Umschalten zwischen „Rot“ und „Grün“, kann sich auch kein Embryo zu einem Organismus aus hunderten unterschiedlichen Geweben entwickeln. Denn obwohl alle Zellen eines Körpers das gleiche Erbgut enthalten, sind in jedem Gewebe unterschiedliche Gene aktiv – so steht die Ampel für Gen X in der Leber auf Rot, während sie im Gehirn auf Grün steht. Jeder Zelltyp habe seine ganz eigene „epigenetische Signatur“, sagt Niehrs. Es musste sie also geben, jene Demethylasen, die abgeschaltete Gene wieder aktivieren können. Aber Dutzende Molekularbiologen und Biochemiker suchten sie vergeblich.

Quer denken und einsteigen

Dann kam Christof Niehrs, ein Quereinsteiger in das Feld der Epigenetik. Er hatte sich bislang vor allem für Entwicklungsbiologie interessiert und kaum mit der Verkehrsregelung im Erbgut beschäftigt. Er hatte sich einen Namen gemacht mit Forschungen am Krallenfrosch *Xenopus laevis*, die aufklären halfen, wie aus einer einfachen befruchteten Eizelle ein komplexer Organismus wird. 2003 war er dafür mit dem Leibniz-Preis ausgezeichnet worden, einem der höchstdotierten Wissenschaftspreise in Deutschland.

Mit dem Preisgeld von 1,2 Millionen Euro konnte Niehrs nun auch Ideen nachgehen, die abseits seines bisherigen Forschungsschwerpunkts lagen. Es war die Zeit nach Dolly, dem Klon-schaf, entstanden aus dem Erbgut ei-

ner Euterzelle, das die Forscher in eine entkernte Eizelle gesteckt hatten. Das Erbgut der Euterzelle war in der entkernten Eizelle offensichtlich pluripotent geworden – es hatte also die Fähigkeit einer embryonalen Stammzelle wiedererlangt, sämtliche Zelltypen des heranwachsenden Organismus hervorzubringen. Zahllose Forscher wollten herausfinden, wie das möglich gewesen war. Welche Stoffe hatten das Erbgut der Euterzelle in den Zustand einer embryonalen Stammzelle zurückversetzt?

Auch Niehrs versuchte sein Glück und fahndete nach diesen Jungbrunnen-ähnlichen Stoffen, allerdings in Zellen, die er gut kannte: in Eiern von Krallenfröschen. „Froscheier enthalten sehr viel pluripotentes Zellplasma“, sagt Niehrs, „davon können Stammzellforscher nur träumen.“ Niehrs badete also Hautzellen in diesem Froschei-Plasma, und tatsächlich konnte er einige Zellen ein Stück weit zu embryonalen Stammzellen umprogrammieren. Die im Froschei-Plasma enthaltenen Stoffe hatten offenbar wichtige Gene wieder eingeschaltet, die für Stammzellen typisch und in Hautzellen normalerweise abgeschaltet sind. Gezielt entfernte Niehrs nun

bestimmte Eiweißstoffe aus dem Plasma, von denen er annahm, dass sie an der Rückprogrammierung beteiligt sein könnten. Als er ein Protein namens BRG-1 aussonderte, funktionierte die Rückprogrammierung nicht mehr. BRG-1 spielte also offensichtlich eine wichtige Rolle in dem Prozess. „Dieser erste Erfolg brachte uns auf den Geschmack“, erzählt Niehrs.

Doch statt weiter im trüben Froschei-Plasma zu fischen, nahm Niehrs einen anderen Weg. Er wusste, dass die Rückprogrammierung von Hautzellen nur funktioniert, wenn deren inaktive, stammzelltypische Gene von den Methylgruppen befreit werden. Niehrs wollte gezielt jenes Protein angeln, das die Methylgruppen entfernt – und reihte sich damit ein in die Riege der Demethylase-Jäger. Der gelernte Biochemiker nahm rund 100 000 verschiedene Proteine unter die Lupe. Er brachte tausende verschiedene Zellkolonien dazu, diese Proteine massenhaft herzustellen. Gleichzeitig stopfte er ein künstliches Signal-Gen in die Zellen, das er vorher mit Dutzenden Methylgruppen präpariert hatte. Sollte es eines von den 100 000 Proteinen schaffen, die Methylgruppen auf dem Signal-Gen zu beseitigen, dann könnte das Gen wieder aktiv werden und einen leuchtenden Signalstoff produzieren. Und tatsächlich: Ein einziger Stoff war dazu in der Lage. Das Protein GADD45 – die Abkürzung steht für „growth arrest and DNA-damage inducible protein 45“ – beseitigte die Methylgruppen und stellte die Ampeln des Signal-Gens auf Grün. Die Eigenschaften dieses Proteins hat Niehrs gemeinsam mit der Forschergruppe um Professor Frank Lyko (siehe Seite 16) ermittelt, dessen Labor auf DNA-Methylierung spezialisiert ist.

Ausschneiden und Ersetzen

Wie genau GADD45 es bewerkstelligt, die Methylgruppen zu entfernen, und ob es in der Zelle ebenso gut funktioniert wie bei den Tests im Reagenzglas, erforschen Niehrs und seine Mitarbeiter derzeit. „GADD45 war bereits bekannt dafür, an der Reparatur von DNA beteiligt zu sein“, sagt Niehrs und beschreibt, wie er sich die Rolle des Proteins beim Grünschalten vorstellt.



Zuerst erkennt GADD45 die Stelle im Erbgut, wo eine Methylgruppe entfernt, also eine Gen-Ampel auf Grün geschaltet werden soll, wobei noch offen ist, wie das Protein diese Stelle findet. Dann holt GADD45 weitere Proteine herbei, die das entsprechende Stück aus der DNA herauschneiden. Die entstandene Lücke wird anschließend mit methyelfreien DNA-Stücken ersetzt.

So wie der exakte Mechanismus noch nicht im Detail verstanden ist, so ist auch weitgehend unbekannt, welche Rolle GADD45 bei der Krebsentstehung spielt. „Zur DNA-Demethylierung gibt es noch viele offene Fragen“, sagt Niehrs. Mit den 2,4 Millionen Euro, die er Anfang des Jahres vom Europäischen Forschungsrat erhalten hat, will der Wissenschaftler einige dieser Fragen beantworten. Unter anderem mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mäusen, denen GADD45 fehlt und die deshalb offenbar häufiger an Krebs erkranken. Niehrs hat auch schon entdeckt, dass das Krebsmedikament Gemcitabin die Fähigkeit von GADD45

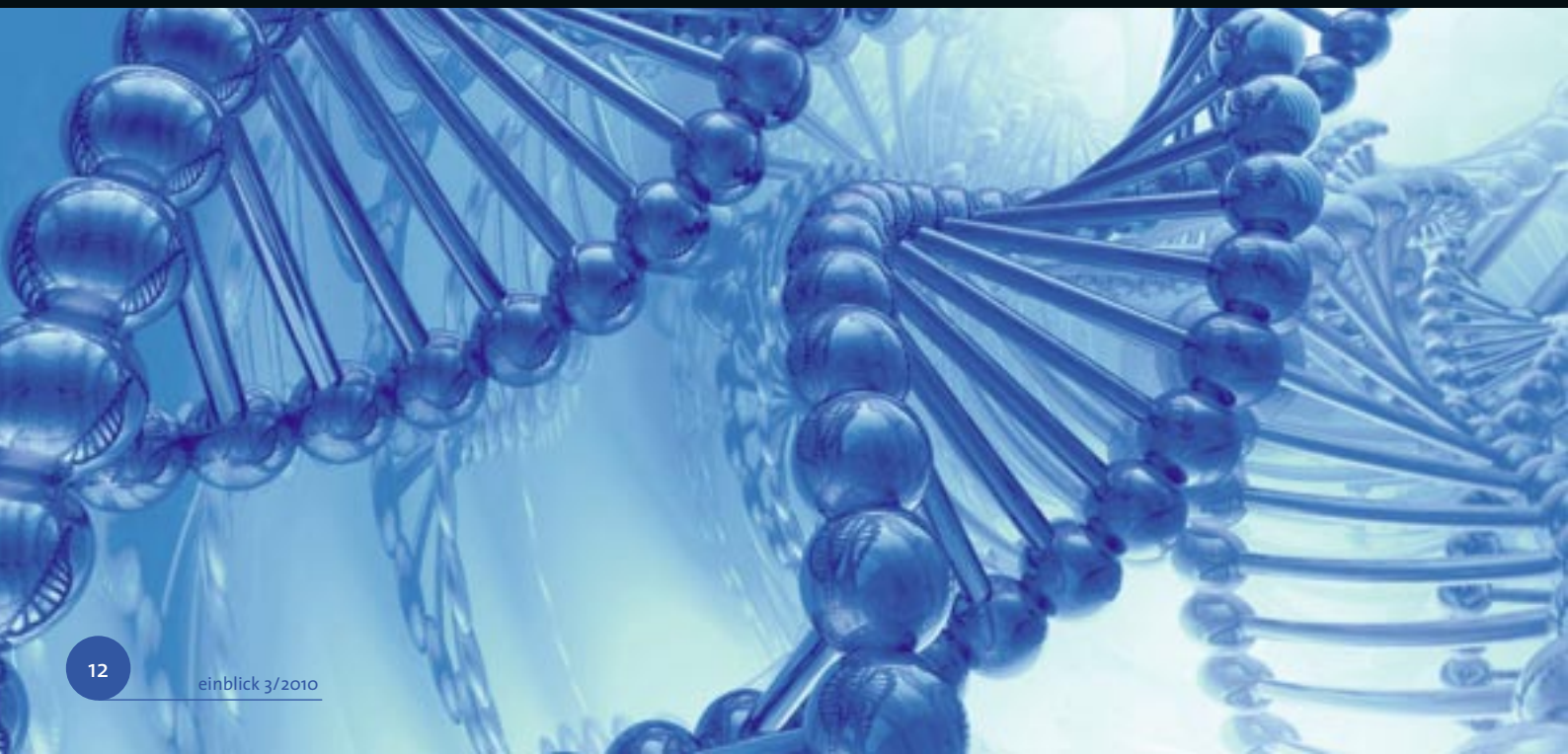
mindert, Gene zu reaktivieren. Das mag erwünscht sein, wenn ein krebsförderndes Gen inaktiv bleiben soll, kann aber Therapien behindern, die das Einschalten krebsunterdrückender Gene fördern sollen.

Zukünftige Ergebnisse von Niehrs' Forschungen werden allerdings nicht nur in Heidelberg, sondern auch in Mainz gefeiert werden. Am Heidelberger Krebsforschungszentrum behält Niehrs eine Abteilung, um weiterhin die Entwicklungsbiologie des Krallenfroschs zu erforschen. In Mainz baut er ab 2011 das neue Institut für Molekulare Biologie auf, das die Boehringer Ingelheim Stiftung in den nächsten zehn Jahren mit 100 Millionen Euro sponsert. „Das ist eine Chance, die sich nur einmal im Leben eines Forschers bietet“, sagt Niehrs. Das gänzlich ampelfreie Verkehrschaos zur Mainzer Karnevalszeit nimmt der Berliner dafür gern in Kauf. „Man hat mir gesagt, dass man sich an die Mainzer Fastnacht nicht nur gewöhnt, sondern wohl auch schnell Spaß daran finden kann.“

Sascha Karberg



Künstlerische Illustration von DNA-Strängen.



• Verhüllte Gene – schuld an Krebs?

*Krebskrankes Kind in der Mannheimer
Universitätsklinik.*



Bestimmte Eiweiße in Zellen heften sich an das Erbmolekül DNA und verpacken es. Die Stabilität dieser Verpackung kann darüber entscheiden, ob die Zelle zur Tumorzelle entartet. Bei einigen Tumoren, die im Kindesalter auftreten, ist dieser Zusammenhang recht gut verstanden – und eröffnet neue Möglichkeiten der Therapie.

„**U**nsere Mission lautet, Kinder mit Krebs zu heilen. Unsere Vision ist es, das zu schaffen, indem wir jedes Kind ganz individuell behandeln.“ So klar und deutlich beschreibt Professor Olaf Witt seine Ziele. Der Chef der Klinischen Kooperations-einheit „Experimentelle Pädiatrische Onkologie“ hat wie alle Leiter solcher Einheiten zwei Standbeine: Die Grundlagen der Erkrankung erforscht er in seinem Labor im sechsten Stock des Deutschen Krebsforschungszentrums, seine kleinen Patienten behandelt er in der Klinik für Kinderonkologie des Universitätsklinikums. „So können wir unsere Forschungsergebnisse möglichst schnell aus dem Labor ans Kran-



kenbett übertragen“, beschreibt Witt die Vorteile des nicht immer einfachen Spagats. „Und natürlich spornt uns der tägliche Kontakt mit den schwer kranken Kindern an, noch intensiver nach neuen Möglichkeiten im Kampf gegen den Krebs zu suchen.“

Vieles deutet darauf hin, das sich Krebs bei Kindern grundlegend von Krebs bei Erwachsenen unterscheidet. Im höheren Lebensalter haben sich oft Fehler ins Erbgut eingeschlichen, die dazu führen, dass sich die Zellen unkontrolliert teilen und ihren ursprünglichen Ort im Gewebe verlassen. Doch bei Kindern, die wachsen, ist Zellteilung und -wanderung ja das normale Programm. „Wir gehen davon aus, dass Krebs im Kindesalter häufig deswegen entsteht, weil die Zellen nicht richtig ausreifen“, erklärt der Kinderarzt Witt. „Dass also beispielsweise Vorläuferzellen, die im Körper umherwandern, um das periphere Nervensystem zu bilden, sich einfach weiter teilen statt sich in Nervenzellen zu verwandeln. Unser Ziel ist es deshalb, die Krebszellen so umzuprogrammieren, dass sie zu den endgültigen Zelltypen heranreifen.“

Ob Zellen sich teilen oder ausreifen, hängt davon ab, welche Gene in ihnen gerade an- oder abgeschaltet sind. Und das wiederum hängt mit der „Verpackung“ des Erbguts, der DNA, zusammen. Bestimmte Eiweiße, die His-

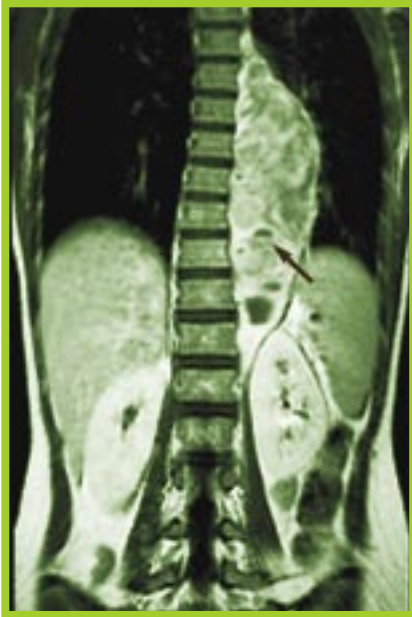
tone, sorgen dafür, dass die beiden Stränge der DNA eng umeinander gewunden bleiben. Je fester diese Verpackungseweiße an die DNA binden, desto schlechter können darunter liegende Gene abgelesen werden. Umgekehrt können Gene nur dann aktiv werden, wenn die Histone den Zugang zur DNA freigeben. Wie fest nun die Histone an die DNA binden, kann durch kleinste Veränderungen an diesen Verpackungseweißen gesteuert werden. „Wir beschäftigen uns mit den so genannten Acetylgruppen, chemischen Verbindungen, die von speziellen Enzymen an die Histone geheftet beziehungsweise von den Histonen abgeknipst werden. Wir versuchen, die ‚Abknipser‘ zu hemmen. In der Sprache der Wissenschaftler: Wir suchen nach Hemmstoffen für die Histon-Deacetylasen.“

Eiweiß wirkt als Krebschalter

Unter anderem interessieren sich die Wissenschaftler um Olaf Witt für die Histon-Deacetylase Nummer 8. Dieses Enzym scheint zumindest beim Neuroblastom mit darüber zu entscheiden, ob der Tumor besonders bösartig wächst und sich schnell ausbreitet oder ob er sich relativ gutartig verhält. Je weniger davon die Tumorzellen enthalten, desto besser die Krankheits-

Im Waldpiratencamp bei Heidelberg können sich krebskranke Kinder und ihre Geschwister erholen. Eine beliebte Station in dem Ferienlager ist der Hochseilgarten, in dem die Kinder lernen, sich gegenseitig zu unterstützen und gemeinsam schwierige Aufgaben zu bewältigen.





