

einblick

Ausgabe 1/2007



20 Jahre „einblick“
Staffellauf der Moleküle
Weißkittel und Knochenjäger
Herkunft unbekannt

dkfz.



Dr. Katja Reuter

editorial

Vorbei sind die Tage, in denen neue wissenschaftliche Entdeckungen und Methoden Stauen, Ehrfurcht oder gar ein Gefühl von Sicherheit in der Bevölkerung hervorriefen. Forschungsergebnisse werden nicht mehr als unverrückbare Tatsachen wahrgenommen, sondern lediglich als Meinungen oder Standpunkte, die jedermann in Zweifel ziehen kann. Die Wissenschaft als Lieferant für Wahrheit trifft nach Meinung unseres Gastautors Burkhard Spinnen derzeit auf die „Generalskepsis“ der Bürger. In seinem Beitrag „Weißkittel und Knochenjäger“ resümiert der Schriftsteller Gründe für die entschwundene Hoheit der Wissenschaft und schildert, wie Wissenschaftlern dennoch die verdeckte Wiederkehr in Fernsehserien der alltäglichen Abendunterhaltung gelingt. Es ist die erste von vier literarischen Begegnungen, zu denen wir Burkhard Spinnen anlässlich des 20-jährigen Jubiläums unserer Zeitschrift „einblick“ eingeladen haben.

Bei dieser Gelegenheit blicken wir einmal zurück, um zu fragen, wie es zur ersten Ausgabe des „einblick“ im Deutschen Krebsforschungszentrum kam und wie sich die Zeitschrift seitdem in den insgesamt 66 erschienenen Ausgaben entwickelt hat.

Die Frage nach dem Ursprung ist auch für einige Krebserkrankungen relevant, bei denen der auslösende Tumor unauffindbar ist. In solchen Fällen können Ärzte zwar Metastasen nachweisen, vom Primärtumor fehlt jedoch jede Spur. Im aktuellen Heft geht eine unserer Autorinnen diesem nicht seltenen Phänomen nach.

Herkunft und Umgebung helfen Zellen, den ihnen zugedachten Platz zu finden und ihr Zellschicksal zu erfüllen. Kommunikationsprobleme können dabei allerdings fatale Folgen haben und mitunter zu Krebs führen. Um nicht buchstäblich aneinander vorbeizureden, müssen Zellen eintreffende Signale aus ihrer Nachbarschaft wahrnehmen, verarbeiten und beantworten können. Mit dem „Staffellauf“ von Botenmolekülen, die einer dem anderen die Nachricht bis zum Ziel übermitteln, beschäftigt sich Dr. Michael Boutros im Deutschen Krebsforschungszentrum. Wir porträtieren seine Nachwuchsgruppe, die in Zellen von Fruchtfliege und Mensch nach

unbekannten Boten sucht und deren Funktion aufklärt.

Einzelne Moleküle auf ihrem Weg durch die Zelle „live“ zu filmen, daran arbeitet Professor Stefan Hell. Er konzipiert hoch auflösende Lichtmikroskope, die einzelne Moleküle in ihrer natürlichen Umgebung sichtbar machen. Als Nächstes möchte der Physiker, der im vergangenen Jahr mit dem Deutschen Zukunftspreis für Technik und Innovation ausgezeichnet wurde, dreidimensionale Bilder von Molekülen aus lebenden Zellen erzeugen. Um seinen Plan zu verwirklichen, spielt Stefan Hell mit den Gesetzen der Physik und stößt immer wieder scheinbare Gewissheiten über technisch Machbares um.

Staffellauf der Moleküle
Nachrichtenwege in und zwischen Zellen

20 Jahre „einblick“
Forschung in Geschichten verpackt

Herkunft unbekannt
Keine Spur vom Ursprung der Krebserkrankung

Weißkittel und Knochenjäger
Die entschwundene Hoheit der Wissenschaft

Verjüngungskur für Krebsstatistik
Überlebensrate neu berechnet

Lichtkünstler
Das Spiel mit den Gesetzen der Physik

Gebrochene Herzen
Wenn der innere Halt verloren geht

Bote mit gefährlichem Gepäck
Wie Wirkstoffe gezielt den Tumor erreichen

Zwerge mit Riesenkräften
Winzige Moleküle mit neuen Eigenschaften für die Medizin

„Think global – act local“
Die Rekrutierung des Nachwuchts

Ausgestorbene Dynastien
Fliegen ohne Enkelkinder

Stichwort: RNS-Interferenz
Wunsch und Wirklichkeit
Windeltest hat ausgedient
Personen

Sammlerstücke

4

8

11

14

17

19

22

26

29

31

33

ab Seite 35

Staffellauf der Moleküle



Die Forschergruppe um Dr. Michael Boutros (ganz links im Bild) beschäftigt sich damit, wie Zellen sich verständigen und Signale weitergeben.

Ohne interne Nachrichtenübermittlung kann keine Organisation funktionieren. Auch viele Lebewesen benutzen eine Art „Intranet“. Die Boveri-Nachwuchsgruppe Signalwege und funktionelle Genomik im Deutschen Krebsforschungszentrum erforscht die komplexen intra- und interzellulären Nachrichtenwege der Zellen.

David Kutenkeuler lächelt, doch zufrieden scheint er nicht zu sein: „Werde ich jetzt in dem Artikel der Mitarbeiter sein, dessen Experimente nicht klappen?“ Gerade war er noch mitten in einer angeregten Diskussion mit seiner Kollegin, der Biologin Dr. Anan Ragab, nun soll er der neugierigen Besucherin erklären, was bei seinen Experimenten fehlgeschlagen sein könnte. „Die falschen Ausgangsmaterialien“, vermutet der

junge Forscher. Vor drei Wochen hat er mit seinem Experiment begonnen, nun muss er enttäuscht feststellen, dass die Arbeit wohl umsonst war. Sein Chef, Dr. Michael Boutros, nimmt es gelassen: „Das ist kein Misserfolg“, sagt er, „das ist Wissenschaft!“

Der Biochemiker Michael Boutros leitet eine der 15 Nachwuchsgruppen im Deutschen Krebsforschungszentrum. Die derzeit 17 Wissenschaftler seines Teams stammen aus der Türkei,

Frankreich, Dänemark und Deutschland. Ihr gemeinsames Thema heißt „Signaltransduktion“, ein kryptischer Fachbegriff, den Michael Boutros routiniert zu übersetzen weiß: „Wir wollen verstehen, auf welchen Wegen Zellen miteinander kommunizieren.“

Und warum gibt es eine Arbeitsgruppe, die sich mit Kommunikation befasst, in einem Zentrum, dessen Aufgabe es ist, Krebserkrankungen zu erforschen? Auch darauf hat Boutros eine klare Antwort: „Eine misslungene zelluläre Kommunikation kann Krebs verursachen.“

Das „Hauptgeheimnis der Biologie“

Eine erfolgreiche zelluläre Kommunikation vollzieht sich in drei Schritten: der Annahme der Nachricht an der „Zellpforte“, ihrer Übertragung ins Zellinnere und der Antwort der Zelle. Zelluläre Signalwege führen aber nur selten linear zum Ziel – sie mäandern, sie verzweigen sich, gehen scheinbar unvermittelt Querverbindungen ein oder ziehen großzügig Rückmeldungsschleifen. „Das Hauptgeheimnis der Biologie“ nannte der Genetiker und Nobelpreisträger Max Delbrück einst

die Art, wie Zellen kommunizieren, und forderte die Wissenschaft bereits in den 1950er Jahren dazu auf, eine vollständige Kette der Ereignisse anzugeben, die einen Reiz in eine zelluläre Reaktion überführt.

Zellen erhalten Nachrichten von anderen Zellen. Eine Embryonalzelle etwa, die sich teilt und ihren Platz im werdenden Organismus einnehmen soll, tauscht dazu Signale – lösliche Proteine – mit ihren Nachbarzellen aus.

Das bloße Vorhandensein eines Signalstoffes bedeutet jedoch nicht, dass eine Zelle reagiert. Damit die Zelle eine Botschaft empfangen kann, braucht sie spezielle Empfänger, Rezeptorproteine, die meist wie Antennen auf oder in der äußeren Hülle der Zelle, der Zellmembran, verankert sind. Der Rezeptor nimmt das zu ihm passende Signal auf, wandelt es um und vermittelt es in das Innere der Zelle, die darauf reagiert, indem sie ihre Aktivität verändert. Eine Embryonalzelle etwa beginnt damit, sich zu spezialisieren, um später zum Beispiel als Herzzelle ihren Dienst im Organismus zu tun, eine Hautzelle teilt sich, um eine Wunde zu schließen, und eine Zelle der Bauchspeicheldrüse produziert Verdauungsenzyme.

Die Staffelläufer der Zelle

Während der Übertragung des Signals vom Rezeptor in der Zellmembran quer durchs Zytoplasma bis hin zu den Genen im Kern der Zelle werden zahlreiche Proteine der Reihe nach aktiviert. Das ist die eigentliche „Signaltransduktion“, die Dorothee Nickles, Doktorandin in der Nachwuchsgruppe, mit einem Staffellauf vergleicht, „bei dem verschiedene Läufer den Stab bis ins Ziel weiterreichen“. Die Teilnehmer des zellulären Staffellaufs sind jedoch längst nicht alle bekannt. „Das genau ist unsere Arbeit hier“, erklärt Boutros und bleibt bei dem anschaulichen Vergleich: „Wir wollen möglichst alle Staffelläufer der Zelle kennen lernen und wir wollen verstehen, was passiert, wenn ein Lauf misslingt. Im Fall von Krebs wüssten wir gern, welche Staffelläufer eine Zelle zu übermäßigem Wachstum antreiben und wie sie zu stoppen sind.“

Um einen übersichtlichen Wegplan des zellulären Nachrichtennetzes mit seinen wichtigsten Knotenpunkten zu erstellen, nutzen die Forscher ein erstaunliches zelluläres Phänomen,



das erst vor acht Jahren durch Andrew Fire und Craig Mello erkannt wurde: die RNS-Interferenz (RNSi). Dabei trennen kurze Schnipsel der RNS, einer Verwandten der Erbsubstanz DNS, in Wechselwirkung mit Genabschriften, zerstückeln sie und verhindern so, dass die Abschriften von den zellulären Produktionsstätten gelesen und in Proteine übersetzt werden können.

Zensur für Gene

Rasch stellte sich heraus, dass es sich bei dieser äußerst zuverlässig funktionierenden Methode zur Stummschaltung von Genen mitnichten um eine Kuriosität, sondern um einen universellen genetischen Regelmechanismus in verschiedenen Organismen bis hin zum Menschen handelt. Mit der RNS-Interferenz können Molekularbiologen Gene systematisch blockieren und aus den daraus resultierenden Ausfallerscheinungen in der Zelle auf die Funktion der Gene schließen. Die neue Methode kam just zur rechten Zeit. Denn seit die Reihenfolge der „Buchstaben“, der sogenannten Basen, im Erbgut des Menschen und anderer Organismen geklärt ist, interessieren sich Forscher vor allem dafür, welche Bedeutung der Basenabfolge zukommt, also welchen Sinn das Erbgut hat. „Von kaum einem Drittel der rund

25 000 Gene des Menschen“, sagt Boutros, „ist derzeit die Funktion bekannt.“ Mithilfe der RNS-Interferenz lässt sich diese Wissenslücke schließen und bestimmen, welches Gen für welches Protein in einer Signalübertragungskette zuständig ist. Die Funktionen der einzelnen „Staffelläufer“ lassen sich so nach und nach aufklären.

Report aus dem Zellinnern

Das ist eine ausgesprochene Fleißarbeit, die nur im großen Maßstab angegangen werden kann, was Wissenschaftler „Highthroughput-Screening“, auf Deutsch Hochdurchsatz-Reihenuntersuchung nennen. Die groß angelegte Suche beginnt mit kleinen, weißen Kunststoffplatten, in denen zahlreiche Vertiefungen zu erkennen sind. „In jedes der 384 Löcher“, erklärt Dorothee Nickles, „werden Zellen beispielsweise aus menschlichem Gewebe gefüllt, anschließend geben wir ausgewählte RNSi-Moleküle hinzu, die bestimmte Gene stilllegen.“ Pro Ansatz gilt es, 150 solcher Platten zu bestücken. „Das bedarf einer generalstabsmäßigen Planung“, sagt die Biologin – und der Mithilfe eines beeindruckenden Pipettierroboters, den die Doktorandin Sandra Steinbrink im benachbarten Geräteraum präsentiert. „Das wichtigste Gerät

hier“, sagt sie lachend, „ist allerdings nicht das größte, sondern das kleinste.“ Die Forscherin zeigt auf ein „Auslesegerät“, in dessen Luke die weißen Kunststoffplatten nach zwei bis vier Tagen Inkubationszeit verschwinden. Das Gerät macht sogenannte „Reporter“ sichtbar, von denen man weiß, dass sie typisch für bestimmte Signalwege sind und im wörtlichen Sinne als „Berichterstatte“ vor Ort dienen. Eine zusätzliche Auswertung erfolgt klassisch mithilfe des Mikroskops, das mit einer besonderen Software für die Bildanalyse ausgestattet ist.

Der Chemiker Dr. Florian Fuchs demonstriert auf dem Computerbildschirm das Ergebnis einer Auswertung. Zu sehen sind Zellen, deren Bestandteile mit Fluoreszenzfarbstoffen unterschiedlich angefärbt sind. Grün leuchtet beispielsweise das Stützgerüst der Zelle und blau hebt sich der Zellkern vom dunklen Grund ab. „Die Bildanalyseprogramme ermöglichen es uns, zelluläre Parameter wie die Anzahl der Zellkerne, deren Durchmesser, Form und Beschaffenheit oder das Verhalten der Zelle, etwa ihre Teilung, genau darzustellen und zu berechnen“, erklärt Florian Fuchs. Auf diese Weise werden viele Indizien zusammengetragen, die schließlich im Vergleich mit Daten, die bereits bei anderen Organismen gewonnen wurden, eine Aussage darüber zulassen,





wie sich die systematische Stilllegung von Genen auf die Zelle ausgewirkt hat – und im Umkehrschluss, welche Funktion diesen Genen normalerweise in der Zelle zukommt.

Ein Protein namens „Evi“

In kurzer Zeit sind den Heidelberger Wissenschaftlern mit dieser Methode der Gen-Zensur bemerkenswerte Entdeckungen gelungen. Dazu zählt ein bislang unbekanntes Protein namens „Evi“, das sich als entscheidender „Staffelläufer“ in einem der wichtigsten zellulären Nachrichtenwege herausgestellt hat: dem „Wnt-Signalweg“. Er steuert die Embryonalentwicklung aller mehrzelligen Organismen, indem er die Körperachsen festlegt. „Evi“, ein Transmembranprotein, gibt Signale – von der Zelle produzierte lösliche Proteine – nach außen weiter, sodass sie auf Nachbarzellen einwirken können. „Rund 2300 verschiedene Transmembranproteine“, sagt Boutros, „haben wir mithilfe der RNS-Interferenz einzeln ausgeschaltet und die Folgen geprüft, bis wir schließlich auf Evi gestoßen sind.“ Wenn das Protein daran ge-

hindert wird, seine Aufgabe zu erfüllen, kommt es zu schweren Entwicklungsstörungen und die Fehlsteuerungen des molekularen Kommunikationsweges im erwachsenen Organismus tragen zur Entstehung von Tumoren bei. „Die präzise Aufklärung des Wnt-Signalweges ist für die Krebsforschung äußerst wichtig“, erklärt Boutros. „Möglicherweise finden sich hier konkrete Anhaltspunkte, um die gestörte Kommunikation von Tumorzellen zu normalisieren.“

Für die Krebsforschung ebenso wichtig ist ein weiteres Ergebnis der Nachwuchswissenschaftler: Im Jahr 2004 ist es ihnen erstmals gelungen, ein ganzes Erbgut nahezu vollständiges nach Genen zu durchforsten, die zur Krebsentstehung beitragen. Dazu analysierten die Forscher die Funktion von fast 20 000 Genen in einem beliebten Modellorganismus der Genetiker, der Fruchtfliege. 400 Gene konnten sie dabei identifizieren, die für die Vermehrung und die Überlebensfähigkeit von Zellen zuständig sind – zwei Schlüsselkriterien der Tumorentstehung, auch beim Menschen.

Für die Zukunft wünscht sich Boutros, „dass es tatsächlich gelingt, Wirk-

stoffe zu finden, mit denen fehlgeleitete Signalwege, die zu Krebs führen, unterbrochen werden können.“

Und was war das größte Erfolgserlebnis des Nachwuchsgruppenleiters, dessen Arbeiten bereits mehrfach mit renommierten Preisen ausgezeichnet wurden, in jüngster Vergangenheit? „Unsere erste Doktorandin wurde letzte Woche promoviert“, sagt Boutros. „Da war ich nervöser als bei meiner eigenen Promotionsprüfung.“

Claudia Eberhard-Metzger

20 Jahre „einblick“ – von der Idee, Forschung in Geschichten zu verpacken

„Man muss Ideen verwirklichen, sonst wuchert Unkraut darüber“. Nach diesem Motto des Schriftstellers Jean Paul entwickelte Hilke Stamatiadis-Smidt Mitte der achtziger Jahre das Konzept für „einblick“, die Zeitschrift des Deutschen Krebsforschungszentrums. In diesem Jahr feiert das Magazin seinen 20. Geburtstag.

