

Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft

einblick

Ausgabe 1/2009

Gene und Krebs |

dkfz.



Dr. Stefanie Seltmann

Liebe Leserinnen und Leser,

jedes Jahr erkranken 450 000 Menschen in Deutschland an Krebs. Diese Aussage suggeriert, dass all diese Menschen an ein und derselben Krankheit leiden. Das ist aber mitnichten so: Kein Krebs gleicht dem anderen, Brustkrebs, Darmkrebs oder ein Hirntumor sind vollkommen verschiedene Krankheiten. Ja selbst zwei Frauen, die beide an Brustkrebs erkrankt sind, können unterschiedliche Tumoren aufweisen, und damit kann die Krankheit bei ihnen einen jeweils anderen Verlauf nehmen.

Die Ursache für diese Heterogenität sind die so genannten Krebsgene. Wie jüngste Untersuchungen gezeigt haben, gibt es davon wesentlich mehr als bislang vermutet, und eine jeweils individuelle Kombination von mehreren Krebsgenen macht die Tumoren so unterschiedlich. Das hat unter anderem zur Folge, dass eine Chemotherapie oft nur einem Teil der Patienten helfen kann, während der andere Teil unnötig unter den Nebenwirkungen der ansonsten nutzlosen Behandlung leidet.

Ein internationales Team aus Forschergruppen will dieses Problem nun gezielt angehen. Im weltweiten Krebsgenomprojekt sollen jeweils 500 einzelne Tumoren einer Krebsart genetisch analysiert werden, um diejenigen Krebsgene zu finden, die bei dieser Krebsart besonders häufig verändert vorkommen. Erklärtes Ziel ist es, zukünftig jeden Krebspatienten vor einer Chemotherapie auf seine individuellen genetischen Veränderungen zu untersuchen, um ihm oder ihr anschließend gezielt diejenigen Krebsmedikamente zu verabreichen, die in diesem Fall die größte Chance auf Wirksamkeit besitzen.

Auch Deutschland wird am Krebsgenomprojekt teilnehmen, das Deutsche Krebsforschungszentrum wird dabei die nationale Koordination überneh-

men. Ein Interview mit Peter Lichter, dem bislang einzigen deutschen Mitglied im Internationalen Krebsgenomkonsortium, finden Sie auf den Seiten 12-14. Das Heidelberger Nationale Centrum für Tumorerkrankungen, das NCT, hat im Übrigen das ehrgeizige Ziel, bereits in fünf Jahren jeden Krebspatienten auf seine Krebsgene hin zu untersuchen. Und damit möglicherweise die Krebstherapie auf völlig neue Grundlagen zu stellen.

Ich wünsche Ihnen viel Freude an der neuen Ausgabe des „einblick“, diesmal mit dem Schwerpunkt „Gene und Krebs“.

Stefanie Seltmann

*Titelbild:
Künstlerische Darstellung von
DNA-Molekülen.*

Inhalt ● Schwerpunkt: Gene und Krebs

Nachrichten	Neues aus der Krebsmedizin	4
Forschung im Deutschen Krebsforschungszentrum	● Die Geheimschrift des Lebens entziffern Den genetischen Bauplan verstehen – das ist das Ziel der Abteilung „Molekulare Genomanalyse“	6
	● Neuroblastom: Krankheit mit vielen Gesichtern Warum ein und dieselbe Krankheit so unterschiedlich verlaufen kann	10
	● „Unser Ziel ist sehr ehrgeizig“ Interview mit Professor Peter Lichter zum internationalen Krebsgenomprojekt	12
	● Wunschkind ohne Brustkrebsgen Sind vorgeburtliche Gentests berechtigt?	15
	Krebsviren auf der Spur Jeder fünfte Krebsfall geht vermutlich auf eine Infektion zurück	17
	Schützt Vitamin K vor Prostatakrebs? Neues zur häufigsten Krebsart bei Männern	20
	„An Apple A Day...“ – warum Äpfel nie Krebs bekommen Hommage an ein Obst, das es in sich hat	22
Zur Person	Der Seniorforscher Günther Schütz – Grandseigneur der Molekularbiologie	24
Behandlung	● Hoffnung für Kinder mit Hirntumoren Forscher lernen, den Krankheitsverlauf besser abzuschätzen	27
	● Strahlentherapie: die Suche nach Risikofaktoren Die Gene bestimmen, wie der Körper auf Bestrahlung reagiert	31
Magazin	● Stichwort: Humangenomprojekt Rezension Serie: Helmholtz-Zentren im Porträt Preise und Auszeichnungen	ab Seite 34

Neues aus der Krebsmedizin

Auf dieser Doppelseite präsentieren wir Ihnen aktuelle Nachrichten vom Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums. Der KID informiert die Öffentlichkeit zuverlässig und umfassend zum Thema Krebs. Wenn Sie mehr über einzelne Krebsarten, Behandlungsmethoden oder neue Studienergebnisse wissen möchten, können Sie die Internetseiten des KID besuchen (www.krebsinformationsdienst.de) oder die kostenlose Hotline unter 0800 – 420 30 40 (täglich von 8.00 bis 20.00 Uhr) anrufen.

Der KID wird nationales Referenzzentrum für Krebsinformation

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert den Ausbau des Krebsinformationsdienstes (KID) zu einem „Nationalen Referenzzentrum für Krebsinformation“. Mit dieser Unterstützung kann der Dienst sein Personal aufstocken. Damit ist er in der Lage, den

wachsenden Bedarf an qualitätsgeprüfter Information über Krebs in der Bevölkerung zu decken und vermehrt auch Anfragen aus Fachkreisen zu beantworten.

Aufgrund begrenzter Kapazitäten konnte der KID sein Informationsangebot bislang nicht ausweiten. Das

wird sich dank einer dauerhaften Finanzierung durch das Bundesforschungsministerium nun grundlegend ändern. Für das Jahr 2010 sind hierfür 3,3 Millionen Euro vorgesehen. Unter anderem ist die Einrichtung einer Außenstelle des KID am Universitäts KrebsCentrum (UCC) Dresden geplant.

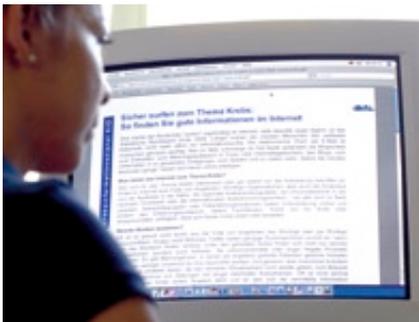
Augentumoren: Kein Zusammenhang mit Mobilfunk



In einer aktuellen Studie, geleitet von der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, fanden Wissenschaftler aus mehreren deutschen Universitäten keinen Zusammenhang zwischen Mobilfunk und Aderhautmelanomen. Die Forscher hatten 459 Patienten mit dieser Tumorerkrankung des Auges nach ihrem Umgang mit dem Handy befragt. Deren Angaben verglichen sie mit denen von 800

zufälligen Kontrollpersonen, 180 Geschwistern von Krebskranken und 130 Patienten mit anderen Augenerkrankungen. Die gleichen Wissenschaftler hatten vor einiger Zeit den Verdacht geäußert, ein gesteigertes Augenkrebsrisiko könne mit der Handynutzung zusammenhängen. Diese Annahme beruhte allerdings auf einer kleineren Datensammlung. Nun haben sie ihre Äußerung selbst widerlegt.

Krebs im Internet: Sicher surfen



Knapp zwölf Millionen Treffer finden gängige Suchmaschinen zurzeit, wenn man das Stichwort „Krebs“ eingibt. Doch die gelisteten Seiten bieten nicht nur seriöse Informationen an. Der Krebsinformationsdienst stellt in einem Informationsblatt Krite-

rien vor, die dem Nutzer helfen, die Qualität einer Seite zu beurteilen.

Demnach zeichnen sich gute Internetseiten zum Beispiel dadurch aus, dass der Anbieter deutlich erkennbar ist, Ziel und Zweck seines Internetauftritts sowie seine Zielgruppe nennt und außerdem angibt, wie aktuell die angebotenen Informationen sind. Qualitativ hochwertige Seiten bieten weiterhin die Möglichkeit, mit dem Betreiber Kontakt aufzunehmen. Zudem sollte der Anbieter mitteilen, wie er die Qualität seiner Seiten sichert und wer ihn finanziert oder sponsert. Schließlich muss der Nutzer erkennen können, ob bei einem Besuch der Internetseite Daten gespeichert werden und wenn ja, welche.

In Deutschland vergibt das Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem (www.afgis.de) ein Qualitätslogo. International weit verbreitet ist das Siegel der schweizerischen „Health on the Net“-Stiftung (www.hon.ch). Wer medizinischen Rat sucht, sollte sich allerdings nicht allein auf das Internet verlassen, sondern mit einem Arzt sprechen oder die Beratung durch einen Fachdienst in Anspruch nehmen.

Das vollständige Informationsblatt „Sicher surfen“ können Sie beim Krebsinformationsdienst bestellen oder unter <http://www.krebsinformationsdienst.de/wegweiser/iblatt/index.php> herunterladen.

Krebsrisiko aus Grill und Pfanne

Wer viel gegrilltes und scharf gebratenes Fleisch isst, erhöht damit sein Risiko, Vorstufen von Darmkrebs zu entwickeln. Das haben Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum anhand der Daten von 4482 Teilnehmern der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) bestätigt. Die Forscher untersuchten, wie sich die Studienteilnehmer ernähren und wie häufig bei ihnen so genannte Dickdarmadenome auftreten. Adenome, auch als Polypen bezeichnet, sind Schleimhautwucherungen, die im Darm häufig Vorstufen für Krebs darstellen. Bei den Studienteilnehmern, die ihr Fleisch am stärksten gegrillt oder angebraten mögen, fanden die Forscher eineinhalb Mal mehr Dickdarmadenome als bei den Teilnehmern, die weniger stark gebräuntes Fleisch bevorzugen.



Setzt man Fleisch, Fleischprodukte oder Fisch starker Hitze aus, entstehen potenziell gesundheitsschädliche Substanzen, zum Beispiel polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder

heterozyklische aromatische Amine. Diese Substanzen stehen schon lange im Verdacht, an der Entstehung von Dickdarmadenomen beteiligt zu sein.

• Die Geheimschrift des Lebens entziffern

Ob wir gesund oder krank sind, hängt unter anderem von unseren Erbanlagen ab. Denn die Gene liefern den Bauplan für unseren Organismus. In der Abteilung Molekulare Genomanalyse im Deutschen Krebsforschungszentrum versuchen Wissenschaftler, diesen Plan besser zu verstehen.



Sie passen gerade noch ins Treppenhaus: die Mitarbeiter der Abteilung „Molekulare Genomanalyse“. Zurzeit sind es 76, auf dem Foto sind davon 51 zu sehen. Kommissarischer Leiter der Abteilung ist Stefan Wiemann (am linken Bildrand in der Mitte, mit dem grünen Shirt).

„Diese Fußstapfen sind so riesig, dass ich mir nicht anmaßen würde, sie ausfüllen zu können“, sagt Privatdozent Dr. Stefan Wiemann, kommissarischer Leiter der Abteilung Molekulare Genomanalyse im Deutschen Krebsforschungszentrum. Er spricht von dem Andenken an Professor Annemarie Poustka, die im Mai des letzten Jahres nach schwerer Krankheit starb. Sie hinterließ ein überaus wertvolles wissenschaftliches Erbe.

1990 gründete Poustka die Abteilung und baute sie in den darauf folgenden Jahren immer weiter aus. Bereits zuvor hatte die Forscherin internationale Anerkennung erlangt: Sie hatte Methoden entwickelt, die auf der ganzen Welt zur Entschlüsselung des menschlichen Erbguts eingesetzt worden waren. Es ist also auch ihr Verdienst, dass Bill Clinton und Tony Blair im Juni 2000 den erfolgreichen Abschluss des humanen Genomprojekts verkünden konnten.

Doch noch während das humane Genomprojekt lief, zeichnete sich ab, dass die eigentliche Arbeit der Genomforscher nicht mit dessen Fertigstellung beendet sein würde. Zwar gelang es den Wissenschaftlern, den Text der menschlichen Erbinformation offenzulegen. Ihn aber lesen und verstehen zu können, erwies sich als viel schwierigere Aufgabe. Denn das „Buch des Lebens“ ist in einer Sprache geschrieben, die man erst lernen muss.

Wiemann, der schon damals in Poustkas Abteilung war, erinnert sich: „Wir haben 1996 damit begonnen, die in den Genen gespeicherten Informationen systematisch zu untersuchen – ein Projekt, das uns heute noch beschäftigt.“ Um den genetischen Code zu übersetzen, stellen die Wissenschaftler natürliche Dolmetscher ein: Zellen. „Zellen lesen die Information, die in den Genen steckt“, erklärt Wiemann. „Meist ist das die Bauanleitung für ein Protein, einen Eiweißstoff mit einer bestimmten Funktion für die Zelle.“

Grüne Erleuchtung

Um die Aufgabe einzelner Gene und der damit verbundenen Proteine aufzuklären, bedienen sich die Wissenschaftler eines Tricks, der seinen



Stefan Wiemann kam 1995 in die Abteilung. Da war ihm das Krebsforschungszentrum bereits vertraut: Er hatte seine Doktorarbeit hier gemacht.

amerikanischen Erfindern 2008 den Nobelpreis für Chemie einbrachte: Sie isolieren die Gene und hängen ihnen ein spezielles Stück Erbinformation an. Diese zusätzliche DNA wird von der Zelle anschließend gemeinsam mit dem ursprünglichen Gen abgelesen. Dadurch wird das entstehende Protein ein Stück länger und erhält eine besondere Eigenschaft: Es leuchtet grün. „So können wir verfolgen, wohin das Protein in der Zelle gelangt. Außerdem können wir für einzelne Zellen herausfinden, welche Veränderungen das Protein hervorruft. Das gibt uns erste Hinweise auf seine Funktion“, beschreibt Wiemann.

Er und seine Kollegen arbeiten in einem internationalen Netzwerk. Sie stellen ihre Forschungsergebnisse regelmäßig ins Internet, so dass alle am Netzwerk beteiligten Wissenschaftler stets auf dem neuesten Stand sind. So konnte Wiemanns Team vielen der etwa 20 000 bis 25 000 Gene des Menschen erste Funktionen

zuweisen, die jeder Wissenschaftler in einer „Datenbank der Genfunktionen“ abfragen kann.

Lukasz Kacprzyk, ein Mitarbeiter von Wiemann, hat nur ganz bestimmte Gene im Blick: Er will wissen, welche Erbfaktoren eine Rolle bei der Entstehung von Krebs spielen. „Aus klinischen Daten wissen wir, dass manche Gene bei Prostata Tumoren auffällig verändert sind. Diese Gene schleusen wir in unsere Versuchszellen ein. Wenn die Zellen sich daraufhin stärker teilen, könnte der entsprechende Erbfaktor etwas mit der Entstehung des Tumors zu tun haben“, erklärt der polnische Doktorand, der vor einem Jahr nach Heidelberg kam.

Die Menge macht's

Doch in der Abteilung Molekulare Genomanalyse dreht es sich nicht nur darum, welche Informationen die einzelnen Gene enthalten. Die Forscher untersuchen auch, wie oft die Zellen unseres Körpers eine bestimmte Erbinformation abrufen. „Mit speziellen Techniken untersuchen wir, welche Gene in einer bestimmten Zelle besonders häufig abgelesen werden und welche weniger häufig“, erklärt Privatdozent Dr. Holger Sültmann, Gruppenleiter in der Abteilung. So erstellen die



Gruppenleiterin Ulrike Korf untersucht zelleigene Eiweißstoffe.

Forscher genetische Profile der Zellen. Dabei zeigt sich, dass das genetische Profil von Tumorzellen erheblich von dem gesunder Zellen abweicht.

Gemeinsam mit Ärzten der Martini-Klinik in Hamburg fanden Sültmann und sein Team heraus, dass auch Zellen aus der Umgebung des Tumors manche Gene häufiger und andere seltener ablesen als normale Zellen. Gerade bei Prostatakrebs könnte diese Erkenntnis sehr wichtig sein. Denn normalerweise stellt der Arzt die Diagnose „Prostatakrebs“, indem er Gewebeprobe untersucht, die er dem Patienten mit einer feinen Nadel aus der Prostata entnimmt. Oft verfehlt die Nadel den Tumor jedoch, so dass der Mediziner unbeabsichtigt nur Zellen aus der Nachbarschaft des Tumors entnimmt. Die Untersuchung der Gewebeprobe führt dann zu der falschen Diagnose, dass kein Krebs vorliegt. „Unsere Erkenntnisse schaffen hier vielleicht Abhilfe, indem sie es ermöglichen, den Tumor anhand des genetischen Profils seiner Nachbarzellen nachzuweisen“, hofft Sültmann.



Holger Sültmann und sein Team haben einen Weg gefunden, Prostatakrebs zuverlässiger nachzuweisen. Bei dem Verfahren werden die Gene in den Nachbarzellen des Tumors untersucht.



Ewald Münstermann (links) arbeitet seit 17 Jahren als Assistent in der Abteilung. Unter anderem hilft er seinem Kollegen Lukasz Kacprzyk (rechts), Gene zu finden, die für die Entstehung von Krebs wichtig sind.

