

einblick



Kinderwunsch bei Krebs

Klinische Studien auf dem Prüfstand

Genforschung: Drei Milliarden???



Die menschlichen Gene
entschlüsselt? Von
wegen – jetzt beginnt
für die Wissenschaft
erst die Suche nach dem
Sinn im genetischen
Buchstabensalat

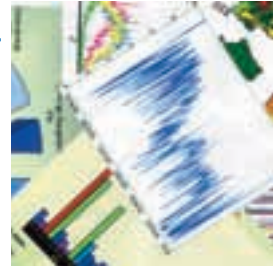
inhalt

- 4 Riskantes Erbe**
Die Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie untersucht erbliche Tumorerkrankungen
- 8 Kinderwunsch bei Krebs**
Schwierige Familienplanung für Tumorpatienten
- 12 Zwischen Verblendung und Verblindung**
Klinische Studien stehen in Deutschland in der Kritik
- 15 Die Zelltod-Bremse**
Neuer Ansatz zur Behandlung von Querschnittslähmungen
- 17 Eintritt frei für Krebskiller**
Entzündungen erleichtern Immunzellen den Zugang zu Tumoren
- 19 Guter Rat von der Ostsee**
Interview mit Professor Ralf F. Pettersson
- 21 Geschichte und Geschichten**
Das Wissenschaftliche Komitee des DKFZ
- 23 Multitalent von der Osterinsel**
Der Wirkstoff Rapamycin mit breitem medizinischem Einsatzpotenzial
- 26 Gentaxi muss zum TÜV**
Bilanz der klinischen Gentherapie bei Krebs
- 28 Gehilfen wider Willen**
Tatort Gehirn: Mikroglia im Kampf gegen Tumorzellen
- 30 Die drei Milliarden ???**
Die DNS des Menschen ist entschlüsselt – aber noch lange nicht verstanden
- 32 Mittler zwischen den Welten**
Vorstand von Ernst & Young unterstützt Krebsforschung
- 34 Magazin**
- 38 Personen
Impressum**
- 39 Glosse**

8



12



22



32

editorial



Professor Otmar D. Wiestler
Wissenschaftlicher Vorstand
des DKFZ

Liebe Leserinnen und Leser,

im Herbst dieses Jahres feiert das Deutsche Krebsforschungszentrum sein 40-jähriges Bestehen. Dank der überaus erfolgreichen Arbeit unserer Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entwickelte sich das Zentrum unter der klugen Leitung meiner Vorgänger Professor Harald zur Hausen und Professor Peter Lichter zu einer Institution der internationalen Spitzenforschung. Tradition verpflichtet – und ist uns Ansporn, uns nicht auf unseren Lorbeeren auszuruhen. Denn trotz großer Fortschritte in der Krebsforschung gelingt es uns noch nicht in ausreichendem Maße, neue Ansätze aus der Forschung in die Krankenversorgung zu übertragen. Eine wichtige Aufgabe sehe ich für uns darin, der Entwicklung neuer Diagnose- und Behandlungsverfahren in der Onkologie wesentliche Impulse zu geben.

Meine eigene Forschung auf dem Gebiet der Hirntumoren fügt sich dabei hervorragend in das bisherige Spektrum des Zentrums ein. Erste Nachwuchswissenschaftler, die sich mit diesem Thema beschäftigen, sind mir von meiner früheren Wirkungsstätte in Bonn nach Heidelberg gefolgt. Der Beitrag „Gehilfen wider Willen“ gibt Ihnen einen Vorgeschmack auf ein Forschungsfeld, das wir zusammen mit den bereits bestehenden, exzellenten Gruppen im Haus weiter vertiefen wollen. Einen zweiten Schwerpunkt möchte ich im Bereich der Krebsstammzellen aufbauen.

„einblick“ wird regelmäßig interessante Themen aus unserer aktuellen Arbeit aufgreifen und zentrale Köpfe aus unserem Umfeld porträtieren. Ein wichtiges Beratungsgremium für unsere Arbeit ist das Wissenschaftliche Komitee (WiKo). In diesem Heft stellen wir Ihnen dieses Gremium vor. Es trägt die Verantwortung für die fortlaufende Ergebnisbewertung unserer Arbeit und bereitet die Entscheidungen des Kuratoriums – unseres „Aufsichtsrates“ – vor. WiKo-Vorsitzender ist der renommierte Wissenschaftler Ralf F. Pettersson, Direktor des Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) und Professor für Molekularbiologie am Karolinska-Institut in Stockholm. Dem Kuratorium steht Privatdozent Dr. Peter Lange vom Bundesministerium für Bildung und Forschung vor.

Vererbung oder Umwelt? – Dieser Frage geht die Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie unter Leitung von Professor Kari Hemminki nach, die seit 2003 im Deutschen Krebsforschungszentrum angesiedelt ist. Hemminki – der übrigens auch vom Karolinska Institut kommt – wies nach, dass manchen Menschen die Diagnose Krebs buchstäblich in die Wiege gelegt wird. Etwa fünf Prozent aller Krebserkrankungen sind seinen Berechnungen zufolge im strengen Sinne vererbt.

Darüber hinaus wirken erbliche Faktoren im Konzert mit anderen Risiken an der Entstehung der Mehrzahl aller Tumoren mit. Neben epidemiologischen Erhebungen erforscht seine Abteilung auch die molekularen Ursachen familiärer Krebserkrankungen. Ob die Erkrankung erblich bedingt ist, interessiert insbesondere Krebspatienten, die nach erfolgreicher Heilung an Nachwuchs denken. Die vielfältigen Fragen, die ein Kinderwunsch bei Krebspatienten aufwirft, beschäftigen die Experten unseres Krebsinformationsdienstes (KID) tagtäglich. Nicht immer können sie eine einfache Antwort geben, weil die Risiken im Einzelfall je nach Befund und Vorgeschichte sehr unterschiedlich zu bewerten sind. Fest steht jedoch, dass Krebs und Familienplanung sich heute in vielen Fällen nicht mehr ausschließen. Die Diagnose Krebs durchkreuzt nicht mehr zwangsläufig die Zukunftspläne der Betroffenen. Es ist unsere wichtigste Aufgabe, die Schrecken dieser Diagnose weiter zu vermindern.

RISKANTES ERBE

Die Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) untersucht, wie Krebs vererbt wird. Dabei fahren die Wissenschaftler um Professor Kari Hemminki zweigleisig: Parallel zur statistischen Auswertung von Patienten- und Familiendaten erforschen sie im Labor die molekularbiologischen Grundlagen des familiären Krebs.

„Wenn ich am Wochenende Zeit habe, gehe ich mit meiner Familie gerne wandern.“ Professor Kari Hemminki blickt aus dem Fenster seines Büros im dritten Stock des neuen DKFZ-Forschungsgebäudes im Technologiepark auf die Wälder um Heidelberg. Allzu oft konnte sich der Leiter der Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie aber noch nicht in die hiesigen Wälder verirren. Dafür war er in den vergangenen beiden Jahren zu sehr mit dem Aufbau seiner neuen Abteilung beschäftigt. „Seit sechs Monaten ist unser Labor ausgerüstet“, sagt der gebürtige Finne. Ausschlaggebend für seinen Wechsel vom Stockholmer Karolinska-Institut an das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg waren für ihn die besseren Arbeitsbedingungen. „Dort habe ich viel mehr Zeit damit verbracht, Fördermittel einzuwerben“, erzählt er, „weil ich den Großteil der Nebenkosten selbst tragen musste.“ Die Grundfinanzierung des DKFZ lässt ihm jetzt mehr Zeit für die Forschung. Hemminkis Spezialgebiet ist die genetische Epidemiologie. Bereits in Schweden hat er damit begonnen, den Einfluss der Vererbung auf die Tumorbildung zu untersuchen. Das skandinavische Land war für sein Vorhaben geradezu ideal, weil es über alle Einwohner seit langem penibel Buch führt. In einem Bevölkerungsregister erfassen die Schweden alle Bürger zusammen mit ihren Eltern, die dort seit 1932 geboren wurden. Hinzu kommt eine landesweite Datenbank, in der alle Tumorerkrankungen registriert sind. Hemminki und seine Mitarbeiter haben bei-

den Datenbanken zu einem landesweiten „Familien-Krebsregister“ kombiniert. Bislang sind dort Daten von über zehn Millionen Menschen erfasst. „Was wir anhand dieser Angaben herausfinden, lässt sich auch auf die Verhältnisse in Deutschland oder in den Vereinigten Staaten übertragen“, erklärt er. Für den Forscher wird das Familien-Krebsregister mit jedem hinzukommenden Jahr interessanter: Der Datenbestand gewinnt an Genauigkeit, da mit zunehmendem Alter für jeden das Risiko einer Krebserkrankung steigt. Zu den größten Risikofaktoren für eine Tumorbildung zählen äußere Einflüsse wie etwa Umweltgifte, Ernährung oder Lebensweise. Wie Hemminki herausgefunden hat, spielt die Vererbung aber in über fünf Prozent aller Krebserkrankungen eine Rolle. Hemminki konnte mit dem Vorurteil aufräumen, dass familiäre Formen nur bei wenigen Krebsarten vorkommen. Wie er herausfand, gibt es erbliche Erkrankungen bei 24 von 25 untersuchten Tumorarten. Von Morbus Hodgkin zum Beispiel, einer Art von Lymphdrüsenkrebs, war bislang nicht bekannt, dass er auch vererbt werden kann. Hemminki stellte fest, dass in betroffenen Familien Kinder von Erkrankten ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko, Geschwister sogar ein sechsmal so hohes Risiko haben, daran zu erkranken.

Ein noch höheres genetisches Risiko hat Hemminki in Familien festgestellt, in denen Hodenkrebs in einer erblichen Form auftritt. Die Söhne von erkrankten Vätern hatten ein vierfach, Brüder sogar ein neunfach erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken. Ein hohes familiäres Risiko besteht auch bei nicht-medullärem Schilddrüsenkrebs, Speiseröhrenkrebs, Eierstockkrebs und dem Multiplem Myelom, einer Form von Knochenkrebs. Auch so häufig vorkommende Krebsarten wie Prostata-, Lungen- und Hautkrebs, sowie Nierenkrebs und Leukämie werden in einigen Fällen offenbar vererbt. Nur bei Tumoren im Bindegewebe gibt es offenbar keine familiären Erkrankungsformen. Eine Häufung von Krebsfällen in einer Familie lässt sich sowohl auf vererbte Gene und als auch auf gemeinsame Lebensumstände zurückführen. „Alle Menschen, die mit einem Raucher zusammenleben, sind dem Qualm ausgesetzt und tragen deshalb ein erhöhtes Risiko“, warnt Hemminki. Um beide



Ursachen klar voneinander trennen zu können, bezieht er in seine Untersuchungen stets beide Ehepartner ein. Weil sie genetisch nicht miteinander verwandt sind, weist eine Erkrankung beider Personen darauf hin, dass mindestens einer von beiden aktiver Raucher war, also äußere Faktoren dafür verantwortlich waren.

Anders verhält es sich, wenn zwei Geschwister an Lungenkrebs erkranken. Dann kommt zum Tragen, dass genetisch bedingte Krebserkrankungen erst mit zunehmendem Alter auftreten können, äußere Faktoren den Ausbruch jedoch beschleunigen. Hemminki wertet deshalb die Tumorentstehung bei Geschwistern nach verschiedenen Lebensabschnitten aus. „Wenn beide noch keine 50 Jahre alt sind und der Arzt Lungenkrebs diagnostiziert“, erklärt Hemminki, „dann kommt das sehr wahrscheinlich ausschließlich vom Rauchen.“

Abgesehen von solchen eindeutigen Fällen fällt eine Beurteilung schwer, wenn gemeinsame Lebensumstände in der Kindheit eine Rolle gespielt haben. Hemminki hat deshalb auch das Krebsrisiko von Geschwistern untersucht, die eng und weniger eng miteinander aufgewachsen sind. Er macht das am Altersabstand fest: Kinder, die bis zu fünf Jahre auseinander liegen, haben eher eine gemeinsame Kindheit erlebt und waren gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt als Geschwister mit einem

größeren Altersunterschied. Hemminki fand nun heraus, dass Hodenkrebs, Hautkrebs (malignes Melanom), Leukämie und Krebs der endogenen Drüsen vorzugsweise bei Geschwistern auftreten, die miteinander aufgewachsen sind. Diese Krebsarten werden in der Familie eher durch eine gemeinsame Lebensweise erworben und weniger durch Vererbung.

Bei Kindern und Ehepartnern gilt: Geteiltes Risiko ist doppeltes Risiko

Beim Hautkrebs lässt sich das durch Sonnenbäder in der Freizeit oder im gemeinsam verbrachten Urlaub erklären, wo die Kinder einer erhöhten ultravioletten Strahlung ausgesetzt waren. Das Risiko für Leukämie führt Hemminki auf Infektionen in der Kindheit zurück, von denen möglicherweise beide Kinder betroffen waren. Umweltfaktoren, die Hodenkrebs zur Folge haben, sind hingegen nicht bekannt.

Auch bei den Ehepartnern beschränkt sich das Erkrankungsrisiko durch Umweltfaktoren auf wenige Krebsformen. Neben Lungenkrebs, der durch Rauchen entsteht, zählt dazu auch der Hautkrebs durch Sonnenbäder im gemeinsamen Urlaub. Falsche Ernährungsgewohnheiten, übermäßiger Alkoholkonsum oder die Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* können Magenkrebs bei Eheleuten för-

dern. Auch Tumoren wie der Gebärmutterhalskrebs bei Frauen lassen sich in Familien durch äußere Faktoren erklären.

Für seine statistischen Auswertungen hat Hemminki ein internationales Team zusammengestellt. Manchmal sitzen zwei junge Wissenschaftler aus Asien von früh morgens bis spät in die Nacht hinein vor ihren Computern und graben sich immer tiefer in die Datenberge des schwedischen Familienkrebsregisters ein. „Wir arbeiten auch mit Datenbanken der molekularen Genetik“, erklärt Bowang Chen. Der Postdoktorand aus Peking hat in Göttingen promoviert und ist begeistert von den technischen Möglichkeiten, die ihm das Zentrum bietet.

Chen teilt sich das Büro mit dem Doktoranden Rajesh Rawal. Der Biometriker aus Indien hat seinen Masters-Abschluss in den Niederlanden gemacht und kam über die Universität Greifswald ans Zentrum.

Zusätzlich zu den epidemiologischen Erhebungen erforschen die Wissenschaftler die molekularen Ursachen für erblichen Krebs. Sie suchen in menschlichen Genen nach charakteristischen Merkmalen und Mustern, die das unkontrollierte Zellwachstum begünstigen, welches schließlich zur Tumorbildung führt. Ein Schwerpunkt der Molekularepidemiologen ist Brustkrebs, an dem in Deutschland jährlich über 47500 Frauen erkranken. Brustkrebs ist weltweit das häufigste Tumorerleiden bei Frauen, und die zweithäufigste Krebserkrankung insgesamt.

„Viele molekulare Ursachen sind noch unbekannt“, erklärt Dr. Asta Försti.

Die finnische Biochemikerin hat bei Professor Hemminki in Finnland promoviert und ist ihm ans Karolinska-Institut, später dann nach Hei-



Von der einzelnen Zelle zum erwachsenen Menschen: Die Forscher der Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie ringen dem Erbgut-Strang DNS Informationen über genetische Aspekte der Krebsentstehung ab

delberg ins Deutsche Krebsforschungszentrum gefolgt. Försti fahndet nach so genannten Polymorphismen, natürlichen Variationen im Erbgut, die meist nur einen einzigen DNS-Baustein betreffen. Solche Abweichungen kommen in der Bevölkerung mit einer gewissen Häufigkeit vor und sind eher harmlos. Treten sie jedoch in bestimmten Genen auf, steigt das Krebsrisiko. Bekannt sind zum Beispiel die Gene BRCA1 und BRCA2, die in 20 Prozent aller vererbten Brustkrebserkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Försti hat mit ihren Kollegen noch andere verdächtige Gene untersucht. „Wir bereiten gerade unsere erste Veröffentlichung zu diesem Thema vor.“

Gezielte Fahndung nach Brustkrebsgenen mit DNS-Chips

Die DNS-Proben für ihre Untersuchungen erhalten die Molekularepidemiologen Asta Försti und Barbara Burwinkel von Professor Claus Bartram vom Heidelberger Zentrum für familiären Brustkrebs sowie von weiteren Kooperationspartnern in Köln und in Polen. Das Erbgut der Patientinnen wurde aus Blutproben extrahiert und mit SNP-Chips untersucht. Die kleinen Plättchen ermöglichen es, gleichzeitig mehrere zehntausend bis hunderttausend Polymorphis-

men zu analysieren. Dazu enthalten die Chips auf ihrer Oberfläche sehr viele kurze DNS-Bruchstücke, so genannte Oligos. Sobald sich ein Stück Patienten-DNS an einen passenden Gen-Schnipsel auf dem Chip anheftet, erfasst das Analysegerät an der betreffenden Stelle ein Leuchtsignal. „Mit dieser Methode können wir nicht nur verdächtige Bereiche im Erbgut aufspüren, die möglicherweise ein neues Brustkrebs förderndes Gen enthalten, sondern auch Instabilitäten wie fehlende oder zusätzliche Abschnitte im Erbgut feststellen“, erklärt Dr. Barbara Burwinkel. Die Humanbiologin, die in der Industrie bereits Erfahrung in der Wirkstoffforschung gesammelt hat, sucht systematisch nach neuen Brustkrebsgenen. „Die Entdeckung neuer genetischer Risikofaktoren soll uns helfen, die Ursachen von Brustkrebs besser zu verstehen und zu einer verbesserten Risikoabschätzung, differenzierteren Diagnose und Prognose von Brustkrebs beitragen“, sagt sie. Außerdem könnten diese Ergebnisse Ansatzpunkte für neue Medikamente liefern.

Im Vordergrund steht jedoch die Früherkennung: Gen-Tests auf charakteristische Abweichungen im Erbgut sollen Arzt und Patient auf das Risiko einer erblichen Krebserkrankung aufmerksam machen. „Je früher das Risiko für einen familiär bedingten Tumor er-

kannt wird“, erklärt Hemminki, „desto besser kann der Arzt den Betroffenen betreuen.“ Und das gilt nicht nur für Brustkrebs. „In Finnland haben wir mit unserem Wissen bereits mehreren hundert Familien mit Darmkrebs-Risiko helfen können“, sagt er. Die Betroffenen wurden durch die Information für ihr Erkrankungsrisiko sensibilisiert und unterziehen sich nun einer regelmäßigen Vorsorge.

Das Spektrum der Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie umfasst noch weitere Krebsarten. So wird Barbara Burwinkel künftig auch familiären Bauchspeicheldrüsenkrebs im Labor untersuchen.

Ihr Kollege Dr. Rajiv Kumar dagegen beschäftigt sich mit Hautkrebs, dem zweiten Schwerpunkt der Molekularepidemiologen. Jährlich erkranken in Deutschland rund 6000 Menschen am malignen Melanom, der schwersten Form dieser Erkrankung. Wird der Tumor rechtzeitig erkannt, haben die Patienten gute Überlebenschancen. Die ultraviolette Strahlung der Sonne gilt als Hauptursache für die Bildung eines Melanoms. Veränderungen in den Genen können die Anfälligkeit für diese Erkrankung allerdings erhöhen. Der Molekularbiologe Kumar erforscht seit mehreren Jahren diese molekularen Ursachen der Melanombildung.



Für Kumar, der sich am Karolinska-Institut in Stockholm bei Hemminki habilitiert hat, sind Heidelberg und das DKFZ kein Neuland. „Ich war 1991 schon einmal hier“, sagt er, „damals bei Professor Rudolf Preussmann in der Abteilung Umwelt-Carcinogenese“. Er kramt ein Erinnerungsfoto hervor, auf dem er mit seinen ehemaligen Kollegen zu sehen ist. Damals kam er von der Universität Kashmir. Der Inder lebt mit seiner Familie in Heidelberg und fühlt sich hier recht wohl. Nur im letzten Sommer haben ihm die tropischen Temperaturen zugesetzt. „Wissen Sie“, sagt er, „wir haben in Kashmir ein ähnliches Klima wie in Mitteleuropa.“

Zusammen mit drei Mitarbeitern untersucht Kumar DNS-Proben von Hautkrebspatienten, die er von verschiedenen Kooperationspartnern wie etwa Professor Dirk Schadendorf, dem Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Dermato-Onkologie des DKFZ, erhält. Dabei liegt sein Hauptaugenmerk auf den Muttermalen, meist gutartigen Fehlbildungen der Haut, die vielfach bereits kurz nach der Geburt sichtbar sind. Geraten die Wachstumsprozesse in diesen Zellen zum Beispiel durch ultraviolette Strahlung außer Kontrolle, kann sich daraus ein Tumor

entwickeln. „90 Prozent der aller Melanome entstehen sporadisch“, erklärt er. Kumars Team untersucht die Gene, die an diesem Prozess beteiligt sind. Für die Molekularbiologen interessant sind die zentralen Signalketten in den Zellen, die Wachstumssignale steuern. Eines der daran beteiligten Gene, „Braf“, bewirkt die Bildung eines wichtigen Proteins. Eine kleine Veränderung im Gen, eine Mutation, führt zur Änderung eines einzigen Bausteins im Protein. Das aber genügt, um einen Schalter umzulegen: Das Protein startet eine Kaskade von Signalen mit der Folge, dass das Zellwachstum außer Kontrolle gerät.

Hautkrebsentstehung: Muttermale unter Verdacht

Braf ist zwar nur eines von mehreren Genen, deren Mutation das Zellwachstum auslöst. Weil es gerade in den Muttermalen extrem häufig mutiert ist, hat es für Kumar eine besondere Bedeutung. „Die Braf-Mutation steht offenbar in direktem Zusammenhang mit der Tumorbildung“, erklärt Kumar. Allerdings, gibt er zu bedenken, seien auch noch andere Gene in das frühe Stadium der Tumorentstehung involviert. Und

nicht jedes Melanom entstehe durch ein Muttermal.