Im Sommer 1987 war „einblick“ schließlich da: 3000 Exemplare schwer und einen Umfang von 40 Seiten je Heft hatte die Kleine. Wie alle Mütter, so verfolgte auch Hilke Stamatiadis-Smidt, damalige Leiterin der Pressestelle im Deutschen Krebsforschungszentrum, ehrgeizige Pläne für ihr Kind. Eine allgemeinverständliche und ansprechend gestaltete Zeitschrift für den interessierten Bürger sollte es sein mit Geschichten über Therapien und Diagnostikverfahren und natürlich über Menschen in der Forschung, die einen Eindruck vom Ideenreichtum und von der Begeisterungsfähigkeit der Wissenschaftler vermitteln.

Einen Namen braucht das Kind

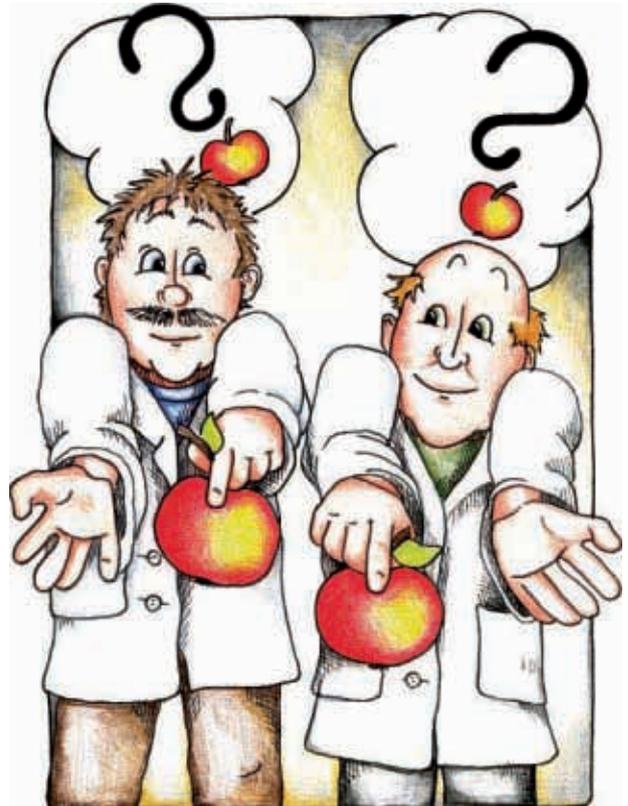
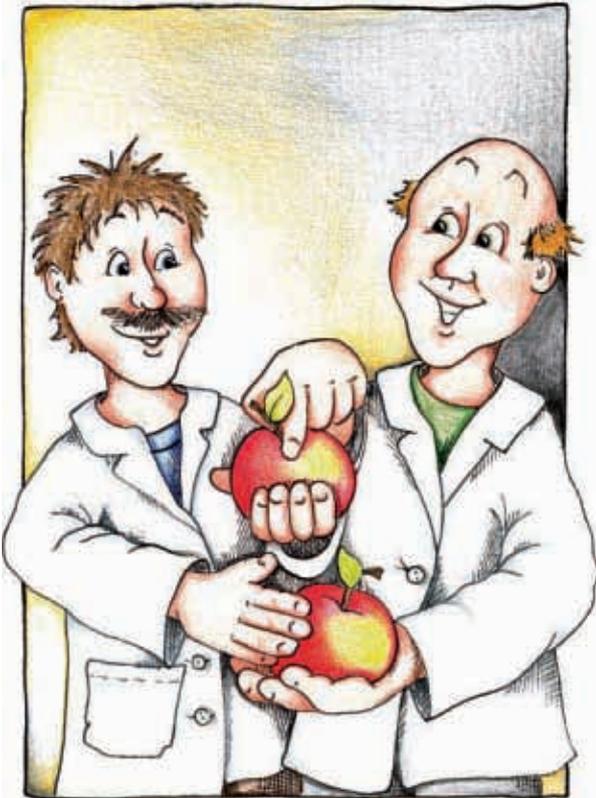
Neben verschiedenen anderen Vorschlägen waren „Nukleus“ und „Karyon“ im Rennen – aus heutiger Sicht betrachtet gar keine schlechte Idee, denn die Zeitschrift wurde im DKFZ zum Kern für das, was erst viele Jahre

später unter dem Begriff „PUSH – Public Understanding of Science and Humanities“ Furore machte. Dass das Magazin auf den Namen „einblick“ getauft wurde, wird ihm aber bis heute ebenso gerecht.

Mit Unterstützung fest angestellter „Kindermädchen“ und Gelegenheits-Babysitter, die sich um Form, Inhalt und Erscheinungsbild kümmerten, entwickelte die Zeitschrift einen Charakter, der sie auch heute noch von vielen anderen Forschungsmagazinen unterscheidet.

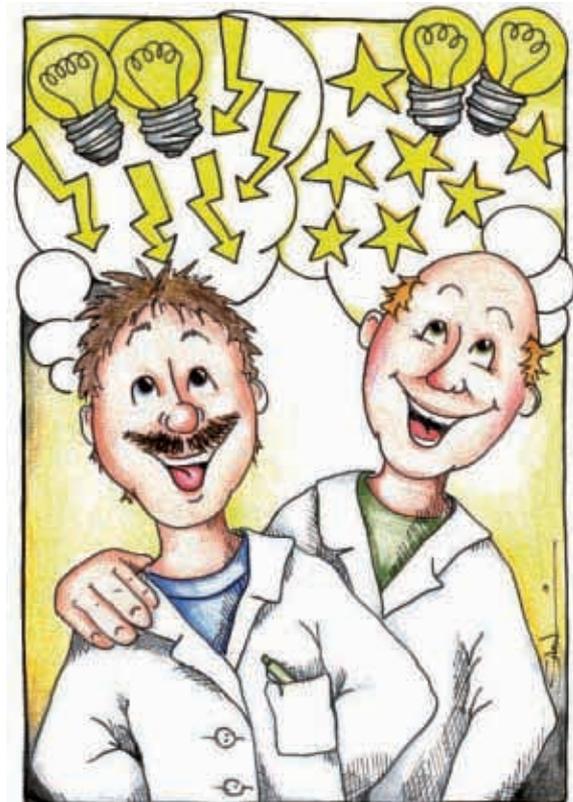
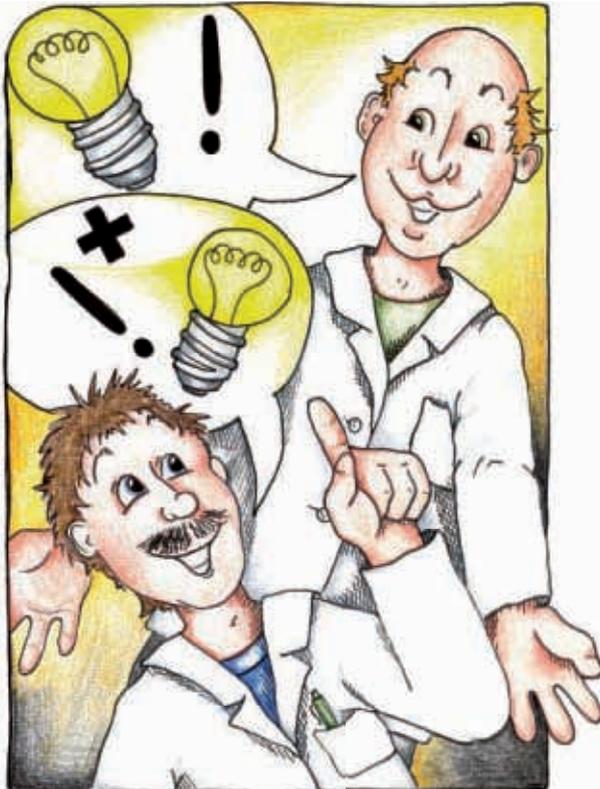
Mit der Zeit wurde die Auflage auf 6000 Exemplare erhöht – das Magazin war den Kinderschuhen entwachsen. Und auch gute Noten bekam die Zeitschrift, wie der Franz-Anton-Mai-Preis beweist. Die Gesellschaft für Gesundheitsbildung in Stuttgart würdigte mit dieser Auszeichnung 1989 den hohen Informationsgehalt und die Verständlichkeit der Beiträge.

Vier Jahre später erhielt das Magazin sogar Sprachunterricht: 1993 vereinbarte das DKFZ mit dem „Imperial



„Wenn Du und ich je einen Apfel haben, und wir diese Äpfel austauschen, haben wir beide am Ende immer noch einen Apfel. Wenn aber Du und ich je eine Idee haben, und wir diese Ideen austauschen, wird am Ende jeder zwei Ideen haben.“

George Bernard Shaw



Cancer Research Fund“ in London eine Kooperation. „Gene und Krebs“ hieß das Zeitschriftenprojekt, das in „Genes and Cancer“ sein englisches Pendant fand. „Eine hervorragende Leistung“ befand wenig später die SmithKlineBeecham Stiftung und zeichnete „einblick“ 1995 mit dem Publizistik-Preis aus.

Ein Projekt wird flügge

In den vergangenen zwei Jahrzehnten lernte „einblick“ viel: über Ernährung und Krebs, Umweltrisiken, radiologische Diagnostik und Therapien, über Zellteilung und Zellregulation, Viren als Krebsursache, Früherkennung und vieles mehr. Fächer wie „Genomforschung“ und „Gentechnologie“ nahmen an Bedeutung zu. „einblick“ schnupperte zudem in die Psychoonkologie hinein und verarbeitete Informationen über Wissenschafts- und Gesundheitspolitik, machte sich mit der Europäischen Union vertraut und blickte auf die Forschungskonkurrenz in fernen Ländern.

Mitte der neunziger Jahre war die Zeitschrift längst flügge, und es kam die Zeit, sich ein bisschen herauszuputzen: „einblick“ erhielt eine neue Schrift, die Überschriften wurden neu gestaltet und das Inhaltsverzeichnis aufgepeppt.

Nachdem „einblick“ 1997 mit seinen Artikeln zunächst in reiner Textfassung erste Schritte auf dem Internet-Parkett wagte, sind seit Ende 2001 sämtliche Ausgaben in bebildeter Fassung im Netz abrufbar.

Inspiration ohne Grenzen

Der Online-Fundus steht jedem kostenlos zur Verfügung. Nicht selten inspirieren die Themen Journalisten zu Berichten – oder Schüler und Studenten bedienen sich der Artikel als Informationsquelle. Dabei kann keineswegs von „Ideenklau“ die Rede sein. Vielmehr bestätigt dies, was einst George Bernard Shaw erkannte: „Wenn Du und ich je einen Apfel haben, und wir diese Äpfel austauschen, haben wir beide am Ende immer noch einen Apfel. Wenn aber Du und ich je eine Idee haben, und wir diese Ideen austauschen, wird am Ende jeder zwei Ideen haben.“

Im Jahr 2003 übergab Hilke Stamatidis-Smidt den Teenager „einblick“ in die Obhut von Dr. Julia Rautenstrauch. Bei ihr lernte das Magazin schnell, wie man die strengen Regeln des „Corporate Designs“ einhält und sich gleichzeitig die eigene Freiheit und das unkonventionelle Erscheinungsbild bewahrt.

Das Interesse an „einblick“ nahm im Laufe der vergangenen 20 Jahre stetig zu: In dieser Zeit sind 66 Ausgaben mit insgesamt mehr als 2500 Seiten erschienen, die Auflage liegt mittlerweile bei 9500 Exemplaren. Vielleicht manchmal kokett, aber niemals frech, hat sich „einblick“ zu einer echten Dame entwickelt.

Und wer die Zeitschrift mit dem ungewöhnlichen „Look“ bisher nicht zu Gesicht bekommen hat, kann gern ein „Date“ mit der Lady vereinbaren: Dann kommt „einblick“ einmal im Quartal ins Haus.

Dagmar Anders

HERKUNFT UNBEKANNT



BEI MANCHEN KREBS-
PATIENTEN LASSEN
SICH ZWAR METASTA-
SEN ENTDECKEN, VOM
PRIMÄRTUMOR FEHLT
JEDOCH JEDE SPUR.
IN DIESEM FALL IST
INTERDISZIPLINÄRE
ZUSAMMENARBEIT GE-
FORDERT. DENN NUR
MIT FACHÜBERGREI-
FENDEM ENGAGEMENT
KÖNNEN ÄRZTE DIE
BETROFFENEN BEST-
MÖGLICH BEHANDELN.

KASPAR HAUSER

Kaspar Hauser: ein prominentes Beispiel für jemanden, dessen Herkunft nach wie vor ein Mysterium ist.

Wenn am Sonntagabend der „Tatort“ durch die deutschen Wohnzimmer flimmert, werden wir Zeugen echter Teamarbeit. Der Kommissar arbeitet Hand in Hand mit Spurensicherung und Gerichtsmedizinern, und manchmal hat sogar die Sekretärin eine zündende Idee. Ausgestattet mit dem Wissen unterschiedlicher Fachrichtungen verfolgen die Ermittler jede nur erdenkliche Spur – bis der Täter schließlich eingekreist und das Verbrechen aufgeklärt ist.

Ähnlich wie die Protagonisten der beliebten Sonntagskrimiserie müssen auch Onkologen mitunter bei ihrer Arbeit vorgehen – zum Beispiel dann, wenn sie es mit einem Patienten mit CUP-Syndrom zu tun haben. Die Abkürzung CUP steht für „Cancer of unknown primary“, zu Deutsch „Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor“. Das bedeutet: Bei einem Krebspatienten sehen Ärzte Metastasen, nicht aber den eigentlichen Tumor, von dem die Erkrankung ausgeht. Besonders häufig ist das bei Krebserkrankungen der Lunge und der Bauchspeicheldrüse der Fall. Aber auch Tumoren der Leber und der Gallenwege, des Darms, der Niere und des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs oder der „schwarze Hautkrebs“, das Melanom, kommen in Frage. Grund für das Versteckspiel kann ein außerordentlich kleiner Primärtumor sein oder einer, der sich bereits aufgelöst hat und daher tatsächlich nicht mehr vorhanden ist.

Was seltsam klingt, ist keine Seltenheit: Tatsächlich bleibt bei fünf bis zehn Prozent aller Krebspatienten die Suche nach dem ursächlichen Krankheitsherd erfolglos. In Deutschland rechnet man mit rund 5000 bis 7500 Neuerkrankungen pro Jahr. Und allein im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg wurden im letzten Jahr rund 50 Betroffene behandelt.

Fahndung auf allen Ebenen

Kommt ein Patient mit CUP-Syndrom ins Krankenhaus, so läuft zunächst die Fahndung nach dem Primärtumor auf Hochtouren – in der Hoffnung, den Krankheitsherd doch noch dingfest zu machen. Das wäre die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Schließlich hat jeder Tumor seine Eigenheiten, und nicht jeder spricht auf

eine Behandlung in gleicher Weise an. Einen wichtigen Anteil haben dabei bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT) und die Positronen-Emissionstomografie (PET). Sie helfen den Ärzten, sich ein besseres Bild davon zu machen, wo und wie viele Metastasen sich im Körper ausgebreitet haben. MRT, CT und PET erlauben eine gute Unterscheidung zwischen gesundem und krankem Gewebe. „Um zwischen den entarteten Gewebestrukturen tatsächlich den Primärtumor auszumachen, brauchen wir in der Regel Hilfestellung von den Kollegen aus der Pathologie“, sagt Professor Stefan Delorme aus der Abteilung Radiologie im Deutschen Krebsforschungszentrum und macht damit die Grenzen der Strahlendiagnostik deutlich. Denn während die Bildgebung einen guten Überblick bietet, widmen sich Pathologen dem Detail. Sie untersuchen Gewebeproben aus den Metastasen, um mithilfe spezieller Färbetechniken und Antikörper die Krebserkrankung einer bestimmten Gruppe zuzuordnen zu können und – wenn möglich – Hinweise auf den Ursprung zu finden. Denn auch wenn sich Absiedelungen und Primärtumor in ihren biologischen Eigenschaften oft erheblich voneinander unterscheiden, tragen sie doch meist Moleküle auf ihrer Oberfläche, die für das Ursprungsgewebe typisch sind. Das wiederum hilft, die Körperregion einzugrenzen, in der der Primärtumor höchstwahrscheinlich sitzt.

Genaueres Hinsehen reicht nicht

Dennoch: Allen Bemühungen zum Trotz bleibt der Ursprung der Erkrankung meist unauffindbar. Bei den rund 50 CUP-Patienten, die im letzten Jahr im Heidelberger NCT behandelt wurden, fanden die Ärzte gerade mal in zwei Fällen die Primärtumoren. Auch ist in den letzten Jahren die Zahl der ungelösten Fälle von CUP-Syndromen konstant geblieben – trotz erheblich verbesserter Diagnoseverfahren. Es ist ganz offensichtlich keine Frage des „genauereren Hinsehens“, ob sich bei den Betroffenen der Primärtumor identifizieren lässt oder nicht. „Für uns bedeutet das, dass wir das CUP-Syndrom als eigene Krankheitsgruppe einstufen – auch wenn sich diese Sichtweise noch

längst nicht überall durchgesetzt hat“, erklärt Professor Alwin Krämer, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Molekulare Hämatologie/Onkologie im Deutschen Krebsforschungszentrum. „Wird der Tumor nicht gefunden, hilft es den Patienten nicht, wenn wir mit immer neuen Methoden suchen.“ Vielmehr gelte es, geeignete Therapien für das CUP-Syndrom zu entwickeln und diese besondere Krebsform gründlich zu erforschen.