Nicht ausgeschlossen, dass sich dieses Verfahren auch bei anderen Krebsarten bewährt. Künftig wollen die Forscher um Wiemann daher zusammen mit klinischen Partnern noch mehr Patientenproben analysieren. „Solche Kooperationen sind für die Abteilung sehr wichtig“, betont Wiemann. „Wir koordinieren gleich zwei vom Bundesforschungsministerium geförderte große Kooperationen im Nationalen Genomforschungsnetz. Das ist ein Grund dafür, warum wir zahlreiche Partner innerhalb und außerhalb des Deutschen Krebsforschungszentrums haben, darunter viele Kliniken; einige Kooperationen gehen noch auf Annemarie Poustkas Initiative zurück.“ Auch er selbst sei von der Wissenschaftlerin in die Abteilung geholt worden.

Seine Diplomarbeit hat der gebürtige Rheinländer auf einem ganz anderen Gebiet verfasst: „Als Diplomand habe ich mich mit botanischen Fragen beschäftigt. Ich war oft in der Kältekammer und hatte ständig Schnupfen,

deshalb wollte ich für die Doktorarbeit ein wärmeres Thema“, schmunzelt der Wissenschaftler. Seine Suche führte ihn nach Heidelberg ans Deutsche Krebsforschungszentrum, wo er während seiner Promotion einzelne Gene isolierte. 1992 ging er ans Europäische Molekularbiologische Labor (EMBL), bis ihm Annemarie Poustka drei Jahre später anbot, in ihrer Abteilung zu arbeiten. Begeistert nahm er das Angebot an.

High-Tech und fleißige Hände

Seither ist viel passiert. „Wir haben neue Methoden entwickelt, mit denen wir völlig neue Fragestellungen angehen können – etwa, um zu verstehen, wie sich Tumoren entwickeln“, berichtet Wiemann. So hat die Gruppenleiterin Dr. Ulrike Korf in den letzten Jahren daran gearbeitet, die Analyse von Proteinen effizienter zu machen. „Die Proteine sind die Produkte der Gene und verraten uns viel über die Vorgänge, die in gesunden und kranken

Zellen stattfinden. Deshalb haben wir nach Wegen gesucht, viele Zellen gleichzeitig möglichst schnell auf möglichst viele Proteine zu untersuchen“, erklärt die Forscherin.

Bei der Umsetzung ihrer Ideen steht Korf ein sehr fleißiger Kollege zur Seite. Er wohnt in einem vier Kubikmeter großen Glaskasten und braucht keinen Schlaf. Es handelt sich um den abteilungseigenen Pipettier-Roboter. Ein wenig fühlt man sich an die Fertigungshalle einer Autofabrik erinnert, wenn man die Roboterarme sieht, die winzige Flüssigkeitsmengen in kleine Gefäße abfüllen und dann per Fließband weiterbefördern. „Mit dieser Maschine können wir tausende biologische Proben in einem Arbeitsgang untersuchen“, erläutert Korf.

Der Roboter ist nicht die einzige technische Besonderheit der Abteilung. Direkt neben ihm steht ein Drucker – kein gewöhnliches Modell, sondern einer, der Proteine drucken kann: Das Gerät bringt die Eiweißstoffe auf eine spezielle Oberfläche auf, wo die Wissenschaftler sie weiter analysieren können. So lässt sich zum Beispiel herausfinden, welche Proteine vermehrt in Krebszellen vorkommen. „Mit diesen Erkenntnissen können wir vielleicht neue Therapieansätze entwickeln, bei denen die entsprechenden Eiweiße gezielt blockiert werden“, hofft Korf. Außerdem will die Wissenschaftlerin herausfinden, warum Krebszellen unempfindlich gegen manche Medikamente werden. Bei diesem Projekt arbeitet sie Hand in Hand mit den Gruppen von Dr. Dorit Arlt und Dr. Özgür Sahin. Gemeinsam suchen die Forscher nach den entscheidenden Molekülen, die Brustkrebszellen ihre Therapie-Resistenz verleihen.

Neben der modernen Technik sind dabei auch fleißige Hände unverzichtbar. Wie die von Ewald Münstermann, der seit 17 Jahren als technischer Assistent in der Abteilung arbeitet. Auf seinem Schreibtisch steht ein Foto von Annemarie Poustka. Sichtlich gerührt erinnert er sich an die Wissenschaftlerin, die er als Mutter

der Abteilung bezeichnet: „Sie hatte jederzeit ein offenes Ohr für ihre Mitarbeiter. Auch für mich hat sie sich eingesetzt, ich verdanke ihr meine Stelle hier.“ Stolz präsentiert Münstermann eine Urkunde, die er einst von Poustka verliehen bekam. Darauf zeichnet ihn die Wissenschaftlerin für seine Fähigkeit aus, die Mitarbeiter anzuspornen.

Viele Ziele – eine Abteilung

„Wir haben Mitarbeiter aus Indien, Schweden, China und vielen weiteren Ländern“, erzählt Stefan Wiemann. Und so vielfältig wie die Nationalitäten sind auch die Projekte, die die Abteilung bearbeitet. Privatdozentin Dr. Sabine Klauck und ihre Mitarbeiter befassen sich zum Beispiel mit den

genetischen Grundlagen des Autismus. Andere Gruppen forschen über Asthma oder Herzerkrankungen. Bioinformatiker in der Abteilung sorgen für die Analyse der riesigen Datenmengen und entwerfen Computersimulationen, die helfen, neue Ansätze für Krebstherapien zu finden.

„Die Vielfalt von Köpfen und Technologien hier in der Abteilung ist eine unserer Stärken“, betont Wiemann, „zudem gelingt es uns, äußerst effektiv Forschungsgelder für die unterschiedlichen Projekte einzuwerben. Aber trotz ihrer verschiedenen Ansätze arbeiten alle Gruppen eng zusammen – darauf legte Annemarie Poustka immer großen Wert.“ Die Abteilung Molekulare Genomanalyse sieht er erfolgreich auf dem Weg weitergehen, den seine Vorgängerin einst begann.

Tim Kees



Gruppenleiter unter sich: Sabine Klauck (links) befasst sich mit den genetischen Grundlagen des Autismus. Özgür Sahin (Mitte) und Dorit Arlt (rechts) erforschen, warum Krebszellen unempfindlich gegen manche Medikamente werden.

• Neuroblastom: Krankheit mit vielen Gesichtern

Das Neuroblastom, eine Krebserkrankung bei Kindern, heilt relativ oft von selbst. Manchmal entwickelt es sich aber auch sehr aggressiv. Forscher können jetzt das Verhalten einzelner Tumoren besser vorhersagen.

Netzwerke bilden – unsere Erbanlagen kennen sich hierin bestens aus. Denn Gene sind keine Einzelkämpfer, sie agieren in Gruppen. Jedes Gen liefert die Bauanleitung für einen Eiweißstoff, der zusammen mit anderen Eiweißen eine biochemische Reaktionskette, einen so genannten Signalweg, bildet. Manche dieser Signalwege fördern zum Beispiel das Wachstum oder die Teilung einer Zelle. Andere führen in den programmierten Zelltod, die Apoptose. Läuft die fein abgestimmte Balance der verschiedenen Reaktionsketten aus dem Ruder und ein wachstumsfördernder Signalweg wird übermäßig aktiv, beginnt die Zelle zu wuchern – ein Tumor entsteht.

Allerdings bedeutet das nicht, dass bei einer bestimmten Krebserkrankung immer die gleichen Reaktionsketten verändert sind. „In Tumorzellen derselben Krebsart können von Patient zu Patient verschiedene Signalwege aktiviert sein“, sagt Professor Manfred Schwab, Leiter der Arbeitsgruppe Tumorgenetik im Deutschen Krebsforschungszentrum. Das erkläre, warum Patienten mit derselben Krebserkrankung oft ganz verschiedene Krankheitsverläufe zeigten und unterschiedlich gut auf Therapien ansprachen.

Schwab und seine Mitarbeiter erforschen eine Krebsart, die ein besonders vielseitiges Verhalten an den Tag legt: das Neuroblastom. Es entsteht in den ersten Lebensjahren aus nicht ausgereiften Zellen des peripheren Nervensystems. Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 150 Kinder. Unge-



wöhnlich oft bilden sich Neuroblastome von selbst zurück. Sie können aber auch sehr aggressiv fortschreiten und zum Tod führen. Eine individuelle Risikoabschätzung sei in vielen Fällen schwierig, immer aber von größter Bedeutung für die betroffenen Kinder, betont Schwab: „Je genauer wir abschätzen können, wie sich der Tumor weiter entwickelt, desto besser können die Mediziner ihre Behandlung an das einzelne Kind anpassen. Dadurch lässt sich einerseits der Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und andererseits unnötige Chemotherapie vermeiden.“

Das Protein MYCN, ein Januskopf

Die Forscher um Schwab fahnden daher nach genetischen Merkmalen, die

die verschiedenen Formen des Neuroblastoms kennzeichnen. Als Hilfsmittel entwickelten sie einen so genannten DNA-Chip, der speziell auf das Neuroblastom zugeschnitten ist: „Dieses Werkzeug zeigt uns die Aktivität von gut 11 000 Genen an, die typischerweise in den Tumorzellen abgelesen werden“, erklärt Dr. Frank Westermann, Mitarbeiter von Schwab. Gemeinsam mit der Kinderklinik der Universität Köln untersuchten die Genetiker an mehr als 600 Gewebeproben aus Tumoren, welche Gene bei einzelnen Neuroblastomen an- oder abgeschaltet sind. Durch den Vergleich mit klinischen Daten fanden sie 144 Erbanlagen, deren Aktivität den Krankheitsverlauf besonders gut vorhersagt. „Der DNA-Chip ermöglicht eine viel

genauere Risikoabschätzung als die bisherigen Methoden“, freut sich Westermann. „Das hat uns eine umfangreiche klinische Studie gezeigt.“

Im nächsten Schritt wollen die Wissenschaftler diese 144 Gene einzelnen Signalwegen zuordnen. „Wenn wir die entscheidenden Schaltstellen in den wachstumsfördernden Signalwegen finden, dann können wir neue Therapien entwickeln, die diese Schaltstellen gezielt beeinflussen“, erklärt Westermann. Als eine zentrale Schaltstelle ist schon seit längerer Zeit ein Krebsgen namens MYCN bekannt. Sein Produkt, das MYCN-Protein, aktiviert zahlreiche Signalwege und damit einerseits das Zellwachstum, andererseits den programmierten Zelltod.

Dieses janusköpfige Verhalten von MYCN spiegelt sich auch im unterschiedlichen Krankheitsverlauf des Neuroblastoms wider: In Neuroblastomzellen ist das Gen manchmal bis zu hundertfach vermehrt; in diesen Fällen haben die Patienten eine besonders schlechte Prognose. Allerdings

zeigen auch Tumoren, die zu spontaner Rückbildung neigen, eine leicht erhöhte Aktivität von MYCN. Westermann liefert eine Erklärung hierfür: „Stellt die Zelle nur geringfügig mehr MYCN-Protein her, dann schaltet das Eiweiß lediglich einige seiner Zielgene an. Das Bestreben der Zelle, in den programmierten Zelltod zu gehen, wird dadurch tendenziell erhöht.“ MYCN ist für die Zelle also ein eingebautes Sicherungssystem, das sie vor übermäßigem Wachstum schützt. Leider versagt diese Sicherung, wenn deutlich zuviel MYCN hergestellt wird: Das Protein aktiviert dann zahlreiche weitere Signalwege, die die Zelle unkontrolliert wuchern lassen.

Tumoren in den Selbstmord treiben

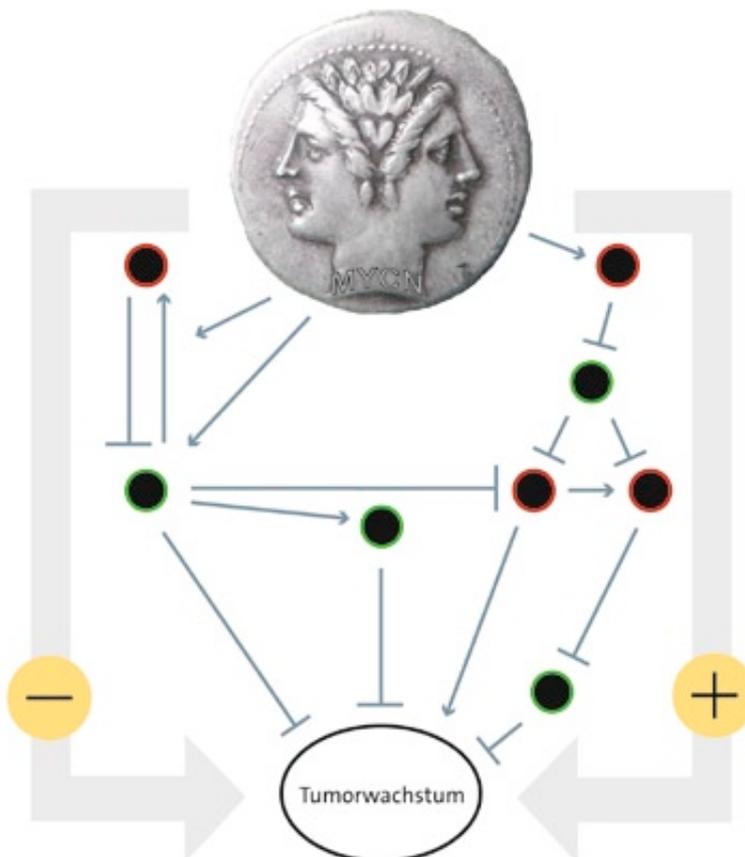
Weil MYCN nicht bloß schlechte, sondern auch gute Seiten hat, eignet es sich nur eingeschränkt als Ziel einer Krebstherapie. Mehr versprechen sich die Forscher davon, apoptotische Signalwege als Waffe gegen den Krebs zu

nutzen – also Signalwege, die zum programmierten Zelltod führen. Westermann interessiert sich für jene Schaltstellen der Zelle, die MYCN nachgeordnet sind. Seine Idee: die „aggressiven“, wachstumsfördernden Signalwege zu blockieren, so dass MYCN in den Krebszellen nur noch die apoptotischen Signalwege ankurbelt – die Tumoren sollen sich selbst zerstören. Der Mediziner hat bereits zwei Gene entdeckt, deren Hemmung die Tumorzellen in den Selbstmord treibt. Bisher funktioniert das allerdings nur in der Kulturschale. Als nächstes sind Tierexperimente geplant, bei denen der neue Therapieansatz seine Schlagkraft gegen das Neuroblastom unter Beweis stellen kann.

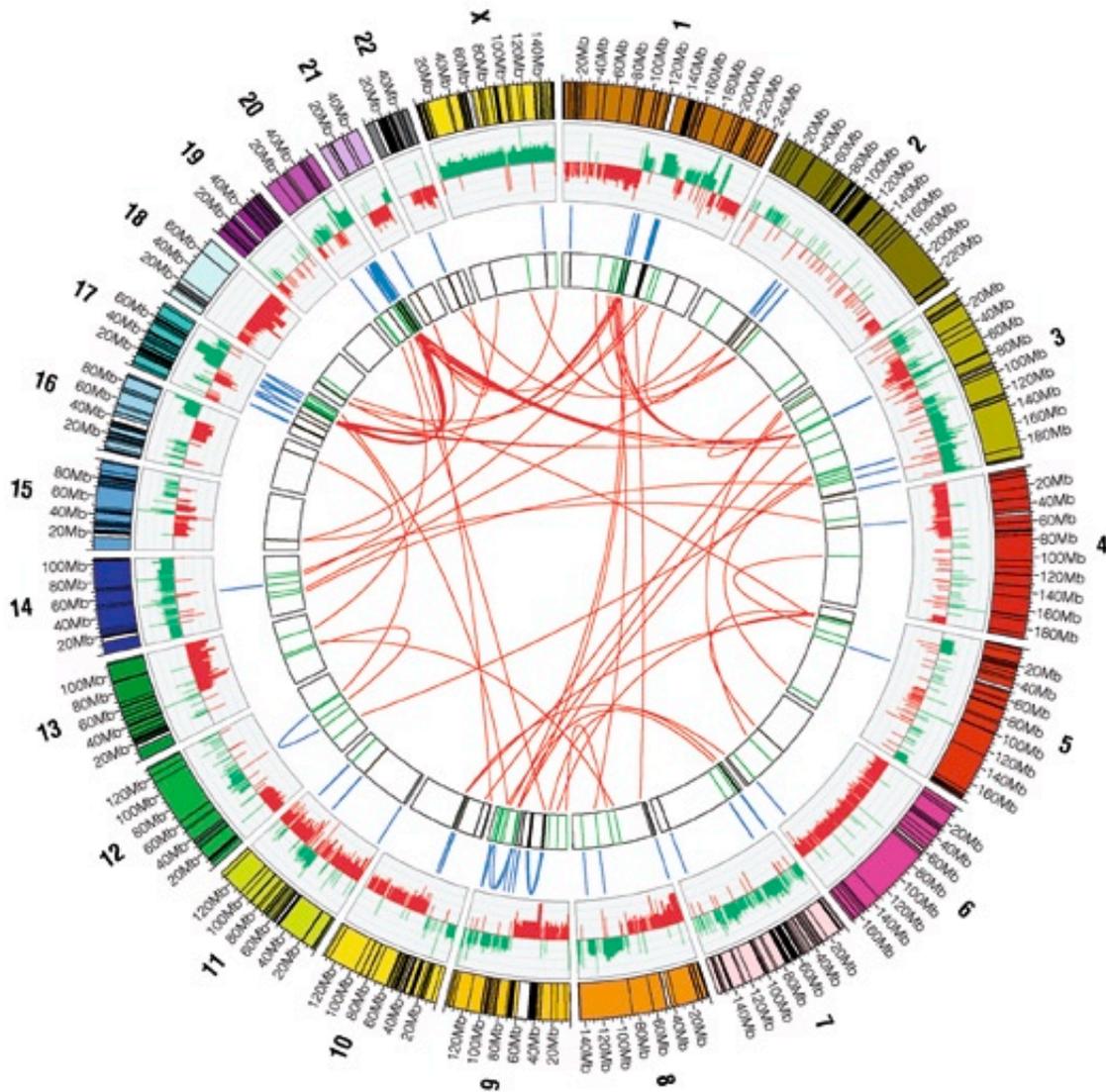
„Wir wollen ursächliche und zielgerichtete Therapien entwickeln, um insbesondere den Kindern mit aggressiven Neuroblastomen zu helfen“, sagt Schwab. Denn auch wenn relativ viele Neuroblastome spontan verschwinden: Von den Kindern, die an einer besonders aggressiven Form erkranken, überlebt bisher nur jedes fünfte.