Das Neuroblastom ist eine Krebserkrankung, die aus Nerven-Vorläuferzellen entsteht und überwiegend im Kindesalter auftritt. In Deutschland erkranken etwa 150 Kinder pro Jahr. Hier dargestellt ist ein Patient, bei dem der Tumor (Pfeil) teilweise die Wirbelsäule umwachsen hat.

prognose. „Wenn wir Neuroblastomzellen in der Kulturschale züchten und dort die Histon-Deacetylase Nummer 8 ausschalten, reifen die Krebszellen zu ganz normalen Nervenzellen aus“, zeigt sich Witt begeistert. Und es gibt noch mehr spannende Beobachtungen bei diesem Enzym: „Neuroblastome besitzen die verblüffende Eigenschaft, gelegentlich ganz von allein wieder zu verschwinden“, berichtet Witt. „In Tumorproben von Patienten, die spontan wieder gesund wurden, fand man nur relativ geringe Mengen dieser Histon-Deacetylase.“

Es gibt leider noch keinen zugelassenen Hemmstoff, der sich speziell gegen dieses Enzym richtet, aber es gibt ein Medikament, das alle Histon-Deacetylasen gleichzeitig hemmt. Es heißt Vorinostat und ist seit Anfang 2009 in den USA zugelassen. In Deutschland startet demnächst eine multizentrische Studie, die Olaf Witt leiten wird.

„Die Kinder, die wir in diese Studie aufnehmen, haben bereits intensive Chemotherapie und Bestrahlung erhalten und dennoch ist der Tumor weitergewachsen, für sie ist es gewissermaßen die letzte Chance“, erklärt Witt. Da das Mittel relativ unspezifisch auf mehrere Histon-Deacetylasen wirkt, verursacht es auch Nebenwirkungen wie Durchfall und Veränderungen am Blutbild. „Wir arbeiten deshalb an der nächsten Generation von Hemmstoffen, die nur eine einzige oder vielleicht zwei Histon-Deacetylasen hemmen, am besten genau die, auf die es im Tumor ankommt“, beschreibt Olaf Witt das Ziel seiner Forschung.

Am liebsten hätte Witt jeweils einen Hemmstoff pro Tumorart: Einen für das Medulloblastom, einen für das Ependymom und einen für das Neuroblastom, alles Tumoren, die vom kindlichen Nervensystem ausgehen. Hieran arbeiten in Witts Gruppe intensiv Dr. Hedwig Deubzer, Dr. Ina Oehme und Dr. Till Milde mit ihren jeweiligen Teams. Doch weil Kindertumoren so selten sind, ist das nicht so einfach. „Zum Glück bekommen nur sehr wenige Kinder Krebs, etwa 2 000 sind es pro Jahr in Deutschland. Nur etwa 400 davon haben ein Neuroblastom oder einen Gehirntumor, und wenn man die dann noch einmal unterteilt, sind es nur ein paar Dutzend je Tumorart.“ Die an sich gute Nachricht ist für den Forscher schlecht: Welche Pharmafirma macht sich schon auf die immens teure Suche nach einem Wirkstoff, der später nur sehr wenigen Patienten helfen wird? Mit dem sich also aller Wahrscheinlichkeit nach nicht viel Geld verdienen lässt? Doch Olaf Witt hatte Glück: In Amerika fand sich eine kleine amerikanische Pharmafirma, die gemeinsam mit Witts Team einen Hemmstoff für die Histon-Deacetylase 8 entwickelt. „Den testen wir gerade im Mausmodell auf seine Wirkung und mögliche Nebenwirkungen.“

Auf dem Weg zur individuellen Therapie

Die Abteilung von Olaf Witt arbeitet auch mit Bayer Schering Pharma zusammen. Mit dem Pharmaunternehmen ist das Deutsche Krebsforschungszentrum 2008 eine strategische Al-

lianzen eingegangen. Vielversprechende Projekte aus der Grundlagenforschung in Heidelberg sollen so die Chance bekommen, schneller in die klinische Anwendung zu gelangen. Witts Team hat kürzlich herausgefunden, dass eine weitere Histon-Deacetylase bei kindlichen Neuroblastomen eine wichtige Rolle spielt. Derzeit untersuchen die Forscher in der Allianz, ob das Enzym ein mögliches Ziel für Medikamente abgibt.

„Uns ist klar, dass Krebszellen sehr anpassungsfähig sind – blockiert man einen Signalweg, reagieren sie, indem sie einen anderen Signalweg vermehrt benutzen“, sagt Olaf Witt. „Ziel einer individuell angepassten Therapie muss es daher sein, eine Kombination aus Wirkstoffen zu finden, die den Krebs von mehreren Seiten gleichzeitig angreifen, damit die Krebszelle keinen Ausweg mehr findet.“ Um hier zielgerichtet vorgehen zu können, müsste eigentlich jeder Tumor individuell und eingehend untersucht werden: Welche Gene sind mutiert, welche Programme sind in den Zellen aktiv, welche epigenetischen Veränderungen lassen die Tumorzellen wandern und sich vermehren.

„Das bedeutet natürlich einen Paradigmenwechsel in der Krebsmedizin und auch in der klinischen Forschung“, gibt Witt zu bedenken. Für eine klinische Studie müssten künftig die Patienten sehr genau ausgewählt werden. Es kann nicht mehr jeder automatisch zugelassen werden, der etwa ein Neuroblastom oder einen Hirntumor hat. Nur wer die „molekularen Einschlusskriterien“ erfüllt, eignet sich als Teilnehmer. Denn das weiß man aus zurückliegenden Untersuchungen: Wenn das Medikament wirklich genau zur veränderten Struktur in den Krebszellen passt, so wie der Schlüssel zum Schloss, dann profitieren bis zu achtzig Prozent der Patienten. Ein unerreichter „Traumwert“ in herkömmlich durchgeführten Studien.

„Wenn wir unsere Mission, Kinder mit Krebs zu heilen, ernsthaft erfüllen wollen, führt kein Weg an der individualisierten Therapie vorbei“, ist sich Olaf Witt sicher. Viele Krebsforscher, die an den „großen Killern“ wie Brust- oder Darmkrebs arbeiten, würden ihm da sicher zustimmen.

Stefanie Seltmann



• Den Falten auf der Spur

Die Haut ist das größte Organ des Menschen. Sie ist ständig verschiedenen Umwelteinflüssen ausgesetzt, wird im Lauf des Lebens mal braun, mal bleich und irgendwann runzlig. Wissenschaftler in Heidelberg und Hamburg haben gemeinsam epigenetische Faktoren ausgemacht, die einen wichtigen Beitrag dazu leisten.

Weinbauer in Peru mit sonnenverbrannter Haut.

Wirkt regelmäßiges Sonnenbaden der Hautalterung entgegen? Zu diesem Schluss könnte man kommen, wenn man die jüngsten Forschungsergebnisse der Abteilung „Epigenetik“ des Deutschen Krebsforschungszentrums betrachtet. Doch der Eindruck täuscht. „Zu lange Sonnenbäder sind schädlich, das ist erwiesen; daran ändern auch unsere Ergebnisse nichts“, erklärt Professor Frank Lyko, der die Abteilung leitet. Sein Team hat gemeinsam mit Wissenschaftlern der Firma Beiersdorf untersucht, wie sich die Haut im Laufe des Lebens epigenetisch verändert. Lyko und seine Kollegen richteten ihr Augenmerk dabei vor allem auf die Methylierung des Erbmoleküls DNA.

Unter Methylierung versteht man eine chemische Veränderung der DNA. An bestimmte Stellen des Erbmoleküls können kleine Moleküle angefügt werden, so genannte Methylgruppen, die aus einem Kohlenstoff- und drei Wasserstoffatomen bestehen. Dieses Anheften hat zur Folge, dass die Erbinformation an der entsprechenden Stelle der DNA nicht mehr so gut abgelesen werden kann – die Methylierung schaltet Gene stumm.

Besonders wichtig ist das bei der Entwicklung des Menschen von der befruchteten Eizelle zum erwachsenen Organismus. Jede Zelle des menschlichen Körpers enthält die komplette Erbinformation, allerdings sehen nicht alle Körperzellen gleich aus. Eine Haarwurzelszelle unterscheidet sich grundlegend von einer Nerven- oder einer Leberzelle – dafür sorgt die Epigenetik. „In meinen Augen besteht die wichtigste Funktion der Epigenetik darin, die spezifischen Eigenschaften der unterschiedlichen Zelltypen festzulegen“, sagt Frank Lyko. Er erklärt: Nur, weil mithilfe von Methylierungen bestimmte Gene in einer Zelle ausgeschaltet werden, kann sich diese Zelle zu einem spezialisierten

Zelltyp entwickeln, der im Körper bestimmte Funktionen übernimmt. Aus Hautzellen entstehen neue Hautzellen, weil die molekulare Maschinerie in der Zelle über epigenetische Schalter verhindert, dass etwa Gene für Herz- oder Hirnzellen abgelesen werden.

Die Haut: gut geeignet für die Forschung

In einem Forschungsprojekt zusammen mit dem Unternehmen Beiersdorf untersuchten die Wissenschaftler, wie stark die DNA in alter und junger, in gebräunter und nicht-gebräunter Haut methyliert ist. „Wir haben Hautproben vom äußeren Unterarm, der eigentlich immer der Sonne ausgesetzt ist, mit Hautproben vom inneren Oberarm, der praktisch immer im Schatten liegt, verglichen“, erläutert Lyko. Zwei Gründe gäbe es, warum die Wissenschaftler ausgerechnet Hautproben untersuchten. Die Haut sei zum einen besonders gut für die Erforschung von altersbedingten, epigenetischen Veränderungen geeignet, da man ihr auf den ersten Blick das Alter ansehe. Zum anderen bestehe die Haut aus scharf voneinander abgegrenzten Zellschichten, die in sich wiederum sehr einheitlich aufgebaut seien. „Die Epigenetik hat in der Vergangenheit immer darunter gelitten, dass man Gemische von Zelltypen untersucht hat“, meint Frank Lyko, „eine Blutprobe zum Beispiel besteht aus vielen unterschiedlichen Zelltypen, die jeweils eigene Methylierungsmuster besitzen; dieses Problem ist bei Hautzellen nicht so ausgeprägt.“ Dr. Marc Winnefeld, Forscher bei Beiersdorf, fügt hinzu: „Hautzellen eines bestimmten Typs sind bezüglich ihres Methylierungsmusters sehr einheitlich, also in Zellversuchen sehr gut miteinander vergleichbar.“

Die Wissenschaftler fanden heraus, dass das Erbmateriale alter Haut erheblich mehr Methylgruppen aufweist als das Erbmateriale junger Haut. Die Forscher bezeichnen das als Hypermethylierung („hyper“ ist griechisch und bedeutet „über“). „Von der Hypermethylierung in alter Haut sind vor allem solche Gene betroffen, bei denen man sich vorstellen kann, dass sie etwas mit dem Altern der Haut zu tun haben: Gene, die die Straffheit der Haut beeinflussen, oder Gene, die mit der Überlebensfähigkeit von Zellen in Verbindung stehen“, beschreibt Lyko. Wichtig sei diese Entdeckung auch deshalb, weil die Methylierungsmuster von alten Hautzellen an jene Muster erinnerten, die man in den Zellen von Hautkrebspatienten fände. Lyko sieht hier eine mögliche Verbindung: „Untersuchungen an großen Patientengruppen haben gezeigt, dass das Alter ein Hauptrisikofaktor dafür ist, an Krebs zu erkranken – es ergibt also einen Sinn, die epigenetischen Veränderungen in alternden Hautzellen als mögliche Krebsvorstufen zu interpretieren.“

Auch zu anderen wissenschaftlichen Ergebnissen scheinen Lykos Resultate zu passen: Junge Hautzellen sind

wesentlich anpassungsfähiger und flexibler als alte. „In meinen Augen ist die Epigenetik ein Mechanismus, der es Zellen ermöglicht, flexibel mit den eigenen Erbanlagen umzugehen“, sagt Lyko. Denn eine jede Zelle des Körpers trage alle Gene des menschlichen Erbguts in sich, viele dieser Gene würden aber epigenetisch abgestellt. Um auf Umwelteinflüsse reagieren zu können, behalte die Zelle trotzdem ein gewisses Maß an Anpassungsfähigkeit. „Mit dem Alter kommt die Hypermethylierung, mit der Hypermethylierung sind gewisse Dinge nicht mehr möglich, die zuvor noch möglich waren. Damit verliert die Zelle an Flexibilität.“

Lyko, Winnefeld und ihre Kollegen verglichen auch das Methylierungsmuster von gebräunter und nicht-gebräunter Haut. Diese Untersuchung stehe, so Lyko, in direktem Zusammenhang zur Analyse unterschiedlich alter Haut. „Es gibt viele Befunde, die zeigen, dass Hautalterung zumindest teilweise auf die Sonneneinstrahlung zurückgeht, etwa auf chronische Sonnenschäden. Ist das ein direkter Beitrag zur Hautalterung? Ein zusätzlicher Beitrag? Oder sind es zwei vollkommen verschiedene Wege?“



In stark gebräunter Haut weist das Erbmateriale auffallend wenige Methylgruppen auf. In Zellen von Hautkrebspatienten dagegen enthält das Erbmateriale übermäßig viele Methylgruppen – auf den ersten Blick das Gegenteil. Beide Effekte treten jedoch an unterschiedlichen Genen auf und kompensieren sich daher nicht – Sonnenbaden schützt nicht vor Krebs.



Nach einem Sonnenbrand erholt sich die Haut zwar oberflächlich. Die Schäden haben sich jedoch ins Erbmaterial eingebrannt, was Ärzte mit dem Spruch „Die Haut vergisst nichts“ umschreiben. Verschiedene Studien haben gezeigt: Die Haut altert umso schneller und entwickelt umso häufiger eine Krebserkrankung, je mehr Sonnenbrände sie abbekommt.