Sprechstunde für CUP-Patienten

Vor diesem Hintergrund wurde unter Krämers Leitung im NCT eine spezielle Sprechstunde für CUP-Patienten eingerichtet. Hier werden die Betroffenen von einem erfahrenen und interdisziplinär arbeitenden Ärzteteam betreut. „Wichtig ist, dass wir nicht nur behandeln und unsere Erfahrungen in Sachen CUP-Syndrom austauschen, sondern diesen Austausch als Ansatzpunkt für neue Forschungsprojekte nutzen“, erläutert der Arzt die Rolle einer solchen Sprechstunde. So existiert beispielsweise eine Kooperation zwischen der klinischen Einrichtung und der Abteilung Molekulare Genetik im Deutschen Krebsforschungszentrum unter Leitung von Professor Peter Lichter. Ziel dieser Zusammenarbeit ist es, das CUP-Syndrom auf molekularbiologischer Ebene abzuklopfen. So wie Kriminalbeamte Täterprofile erstellen, nutzen Biomediziner die Chiptechnologie, um molekulare Profile unterschiedlicher Tumoren aufzustellen. Die daraus abgeleiteten Expressionsmuster zeigen, welche Gene in den Metastasen aktiv sind und ob sie sich dadurch von gesundem Gewebe unterscheiden. Dieses Wissen kann bei der Diagnostik helfen. Schließlich ist bekannt, dass in bestimmten Tumoren große Mengen bestimmter Eiweißmoleküle gebildet werden, wenn dort spezielle Gene besonders aktiv sind, während andere abgeschaltet werden. Finden sich in den Metastasen ähnliche Muster, so kann das ein Hinweis auf den Ursprung des Tumors sein.

Die Patienten selbst profitieren sicherlich am meisten davon, dass sie an klinischen Studien teilnehmen können und damit möglicherweise eine bessere Therapie erhalten. „Dass wir solche Untersuchungen durchführen, war für mich eine wichtige Voraussetzung, um die Sprechstun-

de überhaupt einzurichten – denn nur so bekommt sie wirklich einen Sinn“, sagt Krämer.

Ein Fall für drei

Derzeit bereitet der Forscher eine neue klinische Studie vor. Zur Verstärkung des Teams sind mit dabei: Professor Dirk Jäger und Dr. Beatrice Brücher-Encke vom NCT, Dr. Kai Neben von der Universitätsklinik Heidelberg und die Studienleitgruppe CUP-Syndrom der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft. Untersucht werden sollen Patienten, deren CUP-Syndrom sich entweder dem sogenannten Adenokarzinom zuordnen lässt, einem Tumor, der aus Drüsengewebe hervorgegangen ist, oder die an einem undifferenzierten Karzinom leiden. Bei diesen beiden Patientengruppen wurden bislang die besten Erfolge erzielt, wenn bei der Behandlung zwei verschiedene Chemotherapeutika – ein platin- und ein taxanhaltiges Präparat – kombiniert wurden.

Die Heidelberger wollen nun gemeinsam mit Ärzten und Wissenschaftlern aus acht weiteren Kliniken herausfinden, ob sich der Erfolg der Therapie noch steigern lässt, wenn zusätzlich zu den beiden Krebsmedikamenten noch Cetuximab verabreicht wird. Dabei handelt es sich um einen Antikörper, der gegen den Rezeptor eines bestimmten Wachstumsfaktors auf der Oberfläche vieler Tumorzellen gerichtet ist und das Wuchern dieser Tumoren unterbinden kann oder den Tumor sogar schrumpfen lässt. „Cetuximab zeigt eine gute Wirkung bei verschiedenen soliden Tumoren“, erklärt Krämer.

Solange die Herkunft der Tumoren bei Patienten mit CUP-Syndrom nicht aufgeklärt ist, könnte das therapeutische Dreiergespann helfen, den Tumoren einschließlich ihrer Komplizen wirksamer Widerstand zu leisten als die beiden Chemotherapeutika allein.

Stefanie Reinberger



Der Physiker und Erfinder Auguste Antoine Piccard umringt von interessierten Zuschauern: Er startete am 27. Mai 1931 von Augsburg aus mit seinem selbst konstruierten Höhenballon und erreichte in einer Höhe von mehr als 15 000 Metern erstmals die Stratosphäre.

Weißkittel und Knochenjäger

Ich könnte es so versuchen: Einerseits bestimmen die Wissenschaften mehr und mehr das Leben aller Menschen; andererseits haben sie entscheidend an Würde und Deutungshoheit verloren. Oder ich sage: Warum eigentlich dieser Boom der Fernsehserien über Gerichtsmediziner? – Und Sie fragen jetzt: Was, bitteschön, hat das eine mit dem anderen zu tun? Ich werde versuchen, das zu beantworten...



Piccard mit seinem Assistenten Paul Kipfer (links) in der Druckkugel des Höhenballons.

Bleiben wir ein bisschen beim Fernsehen als dem Abenteuerspielplatz des Alltagsbewusstseins. Die heute zumindest Mittelalten erinnern sich sicher noch an die früheren Auftritte der Wissenschaftler auf der

Mattscheibe. Bis in die siebziger Jahre kam das Erscheinen eines Mannes mit weißem Kittel einer Epiphanie gleich. Die Äußerungen der sogenannten Experten waren keineswegs einzelne „Stimmen“, wie man heute sagt; sie waren vielmehr Verlautbarungen einer Instanz, egal ob es um Zahnpasten oder Weltraumfahrt ging. Man zog „die“ Wissenschaft damals nicht in Zweifel. Redewendungen wie „neuere Forschungen zeigen“ oder „wissenschaftlich geprüft“ signalisierten noch einwandfrei, dass es nicht um Meinungen oder Standpunkte, sondern um Tatsachen und Gesetze ging.

Ich selbst bin in diese Epoche der Wissenschaftsgläubigkeit hineingeboren und glaube, heute gut zu verstehen, worin sie ihren Auslöser hatte. Es waren die zurückliegenden Jahre der Vorherrschaft politischer Ideologien im Alltag, die insbesondere in Europa zur Katastrophe der Weltkriege geführt

hatten. Die Unterwerfung unter die Thesen der Wissenschaft war nach 1945 so etwas wie eine Abwehrmaßnahme gegen die Ansprüche einer Politik, deren Menschen- und Gesellschaftsvorstellungen jahrzehntelang zu nichts als innerem wie äußerem Unfrieden geführt hatten. Von der „Wissenschaft“ versprach sich die Nachkriegsgesellschaft objektive Entwürfe zum richtigen Leben, die überall auf der Welt geteilt werden und damit einen universellen Frieden sichern könnten.

Immer und ewig

Ich erinnere mich noch gut an das längst abgeschaffte Vorprogramm zu den Spielfilmen im Kino. Es waren oft „Kulturfilme“ – ihre Dramaturgie war immer gleich: Es gab ein Problem, dann kam die Wissenschaft. Sie fand eine technische Lösung und das Problem war beseitigt, selbstverständlich für immer und ewig. Diese kleinen Filmchen spiegelten den Zeitgeist: An die Stelle der sozialen Utopien trat die Praxis des wissenschaftlich-technischen Fortschritts. Bezeichnenderweise wurde in der Bundesrepublik Deutschland ein Politiker alter Schule, Konrad Adenauer, von dem Wirtschaftswissenschaftler Ludwig Erhard abgelöst, der eine Zeitlang tatsächlich die Überzeugung verbreiten konnte, dass eine ökonomische Fachmannschaft die beste Qualifikation zur Lenkung eines Staates sei.

Doch nun zur Gegenwart und dem eingangs erwähnten Dilemma. Verglichen mit dem Grad, in dem etwa Mitte der sechziger Jahre Wissenschaft und Technik den Lebensalltag des europäischen Menschen prägten, bewegen wir uns heute in einer Hightechwelt. Küchen sind bestückt wie Labors, von Arztpraxen und Krankenhäusern ganz zu schweigen, Autos sind ausgerüstet wie Flugzeuge, jeder von uns sitzt zu Hause vor einem Computer, von dessen Rechenleistung die Männer im NASA-Kontrollzentrum selbst bei der Steuerung der Mondlandungen nicht zu träumen gewagt hätten.



Ihr Zahnarzt kennt ein neues Verfahren die Zähne zu reinigen

Es sind wichtige Entscheidungen in der Zahnpflege gemacht und neue Methoden *Jetzt gibt es ein neues Verfahren. Versuchen Sie es.*

Die neue Generalskepsis

Der Glaube an die Wissenschaft und ihre Leistungen ist heute jedoch viel schwächer als vor dreißig Jahren. In weiten Teilen der Bevölkerung ist er sogar in eine Generalskepsis umgeschlagen. Das Gedankengut der ökologischen Bewegung und damit die Sorge vor einer Beschädigung der Lebenswelt rangieren heute höher als die Hoffnung, Wissenschaft und Technik könnten die Probleme der Menschheit lösen.

Außerdem hat sich das Bewusstsein für die Zusammenhänge zwischen der „reinen“ Forschung und der Verwertung ihrer Ergebnisse geschärft. Immer schneller wird heute gefragt, wer was mit welchem Geld und in wessen Auftrag erforscht. Und tatsächlich ist es Gang und Gäbe, dass auf jedes Gutachten ein Gegengutachten folgt und jede Studie (im Auftrag von Interessensverbänden) von der nächsten widerlegt wird. Für viele Menschen existiert daher die „reine“ Wissenschaft gar nicht mehr; alles Wissenschaftliche wird vielmehr als Mittel begriffen, dessen ökonomischer Zweck vielfach schon vorab feststeht. Ein prominentes Beispiel dafür ist die Pharmaforschung.

Dabei gerät das zeitgenössische Bewusstsein allerdings rasch in äußerst schizophrene Haltungen. Wenn zum Beispiel in einem Land der Dritten Welt ein großer Staudamm zur Energiegewinnung gebaut wird, dominieren hierzulande umgehend die Befürchtungen, damit könnten aus Gründen der Profitmaximierung Natur und menschliche Lebensräume vernichtet werden. Unausgesprochen bleibt dabei die Tatsache, dass ohne modernen Energieanschluss kein Mensch auf dieser Welt



aus Hunger und Armut geführt werden kann. Bei einem nur wenige Stunden dauernden Stromausfall in ihrem eigenen Zuhause rufen allerdings die Kritiker der Staudämme sofort und mit deutlich aggressivem Unterton nach einer Entschädigung durch den Stromlieferanten.

Ähnlich zwiespältig ist die weit verbreitete Haltung gegenüber der Medizin. Der zeitgenössische Patient bringt es fertig, sein Leben durch Maßnahmen oder Medikamente retten zu lassen, die es noch vor ein paar Jahren gar nicht gab, um gleich danach die moderne Medizin und das Gesundheitssystem im Großen und Ganzen als schädlich und verfehlt zu kritisieren. Jeder ärztliche Fehler, jedes Medikament mit ungenügend getesteten Nebenwirkungen schlägt heute in der öffentlichen Wahrnehmung selbst die größten Fortschritte bei Behandlungsmethoden oder Operationstechniken.

Wissenschaftler als Detektive verkleidet

Und genau hier kommen die Serien ins Spiel. Vielleicht finden Sie es zu gewagt – aber ich behaupte: Die Fernsehsendungen rund um Gerichtsmedizinerinnen und Gerichtsmediziner sind eine Reaktion des Zeitgeistes auf die herrschende Schizophrenie bei der Einschätzung von Wissenschaft. Ich erkläre das so: Die Leute von „CSI“, Dr. Jordan aus „Crossing Jordan“, Dr. Brennan aus „Bones“ und ihre deutschen Adepten wie Dr. Koch aus „Post Mortem“ – sie arbeiten allesamt an dem Zeitgeist-Projekt, den Durchschnittsmenschen wieder von den Leistungen der Wissenschaft zu überzeugen. Diese Absicht schlüpft dabei in ein vertrautes Kostüm, indem sich die Wissenschaftler als Detektive verkleiden und ihre Tätigkeiten ins Handlungsmuster des Krimis einbringen. Natürlich spiegelt



In Fernsehserien wie „Post Mortem“ wird die Welt wieder lückenlos aufgeklärt.

sich in diesen Serien auch die Veränderung der täglichen Polizeiarbeit durch neue Methoden wie etwa den DNS-Abgleich wider – tatsächlich aber gehen die TV-Serien meilenweit über die Alltagspraxis hinaus, wenn mit ungeheurem technischen Aufwand Vorgänge rekonstruiert werden, die nach bisherigem menschlichen Ermessen keinerlei Spuren hinterlassen haben können.

Die Welt lückenlos und richtig aufgeklärt

„CSI“, Crime Scene Investigation oder auf gut Deutsch die Spurensicherung, meldet in den TV-Serien wieder einen Anspruch an, den man der Wissenschaft im Alltag jederzeit abzusprechen geneigt ist – nämlich den, die Welt lückenlos und richtig zu erklären. Am Ende jeder Folge steht ein Geständnis, das die Rekonstruktion des kriminellen Tathergangs bestätigt. Konfrontiert mit der unerwarteten Aufdeckung des vermeintlich spurenlosen Geschehens, geben die Beschuldigten alles zu.

Und was tun sie damit? Einerseits bringen sie sich ins Gefängnis. Aber viel wichtiger ist, dass sie damit die wissenschaftliche Arbeit bestätigen. Darüber hinaus gestehen sie ein, wie kümmerlich ihre eigene Vorstellung von den wissenschaftlichen Möglichkeiten ist. Sie haben als Täter vor der wissenschaftlichen Gegenwart versagt. Früher einmal war man als Einbrecher oder Mörder „up to date“, wenn man Handschuhe trug, um keine Fingerabdrücke zu hinterlassen. Jetzt müsste man ganz anders agieren, um unerkannt zu bleiben. Wer es nicht tut und sich trotzdem sicher wähnt, zeigt sein Zurückgebliebensein. Am Ende von „CSI“ und verwandten Serien stehen die Täter so belämmert vor den Ermittlern wie – ja, wie wir Wissenschaftszweifler eigentlich vor dem aktuellen Zustand der Wissenschaft stehen müssten!

Nicht zu vergessen: All diese Serien sind nicht von Ministerien oder Universitäten lanciert, um die Wissenschaften im Alltag wieder zu inthronisieren. Sie sind vielmehr Zeitgeistphänomene, die aus dem unterschweligen Zwang heraus entstanden sind, den sicher begründeten, aber in seiner aktuellen Verfassung wohlfeilen Wissenschaftszweifel zugunsten einer angemesseneren Haltung zu überwinden. Und glaubt man der Klimaforschung, dann bleibt uns dafür gar nicht mehr so viel Zeit.

Burkhard Spinnen

Der Autor ist Schriftsteller und schreibt neben wissenschaftlichen, essayistischen und literarischen Texten Rezensionen und Glossen.



Akkurat gemessen: Mit dem Meterstab lässt sich die Länge genau bestimmen.

Verjüngungskur für Krebsstatistik

Krebspatienten leben länger, als ältere Analysemethoden bisher glauben machten. Forscher im Deutschen Krebsforschungszentrum haben die bisherige Methode zur Berechnung der Überlebensrate nach Krebs „verjüngt“.

Wer erfährt, dass er an Krebs leidet, will wissen, wie lange er noch zu leben hat. Der Arzt ist natürlich kein Wahrsager. Er kann nur eine statistische Aussage darüber machen, wie viele Patienten vergleichbaren Alters und mit vergleichbarer Diagnose in der Vergangenheit an diesem Krebs gestorben sind. Statistik aber ist relativ. Je nachdem, wie weit die Diagnosen zurückliegen, auf denen Statistiker ihre Analysen aufbauen, kommen sie zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Professor Hermann Brenner, Leiter der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), hat die Methode zur Abschätzung der Überlebensrate nach Krebs „verjüngt“. „Mit dem traditionellen Verfahren, der Kohortenanalyse, hinkt man den Fortschritten in der Onkologie um mindestens fünf bis zehn Jahre hinterher“, sagt Brenner. Bei vielen Krebsarten

gibt es aber Erfolge, vor allem durch Maßnahmen zur Früherkennung und bessere Therapien. „Mit unseren neuen Analyseverfahren können wir zeigen, dass die Überlebenschancen von Krebskranken zu Beginn des 21. Jahrhunderts deutlich höher sind, als bisher verfügbare Statistiken vermuten ließen“, so der Forscher.

Üblich war bisher folgendes Vorgehen: Aus einer Gruppe von Patienten, deren Krebsdiagnose mindestens fünf bis zehn Jahre zurücklag, errechneten die Statistiker, wie viele aus dieser Gruppe fünf bis zehn Jahre später noch lebten. Weil die Krebsregister oft mehrere Jahre benötigen, bis sie hinreichend vollständige Daten zur Verfügung stellen können, stammten die Überlebensraten häufig von Patienten, die vor acht oder mehr Jahren und im Fall von Zehnjahres-Überlebensraten sogar vor dreizehn oder mehr Jahren behandelt worden waren. Die aktuellen Kranken bekamen also die Prognose von gestern.