Birte Seiffert

Das Protein MYCN ist in ein kompliziertes Geflecht von Wechselwirkungen eingebunden. Es beeinflusst zahlreiche Schaltstellen in der Zelle, von denen manche das Zellwachstum ankurbeln (rote Punkte), andere dagegen den programmierten Selbstmord der Zelle (grüne Punkte). Einige dieser Schaltstellen aktivieren einander (Pfeile), andere legen sich gegenseitig lahm (Querbalken). Je nach seiner Menge in der Zelle kann MYCN entweder krebshemmend (großer Pfeil mit Minuszeichen) oder krebsfördernd (großer Pfeil mit Pluszeichen) wirken.



- „Unser Ziel ist sehr ehrgeizig“



Schema der Erbanlagen einer Brustkrebszelle. Die äußeren, bunten Segmente repräsentieren die einzelnen Chromosomen (1 bis 22 sowie das X-Chromosom). Die Genetik der Brustkrebszelle unterscheidet sich stark von der einer gesunden Zelle: Die roten Linien im Inneren zeigen, wo Genabschnitte von einem auf ein anderes Chromosom verlagert wurden. Eine solch genaue Kenntnis der Genveränderungen auch von anderen Tumoren, das ist ein Ziel des Krebsgenomprojektes.

Krebs ist eine Krankheit der Gene: In jeder Krebszelle sind bestimmte Erbanlagen im Vergleich zu gesunden Zellen verändert. Doch welche Gene und wie viele betroffen sind, unterscheidet sich von Krebsart zu Krebsart und von Patient zu Patient. Im internationalen Krebsgenomprojekt suchen Krebsforscher aus aller Welt gemeinsam nach den Erbanlagen, die am häufigsten verändert sind, um dieses Wissen für die gezielte Therapie zu nutzen. Professor Peter Lichter koordiniert den deutschen Beitrag zu diesem Projekt.

Interview mit Professor Peter Lichter, Leiter der Abteilung Molekulare Genetik im Deutschen Krebsforschungszentrum, zum internationalen Krebsgenomprojekt



International Cancer Genome Consortium

einblick: Herr Lichter, 2006 gab ein Artikel im Fachblatt Science den Anstoß für das internationale Krebsgenomprojekt. Was stand denn in dem Artikel?

Lichter: Die Autoren – ein Forscherteam um Victor Velculescu von der amerikanischen Johns Hopkins Universität – hatten Tumorzellen genetisch untersucht. Sie hatten sich Krebszellen von je elf Brustkrebs- und Dickdarmkrebspatienten angeschaut und darin die Hälfte aller bekannten Gene untersucht. Dabei merkten sie, dass es offenbar viel mehr kritische Genmutationen gibt, die für die Entstehung oder den Verlauf von Krebs wichtig sind, als bis dahin angenommen. Der zweite Befund lautete, auch beim gleichen Tumortyp können ganz verschiedene Gene verändert sein.

einblick: Das heißt, in jedem Tumor liegen andere Genmutationen vor, und jeder Krebspatient hat seinen „persönlichen Tumor“. Was bedeutet das?

Lichter: Das hat natürlich zunächst einen großen Einfluss darauf, wie wir Krebs beurteilen, besonders was die Diagnostik und Therapie angeht. Es hat sich zum Beispiel gezeigt, dass es in knapp fünf Prozent der Brustkrebs-Fälle bestimmte Genveränderungen gibt, die man bei diesem Tumortyp bisher nicht gefunden hatte. Viele dieser Mutationen sind aber von ganz anderen Tumoren bekannt, zum Beispiel von Dickdarmkrebs, und gegen einige von ihnen gibt es bereits Therapien. Daraus ergibt sich auf einmal eine vollkommen neue Behandlungsoption bei Brusttumoren, in denen diese Gene mutiert sind.

einblick: Das bedeutet, jeder Patient bekommt eine individuelle Therapie, je nachdem welche Gene in seinen Krebszellen mutiert sind?

Lichter: Ja, das ist das eine. Das andere ist: Es gibt in Krebszellen offenbar so viele Mutationen, dass man sehr viel mehr auf neue kombinatorische Therapien setzen kann, also auf Behandlungen mit Cocktails aus verschiedenen Medikamenten. Zumindest sprechen die Befunde bei Brust- und Darmkrebs dafür, und diese Befunde sind 2008 für einige Hirntumoren im Prinzip bestätigt worden.

einblick: Und daraufhin hat man beschlossen, das Erbgut von noch mehr Tumoren systematisch zu untersuchen?

Lichter: Genau, das war der Startschuss für das internationale Krebsgenomprojekt. Das Projekt ist eine gemeinsame Initiative von mittlerweile mehr als 22 Ländern, mit dem Ziel, die fünfzig wichtigsten Krebsarten genau zu analysieren. Bei jeder dieser fünfzig Krebsarten soll das Genom von 500 Tumoren komplett sequenziert – das heißt entziffert – werden. Im Moment kann man natürlich noch nicht bei jeder Veränderung des Erbguts genau sagen, ob sie in Zusammenhang mit Krebs steht oder nur eine zufällige genetische Variation ist, die auch bei Gesunden vorkommt. Deshalb muss bei allen Tumorkranken, von denen die Proben stammen, auch das Erbgut von gesunden, nicht entarteten Zellen sequenziert werden. Insgesamt haben wir damit tausend Genome pro Tumortyp. Wir haben also das sehr ehrgeizige Ziel, in den nächsten Jahren gemeinsam 50 000 Genome zu sequenzieren.

einblick: Wenn auch die gesunden Zellen analysiert werden sollen, dann stehen ja irgendwann die gesammelten Erbgut-Informationen von 25 000 Menschen zur Verfügung, aus denen man in Zukunft voraussichtlich immer mehr herauslesen kann. Wie geht man mit diesem Wissen um?

Lichter: Das ist in der Tat brisantes Material. Es ist sogar so, dass in den Telefonkonferenzen und Tagungen zum Krebsgenomprojekt dieses Thema den größten Zeit- und Diskussionsanteil einnimmt. Insbesondere, weil man ja auch über verschiedene Standards in unterschiedlichen Ländern befinden muss. Das Thema wird sehr ernst genommen. Es ist natürlich notwendig, die Sequenzen von Nicht-Tumorzellen perfekt zu anonymisieren, und es wird daran gearbeitet, dass solche Daten nicht allgemein zugänglich gemacht werden können.

einblick: Verschiedene Länder bearbeiten verschiedene Tumoren – welchen wird Deutschland unter die Lupe nehmen?

Lichter: Die deutschen Stärken liegen in der pädiatrischen Onkologie und in der hämatologischen Onkologie, also bei



Peter Lichter (rechts) trifft Tom Hudson, Professor am Ontario Institute for Cancer Research in Toronto (links). Hudson leitet das internationale Krebsgenomprojekt.

den Tumoren, die im Kindesalter auftreten, und bei den Tumoren des blutbildenden Systems. Wir haben hier bereits gute Sammlungen von Tumoren und gute klinische Daten, so dass wir nicht bei Null anfangen müssten. Endgültig entschieden ist aber noch nichts.

einblick: Haben Sie einen persönlichen Favoriten?

Lichter: Meine Priorität liegt bei den Hirntumoren im Kindesalter. Da gibt es sowohl in meiner Abteilung als auch bei Mitarbeitern, die früher in meiner Abteilung waren und jetzt noch mit uns zusammenarbeiten, ganz hervorragende Tumor-Sammlungen. Darüber hinaus haben wir vielversprechende neue molekulare Daten, so dass wir, glaube ich, einen sehr guten Beitrag leisten können.

einblick: Das Ziel des Krebsgenomprojektes ist es, Gene zu identifizieren, die eine zielgerichtete, ursächliche Therapie ermöglichen. Um dann aber auch jedem Krebspatienten eine maßgeschneiderte Behandlung anbieten zu können, müsste man in Zukunft jeden Tumor eines Krebspatienten erst einmal genetisch analysieren.

Lichter: Das ist die Vision, ganz klar. Und die ist, glaube ich, relativ bald zu erreichen. Die Technologie entwickelt sich sehr schnell, und wenn man eine solche Diagnostik für 500 bis 1000 Euro pro Patient machen kann, dann wird das der Weg sein.

einblick: Wird das Krebsgenomprojekt die Krebstherapie revolutionieren?

Lichter: Wahrscheinlich werden schon ziemlich bald bereits existierende Therapien neu kombiniert. Das ist für den einzelnen Patienten, dem das hilft, eine Revolution. Es werden aber darüber hinaus viele bislang unbekannte Mutationen entdeckt werden, gegen die man neue, zielgerichtete Therapien entwickeln kann. Dass das funktioniert, wissen wir. Viele dieser neuen Therapien sind absolute Erfolgsgeschichten – denken Sie an Imatinib, denken Sie an Rituximab. Insofern wird dieser Weg, ob wir ihn nun Revolution nennen oder anders, die Situation auf jeden Fall erheblich verbessern.

einblick: Herr Lichter, vielen Dank für das Gespräch.

Das Interview führte Stefanie Seltmann.

• Wunschkind ohne Brustkrebsgen

Im Januar 2009 ist in einem Londoner Krankenhaus das erste Mädchen zur Welt gekommen, das als Embryo danach ausgewählt wurde, ob es eine familiäre Anlage für Brustkrebs trägt. Der Fall belebt den Streit über vorgeburtliche Gentests neu – auch in Deutschland.

Das Mädchen ist aus einer künstlichen Befruchtung im Reagenzglas hervorgegangen, einer so genannten In-Vitro-Fertilisation (IVF). Bei dem Verfahren werden Eizellen der Frau mit Spermien des Mannes im Reagenzglas zusammengebracht, wo sie verschmelzen. Die entstehenden Embryonen werden in die Gebärmutter der Frau übertragen, wo sie sich zum geburtsreifen Fetus entwickeln können. Mediziner setzen die IVF meist ein, um Paaren zu helfen, die auf natürlichem Weg keine Kinder bekommen können.

Im Fall des Londoner Wunschkindes war der Grund aber ein anderer: Der Vater des Mädchens besitzt eine genetische Vorbelastung. In seinem Erbgut ist das Gen BRCA1 verändert. Von der Veränderung ist bekannt, dass sie bei Frauen das Risiko für Brustkrebs deutlich erhöht. In der Tat waren die Frauen in der Familie des Vaters schon seit Generationen in jungem Alter an Brustkrebs erkrankt. Hätte das Londoner Paar auf natürlichem Weg ein Kind gezeugt, dann hätte dieses Kind mit einer Wahrscheinlichkeit von fünfzig Prozent das krebsfördernde Gen geerbt. Dieses Risiko war den Eltern zu hoch. Daher entschieden sie sich für eine künstliche Befruchtung und ließen das Erbgut der Embryonen überprüfen. Anschließend wurden die „guten“ Embryonen ausgewählt, also jene, die das fehlerhafte Gen nicht geerbt hatten. Das waren fünf von insgesamt elf; zwei von diesen fünf wurden der Mutter übertragen, einer überlebte und reifte zum Fetus heran.



Sollen vor einer künstlichen Schwangerschaft Gentests an den Embryonen erlaubt sein, um die gesunden Embryonen auszuwählen? Eine breite öffentliche Debatte in England kam zu dem Ergebnis: ja, wenn das Risiko einer schweren Erbkrankheit hoch ist.

Krebsgene im Visier

BRCA1 ist nur eines von vielen Genen, von denen man weiß, dass sie das Krebsrisiko beeinflussen. Die Suche nach weiteren krebserrelevanten Erbgut-Veränderungen läuft weltweit auf Hochtouren. Welche Gene sind mit welchen Krebsrisiken verbunden? Und in welchem Lebensalter treten die verschiedenen Krebsarten jeweils auf?

Diese Fragen stellt sich auch das Forscherteam um Professor Kari Hemminki im Deutschen Krebsforschungszentrum. Hemminki leitet hier die Abteilung „Molekulargenetische Epidemiologie“. Er und seine Mitarbeiter haben Zugriff auf das schwedische Familienregister und das schwedische Krebsregister, zwei Datenbanken, die zusammen die weltweit größte Datensammlung für familiäre Krebserkrankungen ergeben. Sie umfasst etwa zwölf Millionen Menschen, davon eine Million Krebspatienten. Alle Verwandtschaftsbeziehungen unter den Registrierten sind bekannt – beste Voraussetzungen, um zu untersuchen, wie die Erbanlagen das Krebsrisiko beeinflussen.

Das bei dem Vater des Londoner Mädchens veränderte BRCA1-Gen ist bereits gut erforscht: Eine einzige Mu-

tation in diesem Erbfaktor genügt, um das Risiko, an einem Brusttumor zu erkranken, von etwa 10 Prozent (Frauen der Normalbevölkerung) auf 60 bis 85 Prozent zu erhöhen. Außer durch eine vorbeugende Entfernung der Brust lässt sich der Tumor nicht verhindern, bestenfalls früh erkennen. Frauen, die eine familiäre Veranlagung für Brustkrebs tragen, erkranken zudem relativ früh, durchschnittlich mit 45 Jahren. Bei der nicht vererbaren Form, die 90 bis 95 Prozent aller Brusttumoren ausmacht, liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 63 Jahren.

„Hochrisikogene für Krebs sind eine reale Gefahr; ich kann die Entscheidung des britischen Paares für die Embryonen-Selektion nachvollziehen“, sagt Hemminki. In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz jedoch die Präimplantationsdiagnostik (PID), also die Suche nach Fehlern im Erbgut von Embryonen und deren anschließende Selektion. Ob die PID unter bestimmten Voraussetzungen in Deutschland erlaubt sein sollte, sei eine ethisch komplexe Frage, die letztlich nur die Gesellschaft beantworten könne, meint Hemminki. 2005 hat in England die „Human Fertilisation and Embryology Authority“ (eine Behörde, die Regeln für die künstliche Fortpflanzung entwickelt) eine groß

angelegte öffentliche Debatte darüber angestoßen, ob bei einem hohen Risiko für eine schwere Erbkrankheit eine PID erlaubt sein sollte. Als Ergebnis dieser öffentlichen Debatte entschied die Behörde vor drei Jahren für die PID.

In Deutschland ist man auf die so genannte Polkörperdiagnostik ausgewichen. Polkörper sind funktionslose Nebenprodukte, die bei der Reifung der Eizelle entstehen. Ihre Untersuchung ist so lange erlaubt, wie Ei- und Samenzellkern noch nicht miteinander verschmolzen sind, also in einem Zeitfenster von acht bis zwölf Stunden nach Beginn der Befruchtung. Im Rahmen einer künstlichen Befruchtung können durch eine Polkörperdiagnostik die Erbanlagen der entnommenen Eizellen überprüft werden. „Wenn die Mutter eine BRCA-Mutation trägt, lässt sich so mit hoher Sicherheit vorhersagen, ob auch das Kind die Mutation erben wird“, sagt Professor Karl Sperling, Humangenetiker an der Charité Berlin. Eizellen mit fehlerhaftem Erbmaterial werden aussortiert, noch bevor sie – mit Abschluss der Befruchtung – zu Embryonen reifen. Der väterliche Erbanteil lässt sich mit dieser Methode allerdings nicht untersuchen. Den Londoner Eltern hätte sie also nicht weitergeholfen.

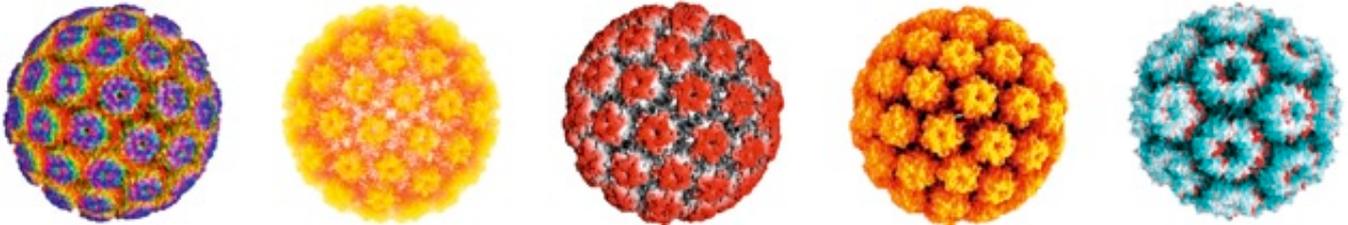
Jahr für Jahr entdecken Forscher neue Mutationen, die Krebs fördern können. Selbst wenn viele dieser Genvarianten das Krebsrisiko nicht so stark erhöhen wie Veränderungen in den BRCA-Genen, kann doch der wechselseitige Einfluss relativ harmloser Genvarianten in der Summe ein bedeutsames Risiko ergeben. „Je komplizierter das Zusammenspiel der Gene, umso schwieriger lassen sich die Gefahren für einen einzelnen Menschen abschätzen“, sagt Sperling. Um die Betroffenen trotzdem möglichst gut zu unterstützen, sei es nötig, eine bessere Beratung für sie zu entwickeln. Was den Einsatz der PID angeht, ist Sperling der gleichen Ansicht wie Hemminki: Die Gesellschaft muss klären, bis zu welchem Punkt sie die vorgeburtliche Diagnostik und ihre Konsequenzen noch für ethisch akzeptabel hält.