In der Sonne grillen: Immer noch keine gute Idee

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass auch Sonnenstrahlen sich auf das Methylierungsmuster von Hautzellen auswirken. Lyko beschreibt: „Die gebräunte Haut hatte, selbst wenn sie alt war, ein anderes Methylierungsmuster als die immer sonnengeschützte Haut.“ Stark gebräunte Haut habe sich durch auffallend wenige Methylgruppen an der DNA ausgezeichnet, eine so genannte Hypomethylierung (das griechische „hypo“ bedeutet „unter“). Übermäßige Methylierung in Zellen von Hautkrebspatienten, spärliche Methylierung in sonnengebräunter Haut – bedeutet das, die Sonne wirkt vorbeugend gegen Krebs? Nein, denn beide Phänomene treten an unterschiedlichen Genen auf und kompensieren sich daher nicht. „Deshalb verursachen Bräunungscremes keinen Krebs und deshalb schützt Sonnenbaden nicht vor Hautalterung“, mahnt Lyko.

Wenn die Sonne auch nicht zur Krebsvorsorge taugt, so hofft Lyko trotzdem, auf epigenetischer Grundlage gegen Krebs vorgehen zu können. „Wir suchen in unserer Abteilung nach Hemmstoffen, die ein Zuviel an Methylierung wieder rückgängig machen – so genannte DNA-Methyltransferase-Inhibitoren.“ Solche Hemmstoffe stellen laut Lyko einen wichtigen Ansatz in der Krebstherapie dar. Auch die Firma Beiersdorf möchte auf der Grundlage der Epigenetik neue Wirkstoffe entwickeln. „Unser Ziel besteht darin, die Haut vor epigenetischen Veränderungen zu schützen“, sagt Marc Winnefeld. „Da diese häufig auf schädliche Umwelteinflüsse zurückgehen, besteht hier eine gute Möglichkeit, die Hautalterung zu verlangsamen.“ Weil epigenetische Veränderungen zudem umkehrbar seien, habe man einen Ansatzpunkt für Wirkstoffe gefunden, die Alterserscheinungen möglicherweise rückgängig machen könnten. „Ob und wie das jedoch in der Haut zu leisten ist, muss in langwierigen Studien geklärt werden, die weit über den Rahmen unserer bisherigen Untersuchungen hinausgehen“, sagt Winnefeld.

Lukas Schürmann



Schema verschieden schwerer Stadien einer Hautverbrennung. Je höher der Grad der Verbrennung, desto schwerer sind die Schäden und umso tiefer reichen sie in die Haut hinein.



Frieren für die schlanke Linie

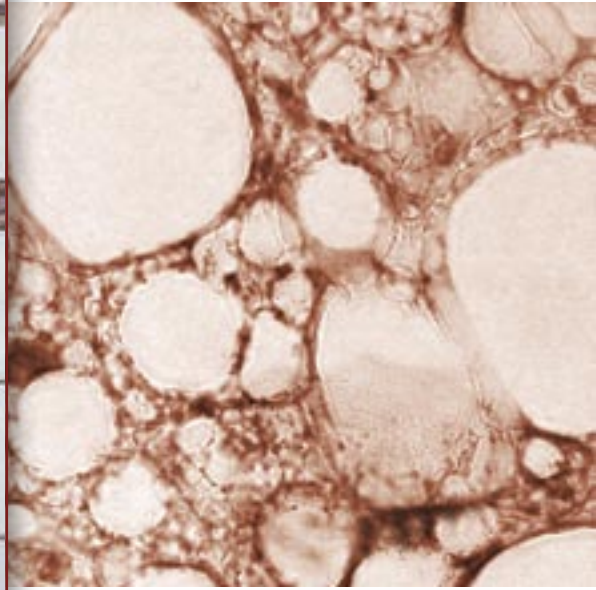
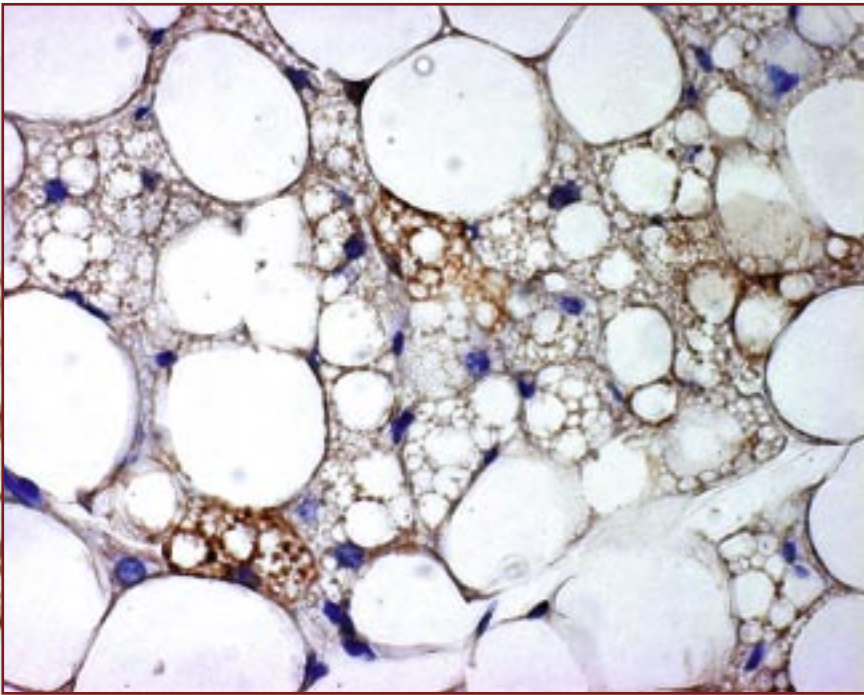
*Ein Siebenschläfer im Winterschlaf.
Das braune Fettgewebe schützt die
Tiere in dieser Zeit vor dem Erfrieren.*

Braune Fettzellen erzeugen Wärme und steigern dadurch den Energieverbrauch des Körpers. Forscher am Deutschen Krebsforschungszentrum haben kürzlich ein Molekül entdeckt, das diesen Prozess steuert. Möglicherweise lässt sich darüber das Körpergewicht regeln – und damit sowohl Über- als auch Untergewichtigen helfen.

Der Siebenschläfer macht seinem Namen alle Ehre. Sobald die Tage kürzer werden, verkriecht er sich und verschläft die sieben kältesten Monate. Seine Körpertemperatur kühlt in dieser Zeit auf wenige Grad Celsius herunter. Um nicht zu erfrieren und um nach der langen Ruhephase schnell wieder auf

Touren zu kommen, hat der Nager, wie andere Winterschläfer auch, ein großes Depot an braunen Fettzellen im Körper. Das Besondere an diesen Zellen: Sie wandeln Fett in Wärme um.

Bekannter als das braune Fettgewebe – und im Allgemeinen wenig beliebt – ist das weiße Fettgewebe, dessen Hauptfunktion darin besteht,



Braune Fettzellen inmitten von weißem Fettgewebe. Schon fünfzig Gramm braunes Fettgewebe könnten reichen, um den Energieumsatz eines Menschen um ein Fünftel zu steigern.

Energie zu speichern. Früher unentbehrlich, um als Notfallreserve in mageren Zeiten herzuhalten, macht es heute zahlreiche Menschen krankhaft dick (siehe einblick 2/2010, S. 22). Zusätzlich funktioniert weißes Fettgewebe als Polster an druckempfindlichen Körperstellen, etwa hinter dem Augapfel und an den Fußsohlen. Braunes Fettgewebe hingegen befindet sich eher im Brust- und Nackenbereich. Es wird bereits im Mutterleib gebildet.

Natürliches Heizaggregat

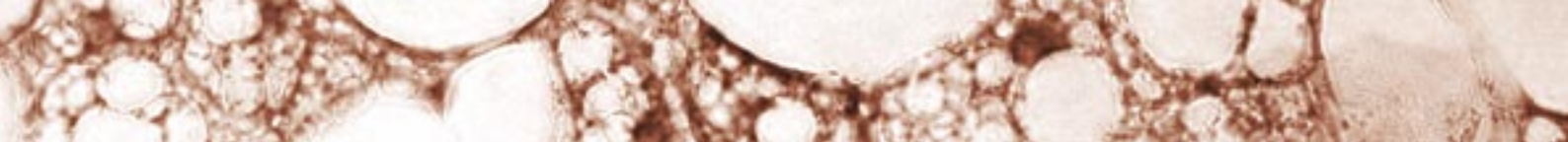
Bislang dachten Forscher, dass nur Winterschläfer und neugeborene Säugtiere – darunter der Mensch – braune Fettzellen besitzen. Gerade für Babys ist das natürliche Heizaggregat lebensnotwendig: Im Vergleich zu ihrem Körpervolumen haben sie eine große Oberfläche, kühlen deshalb

schnell aus und können ihren Körper zudem noch nicht durch Zittern warm halten.

Im vergangenen Jahr fanden holländische Wissenschaftler um Wouter van Marken Lichtenbelt von der Universität Maastricht aber heraus, dass auch erwachsene Menschen braune Fettzellen besitzen. Offenbar können diese Fettzellen auch noch lange nach der Geburt neu gebildet werden. In ihrer Studie untersuchten die holländischen Wissenschaftler 24 gesunde Männer, darunter sowohl schlanke als auch übergewichtige. Mithilfe von verschiedenen bildgebenden Verfahren, etwa der Computertomographie, fanden die Forscher heraus, dass braune Fettzellen bei einer Zimmertemperatur von 16 Grad Celsius aktiver sind – also mehr Wärme produzieren – als bei 22 Grad. Zusätzlich zeigte sich, dass die braunen Fettzellen bei Überge-

wichtigen nicht so effizient arbeiten wie bei Schlanken. Ob das Übergewicht aber Ursache oder Folge davon ist, dass die braunen Fettzellen nicht mehr so gut funktionieren, konnten die Wissenschaftler nicht klären.

Was bedeuten diese Studienergebnisse für übergewichtige Menschen? Sinkt das Körpergewicht, wenn man die Heizung ausmacht? Dr. Stephan Herzig, der am Krebsforschungszentrum die Abteilung „Molekulare Stoffwechselkontrolle“ leitet, findet den Gedanken gar nicht so abwegig. „Im Prinzip funktioniert das, allerdings müsste man die Lebensumstände entsprechend anpassen.“ Das heißt: Man müsste den Körper allmählich an die kühlere Umgebung gewöhnen. Sich einfach in die Kälte zu setzen, ist kontraproduktiv, weil dadurch die Gefahr von Unterkühlung und Infektionskrankheiten steigt. Wer sich anderer-



seits in der kalten Wohnung mit Pulli und dickem Schal wärmt, wird seine braunen Fettzellen nicht dazu bringen, zusätzliche Wärme zu produzieren. Herzig weist auch darauf hin, dass Menschen unterschiedlich auf Kälte reagieren: „Frauen mobilisieren ihre braunen Fettzellen besser als Männer, Schlanke besser als Übergewichtige und Junge besser als Alte.“

Kürzlich hat Stephan Herzig gemeinsam mit Kollegen aus München, Marburg, Frankfurt und Lausanne einen Signalweg entdeckt, der die Neubildung von braunen Fettzellen steuert. Die Forscher hielten Mäuse bei niedrigen Temperaturen und beobachteten, dass sich in dem weißen Fettgewebe der Nagetiere kleine Nester aus braunen Fettzellen bildeten. Auch nahmen die Mäuse trotz kalorienreicher Ernährung nicht zu – ganz im Gegensatz zu Mäusen, die in warmer Umgebung lebten.

Bei späteren Untersuchungen stellte Herzig und seine Kollegen fest, dass ein bestimmter Eiweißstoff, das so genannte Cox-2, im weißen Fettgewebe der kältengewohnten Mäuse vermehrt vorkam. Cox-2 wirkt an der Entstehung von speziellen Entzündungshormonen mit, den Prostaglandinen. Die Prostaglandine wiederum sorgen über mehrere Zwischenschritte dafür, dass aus Fett-Vorläuferzellen nicht etwa weiße, sondern braune Fettzellen werden.

Kraftwerke der Zelle

Gewöhnliche Körperzellen gewinnen ihre Energie mit Hilfe bakteriengroßer Zellbestandteile, den Mitochondrien. Die Mitochondrien verbrennen verschiedene Nährstoffe, wobei Energie frei wird, die die Zelle für den Stoffwechsel nutzen kann. Mitochondrien werden deshalb auch „Kraftwerke der Zelle“ genannt. In braunen Fettzellen sind sie besonders zahlreich und geben den Zellen ihre charakteristische Färbung. Normalerweise speichern Mitochondrien die Energie, die bei der Nährstoffverbrennung frei wird, in einer organischen Verbindung – dem so genannten ATP (Adenosin-5'-triphos-

phat). Das ATP dient der Zelle als eine Art universeller Brennstoff, den sie bei Bedarf einsetzen kann. In braunem Fettgewebe jedoch erzeugen die Mitochondrien kein ATP, sondern fast ausschließlich Wärme. Das ist der Grund, warum braune Fettzellen als „Heizagregate“ so wirksam sind.

Stephan Herzig möchte nun herausfinden, ob sich diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen. Falls der Eiweißstoff Cox-2 auch im Menschen bewirkt, dass vermehrt braunes Fettgewebe entsteht, würde das den Energieumsatz steigern – und die Pfunde purzeln lassen. Herzigs Plan: „Wir versuchen, Vorläuferzellen aus weißem Fettgewebe von übergewichtigen Menschen zu gewinnen und diese Zellen mit Prostaglandinen oder ähnlichen Signalmolekülen zu behandeln. Entwickeln sich aus ihnen dann braune Fettzellen, könnten wir sie dem Patienten möglicherweise wieder zurück implantieren – vorausgesetzt allerdings, die Methode hat sich vorher im Tierversuch bewährt.“ Die Forscher rechnen damit, dass nur etwa 50 Gramm braunes Fettgewebe ausreichen, um den Energieumsatz eines Menschen um 20 Prozent zu steigern. Bei ihren künftigen Forschungen zwischen Klinik und Labor wird Herzigs Abteilung sicher davon profitieren, dass sie sich demnächst zu einer großen Brückenabteilung wandelt, gemeinsam eingerichtet vom Universitätsklinikum, vom Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg und vom DKFZ.

Herzigs Forschungsergebnisse sind nicht nur für Übergewichtige verheißungsvoll. Auch Tumorpatienten, die an krankhafter Auszehrung (Kachexie) leiden, können davon profitieren. Menschen mit dieser Erkrankung verlieren rasant an Körperfett und Muskelmasse, obwohl sie normal essen und sich bewegen (siehe einblick 3/2008, S. 28). Je nach Krebsart magern zehn bis achtzig Prozent der Tumorpatienten gefährlich stark ab. Schuld daran ist ein Ungleichgewicht im Stoffwechsel der Patienten, ausgelöst durch den Tumor. Forscher konnten inzwischen nachweisen, dass der Eiweißstoff Cox-2 im

Körper von Tumorpatienten vermehrt vorkommt, sowohl im Tumor selbst als auch in anderen Geweben. Herzig vermutet, dass die hohe Cox-2-Konzentration dazu führt, dass Krebskranke mehr braune Fettzellen bilden als gesunde Menschen. Das würde zumindest zum Teil erklären, warum die Tumorpatienten so stark abnehmen. Es ist daher ein erfolversprechender Ansatz, die Tumorkachexie mit Medikamenten zu behandeln, die Cox-2 hemmen.