Aktuelle Daten sind das A und O

Bei der von Brenner entwickelten neuen Methode, der sogenannten „Periodenanalyse“, werden die Überlebensraten ausschließlich aus aktuellen Daten errechnet. Wollen Mediziner also wissen, wie viele Frauen damit rechnen können, nach der Diagnose Eierstockkrebs noch mindestens fünf Jahre zu leben, so erlaubt die Periodenanalyse eine Aussage noch vor dem Ablauf dieser Zeitspanne. Die Methode geht dabei in möglichst kleinen Schritten zurück in die Vergangenheit und liefert auf diese Weise immer aktuelle Zahlen. „Die Aussagekraft dieser Periodenanalyse ist von mehre-

ren Krebsregistern im In- und Ausland eindeutig bestätigt worden, und das Verfahren beginnt sich weltweit zu etablieren“, sagt Brenner.

Die Auswertung von Daten des Saarländischen Krebsregisters gibt Grund zur Hoffnung. Bisherige Statistiken besagten, dass durchschnittlich nicht einmal die Hälfte aller Krebspatienten einen Zeitraum von fünf Jahren nach der Diagnose überleben. Die Analyse von Brenners Team deckte allerdings auf, dass dem keineswegs so ist. Die Anzahl der Überlebenden war bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts um etwa 10 Prozentpunkte höher. Der Blick in die Zukunft verspricht ein weiteres Plus: Bei Krebsdiagnosen in den Jahren 2004 bis 2008 dürfte es im Vergleich mit einer Diagnose fünf Jahre zuvor nochmals ein Anstieg von vier Prozentpunkten in der Fünfjahres-Überlebensrate geben, sagt Brenner.

Zeitspannen

Dabei gibt es große Unterschiede zwischen den einzelnen Krebsarten. An Brustkrebs, dem häufigsten Tumor bei Frauen, starben zirka 27 Prozent der Patientinnen im Verlauf von fünf Jahren, wenn der Krebs in den achtziger Jahren entdeckt wurde. Bei einer Diagnose zehn Jahre

später waren es nur noch zwanzig Prozent.

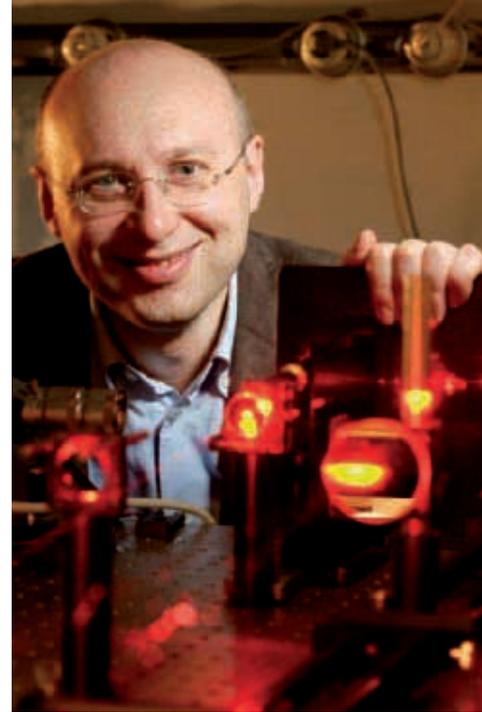
Knapp die Hälfte der Patienten, die vor 15 Jahren mit der Diagnose Dickdarmkrebs konfrontiert wurde, überlebte die Krankheit fünf Jahre. „Wurde oder wird der Krebs in den Jahren 2004 bis 2008 erkannt, dürften es etwa zwölf Prozentpunkte mehr, also 62 Prozent sein“, schätzt Brenner.

Im vergangenen Jahr wurde Brenner für seine Arbeit über die Wirksamkeit der Früherkennung bei Darmkrebs mit dem Felix-Burda-Award in der Kategorie „Medical Prevention“ ausgezeichnet. Er zeigte darüber hinaus, dass Hodenkarzinome in Deutschland mittlerweile zu fast hundert Prozent heilbar sind. Dennoch gibt es auch Tumoren, bei denen sich die Überlebensraten in den vergangenen 15 Jahren kaum verbessert haben: Gebärmutterhalskrebs gehört dazu. Auch am Lungenkarzinom sterben innerhalb von fünf Jahren noch 82 Prozent der Patienten.

Für die Zukunft wünscht sich Hermann Brenner verbesserte Rahmenbedingungen für die epidemiologische Forschung in Deutschland. „Insbesondere sollten die Krebsregister, die zwischenzeitlich in allen Bundesländern aufgebaut wurden, durch eine forschungsfreundliche Gesetzgebung so unterstützt und geführt werden, dass ihre Daten für die Krebsforschung besser genutzt werden können. Dazu gehören zum Beispiel unkomplizierte Meldewege, Registerstrukturen mit möglichst geringem bürokratischem Aufwand und einfache Möglichkeiten, die Registerdaten mit Tumorgewebekbanken und Datenbanken zu verknüpfen. Dass das unter Wahrung des Datenschutzes von großem Nutzen für die Krebsforschung und Krebsbekämpfung ist, zeigen die Erfahrungen der skandinavischen Länder“, sagt Brenner. Denn die beste Statistik ist nur so gut wie ihre Ausgangsdaten.

Nicola Siegmund-Schultze

*Die altmodische Variante:
das Messen mit der Elle.*



Lässt sich von den Gesetzen der Physik nicht beirren: Professor Stefan Hell.

Lichtkünstler

Licht ins Dunkel der Zelle bringt eine neue trickreiche und weltweit einzigartige Technik der Mikroskopie. Im Deutschen Krebsforschungszentrum blicken Wissenschaftler damit auf einzelne Moleküle in der lebenden Zelle.

„Schauen Sie mal“, sagt Professor Stefan Hell. Er zeigt auf unscharfe orangefarbene und rot leuchtende Flecken auf dem Computerbildschirm. Diese Aufnahme wurde mit einem Fluoreszenzmikroskop gemacht. „Das war einmal“, fährt Hell fort und tippt auf eine Taste. Wenige Sekunden später erscheint das gleiche Bild auf dem Bildschirm, jetzt lösen sich die groben Flecken in scharfe Einzelheiten auf. Das ist eine Aufnahme mit dem neuen STED-Mikroskop, das eine Auflösung von bis zu 20 Nanometern erreicht. STED steht für „Stimulated Emission Depletion“ und ermöglicht es, dass zwei Punkte, die nur einen Abstand von 20 Milliardstel Meter auseinander liegen, noch als zwei separate Objekte wahrgenommen werden können. Das ist revolutionär, denn bisher galt in der Lichtmikroskopie das Abbesche Gesetz mit einer Auflösungsgrenze von 200 Nanometern. Dass es möglich ist, diese Grenze noch weiter

zu unterschreiten, bewies Hell bereits Anfang der neunziger Jahre.

Der Göttinger Physiker und Direktor des Max-Planck-Instituts für Biophysikalische Chemie leitet die Arbeitsgruppe Hochauflösende Optische Mikroskopie im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Gemeinsam mit seinem Team verfeinert er die von ihm entwickelten Techniken der Lichtmikroskopie, die in immer kleinere Dimensionen vorstoßen. Die neue STED-Methode erreicht Schärfen, die bisher dem Elektronenmikroskop vorbehalten waren. Vor allem aber kann man mit STED im Gegensatz zur Elektronenmikroskopie lebende Zellen in ihrer natürlichen Umgebung untersuchen. Für diese Arbeit wurde Stefan Hell im November des vergangenen Jahres von Bundespräsident Horst Köhler mit dem Deutschen Zukunftspreis für Technik und Innovation in Höhe von 250 000 Euro ausgezeichnet.

Revolution in der Lichtmikroskopie

Während seiner Doktorarbeit entwickelte Hell das Konzept für das „4Pi-konfokale Mikroskop“. Bei dieser Technik werden Laserstrahlen gleichzeitig von zwei gegenüberliegenden Mikroskopobjektiven auf das zu untersuchende Objekt gebündelt, sodass Auflösungen von weniger als 100 Nanometer erzielt werden können.

Das 4Pi-Mikroskop setzt Hell neben STED in seinem Labor im Krebsforschungszentrum ein. Er leistet hier gemeinsam mit seinem Laborleiter Dr. Johann Engelhardt und vier weiteren Mitarbeitern nach wie vor Pionierarbeit. Das Team hat die – wie Hell sagt – noch nicht ausgereizte 4Pi-Technik inzwischen bis zur Perfektion optimiert. „Bisher traten bei den mikroskopischen Aufnahmen außerhalb des Fokus noch Bildstörungen auf, sogenannte Artefakte“, sagt Engelhardt. „Die haben wir jetzt aber beseitigt.“ Besonders stolz sind die beiden Forscher darauf, dass sie das Problem durch rein physikalische Kniffe beseitigen konnten – und nicht durch ein Computerprogramm, das Störungen einfach „wegrechnet“. Diese Vorgehensweise ist weltweit einzigartig.

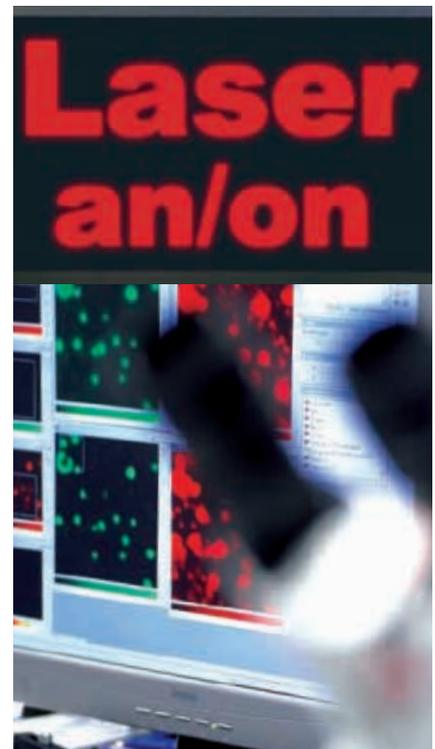
Hell spielt mit den Gesetzen der Physik und bricht mit seinen Lichtmikroskopen fast alle Regeln dessen, was bisher für technisch machbar galt. Das DKFZ bietet dem Physiker die idealen Voraussetzungen, die Mikroskopie nicht nur als rein akademisches

Instrument weiterzuentwickeln, sondern hier die Erkenntnisse der Grundlagenforschung für die Lösung von Fragen der Lebenswissenschaften anzuwenden. „Wir sind so nah dran, dass wir die Inspirationen und Bedürfnisse der Wissenschaftler direkt in unsere Arbeit einfließen lassen können“, sagt Hell.

Mitte der neunziger Jahre sagte der Physiker einmal, dass in der Lichtmikroskopie eine kleine Revolution im Gange sei. Das bekräftigt er auch heute mit einem Zusatz: „Das Gebiet wird in den nächsten zwei Jahren dramatisch wachsen und steht vor einer Entwicklung hin zur Nanoskala.“ War die Forschergemeinschaft damals schon über die Entwicklung der 4Pi-Methode höchst überrascht, so kann sie heute nur noch staunen. Denn Hell hat mit der STED-Technik eine weitere Methode ausgearbeitet, die noch genauere Einblicke in die Prozesse lebender Zellen geben kann.

Die Grundidee muss stimmen

Alles scheint möglich für den Physiker? „Nein“, sagt Hell. „Meine Mikroskopie-Techniken funktionieren nur, weil ein starkes physikalisches Konzept dahinter steckt. Die Grundidee muss einfach stimmen.“ Profunde Ausarbeitung der Theorie, harte experimentelle Arbeit, das Erkennen und das konsequente Beseitigen von Problemen charakterisieren die berufliche Arbeit des Physikers. Gemeinsam



mit starken Teams, die an seine Ideen glauben, ist er erfolgreich. „Viele Physiker haben schon über Möglichkeiten einer höheren Auflösung nachgedacht, nur eben in die falsche Richtung“, sinniert Hell. „Ich war der Erste, der die Probleme erkannt und einfach etwas Neues ausprobiert hat.“

Doch zunächst einen kleinen Schritt zurück, um das alles besser zu verstehen. Forscher schienen die Möglichkeiten der Lichtmikroskopie bereits in den letzten 130 Jahren ausgeschöpft zu haben. Die Wellenlänge des Lichts stellte eine unüberwindbare Barriere dar. Verschiedene Spielarten der Mikroskopie wurden entwickelt, jedoch ohne die Auflösung deutlich zu verbessern. Eine der wichtigsten Neuerungen für die Lebenswissenschaften ist die sogenannte Fluoreszenzmikroskopie. Forscher machen sich hierbei Farbstoffmoleküle zunutze, die sie an ausgesuchte Proteine koppeln. Trifft Licht bestimmter Wellenlänge auf die Farbstoffmoleküle, beginnen sie zu leuchten und verraten damit die Position der daran gebundenen Proteine in der Zelle. Was die Auflösung betrifft, ist diese Technik allerdings eher eine unklare Angelegenheit. „Die konfokale Fluoreszenzmikroskopie hat ohne Frage große Fortschritte bei der Aufklärung von Prozessen in lebenden Zellen gebracht und ist heute die wohl wichtigste mikroskopisch abbildende Methode in der Biomedizin“, sagt Hell. „Aber erst mit der 4Pi- und dann mit der STED-Technik sind noch schärfere und präzisere Aufnahmen bis auf Molekülgröße möglich.“

Der Trick mit dem Ring

Fluoreszenzmoleküle lassen sich mit Licht nicht nur anregen, sondern auch dämpfen. Der Trick bei STED funktioniert so, dass die Probe nicht ganzflächig beleuchtet wird. Ein gebündelter blauer Strahl regt die Markermoleküle aufgrund der Lichtbeugung in einem genau umrissenen Bereich von 200 Nanometern Durchmesser zum Leuchten an. „Diesen Fleck überlagern wir mit einem ringförmigen Lichtfleck einer längeren Wellenlänge, der in der Lage ist, die gerade

angeregten Moleküle sofort wieder abzuregen, sozusagen zu dämpfen“, erklärt Hell. Die sichtbare Fluoreszenz kann dann nur noch aus dem Loch des Rings stammen, denn auf dem Ring wird sie unterbunden. Je intensiver der ringförmige Strahl ist, der die Probe anregt, desto kleiner wird der Brennfleck. Er kann so bis auf die Größe eines Moleküls reduziert werden. „Der Durchbruch der Auflösungsgrenze durch das STED-Mikroskop ist wirklich fundamental, denn damit ist Abbes Beugungsgrenze aufgehoben.“ Um ein Bild der Probe zu erhalten, wird diese mit dem Brennfleck abgerastert und das gemessene Signal am Computer dargestellt.

Auch dieses Mikroskop steht dem Heidelberger Team zur Verfügung. Einige Arbeitsgruppen im Institut haben die neuen Möglichkeiten bereits erkannt und arbeiten mit Johann Engelhardt zusammen. „Wir untersuchen zellbiologische Proben und ermöglichen den Wissenschaftlern des Hauses einen schärferen Blick auf ihre Forschungsobjekte“. Für Engelhardt wie Hell wäre es eine große Genugtuung, wenn ihre Mikroskope und verbesserten Bilder zur Lösung von Schlüsselproblemen der biomedizinischen Forschung beitragen könnten.

Zurzeit planen die Heidelberger eine Kombination aus 4Pi und STED, die exklusiv im Krebsforschungszentrum aufgebaut werden soll. Das Ziel dieses Projekts sind hochauflösende dreidimensionale Bilder von Molekülen aus lebenden Zellen.

Für Stefan Hell gibt es prinzipiell keine unüberwindbaren Hürden: „Irgendwann werden wir es auch schaffen, Moleküle auf ihrem Weg in der Zelle „live“ zu filmen. Wir kennen ja die Probleme, jetzt müssen wir sie eben lösen.“



Georg Sposny



Gebrochene Herzen

Kinder und Erwachsene sterben mitunter ganz plötzlich an dieser Krankheit, durch die das Herz seinen inneren Halt verliert. Auslöser sind verschiedene Fehler im Erbgut, die von Generation zu Generation weitergegeben werden. Ein Gentest könnte diese Menschen identifizieren, und ein künstlicher Signalgeber ihr Leben retten.

Wenn Professor Werner Franke über verletzte Herzen spricht, denkt er keineswegs an Menschen mit Liebeskummer, sondern meint die Auswirkungen eines genetischen Fehlers auf das Herz. Als der Zellbiologe eines der verantwortlichen Moleküle 1996 im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg entdeckte, ließ er sich bei der Namensgebung von dessen Funktion in der Zelle inspirieren und nannte es Plakophilin – aus den altgriechischen Wörtern für Platte und Freund. „Denn Plakophiline sind unerlässliche Bestandteile der Verankerungsplatten,

die die Zellen des Herzmuskels stützen und zusammenhalten“, so Franke. Da er bereits ein Mitglied dieser Molekülfamilie in der Haut gefunden hatte, erhielt das neu entdeckte die Nummer zwei.

Plakophilin-2 gehört zu einer Gruppe von Molekülen, die für die Innenarchitektur der einzelnen Zelle und für die Verbindung zwischen den Zellen wichtig sind. Werner Franke und seine Mitarbeiter hatten diese Proteine nicht nur in den als „Desmosomen“ bezeichneten Verbindungen zwischen Zellen der Haut und der Deckgewebe innerer Organe nachgewiesen, sondern auch in größeren Strukturen im Herzen, die die Herzmuskelzellen aneinander koppeln. Dort machen Moleküle, die typisch für Desmosomen sind, bis zu 90 Prozent der Zellkontaktfläche aus. Ähnlich wie ein Druckknopf setzt sich das Desmosom aus zwei Hälften zusammen, die je von einer Nachbarzelle beigesteuert werden. Bestimmte Proteine des Desmosoms durchziehen die Zellmembran und ragen an der Außenseite der Zelle heraus, wo sie eng mit ihrem Gegenstück, dem halben Desmosom der Nachbarzelle, verbunden sind.