Nicola Siegmund-Schultze

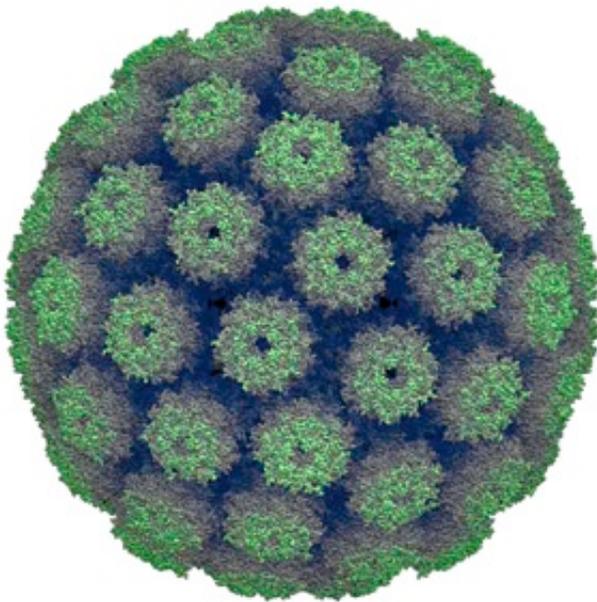


Bei der Präimplantationsdiagnostik entnehmen die Mediziner einige Tage nach der Befruchtung eine Zelle des Embryos, der zu diesem Zeitpunkt erst zu einem winzigen Zellhaufen herangewachsen ist. Aus der Zelle wird das Erbgut extrahiert und auf genetische Besonderheiten untersucht.

Krebsviren auf der Spur



Viele Wissenschaftler bezweifelten lange, dass Krebs von Viren ausgelöst werden kann. Die Forschung an humanen Papillomviren lieferte jedoch überwältigende Belege hierfür. Vor kurzem gab ein Symposium in Heidelberg einen Überblick über den Stand der Tumorstudiologie – der Wissenschaft von der Biologie der Krebsviren.



Humanes Papillomvirus vom Typ 16. Viren dieses Typs können Gebärmutterhalskrebs auslösen.

Es klingt in den Ohren selbst vieler Mediziner immer noch wie ein böses Gerücht: Viren, die Tumorstadium auslösen – Krebs als Infektionskrankheit. Zwar wurde eine solche Verbindung schon Anfang des vergangenen Jahrhunderts vermutet und bald darauf – zumindest bei Tieren – auch erkannt. Dennoch stemmten sich zahlreiche Krebsforscher vehement gegen das Konzept. Gifte, Gendefekte, Strahlung – gut, aber bösartige Geschwülste durch Ansteckung? Das Blatt wendete sich erst in den 1980er Jahren, als der heutige Nobelpreisträger Harald zur Hausen an humanen Papillomviren (HPV) forschte und erdrückende Indizien dafür fand, dass die Viren am Entstehen von Gebärmutterhalskrebs ursächlich beteiligt sind.

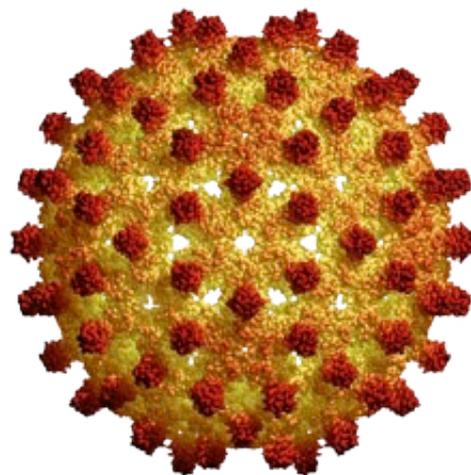
Zu Beginn dieses Jahres fand anlässlich der Nobelpreisverleihung an Harald zur Hausen ein wissenschaftliches Symposium in Heidelberg statt. Das Treffen machte deutlich, mit wel-

cher Vehemenz neue Krebsviren und ihre kausalen Verbindungen zu Tumoren erforscht werden, aber auch, dass es bereits erfolversprechende Konzepte gegen virenbedingten Krebs gibt. Der Vortrag der Virologin Yuan Chang vom University of Pittsburgh Cancer Institute wurde mit besonderer Spannung erwartet. Denn sie stellte eine der jüngsten Entdeckungen auf dem Gebiet vor: Die Merkelzell-Polyomaviren. Diese Erreger stehen seit Anfang 2008 dringend im Verdacht, die zwar seltenen, aber extrem aggressiven Merkelzellkarzinome in der Haut – vorwiegend im Gesicht und an den Extremitäten – mit zu verursachen. Normalerweise leben die Viren frei in der Zelle; nach Mutationen ihres Erbguts allerdings, möglicherweise hervorgerufen durch UV-Strahlung, schleusen sie sich in das Genom der Merkelzellen (Druckrezeptoren in der Haut) ein.

Wie genau die Viren die Entartung der Zellen forcieren, wissen Yuan Chang und ihre Kollegen nicht. Auch scheinen Merkelzellkarzinome noch von weiteren Faktoren ausgelöst zu werden: Bei immerhin einem Fünftel der untersuchten Tumoren fanden die Forscher keine Polyomaviren. Doch dass die Viren wenigstens als entscheidende Kofaktoren oder Kofaktoren an der Krebsentstehung beteiligt sind, daran zweifelt Chang nicht mehr.

Jeder fünfte Krebsfall durch Ansteckung?

Neben den Merkelzellviren sind in den vergangenen Jahren mindestens vier weitere, bislang unbekannte Polyomaviren des Menschen entdeckt worden. Sie alle werden derzeit intensiv auf mögliche Verbindungen zu Krebserkrankungen untersucht, ebenso wie einige eng verwandte Meerkatzen-Viren. Nach Schätzungen Harald zur Hausens dürften weltweit etwa zwanzig Prozent aller Krebserkrankungen mit Infektionen in Zusammenhang stehen, rechnet man die etwa zehn Prozent Magenkrebsfälle ein, bei denen Epstein-Barr-Viren gefunden werden, sowie ein Drittel aller Mundhöhlen- und Rachentumoren, die mit bestimmten humanen Papillom-Virenstämmen infiziert sind. Mittlerweile



Hepatitis-B-Virus. Es verursacht eine Erkrankung der Leber, die häufig wieder vorübergeht. Manchmal wird die Infektion aber auch chronisch und kann dann in ein Leberzellkarzinom münden.

steht ein gutes Dutzend an viralen Erregern unter Verdacht, Krebs zu verursachen – darunter Vertreter an sich harmloser Familien wie jener der Herpesviren.

Bill Sugden von der University of Wisconsin in Madison vermutet eine entscheidende Rolle von Epstein-Barr-Viren (EBV) bei der Wucherung von Tumoren. Das Erbgut dieser Erreger bietet den entarteten Zellen offenbar einen Selektionsvorteil, berichtete er in Heidelberg. Eine möglicherweise entscheidende Funktion kommt dabei dem Virenprodukt EBNA-1 zu, das schon länger beim Nachweis von EBV-Infektionen eine Rolle spielt. Experimente deuten darauf hin, dass EBNA-1 das Selbstmordprogramm der Zelle blockiert und dadurch die unkontrollierte Vermehrung von Tumorzellen zulässt. In Versuchen gelang es bereits,

EBNA-1 zu hemmen und so die Blockade des zellulären Selbstmordprogramms aufzuheben.

Über einen ähnlichen Versuch, therapeutisch gegen die Folgen einer HPV-Infektion als Auslöser von Genital- und Gebärmutterhalskrebs vorzugehen, berichtete Moshe Yaniv vom Institut Pasteur in Paris. Er und seine Gruppe konzentrieren sich auf die Wechselwirkung zweier Virenproteine E6 und E7, die fatal in die Kontrollmechanismen wichtiger Tumorgene des Körpers eingreifen. Die Forscher suchen nach Möglichkeiten, diese Signalkette gezielt zu unterbrechen. Ein kleines Molekül ist dabei offenbar schon in die engere Wahl gerückt, das allerdings, so Yaniv, bisher nur bei HPV-6- und HPV-11-Stämmen funktioniert. In Experimenten mit dem besonders kanzerogenen HPV-18-Stamm und anderen verwandten Erregern ließ sich die prekäre Protein-Maschinerie nicht außer Kraft setzen.

Hepatitis: die große Gefahr

Die Tücken der Tumorerkrankungen werden besonders bei Hepatitis-C deutlich. Schätzungsweise 170 Millionen Menschen sind weltweit infiziert, in Ägypten sogar bis zu fünfzig Prozent der Bevölkerung. Längst ist das Virus als einer der wichtigsten Verursacher für Leberleiden und -tumoren bekannt, dennoch gelang es bisher nicht, einen Impfstoff zu entwickeln. Die Viren waren in Kultur kaum zu vermehren; erst seit vier Jahren ist ihr kompletter Zellzyklus bekannt und in Zellkulturen simulierbar. Außerdem fehlte der Forschung bis vor kurzem ein adäquates Tiermodell. Mit dem neuen Wissen versucht nun Charles Rice vom Center for the Study of Hepatitis C in New York, den Hepatitis-C-Viren praktisch schon vor ihrem Eintritt in die Leberzelle die Tür vor der Nase zuzuschlagen. An Möglichkeiten dazu mangle es nicht, sagt Rice. Allerdings sei das Einschleusen der winzigen Virenkapseln so komplex und wenig verstanden, dass es bisher noch keine durchgreifenden Wirkstoffe gebe.

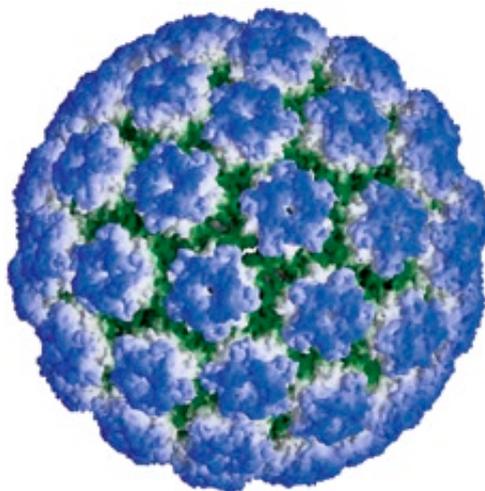
Große Erfolge in der Vorbeugung von virenbedingten Lebertumoren beanspruchte hingegen ein Gast aus Taiwan für sich und sein Land. Ding-Shinn Chen vom Center for

Genomic Medicine der National Taiwan University legte die Bilanz eines der weltweit größten Impfprogramme gegen Hepatitis-B vor – eine Krankheit, die bei chronischem Verlauf häufig nur extrem schwer zu behandeln ist und in eine Leberzirrhose oder in ein Leberzellkarzinom münden kann. Neunzig Prozent der weltweit etwa 350 Millionen chronisch kranken Patienten haben sich nach Aussagen Chens als Baby oder im Kindesalter angesteckt.

Daher legte Taiwan 1984, zwei Jahre nach der ersten Herstellung des Impfstoffs, ein nationales Impfprogramm auf, das stark auf Kinder fokussiert war. Zwei Jahre später waren die Neugeborenen auf der fernöstlichen Insel nahezu lückenlos geimpft. Ein Vorgehen, das sich offenkundig ausgezahlt

hat: Die Häufigkeit von Leberzellkarzinomen ist „schlagartig“ gesunken, wie Chen betont. Sie ging in den ersten zwanzig Jahren der Impfkampagne um ein Viertel zurück, verglichen mit den zehn Jahren davor. Hepatitis-B-Bestandteile als Anzeichen einer etablierten Infektion findet man inzwischen nur noch bei 0,6 Prozent aller Inselkinder. Und auch wenn manche Impfungen aus unerklärlichen Gründen ohne Wirkung bleiben, plädiert Chen für ein weltweites, konsequentes Impfprogramm. Mehr als eine halbe Million Todesfälle, die auf Leberzellkrebs zurückgehen, könnten so verhindert werden.

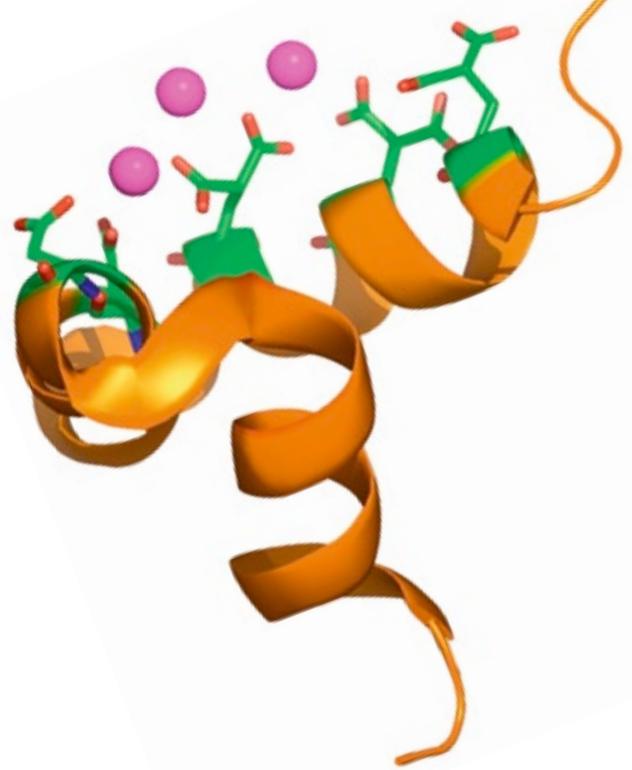
Joachim Müller-Jung ist Leiter des Ressorts Natur und Wissenschaft bei der Frankfurter Allgemeinen Zeitung.



Polyomaviren können Krebserkrankungen bei Mäusen hervorrufen. Eine Variante, die Menschen infiziert, steht im Verdacht, eine Form des Hautkrebses auszulösen.

Schützt Vitamin **K** vor Prostatakrebs?

Prostatakrebs ist in Deutschland die häufigste Krebsart bei Männern. Forscher suchen deshalb intensiv nach Faktoren, die vor dieser Krankheit schützen. Vitamin K könnte ein solcher Schutzfaktor sein, wie aktuelle Forschungsergebnisse belegen.



Das Eiweiß Osteocalcin spielt eine wichtige Rolle beim Einbau von Kalzium in die Knochen. Es kann in zwei Formen vorliegen: mit angehängter Carboxylgruppe (Bild oben) und ohne diese Gruppe (Bild links). Je mehr Vitamin K man zu sich nimmt, umso weniger von der zweiten Form zirkuliert im Blut.



Vitamin K kommt in unserer Nahrung in zwei Formen vor. Vitamin K₁ nehmen wir vor allem über grünes Blattgemüse und pflanzliche Öle zu uns. Vitamin K₂ findet man hauptsächlich in Milchprodukten und Fleisch. Beide Verbindungen weisen strukturelle Ähnlichkeiten mit einigen Krebsmedikamenten auf. Da liegt die Frage nahe, ob und wie Vitamin K auf Krebszellen wirkt. Tatsächlich haben Studien gezeigt, dass kultivierte Krebszellen, die mit dem Vitamin behandelt werden, sich seltener teilen und häufiger in den programmierten Zelltod gehen. Beide Effekte steuern einem ungebremsten Zellwachstum – der Ursache von Krebs – entgegen.

Kann man aus diesen Ergebnissen schließen, dass Vitamin K vor Krebs schützt? Seit drei Jahren geht Dr. Jakob Linseisen dieser Vermutung nach. Der Ernährungswissenschaftler, der bis vor Kurzem noch am Deutschen Krebsforschungszentrum arbeitete, hat sich

dabei zunächst auf den besonders häufigen Prostatakrebs konzentriert. Die Frage, die er klären will: Erkranken Männer, die viel Vitamin K zu sich nehmen, seltener an Prostatakrebs als Männer mit einer geringeren Zufuhr?

Linseisen hat als Forscher gute Voraussetzungen, um diese Frage zu beantworten. Er leitet die so genannte EPIC-Studie im Raum Heidelberg. EPIC steht für "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition". Mit Hilfe dieser europaweit angelegten Studie untersuchen Wissenschaftler den Zusammenhang zwischen Ernährung und Krebs. Um die Frage nach dem Einfluss von Vitamin K auf das Prostatakrebsrisiko zu beantworten, konnte Linseisen auf Fragebögen zurückgreifen, die die Ernährungsgewohnheiten von mehr als 11 000 Männern aus der Region Heidelberg dokumentieren. Seine Doktorandin Katharina Nimptsch berechnete auf der Grundlage dieser Daten, wie viel Mikrogramm Vitamin K₁ und K₂ die Teil-

nehmer pro Tag etwa zu sich genommen haben. Dafür musste zunächst aus der aktuellen Literatur eine Datenbank erstellt werden, die den Vitamin-K-Gehalt verschiedener Lebensmittel auflistet. Dann ermittelte Nimptsch, welche Teilnehmer seit Beginn der Studie an Prostatakrebs erkrankt waren und wie schwer jeweils.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Männer, die wenig Vitamin K2 zu sich nehmen, ein leicht erhöhtes Prostatakrebsrisiko tragen. Statistisch bedeutsam ist dieser Zusammenhang aber nur für das Risiko eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Bei Vitamin K1 sehen die Forscher keinen solchen Effekt.