Auch gängige Schmerzmittel wie Aspirin und Ibuprofen wirken, indem sie Cox-2 stilllegen und somit verhindern, dass Entzündungshormone entstehen. Müssen Menschen, die diese Schmerzmittel nehmen, deshalb mit zusätzlichen Pfunden rechnen? Stephan Herzig beruhigt: „Bislang haben wir keine Hinweise darauf, dass diese Medikamente zu einer Gewichtszunahme führen – es spricht also von dieser Seite aus nichts dagegen, sie zur Schmerzlinderung einzusetzen.“

Laura Brockschmidt



Verteilung von braunem Fettgewebe (schwarz) im Körper einer jungen Frau. Das Bild wurde mithilfe der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) erzeugt.



Die Dosis macht das Gift

Zwei Nachwuchsforscher heben ab: Cornelius Hennch (links) und Ali Abbasi im Labor.

Ionisierende Strahlen, intensiv verabreicht, wirken tödlich. In niedriger Dosierung jedoch können sie Zellen widerstandsfähiger machen. Das haben Ali Abbasi und Cornelius Hennch vom Heidelberger Life-Science Lab herausgefunden. Im Bundeswettbewerb „Jugend forscht“ bekamen sie dafür einen Sonderpreis.

März 2009: In einem Labor im Deutschen Krebsforschungszentrum arbeiten zwei Wissenschaftler. Der eine beugt sich über das Mikroskop, zählt Zellen in einer Kulturschale. Der andere arbeitet an einer Sterilbank gegenüber, versorgt die Zellen dort in keimfreier Umgebung mit Nährlösung. Alltag in einem

Forschungslabor? Nicht ganz, denn die beiden Wissenschaftler sind zu diesem Zeitpunkt erst 16 und 17 Jahre alt. Während andere Schüler sich in den Osterferien ausruhen, „chillen“, wie es heute heißt, versuchen Ali Abbasi und Cornelius Hennch herauszufinden, wie niedrig dosierte, ionisierende Strahlung auf Zellen wirkt.

Die beiden Jugendlichen arbeiten im Heidelberger Life-Science Lab. In dieser Fördereinrichtung können begabte Schüler wissenschaftliche Vorträge hören, Seminare besuchen und in Forschungslabors mit Wissenschaftlern zusammenarbeiten. Ein solcher Vortrag war es, der die beiden im Herbst 2008 auf den mutmaßlichen Horne-

sis-Effekt von Strahlen aufmerksam machte. Vom Hormesis-Effekt spricht man, wenn kleine Mengen eines Giftes positiv auf Organismen wirken. Die Idee, dass niedrig dosierte, ionisierende Strahlen einen Schutzmechanismus in Zellen auslösen könnten, fanden Ali und Cornelius spannend, weil hier noch vieles unerforscht ist. Also machten sie sich kurz darauf an die Arbeit. Zunächst hieß es: Fachliteratur durchforsten, Förderung beantragen, Kontakte suchen zu den verschiedenen Forschungsabteilungen. Dann ging's ins Labor, manchmal mehrere Stunden am Tag, betreut von Studenten, Wissenschaftlern und einem Strahlenschutzbeauftragten. Ali und Cornelius fanden heraus, dass niedrig dosierte Gammastrahlen tatsächlich ein Schutzprogramm in Zellen aktivieren können (Gammastrahlen bestehen aus energiereichen Lichtteilchen). Die Versuche der beiden Jungforscher zeigten: Bestimmte Bindegewebszellen, so genannte Fibroblasten, wachsen nach einer intensiven Bestrahlung nur weiter, wenn sie vorher schwach bestrahlt wurden. Werden sie nicht vorbestrahlt, dann stellen sie das Wachstum nach der intensiven Bestrahlung ein.

Vom Schaden der anderen profitieren

Die Jugendlichen wollten es genau wissen. Sie hatten eine Idee: Vielleicht schütten schwach bestrahlte Zellen bestimmte Substanzen aus – Botenstoffe, mit denen die Zellen untereinander kommunizieren und die sie resistenter gegen Strahlen machen. Um diese These zu prüfen, gaben die jungen Forscher Nährlösung von vorbestrahlten Zellkulturen zu unbehandelten Zellen und bestrahlten letztere anschließend mit einer hohen Dosis. Und siehe: Die nicht vorbestrahlten Zellen gingen in der neuen Nährlösung deutlich seltener zugrunde – seltener sogar als Zellen, die vorbestrahlt worden waren. „Sie haben offenbar von dem Schutzeffekt jener Botenstoffe profitiert, die ihre vorbestrahlten ‚Kollegen‘ ausgeschüttet hatten – ohne aber der schädlichen Wirkung der Vorbestrahlung ausgesetzt gewesen zu sein“, erklärt

Ali. Dieses Phänomen nennt sich By-stander-Effekt und ist schon länger bekannt, allerdings in anderen Zusammenhängen.

Im Sommer 2009 reiste Ali, gerade fertig mit seinem Abitur, für ein soziales Jahr nach Kolumbien, wo er Kinder in Englisch und Mathematik unterrichtete. Er übernahm die Auswertung der Experimente, Cornelius arbeitete derweil im Labor. Übers Internet hielten sie Video-Konferenzen ab, um sich gegenseitig zu informieren. Anfang 2010 gewannen sie mit ihrer Forschung den Regional- und sogar den Landeswettbewerb „Jugend forscht“ und qualifizierten sich damit fürs Bundesfinale. Das motivierte die beiden enorm, weitere Versuche zu machen. Auch ihre Mitschüler waren nun beeindruckt, die sonst so manches Mal über die ungewöhnliche Freizeitbeschäftigung von Ali und Cornelius geschmunzelt hatten.

„Eine tolle Erfahrung“

Für den Bundeswettbewerb untersuchten die beiden Jungforscher, welche Botenstoffe die bestrahlten Zellen vermehrt herstellen. Doch die Zeit eilte, der Termin rückte immer näher. Erst knapp eine Woche vorher lagen die Ergebnisse auf dem Tisch: Neben Botenstoffen, die für die Zellteilung und den programmierten Zelltod eine Rolle spielen, sind es auch solche, die Immunreaktionen hervorrufen. Mit diesen Ergebnissen gewannen Ali und Cornelius im Bundesfinale schließlich einen hoch dotierten Sonderpreis: Sie flogen nach China und nahmen dort an einem chinesischen Gegenstück zum deutschen „Jugend forscht“-Wettbewerb teil, am „Adolescent Science and Technology Innovation Contest“. Bei diesem Wettbewerb waren sie unter den zehn besten von insgesamt 25 Teilnehmern.

Welche Bilanz ziehen Ali und Cornelius rückblickend? Im Life-Science Lab und durch den Wettbewerb „Jugend forscht“ haben sie nicht nur Forschung hautnah kennengelernt, sondern auch interessante Leute getroffen und Freundschaften geschlossen. „Das ist eine tolle Erfah-



Cornelius Hennch und Ali Abbasi wollen auch künftig viel Zeit im Labor verbringen: Cornelius an der Stanford University, Ali an der University of Cambridge.

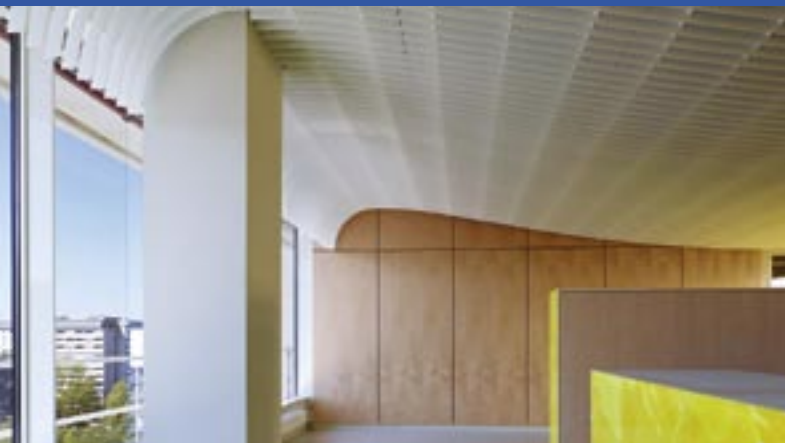
rung, seine ganze Energie in so ein Projekt zu stürzen, das lohnt sich wirklich“, sagt Cornelius. Wenn sie die Zeit dazu finden, wollen sie ihre Ergebnisse veröffentlichen. Doch das wird schwierig, denn es steht bereits wieder viel auf dem Programm der unermüden jungen Leute: Cornelius wird nach dem Abitur im kommenden Jahr an der Internationalen Wissenschaftsakademie San Francisco teilnehmen und dort vier Wochen lang an der Universität von Stanford arbeiten. Ali hat bereits ein Studium für Naturwissenschaften in Cambridge begonnen.

Dorothee Schulte



In neuem Glanz

Klopfen, Hämmern, Bohren: Die Mitarbeiter des Deutschen Krebsforschungszentrums mussten in den vergangenen Jahren einiges aushalten. Aber es hat sich gelohnt. Nach vierjähriger Sanierung verfügt das Haupthaus nun über eine technisch hochwertige Ausstattung, über helle und großzügige Labors und attraktive Seminarräume. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung stellte dafür rund 70 Millionen Euro zur Verfügung, das Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg gab noch einmal rund 7 Millionen dazu. Am 20. Oktober haben Professor Annette Schavan, Bundesforschungsministerin, und Stefan Mappus, Ministerpräsident von Baden-Württemberg, das neue DKFZ-Hochhaus eingeweiht.





Das DKFZ-Hochhaus ist nun eines der modernsten biomedizinischen Forschungsgebäude der Welt. Gemeinsam weihten das neue Haus ein: Dr. Josef Puchta, Administrativer Vorstand des DKFZ; Dr. Karl Lamers, MdB; Annette Schavan; Werner Pfisterer, MdL; Stefan Mappus; Professor Otmar Wiestler, Vorstandsvorsitzender des DKFZ; Professor Jörg-Rüdiger Siewert, Leitender Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Heidelberg (großes Bild ganz oben, von links nach rechts). Anschließend waren die Mitarbeiter des Hauses zu einer großen Party mit Buffet eingeladen. Wissenschaftler und Architekten führten derweil durch die neuen Räume (kleine Bilder oben). Am Abend traten Musiker und Artisten auf (Bilder rechts und links).





Der Virenjäger

Lutz Gissmann war maßgeblich beteiligt an der Entwicklung des Impfstoffs gegen Gebärmutterhalskrebs. Zwanzig Jahre lang hat er mit Nobelpreisträger Harald zur Hausen zusammengearbeitet. Jetzt ist er dabei, eine therapeutische Impfung auf den Weg zu bringen, die auch Frauen mit bereits bestehenden Krebsvorstufen helfen soll.

Mit Lutz Gissmann einen passenden Termin für ein Interview zu finden, ist nicht einfach. Der Virologe ist viel unterwegs. Eben erst ist er aus China zurückgekehrt, oft fliegt er nach Südamerika. Um überall für die Schutzimpfung zu werben. Der Gebärmutterhalskrebs ist weltweit der zweithäufigste Tumor bei Frauen, nach dem Brustkrebs. Siebzig

bis achtzig Prozent der Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses könnten mithilfe von Impfungen verhütet werden. Die Weltgesundheitsorganisation sei sehr daran interessiert, sagt Gissmann, aber noch seien die Kosten zu hoch. Und selbst wenn die Impfung in ärmeren Ländern umsonst zu haben wäre, hätte man das Problem nicht gelöst. „Es wird oft übersehen, dass es

nichts nützt, wenn eine Pharmafirma 50 Millionen Impfdosen verschenkt, denn es fehlt die Infrastruktur für solche Kampagnen.“ Man sollte deshalb versuchen, so Gissmann, die Impfung in bestehende Impfprogramme für Kinder zu integrieren.

Als die Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs 2006 in Deutschland eingeführt wurde, hatte sie nach anfäng-

lich sehr guter Akzeptanz keine gute Presse. Sie sei Ursache für mehrere Todesfälle, behaupteten Impfgegner. Lutz Gissmann kennt die Vorwürfe: „Was soll man da sagen? Die Todesfälle waren ein zeitliches, aber kein ursächliches Zusammentreffen. Wir haben keinerlei Hinweise, dass die Impfung irgendwelche Schäden verursacht.“ Im Gegenteil, fügt er hinzu, der Nutzen habe sich in Australien schon gezeigt, wo die Impfrate bei Mädchen und jungen Frauen sehr hoch sei. Bereits wenige Jahre nach Einführung der Impfung sei dort die Häufigkeit von Genitalwarzen und von Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses zurückgegangen. „Wenn ich Vorstufen verhindere, kann ich auch Krebs verhindern“, erklärt Gissmann das Konzept. Mädchen aus der wichtigsten Zielgruppe, also zwischen 12 und 17 Jahren, empfiehlt er die Impfung uneingeschränkt.

Auf dem Sprung zum Schauspieler

Lutz Gissmann stammt aus dem Allgäu, er beschreibt sich als bayerischen Schwaben schlesischer Eltern. In einer Familie von Bäckern und Gastwirten ist er der erste Wissenschaftler. Es hätte aber auch anders kommen können. Während der Schulzeit am humanistischen Gymnasium und nach vorübergehenden Versuchen mit Akkordeon und Kontrabass lockte die Bühne. Einer seiner Lehrer hatte wohl den Eindruck, hier reife ein Talent heran, und meldete den Schüler zum Vorsprechen bei der renommierten Münchener Falckenberg-Schauspielschule an. Ein Termin war vereinbart, ein Text zum Vorsprechen aus Goethes Faust gelernt, aber dann untersagte der Vater das Vorhaben. Theater? – kommt nicht in Frage! „Im Nachhinein bin ich froh, dass das nichts geworden ist, denn das Talent habe ich sicher nicht“, meint Gissmann heute. Geblieben ist sein Interesse am Theater, gewachsen ist jenes an der Oper. Wenn er heute auf Reisen Gelegenheit hat, in die Oper zu gehen, nimmt er sie wahr. „Opernregisseur, das wäre vielleicht was gewesen“, aber das Kapitel, sagt er, sei abgeschlossen. Statt zu schauspielern oder für die Bühne zu schreiben, studierte

er Biologie in Erlangen bis zum Diplom. Gissmanns Interesse galt schon früh der Mikrobiologie, er gehörte zu den ersten, die diesen Studiengang als Hauptfach gewählt hatten. Eine Vorlesung über Tumorstudiologie und die Begegnung mit Harald zur Hausen gaben dann den Ausschlag für den künftigen wissenschaftlichen Weg.

„Wir finden sie!“

Diese Begegnung kam eher zufällig zustande. Ein kurzer Kontakt auf dem Flur im Institut für Virologie. Gissmann fragte zur Hausen, ob er bei ihm promovieren könne. „Und dann passierte etwas Erstaunliches – er hat mich eine Sekunde angesehen und gefragt: Wann wollen Sie anfangen?“ Der junge Doktorand machte sich an die Arbeit, und das hieß erstmal: Warzen sammeln. Einmal pro Woche ging Gissmann mit einer Thermoskanne voller Eiswürfel zu einem Hautarzt und sammelte alle Warzen ein, die dieser von Händen und Füßen seiner Patienten geschabt hatte.