Ein Herz ohne Halt

Die fatalen Konsequenzen, die ein Fehler im Gen für Plakophilin-2 im Herzen haben kann, sollten allerdings noch mehrere Jahre verborgen bleiben. Erst Katja Grossmann vom Max-

Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin deckte sie 2004 auf. Mit der Unterstützung der Heidelberger Forscher untersuchte die Doktorandin im Labor von Professor Walter Birchmeier genetisch veränderte Mäuse, denen das Gen für Plakophilin-2 fehlte.

Diese Tiere starben noch vor der Geburt – am zehnten Tag der Embryonalentwicklung im Mutterleib. Mikroskopische Untersuchungen ihrer Herzen zeigten, dass die Verankerungsplatten ohne Plakophilin-2 defekt waren und ihr Hauptbestandteil, Desmoplakin, ungeordnet zwischen den Muskelfasern lag. Dadurch fehlten den Zellen die Stabilität und die festen Verbindungen untereinander. Beim Versuch des Herzmuskels, sich zusammenzuziehen und Blut in den Körperkreislauf zu pumpen, traten massive Störungen auf, das Blut lief schlichtweg aus den Herzkammern aus. Untersuchungen einige Jahre zuvor hatten ähnliches gezeigt: Mäuse sterben noch vor der Geburt buchstäblich an gebrochenem Herzen, wenn ihnen das Gen für Plakoglobin fehlt.

Als Professor Ludwig Thierfelder von diesem Befund an Mäusen erfuhr, wurde er hellhörig. Ein genetisch verursachter Herzmuskelschaden? Die Ergebnisse erinnerten den Herzspezialisten, der ebenfalls im Max-Delbrück-Centrum arbeitet, an eine Serie von Befunden, die einige Jahre zuvor Aufsehen erregt hatten. Damals wurden mehrere Familien mit einer auffälligen Erbkrankheit untersucht, deren Träger besonders wolliges Haar hatten



und an Abschürfungen der Haut sowie Herzrhythmusstörungen litten. Nicht selten starben sie, bevor sie das 40. Lebensjahr erreicht hatten. Da diese Erkrankung häufig auf der griechischen Insel Naxos vorkommt, wurde sie nach eben dieser als „Naxos-Krankheit“ benannt. Ihre genetische Ursache wurde später im Gen für Plakoglobin ausfindig gemacht, das Mitte der 1990er Jahre ebenfalls von der Heidelberger Forschergruppe um Werner Franke als Bestandteil der Verankerungslatten nachgewiesen worden war.

Ein Herz ohne Taktgefühl

Ludwig Thierfelder vermutete, dass fehlerhaftes Plakophilin-2 eine andere bekannte Herzmuskelschwäche – in der Fachsprache „arhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie“ (ARVC) genannt – auslösen könnte. Von Menschen mit ARVC war bekannt, dass sich Binde- und Fettgewebe zwischen die Muskelzellen – vor allem der rechten Herzkammer – einlagern und so Herzrhythmusstörungen verursachen. Dadurch kann es passieren, dass das Herz aus dem Takt gerät und „flimmert“, denn die geschädigten Muskelzellen geben die elektrischen Signale nicht mehr koordiniert untereinander weiter. Wird das dadurch möglicherweise ausgelöste „Kammerflimmern“ nicht unmittelbar behandelt, führt es nach wenigen Minuten zum Tod. In diesem Moment könnte ein unter die Haut eingesetzter Defibrillator (Defi) die Rhythmusstörungen erkennen und das Herz durch einen elektrischen Schock wieder zurück in seinen natürlichen Takt bringen.

Die so gefährdeten Personen muss man aber erst einmal ausfindig machen. Ludwig Thierfelder startete gemeinsam mit seinen Mitarbeitern Brenda Gerull und Arnd Heuser eine systematische und weltweite Suche nach Patienten mit deutlich ausgeprägter ARVC. „Wir hatten bald 120 Patienten gefunden, die an einer schweren ARVC litten“, sagt Thierfelder. „Tatsächlich fanden wir bei etwa einem

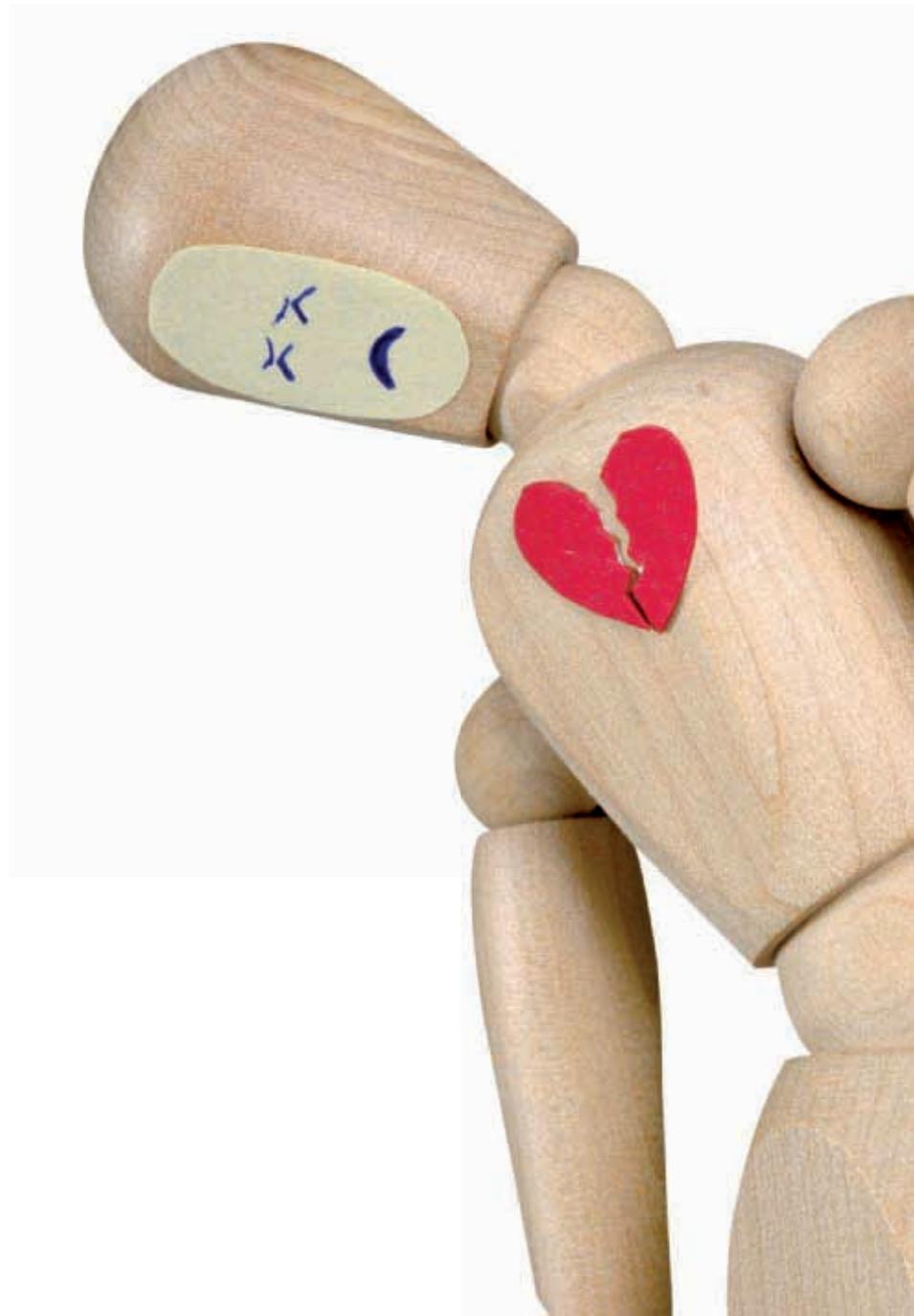
Drittel von ihnen den Fehler im Gen für Plakophilin-2.“

Die Befunde der Heidelberger und Berliner Forschergruppen, die beide der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren angehören, waren nur der Anfang: In gerade mal zwei Jahren wurden nicht nur das Ergebnis für Plakophilin-2 in vielen anderen Herzzentren bestätigt, sondern auch drei weitere genetische Defekte desmosomaler Proteine im Herzen entdeckt, die ARVC auslösen können. Fast ein Dutzend Veröffentlichungen in Fachjournalen führten

dann vor zwei Jahren in den USA zur Empfehlung, nicht nur Patienten, sondern auch deren Verwandtschaft auf mögliche Defekte dieser Gene zu testen und gegebenenfalls Schutzmaßnahmen zu treffen.

Kombination unbekannt

„Dennoch braucht wahrscheinlich nicht jeder, der einen Fehler im Plakophilin-2-Gen trägt, sofort einen Defibrillator, es sei denn er war bereits ohnmächtig und ist wiederbelebt worden“,



schränkt Thierfelder ein. Außerdem kennen die Forscher noch nicht alle Faktoren, die eine ARVC-Herzschwäche auslösen. Klar ist bisher nur, dass Defekte in diesen Genen verbreitet sind und dass anscheinend häufig noch weitere Faktoren hinzukommen müssen, um die krankhafte Veränderung des Herzens bei ARVC auszulösen. „Das bemerkten wir zum Beispiel, als wir neun Mitglieder einer Familie untersuchten, von denen sieben den Defekt im Gen für Plakophilin-2 geerbt hatten. Zwei von ihnen starben ganz plötzlich mit 17 und 18 Jahren. Von den anderen fünf, zu denen auch der Großvater gehörte, hatten dagegen vier keine besonderen Beschwerden“, sagt Thierfelder.

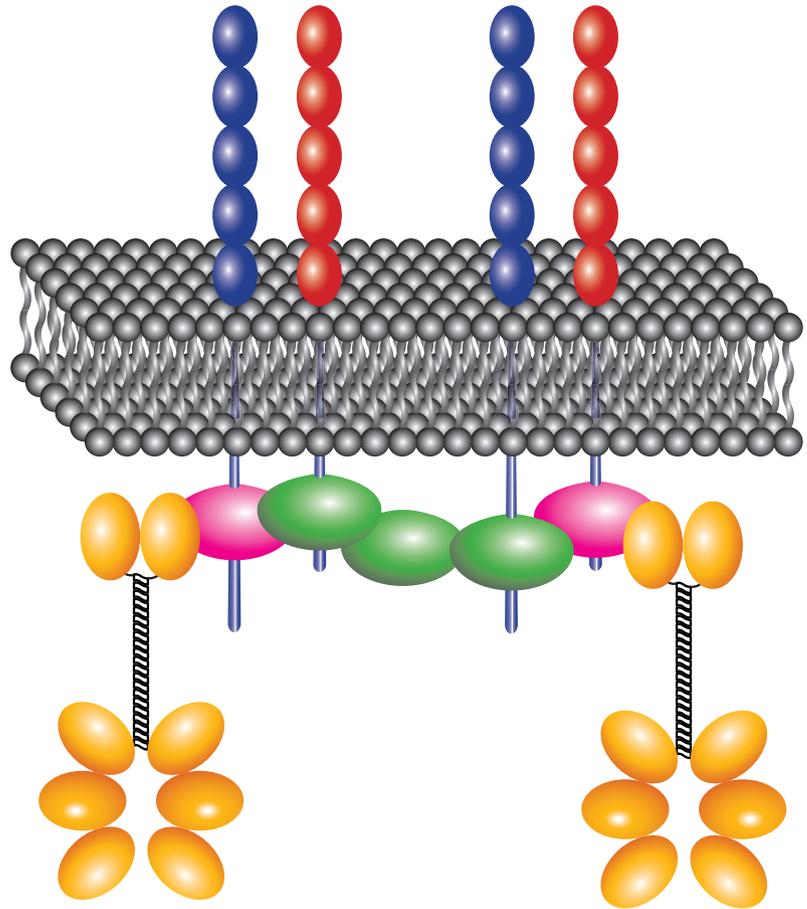
Menschen, in deren Familie plötzliche ARVC-Todesfälle aufgetreten sind, rät der Mediziner jedoch wie seine Kollegen aus den USA, mit ihrem Arzt zu sprechen, der gegebenenfalls eine genetische Untersuchung beantragen kann.

„Wir sehen uns die Familienmitglieder genau an“, sagt Thierfelder. „Wir prüfen, wer von ihnen den genetischen Defekt trägt und wie er sich auf die Lebenszeit der Träger auswirkt. Zusammen mit einer genauen Untersuchung des Herzens entscheiden wir dann, ob der Betroffene einen Defibrillator braucht oder nicht.“

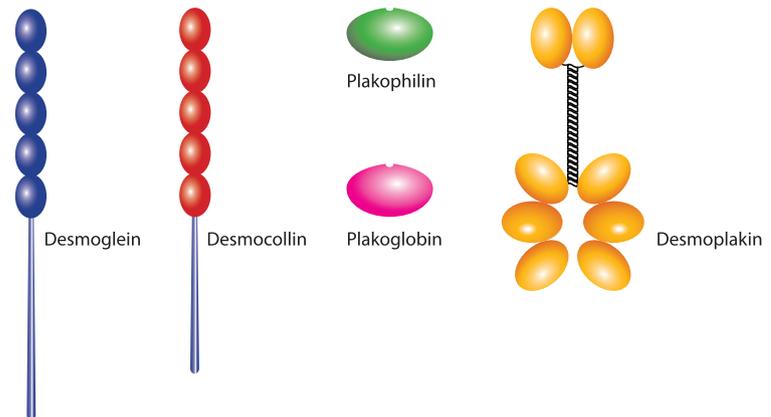
Bei einer Gruppe von 400 Einwohnern Neufundlands haben Thierfelder und Kollegen in Kanada einen weiteren genetischen Defekt auf dem dritten Chromosom aufgespürt. „Wir wissen zwar noch nicht, welches Gen durch den Defekt gestört ist, die Folge ist aber absolut deutlich“, sagt er. Etwa die Hälfte der dort untersuchten Männer mit diesem genetischen Fehler starben vor ihrem 40. Lebensjahr. „Von ihnen kriegt jetzt jeder, der den Gendefekt hat, einen Defi“, so Thierfelder.

Den Nutzen konnten die Forscher dort direkt messen, denn in vielen Fällen hatte das Gerät bereits den lebensrettenden Elektroschock ausgelöst. „Manche der Patienten feiern nun einen zweiten Geburtstag.“

Katja Reuter



Die Hälfte eines Desmosoms: Anordnung der Hauptproteine der Desmosomen und desmosom-verwandter Zellverbindungen. Fünf Abschnitte können unterschieden werden. Desmocollin und Desmoglein durchziehen die Zellmembran, wobei ihre Enden aus der Membran herausragen. Sie sind in einer Spiegelbild-Symmetrie eng mit den entsprechenden Gliedern des gegenüberliegenden Halb-Desmosoms verbunden. Plakophilin, Plakoglobin und Desmoplakin bilden die Ankerplatte an der Innenseite der Zellmembran.





Bote mit gefährlichem Gepäck

Wie erreicht ein Wirkstoff gezielt den Tumor im Körper? Forscher des Deutschen Krebsforschungszentrums schnallen die therapeutische Fracht auf den Rücken körpereigener Transportmoleküle und entwickeln außerdem künstliche Vehikel, um Wirkstoffe dorthin zu befördern, wo sie gebraucht werden.

Was nützt das beste Medikament, wenn es nicht an den Ort gelangt, an dem es wirken soll? Viele Chemotherapeutika werden sehr hoch dosiert, sodass wenigstens ein Teil des Wirkstoffs den Tumor erreicht. Allerdings werden damit oft schwere Nebenwirkungen in Kauf genommen, da auch gesunde Zellen von dem Gift angegriffen werden.

Mitarbeiter der Abteilung Molekulare Toxikologie haben sich zum Ziel gesetzt, den direkten Transport von Wirkstoffen zu den Tumorzellen zu verbessern. Die Arbeitsgruppe von Dr. Eva Frei nutzt dafür körpereigene

Transportproteine aus dem Blut, die die Chemotherapeutika quasi huckepack nehmen und sie zum Tumor bringen.

Tumorzellen sind meist „hungrig“, da sie sich oft teilen und dafür viel Energie, große Mengen Nährstoffe, brauchen. Um diesen Bedarf zu decken, nehmen sie verstärkt Albumin, ein wichtiges Transportmolekül für Fettsäuren, Vitamine oder Hormone, aus dem Blut auf. „Wir machen uns diese Tatsache zunutze und haben Methotrexat an humanes Serum-Albumin (HSA) gekoppelt. Damit steht uns ein natürliches Vehikel für ein bekanntes

Krebsmedikament zur Verfügung“, erklärt Eva Frei. Methotrexat (MTX) ist ein Gegenspieler der Folsäure und sorgt dafür, dass die Zellteilung gestoppt wird. „Bei der Synthese des Albumin-Methotrexat-Komplexes ist es wichtig, die Struktur von Albumin nicht zu sehr zu verändern, da es sonst in der Leber abgebaut wird“, sagt die Biochemikerin. Wird nur ein einziges Methotrexat-Molekül an das Albumin gehängt, erkennt es die Leber nicht als fremd. Der Vorteil dieser MTX-HSA-Kombination im Vergleich zu einfachem MTX ist, dass es sehr lange, etwa zwischen 16 und 20 Tagen, im Blut zirkulieren kann. Für den Patienten heißt das: statt einer Infusion pro Tag nur noch eine alle zwei Wochen. „Außer-

dem wird der Wirkstoffkomplex aus Albumin und Methotrexat besser von Tumorzellen aufgenommen als MTX allein. Das bedeutet eine niedrigere Dosis und weniger Nebenwirkungen für den Patienten“, berichtet Eva Frei.