Körpereigener Messwert gesucht

Wer schon einmal versucht hat, seine Essgewohnheiten zu beschreiben, weiß, dass das nicht einfach ist. Es kann leicht passieren, dass man dabei ungenaue oder falsche Angaben macht. Deswegen wollten sich die Forscher um Linseisen nicht ausschließlich auf die Fragebögen der EPIC-Studie verlassen. Sie suchten nach einem Biomarker, das heißt nach einer körpereigenen Substanz, die die Menge an aufgenommenem

Vitamin K objektiv anzeigt. Mit Osteocalcin, einem Eiweiß, das für diesen Zweck bestens geeignet ist, wurden die Forscher fündig.

Osteocalcin spielt eine wichtige Rolle beim Einbau von Kalzium in die Knochen. Es kann seine Wirkung erst entfalten, wenn es eine bestimmte Molekülgruppe, die „Carboxylgruppe“, angehängt bekommt. Und das geht nur im Beisein von Vitamin K. Ist also wenig Vitamin K vorhanden, wird nur wenigen Osteocalcin-Molekülen die Carboxylgruppe angehängt und es bleibt viel „untercarboxyliertes Osteocalcin“ (ucOC) übrig.

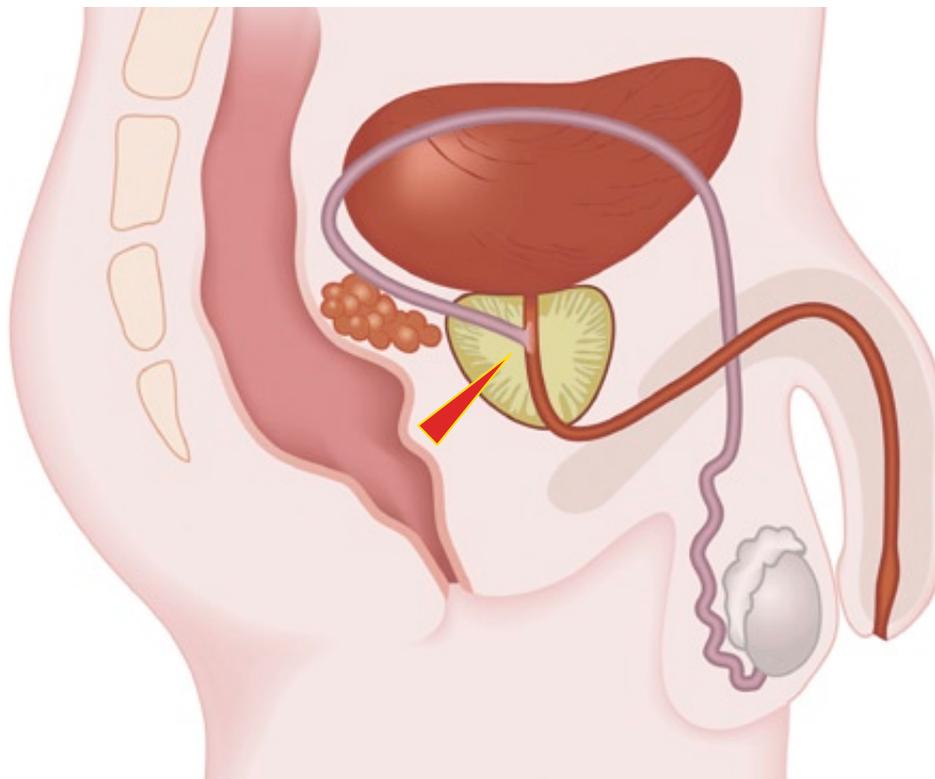
Diesen Zusammenhang haben die Forscher um Linseisen für ihre Untersuchungen genutzt. Die Menge an ucOC im Blut lässt sich messen, das Ergebnis sagt indirekt etwas über die Menge an verfügbarem Vitamin K aus: Je mehr ucOC im Blut zirkuliert, umso weniger Vitamin K ist über die Nahrung aufgenommen worden. Systematische Messungen bestätigten den Zusammenhang, den die Forscher bereits bei der Auswertung der Fragebögen entdeckt hatten: Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hatten vergleichsweise viel ucOC im Blut und damit offenbar wenig Vitamin K zu sich genommen.

Mehr Käse – weniger Prostatakrebs?

Zusammengenommen lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass vor allem Milchprodukte und Fleisch vor Prostatakrebs schützen – enthalten sie doch viel Vitamin K2. In den letzten Jahren mehren sich jedoch die Hinweise darauf, dass eine starke Kalziumzufuhr (zum Beispiel über Milchprodukte) die Entstehung von Prostatakrebs begünstigt. Allerdings: Während Kalzium gleichermaßen über Milch und Käse aufgenommen wird, enthält Käse viel mehr Vitamin K2 als Milch. Sollten Männer jetzt also verstärkt Käse essen, um sich zu schützen? „Man kann derzeit keine Ernährungsempfehlung ableiten“, sagt Linseisen. Gleiches gelte auch für die Einnahme von Vitamin-K-Präparaten. Zwar gebe es Ergebnisse aus der Grundlagenforschung und aus Untersuchungen an Mäusen. „Unsere Studie ist jedoch die erste am Menschen und muss nun in weiteren Untersuchungen bestätigt werden“, betont der Forscher. Katharina Nimptsch wird die Forschungen an der renommierten Harvard Medical School in den USA fortsetzen.

Corinna Volz-Zang

Die Prostata (Pfeil) liegt unterhalb der Harnblase und umkleidet die Harnröhre. Sie produziert einen Teil des Spermas. In Größe und Form ähnelt sie einer Kastanie. Krebserkrankungen der Prostata sind die häufigste Krebsart bei Männern.





„An Apple A Day...“ – warum Äpfel nie Krebs bekommen

Ein Apfel soll Isaac Newton vor 350 Jahren geholfen haben, die Gravitationstheorie zu entwickeln. Heute sollen Äpfel den Forschern dabei helfen, Krebserkrankungen vorzubeugen. Ein Blick in ihr Inneres verrät, warum sie das Zeug dazu haben.



Äpfel sind gesund! Wohl kaum jemand würde dieser Aussage widersprechen, höchstens Schneewittchen oder der Sohn von Wilhelm Tell. In England sagen die Leute sogar: „An apple a day keeps the doctor away“. Heißt: Wer täglich einen Apfel isst, dem bleiben Arztbesuche erspart.

Was ist dran an dieser Volksweisheit? Und vor allem: Was ist drin in den Äpfeln? Eine ganze Menge, wie Forscher inzwischen wissen: Substanzen mit so komplizierten Namen wie Procyanidine. Quercetin. Oder Epicatechine. Sie sind möglicherweise der Grund dafür, dass der Verzehr von Äpfeln das Risiko für zahlreiche Krankheiten reduziert: Herz- und Gefäßerkrankungen, Asthma und Lungenfunktionsstörungen, Diabetes und

sogar Krebs. Die englische Firma „Corcescence Limited“ hat sich 2008 die Idee patentieren lassen, Äpfel zur Krebsvorsorge einzusetzen. Begegnen wir in England bald Apfelhändlern, die uns zurufen: „An apple a day keeps the cancer away!“?

Was Epidemiologen bereits wissen: Menschen, die häufig Äpfel essen, erkranken seltener an Darm- und Lungenkrebs. Das haben zwei Forschungsstudien in Finnland und den USA vor einigen Jahren gezeigt. Ein deutlich vermindertes Krebsrisiko fanden die Forscher zwar nur, wenn sie die Teilnehmer, die von allen Untersuchten die meisten Äpfel verzehrten, mit totalen Apfel-Abstinenten verglichen. Außerdem beobachteten sie den schützenden Effekt bisher nur bei Frauen. Trotzdem besteht unbestreitbar ein

Zusammenhang. Den Apfelhändler freut es – der Krebsforscher fragt sich: „warum?“ Und nimmt den Apfel erst einmal komplett auseinander.

So auch Dr. Clarissa Gerhäuser aus der Abteilung Epigenomik und Krebsrisikofaktoren im Deutschen Krebsforschungszentrum. Sie erforscht Naturprodukte und sucht darin nach Substanzen, die Krebs vorbeugen. „Chemoprävention“ nennt der Fachmann dieses Gebiet. „In Äpfeln hat man viele Inhaltsstoffe gefunden, die das Wachstum von Krebszellen unterdrücken können“, erklärt die studierte Pharmazeutin. „Die Pflanzen stellen diese Stoffe meist her, um sich selbst zu schützen, etwa vor Keimen oder starker UV-Strahlung.“

Krebsbremse serienmäßig eingebaut

Einen ganz anderen Schutz könnten einige dieser Substanzen dem Menschen bieten. Pectine zum Beispiel: Diese langen Zuckermoleküle fangen Substanzen ab, die das Erbgut verändern. Quercetin, ein Stoff aus der Gruppe der Polyphenole, reduziert die Menge an reaktionsfreudigen Sauerstoffverbindungen (ROS) in der Zelle. Da eine zu hohe ROS-Konzentration in der Zelle das Erbgut schädigt, beugt Quercetin – genau wie die Pectine – einer Entartung der Zelle vor. Quercetin ist im Apfel übrigens nicht gleichmäßig verteilt, sondern sitzt vor allem in der Schale.

Auch andere Polyphenole haben sich als wirkungsvoll gegen Krebszellen erwiesen: Procyanidine bremsen die Zellteilung, Epicatechine hemmen die Produktion von Prostaglandinen – Entzündungsfaktoren, die in erhöhter Konzentration das Wachstum von Krebszellen fördern.

Soweit die Erkenntnisse aus Experimenten mit Krebszellen. Doch was passiert, wenn ein Mensch einen Apfel isst? Verlassen die Pectine, Procyanidine und Epicatechine unser Verdauungssystem, wandern sie zu den sich entwickelnden Tumorzellen und entfalten dort ihre gewünschte Wirkung? „Das ist schwer nachzuweisen“, sagt Gerhäuser, „aber zumindest haben Studien gezeigt, dass unser Körper die Polyphenole aus der Nahrung aufnimmt.“

Lieber trüb als klar

Einen weiteren Hinweis darauf, dass Apfelesser seltener Krebs bekommen, liefern Tierversuche. Wissenschaftler haben gezeigt, dass Mäuse oder Ratten, die neben ihrem normalen Futter mit Extrakten aus Äpfeln, Apfelschalen oder Apfelsaft verköstigt werden, seltener Tumoren entwickeln. Die Tiere waren zuvor entweder mit krebsregenden Substanzen in Berührung gebracht worden oder es handelte sich um genetisch vorbelastete Arten, die ein höheres Krebsrisiko tragen. Bei den Tieren, die eine Nahrungsergänzung aus Äpfeln bekommen hatten, fanden die Forscher bis zu fünfzig Prozent weniger Tumoren als bei den Tieren mit gewöhnlicher Verköstigung. In anderen Versuchen hatten die Tiere mit der Apfeldiät zumindest deutlich kleinere Geschwülste als ihre normal fressenden Artgenossen. Ein japanisches Forscherteam fand zudem deutlich weniger Metastasen in Lunge und Lymphknoten, wenn den Tieren Apfelsaft zum Essen gereicht wurde. Der Effekt war bei trübem Apfelsaft deutlicher ausgeprägt als bei klarem. Die Forscher vermuten, dass dafür die Procyanidine verantwortlich sind – denn die sind im trüben Apfelsaft in viel größeren Mengen enthalten.

„Bei all diesen Ergebnissen darf man nicht vergessen, dass wir hier von Krebsprävention sprechen, also von Vorbeugung“, betont Gerhäuser. Ob Menschen, die bereits an Krebs erkrankt sind, von einem vermehrten Apfelkonsum profitieren, sei fraglich. Während einer Chemotherapie könnten manche Inhaltsstoffe die Therapie möglicherweise eher behindern als dem Patienten nutzen – zum Beispiel weil sie die hierbei ausnahmsweise erwünschten freien Radikale abfangen, die infolge der Therapie im Krebsgewebe entstehen.

Doch wer als gesunder Mensch täglich einen Apfel isst, wie es die englische Volksweisheit empfiehlt, dem danken es seine Körperzellen vermutlich. Denn die verschiedenen Studien – Epidemiologie, Zell- und Tierversuche – sprechen klar dafür, dass Äpfel Krebs vorbeugen. Wie stark die Wirkung ist und worauf sie im Detail beruht, gilt es noch genauer zu erforschen. Aber ein paar Theorien kennen wir jetzt. Noch einmal kurz zur Wiederholung: Epicatechin, Quercetin und Procyanidine, weniger Prostaglandine, weniger ROS, weniger Zellwachstum. Vielleicht reicht es aber auch, sich zu merken, dass Äpfel gesund sind. Die Details kann man schließlich im „einblick“ nachlesen.

Mario Fix





zur Person

Der Seniorforscher

Professor Günther Schütz ist Molekularbiologe am Deutschen Krebsforschungszentrum. Er untersucht die Wirkung von Hormonen, und das so erfolgreich, dass er noch mit 68 Jahren eine Forschungsabteilung leitet. Schütz sei zu gut, um in Pension zu gehen, sagen seine Kollegen.

Sein Büro ist klein, hell und sparsam eingerichtet. Ein paar Schreibtische stehen darin, auf und unter ihnen liegen dicke Stapel von Fachartikeln, ordentlich in Ablagen sortiert. Günther Schütz lehnt im Bürostuhl, schaut gedankenvoll durch eine große viereckige Brille und spricht über seine Arbeit. Es ist nicht leicht, ihm zu folgen, oft benutzt er schwierige Fachausdrücke. Fragt man nach, bemüht er sich jedoch, jedes Detail zu erklären. Ab und zu nimmt er einen Bleistift und zeichnet etwas auf, um besonders schwierige Zusammenhänge zu veranschaulichen. Er sei außerordentlich integer, sagen seine Mitarbeiter über ihn, bescheiden, doch zugleich höchst anspruchsvoll an sich und sein Team.

Schütz blickt auf eine beeindruckende Forscherkarriere zurück. 1988 erhält er für seine Forschungen an Steroidhormonen den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis, den höchstdotierten Förderpreis in Deutschland. 1998 bekommt er den Max-Planck-Forschungspreis für internationale Kooperation. 1992 wird er in die wissenschaftliche Gesellschaft „Academia Europaea“ aufgenommen, der 38 Nobelpreisträger angehören. 2000 beruft ihn die Deutsche Akademie der Naturforscher „Leopoldina“ zu sich, eine Vereinigung herausragender Wissenschaftler. Schütz hat Forschungsarbeiten in den renommiertesten Fachblättern veröffentlicht – darunter sechzehn Artikel in „Cell“, zwölf in „Nature“, elf in „Genes and Development“ –, die zu den meistzitierten in der Molekularbiologie gehören.

Die verschlungene Wirkung des Östrogens

Der schlanke 68-jährige mit den spärlichen Haaren und dem grauen Schnurrbart hätte vor drei Jahren pensioniert werden müssen. Um das zu verhindern, hat ihm das Krebsforschungszentrum eine „Helmholtz-Professur“ verliehen, eine Sonderprofessur für Seniorforscher. „Die deutsche Forschung kann es sich nicht leisten, auf kreative Köpfe wie Günther Schütz zu verzichten, die voller Schaffenskraft an wichtigen Themen weiterarbeiten wollen“, sagt Otmar Wiestler, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums. Die Professur erlaubt es Schütz, seine Forschungsabteilung „Molekularbiologie der Zelle I“ noch bis zum 71. Lebensjahr zu leiten.

Gemeinsam mit seinen Mitarbeitern untersucht er, wie biologische Signalmoleküle die Aktivität von Genen steuern. Ein solches Signalmolekül ist zum Beispiel das weibliche Geschlechtshormon Östrogen. Es regelt den Fruchtbarkeitszyklus der Frau über einen komplizierten Mechanismus, den die Forscher um Schütz zum Teil aufgeklärt haben. „Östrogen steuert unter anderem die Aktivität von Gehirnzellen, die den Eisprung auslösen“, erläutert der Molekularbiologe. Das Geschlechtshormon bindet in spezialisierten Nervenzellen an Rezeptormo-

leküle, dabei schließen sich je ein Östrogen- und ein Rezeptormolekül zu einem Komplex zusammen. Der Komplex aktiviert verschiedene Gene im Erbgut der Zelle, worauf die Zelle vermehrt den Eiweißstoff Kisspeptin produziert. Kisspeptin veranlasst seinerseits eine weitere Gruppe von Hirnzellen dazu, das Hormon Gonadotropin auszuschütten und somit den Startschuss für den Eisprung zu geben. Frauen, bei denen diese Signalkette unterbrochen ist – zum Beispiel, weil ihre Hirnzellen keine funktionstüchtigen Kisspeptin-Rezeptoren herstellen –, leiden an Unfruchtbarkeit. „Mit unseren Erkenntnissen können wir diesen Patientinnen eines Tages vielleicht helfen“, hofft Schütz.

Sein Team arbeitet mit genmanipulierten Mäusen. Die Forscher legen in den Tieren einzelne Gene für bestimmte Rezeptormoleküle still. Indem die Forscher beobachten, wie sich der Verlust auswirkt, können sie etwas über die Funktion der Rezeptoren erfahren. Entscheidend ist dabei, dass Schütz und seine Mitarbeiter die Maus-Gene gezielt in einzelnen Körperregionen oder zu bestimmten Zeitpunkten ausschalten können. „Viele Rezeptoren sind für die Körperfunktionen so wichtig, dass ihr völliges Fehlen zum Tod führen würde“, sagt der Molekularbiologe. Schaltet man die Rezeptoren aber nur in einzelnen Hirnregionen erwachsener Mäuse aus, dann überleben die Tiere und lediglich die betroffenen Hirnzellen sind beeinträchtigt.