Hintergrund dieser ungewöhnlichen Art von Probenbeschaffung: Warzen werden durch Viren verursacht, das war lange bekannt, durch Papillomviren. Gissmann sollte zunächst deren Erbgut analysieren, eine mühsame, zeitraubende Laborarbeit, denn er musste jede Warze einzeln unter die Lupe nehmen. Es ging um die Frage, ob sich die Erreger der banalen Warzen von den Erregern unterscheiden, die auf der Schleimhaut im Gebärmutterhals siedeln – und falls ja, wie. Am Ende der Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Viren-DNA aus den harmlosen Hautwucherungen in der Tat anders aufgebaut ist als die aus Genitalwarzen, dass es also unterschiedliche Typen von humanen Papillomviren gibt. Welche davon Gebärmutterhalskrebs verursachen, das herauszufinden war der nächste Schritt. Und auch der gelang.

Über Freiburg, wo Gissmann sich habilitierte, kam zur Hausens Forscherteam 1983 nach Heidelberg ans Krebsforschungszentrum. Damals, erinnert sich Gissmann, gab es hier noch strenge Hierarchien, die Abteilungsleiter redete man mit „Herr Pro-

fessor“ an. Für ihn sei das ungewohnt gewesen, denn Harald zur Hausen habe auf solche Förmlichkeiten nie Wert gelegt. Trotz mancher Widerstände von außen wurde schließlich der Zusammenhang zwischen humanen Papillomviren und Gebärmutterhalskrebs allgemein akzeptiert. Eine wissenschaftliche Erkenntnis, für die Harald zur Hausen 2008 den Nobelpreis für Medizin bekam. Die Meldung aus Stockholm erreichte Lutz Gissmann während einer Tagung in Südamerika. Sein erster Gedanke: „Ich habe das als Auszeichnung für das gesamte Forschungsgebiet gesehen.“ Und er fügt hinzu, ohne die Zuversicht seines Chefs hätte sich der Erfolg vielleicht nicht eingestellt. Zur Hausen habe seine Mitarbeiter immer wieder motivieren können, stets habe er mit Blick auf diese Krebsviren gesagt: „Wir finden sie!“

Heute arbeitet Gissmann an einem therapeutischen Impfstoff für Frauen, die bereits infiziert sind und Krebsvorstufen haben. „Auch diesen Frauen möchten wir etwas anbieten“, sagt der Wissenschaftler. Er macht aber auch deutlich, dass Prävention immer besser ist als Therapie.

Ombudsmann bei wissenschaftlichem Fehlverhalten

Wenn Forscher mit einem Betrug auffliegen, gibt das immer Schlagzeilen. „Schlamperei in der Wissenschaft macht sich breit“, titelte eine große deutsche Tageszeitung. Lutz Gissmann gehört einer Kommission zur Untersuchung von Fehlverhalten in der Wissenschaft an. Bisher gab es am Deutschen Krebsforschungszentrum noch keine Fälle zu begutachten. Gissmann räumt aber ein, dass die Versuchung, zu fälschen, größer sei als früher. In seinen eigenen Anfangsjahren habe man es als Forscher leichter gehabt, Karriere zu machen. Heute sei der Druck auf junge Wissenschaftler enorm, es gehe um Publikationen in angesehenen Journalen, um Drittmittel und um Jobs – „heute ist alles unsicher, ich beneide die jungen Leute nicht.“ Wenn jemand über ein wenig beachtetes Thema schreibe, könne eine Schummelei oder Schlamperei – Gissmann betont den Unterschied – schon mal unbemerkt bleiben. Bei interessanten Publikationen würden gefälschte Daten aber bald entdeckt, da vertraut Gissmann darauf, dass die

Wissenschaft sich selbst kontrollieren kann. Allerdings könne er sich auch mit dem Gedanken anfreunden, die Zahl der jährlichen Veröffentlichungen pro Wissenschaftler auf drei oder vier zu beschränken: „Lieber ein bisschen länger dran arbeiten, und das dann richtig solide machen.“ Was ihn richtig ärgert, ist, wenn es Jahre dauert, bis ein Schwindel auffällt. So etwas kann passieren, wenn die Mitarbeiter stark unter Druck stehen und daher nicht den Mut finden, öffentlich zu sagen, dass der Chef fälscht.

Auf die eigene Karriere blickt Lutz Gissmann zufrieden zurück. „Ich bin in der glücklichen Situation, dass das Thema, das ich vor Jahrzehnten angefangen habe, tatsächlich zu einer Anwendung geführt hat. Das haben nicht sehr viele erlebt.“

Jörg Tröger



Lutz Gissmann wirbt weltweit für die Schutzimpfung gegen Gebärmutterhalskrebs. Er mahnt: Besonders in den ärmeren Ländern, in denen die Erkrankungshäufigkeit am höchsten ist, sei es wichtig, dass alle Frauen Zugang zum Impfstoff bekommen.

• Der Strichcode der Zelle



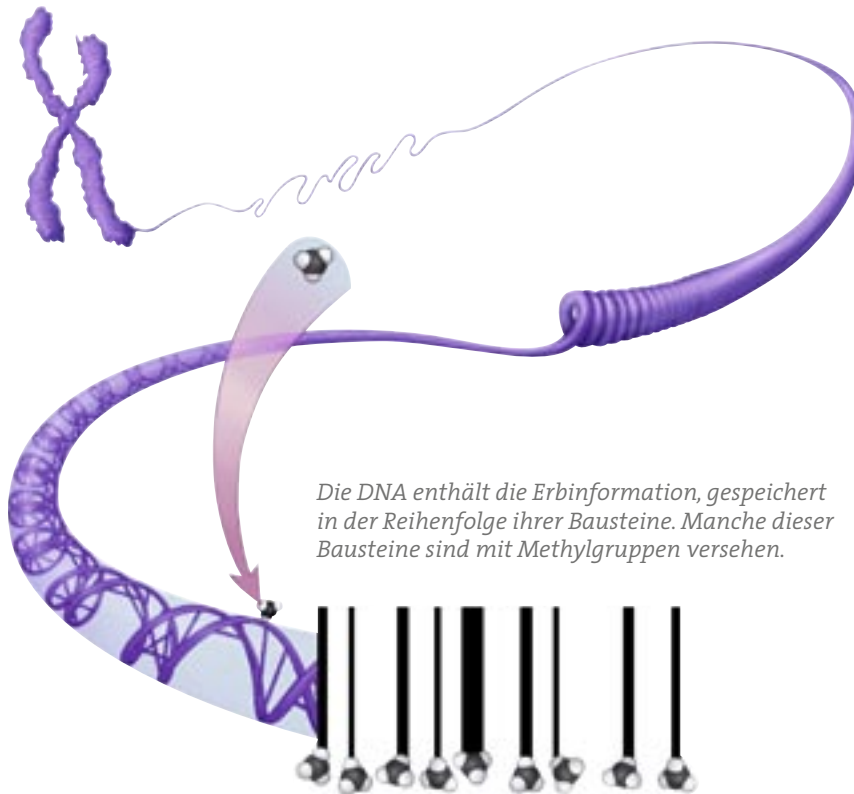
Das Erbmolekül DNA ist an vielen Stellen gespickt mit kleinen Anhängseln, den Methylgruppen. In Krebszellen sind diese Methylgruppen oft anders verteilt als in gesunden Zellen. Das nutzen Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum für die Diagnostik aus; und sie versuchen, die fehlerhafte Verteilung in den entarteten Zellen zu korrigieren.

Beim Stichwort Codeknacker denkt man vielleicht an Spionage-Thriller, Geheimagenten oder Verschwörungstheorien. Aber an Krebsforschung? Und doch gibt es einen Code, den Krebsforscher weltweit zu entziffern versuchen – und das zum Wohle der Patienten: den Code der Methylgruppen. Diese winzigen chemischen Verbindungen zieren Teile unseres Erbmoleküls, der DNA. Sie spielen eine entscheidende Rolle dabei, bestimmte Abschnitte der genetischen Information stillzulegen. Gene,

die viele Methylgruppen tragen, sind in der Regel abgeschaltet.

Einer, der sich ganz genau anschaut, wo auf der DNA solche Methylgruppen sitzen, ist Dr. Jörg Hoheisel. Der Leiter der Abteilung „Funktionelle Genomanalyse“ am Deutschen Krebsforschungszentrum sucht nach Mustern in der Verteilung der DNA-Anhängsel. „Der Blick auf die Methylierung kann uns viel über eine Zelle verraten“, erzählt er, „gerade für Krebsforscher gibt es da einiges zu entdecken.“ Etwa 30 Millionen mögliche

Dicht gepacktes Erbgut: das Chromosom. In einer menschlichen Zelle gibt es 46 davon.



Die Chromosomen bestehen aus Chromatin, einem aufgewickelten Faden aus DNA und Eiweißen.

Die DNA enthält die Erbinformation, gespeichert in der Reihenfolge ihrer Bausteine. Manche dieser Bausteine sind mit Methylgruppen versehen.

Der Strichcode der Zelle: Manche Bereiche des Erbguts tragen viele Methylgruppen. Durch das Anheften dieser chemischen Verbindungen ist die Erbinformation in diesen Bereichen nur noch eingeschränkt ablesbar. Die Gene dort sind in der Regel abgeschaltet. Das Verteilungsmuster der Methylgruppen bildet daher eine Art Strichcode, an dem man ablesen kann, welche Gene in der Zelle stillgelegt sind.

Andockstellen für die Methylgruppen gibt es in unserem Erbgut. Längst nicht alle davon sind besetzt. Bereiche mit vielen Methylgruppen und solche mit wenigen wechseln sich ab. So entsteht ein Muster, ähnlich einem Strichcode auf Verpackungen im Supermarkt. Das Muster kann von Zelle zu Zelle sehr unterschiedlich aussehen – schließlich zeigt sich darin unter anderem, welche Teile des Erbguts abgeschaltet sind. Es steckt also eine Menge Information in diesem Strichcode der Zelle.

Jörg Hoheisel betätigt sich hier als epigenetischer Codeknacker: Er sucht in dem zellulären Strichcode nach Informationen, die der Krebsmedizin weiterhelfen können. Denn auch viele Tumorzellen besitzen ein typisches Methylierungsmuster, das sie von gesunden Nachbarzellen unterscheidet. Das lässt sich möglicherweise bei der Früherkennung von Krebserkrankungen ausnützen. „Die Methylierung ist oft eines der ersten Dinge, die sich

ändern, wenn eine Zelle zur Krebszelle entartet“, weiß Hoheisel, „ein genauer Blick auf das Erbgut kann uns daher schon frühzeitig verraten: Achtung! Hier tut sich etwas.“ Für die Darmkrebs-Früherkennung sei bereits ein Test in Arbeit, der veränderte Strichcodes im Erbgut aufspürt, ergänzt der Abteilungsleiter.

Doch damit nicht genug. Die Forscher können dem Code noch mehr Informationen entnehmen. „Wir haben festgestellt, dass uns die Methylierung sogar verrät, ob Krebszellen auf eine bestimmte Chemotherapie ansprechen“, erklärt Hoheisel, „man muss nur ganz genau hinsehen.“ Ganz genau hinzusehen bedeutet viel Arbeit für die Wissenschaftler. Denn dabei unterscheiden sie nicht nur zwischen Bereichen mit vielen und solchen mit wenigen Methylgruppen. Stattdessen schauen sie sich in einem bestimmten Bereich jede einzelne Andockstelle an: Sitzt dort eine Methylgruppe oder

nicht? Doch der Aufwand lohnt sich. Erst durch den genauen Blick fanden die Forscher heraus, dass man Tumorzellen eine Resistenz gegen das Krebsmedikament Doxorubicin ansehen kann. „Resistente Zellen weisen ein Muster auf, das sie von nicht-resistenten unterscheidet“, erläutert Hoheisel, „das heißt, wir können vorhersagen, ob eine Krebszelle auf Doxorubicin ansprechen wird oder nicht.“ Dabei ist vielleicht sogar egal, um welche Krebsart es sich handelt. Sowohl Brustkrebszellen als auch Krebszellen der Eierstöcke besitzen das typische Muster. Die Entdeckung gilt zunächst einmal nur für die Krebszellen aus Hoheisels Labor. Als nächstes wollen die Forscher in einer klinischen Studie prüfen, ob sie den Zusammenhang zwischen Methylierungsmuster und Doxorubicin-Resistenz auch in Tumorproben von Krebspatientinnen finden. „Wenn sich unsere Ergebnisse bestätigen, können wir in Zukunft einem Teil der Patien-

tinnen eine ohnehin nutzlose Therapie ersparen und gleich auf andere Medikamente ausweichen“, hofft der Genetiker. Die Studie ist bereits geplant und soll 2011 beginnen.

Epigenetische Krebstherapien?

Genau drei Etagen tiefer sitzt Professor Frank Lyko. Der Leiter der Abteilung „Epigenetik“ am DKFZ kennt noch einen anderen Grund dafür, den Strichcode im Erbgut genauer unter die Lupe zu nehmen: „In vielen Tumorzellen sind durch die veränderte Methylierung wichtige Krebsbremsen ausgeschaltet, so genannte Tumorsuppressor-Gene“, erklärt er, „das führt dazu, dass sich die Krebszellen noch schneller teilen.“ Könnte man die fehlerhafte Methylierung korrigieren, ließe sich das Krebswachstum stoppen oder zumindest verlangsamen. Tatsächlich gibt es auch schon ein Krebsmedikament, das den Strichcode der DNA verändert: das Azacytidin. Der Wirkstoff ist in Deutschland seit 2008 für die Behandlung bestimmter Blutkrebs-Formen zugelassen. Allerdings korrigiert er nicht gezielt die Fehler im Methylierungsmuster der Krebszellen. Stattdessen radiert das Medikament den gesamten Strichcode auf der DNA aus. Ein gezielter Eingriff in die Methylierung sei momentan noch Zukunfts-

musik, so Lyko. Die Wirkung von Azacytidin vergleicht der Biologe eher mit einem völligen System-Neustart. „Die Methylierung hat offensichtlich einen Fehler, also setzt man alles auf null“, erklärt er den Vergleich, „dann sind auf jeden Fall auch die Fehler ausgemerzt und es können sich neue Muster bilden – Muster, in denen die Krebsbremsen wieder aktiv sind.“

Wie funktioniert das Ganze? Um den Strichcode auf der DNA zu verändern, muss sich das Medikament ins Erbgut der Krebszellen einschleichen. Azacytidin sieht beinahe so aus wie ein gewöhnlicher DNA-Baustein, das Cytidin. Die zwei Substanzen ähneln sich so sehr, dass die Zelle sie nicht unterscheidet, sondern beide gleichermaßen ins Erbgut einbaut. Hier kommt der kleine chemische Unterschied zum Tragen. Sobald Azacytidin im Erbgut verankert ist, wirkt es als eine Art Falle für so genannte Methyltransferasen: das sind die Moleküle, die normalerweise die vielen kleinen Methylgruppen an die DNA heften. Wenn sie aber versuchen, auch das Azacytidin mit einem solchen DNA-Anhängsel zu versehen, schnappt die Falle zu: Die Methyltransferasen bleiben unwider-ruflich an dem veränderten DNA-Baustein hängen. Ohne die Überträger geht der Strichcode auf der DNA nach und nach verloren. Damit sind auch

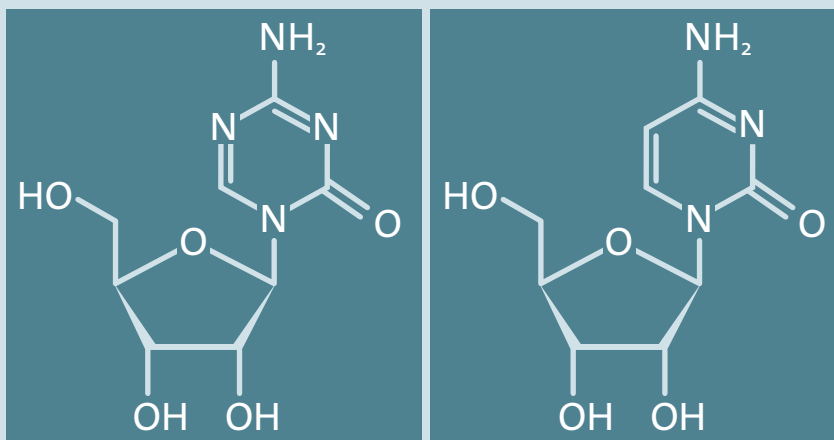
stillgelegte Krebsbremsen wieder frei und aktiv. Das Tumorwachstum geht zurück.