Gerade aber weil das Braf-Gen in so hoher Zahl in den Melanomen mutiert ist, sieht Kumar darin einen möglichen Therapieansatz: eine Substanz, die die fehlgeleitete Aktivität des Braf-Proteins beendet, indem sie sozusagen den Schalter wieder in die andere Richtung legt. „Das erfordert aber noch weitere Forschung“, so Kumar.

Zurzeit arbeitet er noch an einem anderen Projekt: „Ashram“ steht für „Arsenic Health Risk Assessment and Molecular Epidemiology“ und untersucht den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Arsen im Trinkwasser und dem Entstehen von Blasen-, Haut- und Nierenkrebs. Das als Krebs erregend bekannte Arsen kommt im Trinkwasser von osteuropäischen Staaten wie Rumänien, Ungarn und Slowakien in höherer Konzentration als in anderen Ländern vor. Rund eintausend Proben hat Kumar bereits analysiert. „Demnächst kommen noch einmal 800 dazu“, sagt er. Die Analysen sollen dabei helfen, die Zusammenhänge zwischen Arsenaufnahme und Krebsrisiko besser zu verstehen. Kumar sucht deshalb in verschiedenen Genen nach Polymorphismen, das sind Einzelmutationen, die bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen können. Die Gene, die ihn dabei besonders interessieren, sind an Reparaturvorgängen der DNS beteiligt, am Zell-Zyklus und am Arsen-Stoffwechsel. „Ende des Jahres haben wir die Ergebnisse“, sagt Kumar.

Michael Lang



Kinderwunsch bei Krebs

Studium, Karriere,
Selbstbestimmung –
In dieser Lebensphase
sind Kinder oft noch
kein Thema



Krebs ist bei jungen Menschen eher selten. Dennoch gibt es Tumorarten, die schon bei Kindern und Jugendlichen sowie im frühen Erwachsenenalter auftreten. Der Befund „Krebs“ kann das Leben von heute auf morgen komplett auf den Kopf stellen. Insbesondere in puncto Familienplanung müssen sich die Betroffenen mit vielen Fragen auseinandersetzen und schwerwiegende Entscheidungen treffen.

„Suche Antworten auf PAP IIID. Bin in der 10. Woche schwanger und denke, dass es vielleicht besser wäre, abzutreiben. Mein Gynäkologe meint, es wäre nicht so schlimm. Ich solle die Schwangerschaft fortsetzen. Ich weiß nicht, was ich machen soll...!“ Ratlosigkeit und Verzweiflung sprechen aus den Worten von Patricia. Erst war sie überglücklich über die Nachricht, ein Kind zu erwarten, doch mit einem Schlag sieht alles anders aus: Bei einem Gebärmutterhalsabstrich diagnostizierte der Arzt eine fortgeschrittene Krebsvorstufe. In dieser ungewissen Situation sucht die junge Frau Hilfe in einem Chat-Forum im Internet. Was sie dort findet ist Trost, Zuspruch, Menschen, die ihr Mut machen wollen. Medizinisch fundiertes Wissen ist dort eher die Ausnahme. Was sie jetzt aber braucht, ist eine zuverlässige Quelle, die sie umfassend mit Informationen versorgt und ihr damit ermöglicht, sich ein Bild davon zu machen, was auf sie zukommt.

Wie Patricia geht es vielen jungen Menschen, die plötzlich mit der Diagnose Krebs konfrontiert sind. Die zahllosen Fragen, die sich durch die Krankheit ergeben, drehen sich nicht allein um das Überleben und die Lebenserwartung, vielmehr beschäftigen die Betroffenen die Auswirkungen auf ihre Lebensqualität. Im Mittelpunkt steht dabei der Kinderwunsch. Wie wirkt sich eine Therapie auf die Fruchtbarkeit aus? Bei Brustkrebspatientinnen, die mit Hormonen behandelt werden, kann zumindest vorübergehend der Menstruationszyklus gestört sein. Ihre Sorge ist es, ob sie dennoch später ein Baby bekommen können. Aber die Befürchtungen der Patientinnen schließen auch die Auswirkungen äußerer Faktoren auf die Krankheit ein: Erhöht etwa die Hormonumstellung während der Schwangerschaft das Rückfallrisiko? Für Männer mit Hodenkrebs geht es häufig um die Frage, ob sie noch Kinder zeugen können. Sie müssen außerdem mit der Unsicherheit leben, ob Bestrahlung oder Operation Folgen für Erektionsfähigkeit und Samenerguss haben. Allgemein gültige Antworten auf diese Fragen sind meist nicht möglich, zu verschieden sind die Risiken, die sich aus den unterschiedlichen Krebsarten und

den vielen Behandlungsmöglichkeiten ergeben; zudem spielen auch individuelle Faktoren eine große Rolle. Der Krebsinformationsdienst (KID) im Deutschen Krebsforschungszentrum hat die wichtigsten Fakten zum Thema „Kinderwunsch trotz Krebs“ nach dem neuesten Stand der medizinischen Forschung zusammengetragen. Informationen aus Lehrbüchern der Onkologie, aus Datenbanken der Forschungsliteratur und Herstellerinformationen zu Arzneimitteln sind in den umfangreichen Leitfaden geflossen, der auf den Internetseiten des KID unter „Aktuelles Thema“ im Archiv abrufbar ist (www.krebsinformationsdienst.de). Die Zusammenstellung, die auch das Know-how von Fachleuten für Fertilitätsbehandlung berücksichtigt, versteht sich als Orientierungshilfe für Betroffene und soll ihnen die Möglichkeit geben, gemeinsam mit ihren Partnern und den behandelnden Ärzten eine individuelle Entscheidung zu treffen.

Tumoren beeinflussen die Fruchtbarkeit von Mann und Frau

Das Aktuelle Thema listet häufige Tumorarten bei Frauen und Männern samt ihren Konsequenzen für die Fruchtbarkeit auf. Ein zweiter Schwerpunkt zielt auf die verschiedenen Behandlungsformen ab. Neben den Klassikern Chemotherapie und Bestrahlung sind mehrere Abschnitte der Therapie mit verschiedenen Hormongruppen sowie der Kortisonbehandlung gewidmet. Dabei erfährt man zum Beispiel, dass auch die Partnerin eines Chemotherapiepatienten des Schutzes bedarf: Da einige Krebsmedikamente oder deren Abbauprodukte in die Samenflüssigkeit übergehen können, kann es bei der Frau zu Reizungen der Schleimhäute in der Scheide und am Muttermund kommen, wenn das Paar ungeschützten Geschlechtsverkehr hat. Nach einem Kapitel über neue Therapieformen wie zum Beispiel der Antikörperbehandlung mit Herceptin geht KID darauf ein, ob die Krebsbehandlung Ei- beziehungsweise Samenzelle geschädigt hat und wie groß das Risiko ist, ein behindertes Kind zur Welt zu bringen.

Eine häufig gestellte Frage ist, wie lange man nach der Behandlung mit einer Schwangerschaft warten sollte. Als Faustregel gelten zwei Jahre. Diese Angabe begründet sich zum einen aus der durchschnittlichen Dauer der Behandlungsverfahren, der Rehabilitation bis zur Rückkehr an den Arbeitsplatz und aus der Zeit, die Betroffene zur Verarbeitung der Krankheit brauchen. Zum anderen ist das Risiko für einen Rückfall bei vielen Tumorarten innerhalb dieser Zeitspanne am größten.

Auf viele Fragen, die das Thema „Kinderwunsch trotz Krebs“ aufwirft, gibt es Antworten und Entscheidungsmöglichkeiten. Fatal ist allerdings, dass die unerwartete Konfrontation mit der schwerwiegenden Erkrankung so gut wie keine Zeit lässt, die verschiedenen Möglichkeiten und ihre jeweilige Tragweite sorgfältig gegeneinander abzuwägen. Nur wenig Zeit bleibt meist auch, vor der Behandlung einer Krebserkrankung, Maßnahmen zu ergreifen, die die Fruchtbarkeit erhalten. Besonders schwierig ist es, wenn Krebs in einem Lebensabschnitt auftritt, in dem noch niemand an Nachwuchs denkt. So etwa, wenn Leukämien oder Lymphome im Kindesalter auftreten. Nach den Recherchen des KID liegen bisher wenig Daten darüber vor, wie sich eine Therapie auswirkt. Im Aktuellen Thema heißt es: „Bei Jungen wie Mädchen scheint in Abhängigkeit von der eingesetzten Chemotherapie, der Gesamtdosis und Bestrahlung die Fruchtbarkeit verringert zu sein, was sich unter Umständen schon durch eine verzögerte oder ausbleibende Pubertät bemerkbar machen kann. Eine Hormonuntersuchung im Alter von 13 Jahren bei Mädchen und mit 15 Jahren bei Jungen kann gegebenenfalls Auskunft darüber geben, ob eine Hormongabe zur Erlangung der Geschlechtsreife notwendig ist.“

Auch Steffi sorgt sich um die Familienplanung und sucht im Chat-Forum Hilfe: „habe auch PAPIIID + die Hochrisikoviren, bin allerdings nicht schwanger. Hat von euch auch jemand diese Diagnose? Mich würde interessieren, was euch der Arzt geraten hat bezüglich Operation, Schwangerschaft usw.“ Von



Das Einfrieren von Samenzellen und eine künstliche Befruchtung bieten Männern mit Hodenkrebs die Möglichkeit, doch noch Vaterfreuden erleben zu können

ihren Internet-Gesprächspartnerinnen erhält sie allerdings keine Antwort, die ihr wirklich weiterhilft. Selbst das Informationsangebot des KID kann naturgemäß nur allgemeine Fragen beantworten. In dem Leitfaden zu Kinderwunsch und Krebs erfährt man jedoch, dass die Behandlung davon abhängt, wie fortgeschritten die Veränderungen am Gebärmutterhals sind. Die Behandlungsmöglichkeiten reichen von der lokalen Vereisung bis zur Entnahme des verdächtigen Gewebes, heißt es dort. Und dann geht KID noch auf ein häufiges Verfahren ein: die Konisation. Dabei wird der verdächtige Bereich als kleiner Kegel aus dem Gebärmuttermund entfernt. Bei erneut auftretenden Veränderungen am Muttermund kann die Konisation wiederholt werden. Das Beruhigende: Trotz dieses Eingriffs können die meisten Frauen schwanger werden und ein Kind austragen. Lediglich bei fortgeschrittener Erkrankung, also wenn sich aus Vorstufen Krebszellen gebildet haben, kommt die Entfernung der Gebärmutter in Betracht.

Bereits einige Jahre liegt die Diagnose Krebs bei Yvonne zurück: „Ich war 28 Jahre, als bei mir Morbus Hodgkin festgestellt wurde. Ich bekam eine Hochdosischemotherapie und Bestrahlung im Brustkorbbereich, wo der Tumor war. Das war 1996/97. 'habe die Hoffnung fast aufgegeben, mein Hormonstatus ist wie in den Wechseljahren. 'suche jetzt nach einer Möglichkeit, die Eierstöcke wieder zu ‚reanimieren‘. Die Zeit läuft mir davon. Die Ärzte sagen nur, ich sollte doch froh sein, dass ich lebe!“ Ob die junge Frau jemals Kinder haben wird, lässt sich schwer vorhersagen. Viele Patienten, die an einer aggressiven Form von Leukämie oder Lymphomen erkranken, müssen sich meistens auch einer vergleichsweise aggressiven Therapie unterziehen. In der Regel sind viele Patienten nach einer Hochdosischemotherapie unfruchtbar. Doch keine Regel ohne Ausnahme: Celine ist ein Beispiel dafür, dass der Kinderwunsch auch ganz unerwartet in Erfüllung gehen kann. Sie schreibt im Chat-Forum: „Ich hatte 1993 Morbus Hodgkin mit Chemotherapie und anschließender Bestrahlung. Damals sagte mir

mein Arzt, ich müsse damit rechnen, nie schwanger werden zu können; ich habe trotzdem die Pille verschrieben bekommen. Vor einem halben Jahr habe ich die Pille abgesetzt, weil ich sehen wollte, ob die Regel wieder einsetzt und der Kinderwunsch kein Traum bleibt, aber sie kam nicht wieder. Obwohl ich weder die Monatsblutung noch irgendwelche Anzeichen einer Schwangerschaft hatte, habe ich aus einem Gefühl heraus einen Schwangerschaftstest gemacht. Und siehe da: Das Ergebnis war positiv. Der Frauenarzt hat mir dann bestätigt – wahrscheinlich zu seiner eigenen Überraschung –, dass ich im sechsten Monat schwanger war.“ Die Chemotherapie kann je nach Dauer, Intensität, gewählten Substanzen und Alter der Patientin den Menstruationszyklus zeitweise und nicht selten dauerhaft stören, bestätigt der Leitfaden des KID. Ganz ausgeschlossen seien Schwangerschaften aber auch dann nicht. Auch wenn keine Monatsblutung eintrete, könne in seltenen Fällen ein Eisprung stattfinden. Frauen, die sicher gehen wollen, sollten daher geeignete Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

Strahlentherapie bei Hirntumoren kann die Sexualhormone beeinflussen

Denkt man an Krebsarten, die die Erfüllung des Kinderwunschs beeinträchtigen können, fallen einem zunächst Brust- und Gebärmutterhalskrebs bei Frauen ein, bei Männern Hodenkrebs und Prostata Tumoren. Leicht nachvollziehbar ist aber auch, dass die Bestrahlung des Gehirns Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit haben kann: In Abhängigkeit von der Grunderkrankung, dem Bestrahlungsfeld und der Dosis, kann es zu Problemen bei der Bildung der zentralen, übergeordneten Hormone kommen, die die Sexualhormone steuern. KID rät, mit den behandelnden Ärzten die individuelle Situation zu besprechen und abzuwägen, ob eine ausgleichende Hormontherapie sinnvoll ist. Ein besonderer Aspekt kommt auch bei Darmkrebs ins Spiel: Tritt diese Tumormorph vor dem vierzigsten Lebensjahr auf, könnte das ein Hinweis für eine erblich bedingte Erkrankung sein.

Dabei muss nicht in jedem Fall eine familiäre Vorgeschichte bekannt sein; möglicherweise gibt der Betroffene die Erbanlage als erster an seine Kinder weiter. KID empfiehlt in diesen Fällen, entsprechende Beratungsangebote in Anspruch zu nehmen und sich über Früherkennungs- und Vorbeugemaßnahmen zu informieren.

Wie bei Prostatakrebs bringt die Operation bei Darmkrebs die Gefahr mit sich, dass betroffene Männer im Anschluss Probleme mit Erektion und Samenerguss haben. Je jünger der Patient ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese Störungen nach einiger Zeit zurückbilden, ist neueren klinischen Untersuchungen zu entnehmen. Dennoch muss die Hoffnung auf eigene Kinder auch hier nicht ganz aufgegeben werden: Die Möglichkeit, Spermia einzufrieren zu lassen – auch als Kryokonservierung bezeichnet – und es später mit einer künstlichen Befruchtung zu versuchen, bleibt eine Alternative. Dass dieser Weg zum Erfolg führen kann, zeigte nicht zuletzt das Beispiel des Radsportprofis Lance Armstrong, der trotz Hodenkrebs später Vater wurde. Eizellen eignen sich wegen der tiefen Temperaturen nicht für diese Art der Konservierung. Einen winzigen Hoffnungsschimmer bietet das Einfrieren von Eierstöcken oder Teilen davon. Wenn das Gewebe zurückverpflanzt wurde, gelang es Eizellen zu gewinnen und zu befruchten. Eine Schwangerschaft war dabei aber lange nicht zustande gekommen. Ende Juni ist es belgischen Ärzten erstmals gelungen, nach Eierstockkonservierung eine Schwangerschaft herbeizuführen. Die Forschung steht hier allerdings noch ganz am Anfang; vorrangiges Ziel bei dieser Vorgehensweise ist es, das Hormongleichgewicht zu erhalten und damit junge Patientinnen vor dem frühzeitigen Eintritt der Wechseljahre zu bewahren. Eine Möglichkeit, die Fruchtbarkeit der Frau trotz Bestrahlung zu erhalten, ist die Verpflanzung der Eierstöcke durch einen operativen Eingriff an eine andere Stelle des Körpers, was sich später wieder rückgängig machen lässt.

Frauen, die an Darmkrebs erkrankt waren, sollten mit ihrem Arzt individu-

ell die Bedingungen für eine Schwangerschaft besprechen. Aber selbst ein Stoma, ein künstlicher Darmausgang, muss kein Ausschlusskriterium für ein Kind sein. Wer sich diesbezüglich schlau machen will, findet Information bei der Deutschen ILCO, der Vereinigung für Stomaträger, unter www.ilco.de. Die Interessensgemeinschaft gibt auch Informationsmaterial speziell zum Thema Schwangerschaft und Stoma heraus.

Angst und Stress belasten die Partnerschaft

Wie die Prognose für den einzelnen Patienten oder die einzelne Patientin aussieht, lässt sich aus allgemeinen Statistiken nur bedingt ablesen. Eine Krebserkrankung kann selbst unter günstigsten Voraussetzungen ganz unerwartet verlaufen – und sie hinterlässt praktisch immer Spuren, nicht nur am Körper, sondern auch an der Seele. Vielleicht ist die Bewältigung der psychischen Probleme sogar die schwerste Aufgabe für die Betroffenen. Mitunter können sie eine Partnerschaft auf eine echte Belastungsprobe stellen. „Der psychische Stress, die Angst sind nicht zu unterschätzen“, schreibt Mia und unterstreicht die Ernsthaftigkeit ihrer Aussage mit drei Ausrufezeichen. Im Chat-Forum redet sie sich ihren ganzen Frust, ihre Trauer und Bitterkeit über vermeintlich gute Ratschläge von der Seele. Sie war schwanger, als sie den Befund „PAP IVa“ erhielt; es folgte eine Konisation. „So 'was geht meist gut“, sagten Freunde. Meist. Bei Mia nicht. Drei Monate später stellte der Arzt erneut die Diagnose „PAP III“. Eine der schwierigsten Fragen bei Krebs in der Schwangerschaft ist wohl: Wer hat Vorrang – das Wohl der Mutter oder das des ungeborenen Kindes? Zig andere Fragen tauchen plötzlich auf: Wird die Therapie das Kind schädigen? Werde ich das erforderliche seelische Gleichgewicht haben, um mein Kind großzuziehen? Steht mein Partner hinter mir? Wie geht das Kind später einmal mit dem Wissen um, dass die Mutter ihr Leben zu seinen Gunsten geopfert hat? Ein Patentrezept, wie man sich in einer solchen Situation verhalten soll, hat

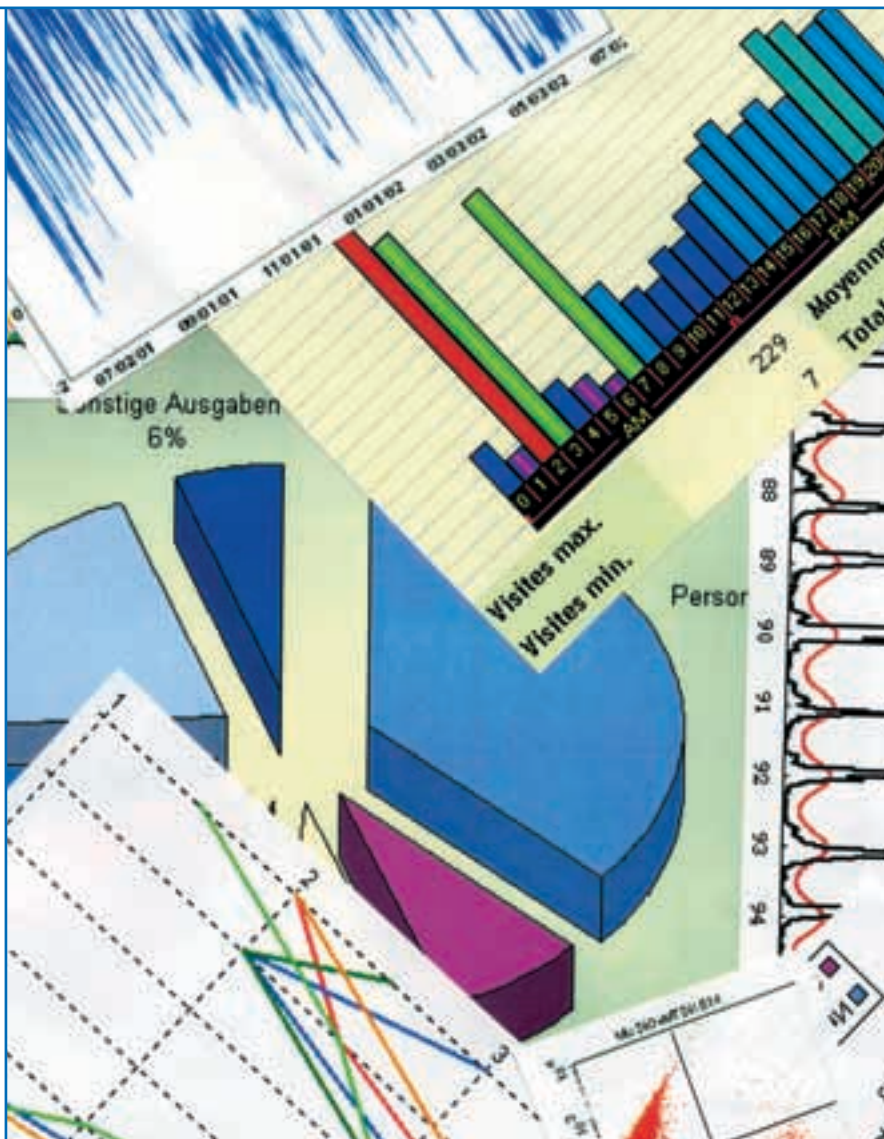


**Krebs in der Schwangerschaft:
Wer hat Vorrang – Mutter oder ungeborenes Kind? Wer sich nach einer Krebserkrankung ein Kind wünscht, macht sich auch Gedanken über eine potenzielle Schädigung des Nachwuchses**

natürlich auch KID nicht parat. „Voraussetzung für eine Entscheidung,“ so heißt es im Aktuellen Thema, „ist eine intensive Beratung mit den behandelnden Ärzten. Nicht nur die tatsächlichen Risiken für Mutter und Kind sollten eine Rolle spielen. Je besser eine Patientin Bescheid weiß darüber, was auf sie zukommt, desto besser kann sie abschätzen, was sie körperlich und psychisch auch verkraften kann.“ Um mit der Belastung fertig zu werden, sollte man sich auch nicht scheuen, professionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen. KID verweist auf die psychosozialen Krebsberatungsstellen als erste Anlaufstelle. Mia hat sich bei ihrer Entscheidung allein gelassen gefühlt: „Allen, die mit ‚meist geht's gut‘ ankommen: Wisst ihr, wie das klingt? So: ‚Schwache Leistung, wenn du das minimale Krebsrisiko nicht eingehst; wahrscheinlich hast du kein Herz für dein Kind.‘ – Ich bin der festen Überzeugung, dass ihr damit keinen Mut macht. Ihr erzeugt bloß psychischen Druck.“ Mia hat sich letztlich für sich entschieden.