Klinische Studien Ende der neunziger Jahre, von denen die erste durch das DKFZ finanziert wurde, zeigten, dass MTX-HSA nicht nur gut verträglich, sondern auch bei schweren Fällen von Nierenzellkarzinomen und Tumoren des Bauchfells wirksam ist. Da herkömmliches MTX immer in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt wird, wurde nun auch MTX-HSA zusammen mit Cisplatin bei Patienten mit Blasenkarzinom untersucht – mit ersten Erfolgen.

Gratwanderung

Derzeit arbeiten Eva Frei und ihre Mitarbeiter daran, die Aufnahme des MTX-HSA-Komplexes in die Zelle zu erleichtern und die Freisetzung von MTX zu verbessern. Außerdem suchen sie nach weiteren Wirkstoffen, die man an Albumin koppeln könnte. „Ein möglicher Kandidat ist bereits ausgemacht: Aminopterin, auch ein Folsäure-Gegenspieler, allerdings viel giftiger als Methotrexat. Daher wurde diese Substanz bisher nur in klinischen Studien bei wenigen Patienten angewendet“, sagt Frei. Sie hofft, mit der Verbindung aus Aminopterin und Albumin das „therapeutische Fenster“ weiter zu öffnen. „Das ist immer eine Gratwanderung. Der Spielraum zwischen der Konzentration, die therapeutisch wirksam ist, und derjenigen, die giftig ist, ist nicht sehr groß“, erklärt sie. „Bei herkömmlichem Aminopterin ist das therapeutische Fenster nur einen Spalt breit geöffnet, wohingegen es bei Aminopterin-HSA offen steht. Entscheidend dabei ist, dass man Aminopterin durch die Kopplung an Albumin höher dosieren kann, ohne die schädlichen Nebenwirkungen zu erhöhen.“

Moderne „BioShuttles“ weisen den Weg

Ein Kollege von Eva Frei, der Pharmazeut Dr. Klaus Braun, sucht gar nicht erst nach natürlichen Trägermolekülen, sondern baut sie kurzerhand selbst. Mit seinen Mitarbeitern entwickelt er maßgeschneiderte Vehikel, sogenannte BioShuttles, die je nach Ziel und Fracht anders zusammengesetzt sind. „Ein BioShuttle ist ein synthetisches Transportsystem, das sich auf raffinierte Weise zelleigene Mechanismen zunutze macht, um in die einzelnen Kompartimente der Zelle vorzudringen“, sagt Braun. Man kann sich



das BioShuttle als Plattform mit austauschbaren Modulen vorstellen, bestehend aus einem Transport-Modul, einem kleinen Peptid, das den Transport von komplexen Molekülen durch die Zellmembran ermöglicht, einem Adress-Modul, das eine Art Postleitzahl enthält, und der Fracht, einem Chemotherapeutikum, einem Kontrastmittel oder einem Stück DNS, das transportiert werden soll.

Die ersten BioShuttles wurden 1997 im DKFZ hergestellt. Das Besondere an ihnen: Sie können in jede Zelle eindringen, da sie nicht von einem Empfängeremolekül, einem Rezeptor, auf der Zelloberfläche abhängig sind. Finden die Shuttles nicht die richtige Adresse für ihre Fracht in der Zelle, sind sie nach spätestens sechs Stunden wieder draußen, auf dem Weg zur nächsten Zelle. Treffen sie allerdings auf den passenden Empfänger, docken sie an und geben ihre Lieferung ab.

Von ersten Tests mit Zellen in der Kulturschale bis zu klinischen Studien mit Patienten muss aber so manche

Hürde genommen werden: Die klinische Verträglichkeit muss ebenso gewährleistet sein wie die langfristige Sicherheit. „Auch ist die Herstellung eines BioShuttles aufwändig und teuer“, erklärt Braun. „Es dauert etwa drei bis vier Wochen, bis die einzelnen Module von Robotern hergestellt und aneinander gekoppelt sind.“

Grenzen aufzeigen

Diese neuen Transportsysteme können aber nicht nur die Therapie verbessern, sondern auch die Diagnostik. „Bisher lässt sich beispielsweise die Ausdehnung von Hirntumoren oder Prostatakrebs durch bildgebende Verfahren oft nur ungenügend darstellen“, sagt Braun. Präzise Bestrahlung oder komplettes chirurgisches Entfernen der Geschwulst wären jedoch möglich, wenn man den Tumor genau vom benachbarten gesunden Gewebe abgrenzen könnte. Mithilfe der BioShuttle-Technik können Tumoren präzise markiert und mittels Magnetresonanztomografie (MRT) sichtbar gemacht werden: „Wir beladen dazu das BioShuttle mit einem Kontrastmittel, dem Gadolinium-Komplex, und einer Komplementärsequenz, die an die Bo-

ten-RNS des c-myc-Gens binden kann. Das c-myc-Gen ist in Bezug auf Krebs ein ‚bunter Hund‘ und in einer Vielzahl von Tumoren weit verbreitet, nicht aber in gesunden Zellen. So erhalten wir ein intrazelluläres Kontrastmittel“, sagt Braun. Denn diese speziellen BioShuttles reichern sich in Tumorzellen an und machen in MRT-Aufnahmen stoffwechselaktive Bereiche von Tumoren und Metastasen sichtbar.

Albumin eignet sich auch in diesem Zusammenhang und dient als Marker für die intraoperative Diagnostik. „Wir haben den Farbstoff Aminofluoreszein an Albumin gekoppelt und so einen fluoreszierenden Marker erhalten, mit dem sich unter dem Operationsmikroskop der Tumor deutlich vom gesunden Gewebe abgrenzen lässt“, sagt Eva Frei erfreut. Nach zirka fünf Jahren Entwicklungszeit zeigte eine erste klinische Studie, dass sich Aminofluoreszein-HSA vor allem in Glioblastomen, bösartigen Hirntumoren, anreichert, wenn es zwei bis vier Tage vor der Operation in den Blutkreislauf gespritzt wird. Diese Strategie war bei 14 von 18 Patienten erfolgreich.

In Zukunft wollen Frei und Kollegen weitere Tumoren wie Pankreas-, Kehlkopfkarzinome oder die „Wächter“, Lymphknoten bei Brustkrebs, die schwierig zu operieren sind, mit dem Albuminkonjugat markieren. Für ihre Arbeit suchen sie derzeit Partner in der Industrie, um die Verwirklichung des Projekts gemeinsam zu schultern.

Maren Schenk



Zwerge mit Riesenkräften



Direkt vor unseren Augen und doch verborgen liegt die Welt des Winzigen: der Nanokosmos. Forscher im Deutschen Krebsforschungszentrum tragen dazu bei, die besonderen Eigenschaften der Nanomoleküle aufzuklären und für die Medizin zu nutzen.

Was ist klein? Eine Mücke, ihr Stechrüssel oder die roten Blutkörperchen, die sie uns aus den Adern saugt? Vom Nanokosmos aus gesehen, sind alle drei riesig. Hier ist der Nanometer das Maß aller Dinge – nur ein millionstel Millimeter ist er groß. Nanos, der Zwerg, steht für die Welt der Moleküle und Atome. In diesem Zwergenreich ist aber nicht bloß alles winzig. Hier herrschen die besonderen Gesetze der Quantenphysik. So einiges funktioniert hier anders: Würde in der Nanowelt ein Torwart einen Ball gekonnt abfangen, so könnte der Ball dennoch

nach dem Tunneleffekt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit durch den Torwart „hindurchfliegen“ – was eher Glücksspiel als Leistungssport wäre. Kleiner als die Wellenlängen des sichtbaren Lichts, bleibt diese Welt unseren Augen verborgen.

Einzelne Atome wurden erstmals in den achtziger Jahren erforscht. Allerdings wurden sie nicht sichtbar gemacht, sondern „erfühlt“. Rastersondenmikroskope ertasteten damals einzelne Atome mit winzigen Fühlern und errechneten daraus ein genaues Bild der Nanowelt. Heute sind diese Mikroskope nicht mehr nur Tastfinger,

sondern auch Werkzeuge: Sie ermöglichen Wissenschaftlern, Atome gezielt zu verschieben und in die Zwergenwelt einzugreifen.

Im Reich der Nanotechnologie tummeln sich inzwischen Physiker, Chemiker, Ingenieure und Biologen und fügen ihr Wissen zu etwas völlig Neuem zusammen. Sie erschaffen neue Werkstoffe mit verblüffenden Eigenschaften. Im Alltag nutzen wir sie bereits bei selbstreinigenden Oberflächen, kratzfestem Autolack und Cremes, die UV-Licht reflektieren.

„In der Medizin soll die Nanotechnologie derzeitige Therapien, die auf der Ebene von Zellen und Molekülen wenig zielgerichtet wirken, präzisieren und verbessern“, sagt Professor Roland Eils, Leiter der Abteilung Theoretische Bioinformatik im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Große Hoffnungen liegen im Bereich der Früherkennung: Mit Kontrastmitteln beschichtete Minilotsen docken an winzigen Tumoren an, machen diese früher sichtbar als herkömmliche Verfahren und geben damit die Möglichkeit, effektiver gegen den Krebs vorzugehen.

Andere Nanopartikel dienen als Fährten und liefern Wirkstoffe dort ab, wo sie gebraucht werden. So können Krebszellen vernichtet werden, ohne gesunde Zellen zu schädigen – ein Vorteil gegenüber der Chemotherapie, bei der nach wie vor unspezifische Zellgifte, sogenannte Zytostatika, eingesetzt werden.

Spickzettel Natur

Maschinen im Nanomaßstab gibt es allerdings schon lange – und zwar seit es Zellen gibt. In deren Innerem sorgt eine Maschinerie wie in einer voll automatisierten Fabrik dafür, dass die Zellen Energie aufnehmen, Güter aller Art produzieren und expandieren. Da liegt der Gedanke der Industriespionage nahe. Warum nicht neue Nanomaschinen nach dem Vorbild der Natur bauen?

Um den Maschinen des Zellkerns ihre Geheimnisse zu entlocken, haben sich Forscher verschiedener Fachrichtungen zu einem Verbund zusammengesetzt. Roland Eils ist Mitglied dieses „Nanomedicine Centers for Nucleoprotein Machines“, das von den amerikanischen Gesundheitsinstituten (NIH) gefördert wird. Das internationale Team will zunächst die Maschinerie unter die Lupe nehmen, die das Erbgut, die DNS, repariert. Langfristig möchten die Forscher Maschinen entwickeln, die schadhafte Gene ausbessern und so die Krebsentstehung von vornherein verhindern.

Ans Licht gebracht

Um bestimmte Nanomaschinen beobachten zu können, müssen die Wissenschaftler einzelne Teile davon zunächst markieren. Die nötigen Markermoleküle müssen klein genug sein, um in den Zellkern vorzudringen. Eine Beschichtung aus speziellen Polymeren soll ihnen ihre Aufgabe erleichtern.

Hinzu kommen hochauflösende Lichtmikroskope, die Bilder von Bruchteilen der Wellenlänge des Lichts aus dem Zellinnern liefern können und erst einmal entwickelt werden mussten. Kein leichtes Unterfangen – Professor Stefan Hell, der im DKFZ die Arbeitsgruppe Hochauflösende Optische Mikroskopie leitet, gelang es jedoch, ein solches verbessertes Lichtmikroskop aufzubauen.

Hoch auflösende mikroskopische Daten in Form von lichtmikroskopischen Serienschnitten sind allerdings nur der Anfang. „Um daraus eine dreidimensionale Reparaturmaschine zu rekonstruieren, reichen unsere Gehirne nicht aus“, sagt Eils. „Wir benötigen mathematische Modelle, um komplexe Vorgänge wie die Arbeitsweise und die Dynamik dieser Fabriken und ihrer einzelnen Komponenten zu verstehen.“ Für die Modellierung ist Eils Abteilung wie geschaffen: Seit 15 Jahren entwickelt das Team aus Theoretikern

und Experimentalisten mathematische Modelle und Simulationen komplexer zellbiologischer Prozesse auf der Basis hoch auflösender mikroskopischer Daten.

Für das Gelingen des Verbundprojekts „Nanomedicine Centers for Nucleoprotein Machines“ erweist sich die auf fünf bis zehn Jahre angelegte Förderung als wahrer Glücksfall. „Erst dieser lange Horizont ermöglicht es uns, handfeste medizinische Anwendungen auf den Weg zu bringen“, begeistert sich Roland Eils. „Aber das wird noch eine Riesearbeit.“

Birte Seiffert



Wollen ganz nach oben: die ausgewählten Doktoranden des Deutschen Krebsforschungszentrums.

„Think global – act local“

Was haben Theater und Forschung gemeinsam? Um erfolgreich zu sein, setzen sich hier wie dort begabte Akteure mit bedeutungsvollen Themen auseinander. Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat das „International PhD Program“ – zu Deutsch „Internationales Doktorandenprogramm“ – in sein Repertoire aufgenommen, um auf dem Parkett der Spitzenforschung zu überzeugen.

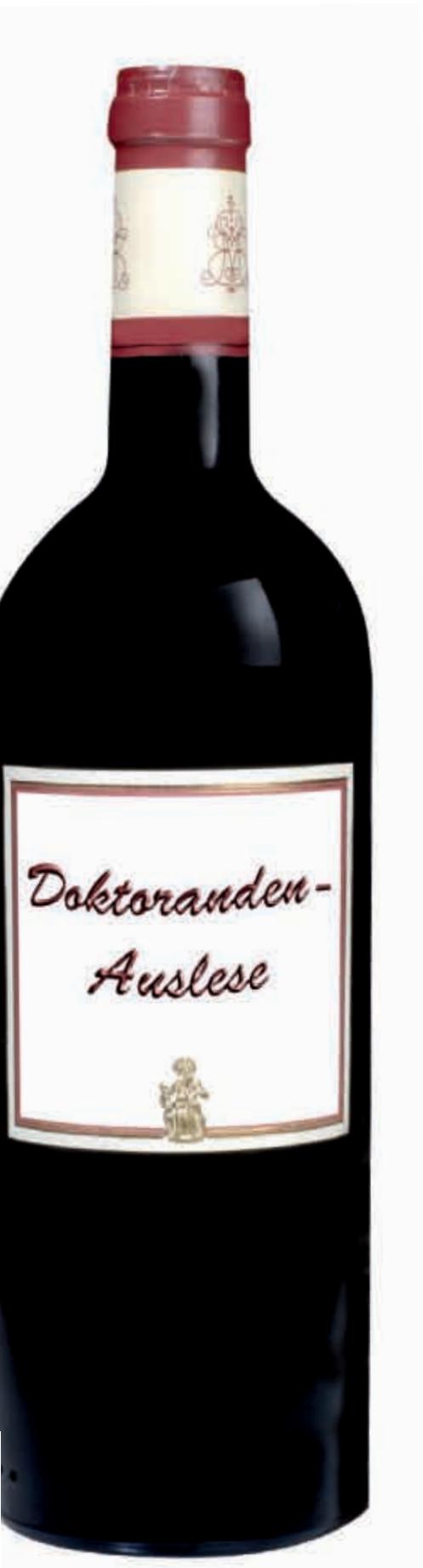
Nach dem Motto „global denken – lokal lenken“ organisiert Professor Thomas Efferth das internationale Doktorandenprogramm des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Dieses vor vier Jahren eingeführte Graduiertenprogramm soll die Attraktivität des Zentrums für begabte Nachwuchswissenschaftler erhöhen und das Forschungszentrum im weltweiten Wettstreit um die besten Köpfe konkurrenzfähig erhalten. Neben Biologen und Biochemikern bekommen auch Mathematiker, Informatiker und Physiker die Möglichkeit, ein Thema aus einem der sieben Forschungsschwerpunkte zu erforschen. Um im DKFZ den Dokortitel zu erlangen, müssen die jungen Wissenschaft-

ler parallel zu ihrer Forschungsarbeit auch eine bestimmte Anzahl von Vorlesungen, Seminaren und praktischen Kursen erfolgreich absolvieren. „Wir wollen, dass die jungen Forscher unser Haus nicht nur als Spezialisten, sondern mit einem breiten Wissen über Krebs und Krebsforschung verlassen“ erklärt Efferth die Beweggründe, ein fächerübergreifendes Programm anzubieten.