„Bisher ist das allerdings nur eine Theorie“, schränkt Lyko ein. Das Problem ist, dass Azacytidin noch eine ganze Reihe anderer Effekte in der Zelle hat. „Wir wissen zwar, dass Azacytidin im Labor stillgelegte Tumorbremser wieder aktivieren kann“, erklärt der Wissenschaftler, „aber ob das auch wirklich der Grund dafür ist, dass die Therapie den Patienten hilft, das müssen wir erst noch beweisen.“

Passierschein zum Zellkern

Ein weiteres Problem mit Azacytidin: Längst nicht alle Patienten profitieren von dem Medikament. Bei mindestens jedem zweiten bleibt die Wirkung aus. Doch für dieses Problem haben Lyko und seine Kollegen vielleicht eine Lösung. Die Forscher vermuten, dass manche Krebszellen den Wirkstoff einfach nicht aufnehmen. Um ins Zellinnere zu gelangen, nutzt Azacytidin normalerweise ein spezielles Transportsystem für DNA-Bausteine, denen der Wirkstoff ja sehr ähnlich sieht. Dieses Transportsystem ist aber nicht bei allen Tumorzellen ausreichend vorhanden, oder sie verlieren es im Laufe ihrer Entwicklung. „Das könnte der Grund dafür sein, dass nicht jeder

Finden Sie den Unterschied?



Tarnung ist das Geheimnis seines Erfolgs: Der Wirkstoff Azacytidin (links) sieht beinahe so aus wie der DNA-Baustein Cytidin (rechts). Die Krebszelle fällt auf die Täuschung herein und baut den Wirkstoff in ihr Erbgut ein. Dort kann er seine Wirkung entfalten und das epigenetische Programm der Krebszelle neu starten.

Krebs auf die Therapie mit Azacytidin anspricht“, vermutet Lyko und stellt im selben Atemzug eine Lösung für das Problem vor: CP4200, eine verbesserte Variante des Medikaments – sozusagen Azacytidin 2.0.

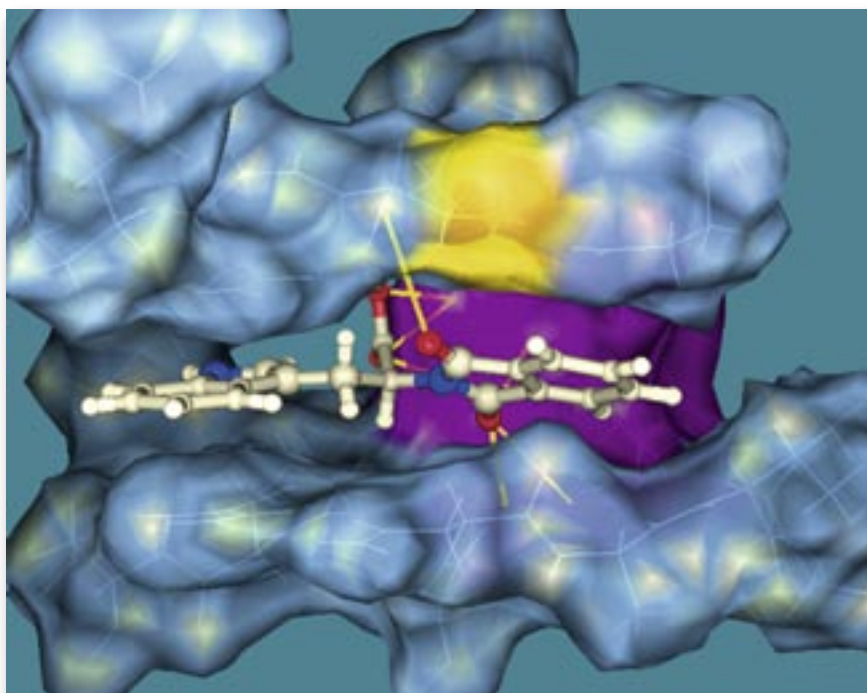
Entwickelt wurde CP4200 in einer norwegischen Biotech-Firma, die mit Lykos Abteilung zusammenarbeitet. Die Biotechnologen koppelten den Wirkstoff an eine kurze Fettsäure – ein alter Trick in der Medikamenten-Entwicklung: Durch den Fettanteil ist das Konstrukt in der Lage, die ebenfalls aus Fettmolekülen bestehende Zellmembran zu durchdringen. Der neue Wirkstoff gelangt also auch ohne eigenes Transportsystem ins Innere der Krebszellen.

Doch stört so ein Anbau nicht die Wirkung des Medikaments? Das herauszufinden war die Aufgabe der Experten am DKFZ. Lyko und seine Mitarbeiter behandelten Krebszellen mit dem neuen Präparat und stellten fest: CP4200 ist nicht nur in der Lage, den Strichcode im Erbgut zu verändern; der neue Wirkstoff bekämpft im Labor auch das Wachstum von Krebszellen, und zwar erfolgreicher als die Behandlung mit Azacytidin. „Offensichtlich nehmen die Zellen das CP4200 tatsächlich besser auf als Azacytidin“, erläutert Lyko, „vor allem reagieren auch

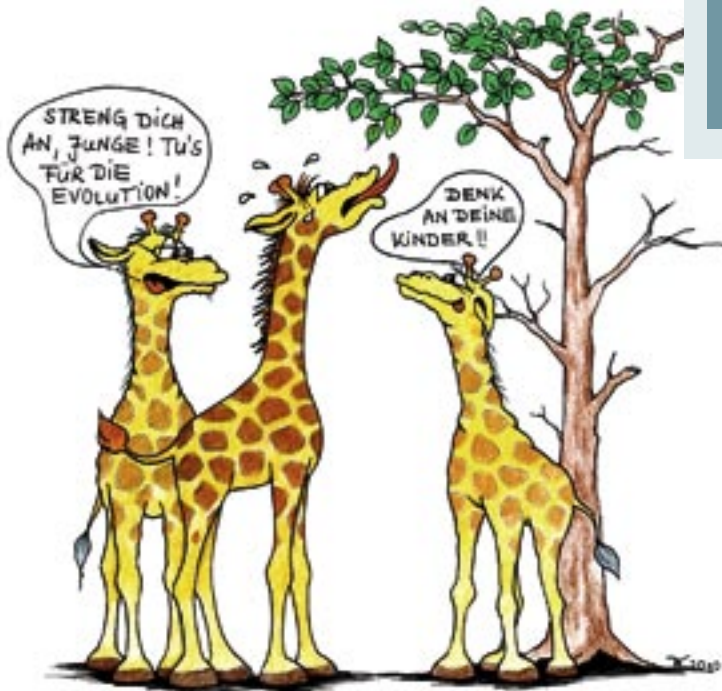
Tumorzellen ohne das spezielle Transportsystem auf CP4200.“ Die Wissenschaftler haben außerdem den Verdacht, dass der neue Wirkstoff im Blutkreislauf stabiler ist als sein Vorläufer. Möglicherweise kommt also auch mehr Wirkstoff beim Tumor an als bei der klassischen Behandlung.

Die Ergebnisse machen Hoffnung. Im kommenden Jahr soll eine klinische Studie klären, ob CP4200 auch bei Krebspatienten bessere Dienste leistet als das bisher eingesetzte Azacytidin. „Wenn in Zukunft mehr Patienten auf die Therapie ansprechen als bisher, wäre das schon ein toller Erfolg“, meint Lyko. Eine Frage lässt dem Krebsforscher aber nach wie vor keine Ruhe: Ist es wirklich der veränderte Strichcode im Erbgut, der für die medizinische Wirkung des Medikaments verantwortlich ist? An dieser Frage wird in Lykos Laboren weiter intensiv geforscht. Langfristig, so der Abteilungsleiter, müsse man Substanzen finden, die in der Zelle ausschließlich die Methylierung beeinflussen; im besten Fall ganz gezielt nur an bestimmten Stellen des Erbguts. „Bis wir solche Wirkstoffe haben, bleibt die epigenetische Therapie erst einmal nur eine Theorie.“

Mario Fix



So sollen die Wirkstoffe der Zukunft aussehen: Kleinste Moleküle (weiße Gitterstruktur), welche die DNA-Methyltransferasen (blau) blockieren – jene Werkzeuge, die den Strichcode der Zelle aufrechterhalten. Fehlerhafte Strichcodes in Tumorzellen können bedeuten, dass wichtige Krebsbremsen abgeschaltet sind. Deshalb arbeiten Forscher daran, diese Codes gezielt zu beeinflussen.



• Stichwort:

Lamarck und die Epigenetik

Hat er also doch Recht gehabt mit seinem Evolutionsmodell, der französische Biologe und Darwin-Kontrahent Jean-Baptiste de Lamarck? Diese Frage geisterte in den letzten Jahren immer wieder durch die Medien. Die Epigenetik, so war zu lesen, liefere jetzt die Erkenntnisse, die Lamarck vor 200 Jahren für den Beweis seiner Thesen schuldig geblieben ist. Steht eine Rehabilitation des französischen Forschers an?

Die heute allgemein anerkannte Evolutionstheorie geht zurück auf den britischen Naturforscher Charles Darwin. Er erklärte die Artenentstehung als eine Folge von zufälligen Veränderungen und einer natürlichen Auswahl der am besten angepassten Individuen. Im Gegensatz dazu sah Lamarck die Evolution als einen zielgerichteten Prozess vom Einfachen hin zum Komplexen. Alle Lebewesen hätten einen inneren Drang, sich weiterzuentwickeln. Lamarcks Idee basiert auf zwei Hypothesen. Erstens, Organe und Körperbau von Lebewesen würden durch die Lebensgewohnheiten zu Veränderungen angeregt – etwa so, wie Muskeln durch häufiges Training wachsen. Zweitens, die erworbenen Veränderungen würden anschließend an die Nachkommen vererbt. Ein Beispiel: Eine Proto-Giraffe mit kurzem Hals muss sich ihr ganzes Leben lang nach Blättern strecken, die sie fressen möchte. Infolge der Plackerei wächst ihr Hals und wird länger. Pflanzte sich die Giraffe irgendwann fort, dann haben ihre Nachkommen ebenfalls längere Häuse. Diese Vorstellung war jedoch schon zu Lamarcks Lebzeiten heftig umstritten – insbesondere, weil dem Forscher die wissenschaftlichen Beweise für seine Theorie fehlten. Kann die Epigenetik diese Beweise nachliefern?

Die Idee ist verlockend, denn die Epigenetik schafft eine Möglichkeit dafür, dass die Umwelt auf das Erbgut einwirken kann. Epigenetische Mechanismen dienen der Interpretation des genetischen Materials: Zellen können bestimmte Abschnitte ihres Erbguts stilllegen. Das ist ein

natürlicher Prozess, der in erster Linie der Ausreifung und Spezialisierung der Zelle dient. Interessant ist nun aber, dass epigenetische Veränderungen manchmal als Reaktionen auf Umwelteinflüsse auftreten. Mit anderen Worten: Zellen reagieren auf ihre Umwelt, indem sie Modifikationen an ihrem Erbgut vornehmen und sich dadurch verändern. Zum Beispiel ändern sich epigenetische Merkmale in Hautzellen infolge von Sonnenbestrahlung.

Auf den ersten Blick sieht es so aus, als könne man damit das Lamarcksche Modell erklären: Zellen passen ihr Erbgut an die Umwelt an und entwickeln sich weiter. Genau das – eine Weiterentwicklung – passiert jedoch nicht. Bisher konnten keine epigenetischen Veränderungen gefunden werden, die eine bessere Anpassung an die Umweltbedingungen bewirken, durch die sie ausgelöst wurden. Die erwähnten Änderungen in den Hautzellen beispielsweise führen nicht dazu, dass die Haut das Sonnenlicht besser verträgt. Das wäre aber Voraussetzung, um Lamarcks Evolutionsmodell mit der Epigenetik zu erklären. Hinzu kommt, dass epigenetische Veränderungen in aller Regel nicht an die Nachkommen weitergegeben werden. Falls doch, so halten sie sich nur über wenige Generationen und verschwinden dann wieder. Vor allem aber wirken epigenetische Veränderungen immer nur auf die bereits vorhandene genetische Information. Sie entscheiden lediglich, ob ein bestimmter Teil des Erbguts aktiv ist oder nicht. Keinesfalls kann dadurch etwas völlig Neues entstehen, wie in der Evolution immer wieder geschehen.

Epigenetische Veränderungen sind für Evolutionsforscher ein spannendes Thema, denn auch die Werkzeuge, mit denen Zellen Teile ihres Erbguts stilllegen, können sich im Lauf der Evolution wandeln. Als nachträglicher Beweis für Lamarcks Ideen taugt die Epigenetik jedoch nicht.

Lukas Schürmann

Erinnerungen eines Nobelpreisträgers

Harald zur Hausen schildert, wie eine ungewöhnliche Idee zum Projekt seines Lebens wurde und ihn schließlich zur höchsten Auszeichnung der Wissenschaft führte.



Zur Hausen, Harald ; Reuter, Katja (2010): *Gegen Krebs : die Geschichte einer provokativen Idee*. Reinbek bei Hamburg : Rowohlt.
ISBN: 978-3-498-03001-8.
Preis: 19,95 Euro.

Wissenschaft ist nicht nur Erkenntnisgewinn, sondern auch Wettbewerb. Ein nervenaufreibender Kampf um die Wahrheit, Kopf an Kopf. Wer sich dabei behaupten will, braucht eine klare Strategie, eine realistische Selbsteinschätzung, Ausdauer und Frustrationstoleranz, die geeigneten Mitarbeiter – und etwas Glück. Harald zur Hausen, früherer Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums, hat die richtige Mischung gefunden. Als junger Mann startete er von einer

Außenseiter-Position in den wissenschaftlichen Wettbewerb – Jahrzehnte später bekam er den Nobelpreis, die Krönung einer Forscherkarriere. Diese Reise klingt schon im Titel des Buchs an, das er kürzlich gemeinsam mit der Biologin und Wissenschaftsjournalistin Katja Reuter vorgelegt hat: „Gegen Krebs – die Geschichte einer provokativen Idee“. Das Buch enthält einen persönlichen Rückblick des Forschers auf sein Arbeitsleben.