Dagmar Anders

Zwischen Verblendung und Verblindung



Klinische Studien haben in Deutschland keinen guten Ruf. Zu Unrecht, denn ohne die Forschung an Patienten entstehen weder neue Therapien noch Medikamente. Ärzte und Wissenschaftler wollen nun die Qualität der Studien verbessern und für mehr Transparenz sorgen.

Die Nachricht ließ für kurze Zeit Hoffnung aufkommen. „Erstmals Wirksamkeit von Krebsimpfstoff belegt“, titelte die Universität Lübeck in ihrer Pressemitteilung vom 20. Februar 2004. Eine Gruppe um die Lübecker Forscher Professor Dieter Jocham und Dr. Christian Doehn publizierte im Fachblatt „Lancet“ die Ergebnisse einer Studie, in der Nierenkarzinom-Patienten angeblich erfolgreich mit einem Impfstoff aus eigenen Krebszellen behandelt wurden. Eine Handvoll Redakteure in den Presseagenturen strickte daraus schnell eine Meldung, in der auch noch wichtige Fakten verwechselt wurden, und etliche Medien übernahmen den vorgegebenen Text vom „Durchbruch“ in der Krebstherapie.

Tatsächlich treten „Durchbrüche“ in der Medizin selten auf. „Es hat mich überrascht, dass den Kontrolleuren von Lancet nichts auffiel“, sagt Dr. Lutz Edler, Leiter der Abteilung Biostatistik im Deutschen Krebsforschungszentrum. Auf den ersten Blick schien die Studie alle Qualitätsstandards zu erfüllen. „Manches steht in einem Nebensatz“, erklärt Edler, „das habe ich erst beim wiederholten Lesen entdeckt.“ So hätten die Forscher zum Beispiel nicht überprüft, wie lange die Patienten nach der Impfung noch lebten. Stattdessen protokollierten sie nur, ob und wann Tochtergeschwüre auftraten.

In manchen Zeitungen war dennoch vom Überleben der Patienten die Rede. Das sei auch das beste Kriterium, meint Edler, „weil es kaum verfälscht werden kann.“ Deshalb sollte, so Edler, soweit wie möglich in Studien auch immer das Gesamtüberleben der Patienten berichtet werden. Der Zeitpunkt der Metastasenbildung hingegen sei eher ein „weiches Kriterium“, und für Patienten weniger aussagekräftig. Edler stieß auch auf andere Ungereimtheiten. In zwei Auswertungen, die innerhalb eines halben Jahres erfolgten, entdeck-

te er zum Beispiel dasselbe Ergebnis. „So etwas kommt ganz selten vor, deshalb sollte man in der Publikation mit einem Satz darauf eingehen.“

Die Lübecker Studie indes ist kein Einzelfall. In der klinischen Forschung gilt Deutschland fast schon als Entwicklungsland. „Dabei hatten wir einmal Leute, die noch vor den Engländern über Studien nachgedacht haben.“ Edler verweist auf methodische Arbeiten gegen Ende der Dreißigerjahre. Das Dritte Reich und seine Folgen hätten viele hochkarätige Forscher aber in die Emigration getrieben. Die Engländer, seit jeher stark in der Studienkonzeption, übernahmen die Führung und entwickelten seit Anfang der Fünfzigerjahre Richtlinien für klinische Studien.

Ein Jahrzehnt später löste das National Cancer Institute in den Vereinigten Staaten einen Studien-Boom aus. Nur in Deutschland wollte sich keine richtige Studienkultur einstellen. Viele Patienten haben immer noch das Bild vom „menschlichen Versuchskaninchen“ vor Augen. „Wir können mit einem Auto und einem PC umgehen“, beklagt Edler, „aber wir haben nicht den Umgang mit Studien gelernt.“ So sei es zum Beispiel kein Problem, Patienten für eine Chemotherapiestudie zu versichern. Bei einer Radiologiestudie sei das hingegen sehr viel schwieriger, erklärt Edler, weil laut Strahlenschutzgesetz alle Spätfolgen für eine Dauer von 30 Jahren abgedeckt sein müssen. „Für einen so langen Zeitraum finden Sie aber keine Patientenversicherung.“

Häufig fehlt es auch an Geld. Überlastete Mediziner müssen sich die Zeit für Studien aus den Rippen schneiden. „Früher sagte man, dass der Arzt seine Daten abends auf dem Küchentisch auswertet“, sagt Edler, „und da ist heute noch etwas dran.“ Für Dr. Hanns-Peter Knaebel und Dr. Christoph Seiler trifft das nicht zu. Die beiden Ärzte leiten seit Anfang 2004 gemeinsam das Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, das an der Chirurgischen Universitätsklinik in Heidelberg angesiedelt ist.

Vier Chirurgen sind im Wechsel freigestellt, damit sie sich ausschließlich mit Studien befassen können. Unterstüt-

zung erhalten sie dabei von vier Stadienschwestern, speziell geschulten Fachkräften, die sich um die mittlerweile 900 Patienten kümmern und die Daten protokollieren. „Nur 25 Prozent des chirurgischen Handelns ist durch Evidenz abgesichert, die restlichen 75 Prozent machen wir so, weil wir es schon immer so gemacht haben“, sagt Knaebel. Evidenz bedeutet, dass es wissenschaftliche Belege für eine Behandlung gibt.

Heidelberger Studienzentrum prüft chirurgische Untersuchungen

Bei einer Untersuchung im Jahr 2000 entfielen nur 2,8 Prozent aller bekannten Studien auf die Chirurgie. Vor allem die „Placebochirurgie“, bei der eine Operation nur vorgetäuscht wird, galt in Fachkreisen als unethisch. Seit Veröffentlichung einer Placebostudie zur Kniegelenkspiegelung bei Arthrose wissen die Ärzte, dass sie das Gewebe nicht mehr operativ entfernen müssen. Oft reicht es, das Gelenk nur durchzuspülen, erklärt Knaebel. „Offensichtlich hilft hier das Gefühl des Patienten, dass man sich um ihn kümmert.“

Methodisch sind chirurgische Studien erheblich schwieriger als zum Beispiel Arzneimittelstudien. „Wenn Sie zum Beispiel zwei Nahttechniken vergleichen möchten, müssen alle an der Studie teilnehmenden Chirurgen mit exakt demselben Stil nähen“, stellt Knaebel fest. „Bringen Sie einmal einem Chefarzt bei, dass er von Ihnen das Nähen neu lernen soll!“

Bei der Auswertung ihrer Studien arbeiten Seiler und Knaebel sowohl mit den Biometrikern der Universitätsklinik Heidelberg als auch mit dem örtlichen Koordinierungszentrum für Klinische Studien zusammen. Insgesamt zwölf dieser Einrichtungen hat das Bundesforschungsministerium seit 1999 gefördert. Sie sollen das methodische Wissen unter medizinische Volk bringen und eine geeignete Infrastruktur für Studien bereit stellen. Die Politik verspricht sich davon, dass sich mehr Ärzte in der klinischen Forschung einsetzen, in der Folge mehr Studien publiziert werden, und Deutschland letztlich als Studienstandort an Ansehen gewinnt.

Doch eigentlich sollte es keine Qualitätsdefizite bei klinischen Studien geben. Mit der international verbindlichen „Guten Klinischen Praxis“ existiert ein Regelwerk, das Planung, Ausführung, Datenerhebung und Dokumentation für Studien festlegt. Jede Studie muss außerdem von einer regionalen Ethikkommission und der zuständigen Bundesbehörde genehmigt werden. Für Arzneimittelstudien ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Bonn, für Sera und Impfstoffe das Paul-Ehrlich-Institut bei Frankfurt zuständig.

Den Löwenanteil an klinischer Forschung machen Arzneimittelstudien aus. Dabei gehen die Forscher sicherheitshalber schrittweise vor: In der klinischen Phase I testen sie die Verträglichkeit eines Präparats an einer kleinen Patientengruppe. Anschließend erforschen sie in Phase II an einer größeren Gruppe die Wirksamkeit und die optimale Dosis. Bevor das Präparat zugelassen wird, muss es in Phase III noch an einer größeren Anzahl Patienten getestet werden. Seltene Nebenwirkungen stellen sich aber meist erst nach der Zulassung in der (Beobachtungs-)Phase IV heraus.

Zu den Gütekriterien einer Studie zählt die Randomisierung, die zufällige Zuteilung der Patienten zu verschiedenen Therapiegruppen. Bei einer sauberen Randomisierung seien die Therapiegruppen zu Beginn einer Studie vergleichbar, erklärt Lutz Edler. „Ich möchte nachvollziehen können, wie der Patient ausgewählt wurde, und was mit ihm in der Zeit zwischen der Randomisierung und dem Therapiebeginn passiert ist.“ In der Lübecker Nierenkrebstudie zum Beispiel kam es in einer Gruppe zu mehr Ausfällen als in der anderen. „So etwas darf eigentlich nicht passieren.“

Soll eine Studie auch subjektive Kriterien wie etwa die Befindlichkeit eines Patienten und dessen Lebensqualität überprüfen, arbeiten die Ärzte mit der so genannten Verblindung. Dabei lassen sie den Patienten im Unklaren darüber, ob er tatsächlich therapiert wird oder nur zur Kontrollgruppe gehört. Weiß auch der behandelnde

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & -2 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 3 & 0 \\ 0 & 0 & 4 & 5 \end{pmatrix} = A$$

$Ae_1 = 0e_1$
 $Ae_2 = -2e_2$
 $Ae_4 = 5e_4$

$$\left. \begin{aligned} \text{Spur } A &= 0 - 2 + 3 + 5 = 6 \\ \text{Spur } A &= \sum_{i=1}^4 \lambda_i = 3 + \lambda_4 \end{aligned} \right\} \lambda_4 = 3$$

$$\left. \begin{aligned} \text{Spur } A &= 0 - 2 + 3 + 5 = 6 \\ \text{Spur } A &= \sum_{i=1}^4 \lambda_i = 3 + \lambda_4 \end{aligned} \right\} \lambda_4 = 3$$

EVn zu 3:

$$\begin{pmatrix} -3 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & -5 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 4 & 2 \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} 1 & 0 & -\frac{1}{3} & 0 \\ 0 & 1 & -\frac{2}{5} & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \rightarrow \begin{pmatrix} -\frac{1}{6} \\ -\frac{1}{5} \\ -\frac{1}{2} \\ -1 \end{pmatrix} \quad t \neq 0$$

Im Laufe einer Studie fallen große Datenmengen an, Zahlensalat, Grafiken und Diagramme machen es dem Betrachter nicht immer leicht, die Ergebnisse zu verstehen

Arzt nicht, zu welcher Gruppe der Patient gehört, dann ist die Studie „doppelt verblindet.“ Wenn korrekt randomisiert wurde und alles sauber dokumentiert ist, kann in vielen Fällen darauf verzichtet werden“, sagt Edler, der darauf hinweist, dass etwa in der Onkologie eine Verblindung oft nicht möglich sei. „Spätestens wenn Sie zwei richtig verschiedene Chemotherapeutika einsetzen, erkennen Sie an den Nebenwirkungen, zu welcher Gruppe der Patient gehört.“

Was mit diesen Daten dann in einer Publikation geschieht, steht auf einem anderen Blatt. „Wenn jemand in einer Veröffentlichung behauptet, er wollte das 1,78-fache, und nicht das 1,5- oder Zweifache entdecken, dann ist das verdächtig“, sagt Edler. Leider komme dieser Unfug immer wieder auch in angesehenen Journalen vor. „Ich würde gern immer auch in das Studienprotokoll schauen, denn daraus geht hervor, welche Hypothese die Forscher aufgestellt haben, und was daraus geworden ist“,

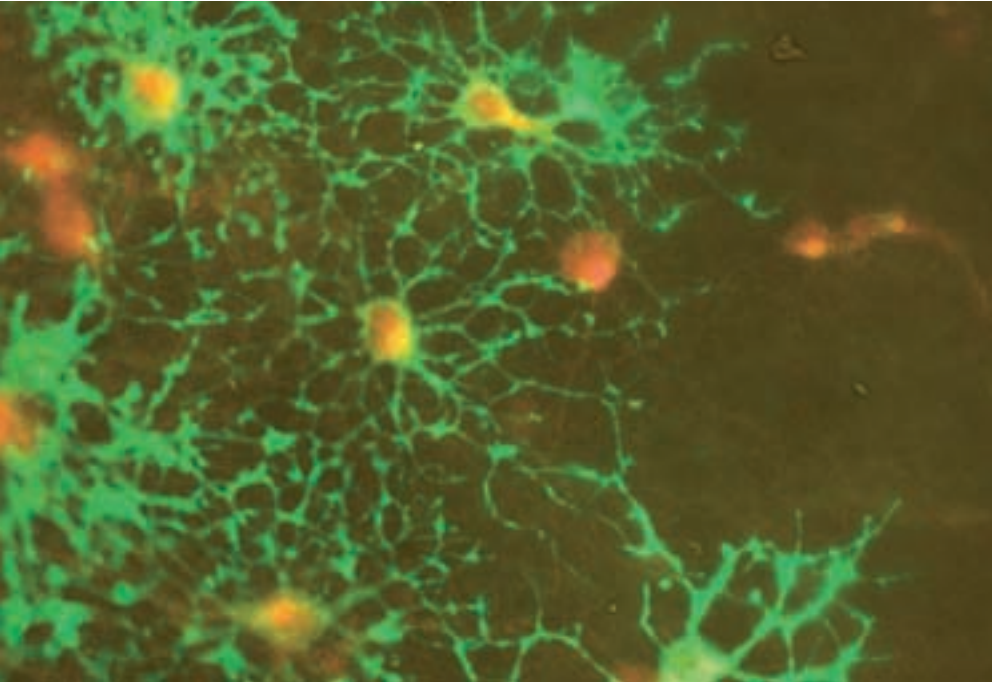
sagt Edler. Meist bleiben diese Protokolle aber unter Verschluss. Nur bei der Zulassung, etwa eines Arzneimittels, müssen sie der zuständigen Zulassungsbehörde vorgelegt werden. Die zugehörigen Studien werden dann meist auch publiziert. Untersuchungen, die nicht die Erwartungen erfüllt haben, bleiben oft in der Schublade: Ein beachtlicher Teil der schätzungsweise eine Million Studien seit 1948 wurde nicht in Fachzeitschriften publiziert. Der Auftraggeber und Geldgeber der Studie, meist ein Pharmaunternehmen, sorgt sich um sein Image, der Studienarzt fürchtet einen Karriereknick, und die Fachzeitschriften wollen eher mit Aufsehen erregenden Ergebnissen glänzen. Gerd Antes vom Deutschen Cochrane Zentrum in Freiburg hält diesen Zustand für „ethisch nicht vertretbar“, schließlich würden die Patienten ihre Gesundheit für die Forschung einsetzen. Zudem hätte das Verschweigen von Studien schon Zehntausenden das Leben gekostet, weil sie in Unkenntnis der Ergebnisse falsch therapiert wurden. Die Cochrane Collaboration ist ein weltweites Netzwerk von Wissenschaftlern und Ärzten, das Ergebnisse aus Studien zu einzelnen Fragen der Medizin in so genannten Metastudien zusammenfasst und damit „einen Eckpfeiler der evidenz-basierten Medizin aufbaut“, so Antes. Die Ergebnisse durchgeführter Studien eines Fachgebiets werden systematisch zu Übersichtsarbeiten zusammenfasst. Der Arzt soll dadurch eine wissenschaftlich gesicherte Grundlage für seine Arbeit erhalten. Denn ein Arzt kann unmöglich alle für ihn wichtigen Fachpublikationen aus einer Flut von jährlich zwei Millionen Fachartikeln herausfischen. Die selektive Veröffentlichung positiver Ergebnisse führt jedoch zu einem verzerrten Bild der Forschung. Die Arbeit von Wissenschaftlern wie Antes wird zusätzlich erschwert, indem Autoren mehrere Artikel zu einer Studie veröffentlichen, diesen Zusammenhang jedoch verschleiern. Eine aktuelle Untersuchung entdeckte in 40 Prozent aller neueren Übersichtsarbeiten zur Anästhesie solche Mehrfachveröffentlichungen. Eindeutige Identifizierungsnummern

für Studien, vergleichbar den ISBN-Nummern bei Büchern, sollen künftig für Transparenz sorgen. Jede Studie sollte bei ihrer Anmeldung eine Registrierungsnummer erhalten, und die Ergebnisse der Studie müssen abschließend an eine europäische Zentraldatenbank gemeldet werden. „Das reicht nicht“, sagt Antes. „Wir brauchen Register, die auch öffentlich zugänglich sind.“ Sowohl Forscher als auch Patienten sollten sich über aktuelle oder bereits abgeschlossene Studien informieren können. Bislang ist die Datenbank nur für die Zulassungsbehörden einsehbar. Zumindest Studien der späten Phase II und der Phase III sollten öffentlich gemacht werden, fordert Antes. In diesen späten Entwicklungsphasen entstünde den Unternehmen kein Nachteil durch die Preisgabe von Informationen. Dr. Siegfried Throm, Geschäftsführer für Forschung und Innovation beim Verband Forschender Arzneimittelhersteller in Deutschland, sieht das ähnlich. „Aber das sollte auf europäischer Ebene geschehen.“ Anstelle vieler unübersichtlicher regionaler Register würde er es begrüßen, wenn Teile der neuen europäischen Datenbank öffentlich zugänglich würden. Bestrebungen für mehr Transparenz bei Studien gibt es inzwischen weltweit, etwa bei der Weltgesundheitsorganisation oder einzelnen Staaten wie Großbritannien und den USA. „In Deutschland hat man es gerade verpasst, die Veröffentlichungspflicht in das Arzneimittelgesetz aufzunehmen“, beklagt Antes. Es kommt noch viel Überzeugungsarbeit auf ihn zu.

Michael Lang

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & -2 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 3 & 0 \\ 0 & 0 & 4 & 5 \end{pmatrix} = A$$

$Ae_1 = 0e_1$
 $Ae_2 = -2e_2$
 $Ae_4 = 5e_4$



**Oligodendrozyten
in Fluoreszenzfärbung:
Zellen, die Nervenzellen
im Rückenmark mit einer
Schutzhülle umgeben**

Die Zelltod-Bremse

Krebszellen überleben oft alle Therapieversuche, weil sie nicht mehr auf die biochemischen Signale reagieren, die im Körper das Notwehrprogramm Apoptose auslösen. Dieser programmierte Zelltod spielt nicht nur bei Krebs, sondern auch bei anderen Erkrankungen eine zentrale Rolle. Dr. Ana Martin-Villalba, Wissenschaftlerin im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), konzentriert sich auf die Auswirkungen der Apoptose auf das zentrale Nervensystem – und findet dabei einen neuen Ansatz in der Therapie von Querschnittslähmungen.

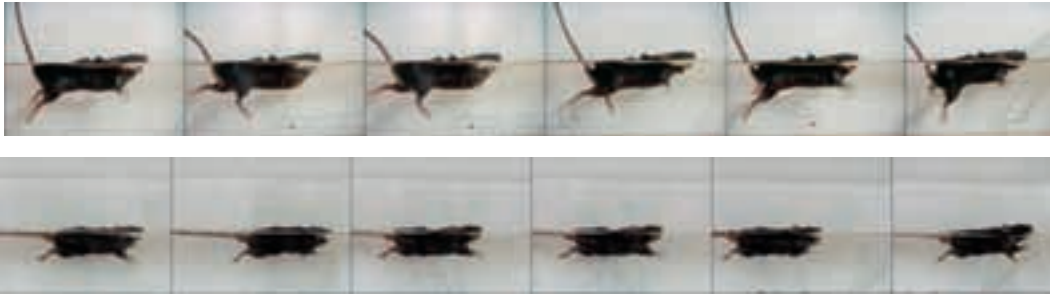
Mühsam kämpft sich die Maus durchs Wasserbecken. Allein mit den flink paddelnden Vorderbeinen bewegt sie sich vorwärts, die gelähmten Hinterbeine zieht sie nach. Drei Wochen später, dasselbe Tier beim Schwimmtest: Ganz nach Mäusemanier hält es nun den Schwanz kerzengerade in die Höhe gereckt. Nach wie vor leisten die Vorderbeine die Hauptarbeit. Aber auch die Hinterbeine helfen bei der Fortbewegung, viel langsamer zwar, aber mit deutlich koordinierten Schwimmbewegungen.

„Dass das Ergebnis so gut ausfällt, hätten wir selbst nicht erwartet“, sagt Ana Martin-Villalba mit Blick auf die Videosequenzen, die die Schwimmversuche dokumentieren. An der Maus im Wasserbecken hat die Wissenschaftlerin erstmals einen neuen Behandlungsansatz gegen Querschnittslähmung erprobt. Vor den Schwimmübungen war Mäusen das Rückenmark operativ durchtrennt worden, wobei viele Nervenzellen sterben – Lähmungen sind die Folge. In ihren Versuchen spritzten die Wissenschaftler einem Teil der Tiere gleichzeitig einen Antikörper, der den programmierten Zelltod – wissenschaftlich „Apoptose“ – unterdrückt. Der Antikörper blockiert ein Schlüsselmolekül der Apoptose, das Protein CD95. Dieses Signalmolekül löst in Zellen, die auf ihrer Oberfläche den spezifischen

Rezeptor CD95 tragen, eine Kaskade von Reaktionen aus, die schließlich zum Zelltod führt.