Das „DKFZ-Prüfsiegel“

Wer viel zu bieten hat, darf auch wählerisch sein: „Wichtig ist uns, talentierte Nachwuchsforscher zu gewinnen, die sich im Wettbewerb be-

währen“, erklärt Efferth weiter. Um die Besten der Besten aufzuspüren, findet dreimal im Jahr ein Auswahlverfahren statt. Von rund 180 Bewerbern pro Selektionsrunde werden nach sorgfältiger Evaluation 35 nach Heidelberg eingeladen. Hier müssen sie sich prüfenden Gesprächen einer ausgewählten Jury, bestehend aus wissenschaftlichen Vertretern aller Forschungsschwerpunkte des DKFZ, stellen. Die zwölf Besten unter ihnen erhalten dann das „DKFZ-Prüfsiegel“ und damit die Möglichkeit, eine vom DKFZ finanzierte Doktorandenstelle anzutreten. Derzeit stammt erst rund ein Drittel der Doktoranden aus dem Auswahlverfahren. Alle übrigen Dissertationen werden durch Mittel finanziert, die die



Wissenschaftler eingeworben haben. Für die Zukunft überlegen Thomas Efferth und seine Kollegen, für alle Doktoranden des Hauses ein einheitliches Auswahlverfahren einzuführen, unabhängig davon, wie sie finanziert werden. Für ihn steht aber noch ein ganz anderer Punkt im Vordergrund: „Der Anteil an DKFZ-Stipendiaten aus dem Ausland liegt im Augenblick bei 40 Prozent. Da Forschung international angelegt ist, möchten wir noch mehr ausländische Studenten ins DKFZ holen und ihren Anteil auf 50 Prozent erhöhen.“

Kritischer Faktor Zeit

Die Doktoranden haben für ihr Forschungsprojekt und die Fortbildungen maximal dreieinhalb Jahre Zeit. Einmal im Jahr wird ihre Arbeit im Labor von einem beratenden Komitee begutachtet. „Den Studenten wird schon einiges abverlangt. Die Verpflichtung, sich weiterzubilden, erfordert gute Organisation. Zeit ist hier der kritische Faktor und manchmal hetzt man ganz schön von einem Ort zum anderen“ berichtet Alberto Calabro, ein Doktorand aus Italien. „Aber das ist gut so“, räumt er ein. „Denn sonst wäre man versucht, interessante Vorträge doch nicht zu besuchen, weil man sich von seinen Experimenten im Labor nicht trennen kann“. Besonders gut gefällt Alberto Calabro der enge Kontakt zwischen den Studenten und Thomas Efferth. Als das Doktorandenprogramm noch in den Kinderschuhen steckte, traten vor allem für nicht-deutschsprachige Studenten einige Hürden auf: Manche Veranstaltungen wurden nur in deutscher Sprache angeboten. Doch auch bei der Bewältigung von nicht-wissenschaftlichen Angelegenheiten wie der Organisation von Arbeitskleidung oder dem Ausfüllen von Formularen tauchten Schwierigkeiten bei der Verständigung auf. Darauf reagierten die Organisatoren schnell: Die Vorträge und Kurse finden inzwischen ausschließlich in englischer Sprache statt. Außerdem gründeten die Doktoranden ein Willkommens- und ein Party-Team, um den neuen ausländischen Kommilitonen

zu helfen, sich schneller mit allem vertraut zu machen und einzugewöhnen.

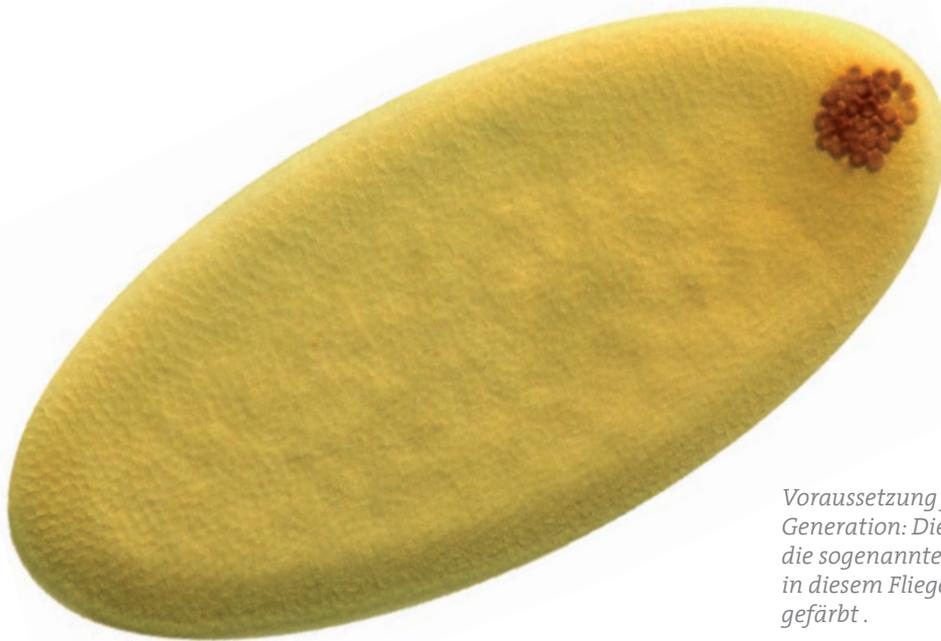
Noten für die Gruppenleiter

Auch Thomas Efferth schätzt die Zusammenarbeit mit den Studenten: „Rückmeldungen der Studenten sind unheimlich wichtig. Sie können ihre Lehrer sogar benoten und beeinflussen damit die Gestaltung und Qualität des Programms.“ So vergeben die Studenten in diesem Jahr zum ersten Mal einen Preis für den besten Vortrag eines Dozenten. Damit werden auch Lehrende bewertet und gleichzeitig motiviert, möglichst Bestleistungen zu erbringen. Ulrike Lemke, eine Doktorandin aus Deutschland, betont einen weiteren wichtigen Aspekt: „Das DKFZ-Stipendium erlaubt den Doktoranden, die Arbeitsgruppe frei zu wählen. Das übt auch einen gewissen Druck auf die Gruppenleiter aus, interessante Themen anzubieten, um so die Stipendiaten für ihr Team zu gewinnen“.

Im Augenblick ist es noch zu früh, den konkreten Einfluss des Programms auf die Gesamtleistung des DKFZ abzuschätzen. „Generell berichten aber alle Beteiligten, Betreuer wie Doktoranden, begeistert und motiviert zu sein“, zieht Thomas Efferth Bilanz.

Angelika Kren

Auf der Suche nach ausgestorbenen Dynastien



Voraussetzung für die nächste Generation: Die Urkeimzellen, die sogenannten Polzellen, sind in diesem Fliegen-Embryo braun gefärbt.

Viele elementare Vorgänge des Lebens haben sich während der Entwicklung der Arten nur wenig verändert. Diese Tatsache nutzen auch Forscher des Krebsforschungszentrums. Sie untersuchen Gene der Fruchtfliege, die es auch beim Menschen gibt.

Katharina von Medici gebar als Frau von Heinrich II. und damit als Königin von Frankreich zehn Kinder. Drei ihrer Söhne bestiegen den Thron. Deren Herrschaft währte allerdings nur kurz, denn mit dem Tod der drei kinderlos gebliebenen Monarchen endete die Dynastie der Valois. Die Kinderlosigkeit ist es aber gerade, die dafür sorgt, dass der Name „Valois“ bis heute nicht vergessen ist. Ihr Familienschicksal inspirierte auch Wissenschaftler bei der Namensgebung für ein Gen von *Drosophila melanogaster*, jene Fruchtfliege, die auf Bananen und Apfelsinen sitzt und im Sommer aus den Biotonnen strömt.

Dr. Joël Anne aus der Abteilung Entwicklungs-genetik im Deutschen Krebsforschungszentrum, die von Professor Bernard Mechler geleitet wird, hat erstmals Fliegen untersucht, in denen das Gen Valois fehlerhaft ist. Er fand heraus, dass sie Nachkommen hervorbringen, die ihrerseits keine Eizellen und Spermien produzieren können – sie

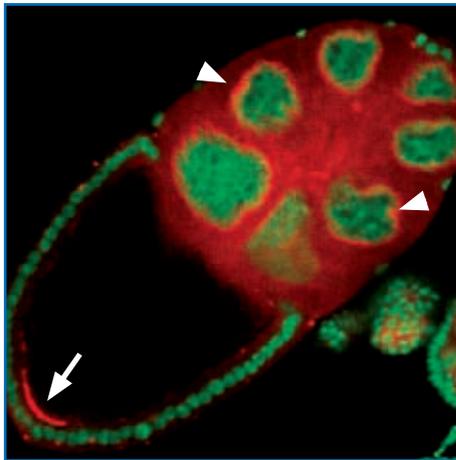
sind unfruchtbar. Damit gehört das Gen zu einer Gruppe von Genen und Proteinen, die den Namen „die Enkellosen“ tragen. „Keine Nachkommen der Plagegeister? – Umso besser“, könnten Sie jetzt sagen. Doch des einen Leid ist des anderen Freud: Joël Anne und Bernard Mechler haben sich speziell dieser Fliegen angenommen und untersuchen an ihnen die Entwicklung der Keimbahnzellen und die Krebsentstehung. Sie hoffen, dem winzigen Insekt seine Geheimnisse zu entlocken, um damit dem Mysterium des Lebens grundsätzlich auf die Spur zu kommen.

Geplatzter Generationenvertrag

Damit sich Fliegen fortpflanzen können, müssen während der Entwicklung von Eizelle und Embryo bestimmte Prozesse in einer festgelegten Reihenfolge ablaufen. Spezielle Proteine, zu denen auch Valois gehört,

sind notwendig, damit sich bereits während der Embryonalentwicklung einer Generation die Keimzellen der Folgereneration bilden können. In der Eikammer, wo 15 Nährzellen und die Eizelle liegen, formieren sich diese Proteine um die Nährzellen zu einem dichten Ring, der „Nuage“ – benannt nach dem französischen Wort für Wolke.

Valois agiert dort aber nicht allein. Unterstützt wird es unter anderem durch das Protein Tudor, das nach der gleichnamigen walisischen Herrscherdynastie benannt ist, die mit der „jungfräulichen Königin“ Elisabeth I., Tochter des Königs Heinrich VIII., zu Ende ging. Die Proteine Tudor und Valois sichern beide den Fortbestand der Fliegen, sind aber nicht die einzigen dafür wichtigen Faktoren. Im Detail zu verstehen, wo und wie die einzelnen Rädchen der komplexen Fortpflanzungsmaschinerie ineinander greifen, haben sich Mechler und seine Mitarbeiter zur Aufgabe gemacht.



Nachweis des Proteins Tudor (leuchtend rot) in der Eikammer. Tudor ist um den Zellkern der Nährzellen (Pfeilköpfe rechts) und in der Eizelle (Pfeil links) verteilt.



In einer genetisch veränderten Eikammer, der das Gen für Capsuléen fehlt, ist das Protein Tudor (leuchtend rot) nicht korrekt verteilt.

Zufallssprünge

Doch wo soll man den Hebel ansetzen? Bei ihren Untersuchungen hilft den Forschern der Zufall: Für die Herstellung der genetisch veränderten Fliegen erzeugen sie Mutationen an beliebigen Stellen im Genom. Dazu benutzen sie mobile Genelemente, sogenannte Transposons, die quasi durch das komplette Genom von *Drosophila* „springen“ können und je nachdem, wo sie landen, die Information für ein bestehendes Gen unterbrechen können. Dadurch kann es zu einem kompletten Funktionsausfall des Gens kommen. Genau darauf spekulieren die Forscher. Anhand sichtbarer Merkmale wie der Augenfarbe überprüfen sie, ob sich die Fliegen verändert haben. Im nächsten Schritt versuchen die Wissenschaftler, die Veränderung rückgängig zu machen, indem sie das mutmaßliche ursprüngliche Gen wieder einschleusen, das durch die Mutation zerstört worden ist. Behalten sie mit ihrer Vermutung recht, sehen die Fliegen der nächsten Generation wieder wie ihre natürlichen Gefährten aus.

Navigation in der Zelle

Joël Anne identifizierte Valois bereits vor zwei Jahren. Jetzt hat Anne die Rolle eines weiteren Rädchens im Entwicklungsgetriebe von *Drosophila* entschlüsselt. Capsuléen heißt das neue Mitglied der Gruppe, ein Protein, das ebenfalls für die Entwicklung der Keimzellen notwendig ist. Die Nachkommen der Fliegen, deren Capsuléen-Gen verändert ist, sind zwar lebensfähig, aber ebenfalls unfruchtbar. Die Forscher fanden heraus, dass diese Fliegen keine „Nuage“ ausprägen und Tudor an dieser Stelle und anderen Orten im Embryo gänzlich fehlt. Capsuléen ist also notwendig, um Tudor an die richtige Stelle zu navigieren.

Welche Aufgabe Capsuléen in der Zelle übernimmt, wissen die Wissenschaftler bereits: Es handelt sich um eine Methyltransferase, ein Enzym, das Proteine mit Methylgruppen, kleinen Kohlenwasserstoffgruppen, ausstattet. Auf diese Weise kann sich die Aktivität dieser Proteine verändern.

Methylierungen sind als Steuermechanismen der Aktivität nicht nur bei Proteinen, sondern auch bei Genen in der Natur weit verbreitet. Auch bei der Entstehung von Krebs spielt dieser Mechanismus eine wichtige Rolle, denn sobald die falschen Gene oder Proteine an- oder abgeschaltet werden, können zentrale Vorgänge wie beispielsweise die Zellteilung außer Kontrolle geraten.

Mit Sicherheit werden noch viele weitere Fliegendynastien – ob nun mit oder ohne Enkel – den Forscheralltag der Molekularbiologen beherrschen. Vielleicht gibt es irgendwann auch die „Stuarts“, deren berühmtes Mitglied Maria, Königin von Schottland, übrigens die Schwiegertochter der Katharina von Medici war.

Roman Jowanowitsch und Dagmar Anders

Stichwort: RNS-Interferenz

Nachricht gelöscht



Ohne Fantasie keine Kunst, sagte einst Franz Liszt. Für die Forschung gilt wohl: Ohne Fantasie keine bahnbrechenden Erkenntnisse. Auch die Entdeckung der RNS-Interferenz gelang erst Forschern, die bislang unerklärliche Resultate auf neue und kreative Art interpretierten. Craig Mello und Andrew Fire bewiesen bald ihr neues Denkmodell, das anfangs von einigen Fachkollegen als unvorstellbar erklärt worden war. Sie deckten auf, dass durch den Mechanismus der RNS-Interferenz Gene still gelegt werden, indem eine zelluläre Maschinerie ihre Boten abfängt.

Gene speichern die Anleitungen für die Herstellung von Proteinen. Ist ein Gen aktiv, wird die Abschrift der Information, die Boten-RNS, an die Proteinfabriken der Zelle übermittelt. Wo allerdings kein Bote ist, da fehlt auch die Nachricht: Nach dieser Devise versuchten schon viele Wissenschaftler Boten in der Zelle abzufangen und dadurch die Funktion eines Gens zu stören. Sie schleusten künstlich hergestellte Gegenstücke zur Boten-RNS in Zellen ein, die sich an die Boten-RNS

anlagern und sie für die Proteinfabriken unlesbar machen. Auch Mello und Fire nutzten diese Methode für ihre Experimente und machten unerklärliche Beobachtungen: Während künstliche Gegenstücke, die an die Boten-RNS binden sollten, diese kaum blockierten, führten eingeschleuste Doppelpacks aus künstlicher Boten-RNS und ihrer als komplementär bezeichneten molekularen Gegenstücke zur Zerstörung der natürlichen Boten-RNS eines bestimmten Gens. Fire entwickelte daraufhin eine neue Theorie. Seiner Meinung nach löst die Anwesenheit der RNS-Doppelpacks einen bislang unbekanntem Mechanismus aus, der die Boten-RNS eines Gens zerstört und es damit stilllegt. Diesen Mechanismus bezeichnete er als RNS-Interferenz.

„Verrückt!“ urteilten einige Kollegen damals. In der Zwischenzeit hat sich diese Theorie als richtig erwiesen. Wissenschaftler haben seitdem herausgefunden, dass Lebewesen ohne Immunsystem RNS-Interferenz als Abwehr gegen eindringende Viren nutzen. In solchen Fällen erkennt und zerschneidet das Protein „DICER“ die dop-

pelsträngige RNS der Viren. Eine Maschinerie aus mehreren Proteinen trennt dann die entstandenen Fragmente in Einzelstränge auf, die sich erneut an passende Stränge anderer Boten-RNS-Moleküle des Virus hängen und so seine Vermehrung verhindern.

Ungewöhnlich schnell entwickelte sich die RNS-Interferenz zu einer Standardmethode der Molekularbiologen weltweit. Sie erlaubt es, Gene systematisch zu blockieren und durch die verursachten Funktionsausfälle in der Zelle auf die zelluläre Aufgabe des Gens zu schließen.

Forscher wollen diesen Mechanismus in Zukunft nutzen, um krebsfördernde Gene lahm zu legen oder Krankheiten wie Hepatitis C und AIDS, die durch Viren ausgelöst werden, im Keim zu ersticken.

Für Mello und Fire lohnte es sich, unbeirrt ihrer Idee zu folgen. Im vergangenen Jahr wurden sie mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt.

Angelika Kren

Wunsch und Wirklichkeit

Spektakuläre Bilder, sensationelle Durchbrüche und am liebsten jedes Jahr einen neuen Einstein, das wünschen sich die Medien. Die Wirtschaft hofft auf Patente, Produkte und preiswerte Grundlagenforschung, und die Politik wünscht sich von der Wissenschaft Innovationen für den Standort Deutschland und Argumente für die Legitimation schwieriger Entscheidungen. Das ist es, was die Wunschmaschine Wissenschaft antreibt, konstatiert Professor Julian Nida-Rümelin aus München. Der Politikwissenschaftler und Philosoph ist der Herausgeber des Buches „Wunschmaschine Wissenschaft“, in dem knapp dreißig Autoren künstlerische und wissenschaftliche Ideen über den Sinn, die Lust und den Nutzen des Forschens entwickeln. Es ist ein Band zum zehnjährigen Jubiläum des Deutschen Studienpreises, der seit 1996 an junge Forscher vergeben wird.