Harald zur Hausen war also ein Provokateur, eine Reizfigur im Wissenschaftsbetrieb. Mit seinen Ideen und seiner Beharrlichkeit hatte er das Establishment vor den Kopf gestoßen. Mehr als ein halbes Jahrhundert liegt diese Provokation zurück. Doch im Grunde hält sie bis zum heutigen Tag an. Darauf geht zur Hausen in den letzten Kapiteln seines Buchs ein.

Zuerst bestand der Affront darin, dass er unbeirrt an seiner schon früh entwickelten Krebsviren-These festhielt. In den Vereinigten Staaten, wo sich zur Hausen an der Seite des Forscher-Ehepaars Henle die ersten wissenschaftlichen Sporen mit seinen Arbeiten am Epstein-Barr-Virus verdiente, wurde sogar das nationale Tumorstudioprogramm trotz der seinerzeit schon vielversprechenden Ansätze im Jahr 1978 eingestellt und erst vor Kurzem wieder – nicht zuletzt dank zur Hausens durchschlagenden Erfolgen – neu aufgelegt.

Warzenviren – humane Papillomviren (HPV) – waren als Auslöser von Gebärmutterhalskrebs für ihn anfangs ein „Geheimtipp“. Aber die Befunde seiner Arbeit festigten schnell zur Hausens Überzeugung, dass dieses Virus und womöglich noch viel mehr

Erreger (was schon bei Tieren nachgewiesen war) die Entartung bestimmter Zellen forcieren. Die Kritik einiger mächtiger und kluger Krebsforscher des vergangenen Jahrhunderts, die seine unpopuläre These als Störfeuer im populären Krieg gegen den Krebs betrachteten, und der Neid der Molekularbiologen, die gerade selbst erst die Virologie auf ein sicheres empirisches Fundament zu stützen versuchten, prasselten auf ihn und seine engsten Mitarbeiter ein. In dem Buch beschreibt zur Hausen akribisch, wo die wissenschaftlichen Frontlinien seinerzeit verliefen und wie sie sich danach sukzessive zu seinen Gunsten verschoben. Viele Gewährsleute des Papillomvirenprojekts – Schüler, Freunde und Mitarbeiter, aber auch einige seiner schärfsten Konkurrenten – kommen zu Wort. Ein Lehrstück über die Hartnäckigkeit, die es im Wissenschaftsbetrieb braucht, wenn man mit einer überzeugenden, aber unkonventionellen Idee zu reüssieren versucht.

Ein Lehrstück allerdings auch, dass selbst im Erfolgsfall nicht unbedingt Ruhe einkehrt. Als entscheidender Begründer der HPV-Impfung, der ersten gezielten Krebsimpfung überhaupt, hatte zur Hausen noch in den glanzvollen Tagen von Stockholm die scharfen Attacken populistischer „Impfkritiker“ zu spüren bekommen, die in dem medizinischen Fortschritt partout eine neue humanitäre Bedrohung sehen wollen. Auch mit deren Argumenten setzt sich zur Hausen in dem Buch konsequent auseinander.

Joachim Müller-Jung

Polemik gegen „die Genforscher“

Jörg Blech reitet eine Pauschalattacke gegen die klassische Genomforschung – und sieht die Rettung in der Epigenetik

Der Name ist Programm. „Gene sind kein Schicksal“ heißt das Buch und sein Autor Jörg Blech vertritt darin den Standpunkt, dass die Gene unser Leben weit weniger bestimmen, als uns oft suggeriert wird. Gesundheit, Wohlbefinden und Lebenserwartung würden maßgeblich vom Lebensstil beeinflusst und nicht von den Erbanlagen, betont der Journalist und Biologe, der bereits mehrere Bücher zu Gesundheitsthemen verfasst hat und für den „Spiegel“ schreibt.

Blechs Botschaft lautet, dass unsere Gene durch unseren Lebensstil „wie Ton geknetet und geformt“ werden. Bekommen etwa schwangere Mäuse reichlich Alkohol zu trinken, dann bringen sie untergewichtige Nachkommen auf die Welt, die geistig beeinträchtigt sind. Der Alkohol bewirkt, dass in den Mäuse-Kindern einige Gene besonders stark mit Methylgruppen versehen und damit stillgelegt werden – darunter Gene, die das Wachstum regeln und die Entwicklung des Nervensystems steuern. Eine solche biochemische Veränderung des Erbguts, die nicht den genetischen Code selbst beeinflusst, aber die Aktivität von Genen, bezeichnet man als epigenetische Veränderung.

Die Epigenetik, schreibt Jörg Blech, sei das Scharnier, über das die Umwelt auf das Erbgut wirke. Er nennt bewegende Beispiele hierfür: das embryofetale Alkoholsyndrom, an dem Kinder leiden, deren Mütter in der Schwangerschaft viel getrunken haben. Oder die Neigung zu Übergewicht und Zuckerkrankheit, die bei Menschen auftritt, die als Babys besonders kalorienreich ernährt wurden. Das Fazit des Autors: Ob unsere Gene „gut“ oder „böse“ sind, hängt auch davon ab, wie wir sie behandeln; über unseren Lebensstil können wir unser Schicksal erstaunlich stark beeinflussen.

Vieles, was Jörg Blech in seinem Buch beschreibt, hat jedoch nicht erkennbar mit Epigenetik zu tun. Etwa, wenn es darum geht, wie sich die frühkindliche Förderung auf die Intelligenz auswirkt. Oder die Frage, wie man Stress bewältigen kann. Wenn der Autor hier versucht, den Bogen zur Epigenetik zu schlagen, wirkt das oft bemüht und wissenschaftlich dünn belegt. Es entsteht der Eindruck, dass Jörg Blech den (vermeintlichen) Möglichkeiten der Epigenetik sehr euphorisch gegenübersteht – und die Epigenetik manchmal zu einer Art Heilsversprechen umdeutet. So schreibt er mit Blick auf epigenetische Wirkungen von einer „Bedienungsanleitung für unsere Gene“ und von einer „wunderbaren Prophezeiung, die sich da erfüllt.“

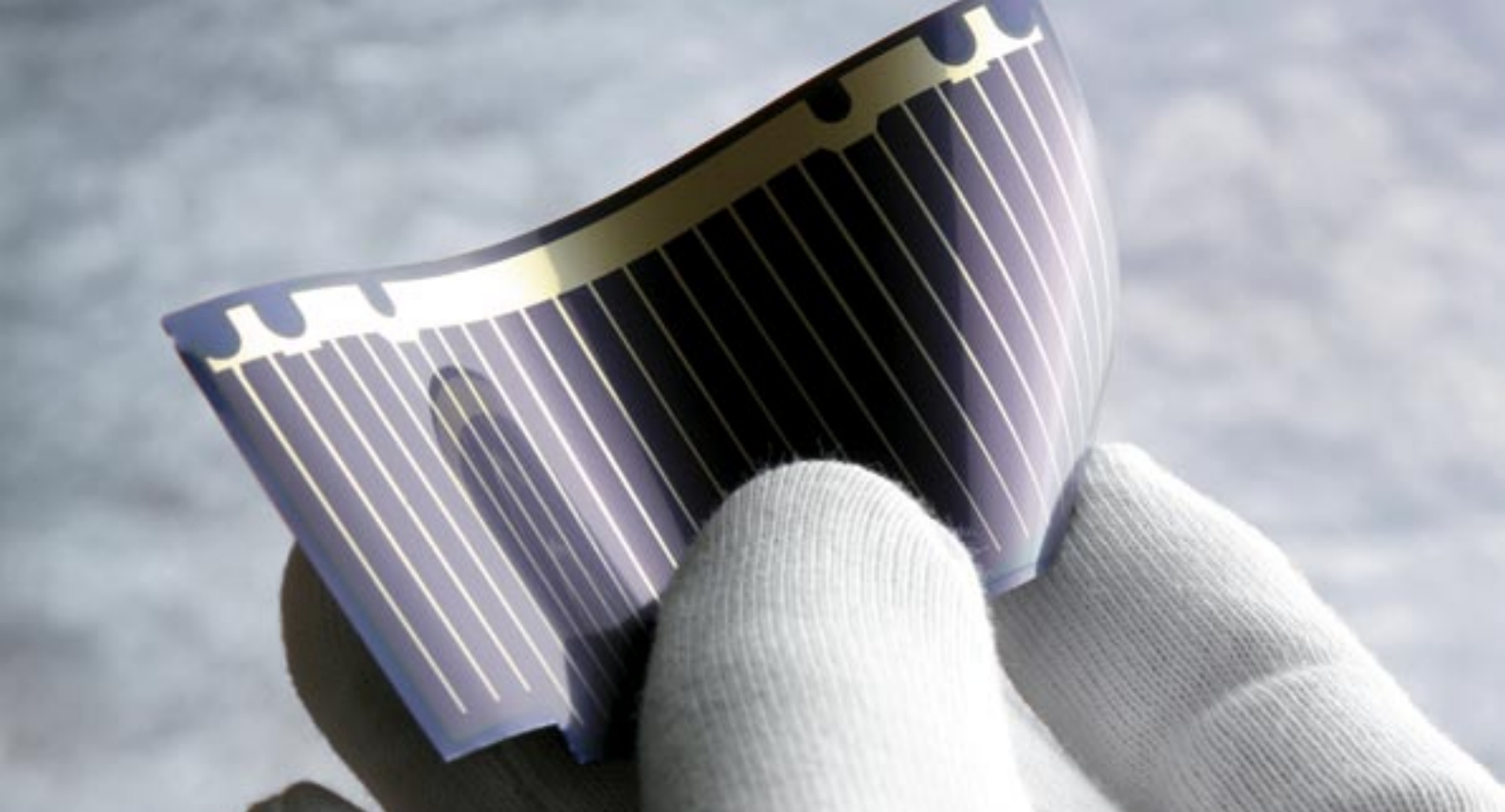
Dem gegenüber stellt er eine pauschale Kritik an genomweiten Assoziationsstudien und an der (Schul-) Medizin, die oft platt und überzogen wirkt. So meint er, Analysen des Genoms seien „so aussagekräftig wie Kristallkugeln zum Wahrsagen.“

Das Buch trägt interessante Forschungsergebnisse zusammen und schildert bewegende Schicksale von kranken Menschen, hat aber eine subjektive Tendenz, die einem Sachbuch nicht angemessen ist. Insbesondere die zahlreichen Suggestiv-Formulierungen wie „segenreiche Neurogenese“, die die Meinung der Leser unterschwellig manipulieren, haben in einem Sachbuch nichts zu suchen.

Frank Schubert



Blech, Jörg (2010): *Gene sind kein Schicksal: wie wir unsere Erbanlagen und unser Leben steuern können*. Frankfurt, M.: S. Fischer. ISBN: 978-3-10-004418-1. Preis: 18,95 Euro.



Extrem dünne, flexible Solarzelle, die auf eine Titanfolie aufgebracht ist. Die Verbesserung der Solarzellentechnik ist eines der Ziele, das die Forscher am HZB verfolgen.

SERIE: Die Helmholtz-Forschungszentren im Porträt

Das Helmholtz-Zentrum Berlin für Materialien und Energie (HZB)

Das HZB ist noch sehr jung. Erst vor zwei Jahren entstand es aus dem Zusammenschluss des Hahn-Meitner-Instituts und der Berliner Elektronen-Speicherring-Gesellschaft für Synchrotronstrahlung (BESSY). Die Forscher am HZB nutzen Großtechnik, um Materialien zu erforschen und neue Solarzellen zu entwickeln.

Hier kommt nicht jeder hinein. Drei Pförtner überwachen die schrankenbewehrte Durchfahrt, Kameras spähen über das Areal. Im Pförtnerhaus flimmern dutzende Überwachungsmonitore, die beinahe jeden Winkel des Geländes abbilden. Ein Computerbildschirm zeigt laufend an, ob der Zaun um das Gelände intakt ist.

Wer das Helmholtz-Zentrum Berlin, Standort Wannsee, besuchen möchte, muss den Ausweis vorlegen, ein Anmeldeformular ausfüllen und eine Plakette tragen. Der Grund: Auf dem

Gelände arbeitet ein kleiner Kernreaktor, der speziell für die Forschung ausgelegt ist. Er dient allerdings nicht zur Kernenergie-Forschung und auch nicht dazu, Strom und Wärme zu liefern. Vielmehr erzeugt er Neutronen – submikroskopisch kleine Teilchen, die in Atomkernen zu finden sind.

Im Innern des Reaktors werden Urankerne gespalten, wobei freie Neutronen entstehen. Über Rohre gelangen die Neutronen aus dem Reaktor-kern hinaus zu den Experimentier-plätzen in einer großen Halle nebenan. Hier dröhnen Pumpen, zwischen Appa-

rate und hocken Wissenschaftler vor Bildschirmen. Stählerne Brücken führen auf halber Höhe durch die Halle.

An den Experimentierplätzen leiten Forscher die Neutronen in Materialproben hinein. Treffen die Neutronen dort auf einen Atomkern, prallen sie von ihm ab und werden umgelenkt, Physiker sagen: gestreut. Die gestreuten Neutronen bilden ein Muster, und dieses Muster verrät etwas darüber, wie die Atome in dem Stoff angeordnet sind. Auch, ob es magnetische Bereiche in dem Material gibt, lässt sich aus dem Muster ableiten. Indem

die Forscher das Muster auswerten, erfahren sie etwas über die mikroskopische Struktur des Materials.

„Neutronen sind gewissermaßen das Licht, mit dem wir tief in Stoffe hineinschauen“, sagt Hannes Schlender, Pressesprecher am HZB. „Wir können beispielsweise ins Innere von Brennstoffzellen blicken und verfolgen, wie das Wasser in ihnen fließt.“ Brennstoffzellen lassen zwei Stoffe kontrolliert miteinander reagieren, meist Wasserstoff und Sauerstoff, und wandeln die freiwerdende Energie in Elektrizität um. Sie gelten als Energielieferanten der Zukunft, etwa, um tragbare Computer mit Strom zu versorgen. Indem die Forscher beobachten, was in laufenden Brennstoffzellen passiert, finden sie heraus, wie sich die Zellen verbessern lassen.

Der Forschungsreaktor in Wannsee ist nicht das einzige Großgerät, über das die Wissenschaftler am HZB verfügen. Einige Kilometer weiter, in Berlin-Adlershof, betreiben sie noch einen Elektronenspeicherring. Das ist ein 240 Meter durchmessender Teilchenbeschleuniger, der Elektronen durch eine luftleere, ringförmige Röhre jagt – ständig im Kreis herum. Mächtige Magneten zwingen die Elektronen immer wieder auf die Kreisbahn, was die Elektronen dazu veranlasst, Licht auszusenden – so genannte Synchrotronstrahlung. Die Synchrotronstrahlung ist sehr gut gebündelt, ihre Wel-

lenlänge und ihre Polarisierung lassen sich vorgeben, das macht sie zu einem nützlichen Werkzeug, um mikroskopisch kleine Strukturen abzubilden.