Seit Jahren schon arbeitet Martin-Villalba auf ihrem Spezialgebiet, der Schädigung von Nervengewebe durch den programmierten Zelltod. Durch Apoptose entsorgt der Organismus Zellen, die funktionsunfähig oder überflüssig geworden sind. Der Vorgang ist direkt oder indirekt an vielen Krankheitsprozessen beteiligt: Zu wenig Zellsterben kann Krebs auslösen, sterben hingegen bei Schlaganfall oder Verletzungen des Rückenmarks zu viele Zellen ab, sind Lähmungen die Folge. Mit ihrer kleinen Arbeitsgruppe gehört Martin-Villalba zur Abteilung von Professor Peter Kramer im Deutschen Krebsforschungszentrum. Der Mediziner, einer der weltweit führenden Apoptoseforscher, hat einen der komplexen Signalwege entschlüsselt, die das Zellsterben einleiten.

„Durch die Maus-Experimente hat sich unsere Theorie bestätigt, dass der programmierte Zelltod eine unheilvolle Rolle beim Entstehen einer Querschnittslähmung spielt. Noch entscheidender ist aber, dass wir mit der Unterdrückung des Zelltods erreichen, dass sich die Lähmung zurückbildet“, erklärt die Wissenschaftlerin. Denn neben der eigentlichen Verletzung des Rückenmarks laufen biologische Prozesse ab, die das Gewebe noch weiter zerstören und damit die Regenerationsfähigkeit der Nerven zunichte machen: Im gesunden Gewebe werden die kabelartigen Neuronen von einer Hülle aus dem Protein Myelin elektrisch isoliert; das Myelin produzieren spezialisierte Zellen, die Oligodendrozyten. Werden diese in den Zelltod getrieben, funktioniert die Erregungsleitung des Rückenmarks nicht mehr. Neben dem Schutz des Myelins scheint die Apoptose-Blockade außerdem die Regenerationsfähigkeit der Neuronen zu fördern. Martin-Villalba untersuchte das Rückenmark der Mäuse unter dem Mikroskop



Der Apoptose-Block macht's möglich: Zuvor gelähmte Mäuse können nach der Behandlung mit einem spezifischen Antikörper wieder die Hinterbeine bewegen und den Schwanz in die Luft strecken (oben)

und entdeckte nur bei den Antikörperbehandelten Tieren neue Nervenfasern, die in die Verletzungsstelle eingewachsen waren.

Vor drei Jahren hat die Wissenschaftlerin bereits bei einem anderen Krankheitsbild Aufsehen erregende Ergebnisse erzielt: Sie und ihre Mitarbeiter hatten bei Mäusen einen Schlaganfall simuliert, indem sie eines der Hauptblutgefäße im Gehirn abbanden und so die Blutversorgung einer Hirnhälfte blockierten. Wurde den Tieren anschließend sofort der Antikörper gegen das Apoptose auslösende Molekül CD95 L verabreicht, blieb das Ausmaß des Gewebeschadens begrenzt, Lähmungen traten so gut wie nicht auf. Offensichtlich gehen auch beim Schlaganfall Neuronen durch den programmierten Zelltod zugrunde. Viele Mediziner gehen sogar noch weiter und vermuten fehlgeleitete Apoptose auch als Mitverursacher der Symptome von degenerativen Nervenkrankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder amyotropher Lateralsklerose.

Der Apoptose blockierende Antikörper, den die Heidelberger Wissenschaftler in ihren Tierversuchen einsetzen, ist für die Behandlung von Menschen nicht geeignet. Er ist hochselektiv gegen das CD95 L-Molekül von Mäusen gerichtet. Beim Menschen würde er zudem Abwehrreaktionen auslösen. Aber es besteht die Aussicht, dass Villalbas Therapieansätze in absehbarer Zeit auch Patienten zugute kommen könnten. Die Heidelberger Firma Apogenix arbeitet an der Zulassung eines Moleküls, das das Signalmolekül CD95 L des Menschen abfängt. Das junge Biotech-Unternehmen ist eine Ausgründung aus dem Krebsforschungszentrum; beteiligt sind Wissenschaftler aus

Peter Krammers Abteilung und aus der Arbeitsgruppe von Henning Walczak. Die Entwicklung von therapeutischen Proteinen, die für die Behandlung von Patienten eingesetzt werden sollen, ist immens zeitaufwändig, da höchste Sicherheitsstandards eingehalten werden müssen. Die Wissenschaftler rechnen daher nicht damit, vor 2007 mit ersten Tests beginnen zu können.

Angenommen, die Entwicklung der Apogenix-Forscher verläuft erfolgreich, die Apoptoseblockade beim Menschen funktioniert, auf welche Heilungschancen können Patienten mit Rückenmarksverletzungen hoffen? „Bei bereits bestehenden Lähmungen wird unser Ansatz nichts ausrichten können“, sagt Ana Martin-Villalba. „Wir gehen von einem Zeitfenster von wenigen Wochen nach dem Unfall aus, in dem die Hemmung des Zelltods dem Patienten nützt. Idealerweise sollte der Notarzt das Medikament direkt am Unfallort spritzen.“

Die Wissenschaftler setzen nicht auf die Apoptose-Hemmung allein, sondern auf eine Kombination verschiedener Therapieverfahren. Die Gabe von Nervenwachstumsfaktoren oder die Transplantation von Gliazellen aus der Nasenschleimhaut des Patienten, die neues Myelin an die verletzte Stelle liefern, wird bereits klinisch erprobt. Vor allem gilt ein gutes Rehabilitationstraining als unverzichtbar. Gezielte Übungen verbessern die Plastizität der noch erhaltenen Nervenbahnen: Fasern, die unverletzt geblieben sind, können so Aufgaben der durchtrennten Neuronen übernehmen.

Die Arbeit von Martin-Villalbas Gruppe wird unter anderem von der Christopher Reeves-Foundation finanziert. Namensgeber ist der bekannte Schau-

spieler und „Superman“-Darsteller, der seit einem Reitunfall im Alter von 43 Jahren von den Halswirbeln abwärts gelähmt ist. Bei einem der Treffen, die die Förderorganisation jährlich organisiert, um Betroffene und Wissenschaftler zusammenzubringen, hat Ana Martin-Villalba eines gelernt: „Wir Gesunden glauben oft, Querschnittsgelähmte wünschten sich nichts dringender, als wieder gehen zu können. Aber angesichts der schweren Beeinträchtigung elementarer Körperfunktionen wie der Atmung, der Darm- und Blasenentleerung oder der Kreislaufregulation tritt dieser Wunsch meist in den Hintergrund.“

Die Mehrzahl der Patienten ist jung: Nach Zahlen aus den USA sind die Betroffenen – hauptsächlich Männer – im Durchschnitt erst knapp 33 Jahre, wenn die verhängnisvolle Verletzung des Rückenmarks – durch Verkehrsunfälle, Gewaltverbrechen oder Stürze – ihr bisheriges Leben auf den Kopf stellt. Ihnen stehen viele Jahre mit der Behinderung bevor. Genug Motivation für Ana Martin-Villalba: „Die Beeinträchtigungen vieler querschnittsgelähmter Menschen sind so schwerwiegend, dass auch eine teilweise Wiederherstellung der Körperfunktionen eine große Verbesserung ihrer Lebensqualität bedeutet. Dazu beizutragen, ist das Ziel unserer Arbeit.“

Sibylle Kohlstädt



EINTRITT FREI für Krebskiller

Tür auf für das Immunsystem: Abwehrzellen können tief in Tumorgeewebe eindringen und entartete Zellen vernichten

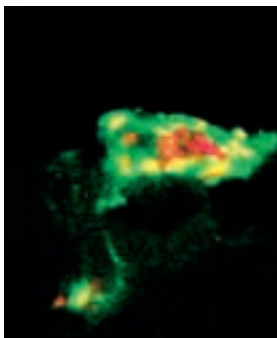
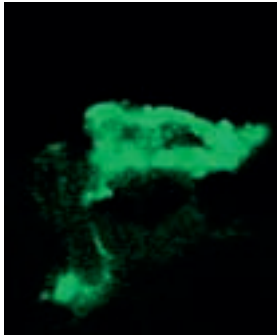
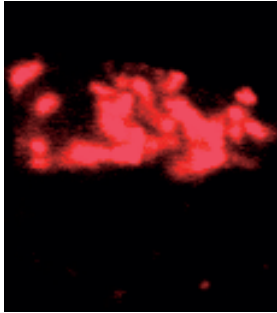
„Wie bekomme ich möglichst aktive Killerzellen, die gegen einen Tumor gerichtet sind?“, so lautet in der Regel das Ziel bei der Entwicklung von Immuntherapien gegen Krebs. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) sorgen dafür, dass diese aktiven Zellen auch bis zum Tumor vordringen können.

„Wir müssen die Tür zum Tumor weit aufmachen“, sagt Professor Günter Hämmerling, und breitet die Arme weit auseinander. „Damit die Armee der Immunzellen auch hineinkommt und an Ort und Stelle den Tumor vernichten kann.“ Der Leiter der Abteilung Molekulare Immunologie im DKFZ arbeitet gemeinsam mit seiner Mitarbeiterin Dr. Ruth Ganß an einer Immuntherapie gegen Krebs, bei der das körpereigene Abwehrsystem die Krebszellen erkennen und vernichten soll. „Die meisten Tumorzellen tragen auf ihrer Oberfläche auffällige Strukturen, die das Abwehrsystem als fremd erkennt“, berichtet Ruth Ganß. „Deshalb findet man tumorspezifische Abwehrzellen im Blut des Patienten, die allerdings nichts gegen den Tumor ausrichten können, weil sie nicht an ihn herankommen.“ Offenbar macht der Tumor die Tür fest zu. Woran das liegt, und wie man diese Tür öffnen kann, daran arbeitet die Forscherin. „Wir haben das Stroma im Verdacht, also die Zellen und Strukturen, in denen

die Tumorzellen eingebettet sind, und die das so genannte Mikromilieu eines Tumors ausmachen“, erklärt Ganß. Vor allem die neuen Blutgefäße, die jeder Tumor ab einer bestimmten Größe bildet, scheinen eine entscheidende Rolle zu spielen. Sie versorgen den Tumor nicht nur mit Sauerstoff und Nährstoffen, sondern kontrollieren auch den Eintritt von Abwehrzellen aus dem Blut in den Tumor hinein. Wenn Immunzellen gebraucht werden, etwa um Infektionserreger abzutöten, lagern sie sich dicht an die Blutgefäßwand an, bevor sie ins infizierte Gewebe gelangen. „Der Erreger löst eine Entzündung aus und die bewirkt, dass die Gefäßwand durchlässiger wird“, beschreibt Ruth Ganß den Vorgang. Genau diese Entzündungsreaktion fehlt im Tumor: Schon das Anlagern und erst recht das Einwandern der Immunzellen aus den Blutgefäßen in den Tumor findet nicht statt, es besteht eine regelrechte Blut-Tumor-Barriere. „Und deshalb schaffen es selbst hoch effektive tumorspezifische Abwehrzellen nicht, den Tumor zu zerstören.“

Genau hier liegt der Grund, so glaubt die Wissenschaftlerin, dass bisherige Immuntherapien gegen Krebs oft erfolglos blieben. In Vakzinierungsstudien wurden Krebspatienten geimpft, um ihre eigenen Abwehrzellen auf den Tumor scharf zu machen. „Bislang hat man sich immer darauf konzentriert, hoch effektive tumorspezifische Abwehrzellen zu züchten. Aber im Patienten kamen sie eben nicht dort an, wo sie gebraucht wurden.“

Um das zu ändern, macht sich Ganß den Trick von Infektionserregern zunutze: Sie löst eine Entzündungsreaktion im Tumor aus, entweder durch Bestrahlung mit Gammastrahlen oder durch kleine Stückchen von Bakterien-DNS, so genannte CpG- Oligonukleotide. Beides bewirkt, dass entzündungsfördernde Botenstoffe des Immunsystems freigesetzt werden, wodurch



Fluoreszenzfarbstoffe machen sichtbar, was im Tumorgewebe geschieht. Rot markiert ist das entzündungsauslösende Oligonukleotid, die Fresszellen des Immunsystems leuchten grün. Auf dem unteren Bild sieht man, dass die Immunzellen die Tumorzellen mit den Oligonukleotid aufgenommen haben

Immunzellen leichter in den Tumor einwandern können. Bei der Behandlung von Mäusen, die Tumoren in der Bauchspeicheldrüse entwickelt haben, zeigten sich Erfolge: Ruth Ganß spritzte ihnen zunächst erfolglos gegen den Tumor gerichtete Abwehrzellen, so genannte tumorspezifische Killerzellen. Ebenso wenig half es, nur eine Entzündung im Tumor auszulösen, sei es durch Bestrahlung oder die kleinen bakteriellen DNS-Stückchen; erst wenn die Forscherin beide Behandlungen gleichzeitig einsetzte, stellte sich die erhoffte Wirkung ein: Die Abwehrzellen wanderten in den Tumor ein und brachten ihn schließlich ganz zum Verschwinden. „Wenn man die Tumoren in der Bauchspeicheldrüse vorher an-

schaut, sehen die aus wie rote Bällchen, weil sie so stark durchblutet sind, und die Blutgefäße hier richtig breite Rohre sind. Unter der Therapie werden die Tumoren ganz weiß. Wir dachten zuerst, die Blutgefäße werden zerstört, aber unter dem Mikroskop haben wir gesehen, dass die Blutgefäße jetzt nur wieder wie normale haarfeine Kapillarnetze aussehen.“ Und das ist wahrscheinlich der entscheidende Punkt, denn ohne Blutgefäße könnten die Immunzellen nicht in den Tumor eindringen und ihn zerstören. „Und nach dem dritten Transfer von tumorspezifischen Abwehrzellen waren die Tumoren schließlich ganz verschwunden“, erzählt Ruth Ganß begeistert. Damit hatte sie das eigentliche Ziel eines jeden Krebsforschers erreicht – die Mäuse überleben. „Wir beobachteten die Mäuse jetzt ein Jahr lang, und es geht ihnen gut“, freut sich die Wissenschaftlerin.

Maus mit speziellem Krebsgen dient als Untersuchungsmodell

Das Tiermodell, das sie für ihre Studien verwendet, ist ein ganz besonderes: Die so genannte RIP-Tag-Maus trägt ein Krebsgen in ihrem Erbgut, das dazu führt, dass sich Inselzell-Karzinome in der Bauchspeicheldrüse bilden. Die kleinen Tumoren wachsen langsam heran, es dauert einige Monate, bis sie nachweisbar sind. „Damit sind wir der Situation beim Menschen wesentlich näher“, erklärt Ruth Ganß, „denn auch hier entwickelt sich der Tumor meist aus einer einzelnen entarteten Zelle über Jahre hinweg.“ Bei den meisten anderen Tierexperimenten wird dagegen der Tumor transplantiert, das heißt, schon entwickelte Tumorzellen werden unter die Haut gespritzt, was aber nicht der natürlichen Tumorentwicklung entspricht. „Wenn man dann gleichzeitig gegen den Tumor impft, dann ist das eigentlich eine Prophylaxe, aber keine Therapie“, gibt Ruth Ganß zu bedenken. „Allerdings hat man mit Transplantationstumoren natürlich sehr viel schneller ein Ergebnis vorzuweisen“, beschreibt Günter Hämmerling das Dilemma der Krebsforschung. „In die Ergebnisse, über die wir hier

sprechen, sind mehr als fünf Jahre harte Arbeit eingeflossen“, lobt er seine Mitarbeiterin. „Bis man so eine besondere Maus hat, vergehen mindestens zwei Jahre, und dann ist die Zeit für einen Forschungsantrag oder eine Doktorarbeit schon wieder rum.“ In der Tat musste Ruth Ganß einen langen Atem beweisen, bis sie zu ihren international stark beachteten Ergebnissen kam. In San Francisco, wo sie nach ihrer Promotion arbeitete, lernte sie bei Douglas Hanahan das RIP-Tag-Mausmodell kennen, das Schritt für Schritt die Tumoren entwickelt. Dort interessierte die Wissenschaftler, welche Rolle die Neubildung der Blutgefäße, die Angiogenese, bei der Tumorentstehung spielt. „Und hier in Heidelberg will ich jetzt diese Erkenntnisse mit der Immunologie verbinden“, erklärt die junge Wissenschaftlerin.

Und wann kommt die Forschung in die Klinik? „Ich würde das gerne vorher noch im Mausmodell optimieren“, zögert Ganß. „Zum einen müssen wir Mäusen mehrmals aktivierte Immunzellen spritzen; es wäre viel einfacher, wenn wir diese Aktivierungsphase im Patienten selbst vornehmen könnten. Und gleichzeitig möchten wir die Entzündung noch stärker auf den Tumor konzentrieren. Konkret wollen wir dazu die entzündungsauslösende Substanz an ein Peptid koppeln, das speziell an die Blutgefäße im Tumor bindet und damit die Entzündung an Ort und Stelle auslöst.“

Viel Arbeit steht also noch an, bevor die ersten Krebspatienten von diesem vielversprechenden Therapieansatz profitieren könnten. Doch Günter Hämmerling ist optimistisch: „Bisher sind weltweit in Studien Tausende von Patienten mit diesen aktivierten Immunzellen behandelt worden. In diesen Studien wurden bereits Teilerfolge erzielt, die sich mit chemotherapeutischen Behandlungen vergleichen lassen, aber bedeutend weniger Nebenwirkungen haben. Deshalb glauben wir, dass die Immuntherapie von Tumoren sehr vielversprechend ist und sich die Erfolgsaussichten in Kombination mit der zusätzlichen Entzündungsreaktion noch verbessern ließen.“

Stefanie Seltmann



Professor Ralf F. Pettersson
Vorsitzender des
Wissenschaftlichen
Komitees des Deutschen
Krebsforschungszentrums

Guter Rat von der Ostsee

Herr Professor Pettersson, seit fünf Jahren sind Sie Mitglied des Wissenschaftlichen Komitees (WiKo) des DKFZ, seit zwei Jahren dessen Vorsitzender. Wie kamen Sie zu diesem Amt?

Pettersson: Es gab kein formales Verfahren, oder zumindest war ein solches für mich nicht erkennbar. Eines Tages rief mich Professor zur Hausen an und lud mich ins DKFZ-WiKo ein. Ich stimmte zu und erhielt kurz darauf eine offizielle Bestätigung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung. Auf ganz ähnliche Weise wurde ich übrigens auch in den wissenschaftlichen Beirat des Spanish National Cancer Institute CNIO berufen.

Welche persönliche Motivation hat Sie dazu bewegt, diese Aufgabe für das DKFZ anzunehmen?

Pettersson: Ich war neugierig, wie eine so große Institution in einem großen Land funktioniert. Natürlich kannte ich das DKFZ aus der Ferne, aber ich war doch sehr gespannt darauf, einen tieferen Einblick zu erhalten. Nicht zuletzt versprach ich mir davon auch neue Ideen für meine eigene Arbeit.

Welches waren Ihre ersten Eindrücke vom DKFZ?

Pettersson: Als ich im November 1999 zum ersten Mal nach Heidelberg kam,

war die Sitzung so gut vorbereitet, dass die Entscheidungen eigentlich schon mehr oder weniger gefallen waren. Harald zur Hausen hatte alles fest im Griff, es gab keine Kontroversen, ein Konsens war in jedem Fall leicht zu erzielen. Für mich war diese Sitzung eher eine Lernveranstaltung. Die größte Herausforderung bestand für mich darin, die Organisationsstruktur und Komplexität dieser größten Institution, mit der ich jemals zu tun hatte, verstehen zu lernen. Die Informationen dazu erhielten wir WiKo-Mitglieder aus den Forschungsberichten und den Publikationen des DKFZ, aber auch durch Besuche in den Labors und Präsentationen der DKFZ-Wissenschaftler vor dem WiKo. Um das DKFZ wirklich kennen zu lernen, braucht man einfach Zeit.

Hat sich die Arbeit des WiKo im Laufe der Jahre verändert?

Pettersson: Am Anfang gab es relativ viele politische Diskussionen in den Sitzungen, bei denen wir uns nicht sehr wohl fühlten. Wir Wissenschaftler wollten damit eigentlich nichts zu tun haben, sondern uns ausschließlich auf die Zukunftsaspekte der Forschung konzentrieren. Zudem begrenzte die Vorgabe, die Sitzungen in deutscher Sprache abzuhalten, die so dringend gewünschte Einbindung internationaler Experten. Ich habe es daher sehr begrüßt, dass die erste Sitzung mit dem

neuen Wissenschaftlichen Vorstand Professor Otmar Wiestler im Juni dieses Jahres in englischer Sprache ablaufen durfte. Damit haben wir künftig noch bessere Chancen, internationale Experten für das Gremium zu gewinnen. Auch der Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft, Professor Walter Kröll, legt großen Wert darauf, in alle Beiräte international renommierte, unabhängige Experten zu berufen.

Wie sehen Sie selbst die Rolle des WiKo?

Wir sehen uns als wissenschaftliche Berater und Unterstützer der DKFZ-Führung, aber auch als kritische Beobachter des wissenschaftlichen Fortschritts am Zentrum. Eine unserer wichtigsten Aufgaben ist die Durchführung der wissenschaftlichen Begutachtungen. Dabei wünsche ich mir, dass wir künftig nicht nur die Rolle der Organisatoren und neutralen Beobachter übernehmen, sondern aktiv in die Begutachtungen eingebunden werden – ähnlich, wie es etwa beim EMBL der Fall ist. Auf diese Weise könnten wir unsere Expertise noch stärker zur Verbesserung der wissenschaftlichen Qualität der Forschung im Zentrum und zur Unterstützung des DKFZ-Vorstands nach außen einsetzen. In der Vergangenheit war die Rolle des WiKo eher unscharf definiert. Wir waren manchmal etwas frustriert, weil wir nur

begrenzte Möglichkeiten hatten, aktiv zur Entwicklung des Zentrums beizutragen. Wir würden gern eine wichtige Rolle bei Neuberufungen und strategischen Entscheidungen spielen, denn das DKFZ befindet sich gerade in einer spannenden Umbruchphase. Es gibt einen neuen Wissenschaftlichen Vorstand und es steht ein Generationswechsel in vielen Abteilungen bevor, bei dem es darauf ankommt, die Weichen klug zu stellen. Erfolg basiert auf Menschen, so dass es von zentraler Bedeutung sein wird, die richtigen Leute an das Haus zu binden. Dabei würden wir gern behilflich sein. Die Mitglieder des WiKo repräsentieren ja ein breites Spektrum an Expertise, von der Grundlagenforschung über die Klinik bis hin zur Industrie.



**Professor
Ralf F. Pettersson**

ist seit 1986 Branch Director des Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) und Professor für Molekularbiologie am Karolinska-Institut in Stockholm.

Der gebürtige Finne hat Medizin studiert, seine wissenschaftlichen Interessen gelten vor allem der molekularen Virologie von Polio-, Bunya-, Coxsackie- und Adenoviren.

Von 1993 bis 1996 war Pettersson Präsident der International Virology Organization.

Seit 1990 ist er Mitglied des ehrwürdigen Nobelpreis-Komitees für Medizin, von 1998 bis 2000 war er dessen Vorsitzender.

Er ist in zahlreichen Akademien und Wissenschaftsorganisationen aktiv und Gutachter in vielen internationalen Gremien wie zum Beispiel dem Spanish National Cancer Institute (CNIO) in Madrid. Seit 1999 ist Pettersson Mitglied des Wissenschaftlichen Komitees des Deutschen Krebsforschungszentrums und seit 2002 Vorsitzender dieses Beirats.

JR

Wo liegen aus Ihrer Sicht die Stärken des DKFZ und wo besteht Handlungsbedarf?

Zum Beispiel in den Bereichen Genomforschung, Immunologie und radiologische Diagnostik und Therapie ist das Zentrum bereits exzellent aufgestellt. Neue Forschungsgebiete werden dank Professor Wiestlers eigener Expertise verstärkt werden, etwa die Stammzellforschung und die Neuroonkologie. Diese Erweiterung ist sehr zu begrüßen, zumal es etwa auf dem Gebiet der Hirntumoren seit Jahrzehnten nur geringe Fortschritte gibt. Verstärkt werden sollte meines Erachtens auch die Angiogenese-Forschung und insbesondere die Epidemiologie. Die Idee, den Fokus auf bestimmte Tumorentitäten zu legen, ist sinnvoll, weil auch eine so große Institution wie das DKFZ nicht alles abdecken kann. Darüber hinaus halte ich es für es essenziell, dass das DKFZ weiterhin eine starke Grundlagenforschung betreibt. Ohne diesen Hintergrund ist klinische Forschung nicht möglich, weil neue Erkenntnisse überwiegend aus der Grundlagenforschung kommen; dies ist auch Otmar Wiestler bewusst. Denn bei aller Begeisterung für die translationale Forschung darf man nicht vergessen, dass es extrem schwierig ist, diesem Anspruch gerecht zu werden – selbst in den USA tut man sich damit schwer. Dr. Josef Puchta hat mit der Etablierung einer Technologie-Transfer-Abteilung im DKFZ hervorragende Arbeit geleistet und eine gute Basis geschaffen.

Wie bewerten Sie in diesem Zusammenhang die Einrichtung eines Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen in Heidelberg?

Diese von DKFZ, Universitätsklinikum Heidelberg und Thoraxklinik Rohrbach gemeinsam getragene Einrichtung nach dem Modell der amerikanischen Comprehensive Cancer Centers besitzt das Potenzial, Kliniker und Forscher so eng zusammenzubringen, dass die Übertragung neuer Forschungsergebnisse in die Praxis effektiv beschleunigt werden dürfte. Heidelberg kann damit einen Standard für ganz Deutschland

setzen. Wir WiKo-Mitglieder stehen voll hinter diesem Konzept. Für mich persönlich ist diese Einrichtung auch deshalb von größtem Interesse, weil wir hier am Karolinska ebenfalls ein Comprehensive Cancer Center einrichten wollen und natürlich von den Erfahrungen in Heidelberg sehr profitieren können.

Wie beurteilen Sie das DKFZ im Vergleich zu anderen Institutionen?

Verglichen mit anderen besticht das DKFZ vor allem durch seine Größe. Die kann allerdings auch zum Problem werden. Die besondere Herausforderung für den Vorstand einer so großen Institution besteht darin, ein stimulierendes Forschungsumfeld zu schaffen und ambitionierte junge Talente für das Haus zu gewinnen. Die Mitglieder des WiKo sind überzeugt davon, dass Otmar Wiestler die richtige Vision für diese große Aufgabe mitbringt. Darüber hinaus verfügt das DKFZ als Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft über eine starke finanzielle und politische Basis. Durch die räumliche Nähe zur Universität Heidelberg, zu den Kliniken der Region, zum EMBL und anderen Forschungsinstitutionen, durch seine internationalen Kooperationen und seine ambitionierten Wissenschaftler ist das DKFZ hervorragend aufgestellt. Es zählt zu den Einrichtungen der Spitzenforschung in Europa, und ich bin sehr optimistisch, dass es sich auch weltweit als eines der führenden internationalen „Centers of Excellence“ in der Krebsforschung positionieren kann. Die Mitglieder des WIKO werden dieses Ziel nach besten Kräften unterstützen.

*Das Gespräch führte
Julia Rautenstrauch*

Geschichte und Geschichten



Professor Harald zur Hausen

Dem Deutschen Krebsforschungszentrum steht ein international besetztes Wissenschaftliches Komitee zur Seite. Die Liste der ehemaligen und aktuellen Mitglieder dieses Gremiums liest sich wie ein „Who is Who“ der Krebsforschung. Derzeit wird das WiKo, wie die illustre Gesellschaft intern genannt wird, von Professor Ralf F. Pettersson geleitet, dem Branch Director des Ludwig Institute for Cancer Research am Karolinska-Institut in Stockholm und Mitglied des ehrwürdigen Nobelpreiskomitees. Ihm und seinen Vorgängern im Amt ist es zu verdanken, dass am Ende vieler Diskussionen um die richtige Weichenstellung für das Zentrum immer ein fruchtbarer Konsens stand.

Was für ein Unternehmen der Aufsichtsrat, ist für das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) das Kuratorium, das durch ein so genanntes Wissenschaftliches Komitee (WiKo) unterstützt wird. Dieser Beirat besteht aus 11 international renommierten Persönlichkeiten aus Wissenschaft und Wirtschaft, von denen 7 gleichzeitig auch Mitglied im Kuratorium sind. Das WiKo bereitet alle Entscheidungen des Kuratoriums in wissenschaftlichen Angelegenheiten vor und ist für die fortlaufende internationale Begutachtung der wissenschaftlichen Programme des Zentrums verantwortlich.

„Das WiKo hat für unser Haus immer eine sehr positive Rolle gespielt“, betont Professor Harald zur Hausen, ehemaliger Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums. Kontroverse Fragen seien im WiKo außerordentlich konstruktiv diskutiert und so lange bearbeitet worden, bis eine einvernehmliche Lösung gefunden war. Die glückliche Hand der jeweiligen WiKo-Vorsitzenden bei der Sitzungs-führung habe den inneren Frieden des Zentrums gesichert und auch in schwierigen Situationen stets harmonisierend gewirkt. Am Ende sei es dann ausnahmslos zu einer einvernehmlichen Entscheidung im Kuratorium gekommen, erinnert sich zur Hausen. Diesem Umstand ist es wohl zu verdanken, dass nach außen nie der Eindruck von Zerstrittenheit entstand, was für ein Forschungszentrum dieser Größenordnung keine Selbstverständlichkeit ist. Darüber hinaus waren die WiKo-Mitglieder auch Botschafter der hervorragenden Arbeit des Zentrums in der Welt der Wissenschaft.

Zur Hausen hat während seiner Amtszeit vier WiKo-Vorsitzende erlebt. Jeder

einzelne beeinflusste die Entwicklung des Zentrums nachhaltig positiv. Der erste war Professor Gerd Nagel, Mitbegründer und langjähriger Wissenschaftliche Direktor der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg, der insbesondere wegen seines harmonisierenden und sachorientierten Führungsstils geschätzt wurde. Ihm folgte Professor Joachim Kalden, Direktor der Medizinischen Klinik III der Universität Erlangen, ein Mann von lebhaftem Temperament, der frischen Elan ins Zentrum brachte. Danach kam Professor Paul Kleihues, der langjährige Direktor der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, ein Grandseigneur. Seine gelegentlichen Eingriffe in das Tagesgeschäft der wissenschaftlichen Arbeit am Zentrum führten zu einem kleinen Konflikt, der gentlemanlike bei einem gemeinsamen Frühstück im Marriott Hotel beigelegt wurde. Natürlich verliefen die zweimal jährlichen Treffen von WiKo und Kuratorium nicht immer gänzlich ungetrübt. Zwei

Kuratoriumsvorsitzende litten als notorische Kettenraucher sehr unter dem Rauchverbot im Krebsforschungszentrum. Ihre Nervosität machte sich in den Sitzungen bemerkbar und wurde von den übrigen Beteiligten mit Heiterkeit quittiert, berichtet zur Hausen. Einmal kam es sogar zu einem regelrechten Eklat, als Doktoranden und Personalrat im Kommunikationszentrum des Hauses eine kleine Demonstration mit Spruchbändern und Schildern vorbereitet hatten, um die Vertreter des Bundesforschungsministeriums auf Besoldungsprobleme hinzuweisen. Die zur Sitzung angereiste Staatssekretärin zeigte sich brüskiert und wollte auf der Stelle wieder abreisen. Der damalige WiKo-Vorsitzende Kalden musste seinen ganzen Charme aufbieten, um die Dame zu beruhigen, erinnert sich zur Hausen nicht ohne Schmunzeln. Bei einer anderen Sitzung ein paar Jahre später wiederholte sich die „kleine Studentenunruhe“, diesmal demonstrierten Nachwuchswissenschaftler.

Der Adressat, Staatssekretär Wolf-Michael Catenhusen, ging die Sache aber mit politischer Professionalität an. „Er hielt aus dem Stand eine ausgesprochen klare Rede und bekam dafür sogar Applaus“, berichtet zur Hausen. Danach sei der Staatssekretär ganz zufrieden in die Sitzung gekommen und habe gesagt: „Wann haben Politiker schon einmal ein solches Publikum?“ Insgesamt hat zur Hausen die Anwesenheit der Vertreter von Bund und Land bei allen Sitzungen als ausgesprochen wohltuend für das Zentrum in Erinnerung: „Auf diese Weise waren die Politiker mit im Boot und immer bestens über die Vorgänge im Zentrum informiert.“

Julia Rautenstrauch

Mitglieder des Wissenschaftlichen Komitees des Deutschen Krebsforschungszentrums

Vorsitzender: Ralf F. Pettersson

MD, PhD; Leiter des Ludwig-Institute for Cancer Research, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden

Professor Maria Blettner

Direktorin des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

Professor

Alexander M. M. Eggermont

Leiter der Abteilung für Chirurgische Onkologie, Erasmus-University Rotterdam, Niederlande

Professor Hans Grunicke

Dekan der Medizinischen Fakultät Innsbruck der Leopold-Franzens-Universität, Österreich

Professor Carl-Henrik Heldin

Leiter des Ludwig-Institute for Cancer Research in Uppsala, Schweden

Professor Ada M. Kruisbeek

PhD, Adjunct Director VUmc Cancer Center Amsterdam, Tumor Immunology, Niederlande

Professor Daniela Männel

Leiterin des Lehrstuhls der Immunologie, Universität Regensburg, Deutschland

Professor Guy Marchal

Forschungsleitung der Radiologie-Sektion, K.U. Leuven Medische Beelvoorming, Belgien

Professor Christine Neumann

Leiterin der Abteilung Dermatologie und Venerologie, Hautklinik und Poliklinik der Georg-August-Universität Göttingen, Deutschland

Dr. Jürgen Schwiezer

Vorsitzender der Geschäftsführung Roche Diagnostics GmbH, Deutschland

Dr. Walter Wenninger

ehem. Vorstandsmitglied der Bayer AG, Deutschland



Multitalent von der Osterinsel

Rapamycin, ursprünglich ein Antipilzmittel, wird derzeit unter Forschern als medizinisches Multitalent gehandelt. Das Spektrum der potenziellen Einsatzgebiete reicht von Krebsbekämpfung und Transplantationsmedizin bis zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Interessant ist die Substanz, weil sie ein zentrales Steuerprotein des Zellwachstums angreift. Viele Ärzte waren aber vor einer all zu großen Euphorie.



Für Naturwissenschaftler hat die Osterinsel Bedeutenderes zu bieten, als die berühmten Steinköpfe: Der Wirkstoff Rapamycin wurde in Bakterien entdeckt, die auf dieser Südsee-Insel leben

Die Stammesmitglieder der „Rapa nui“ staunten nicht schlecht. Neugierige Fremde kamen einfach unangemeldet zu ihnen auf die weit abgelegenen Osterinseln – und interessierten sich weder für die polynesischen Ureinwohner noch für die berühmten hünenhaften Steinköpfe. Stattdessen nahmen die Besucher Proben am Strand und verschwanden wieder. Was die Rapa nui nicht ahnen konnten: Es waren Wissenschaftler, die damals, Anfang der Siebziger Jahre, bestimmte, nur hier heimische Bakterienstämme suchten. In den darauffolgenden Jahren haben Biologen eines Pharmaunternehmens die Kulturen des Bakterienstammes *Streptomyces* in ihren Laboratorien getestet. Sie gingen der Frage nach, ob diese exotischen Mikroben vielleicht etwas können, was andere Bakterien nicht können. 1981 isolierten sie aus diesen Bakterien den Wirkstoff Rapamycin, der Pilze wirksam abtötet. Kurze Zeit später fand ein anderes Forscherteam heraus, dass der Stoff auch beim Menschen wirkt. Bis heute hat Rapamycin, auch Sirolimus genannt, eine eindrucksvolle Karriere hinter sich, und sie scheint noch nicht zu Ende. Forscher in aller Welt arbeiten mit diesem Wirkstoff, weil sie glauben, ein medizinisches Multitalent gefunden zu haben, das außer Pilzen auch Tumoren bekämpft und Arterien freihält. Mittlerweile wissen Mediziner, dass Rapamycin T-Lymphozyten und dendritische Zellen – zwei Zelltypen, die bei Immunreaktionen des Menschen eine zentrale Rolle spielen – hemmt. Dadurch kann der Wirkstoff Immunantworten bereits in deren Anfangsphase unterdrücken, was Patienten, denen ein fremdes Organ transplantiert wurde, gegen Abstoßungsreaktionen des eigenen Immunsystems schützen könnte; bei Autoimmunerkrankungen könnte der Wirkstoff den selbstzerstörerischen Einsatz von Immunzellen gegen körpereigenes Gewebe zügeln. Darüber hinaus bremst er das Zellwachstum und tötet Zellen ab, was ihn zum interessanten Kandidaten für potenzielle Anwendungen in der Krebstherapie macht.

Diese auf den ersten Blick recht unterschiedlichen Eigenschaften beruhen auf der Art und Weise, wie Rapamycin

in der Zelle wirkt: Gelangt es in das Zellinnere, hemmt es indirekt das mTOR-Protein (mammalian target of rapamycin), das an zentraler Stelle im Zellstoffwechsel zahlreiche Signalkaskaden steuert, deren Funktionen Forscher erst in wenigen Fällen verstanden haben. Bekannt ist bisher, dass mTOR das Zellwachstum, den Zellzyklus und die Proteinsynthese beeinflusst.

Rapamycin sabotiert die Proteinherstellung der Zellen

Angesichts der Einzigartigkeit und des Stellenwertes von mTOR in der Zelle ist unter Biologen und Medizinern eine richtige Euphorie um Rapamycin ausgebrochen. „So etwas habe ich noch nicht erlebt“, berichtet Dr. Christine Mayer aus der Abteilung Molekularbiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), die Professor Ingrid Grummt leitet. „Fast täglich erscheinen zu diesem Wirkstoff neue Veröffentlichungen.“ Mayer hat selbst anderthalb Jahre auf diesem Gebiet geforscht. Sie fasziniert vor allem, dass das mTOR-Protein wie ein Messinstrument die zelluläre „Energiewährung“ ATP (Adenosintriphosphat) und den Aminosäuregehalt einer Zelle registriert und darauf reagiert. „Wenn die Zelle hungern muss, weil wenig Energie und wenig Proteinbausteine da sind“, erklärt sie, „produziert sie auch weniger Ribosomen, die Proteinfabriken der Zelle, und damit weniger Proteine.“ Die Ribosomen trennen sich im inaktiven Zustand in ihre beiden Untereinheiten, die Proteinherstellung schaltet gewissermaßen in den Leerlauf. Christine Mayer wollte wissen, wie mTOR die Funktion der Ribosomen drosseln kann und wo genau in dem Prozess der Proteinherstellung Rapamycin ansetzt. Die Ribosomen sind das Bindeglied zwischen der Erbsubstanz- und der Proteinwelt, die Übersetzung erfolgt in der Sprache des „genetischen Code“. Drei Bausteine der Erbsubstanz Nukleinsäure enthalten in diesem Code die Information für eine Aminosäure eines Proteins. In den Ribosomen montiert die Zelle Proteine aus Aminosäuren, die Informationen der Nukleinsäuren dienen dafür als Blaupause.

Die einzelnen Teile der Proteinfabrik müssen natürlich auch richtig zusammengefügt werden, damit sie funktionieren kann. Genau hier setzt Rapamycin an: Es verhindert über das mTOR-Protein die Produktion der Ribosomen-Einzelteile, dadurch gerät die gesamte Proteinproduktion ins Stocken, das Wachstum der Zelle stoppt oder sie stirbt sogar ab. Rapamycin bindet dabei zusammen mit einem zelleigenen Protein an mTOR und setzt es außer Gefecht. Christine Mayer hat jetzt herausgefunden, dass dies dazu führt, dass Gene, die die Information zur Herstellung der katalytisch aktiven Einheiten der Ribosomen enthalten, nicht abgelesen werden können. Mayer ist mit ihren Ergebnissen zufrieden. „Rapamycin scheint“, so ergänzt die Wissenschaftlerin, „höchst spezifisch zu wirken, da es auch in hohen Dosen verabreicht nur auf das Enzym mTOR geht.“ Auf ein Medikament mit Allrounder-Qualitäten haben Ärzte und Patienten lange gewartet. In Deutschland ist Rapamycin bisher für zwei Anwendungsbereiche zugelassen. Bei Herzerkrankungen behandeln Kardiologen wie Professor Helmut Kücherer von der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg zum Beispiel akute Gefäßverschlüsse bei Herzinfarkten mit Rapamycin. „Wir öffnen verstopfte Herzkranzgefäße zunächst mit einem Katheter und setzen dann eine Gefäßstütze, einen Stent, ein, damit die Ader auch danach noch lange offen bleibt“, erklärt der Herzspezialist. „Die neuesten dieser Drahtröhrchen sind mit Rapamycin beschichtet, das – nach und nach freigesetzt – ein unkontrolliertes Überwuchern durch Gefäßwandzellen und damit eine erneute Verengung verhindert.“ Ein zweites Einsatzgebiet ist die Vorbeugung einer Organabstoßung bei erwachsenen Patienten nach einer Nierentransplantation, wo Rapamycin zusammen mit Ciclosporin und Kortikosteroiden Abstoßungsreaktionen unterdrückt. Professor Martin Zeier, der im Heidelberger Rehabilitationszentrum für chronisch Nierenkranke nierentransplantierte Patienten betreut, erklärt, wie er und seine Kollegen das neue Mittel derzeit in der Praxis verwenden: „Rapamycin kommt in ganz

bestimmten Fällen zum Einsatz, etwa wenn bei Patienten nach einer Transplantation klar wird, dass die Standardmedikamente wie Ciclosporin für die neue Niere giftig sind.“ Die übliche Unterdrückung des Immunsystems nach einer Transplantation birgt allerdings die Gefahr, dass das entschärfte Abwehrsystem auch Krebsvorstufen übersieht und sich Tumoren bilden können. Rapamycin scheint hier ein Hoffnungsträger zu sein, da es auch gegen Krebszellen wirkt. Zeier dämpft jedoch zu hohe Erwartungen: „Es ist noch zu früh, um genaues darüber sagen zu können.“ Nicht zuletzt deshalb kommt der Wirkstoff bei Herz-, Leber- und Knochenmarkstransplantationen sowie Autoimmunerkrankungen am Menschen bislang nur in streng überwachten Studien zum Einsatz.

Professor Stefan Meuer, Direktor des Instituts für Immunologie der Universität Heidelberg, ist sogar noch ein bisschen zurückhaltender: „Natürlich hilft der neue Wirkstoff, die Dosis der etablierten Medikamente zu senken. Aber Immunsuppressiva haben zwei prinzipielle Nachteile: Sie können die Entstehung von Infektionen und Tumoren begünstigen.“ Das Immunsystem hilft nämlich normalerweise, die physische Individualität zu erhalten – eigenes als eigenes zu erkennen – und fremde oder eigene veränderte Zellen zu bekämpfen. „Unter einer Therapie mit solchen Stoffen geht das nicht mehr“, sagt der Experte. Die heutzutage gängigen Medikamente zur Immunsuppression nach einer Transplantation wie Ciclosporin und Tacrolimus gehören zu einer anderen Wirkstoffklasse als Rapamycin. Sie unterdrücken die Ausschüttung von bestimmten Botenstoffen, zum Beispiel Interleukinen, die wiederum für die Aktivierung und das Wachstum von Immunzellen wichtig sind. Rapamycin greift dagegen zu einem späteren Zeitpunkt ein: Es hemmt eine immunaktivierende Signalkaskade, die abläuft, nachdem ein bestimmter Interleukin-Rezeptor stimuliert worden ist. Trotzdem hat es wahrscheinlich ähnliche Nebenwirkungen wie Ciclosporin. „Es könnte sein, dass Rapamycin weit weniger selektiv ist als viele behaupten, denn Interleukin-Rezeptoren gibt es auf



vielen gesunden Abwehrzellen“, gibt Meuer zu bedenken. Die viel versprechenden Ergebnisse aus Versuchen an Tieren seien zudem nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Der Internist und Immunologe prophezeit Rapamycin dennoch eine ähnliche Karriere wie die des Ciclosporin, das Anfang der Achtziger auf den Markt kam und mittlerweile das Standardmedikament zur Immunsuppression geworden ist. „Auch Ciclosporin ist zunächst als Zytostatikum gestartet und wurde erst nach und nach zu einer scharfen Waffe. Erst jetzt wissen wir, dass wir, um bei verschiedenen Patienten damit die gleichen Effekte zu erzielen, Dosen einsetzen müssen, die sich teilweise um das Hundertfache unterscheiden.“ Er erwartet, dass es auch bei Rapamycin solche Unwägbarkeiten geben wird. Langfristig, so der Fachmann, könne Rapamycin aber zu einer wirklichen Therapieoption werden.

Markus Stiehm

GENTAXI muss zum TÜV

Gentherapie lautete das Zauberwort, dass in den Neunziger Jahren Medizinerfantasien beflügelte. In den vergangenen Jahren ist es merklich stiller geworden, die klinische Gentherapie befindet sich in einer Konsolidierungsphase. Experten sind aber optimistisch, dass sich in einigen Jahren Erfolge einstellen. Weltweit zielen zwei Drittel aller gentherapeutischen Ansätze auf die Behandlung von Krebserkrankungen.

((Bild mit höherer Auflösung wird benötigt))

Seit die Goldgräberstimmung abgeklungen ist, schaut die Fachwelt nüchtern auf den derzeitigen Stand der Gentherapie. Professor Klaus Cichutek, Gentherapiefachmann im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen, erwartet dennoch, dass in den kommenden Jahren in Europa und auch in Deutschland Gentherapeutika zugelassen werden. Das PEI entscheidet seit Anfang August 2004 als Bundesbehörde über die Zulassung klinischer Gentransferstudien und hat dabei vor allem die Risiko-Nutzen-Abwägung im Blick. Cichutek ist auch Vorsitzender der bei der Bundesärztekammer ansässigen Kommission Somatische Gentherapie (KSG), die die lokalen Ethikkommissionen in den einzelnen deutschen Bundesländern bei ihrer Bewertung klinischer Gentherapieprüfungen berät.

Gentransferstudien zielen auf die Behandlung von Patienten mit therapeutischen oder vorbeugend wirkenden Genen, die mit „Gentaxis“ in Körperzellen eingeschleust werden. Bei dieser so genannten somatischen Gentherapie werden ausschließlich Körperzellen behandelt, Ei- und Samenzellen bleiben unangetastet. Potenzielle Anwendungsgebiete sind unter anderem Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erb- und Infektionskrankheiten und Krebs. Bis Anfang dieses Jahres wurden in Studien in den USA und Europa insgesamt mehr als 6000 Patienten behandelt, davon etwa 300 in Deutschland. In der Bundesrepublik wurden seit 1994 etwa 60 gentherapeutische Studien befürwortet, davon etwa zwei Drittel für Krebsbehandlungen.

Bis heute ist aber kein gentherapeutisches Medikament zugelassen. Die Öffentlichkeit nahm eher Zwischenfälle wahr, die dem Image der Gentherapie geschadet haben. Aufsehen erregte 1999 der Tod des 18-jährigen US-Amerikaners Jesse Gelsinger, der mit einer Gentherapie gegen eine erbliche Stoffwechselerkrankung behandelt wurde und nach einer heftigen Immunreaktion starb. Den nächsten Rückschlag mussten die Gentherapeuten 2002 einstecken: In Frankreich erkrankten zwei jugendliche Patienten, die an der Immunkrankheit SCID-X1 leiden, an

Leukämie; zuvor waren sie mit Blutstammzellen behandelt worden, die mit Hilfe von Retroviren gentechnisch verändert waren. Untersuchungen zeigten, dass die retroviralen Gentaxis tatsächlich Auslöser der Leukämien waren. Weitgehend unbeachtet von der Öffentlichkeit liefen danach die meisten Gentherapiestudien weiter. „Das Leukämierisiko scheint nach bisheriger wissenschaftlicher Erkenntnis sehr spezifisch für die SCID-X1-Therapie zu sein“, erklärt Cichutek. Bereits im Januar 2003 riet deshalb die Gentherapie-Expertengruppe (GTEG) bei der zentralen europäischen Arzneimittelbehörde EMA zur Weiterführung aller Studien im Gentherapiebereich; allerdings sollten alle Verfahren im Hinblick auf ihr Leukämierisiko neu bewertet werden. Die EMA mit Sitz in London koordiniert ein übergeordnetes Netzwerk der nationalen Zulassungsbehörden der EU-Mitgliedsländer.

Viele Gentherapieforscher zogen auch selbstkritisch Bilanz, die Losung „Back to the bench“ – zurück an die Labortische – machte die Runde. Hintergrund ist, dass viele Forscher und Biotechnologie-Firmen nach Expertenansicht zu schnell in klinische Studien gedrängt haben, Wirksamkeitsnachweise blieben aus.

Auf der Suche nach Gentherapien gegen Krebs wollen Wissenschaftler Tumorzellen so verändern, dass sie entweder direkt absterben, empfindlicher auf Medikamente reagieren oder indirekt die Aufmerksamkeit des Immunsystems stärker auf Tumorzellen lenken. Zurzeit dominieren zwei Strategien: In der Mehrzahl der in Deutschland und international laufenden Studien versuchen Wissenschaftler, das Immunsystem erkrankter Patienten zu stimulieren, damit körpereigene Immunzellen die Tumorzellen attackieren und abtöten. Ein zweiter Ansatz setzt darauf, so genannte Suizidgene in Krebszellen einzuschleusen, die diese regelrecht in den Selbstmord treiben.

Als Gentaxis dienen meist genetisch veränderte, vermehrungsunfähige Viruspartikel. Diese bauen ihre therapeutischen Gene entweder in das menschliche Genom ein (dazu gehören die häu-

fig benutzten retroviralen Genfähren) oder verbleiben außerhalb des Erbguts im Zellinnern infizierter Zellen, wie die kleinen, hüllenlosen Adeno-assoziierten Viren, kurz AAV. Forscher im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) untersuchen grundsätzliche Eigenschaften viraler Vektoren. Privatdozent Dr. Jürgen Kleinschmidt, Abteilung Tumorvirologie im DKFZ, beschäftigt sich zum Beispiel mit Strategien des Tumortargeting. Dahinter steckt die Frage, welche Eigenschaften ein Virus haben muss, damit es spezifisch an die Oberfläche von Tumorzellen andocken kann – die Voraussetzung dafür, dass ein Virus eine Zelle überhaupt infizieren kann. „Wir müssen zuerst die Biologie der Viren verstehen, bevor wir sie gezielt für therapeutische Zwecke verändern könnten“, unterstreicht auch Kleinschmidt die Bedeutung der Basisarbeit an der „bench“.

Patientensicherheit steht bei der Risikoabwägung an erster Stelle

Derzeit steht im Mittelpunkt der Kontroverse um die Gentherapie vor allem die Frage, ob die Viren Krankheiten auslösen können – neu angefacht durch die Leukämiefälle in Frankreich, da in diesem Fall zum ersten Mal aus einem theoretischen Risiko Realität wurde. „Solche Risikoabwägungen stehen im Zentrum, wenn wir einen Antrag auf Zulassung einer klinischen Prüfung auf dem Tisch liegen haben“, erklärt Cichutek. „Wir bewerten vor allem pharmakologisch-toxikologische Daten aus der Präklinik, um bei einer positiven Entscheidung die gesundheitliche Risiken für die Patienten so gering wie möglich zu halten. Dabei berücksichtigen wir auch Erkenntnisse aus früheren Studien, in denen beispielsweise ein vergleichbarer Vektor benutzt wurde.“ Daneben beurteilen die Prüfer des PEI, ob zum Beispiel bei gentherapeutischen Impfstoffen Patienten dem Risiko einer Immunreaktion ausgesetzt sind. Außer den Leukämiefällen bei der SCID-X1-Therapie ist kein Fall bekannt, bei dem ein Gentransfervektor Krebs ausgelöst hätte. „Die Sicherheit der Patienten steht bei uns an erster Stelle.

Hundertprozentige Sicherheit“, stellt Cichutek klar, „können die Risikoabschätzungen aber nicht liefern. Wir wägen jeden Fall sehr sorgfältig ab und bewerten ihn im Kontext des zu erwartenden Nutzens.“

Zurzeit experimentieren Forscher mit verschiedensten Vektoren wie zum Beispiel mit lentiviralen Vektoren, die auf der Basis genetisch modifizierter HIViren entwickelt wurden. In anderen Ansätzen kombinieren Wissenschaftler die Eigenschaften verschiedener Viren in Hybrid-Vektoren. Neben diesen viralen Ansätzen gibt es auch nicht-virale Strategien, die sich aber meist noch im experimentellen Stadium befinden.

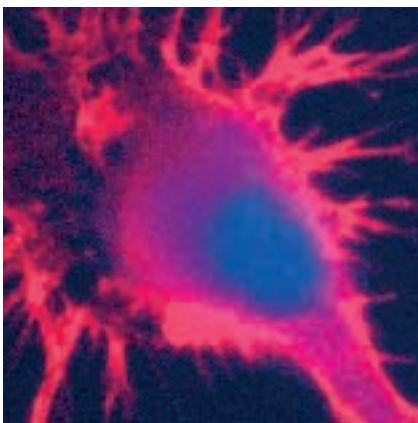
Kein Hehl macht Cichutek daraus, dass die Gentherapie in Deutschland unter rückläufiger finanzieller Förderung leidet. „Vor fünf bis acht Jahren war die deutsche Gentherapieforschung international weit vorne. Heute haben uns andere EU-Mitgliedstaaten und die USA, zumindest was die Finanzausstattung angeht, überholt.“

Anfang dieses Jahres wurde in China das weltweit erste Gentransfermedikament zugelassen. Das Präparat „Gendicine“ der Firma Shenzhen SiBiono GeneTech soll gegen Tumoren im Hals- und Nackenbereich wirken. Aber: Die Zulassung gilt bisher nur für den chinesischen Markt, worum es sich genau handelt, weiß außerhalb Chinas niemand.

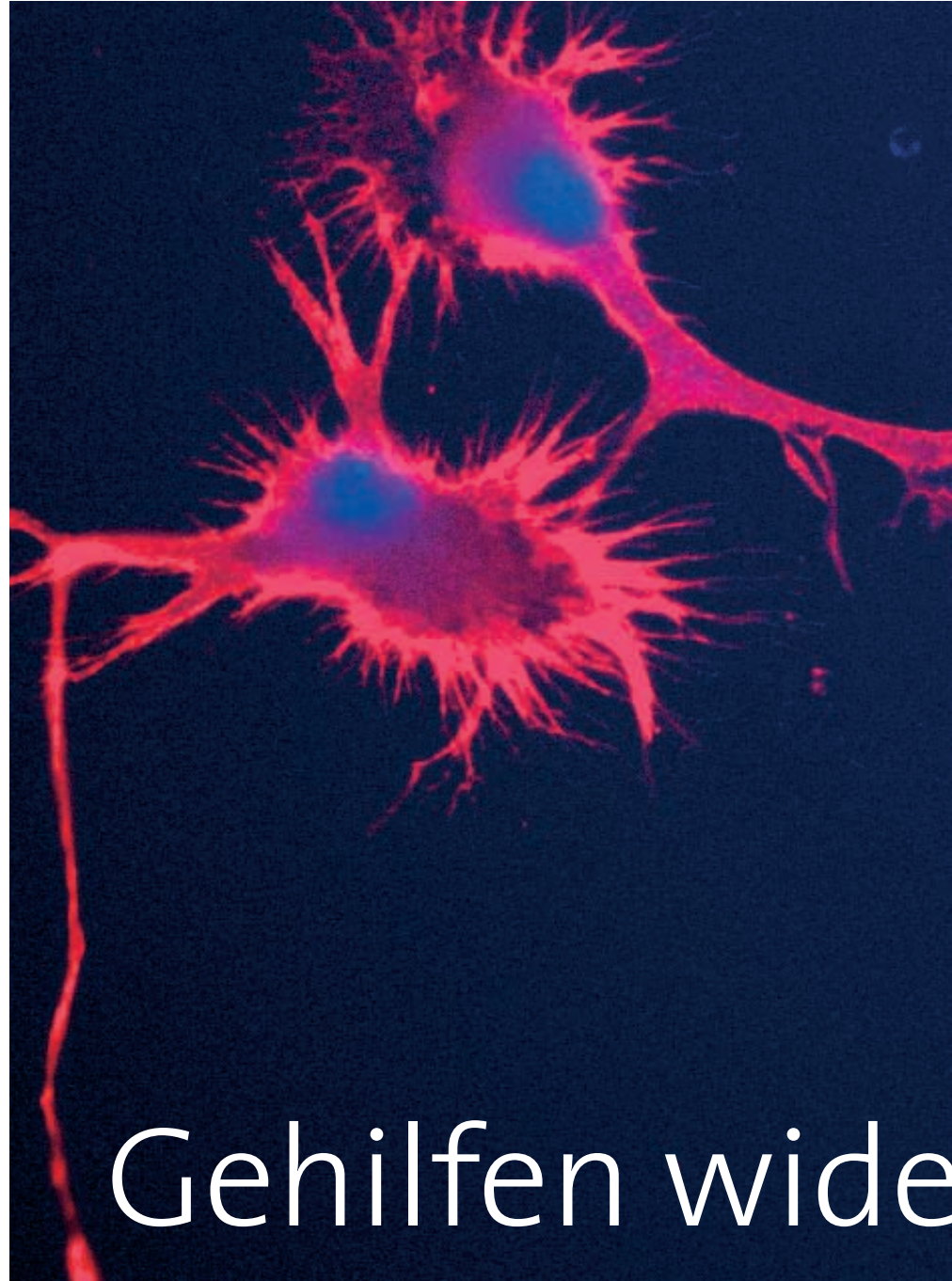
Jürgen Lösch



Mikroglia, spezialisierte Immunzellen des Gehirns, könnten effektive Waffen gegen Hirntumoren sein. Sie werden allerdings vom Tumor ausgetrickst. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum untersuchen die Immunzellen näher und wollen sie im Kampf gegen den Tumor unterstützen.



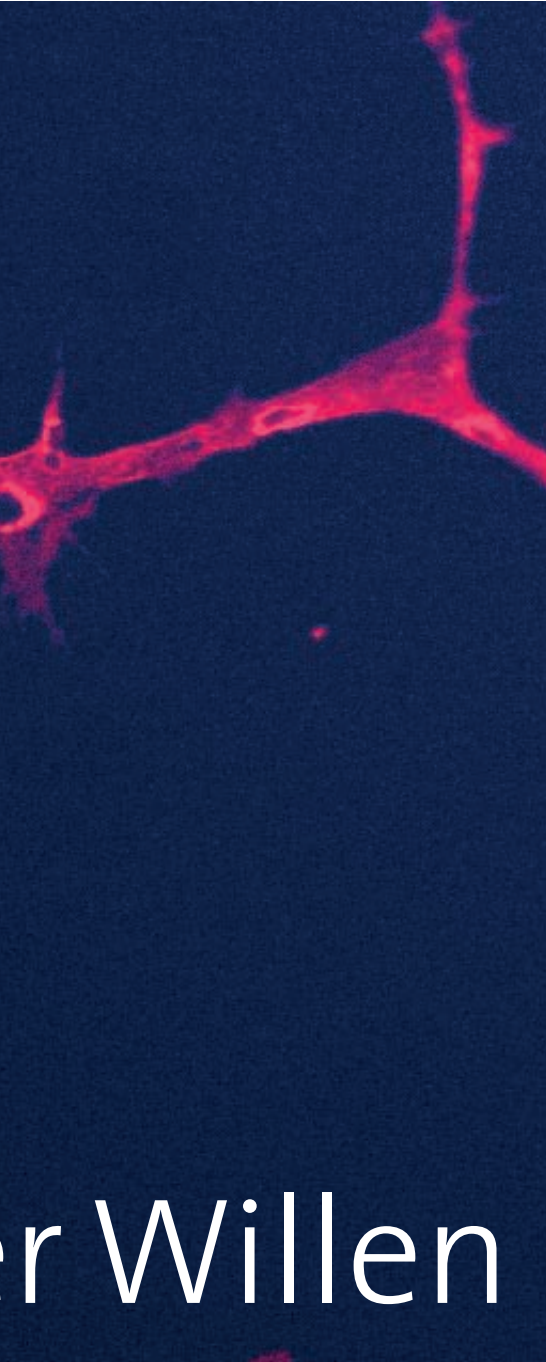
Die Fresszellen des Gehirns, die Mikroglia, sind mit einem roten Fluoreszenzfarbstoff angefärbt. Um mögliche „Feindsubstanzen“ leicht zu fassen zu bekommen, sind die langen, fein verästelten Zellausläufer ideal. In Blau der Zellkern



Gehilfen wide

Sondereinsatzkommandos schlagen an Orten zu, die schwer zugänglich sind. Auch im menschlichen Körper gibt es solche Orte, zum Beispiel das Gehirn. Die Blut-Hirn-Schranke schirmt dieses Organ vom Rest des Körpers ab, nicht einmal Zellen des Immunsystems können ohne weiteres eindringen. Das Gehirn hat deshalb sein eigenes Sondereinsatzkommando: Mikroglia, spezialisierte Immunzellen des Gehirns, sind ständig vor Ort und bekämpfen Krankheitserreger und Hirntumorzellen. Dr. Anne Régnier-Vigouroux und ihr Team in der Abteilung Tumorstudiologie des Deutschen Krebsforschungszentrums wollen mehr über dieses Sondereinsatzkommando herausfin-

den und schicken es regelmäßig in den Einsatz gegen Tumorzellen. Der Einsatz findet im Labor in Petrischalen statt, wo Mikroglia-Zellkulturen auf Tumorzellen treffen. Ziel ist es, die Wirkungsweise von Mikroglia auf Tumorzellen besser zu verstehen. Theoretisch haben Mikroglia als Komponenten des Immunsystems das Potenzial, Tumorzellen zu zerstören. Einerseits durch einen Prozess, der als Phagozytose bezeichnet wird, wobei Immunzellen ihre Feinde förmlich auffressen. Andererseits können sie ohne direkten Feindkontakt wirken, indem sie Stoffe abgeben, die zum Tod von Tumorzellen führen. „Die bisherigen Daten deuten darauf hin, dass Mikroglia in der Lage sind,



er Willen

Tumorzellen anzugreifen und zu töten“, berichtet Dr. Anne Régnier-Vigouroux, Gruppenleiterin des Labors, die auf zehn Jahre Erfahrung in der Mikroglia-Forschung zurückblicken kann. Die Wissenschaftler wollen herausfinden, unter welchen Bedingungen Mikroglia am besten arbeiten und welche Substanzen genau für die tödliche Wirkung auf Tumoren verantwortlich sind. Solche Erkenntnisse könnten auch für die klinische Forschung von Nutzen sein, denn was im Labor an Mauszellkulturen getestet wird, könnte auch beim Menschen funktionieren. Das Gehirn verfügt über wirksame Angreifer gegen Tumoren – weshalb sind Hirntumoren trotzdem so gefährlich?

Der Kampf endet im lebenden Organismus oft mit einem anderen Ergebnis als im Laborversuch, denn Tumorzellen verwenden im Körper Tricks, um ihre Gegner auszuschalten.

Ein Hirntumor stellt den Mikroglia einen Hinterhalt, indem er sie zunächst durch Signalstoffe anlockt. Die Mikroglia nehmen die Fährte auf und wandern in Richtung Tumor.

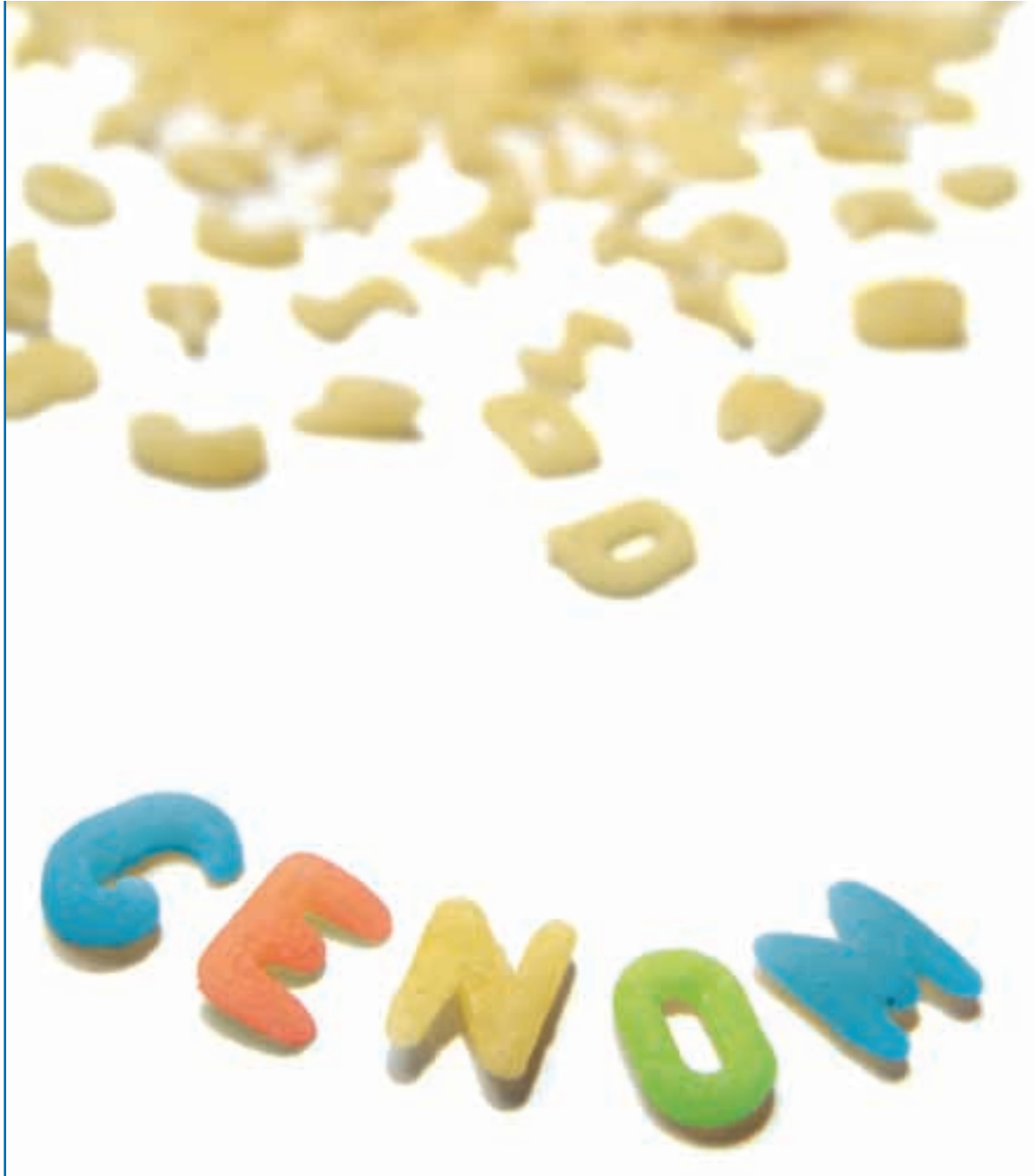
Haben die Immunzellen das bösartige Gewebe erreicht, werden sie jedoch meist außer Gefecht gesetzt, denn Tumoren errichten sich eine „immunsuppressive Umgebung“, in der Signalstoffe die Mikroglia hindern, gegen den Tumor aktiv zu werden. Damit noch nicht genug: „Studien belegen, dass der Tumor die Mikrogliazellen sogar für seine eigenen Zwecke nutzt, indem er sie dazu anregt, Stoffe zu produzieren, die das Tumorwachstum fördern“, so Régnier-Vigouroux. Aus den potenziellen Tumor-Killern werden Gehilfen wider Willen.

Forschungsdaten deuten auf eine symbiotische Beziehung hin, in der Mikroglia fast die Hälfte der Zellzahl eines Hirntumors ausmachen können. Tumoren, die viele dieser Immunzellen enthalten, sind zudem aggressiver. „Die von den Mikroglia abgegebenen Substanzen lassen den Tumor schneller wachsen und ermöglichen ihm, besser in umliegendes Gewebe einzudringen, was ihn besonders gefährlich macht“, erklärt Régnier-Vigouroux. Der Tumor profitiert von seinem vermeintlichen Gegner. Das wollen die Wissenschaftler um Régnier-Vigouroux ändern. Ihr Plan: Die Entsendung von Hilfstruppen, um das Sondereinsatzkommando zu unterstützen. Parvoviren, die bevorzugt Tumorzellen befallen, sollen den Mikroglia zur Hilfe kommen. „Wenn ein Virus eine Zelle, in diesem Fall eine Tumorzelle, infiziert, so wird diese häufig zerstört“, berichtet die Doktorandin Anette Abschütz. Zwar können die Parvoviren nicht alle Tumorzellen infizieren und zerstören. Doch der Einsatz der Hilfstruppe kann den Tumor schwächen. Ob dies alleine für eine entscheidende Wende im Kampf der Mikroglia gegen den Tumor ausreicht, ist ungewiss, zumal die immunsuppressive Umgebung wahrscheinlich bestehen

bleibt und die Immunzellen des Gehirns weiter daran hindert, über den geschwächten Gegner herzufallen. Deshalb wollen die Forscher noch weitergehen. Sie planen, aufgerüstete Viren zu verwenden, die immunstimulierende Substanzen liefern können. Solche Stoffe werden von Immunzellen erkannt und geben, vergleichbar mit dem roten Tuch für den Stier, das Signal zum Angriff. Die aufgerüsteten Viren enthalten das Gen, das für „das rote Tuch“ kodiert, in ihrem Erbgut. „Im Idealfall produziert die infizierte Tumorzelle die immunstimulierende Substanz und trägt selbst zu ihrem Untergang bei. Dadurch tricksen wir die Tumorzelle aus“, erläutert Abschütz. Langfristig zielt die Gruppe auf eine klinische Anwendung. Das Team arbeitet deshalb nicht nur mit Zellkulturen, sondern auch mit Gewebeschnitten von Mäusehirnen, auf die Tumoren gepfflanzt werden. „Damit kommen wir den physiologischen Bedingungen des Körpers viel näher, ohne aufwändige Tierversuche durchzuführen“, so die Doktorandin. Die Gewebeschnitte dienen als Plattform für Versuche mit Parvoviren. „So kann man schon genauere Aussagen machen, welche Substanzen im lebenden Organismus wirken könnten und welche nicht“, berichtet Abschütz. Voraussetzung für die Übertragung der Ergebnisse von den Gewebeschnitten auf den menschlichen Körper ist, dass die Immunreaktion kontrolliert abläuft. Denn bei übermäßiger Aktivität der Abwehrzellen kann gesundes Gewebe zerstört werden, was gerade im Gehirn dramatische Konsequenzen hätte. Das Team ist sich bewusst, dass es noch ein weiter Weg von den Labordaten bis zur klinischen Anwendung ist. Es bleibt zu hoffen, dass es Wissenschaftlern wie Régnier-Vigouroux eines Tages gelingen wird, Mikroglia aus dem Bann des Tumors zu befreien und zu wahren Tumor-Killern zu machen.

Tim Kees

In jahrelanger Arbeit
ist die Buchstaben-
abfolge des Genoms
analysiert worden.
Jetzt muss der Buch-
stabensalat lesbar
gemacht werden



Die drei Milliarden ???

Als „größte Entdeckung des 20. Jahrhunderts“ wurde sie gefeiert, als „molekulare Reparaturanleitung für den Menschen“ gepriesen – die Entzifferung des menschlichen Erbmaterials. Entschlüsselt ist es damit noch lange nicht.

Am 14. April 2003 war es vollbracht. Fünfzig Jahre, nachdem die Pioniere James Watson und Francis Crick die Struktur der Erbsubstanz DNS enträtselt hatten, erklärte das internationale Wissenschaftlerteam der Humangenom-Organisation (HUGO) das Erbgut des Menschen für entschlüsselt. Jahrelang hatte ein Heer von Sequenzier-Robotern in neonerleuchteten Hallen der Natur eines ihrer großen Geheimnisse Buchstabe für Buchstabe entrisen. Hochleistungsrechner hatten die Informationsflut aufgesogen und in Datenbanken eingespeist. Das „Buch des Lebens“, das die Wissenschaftler nun in den Händen hielten, war beeindruckend dick: Mehr als drei Milliarden Basenpaare reihen sich, chemischen Buchstaben gleich, im fadenförmigen DNS-Molekül der menschlichen Erbsubstanz hintereinander. Bloß verstehen konnte das, was die Regierungschefs der beteiligten Nationen als „molekulare Bedienungsanleitung des Menschen“ priesen, niemand. Mit der vermeintlichen Entschlüsselung des Genoms kannte man lediglich die Reihenfolge der Basen, mehr nicht. Seitdem sind Genetiker auf der ganzen Welt auf der Suche nach dem Sinn hinter der Sequenz.

Schon ein Blick auf die bloßen Zahlen verdeutlicht das Problem. Während des Genom-Projekts erwartete man mit besonderer Spannung die Antwort auf die Frage, wie viele Gene denn nun an der Entstehung eines so komplexen Organismus wie dem Menschen beteiligt sind. Das Ergebnis ernüchterte selbst Fachleute. Statt der angenommenen 100 000 reichen etwa 30 000 Gene aus, um ein Exemplar des Modells „Krone der Schöpfung“ entstehen zu lassen, genauso viele wie beim Modell „Maus“, und weniger als doppelt so viele wie nötig sind, damit eine Fruchtfliege entsteht. Die Größe des Genoms sagt über Bauweise und Komplexität eines Lebewesens also wenig aus. Gleiches gilt für die Informationsabfolge, die DNS-Sequenz: Sie verrät nichts darüber, warum Menschen anders gebaut sind als Fruchtfliegen, was eine Zelle zu einem Tumor heranwuchern lässt, oder warum im Gehirn von Parkinson-Patienten Zellen ungefragt Selbstmord

begehen. Entscheidend ist vielmehr, welche Gene in welchen Körpergeweben zu welcher Zeit aktiv sind. Alle Zellen haben zwar dieselbe genetische Information gespeichert, rufen aber jeweils nur einen Bruchteil davon ab. Nur deshalb unterscheiden sich verschiedene Zelltypen voneinander, etwa Leberzellen und Nervenzellen. Es kommt auf die Wechselwirkungen der Genprodukte untereinander an. Diese Proteine bilden das biochemische Räderwerk aller Lebensvorgänge. Wie komplex und hochgradig vernetzt diese Mechanismen sind, beginnen Wissenschaftler gerade erst zu erahnen. Im Vergleich zu dem Unterfangen, dieses Räderwerk zu verstehen, war die Entschlüsselung des Genoms wenig mehr als eine Aufwärmübung.

DKFZ-Team sucht nach Krebsgenen bei der Fruchtfliege

Immerhin: Die entzifferte Genomsequenz schafft für zukünftige Forschungen eine notwendige Grundlage, indem sie einen ziemlich umfassenden Katalog der Gene liefert, wie Professorin Annemarie Poustka vom Deutschen Krebsforschungszentrum erklärt. „Wir haben jetzt eine gemeinsame Basis, um die Funktion von Genen aufzuklären“, sagt die Genomforscherin. „Anhand der vorliegenden Sequenz können wir zum ersten Mal Tausende Gene gleichzeitig untersuchen und Vergleiche zwischen verschiedenen Organismen ziehen.“ Und räumt sogleich ein: „Die Arbeit hat damit erst angefangen.“

Kürzlich haben Genforscher zum ersten Mal ein fast vollständiges Genom systematisch nach Genen durchkämmt, die bei Krebserkrankungen eine Rolle spielen könnten: Mit modernen Hochdurchsatzverfahren nahmen sich Dr. Michael Boutros vom Deutschen Krebsforschungszentrum und ein internationales Forscherteam das Genom der Fruchtfliege vor. Die Wissenschaftler testeten fast 20 000 Gene daraufhin, ob sie eine Funktion bei der Vermehrung und Überlebensfähigkeit von Zellen haben – Schlüsselkriterien der Tumorentstehung. Sie fanden mehr als 400, darunter solche, deren menschliche Pendanten an Krebserkrankungen betei-

ligt sind. Um den Funktionen der einzelnen Gene auf die Spur zu kommen, legten die Forscher jedes von ihnen einzeln lahm und beobachteten, was mit der betreffenden Zelle geschah. Starb sie ab oder hörte auf sich zu teilen, wussten sie, dass das betreffende Gen für Überlebens- oder Teilungsfähigkeit der Zelle wichtig sein muss. Noch funktioniert diese Methode bei menschlichen Zellen nicht genomweit, weshalb Genforscher derzeit auf Modellorganismen wie die Fruchtfliege angewiesen sind. „Das Ziel ist, eine Art Landkarte zu erstellen“, erklärt Boutros. „Die meisten Gene sind als solche bereits darauf verzeichnet. Nun geht es darum, die Straßennamen zu entziffern, also die jeweiligen Aufgaben und Wechselwirkungen der Gene untereinander zu verstehen.“

Von den zukünftigen Erkenntnissen erwartet die Genomforscherin Poustka ein besseres Verständnis der Mechanismen bei der Krebsentstehung. Damit ließen sich Medikamente entwickeln, die weit spezifischer wirken als heutige Arzneimittel. Dieser Trend zeige sich im Ansatz schon jetzt, etwa bei Herceptin, einem Antikörper zur Behandlung von Brusttumoren. „Das ist ein hochspezifisches Molekül, das sich nur für eine Untergruppe von Patientinnen eignet. Die meisten Wirkstoffe, die wir derzeit einsetzen, wirken weniger gezielt und haben deshalb viele Nebenwirkungen.“ Bis es so weit ist, wird es noch etliche Jahre dauern. Fest steht: Von der „molekularen Bedienungsanleitung des Menschen“ halten die Forscher gerade mal die erste Seite in der Hand, nämlich die Liste der im Lieferumfang enthaltenen Teile. Wie diese Teile zusammengehören und zusammenspielen, woran man Fehler erkennt und wie man sie beseitigt, steht auf den folgenden Seiten der Anleitung. Niemand weiß, wie viele es sind. Und sie müssen erst noch geschrieben werden.

Daniel Stolte

Mittler zwischen den Welten



Großzügiger Spender: Alfred Müller

Ein ganz besonderes Geschenk wünschte sich Alfred Müller, Mitglied des Vorstands der Ernst & Young AG zum 60. Geburtstag. Er bat seine Gäste, anstelle persönlicher Gaben an ihn für das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) zu spenden. Auf diese Weise sammelte der vitale Manager, der mit einem Bein fest in der Biotechnologie steht, 15 000 Euro für das Zentrum ein.

**Alfred Müller versucht
den Brückenschlag
zwischen Wissenschaft,
Industrie und Finanzwelt**

Was bringt den Vorstand einer Wirtschaftsprüfungsgesellschaft dazu, das Deutsche Krebsforschungszentrum zu unterstützen? Die Antwort ist: Idealismus, gepaart mit nüchternem Geschäftssinn. „Biotechnologie und Nanotechnologie sind für uns DIE Technologien des Jahrhunderts“, betont Alfred Müller und strahlt dabei eine Zuversicht aus, als könnte man die gegenwärtige Rezession der Branche glatt vergessen. Tatsächlich lässt der Manager keinen Zweifel daran, dass er der Biotech-Industrie nach wie vor ein großes Potenzial einräumt. Er ist überzeugt davon, dass dieser Wirtschaftszweig nach einer Konsolidierungsphase zu neuer Blüte gelangen wird. Das starke Engagement von Ernst & Young in diesem Bereich betrachtet er als Investition in die Zukunft, die der Firma langfristig neue Kunden und neue Marktchancen erschließen wird.

Mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum verbindet Müller darüber hinaus die positive Erfahrung des BioRegion-Wettbewerbs von 1996. Für diesen vom Bundesforschungsministerium ausgelobten Wettbewerb hatte der Manager persönlich Klinken geputzt und bei Banken und Industrie Gelder eingesammelt und Allianzen geschmiedet. Zusammen mit dem früheren Boehringer Mannheim-Geschäftsführer und Gründer der Venture-Capital-Gesellschaft Heidelberg Innovation Professor Ulrich Abshagen entwickelte er ein Konzept, das dem Rhein-Neckar-Dreieck schließlich zum Sieg verhalf. Als Preis gab es Fördergelder in Höhe von 50 Millionen Mark über einen Zeitraum von fünf Jahren, die der Biotechnologie-Entwicklung in der Region einen massiven Schub verpasst haben. „Das DKFZ spielte damals für uns eine zentrale Rolle bei der Erfassung von Projekten, die als entwicklungsfähig galten“, berichtet Müller.

Doch dies ist nicht das einzige Husarenstück, das Alfred Müller in der Biotechnologie gelang. Er ist nämlich auch der Initiator des Deutschen Biotechnologie-Reports, der jährlich eine umfassende Bestandsaufnahme der deutschen Biotech-Industrie inklusive einer Biotech-Landkarte bietet. Neben detaillierten Zahlen zur Branche analysiert der Report aktuelle Trends und stellt neue



Produktentwicklungen vor. Im Mai wurde bereits die fünfte Ausgabe mit Bundesministerin Edelgard Bulmahn unter großer Medienaufmerksamkeit im Bundesministerium für Bildung und Forschung vorgestellt. Nach „Zeit der Bewährung“, dem Motto aus dem Jahr 2003, nimmt der aktuelle Report unter dem Leitthema „Per aspera ad astra“ die jüngsten Entwicklungen der Biotech-Szene in den Blick.

Der Report hat sich in den vergangenen Jahren zu einer Standardpublikation entwickelt, die nicht nur von den Entscheidungsträgern in Pharmaindustrie und Biotech-Unternehmen geschätzt wird. „Auch für mich ist das ein Nachschlagewerk, in das ich gern hineinschaue“, bekennt Professor Otmar D. Wiestler, Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums. Der ebenfalls von Müller initiierte Europäische Report erscheint in diesem Jahr sogar bereits zum 11. Mal, sein amerikanisches Vorbild zum 18. Mal. Ein globaler Report wird zum dritten Mal herausgegeben.

Für Müller ist allerdings neben der transnationalen Sicht aus der Vogelperspektive die Detailanalyse auf nationaler Ebene essentiell. Schon jetzt ist Ernst & Young im Biotechnologie-Markt sehr gut etabliert, was nicht zuletzt der besonderen Expertise der Wirtschaftsprüfungsgesellschaft in diesem Bereich zuzuschreiben ist. „Wir konzentrieren uns auf die ‚Microsofts‘ von morgen“, beschreibt Müller seine liebste Zielgruppe. Jungen Wachstumsunternehmen in den Branchen Life Sciences (Biotechnologie, Pharma) sowie in Technologie, Kommunikation und Unterhaltung und demnächst auch Medizintechnik bietet Ernst & Young ein umfas-

sendes Dienstleistungspaket an. Neben betriebswirtschaftlichem Know-how zu steuerlichen Aspekten, Finanzierung und Businessplan gehört auch die Vermittlung von Kooperationspartnern dazu.

Alfred Müller hat frühzeitig erkannt, wie wichtig in diesem Zusammenhang die interdisziplinäre Verknüpfung ist. Deshalb holte er gezielt Naturwissenschaftler ins Unternehmen, die die Brücke zwischen Finanzwelt, Industrie und Forschung bilden. Exemplarisch für diese Strategie ist Dr. Siegfried Bialojan auf der Ebene der Führungskräfte von Ernst & Young. Der Diplom-Biologe mit der Funktionsbezeichnung „Industry Leader Health Sciences“ war einmal Postdoc im Deutschen Krebsforschungszentrum und hat später umfassende Erfahrungen in der Pharma-Industrie gesammelt. Er kennt sich aus in den diversen Welten, die bei Ernst & Young zusammenlaufen.

Mit seinem Insider-Wissen sowohl im Bereich der Forschung als auch in der Industrie kann Bialojan sehr individuell auf die Bedürfnisse junger Biotech-Unternehmen eingehen. Aber auch als interner Berater ist er gefragt, um den Finanzexperten an seiner Seite die Denkweise von Wissenschaftlern nahe zu bringen oder Kontakte zwischen Forschern, potenziellen Anwendern und Financiers zu knüpfen. Nicht umsonst gehört die Bewertung von Patenten neben dem klassischen Feld der Wirtschaftsprüfung und Steuerberatung heute zum Tagesgeschäft von Ernst & Young. Parallel dazu verändert sich auch die Personalstruktur des Unternehmens: „Früher lebten wir in getrennten Welten. Heute bewerben sich mehr und mehr Menschen aus dem wissenschaftlichen Umfeld bei uns“, berichtet Müller nicht ohne Stolz und weist auf die unterschiedlichen Qualifikationen seiner engsten Mitarbeiter hin. Der Mittler zwischen den Welten hat den Brückenschlag zur Wissenschaft zur Erfolgsstory für sich und das Unternehmen gemacht. Und dabei erkannt, dass Forschung Förderer braucht.

Julia Rautenstrauch

COMEBACK eines Filmstars



Bis auf die Kinoleinwand schaffte es das Medikament Germanin. Der Grund für diese Popularität: 1916 entdeckt, setzten Mediziner den Wirkstoff seit den 20er Jahren erfolgreich gegen die in Afrika weit verbreitete Schlafkrankheit ein, eine parasitäre Erkrankung, die bis dahin zum Tod führte. Die Entdeckung von Germanin war ein solcher Durchbruch, dass es den Stoff für einen gleichnamigen Film lieferte.

Heute unter der Bezeichnung Suramin bekannt, hat sich das Medikament inzwischen in der Behandlung vieler Gebrechen als nützlich erwiesen. Es wirkt nicht nur gegen die Schlafkrankheit, sondern auch gegen Flussblindheit, eine tropische Wurmerkrankung, und gegen manche Tumorarten. Ebenso untersuchen Forscher seinen Einfluss auf eine HIV-Infektion.

Jetzt macht der in die Jahre gekommene Filmstar wieder von sich reden. In

der Juni-Ausgabe der Zeitschrift „Nature medicine“ berichtet ein internationales Forscherteam unter Federführung des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg von einem neuen möglichen Einsatzgebiet: akutes fulminantes Leberversagen, eine meist tödlich verlaufende Leberfunktionsstörung, die zum Beispiel durch Medikamente, Pilzvergiftungen oder Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus verursacht wird. Bei Leberversagen stirbt die Mehrheit der Leberzellen in Folge eines Prozesses, der als Apoptose bezeichnet wird. Dieses Selbstmordprogramm gehört zum Inventar jeder Zelle; an sich ist es ein lebenswichtiger Schutzmechanismus, etwa gegen geschädigte Zellen, die zum Tumor auswachsen könnten. Gegen den geballten Zelltod, wie er bei Leberversagen auftritt, sind die Mediziner bislang machtlos. Der neue Hoffnungsträger Suramin könnte das ändern.

Die anti-apoptotische Wirkung des von der Firma Bayer entwickelten Medikamentes untersuchten Wissenschaftler um Sören T. Eichhorst und Andreas Krüger und Kollegen aus der Abteilung Immungenetik unter der Leitung von Professor Peter Krammer zunächst an Zellkulturen. Sie entdeckten, dass Suramin manche Zelltypen vor Apoptose schützen kann, darunter auch Leberzellen. Neugierig geworden, lösten die Forscher im nächsten Schritt experimentell Apoptose in Zellen von Mäuselebern aus, und riefen so bei den Tieren ein akutes Leberversagen hervor. Für die Tiere bedeutete das den Tod – jedoch nicht, wenn sie gleichzeitig Suramin erhielten. 40 Prozent der mit dem Medikament behandelten Mäuse starben nicht, ihre Leber zeigte nicht das für Leberversagen typische Aussehen. Somit könnte Suramin eine neue Rolle in der Therapie bei akutem Leberversagen zukommen. Da es bereits zur

Behandlung anderer Krankheiten verwendet wird, sind Dosierungen und Nebenwirkungen bekannt und müssen nicht in zusätzlichen Toxizitätstests in Tieren bestimmt werden; das könnte die Zeit bis zu einem möglichen Comeback des Wirkstoffs verkürzen. „Wir planen, den Nutzen von Suramin bei akutem Leberversagen in klinischen Studien zu überprüfen“, bekräftigt Eichhorst, der die im Krebsforschungszentrum begonnene Arbeit am Klinikum Grosshadern der Universität München fortführt.

Obwohl Suramin in vielen verschiedenen medizinischen Gebieten Anwendung findet, ist das Wissen der Forscher um seine Wirkungsweise noch immer begrenzt. Unbekannt ist, worauf der anti-apoptotische Effekt genau beruht. Bisher fanden die Wissenschaftler heraus, dass Suramin die Aktivierung bestimmter Enzyme verhindert, die die Zelle zum Starten des Selbstmordprogrammes benötigt.

Problematisch dabei ist, dass Suramin Chemotherapeutika gegen Krebs behindern kann. „Die Entscheidung, Suramin als chemotherapeutisches Mittel einzusetzen, sollte noch einmal sorgfältig überdacht werden“, merkt Krüger an, der vom Krebsforschungszentrum an das Dana-Farber Cancer Institute in Boston wechselte.

Rätsel gibt die Tatsache auf, dass das Medikament nur bei bestimmten Zelltypen anti-apoptotische Wirkung zeigt; umgekehrt wirkt es bei anderen Zelltypen, beispielsweise bei Prostata- und Lungenkrebszellen: Suramin treibt diese in den Zelltod. Auch wenn sich ein neuer glanzvoller Auftritt des Medikamentes abzeichnet, eine Kinofortsetzung „Germanin 2“ wird es wohl nicht geben.

DoNi

Faul sein will gelernt sein

Ohne Fleiß kein (Forscher-) Preis. Dieses abgewandelte Sprichwort können Wissenschaftler bestätigen, oder? Wolfgang Schneider lässt mit seinem Buch „Die Enzyklopädie der Faulheit, Ein Anleitungsbuch“ daran Zweifel aufkommen. Albert Einstein beispielsweise war ein Spätentwickler. Er schlief gerne zwölf Stunden und länger und litt, wie andere berühmte Persönlichkeiten vor und nach ihm, „unter dem Zwang erzieherischen Drills“. Kenntnissreich hat Schneider Zeugnisse zusammengetragen, die geeignet sind, den Müßiggang zu rehabilitieren und ihm den Stellenwert zuzuweisen, den er bereits in der Antike innehatte.

Schneider zitiert Sokrates, der die Muße als Schwester der Freiheit wertschätzte. „Nur in mußevoller Kontemplation könne sich der Mensch zu einem geistigen, religiösen und politischen Wesen entwickeln.“ Und Aristoteles stellte kategorisch fest: „Arbeit und Tugend schließen einander aus“. Mit literarischen und philosophischen Texten aus drei Jahrtausenden illustriert der Autor die ehemals hochgeschätzte Stellung der Muße. Sprichwörter, Fakten und Kuriositäten rund um die Faulheit ergänzen sie.

Bis weit ins Mittelalter hinein sei „die Faulheit kein Makel, sondern ein Privileg – sowie ein Lebensideal“ gewesen. Mit der Reformation, so der Autor, fand eine sinn- und freudlose Arbeitsethik Eingang in unseren Alltag, die die Faulheit als Sünde verdammt und Müßiggang als Makel definierte. Die Arbeit wurde zum Lebensinhalt, der „Stress“ zum Synonym für diese Fehlentwicklung. Dabei hätte schon allein die Etymologie des Wortes „Arbeit“ aufhorchen lassen müssen: in allen europäischen Sprachen leitet sich „Arbeit“ aus Mühsal, Plage, Qual, Not und Sklave ab. Und auch der Blick ins Tierreich entlarve die Arbeit als etwas Unnatürliches. In Zeiten von work-life-balance und Entschleunigung ist Schneiders Buch aktueller denn je. Es legt nahe, dass eine Wiederentdeckung der Langsamkeit vonnöten ist, nicht die Projektion unterdrückter Sehnsüchte auf edle Wilde, Paradiese oder Gurus.

Schneider hat ein „Anleitungsbuch“ geschrieben, das aus eigener Erfahrung gespeist, den Leser auf unterhaltsame und informative Art auffordert innezuhalten und den Mythos „Arbeit“ zu hinterfragen. Wissenschaft und Müßiggang müssen sich nicht ausschließen.

wid



**„Die Enzyklopädie der Faulheit, Ein Anleitungsbuch“ von Wolfgang Schneider, erschienen bei Eichborn, Berlin, 2003
190 Seiten, ISBN 3-8218-0720-2
Preis: 24,90 Euro**

Gliazellen und Blut-Hirn-Schranke

Das Gehirn besteht neben den versorgenden Blutgefäßen nur aus zwei Arten von Zellen: Zum einen aus Nervenzellen und zum anderen aus verschiedenen bindegewebsartigen Gliazellen, die die Nervenzellen umgeben und für Schutz und Versorgung mit Nährstoffen zuständig sind. Gliazellen machen die Hälfte des Gehirnvolumens aus und sind nach dem griechischen Wort für Leim (Glia) benannt, weil sie bei ihrer Entdeckung als Zellen beschrieben wurden, die Nervenzellen miteinander zur Gehirnmasse verkleben. Diese Beschreibung wird den Gliazellen allerdings nicht gerecht, da sie vielfältige Funktionen im Gehirn ausüben. So tragen bestimmte Gliazellen, die Astrozyten, zu einer funktionsfähigen Blut-Hirnschranke bei, die das Gehirn vor schädlichen Substanzen wie Krankheitserregern oder bestimmten Hormonen schützt.

Wichtigste Komponente der Blut-Hirnschranke sind die versorgenden Blutgefäßzellen des Gehirns, die fest miteinander verbunden sind und verhindern, dass Substanzen unkontrolliert ins Gehirn eindringen. Als „Molekularer Türsteher“ lässt diese Barriere nur Stoffe wie Sauerstoff oder Zucker durch, die essentiell für das Gehirn sind. Somit schafft sie konstante Bedingungen, ohne die das empfindliche Organ nicht funktionsfähig wäre. Die Blut-Hirnschranke hat allerdings auch Folgen für die Immunabwehr im Gehirn. Denn auch die im Blut patrouillierenden Zellen des Immunsystems können nur in geringem Maße ins Gehirn gelangen. Nur in Extremsituationen, wie zum Beispiel bei Entzündungen in der Hirnregion, wird die Bluthirnschranke durchlässig für Abwehrzellen. Wie wichtig



Der Wissenschaftler Hortega hat die speziellen Immunzellen als erster beschrieben

die genaue Regulation dieses Prozesses ist, wird bei Patienten mit Multipler Sklerose deutlich, bei denen Abwehrzellen ohne sichtlichen Grund in das Gehirn eindringen können und dort zu einer Schädigung von Nervengewebe führen. Auch wenn Abwehrzellen der Zutritt zum Gehirn normalerweise verwehrt bleibt – ganz schutzlos ist das Gehirn dennoch nicht, denn eine weitere Gruppe von Gliazellen, Mikroglia, schützt als „Sondereinsatzkommando“ das Gehirn vor Krankheitserregern.

Die Mikroglia sorgten seit ihrer ersten Beschreibung 1919 immer wieder für hitzige Diskussionen, wobei sogar ihre Existenz angezweifelt wurde. Aus Mangel an Beweisen strichen einige Forscher den Begriff „Mikroglia“ aus ihrem wissenschaftlichen Vokabular. Mikroglia waren für viele „abgeschafft“. Die verlorenen Söhne kehrten erst während der Sechzigerjahre mit der Einführung besserer Nachweismethoden auf die Bühne der Forschung zurück. Seitdem wird leidenschaftlich über die Herkunft der Mikroglia spekuliert: Manche Wissenschaftler waren Verfechter der Hypothese, Mikroglia stammen von denselben Vorläuferzellen wie die Nervenzellen des Gehirns ab. Andere teilten die Auffassung, die heute vorherrscht, dass Mikroglia aus Stammzellen des Immunsystems im Knochenmark hervorgehen und dann ins Gehirn einwandern, wobei unklar ist, zu welchem Zeitpunkt dies stattfindet. Die tatsächliche Identität dieser Zellen ist noch nicht vollständig aufgeklärt – unbestritten ist jedoch, dass in den einst totgesagten Zellen ein großes Potenzial im Kampf gegen Hirntumoren steckt.

Kees

Der TV-Werbespot verheißt „mehr Widerstandskraft und innere Balance“ durch die Einnahme eines probiotischen Getränks. Seit einigen Jahren haben Joghurts und Milchdrinks mit den angeblich gesundheitsfördernden probiotischen Inhaltsstoffen die deutschen Kühlregale erobert. Sogar ein Schutz vor Krebs wird ihnen nachgesagt. Auf vielen Produkten ist der Hinweis „probiotisch“ zu lesen – Tendenz steigend. Der Trend der Verbraucher, mit der Nahrung auch etwas Gutes und Gesundes für den eigenen Körper zu tun, wird dankbar von der Industrie aufgenommen und beschert jährlich Umsätze im Milliarden-Bereich. Doch was ist dran an den Aussagen und was ist drin in den Produkten?

Nun, drin sind lebende Mikroorganismen, meistens Milchsäurebakterien der Gattungen *Lactobacillus* oder *Bifidobacterium*. Die Bakterien überstehen das saure Milieu des Magens sowie die proteinspaltenden Enzyme des Dünndarms und gelangen unbeschadet in den Dickdarm. Hier sollen sie einen besonderen Reiz auf die Darmschleimhaut ausüben und die Darmflora – die aus bis zu 400 verschiedenen Mikroorganismen besteht – positiv beeinflussen.

Als gesicherte positive Effekte probiotischer Kost gelten eine verkürzte Durchfalldauer bei Darminfektionen und ein erhöhter Antikörper-Spiegel gegen Darmviren. Hinweise auf eine Reduzierung des Darmkrebsrisikos konnten Wissenschaftler ebenfalls finden. Auf dem Symposium „Probiotika, Immunologie und Krebs“, das Ende vergangenen Jahres von einem führenden Hersteller probiotischer Produkte in Heidelberg ausgerichtet wurde, verkündeten Forschergruppen ihre Studienergebnisse. So berichtete zum Beispiel Professor Beatrice Pool-Zobel vom Institut für Ernährungswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena von einer Verringerung des Dickdarmkrebsrisikos durch milchsäurebildende Bakterien. Die Wissenschaftler um Pool-

Probiotika gegen KREBS



**Erobern die Kühlregale:
Probiotische Milchprodukte**

Zobel, die über viele Jahre im Deutschen Krebsforschungszentrum arbeitete, konnten im Tiermodell nachweisen, dass sich bestimmte DNS-Schäden, die in Zusammenhang mit Darmkrebs stehen, verhindern lassen. Verstärkt wurde dieser Effekt noch durch die zusätzliche Gabe so genannter Präbiotika – bestimmten Ballaststoffen, die für den Menschen unverdaulich sind. Die Ballaststoffe dienen scheinbar vor allem den erwünschten Milchsäurebakterien als gute Nahrungsquelle, was ihnen gegenüber Krankheitserregern

einen Vorteil verschafft und diese verdrängt. Auch bei gesunden Menschen zeigte sich in Ernährungsinterventionsstudien eine schützende Wirkung. Mit so genannten Genotoxizitätstests wies Pool-Zobel nach, dass Probiotika krebsfördernde Substanzen im menschlichen Darm reduzieren. Ob dadurch tatsächlich der Entstehung von Krebserkrankungen entgegengewirkt wird, ist allerdings noch unklar. Von einer gerade beendeten Studie erhofft sich die Wissenschaftlerin jetzt nähere Informationen zur Situation beim Menschen.

Dass Probiotika für die Krebsforschung immer interessanter werden, zeigt auch die Tatsache, dass der neue Befragungsbogen der EPIC-Studie den Verzehr probiotischer Lebensmittel berücksichtigt. Diese große europäische Ernährungsstudie, an der auch das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) beteiligt ist, soll zur Klärung des Zusammenhangs von Ernährung und Krebsentstehung beim Menschen beitragen und Empfehlungen für eine gesundheitsfördernde Ernährung ermöglichen.

Auch wenn sich die bisherigen Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Probiotika viel versprechend anhören, sollten Verbraucher nicht in allzu große Euphorie verfallen und den Schutz vor Darmkrebs als erwiesen ansehen, denn wirklich große epidemiologische Studien zu diesem Thema fehlen bisher weitgehend, so Privatdozent Dr. Jakob Linseisen aus der Abteilung Klinische Epidemiologie im DKFZ, der an der EPIC-Studie beteiligt ist.

Außerdem sollte unbedingt beachtet werden, dass die Entstehung von Darmkrebs auch noch von anderen Ernährungsfaktoren wesentlich beeinflusst wird. Auf keinen Fall ist davon auszugehen, dass durch den täglichen Verzehr probiotischer Lebensmittel ein sonst ungesunder Lebenswandel auszugleichen ist, so Linseisen.

Bei

personen

Dr. Volker Arlt, derzeit am Institute of Cancer Research in Sutton, England, hat den Merck Nachwuchspreis Toxikologie 2004 gewonnen. Er erhielt die mit 2500 Euro dotierte Auszeichnung für seine Untersuchungen zur Wirkung des giftigen Pflanzeninhaltsstoffs Aristolochiasäure in der Niere, die er in der Abteilung Molekulare Toxikologie des Deutschen Krebsforschungszentrum durchgeführt hat, sowie für die Arbeiten zum Aktivierungsmechanismus des in Abgasen enthaltenen krebserregenden Nitrobenzanthron.

Dr. Roland Eils, bisher kommissarischer Leiter der Abteilung Theoretische Bioinformatik, wird künftig die Abteilung Bioinformatik und Funktionelle Genomik im Institut für Molekulare Biotechnologie der Universität Heidelberg und gleichzeitig die Abteilung Theoretische Bioinformatik im Krebsforschungszentrum leiten.

Auf dem diesjährigen 85. Deutschen Röntgenkongress wurde das Projekt „Sichere und offene Teleradiologielösungen – eine Initiative der @GIT“ mit dem @Roentgenpreis 2004 in Höhe von 1000 Euro ausgezeichnet. Preisträger ist die Telemedizin-Initiative in der Arbeitsgemeinschaft Informationstechnologie, zu der auch **Dr. Uwe Engelmann**, Abteilung Medizinische und Biologische Informatik, gehört. Ziel der Initiative ist es, einen Minimalstandard für den Austausch medizinischer Bilder und Befunde zu schaffen.

Professor Werner W. Franke, Leiter der Abteilung Zellbiologie, und seine Frau, die frühere Olympiateilnehmerin und Deutsche Meisterin im Diskuswerfen und Kugelstoßen **Brigitte Franke-Berendonk**, haben für ihren Einsatz gegen Medikamentenmissbrauch im Spitzensport das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland erhalten. Das Engagement der Frankes hat unter anderem dazu geführt, dass Doping inzwischen als Straftat gilt.

Professor Harald zur Hausen hat kürzlich das Große Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland erhalten. Damit würdigt der Bundespräsident zur Hausens Pionierarbeit auf dem Gebiet der Tumorstudiologie sowie seine Leistung als wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des Krebsforschungszentrums.

Professor Stefan Hell hat vor kurzem die Leitung der Arbeitsgruppe „Hochauflösende Optische Mikroskopie“ übernommen. Die neue Abteilung im Krebsforschungszentrum entsteht in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen, in dem Hell bereits seit 1997 tätig ist. Er hat verschiedene Konzepte erarbeitet, um die Auflösung in der Fluoreszenzmikroskopie zu verbessern.

Thomas Lütteke, Abteilung Zentrale Spektroskopie, erhielt den mit 250 Euro dotierten Web-Award 2004 der Molecular Graphics und Modelling Society für die Entwicklung eines Computerprogramms zur Strukturanalyse von Biomolekülen. Das Programm sucht in räumlichen Strukturen von Proteinen alle Zuckerbausteine und erschließt damit bisher schwer zugängliche Informationen.

Dr. Wilfried Roth ist Leiter der neuen Arbeitsgruppe „Molekulare Neuro-Onkologie“. Mit Hilfe von DNS-Chips will Roth Hirntumoren genauer charakterisieren und damit zur Verbesserung der Diagnostik beitragen. Außerdem arbeitet sein Forscherteam an neuen experimentellen Therapien, bei denen das Absterben von Glioblastomzellen ausgelöst wird.

Jan Unkelbach, Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie, ist bei der 14. Internationalen Konferenz zum Gebrauch von Computern in der Strahlentherapie in Seoul, Korea, für seinen Vortrag über die Behandlungsplanung im Rahmen der Intensitätsmodulierten Strahlen-Therapie, die Organbewegungen einkalkuliert, mit einem Young Investigators Award ausgezeichnet worden.

DoNi

impressum

einblick ISSN 0933-128X

Ausgabe 2/2004

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

HERAUSGEBER: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

VERANTWORTLICH: Dr. Julia Rautenstrauch
REDAKTION: Stabsabteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit: Dagmar Anders, Jürgen Lösch

AN DIESER AUSGABE HABEN AU-ERDEM MITGEARBEITET: Christian Beitel, Tim Kees, Dr. Sibylle Kohlstädt, Widmar König, Dr. Swanett Koops, Dr. Michael Lang, Dorothee Nickles, Stefanie Seltmann, Markus Stiehm, Daniel Stolte

DESIGN: Angelika Kilian.ART www.Angelika.Kilian.com

PREPRESS: aktivcomm GmbH www.aktivcomm.de

DRUCK: ABT Print und Medien GmbH www.abt-medien.de

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

EINBLICK kann vorerst kostenlos abonniert werden.

REDAKTIONSANSCHRIFT:

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

bildnachweis

Yan de Andres (S. U1, 4-7, S. 17, S. 26-27, S. 30, S. 37, U4), DKFZ (S. 3, S. 21), Universität Postdam (S. 8), Mutsy (S. 10), Dr. Ana Martin-Villalba (S. 15-16), Dr. Ruth Ganß, Dr. Herbert Spring (S. 18), Prof. Ralf F. Pettersson (S. 19-20), Walter-Jörg Langbein (S. 23, 25), Tim Kees (S. 28-29), Cleveland State University Library (S. 32), Brigitte Engelhardt (S. 32), Ernst & Young (S. 33), Christian Unucka (S. 34), Eichborn-Verlag Berlin (S. 35), University of Illinois, Chicago (S. 36).

SPENDENKONTO: Deutsche Bank Heidelberg

BLZ 672 700 03 · Konto 01/57008
Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum werden für Sonderprogramme, zum Beispiel für Nachwuchsförderung eingesetzt.

Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kostenlos beim telefonischen Krebsinformationsdienst (KID)
Telefon 06221-410121
montags bis freitags von 8.00 bis 20.00 Uhr
oder per E-Mail unter: krebsinformation@dkfz.de
weitere Informationen sind unter:
www.krebsinformation.de abrufbar.

Das weibliche PRINZIP der Infektionsbekämpfung

Es sind finstere Zeiten, in denen wir leben. Hartz IV, die Rechtschreibreformreform, PISA, und nun das: der Halbgott in Weiß, der zu uns ans Krankenbett tritt und die Wie-geht's-uns-denn-heute-Frage aufspricht, ist mitnichten der nette Doktor unseres Vertrauens, sondern die Reinkarnation des Bösen. Wir haben schon immer geahnt, dass umkommt, wer sich in die Hände von Ärzten begibt (Hand auf's Herz: kennen Sie jemand, der nach Kontakt zu einem Arzt nicht früher oder später vor seinen Schöpfer treten musste?). Nun belegt eine Studie des New York Queens Hospitals den grausigen Befund. Niederschmetternd ist vor allem, wie schurkenhaft Mediziner ihr schändliches Geschäft verrichten. Die Krawatte ist's, die da vom Hals des Chefarztes baumelt und nur scheinbar der Befestigung des Standesbewusstseins am oberen Ende jedes Mediziners dient. In Wirklichkeit ist das Accessoire die ABM-Maßnahme der Heilerzunft. Die Untersuchung enthüllt in kriminologischer Kleinarbeit, dass die Hälfte der Mediziner mit total versifften Krawatten an die Betten tritt, worauf auf dem Textil wohnhafte fiese Bazillen vom Halsbinder auf den Bettlägerigen übersiedeln, um dort eine Infektionsfiliale zu errichten. Während wir uns sicher im Schoß der Heilung wännen, sorgt der Tunichtgut im Medizinergewand dafür, dass wir demnächst mit frischem Zipperlein wiederkommen und die Bettenbelegung der Klinik mit dem Kontostand unseres persönlichen Heilers synchronisieren. Nachhaltige Kundenbindung nennt das der Marketingstrategie.

Wenn man genau hinschaut, fällt auf, dass es mal wieder die Kerle sind, die ihren Weg mit Krankheit, Elend, Witwen und Waisen pflastern. Old Hippo, der vor 2400 Jahren den Hippokratischen Eid gedichtet hat, ließ die Weißkittel vor „Apollon, dem Arzt, und Asklepios und Hygieia und Panakeia und allen Göttern und Göttinnen“ schwören, dass „ich meine Verordnungen zu Nutz und Frommen der Kranken, nach bestem Vermögen und Urteil treffen und sie vor Schaden und willkürlichem Unrecht bewahren werde.“ Von wegen! (Gemerkt? Vom Kassenpatienten war schon damals keine Rede).

Dem Götter- und Göttinnenkollektiv sei Dank, liegt die Lösung im höheren Masterplan bereits zurechtgefaltet. Es kann kein Zufall sein, dass die Zukunftsforscher das Einundzwanzigste zum Jahrhundert der Frau ausgerufen haben. Also, meine verehrten Damen Medizinstudentinnen, mal ein bisserl mehr Ego bei der Karriereplanung an den Tag gelegt. Es gibt eine Perspektive neben der Ehelichung des Chefarztes: Ruckzuck den männlichen Konkurrenten um die freie Assistenzarzt-Stelle als Mikrobenschleuder entlarvt, wegge mobbt und auf die Karriereüberholspur eingebogen. Konsequenter weitergedacht, könnte sich der Slogan „Mehr Frauen an die Betten“ dereinst in den Geschichtsbüchern als Schlachtruf des erfolgreichsten Infektionsbekämpfungsprogramms aller Zeiten wiederfinden. Hhmm, moment mal. Mögen Bazillen eigentlich auch um Medizinerinnenhäse geschlungene Hermés-Tücher?

P.S.: Aus Gründen des Rechtes auf Würde, das wir auch Männern zugestehen wollen, sollte das als Anti-Infektionsmittel diskutierte Tragen von Fliegen anstelle von Krawatten generell verboten werden.

Jürgen Lösch