Der Leser erfährt aber auch, was sich die Wissenschaftler selbst von der Wissenschaft wünschen. Sie blieben vor allem gern von weiteren Wünschen verschont. Denn gerade diejenigen Forscher, die sich der Grundlagenforschung verschrieben haben, tun sich oft schwer damit, zu bestimmen, was die Wissenschaft hervorbringen soll und worin ihr eigener Beitrag dazu bestehen könnte. Grundlagenforschung gilt für viele als Motor des Fortschritts. Allerdings ist sie nicht zweckgebunden und wird um der reinen Erkenntnis willen durchgeführt.

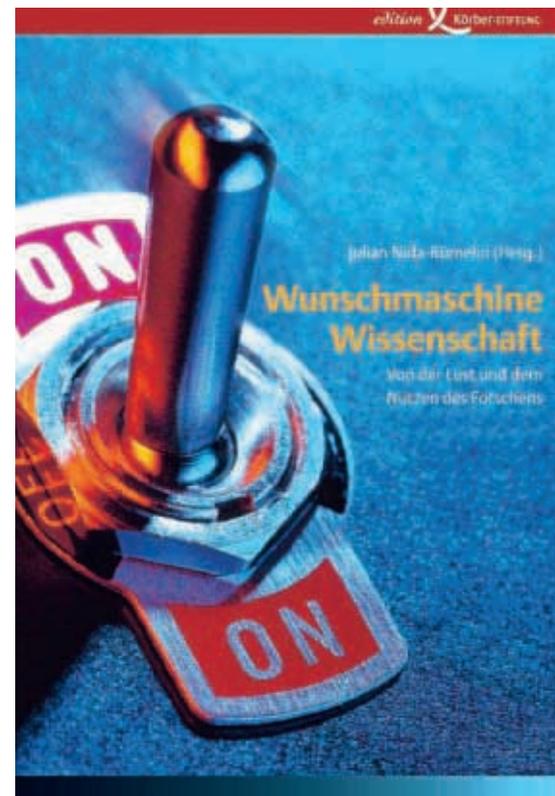
Doch gibt es überhaupt nicht zweckgebundene Forschung? Und wenn ja, wäre sie angesichts knapper öffentlicher Kassen überhaupt zu rechtfertigen? Mehrere Beispiele in dem Buch machen deutlich, dass grundlagen- und anwendungsorientierte Forschung durchaus miteinander vereinbar sind. In der Tat hat die Verwertung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung für kommerzielle Zwecke deutlich zugenommen, stellt der Bielefelder Soziologe Professor Peter Weingart fest. Dadurch werde

allerdings die Kommunikation über Wissenschaft eingeschränkt: Daten würden verzögert oder gar nicht publiziert, unangenehme Fragen nicht gestellt. Das, so Weingart, verletze die Norm der offenen Kommunikation und der „Wahrhaftigkeit“.

Mehr um Glaubwürdigkeit denn um Wahrheit geht es auch, wenn Wissenschaftler sich in den Medien präsentieren, speziell im Fernsehen, erläutert der Medienforscher Professor Rolf Nohr aus Braunschweig. Wenn ein Experte im Hightechlabor oder vor einer Bücherwand ein 30-Sekunden-Statement abgibt, gehe es nicht um die Information für den Zuschauer, sondern um die Legitimation der in dem Beitrag aufgestellten Behauptungen, meint Nohr. Mit dieser Rolle werde der Wissenschaftler als jemand ausgegrenzt, der „aus einer anderen Welt“ kommt, er werde zum „Alien“.

Der Forscher als „Alien“ ist eine von vielen interessanten, zum Teil spielerisch entwickelten Thesen in einem Buch, das Studenten, Forscher, Politiker und Journalisten anregen will, darüber nachzudenken, inwieweit sich die Wissenschaft in Zukunft an den Wünschen der Gesellschaft orientieren soll und welche Rolle die nach Erkenntnis strebenden Akteure dabei übernehmen könnten.

Nicola Siegmund-Schultze



Julian Nida-Rümelin (Hrsg.): Wunschmaschine Wissenschaft – Von der Lust und dem Nutzen des Forschens. Edition Körber Stiftung, Hamburg 2006, 288 Seiten, 14 Euro, ISBN 13: 978-3-89684-123-0.

Windeltest hat ausgedient

Der Blick in die Windel ist „out“. Natürlich nicht, wenn es darum geht zu prüfen, ob die lieben Kleinen noch schön sauber und trocken sind. Doch der Windeltest zur Früherkennung des Neuroblastoms, eines bösartigen Tumors des Nervensystems bei Kindern, hat sich nicht bewährt. Die Idee der Untersuchung war: Ein Teststreifen in der Windel, der charakteristische Stoffe im Urin des Babys nachweist, sollte auf ein Neuroblastom hinweisen. Diese Form der Früherkennung, so die Hoffnung 1994 als die Untersuchungen begannen, sollte die Überlebenschance betroffener Kinder verbessern. „Das ‚Screening‘ war aber nicht ganz unproblematisch“, erklärt Dr. Frank Westermann, der in der Abteilung Tumorgenetik des Deutschen Krebsforschungszentrums an diesem Thema forscht. Zwar wurden durch den Test tatsächlich mehr Tumoren entdeckt, bei den meisten Fällen handelte es sich jedoch um eine Überdiagnose, die sich durch eine Besonderheit des Neuroblastoms erklären lässt: Denn während einige Patienten trotz intensiver Behandlung an der Krankheit sterben, bilden sich die Tumoren

in mindestens zehn Prozent der Fälle spontan zurück – selbst wenn sich bereits Metastasen entwickelt haben. „Dann bedeutet die Diagnose für die Kinder und ihre Familien eine völlig unnötige Belastung – sowohl körperlich als auch psychisch“, sagt Westermann.

Statt generell zu prüfen, ob ein Neuroblastom vorliegt, gilt es daher, den Verlauf einer bestehenden Erkrankung besser abzuschätzen. So könnten Ärzte nicht nur die Behandlung besser auf die kleinen Patienten abstimmen, sondern auch Kindern mit guter Prognose eine Chemotherapie ersparen.

Zwischen einem gut- oder bösartigen Verlauf zu unterscheiden, ist leider nicht so einfach. Zwar kennt man ein Gen namens NMYC, das in einigen besonders aggressiven Tumoren in vielfacher Kopienzahl vorliegt und dadurch über das normale Maß hinaus aktiv ist. Und umgekehrt geht man von einem gutartigen Verlauf der Erkrankung aus, wenn dieses Gen unauffällig ist und keine Metastasen vorhanden sind. „Trotzdem ist die Vorhersage schwierig, gerade bei Kindern, die sich nicht eindeutig einer dieser beiden Gruppen zuordnen lassen“, erläutert der DKFZ-Forscher.

Vor diesem Hintergrund hat Westermann in Zusammenarbeit mit Dr. Benedikt Brors aus der Abteilung Bio-

informatik des Deutschen Krebsforschungszentrums und Dr. Matthias Fischer von der Universität Köln einen Genchip zur genaueren Diagnose entwickelt. Dafür untersuchten die Wissenschaftler zunächst Gewebeproben aus 77 Tumoren und identifizierten 144 Gene, von denen einige beim bösartigen Neuroblastom, andere bei der gutartigen Variante aktiv sind. Anschließend überprüften sie die Aussagekraft der Genvarianten auf dem Chip mit Tumorproben von 174 weiteren Patienten. Mit einer Genauigkeit von 93 Prozent gelang es den Wissenschaftlern, anhand des Genchips den Krankheitsverlauf vorherzusagen. Der Test schlug sogar bei solchen Tumoren an, die nach herkömmlicher Diagnose nicht behandelt worden wären, sich dann aber doch als bösartig erwiesen.

Derzeit wird die Genauigkeit des Genchips weiter überprüft. Die notwendigen Gewebeproben von Patienten mit Neuroblastomen schicken die behandelnden Ärzte aus ganz Deutschland nach Köln. Die Forscher hoffen, die Zahl der zu testenden Gene weiter einschränken zu können, um den Test einfacher und eindeutiger zu machen. „Unser Ziel ist es, mit dem Genchip eines Tages gerade die Tumoren besser einschätzen zu können, die sich heute weder als gutartig noch als besonders aggressiv einstufen lassen“ erklärt Westermann.

Stefanie Reinberger



Personen

Dr. Michael Boutros wurde mit dem Johann-Georg-Zimmermann-Forschungspreis 2006/2007 ausgezeichnet. Der Leiter der Boveri-Nachwuchsgruppe Signalwege und Funktionelle Genomik erhielt die mit 10 000 Euro dotierte Ehrung für seine Arbeit auf dem Gebiet der Signalübertragung. Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern erforscht er Signalwege, die die Embryonalentwicklung steuern und bei Fehlregulation im Erwachsenenalter zur Entstehung von Tumoren beitragen.

Professor Lutz Gissmann wurde mit dem Deutschen Krebspreis 2007 für translationale Onkologie ausgezeichnet. Der Leiter der Abteilung Genom-Veränderung und Carcinogenese im Deutschen Krebsforschungszentrum hat entscheidend zur Entwicklung des ersten Impfstoffs beigetragen, der Frauen gezielt vor Gebärmutterhalskrebs schützt. Gissmann teilt sich die mit insgesamt 22 500 Euro dotierte Auszeichnung mit dem Neuroonkologen Professor Michael Weller von der Universität Tübingen und dem Zellbiologen Professor Achim Leutz vom Max-Planck-Zentrum für Molekulare Medizin, die den Preis für klinische bzw. Grundlagenforschung erhalten haben.

Professor Stefan Hell erhielt den mit 250 000 Euro dotierten Deutschen Zukunftspreis 2006, der zukunftsweisende Ideen und Erfindungen aus Deutschland würdigt. Der Physiker leitet die Arbeitsgruppe Hochauflösende Optische Mikroskopie im Deutschen Krebsforschungszentrum und ist Direktor des Max-Planck-Instituts für Biophysikalische Chemie. Hell erhielt die Auszeichnung für die Entwicklung eines Fluoreszenzmikroskops, das erstmals Bilder mit Auflösungen von Bruchteilen einer Wellenlänge aus dem Inneren einer Zelle liefert. Damit lassen sich auch biologische Strukturen erkennen, die 2000-mal dünner sind als ein menschliches Haar.

Professor Harald zur Hausen wurde für seine herausragenden Leistungen in der Bekämpfung von Krebserkrankungen mit der Johann-Georg-Zimmermann-Medaille 2006/2007 geehrt. Der mit 5000 Euro dotierte Preis würdigt die wissenschaftliche Arbeit des Virologen zur Aufklärung der Rolle der Epstein-Barr- und der Humanen Papillomviren bei der Entstehung von Burkitt-Lymphomen und Nasopharyngealkarzinomen bzw. von Gebärmutterhalskrebs.

Dr. Fabian Kießling, Leiter der DKFZ-Juniorgruppe Molekulare Bildgebung, wurde mit dem Dr. Emil-Salzer-Preis 2006 ausgezeichnet. Er teilt sich den mit insgesamt 5000 Euro dotierten Preis mit Dr. Christian Plathow, der 2005 aus dem Krebsforschungszentrum an das Universitätsklinikum Tübingen wechselte. Außerdem gehört Fabian Kießling zu den Richtzenhain-Preisträgern im Jahr 2006. Die Auszeichnungen würdigen seine Arbeit zur Verbesserung bildgebender Verfahren, mit denen sich nicht-invasiv haarfeine Blutgefäße mit einem Durchmesser von nur fünf Hundertsteln eines Millimeters und andere physiologische Eigenschaften von Tumoren darstellen lassen. Solche Informationen sind für Ärzte entscheidend, um den Erfolg einer Krebstherapie beurteilen zu können.

Dr. Ana Martin-Villalba, Leiterin der DKFZ-Juniorgruppe Molekulare Neurobiologie, gehört zu den drei Preisträgern, die sich den mit insgesamt 10 000 Euro dotierten Walther und Christine Richtzenhain-Preis 2006 teilen. Die Spanierin erhielt die Auszeichnung für ihre Entdeckung, dass eine Blockade der CD95-vermittelten Apoptose die Regeneration des Rückenmarks nach Querschnittslähmungen fördert und die Folgen eines Schlaganfalls vermindert.

Professor Frank Lyko, Leiter der Abteilung Epigenetik, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie mit dem Novartis-Preis für therapierelevante pharmakologische Forschung geehrt. Die Jury würdigte mit dieser Auszeichnung in Höhe von 10 000 Euro seine Arbeit über Moleküle, die die Kopplung von sogenannten Methylgruppen an die DNS verhindern. In einigen Krebsarten sind Gene, die die Entstehung von Tumoren verhindern, durch übermäßige Methylierung stillgelegt. Moleküle, die dieser krankhaften Methylierung entgegenwirken, bilden die Basis für die Entwicklung neuer Therapeutika.

impresum

einblick

21. Jahrgang, **Ausgabe 1/2007**, ISSN 0933-128X

Herausgeber: Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Verantwortlich:

Dr. Sibylle Kohlstädt

Abteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Redaktion: Dr. Katja Reuter

Externe Redaktion: Dagmar Anders

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Claudia Eberhard-Metzger, Kathrin Gießelmann, Roman Jowanowitsch, Dr. Angelika Kren, Dr. Stefanie Reinberger, Maren Schenk, Birte Seiffert, Dr. Nicola Siegmund-Schultze, Dr. Burkhard Spinnen, Georg Sposny

Grafik und Layout: Sascha Kreger

Gestaltung, Druckvorstufe und Druck: ABT Mediengruppe

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

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

Redaktionsanschrift:

Deutsches Krebsforschungszentrum

Stabsabteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg

Telefon: +49 (0) 6221-422854

Telefax: +49 (0) 6221-422968

E-Mail: einblick@dkfz.de

www.dkfz.de/einblick

Bildnachweis: Yan de Andres (Zwerg U1, S. 4-7, S. 17-18, S. 22-24, Rucksack S. 26-28, S. 31-32, S. 35, 37); Sascha Kreger (Schleife U1, U4, U3, S. 11 Adaption des Originalfilmplakats von Telepool, S. 25, Fotomontage S. 26-28); Foto Borchard (U2); Stefanie Czaplá (S. 9); Archives Famille Piccard (S. 14 oben und unten); Archiv Unilever Deutschland (S. 15 rechts und links); Guido Engels, aus RTL-Sendung „Post Mortem“ (S. 16); Deutscher Zukunftspreis, Ansgar Pudenz (S. 19-21); Walter J. Pilsak, <http://www.pilsak.de/webportal.htm> (S. 29); Dr. Joël Anne, DKFZ-Abteilung Entwicklungsgenetik, Leitung Prof. Bernard Mechler (S. 33-34); edition Körber-Stiftung (S. 36)

Spendenkonto: Deutsche Bank Heidelberg,

BLZ 672 700 03, Konto 01 57 008

Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum

werden für Sonderprogramme, zum Beispiel für Nachwuchsgruppen eingesetzt.

Krebsinformationsdienst: Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kostenlos beim telefonischen Krebsinformationsdienst (KID).

Telefon: 0800-4203040, täglich von 8.00 bis 20.00 Uhr, per E-Mail unter: krebsinformationsdienst@dkfz.de. Weitere Informationen sind unter www.krebsinformation.de abrufbar.

KASCHIERTES

„STATISTIK IST WIE EIN BIKINI – SIE ENTHÜLLT EINE MENGE, ABER DAS WESENTLICHE BLEIBT DOCH VERBORGEN.“

PROFESSOR AARON LEVENSTEIN (1901-1986),
„WISSENSCHAFTSJOURNALIST“, 2006

EXPERTENDILEMMA

„WISSENSCHAFT IST WAHRHEITSFÄHIG, POLITIK DAGEGEN NUR KONSENSFÄHIG.“

PROFESSOR HANS MOHR (1901-1986),
„SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT“,
DEZEMBER 2006

ÖFFENTLICHER IMPFSCHUTZ

„WENN MAN FUSSBALL SPIELT UND DIE TORE NICHT ZÄHLT, DANN ÜBT MAN; GENAU DAS TUN WIR IN DEUTSCHLAND BEIM IMPFEN. DEUTSCHLAND HAT ÖFFENTLICHE IMPFEMPFEHLUNGEN – ABER KEIN IMPFPROGRAMM MIT DEN ELEMENTEN IMPFZIELE, IMPFPLAN UND ERFOLGSKONTROLLE. ES FEHLEN VOR ALLEM STRUKTUREN, UM IMPFEMPFEHLUNGEN UMZUSETZEN UND DEN IMPFERFOLG ZU MESSEN. WIR MEINEN ES NOCH NICHT ERNST DAMIT, DIE MENSCHENRECHTE DES KINDES AUF EINE OPTIMALE GESUNDHEIT DURCHZUSETZEN.“

PROFESSOR HEINZ-JOSEF SCHMITT ANLÄSSLICH DER PRESSEKONFERENZ „IMPFEN GEGEN KREBS – WAS SIND DIE PERSPEKTIVEN“ IM DEUTSCHEN KREBSFORSCHUNGSZENTRUM, 2006