„Das Tolle dabei ist, dass sich Neutronenstrahlung und Synchrotronstrahlung hervorragend ergänzen“, sagt Schlender, „mit den Neutronen kann man tief in Stoffe hineinschauen, mit den Synchrotronstrahlen sehr genau die Oberfläche eines Materials untersuchen.“ Das HZB sei das einzige Forschungszentrum in Deutschland, das zwei solche Großgeräte – eine Neutronenquelle und eine Synchrotronquelle – aus einer Hand betreibt. Neben den Forschern aus dem eigenen Haus kommen jedes Jahr 2500 externe Wissenschaftler ans HZB, um an den Geräten zu arbeiten. Dieser Nutzerdienst gehört ganz wesentlich zum Profil des Berliner Forschungszentrums.

Gestützt auf ihre Großgeräte untersuchen die Wissenschaftler am HZB zum Beispiel den Magnetismus. Ob ein Stoff magnetisch ist und welche magnetischen Eigenschaften er hat, hängt davon ab, wie seine Atome angeordnet sind und wie sie sich bewegen. „Mit Hilfe der Neutronen- und Synchrotronstrahlung können wir diese Dinge sehr genau untersuchen“, erläutert Schlender, „wir können etwa magnetische Wechselwirkungen von Molekülen messen und herausfinden, wie sich einzelne Moleküle in einem

Stoff als Mini-Magneten benutzen lassen.“ Solche Erkenntnisse helfen dabei, neue magnetische Datenspeicher zu entwickeln, die Informationen in einer sehr hohen Dichte speichern.

Auch an besseren Solarzellen arbeiten die Forscher. Sie entwickeln neue Dünnschicht-Solarzellen, ein Hundertstel so dick wie herkömmliche Solarzellen. Das Ziel lautet, neue Verfahren zu finden, um Solarzellen möglichst kostengünstig herzustellen und dabei möglichst wenig Material und Energie zu verbrauchen. Die Forscher versuchen zudem, immer bessere Solarzellen zu konstruieren, indem sie neue Werkstoffe einsetzen – etwa Kupfer-Indium-Sulfid oder organische Substanzen – oder indem sie den Stromfluss in den Zellen verbessern. „Damit die Umwandlung von Sonnenlicht in elektrische Energie oder in Brennstoffe großtechnisch noch besser gelingt als heute, sind neue Technologien nötig – diese Technologien wollen wir liefern“, sagt Schlender. Das HZB hat zusammen mit der Technischen Universität Berlin und einigen Industriepartnern ein Photovoltaik-Zentrum gegründet, in dem öffentliche Forschung und Industrie gemeinsam an neuen Technologien arbeiten. Erst im August hat ein leitender HZB-Wissenschaftler für seine Forschungen zur Solarenergie den Becquerel-Preis der Europäischen Kommission erhalten.

Frank Schubert



Linkes Bild: Die Wissenschaftler am HZB setzen aufwändiges Forschungsgerät ein, um die Herstellung von Solarzellen zu verbessern. Rechtes Bild: In einer großen Halle neben dem Forschungsreaktor drängen sich die Experimentierplätze. Hier nutzen Forscher die Neutronen aus dem Reaktor, um Materialforschung zu betreiben.

Preise und Auszeichnungen



Professor Stefan Hell bekommt den Familie-Hansen-Preis 2011. Der Preis wird vergeben von der Stiftung „Bayer Science & Education Foundation“ und ist mit 75 000 Euro dotiert. Er würdigt Wissenschaftler, die wegweisende Forschungen in Biologie und Medizin geleistet haben. Stefan Hell bekommt die Auszeichnung für seine Arbeiten in der Lichtmikroskopie. Er hat lichtmikroskopische Verfahren entwickelt, um biologische Strukturen abzubilden, die wenige Hunderttausendstel Millimeter groß sind – das heißt, viel feiner als die Wellenlänge des Lichts. Das galt bis vor Kurzem als praktisch unmöglich und erlaubt neue Einblicke in Zellen und Gewebe. Stefan Hell arbeitet am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie sowie am Deutschen Krebsforschungszentrum, wo er die Abteilung „Optische Nanoskopie“ leitet.



Professor Wolfgang Schlegel, Leiter der Abteilung „Medizinische Physik“, hat die Glocker-Medaille überreicht bekommen. Die Medaille ist die höchste Auszeichnung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik und wird einmal jährlich an ein Mitglied verliehen. Sie würdigt langjährige Verdienste um das Fachgebiet der Medizinischen Physik. Wolfgang Schlegel hat sich insbesondere um die Präzision der Strahlentherapie verdient gemacht.

Privatdozent Dr. Michael Bock hat den diesjährigen Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) erhalten. Michael Bock forscht in der Abteilung „Medizinische Physik in der Radiologie“ und leitet dort die Arbeitsgruppen „Hochfeld Ganzkörper MR (7T)“ und „Interventionelle Verfahren“. Der Wissenschaftspreis der DGMP geht alle zwei Jahre an einen Nachwuchswissenschaftler, der auf dem Gebiet der Medizinischen Physik arbeitet und herausragende wissenschaftliche Leistungen erbracht hat. Das Preisgeld beträgt 2 500 Euro und wird von der Firma Siemens Health Care gestiftet.



Professor Harald zur Hausen, langjähriger Stiftungsvorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums und Medizin-Nobelpreisträger 2008, ist in die Hall of Fame („Ruhmeshalle“) der deutschen Forschung aufgenommen worden. Mit dieser Auszeichnung ehrt das „manager magazin“ herausragende Wissenschaftler, die einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung des Forschungsstandorts Deutschland geleistet haben. Außerdem hat Harald zur Hausen den Bioscience Innovation Award der britischen Wirtschaftszeitschrift „The Economist“ erhalten. Die Jury würdigt damit das Lebenswerk des Wissenschaftlers, insbesondere seine wegweisenden Arbeiten bei der Entwicklung eines Impfstoffs gegen Gebärmutterhalskrebs.

Spender

In der Rubrik „Spender“ stellen wir Menschen vor, die das Deutsche Krebsforschungszentrum unterstützen. In dieser Ausgabe: Ulrich Dietmeier, ehemaliger Abteilungsleiter der Technikerschule in Raststatt.

einblick: Herr Ulrich Dietmeier, Sie sind Ingenieur und haben zwei Lehrbücher über Elektrotechnik geschrieben.

Dietmeier: Die Bücher sind inzwischen in der zehnten Auflage erschienen, 1979 kam die erste Ausgabe heraus. Eines der Bücher bringe ich gerade auf den neuesten Stand, denn in der Technik liegt die Halbwertszeit des Wissens bei unter zwei Jahren. Da muss man eben am Ball bleiben. Weitere Bücher zu schreiben, habe ich aber nicht vor.

einblick: Sie haben die Technikerschule für Elektrotechnik in Raststatt initiiert und dort als Abteilungsleiter gearbeitet. Außerdem waren Sie Fachlehrer an einem Technischen Gymnasium. Was meinen Sie – wie kann man dem Nachwuchsmangel in Wissenschaft und Technik begegnen? Wie kann man junge Leute für diese Fächer interessieren?

Dietmeier: Ich finde es wichtig, gerade Mädchen und junge Frauen für Technik und Naturwissenschaften zu begeistern. Sie sind nach wie vor in diesen Bereichen unterrepräsentiert. Fatal finde ich es, wenn Frauen von vornherein so erzogen werden, dass sie sich gegen diese Fächer entscheiden. Hier muss man gegensteuern. Deshalb kann ich mich immer nur freuen, wenn junge Frauen naturwissenschaftliche oder technische Fächer studieren, und unterstütze es, wenn die Medien oder die Politik das zu aktivieren versuchen.

einblick: Was interessiert Sie am Thema Krebs?

Dietmeier: Meine Frau hat, als Apothekerin und Lehrerin für Chemie und Biologie, verschiedene Fortbildungen am DKFZ besucht, die sich speziell an Biologielehrer richteten. Dadurch bin ich mit dem Thema in Berührung gekommen. Zudem bin ich nicht mehr der Jüngste und mir ist bewusst, dass ich auch einmal erkranken könnte. Deshalb verfolge ich, was in der Krebsforschung geschieht.

einblick: Sie spenden dem Deutschen Krebsforschungszentrum. Warum?

Dietmeier: Ich lese den „einblick“ und es interessiert mich immer sehr, wenn dort neue Forschungsergebnisse dargestellt werden. Auch finde ich es interessant zu erfahren, wie die Arbeiten in den Labors ablaufen. Vor allem erstaunt mich, dass so viele junge Leute am DKFZ arbeiten. Irgendwann ist mir eingekommen, dass ich das DKFZ über Spenden fördern könnte. Inzwischen tue ich das seit etwa anderthalb Jahren.

impressum

einblick

24. Jahrgang, Ausgabe 3/2010, ISSN 0933-128X

Herausgeber:

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Verantwortlich:

Dr. Stefanie Seltmann

Abteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Redaktion: Mario Fix, Dr. Frank Schubert

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Dr. Stefanie Reinberger, Sascha Karberg, Lukas Schürmann, Laura Brockschmidt, Dorothee Schulte, Jörg Tröger, Joachim Müller-Jung

Grafik, Layout und Druckvorstufe: Sascha Kreger

Druck: Laub GmbH & Co KG

Abonnement: Sie können die Zeitschrift „einblick“ kostenlos abonnieren. Das Heft erscheint drei- bis viermal pro Jahr.

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

Redaktionsanschrift:

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

Bildnachweis:

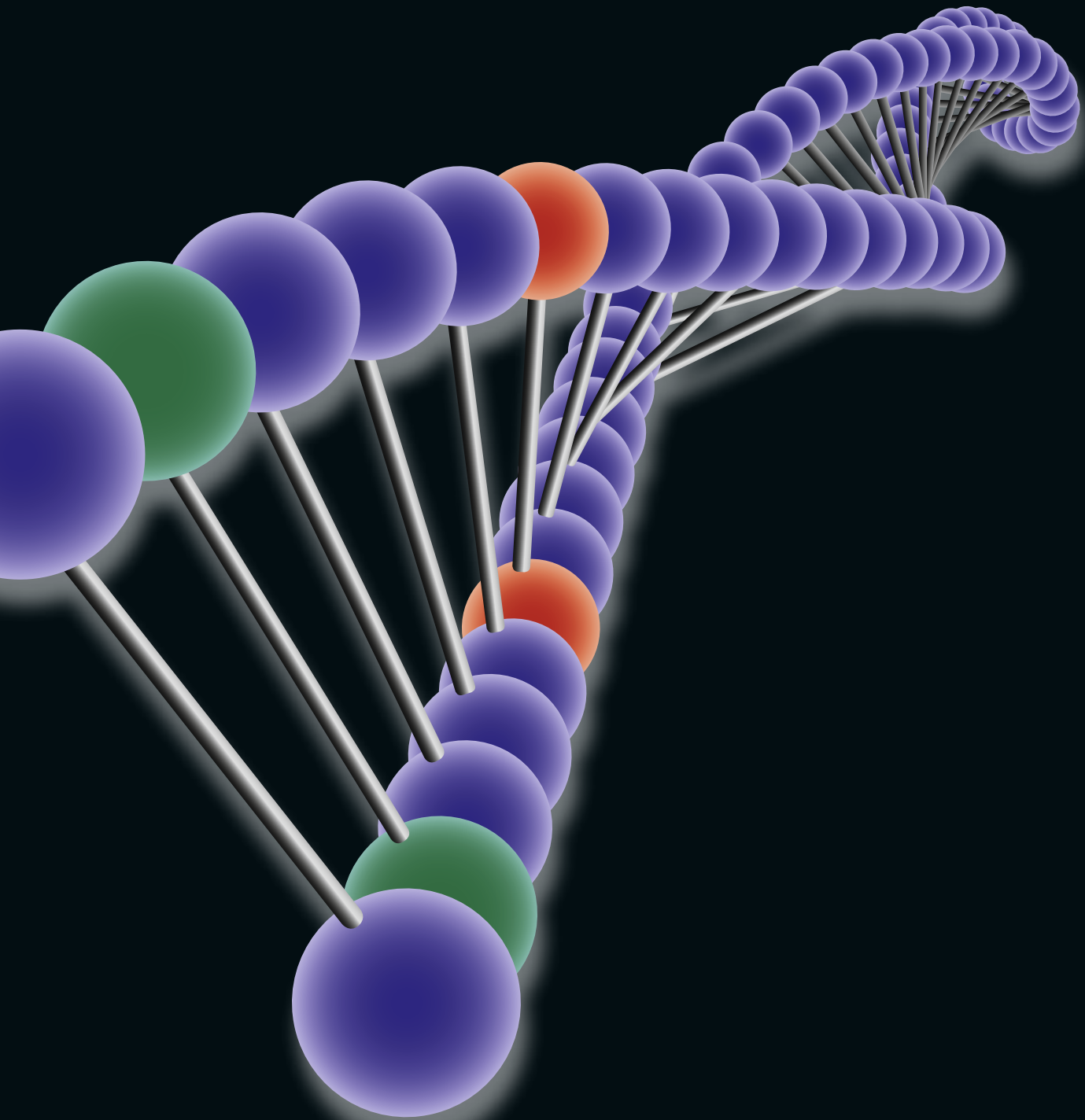
Titelbild: Sascha Kreger (nach Vorlage von 123RF und AMPELMANN GmbH, der Ampelmann ist eine eingetragene Marke der AMPELMANN GmbH)
Innenteil: Stefanie Seltmann (U1); Yan de Andres (S. 4, S. 38 2.v.o. und 3.v.o.); 123RF (S. 5, S. 12 unten); Tobias Schwerdt (S. 6-9, S. 14, S. 22-23, S. 24 oben, S. 25, S. 38 ganz unten); Sascha Kreger (S. 10 nach Vorlage von 123RF und AMPELMANN GmbH, S. 29); AMPELMANN GmbH (S. 11, S. 12 Mitte); F. Robert (S. 13); Neuroblastomstudie der GPOH, Köln (S. 15); chris-up / Photocase (S. 16); macbosse / Photocase (S. 17); William Veder / pixelio.de (S. 18 oben links); K. Aainsqatsi / Wikimedia Commons (S. 18 unten rechts, Beschriftungen übersetzt); Krzysztof Dreszer / Wikimedia Commons (S. 19); Karin Müller-Decker, DKFZ (S. 20); Hellerhoff / Wikimedia Commons (S. 21); Zooney Braun (S. 24 unten); Friederike Hentschel (S. 26-28); www.herdsoft.com (Strichcodes auf S.29-32); National Institutes of Health (NIH) (S. 30, bearbeitet von Sascha Kreger); Yikrazuul / Wikimedia Commons (S. 31); Pawel Siedlecki, DKFZ (S.32); Doris Böhme, Leipzig (S. 33); Rowohlt Verlag (S. 34); S. Fischer Verlag (S. 35); HZB (S. 36, S. 37 rechts); HZB / B. Schurian (S. 37 links); Stefan Hell (S. 38 ganz oben)

Spendenkonto: Deutsche Bank Heidelberg,

BLZ 672 700 03, Konto 015 700 8

Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum werden in voller Höhe für die Forschung eingesetzt.

Krebsinformationsdienst: Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kostenlos beim telefonischen Krebsinformationsdienst (KID). Telefon: 0800-4203040, täglich von 8.00 bis 20.00 Uhr, per E-Mail unter: krebsinformationsdienst@dkfz.de. Weitere Informationen sind unter www.krebsinformationsdienst.de abrufbar.



dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT