

Der lange Weg zum Ziel

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

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

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

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

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

Hürden überwinden

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



Professor Harald zur Hausen

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

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

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

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

Der Impfstoff

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

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

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

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

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

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

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

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

Ulrike Roll