„Die Forschung ist extrem spannend“

Mit diesem Ansatz erforschen die Wissenschaftler, wie Steroidhormone – etwa das Geschlechtshormon Östrogen – die Hirnfunktionen beeinflussen. Sie manipulieren Mäuse so, dass in deren Gehirnen bestimmte Steroidhormon-Rezeptoren fehlen, und beobachten, wie sich das auf Lernvermögen und Gedächtnis der Tiere auswirkt, aber auch auf deren Suchtanfälligkeit gegenüber Drogen. Dabei fanden die Forscher zum Beispiel heraus, dass Nervenzellen unter Einfluss von Kokaïn bestimmte Eiweiß-Komponenten in ihren Rezeptoren austauschen. Das hat zur Folge, dass Mäuse, die schon ein-

mal kokainsüchtig gewesen sind, leichter in die Sucht zurückfallen als normale Mäuse. Solche Ergebnisse könnten helfen, Krankheiten und Entwicklungsstörungen des Gehirns zu behandeln oder Drogenabhängige von ihrer Sucht zu befreien.

Vor dreißig Jahren, während eines Postdoktoranden-Aufenthalts an der Columbia University in New York, stand Schütz vor der Entscheidung, ob er in die Medizin oder in die Grundlagenforschung geht. Er entschied sich für Letzteres. „Ich bin zufrieden und glücklich mit dem, was ich seither gemacht habe“, sagt er, „die Forschung ist extrem spannend, es gibt immer wieder Neues zu entdecken und man hat viel Kontakt zu jungen Menschen.“ Ganz bewusst habe er immer wieder neue Leute ins Labor geholt und nie jemanden dauerhaft eingestellt, um seine Mitarbeiter in ihrer Eigenständigkeit zu fördern. „Etwa dreißig von meinen Ehemaligen sind heute Professoren, Instituts- oder Forschungsgruppenleiter.“

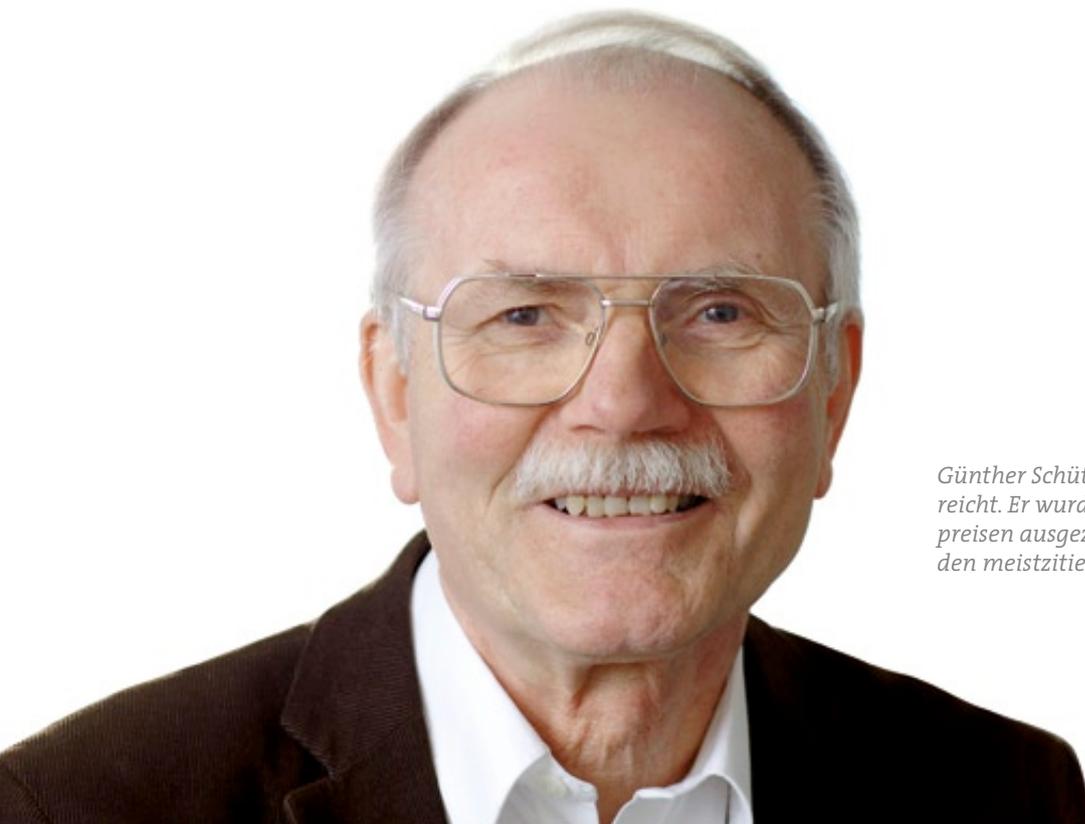
Schütz studierte Medizin in Frankfurt, Bern und Giessen. Später arbeitete er in Marburg, Berlin und New York. „Meine Frau und ich haben, bis wir vierzig waren, nie länger als ein paar Jahre an einem Ort gelebt“, erzählt er. Als Belastung habe er das nicht empfunden, im Gegenteil, es sei sehr aufregend gewesen. Seit 1980 wohnt er mit seiner Frau, die als Kinderärztin praktiziert, in Heidelberg. Hier arbeitet er nicht nur am Krebsforschungszentrum, sondern auch als Professor für Biologie an der Universität.

Er mag Musik, besonders Oper – Mozart und Verdi, auch Wagner. Früher hat er viel Klavier gespielt. Während seiner Zeit als Doktorand in Marburg schaffte er gemeinsam mit einem Kollegen ein Piano an. „Wir stellten es neben dem Fliegenraum auf und spielten darauf, wenn es unsere Zeit erlaubte“, erinnert sich Schütz. Viele Jahre lang habe er Klavierunterricht genommen, das sei für ihn immer sehr aufregend gewesen. Gespielt habe er ausschließlich klassische Musik.

Zwei seiner Töchter arbeiten – wie die Mutter – als Kinderärztinnen, die dritte studiert im Bereich Medientechnik. „Ich habe zu allen dreien eine intensive Beziehung“, erzählt Schütz, „meine Arbeitszeiten waren flexibler als die meiner Frau, deshalb habe ich mich oft um die Kinder gekümmert.“ Am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin, wo er fünf Jahre lang eine Forschergruppe leitete, gab es ein Schwimmbad, in dem er viele Nachmittage mit den Töchtern verbrachte.

Dass er die Seniorprofessur am Krebsforschungszentrum bekommen hat, darüber freut sich Schütz auch aus persönlichen Gründen, wie er betont. Ihm seien zwei Angebote als Professor an amerikanischen Universitäten unterbreitet worden, doch das wäre schwierig geworden, weil seine Frau in Heidelberg praktiziert. Davon abgesehen hätte er kein Problem damit, wieder in die USA zu gehen, um dort zu forschen: „Ich würde das jedenfalls lieber machen als mich hier zur Ruhe zu setzen.“

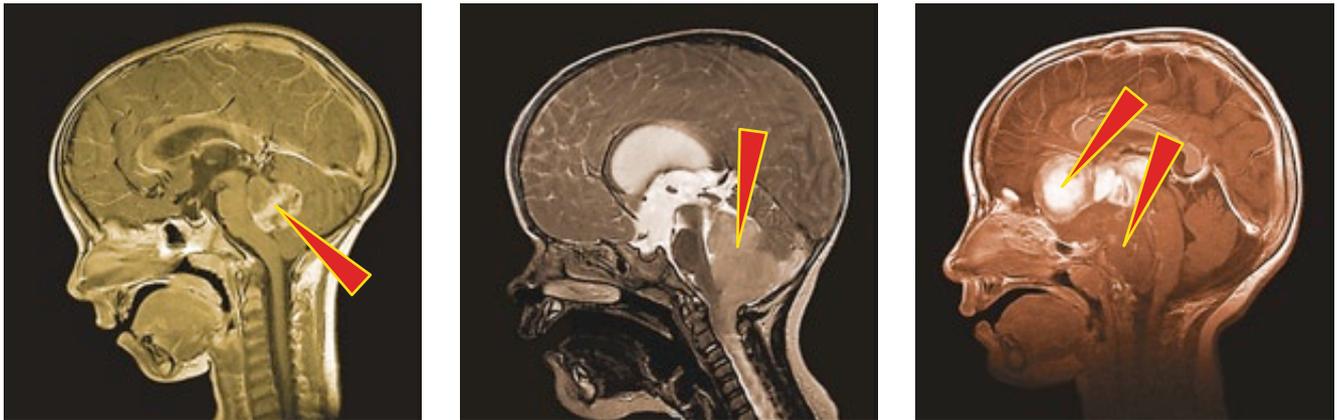
Frank Schubert



Günther Schütz hat als Wissenschaftler viel erreicht. Er wurde mit höchstdotierten Forschungspreisen ausgezeichnet, seine Arbeiten gehören zu den meistzitierten in der Molekularbiologie.

• Hoffnung

für Kinder mit Hirntumoren



Beispiele für die drei häufigsten Hirntumoren im Kindesalter. Links: Medulloblastom. Mitte: Ependyom (der helle Bereich darüber zeigt angestautes Hirnwasser). Rechts: Astrozytom. Es handelt sich um Aufnahmen mit einem Magnetresonanztomografen (MRT). Die Pfeile weisen jeweils auf den Tumor.

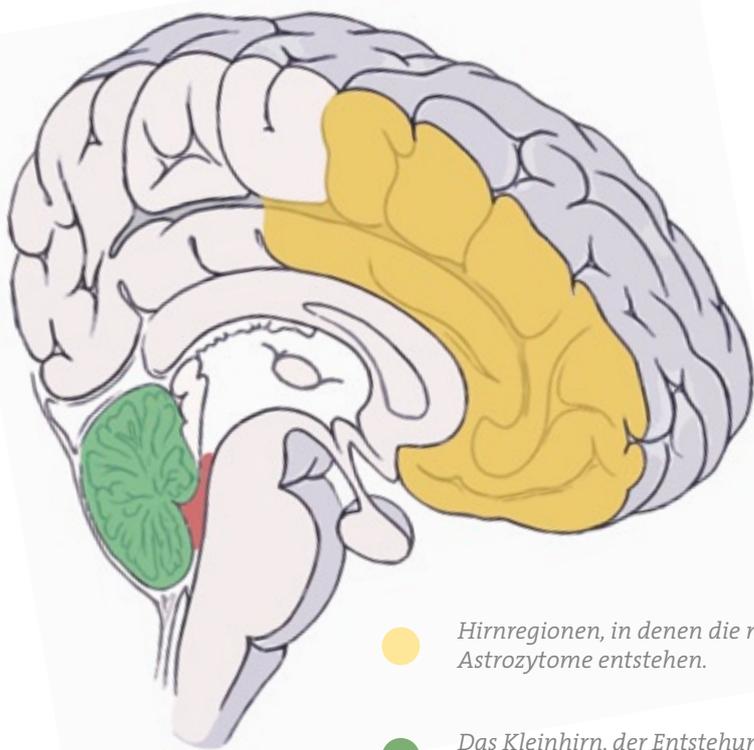
Ein Hirntumor bei einem Kind – diese Diagnose zieht meist eine langwierige Therapie mit vielen Nebenwirkungen nach sich. Welche Kinder eine besonders intensive Behandlung brauchen und bei welchen eine weniger belastende Therapie ausreicht, erforschen Wissenschaftler um Dr. Stefan Pfister am Deutschen Krebsforschungszentrum. Mit Erfolg: Bei einigen Tumorarten können sie anhand des Erbguts der Krebszellen den Krankheitsverlauf vorhersagen. Zudem sind neue zielgerichtete Therapien in Sicht.

Mit zwanzig Prozent aller Krebserkrankungen sind Hirntumoren die zweithäufigste Krebsart bei Kindern. Obwohl sie viel seltener vorkommen als Leukämien, sterben mehr junge Patienten an einem Hirntumor als an Blutkrebs. „Vier von fünf leukämiekranken Kindern können inzwischen geheilt werden, bei Hirntumoren sind wir davon leider noch weit entfernt“, sagt Dr. Stefan Pfister, Wissenschaftler aus der Abteilung Molekulare Genetik am Deutschen Krebsforschungszentrum und zugleich Assistenzarzt in der Angelika-Lautenschläger-Kinderklinik des Universitätsklinikums Heidelberg.

Vor einiger Zeit hatte sich Pfister eine dreijährige Auszeit für die Forschung genommen, um nach charakteristischen genetischen Merkmalen von Krebszellen in kindlichen Hirntumoren zu suchen. Mit Erfolg: Er und seine Mitarbeiter fanden eine Reihe so genannter genetischer Marker. Das sind Gene, deren Aktivität die Eigenschaften des Tumors bestimmt, und anhand derer man vorhersagen kann, wie die Krankheit verlaufen und auf bestimmte Medikamente ansprechen wird. „Jetzt können wir je nach Risikoeinschätzung die Therapie planen: So intensiv wie nötig, aber nicht unnötig belastend“, sagt der Kinderarzt und



Astrozyten unterstützen die Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark, indem sie diese unter anderem mit Nährstoffen versorgen. Sie regulieren den Elektrolythaushalt im Gehirn und sind beteiligt am Aufbau der Blut-Hirn-Schranke. Wenn Astrozyten entarten, entstehen Astrozytome.



- Hirnregionen, in denen die meisten Astrozytome entstehen.
- Das Kleinhirn, der Entstehungsort des Medulloblastoms.
- Der vierte Ventrikel: In der Wand dieser Hirnkammer entwickeln sich die meisten Ependymome.

Forscher. Außerdem hofft Pfister, auf der Grundlage dieser Ergebnisse neue Therapien entwickeln zu können. „Unser Ziel ist eine möglichst individuelle Behandlung mit minimalen Nebenwirkungen, am besten zu Hause statt in der Klinik.“

Inzwischen hat Pfister wieder eine volle Stelle in der Kinderklinik. Seine Arbeiten am Krebsforschungszentrum laufen jedoch weiter. Pfisters Forschergruppe dort wird von Dr. Hendrik Witt koordiniert. Sie untersucht die molekulargenetischen Eigenschaften der drei häufigsten Hirntumoren im Kindesalter: Astrozytome, Medulloblastome und Ependymome.

Astrozytome: Die Suche nach einem spezifischen Medikament

Astrozytome sind die häufigsten Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. Jährlich erkranken rund 200 Kinder in Deutschland daran, einer von fünf Patienten stirbt innerhalb von zehn Jahren nach der Diagnose. Astrozytome entstehen aus entarteten Stützzenen des zentralen Nervensystems, den so genannten Astrozyten. Die Tumoren wachsen meist langsam und bilden selten Metastasen, sind also in der Regel gutartig. Allerdings können sie lebenswichtige Teile des Gehirns verdrängen, wenn sie an Größe zunehmen. Neunzig Prozent der Tumoren lassen sich chirurgisch komplett entfernen, bei zehn Prozent sind zusätzlich Chemo- und/oder Strahlentherapie notwendig.

„Chemotherapie bedeutet für die kleinen Patienten, bis zu zwei Jahre lang alle vier bis sechs Wochen mit einer Kombination aus zwei oder drei Wirkstoffen behandelt zu werden“, erläutert Pfister. Da man keinen Angriffspunkt für ein spezifisches Tumormedikament kennt und die Tumoren in der Regel langsam wachsen, zeigt die Chemotherapie bislang nur mäßigen Erfolg. Noch ist nicht bekannt, was in den Astrozyten passiert, wenn sie entarten, doch Pfisters Arbeitsgruppe ist diesen Vorgängen auf der Spur.

Astrozytome treten unter anderem vermehrt bei Kindern auf, die an Neurofibromatose Typ I leiden, einer Erbkrankheit mit charakteristischen

Hauterscheinungen wie „Milchkaffeeflecken“ und Knoten unter der Haut, den Neurofibromen. In den Krebszellen der betroffenen Kinder ist das Gen NF1 verändert. Weit häufiger kommen nicht-erbliche Formen des Astrozytoms vor; in mehr als der Hälfte dieser Tumoren ist das Gen BRAF verändert, wie die Forscher um Pfister herausfanden. „Wir können diese Erbgut-Veränderungen in Tumorzellen nachweisen und damit Astrozytome, die wenig bösartig sind, besser diagnostizieren“, sagt der Kinderarzt und Forscher. Zudem habe sich herausgestellt, dass beide Genabweichungen die gleiche Signalkette in den Zellen aktivieren und dadurch für die unkontrollierte Vermehrung der Zellen sorgen.

Es gibt einen Wirkstoff, der dieser Aktivierung spezifisch entgegenwirkt und die Vermehrung der Tumorzellen hemmt: Sorafenib. Er hat sich bereits bei der Behandlung von Nieren- und Leberkrebs bewährt. Zur Therapie bei Kindern sei er aber noch nicht zugelassen, obwohl er bei einzelnen Kindern eine Verkleinerung der Tumoren bewirkt habe, berichtet Pfister. Das Medikament sei sehr teuer, die Therapie koste etwa 800 Euro pro Monat und die Krankenkassen würden sie bislang nicht zahlen. Zusammen mit Professor Olaf Witt, dem Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Pädiatrische Onkologie am Krebsforschungszentrum, plant Pfister nun eine klinische Studie, um die Wirksamkeit von Sorafenib in einer größeren Patientengruppe zu testen.

Medulloblastom: Das Risiko besser einschätzen lernen

Am zweithäufigsten Hirntumor im Kindesalter, dem Medulloblastom, erkranken in Deutschland etwa einhundert Kinder und Jugendliche pro Jahr. Es entsteht im Kleinhirn aus entarteten embryonalen Zellen und ist der häufigste bösartige Hirntumor im Kindesalter. Oft finden die Mediziner schon bei der Diagnose Metastasen im Gehirn oder im Rückenmark. Zur Standardtherapie gehören Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Trotz intensiver Behandlung überleben nur etwa sieben von zehn betroffenen Kindern die ersten fünf Jahre nach der

Diagnose; bei Tumoren, die bereits Metastasen gebildet haben, sogar nur fünf von zehn.

„Leider kann man bei der Diagnose des Medulloblastoms schlecht einschätzen, wie intensiv die Therapie sein muss“, bedauert Pfister. Problematisch sei das vor allem deshalb, weil eine intensive Behandlung schwere körperliche und geistige Folgeschäden verursachen könne. „Inzwischen sind wir aber in der Lage, die Patienten in Risikogruppen einzuteilen, indem wir bestimmte genetische Besonderheiten ihrer Krebszellen untersuchen.“

Pfister und sein Team haben Tumorzellen von etwa 350 Medulloblastom-Patienten analysiert. Zum großen Teil stammen die Proben aus Russland und gehen auf eine Kooperation

mit dem Moskauer Neuropathologen Professor Andrey Korshunov zurück, der jetzt am Institut für Neuropathologie der Universität Heidelberg arbeitet. Pfisters Arbeitsgruppe fand heraus, dass sich Medulloblastome besonders gut behandeln lassen, wenn im Tumor des Patienten ein bestimmtes Stück von Chromosom 6 fehlt. Sind dagegen die krebsfördernden Gene MYC und MYCN oder gewisse Bereiche des Chromosoms 6 beziehungsweise 17 mehrfach vorhanden, dann ist die Prognose schlechter, und die Kinder brauchen eine intensivere Therapie.

Derzeit untersucht Pfisters Arbeitsgruppe diese genetischen Merkmale an weiteren Proben. Pfisters Ziel ist es, bei allen Medulloblastom-Patienten zusätzlich zu den bekannten klini-



Körnerzellen sind relativ kleine Nervenzellen, die unter anderem in der Rinde des Kleinhirns vorkommen. Aus ihren embryonalen Vorläuferzellen kann ein Medulloblastom entstehen, der häufigste bösartige Hirntumor im Kindesalter.

schen Faktoren die genetischen Risikofaktoren zu untersuchen und Hochrisikopatienten dann intensiver zu behandeln: „So machen wir es zur Zeit in der Heidelberger Kinderklinik bei unseren knapp zehn neuen Patienten pro Jahr.“

Ependyom: Gut- oder bösartig?

Das Ependyom ist der dritthäufigste Hirntumor im Kindesalter. Es geht aus den Zellen hervor, die die Innenwände der Hirnkammern und des Rückenmarkkanals auskleiden. In Deutschland erkranken jedes Jahr 40 bis 50 Kinder, am häufigsten in den ersten drei bis vier Lebensjahren. „Das Tückische an diesem Hirntumor ist, dass es gut- und bösartige Formen gibt und wir zu Beginn der Krankheit nicht wissen, an welcher Form unsere jungen Patienten leiden“, sagt Pfister. Sein Ziel ist es, auch für diese Tumoren genetische Marker zu finden,

um den Krankheitsverlauf besser einschätzen zu können. Im nächsten Schritt könne man dann zielgerichtete Therapien entwickeln.

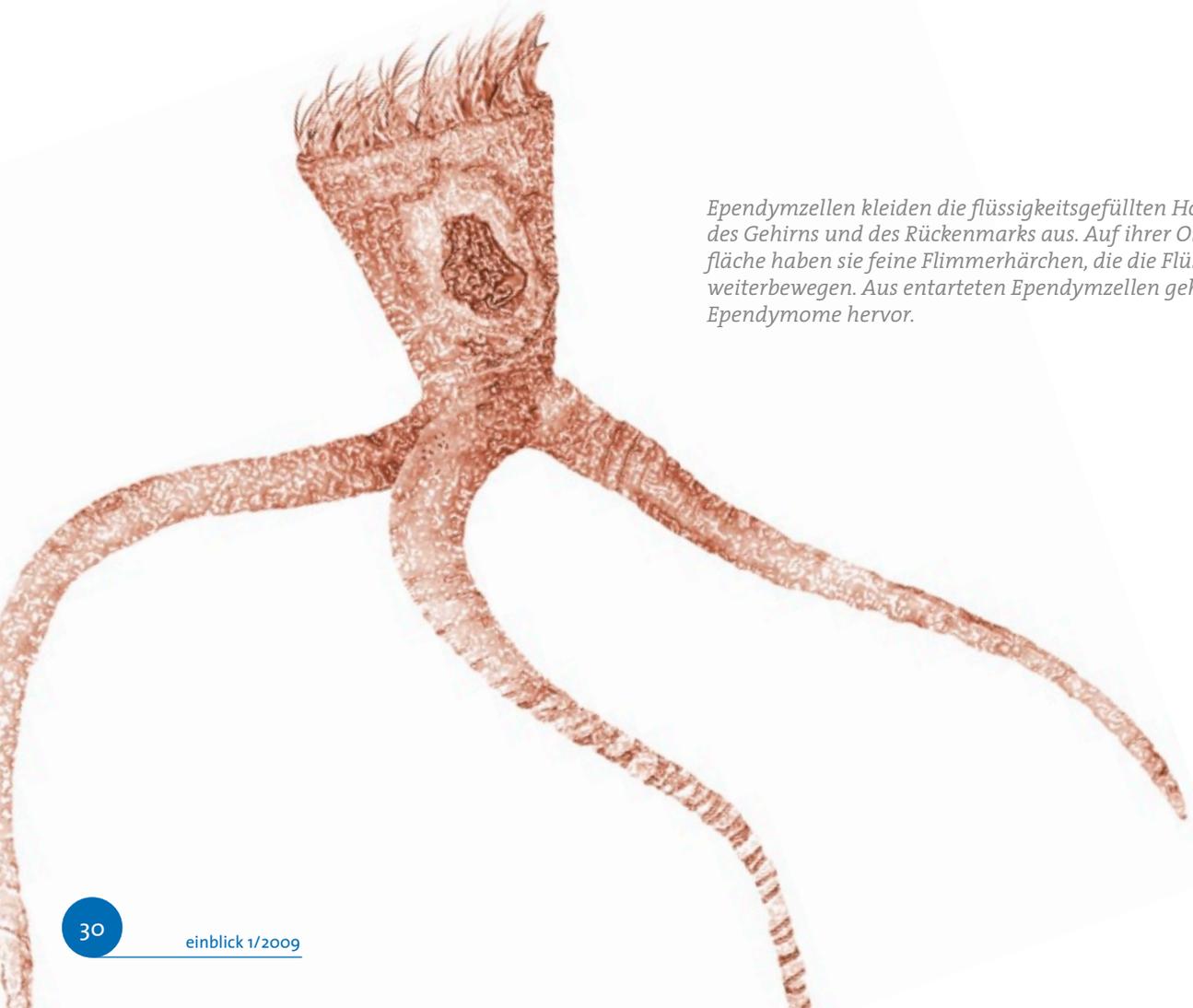
Die Forscher um Pfister haben bereits ein genetisches Merkmal gefunden, das mit einer schlechten Prognose einhergeht. Außerdem beobachteten sie bei einer Patientin mit bösartigem Verlauf über drei Jahre hinweg, wie sich schrittweise Mutationen im Erbgut der Tumorzellen anhäuferten. „Das zeigt, dass sich der Tumor im Krankheitsverlauf verändert, wahrscheinlich auch als Reaktion auf die Therapie“, meint Pfister.

Für seine Arbeiten bekommt der Wissenschaftler buchstäblich eine Auszeichnung nach der anderen. Im Mai 2008 erhielt er für seine Forschung an bösartigen Hirntumoren bei Kindern den mit 100 000 Euro dotierten Dr.-Hella-Bühler-Preis. Im September 2008 gingen die Erlöse der Charity-Tour des Radtreffs Rhein-Neckar an ihn – ein Scheck in Höhe von 85 000

Euro. Im darauf folgenden Oktober bekam er für seine Untersuchungen an Astrozytomen den mit 5 000 Euro dotierten Maresch-Klingelhöfer-Forschungspreis der Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder. Vor kurzem nahm er für seine wissenschaftlichen Publikationen der letzten Jahre den Förderpreis der Stiftung Sibylle Assmuss entgegen. Und Ende Mai wurde er mit dem Kind-Philipp-Preis der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie ausgezeichnet, der mit 10 000 Euro dotiert ist.

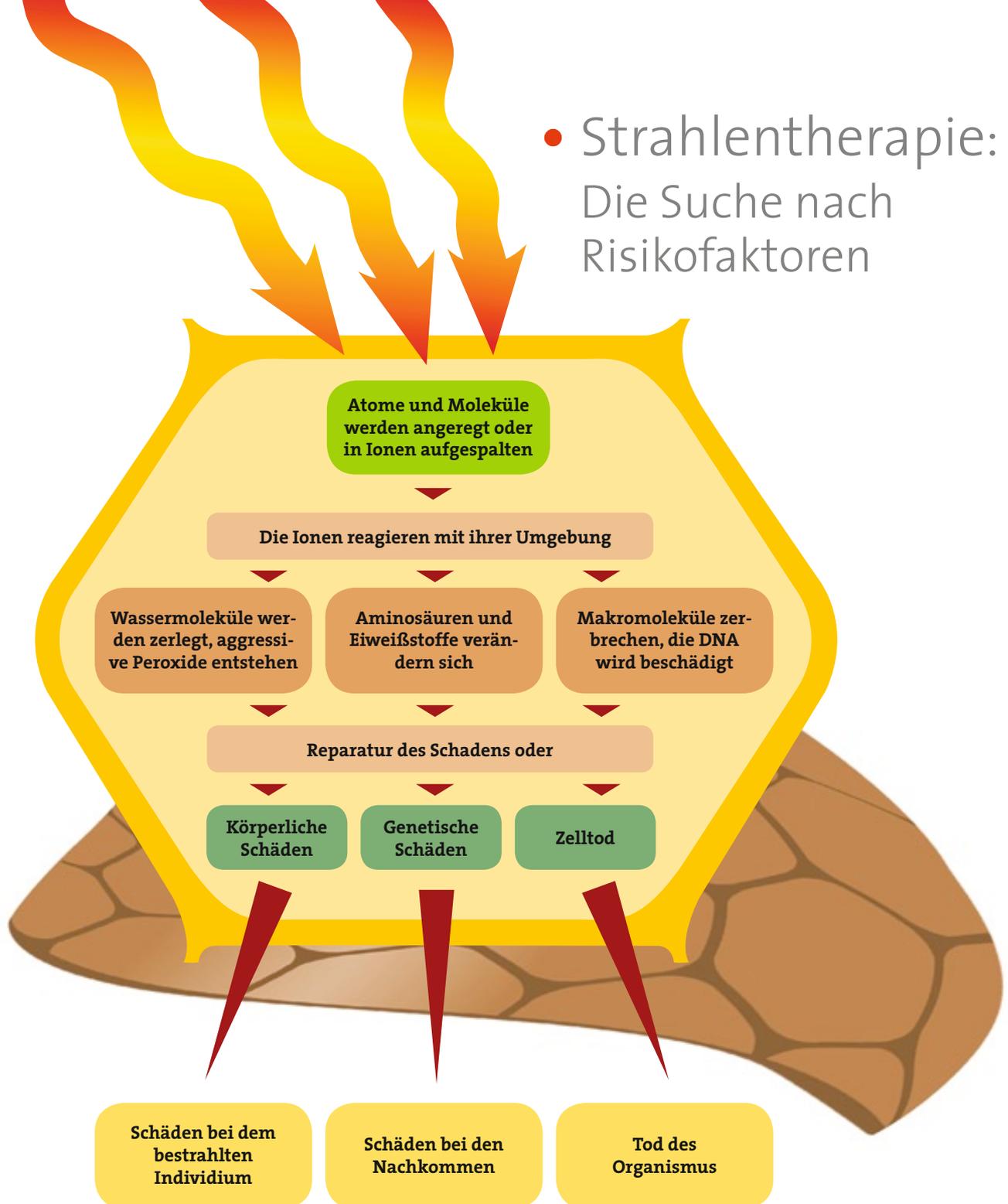
Pfister fühlt sich von diesen Auszeichnungen geehrt, betont aber zugleich, dass zahlreiche Aspekte von Hirntumoren im Kindesalter noch nicht erforscht seien. „Unser Ziel ist es, Hirntumoren ähnlich erfolgreich zu klassifizieren und zu behandeln wie Leukämien, und bis dahin ist es noch ein weiter Weg“, sagt er. Die Erfolge, die bereits erreicht wurden, stimmen ihn aber optimistisch, dass es in einigen Jahren soweit sein könnte.

Maren Schenk



Ependymzellen kleiden die flüssigkeitsgefüllten Hohlräume des Gehirns und des Rückenmarks aus. Auf ihrer Oberfläche haben sie feine Flimmerhärchen, die die Flüssigkeit weiterbewegen. Aus entarteten Ependymzellen gehen Ependymome hervor.

- Strahlentherapie:
Die Suche nach
Risikofaktoren



Vorgänge in einer biologischen Zelle, die von Strahlen getroffen wird.

Trotz der immer präziseren Methoden bei der Bestrahlung von Tumoren schädigt eine Strahlentherapie stets auch gesundes Gewebe. Wie stark, das ist von Patient zu Patient verschieden. Kann man aus den Genen eines Menschen ablesen, wie empfindlich er auf eine Bestrahlung reagieren wird? Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum gehen dieser Frage nach.

Die Strahlentherapie ist eine seit Jahrzehnten anerkannte Methode gegen bösartige Tumoren. Etwa die Hälfte der medizinisch betreuten Krebspatienten in aller Welt erhält während der Therapie mindestens eine Strahlenbehandlung. Zehntausenden Patienten konnten die Mediziner damit in den letzten fünfzig Jahren helfen. Grundsätzlich können sie eine solche Behandlung mit zwei verschiedenen Strahlenarten durchführen: mit Strahlen aus Lichtteilchen (etwa Röntgen- und Gammastrahlen) und mit Strahlen aus Ionen (zum Beispiel Protonenstrahlen). Egal, welche Sorte man verwendet: Die Strahlen entfalten ihre Wirkung dadurch, dass sie mit hoher Teilchenenergie auf den Tumor treffen, dort zahlreiche chemische Bindungen zerstören und lebenswichtige Moleküle, unter anderem im Erbgut der Zellen, zertrümmern. Die geschädigten Krebszellen können nicht weiter wachsen und sterben ab.

Tumoren im Kreuzfeuer

Leider treffen die Strahlen nicht nur Tumorzellen, sondern auch gesundes Gewebe, das in Strahlrichtung vor und hinter dem Tumor liegt. Um dieses Problem zu mildern, lenken die Mediziner den Strahl aus unterschiedlichen Richtungen auf den Krankheitsherd. Im Tumor überschneiden sich alle Strahlwege, so dass dort besonders viel Zerstörung angerichtet wird, während das gesunde Gewebe drum herum weitgehend verschont bleibt. Ionenstrahlen haben außerdem den Vorteil, dass sie das Gewebe zunächst fast ohne Wechselwirkung durchdringen und ihre zerstörerische Wirkung erst in einer bestimmten Tiefe entfalten – in einem Bereich, den die Forscher Bragg-Peak nennen (siehe einblick 3/07, S. 30). Dieser „Aufschlagpunkt“ lässt sich millimetergenau berechnen, was die Möglichkeit eröffnet, bei der Bestrahlung von Tumoren das vor und hinter dem Tumor liegende Gewebe sehr wirksam zu schonen.

Trotz aller Bemühungen können die Mediziner nicht völlig verhindern, dass die Strahlen auch gesunde Zellen schädigen, die in der Schussbahn liegen. Etwa neunzig Prozent aller Patienten verkraften eine standardisierte Strahlentherapie ohne spürbare Ne-

Strahlendosis in Gray (Gy), bei der die Hälfte der bestrahlten Individuen an akuten Strahlenschäden stirbt

3,5 Gy	Ziege	
4,2 Gy	Schwein	
4,5 Gy	Mensch	
5 Gy	Hund	
6 Gy	Ratte	
8 Gy	Kaninchen	
15 Gy	Forelle	
50 Gy	E. Coli	
150 Gy	Fledermaus	
200 Gy	Schnecke	
1000 Gy	Wespe	
1000 Gy	Amöbe	
2000 Gy	Tabak-Mosaik-Virus	

benwirkungen. Bei den restlichen zehn Prozent treten Komplikationen auf. Das können Hautrötungen sein, aber auch Langzeitschäden an Nervensystem oder inneren Organen, die erst nach Jahren zum Tragen kommen. Die Betroffenen leiden oft unter Schmerzen, in besonders schweren Fällen kommt es auch zur Verminderung oder zum Verlust von Organfunktionen. Die Folgen sind schwer abzuschätzen; jeder Mensch reagiert anders auf die Therapie. Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum gehen deshalb der Frage nach, ob sich die Strahlenempfindlichkeit des menschlichen Gewebes vorhersagen lässt. Wie viel Strahlenbelastung trägt ein bestimmter Patient? Lässt sich im Falle einer notwendigen Strahlentherapie die individuell „beste“ Strahlendosis im Vorfeld herausfinden?

Dr. Odilia Popanda aus der Abteilung „Epigenomik und Krebsrisikofaktoren“ am Deutschen Krebsforschungszentrum ist so genannten genetischen Markern auf der Spur. Sie sucht nach bestimmten Bereichen im Erbgut, die die Strahlenempfindlichkeit eines Gewebes anzeigen. Gemeinsam mit Professor Jenny Chang-Claude, die in der Abteilung „Epidemiologie von Krebserkrankungen“ arbeitet, hat sie in einer umfassenden Studie die klinischen Daten von jeweils mehr als 400 strahlentherapeutisch behandelten Brustkrebspatientinnen und Prostata-

krebspatienten analysiert. Gleichzeitig suchten die Wissenschaftlerinnen im Erbgut der Patienten nach bestimmten Genvarianten, so genannten Polymorphismen. Diese genetischen Variationen finden sich im Erbgut aller Menschen; manche bleiben ohne Auswirkungen, andere können die Funktion von Genen modifizieren.

Die Erbanlagen entscheiden

Außer den Daten aus ihrer eigenen Untersuchung wertete Popanda mehr als dreißig internationale Studien zu Brust- und Prostatakrebs aus. Dabei stellte sie fest, dass es bei den Patienten typische Varianten im Erbgut gibt, die immer wieder im Zusammenhang mit bestimmten Nebenwirkungen auftreten. Das Studienmaterial erlaubt es sogar, eine Gruppierung der Gene nach Art der Nebenwirkung vorzunehmen. Wenn beispielsweise Brustkrebspatientinnen eine bestimmte Genvariante tragen, ruft eine Bestrahlung oft Anomalien in verschiedenen Hautschichten (Rötungen) hervor; eine andere Variante geht mit einer Vermehrung des Brustbindegewebes (Fibrose) einher. Im Falle von Prostatakrebs führen bestimmte Genvarianten dazu, dass sich nach einer Bestrahlung häufig das Blasen- oder Darmgewebe verändert und plötzliche Blutungen auftreten können.

Die gefundenen Erbgutvarianten lassen sich auch danach einordnen, ob die Nebenwirkungen bereits kurz nach der Strahlentherapie auftreten oder erst nach längerer Zeit. Interessanterweise liegen die untersuchten Genvarianten nicht irgendwo im Erbgut. Meist sind Gene betroffen, die für die Reparatur des Erbmoleküls DNA von Bedeutung sind. Die Wissenschaftler vermuten daher: Die veränderten Gene sorgen dafür, dass eine Zelle die DNA-Schäden, die durch eine Bestrahlung verursacht werden, weniger gut reparieren kann. Dies führt letztlich zu den beobachteten Nebenwirkungen, die bei Menschen mit anderen Erbgutvarianten ausbleiben. Warum es jedoch zu so unterschiedlichen Nebenwirkungen kommt, können die Wissenschaftler derzeit noch nicht erklären.

Von einem Teil der entdeckten Genvarianten weiß man aus vorangegan-

Hohe Empfindlichkeit

Zentralnervensystem

Blutbildendes System

Keimdrüsen

Magen-Darm-Trakt

Schleimhäute

Haarpapillen

Haut

Schilddrüse

Leber, Niere

Muskeln

Knochen

Niedrige Empfindlichkeit

genen Studien bereits, dass sie auch das Risiko für die Krebserkrankungen selbst steigern. Das bedeutet, ein und dieselbe Veränderung im Erbgut erhöht beispielsweise das Brustkrebsrisiko und sorgt gleichzeitig dafür, dass die Brustkrebspatientin nach einer Bestrahlung zu gewissen Nebenwirkungen neigt. „In beiden Fällen könnte die mangelnde DNA-Reparatur die Ursache sein“, vermutet Popanda, „schließlich können auch ohne eine therapeutische Bestrahlung Fehler im Erbgut entstehen.“ Die Biologin interessiert sich zwar auch für die genauen Prozesse bei der Krebsentstehung; die nun gefundenen Genvarianten will sie aber in erster Linie nutzen, um Vorhersagen zu machen, wie viel Bestrahlung ein Mensch verträgt.

„Wir müssen nun untersuchen, ob sich diese Gene als Marker dafür eignen, Strahlentherapien im klinischen Alltag individuell anzupassen und so das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren“, betont Popanda. Leider stünden nur sehr wenige Studien zur Auswertung zur Verfügung, bedauert die Wissenschaftlerin. Für viele Tumorarten gebe es überhaupt noch keine Daten. Dadurch blieben wichtige Fragen offen, zum Beispiel, ob die Reaktion auf eine Bestrahlung auch von der Art des Tumors abhängig ist. Bis zu einer aussagekräftigen genetischen Diagnostik vor der Strahlentherapie sei es daher noch ein weiter Weg.

Georg Sposny

Die Strahlenempfindlichkeit verschiedener Organe des Menschen.

Stichwort:

• Humangenomprojekt

„Ich bräuchte noch *Band 3-5*
von *Chromosom Nr. 17!*“

Vor 19 Jahren fiel in den USA der Startschuss für eines der ehrgeizigsten Projekte in der Geschichte der Wissenschaft: das internationale Humangenomprojekt. Sein Ziel lautete, das gesamte menschliche Erbgut, also das Genom, komplett zu entschlüsseln. Wissenschaftler aus etwa fünfzig Ländern schlossen sich zu einem Verbund nationaler Genomforschungsprogramme zusammen; im Juni 1995 trat auch Deutschland bei.

Innerhalb von dreizehn Jahren identifizierten die Forscher alle Gene, die der Mensch besitzt, und erstellten Karten, die die Anordnung dieser Gene im Erbgut zeigen. Dafür mussten sie zunächst entziffern, in welcher Reihenfolge die Bausteine der menschlichen Erbsubstanz angeordnet sind – Wissenschaftler bezeichnen diesen Vorgang als „sequenzieren“.

Unsere Erbinformation ist auf einem etwa zwei Meter langen, fadenförmigen Molekül abgelegt, der DNS (Desoxyribonukleinsäure; die englische Abkürzung lautet DNA). Sie enthält den genetischen Code in Form einer Abfolge aus vier Buchstaben: die organischen Basen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin, abgekürzt A, T, C und G. Verschlüsselt in der Reihenfolge dieser Buchstaben steckt zum einen die Anleitung für den Bau von Eiweißen, es sind aber auch weitere Informationen enthalten. Beispielsweise gibt es Bereiche im Erbgut, die steuern, ob die Zelle ein bestimmtes Eiweiß herstellt und wie viel davon. Für das Humangenomprojekt arbeiteten die Forscher mit DNS aus Spermien oder weißen Blutzellen von verschiedenen Spendern. Um den genetischen Code zu entziffern, zerteilten die Wissenschaftler die langen DNS-Moleküle in viele kleine Stücke. Anschließend kombinierten sie Stücke von verschiedenen Spendern miteinander. Das sequenzierte Genom entspricht also nicht der DNS einer einzigen Person, es gleicht einem universellen Muster des menschlichen Erbguts.

Im April 2003 hat der Forscherverbund die vollständige Sequenz des menschlichen Erbguts veröffentlicht. Das Er-

gebnis: ein unvorstellbar langer „Text“ aus etwa drei Milliarden Buchstaben. Dieser Text würde 3 000 Bücher füllen, jedes Buch mit 1 000 Seiten à 1 000 Buchstaben. Es hat sich gezeigt, dass dieser „Text“ bei allen Menschen zu 99,9 Prozent identisch ist. Unser Erbgut enthält 20 000 bis 25 000 Gene, von denen jedes den Bauplan für ein bestimmtes Protein liefert. Die Gene machen jedoch weniger als fünf Prozent unseres Genoms aus, das entspricht 150 der 3 000 Bücher. Welche Funktion das restliche Erbgut hat, wird derzeit noch erforscht.

Auch wenn der Text unseres Erbguts jetzt bekannt ist, die Funktion der Gene und der übrigen DNS-Bereiche kennen die Forscher in den meisten Fällen noch nicht. Nach dem Abschluss des Humangenomprojekts geht es jetzt also darum, unseren genetischen Text verstehen zu lernen, seine Botschaft zu enträtseln. Die weltweiten Genomforschungsprojekte laufen weiter, jetzt aber mit dem neuen Ziel, die Funktionen und auch die Wechselwirkungen unserer Gene aufzuklären und damit zu verstehen, wie diese Gene zur Entstehung von Krankheiten beitragen.

Liesla Westner

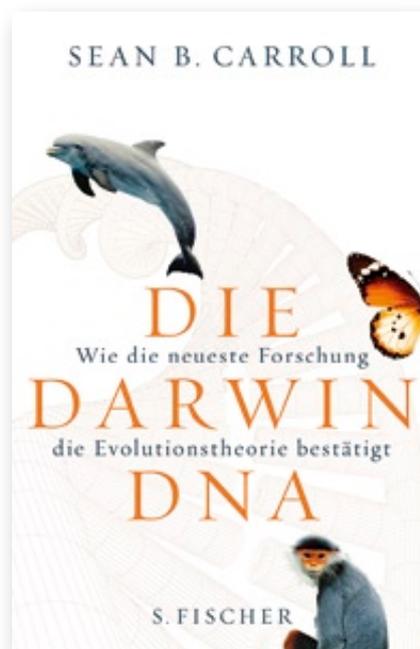


Eine Lanze für Darwin

In seinem Buch „Die Darwin-DNA“ untermauert Sean B. Carroll die Evolutionstheorie mit Erbgut-Analysen.

Warum tritt die Evolution manchmal auf der Stelle? Wie erwerben Arten neue Fähigkeiten? Solche Fragen beantwortet Sean B. Carroll in seinem Buch „Die Darwin-DNA“. Der Professor für Molekularbiologie und Genetik an der Universität Wisconsin vermittelt auf 320 Seiten grundlegendes Wissen aus der Genetik und Evolutionsbiologie. Dabei entführt er den Leser auf eine spannende Reise durch die Artenvielfalt unseres Planeten.

Mit interessanten Geschichten, zum Beispiel über blutleere Fische des Südpolarmeers, wiederkäuende Stummelaffen aus dem Regenwald und „lebende Fossilien“ in den Ozeanen, erläutert der mehrfache Buchautor, wie sich das Leben unter dem Einfluss der natürlichen Selektion entwickelt hat. Carroll macht deutlich, dass sich die Evolution im Erbgut der Organismen widerspiegelt, und untermauert damit Darwins Evolutionstheorie. Er stützt sich hierbei auf aktuelle Erkenntnisse aus DNA-Analysen und der Entwicklungsbiologie. Schließlich weist er auf die Bedeutung der Evolution für uns Menschen hin. Seiner Meinung nach lassen sich ihre Gesetzmäßigkeiten dazu nutzen, die Politik nachhaltiger zu gestalten, die Landwirtschaft zu optimieren oder die Herstellung von Medikamenten zu verbessern.



Leider widmet Carroll den Gegnern der Evolutionstheorie – dazu zählen religiöse Fundamentalisten und Kreationisten – ein ganzes Kapitel, in dem er Darwins Vermächtnis leidenschaftlich verteidigt. Das ist unnötig, denn bis hierhin hat er bereits zahlreiche Argumente angeführt, die die Theorie überzeugend belegen. Sein emotionales Plädoyer bereichert das Buch nicht, sondern schmälert die Freude am Lesen.

Die amerikanische Originalausgabe der „Darwin-DNA“ ist bereits 2006 erschienen. Daher berücksichtigt sie die neuesten Forschungsergebnisse, etwa auf dem Gebiet der Epigenetik, nicht. Trotzdem ist das Buch allen zu empfehlen, die sich für die Evolution interessieren. Es ist verständlich geschrieben, auch für Leser ohne wissenschaftliche Vorkenntnisse, und gewährt einen tiefen Einblick in die Materie. Die kurzen Geschichten und Anekdoten, die jedes Kapitel einleiten, sorgen für eine unterhaltsame und kurzweilige Lektüre.

Liesa Westner

„Die Darwin-DNA“, Sean B. Carroll, S. Fischer Verlag, 2008. ISBN: 978-3-100102-31-7. 320 Seiten, 19,90 Euro.



Alfred-Wegener-Institut
für Polar- und Meeresforschung
in der Helmholtz-Gemeinschaft



Das AWI betreibt unter anderem die neue deutsche Forschungsstation in der Antarktis, die Neumayer-Station III.

SERIE: Die Helmholtz-Forschungszentren im Porträt

Das Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung

Wer bei Polar- und Meeresforschung nur an Eisbären und Pinguine denkt, war noch nicht am Alfred-Wegener-Institut in Bremerhaven. Hier untersuchen die Forscher die großen Zusammenhänge: die Wechselwirkung von Tier- und Pflanzenwelt, Eis und Ozean, Meeresströmungen und Weltklima.

Hafenbecken, Schleusen, ein kleiner Deich, ein rot-weiß gestreifter Leuchtturm. Im 20-Minuten-Takt zieht die Weserfähre am Fenster vorbei und übertönt mit ihrem Tuten das Geschrei der Seevögel. Am Horizont kann man die Nordsee erahnen. Es riecht förmlich danach: Hier

im Hauptgebäude des Alfred-Wegener-Institutes (AWI) in Bremerhaven soll das Meer erforscht werden. Aber nur etwa 240 der gut 800 AWI-Mitarbeiter arbeiten in diesem Haus, der Rest ist in der ganzen Welt verteilt. Einige sitzen in Potsdam und errechnen Klimamodelle für die Arktis, während

Kollegen in Spitzbergen die hierfür nötigen Daten messen. Andere erforschen auf Sylt oder Helgoland die Ökologie des Wattenmeeres, fahren auf Forschungsschiffen durch die Nordsee oder experimentieren im ewigen Eis der Antarktis. Selbst am Hauptstandort Bremerhaven verteilt sich das AWI-Personal auf sechs verschiedene Gebäude.

Nicht nur bezüglich seiner Standorte ist das Institut äußerst vielseitig. Polar- und Meeresforschung vereint die unterschiedlichsten Disziplinen: Meteorologie und Physik, Chemie, Ozeanographie und Meeresbiologie. Nicht selten arbeiten Wissenschaftler aus verschiedenen Ländern zusammen. „Internationalität ist seit jeher eines unserer Markenzeichen“, berichtet Margarete Pauls, Pressesprecherin am AWI, „das gehört zur Polar- und Meeresforschung einfach dazu.“ Neben der Forschung sieht das Institut seine Aufgabe darin, anderen Wissenschaftlern die eigene Infrastruktur zur Verfügung zu stellen. Die Neumayer-Station in der Antarktis, um ein Beispiel zu nennen, ist nicht nur Standort wichtiger Langzeitbeobachtungen, sondern dient auch Wissenschaftlern aus aller



Trügerische Idylle? Die antarktischen Landschaften schmelzen vielerorts immer schneller ab. Forscher führen das auf die globale Erwärmung zurück.

Welt als Startpunkt für Antarktis-Expeditionen. Auch auf dem Eisbrecher „Polarstern“ können Forscher anderer Institutionen mitfahren – abwechselnd in die Arktis und die Antarktis.

Man muss aber als Meeresforscher nicht unbedingt ans andere Ende der Welt reisen. Auch die Nordsee direkt



Urban Tillmann (links) auf einem Forschungsschiff in der Nordsee.

vor der Haustür gibt noch viele Rätsel auf. Eines davon konnte Dr. Urban Tillmann aus der Abteilung Ökologische Chemie am AWI kürzlich lösen. Der Biologe fand die Ursache für eine Reihe schwerer Muschelvergiftungen bei Menschen, die seit 1995 immer wieder aufgetreten waren. Bislang wusste niemand, wie das Nervengift Azaspiracid, das die Vergiftungssymptome auslöst, in die Muscheln gelangt. Um den Fall zu klären, holte sich Tillmann einen Chemiker und einen Molekularbiologen ins Boot – und zwar im wahrsten Sinne des Wortes – und ging in der Nordsee auf Spurensuche: „Vier Wochen waren wir unterwegs“, erzählt er, „jetzt haben wir den Übeltäter erwischt: Azadinium spinosum, eine kleine, bisher unbekannte Algenart.“ Die Alge produziert das gesuchte Toxin und steht gleichzeitig auf dem Speiseplan vieler Muscheln. „Denen macht das Gift aber nichts aus“, weiß Tillmann, „gefährlich wird es erst für den Menschen, der die Muscheln isst.“

Tillmanns Entdeckung macht es jetzt möglich, Frühwarnsysteme für Muschelfarmen zu entwickeln, die Alarm schlagen, sobald sich die gefährliche Alge nähert. Für den Gourmet

ist das Problem damit aus der Welt. Die Wissenschaftler aber wollen noch mehr wissen, beispielsweise, wozu die Alge das Gift überhaupt produziert. Im April sind Tillmann und seine Kollegen deshalb wieder in See gestochen.

Am Ende der Welt

Deutlich größere Touren für die Forschung unternimmt Dr. Gert König-Langlo. Erst im März kam der Meteorologe von einem dreimonatigen Ausflug in die Antarktis zurück. Dort hat er den Aufbau der neuen Forschungsstation „Neumayer III“ begleitet. Die alte Station musste nach 17 Jahren Betrieb geräumt werden. „Jedes Jahr fällt etwa ein Meter Schnee auf die Station“, erklärt König-Langlo, „irgendwann ist die Anlage so tief eingegraben, dass die Eismassen sie zerdrücken.“ Die neue Station hat dieses Problem nicht. Sie ist im Gegensatz zum Vorgängermodell nicht im Eis eingegraben, sondern steht überirdisch auf hydraulischen Stelzen. So kann sie quasi mit dem Eis mitwachsen.

„Wir haben jetzt sogar Fenster in den Labors“, freut sich König-Langlo. Bei der Wetterbeobachtung sei das recht nützlich, fügt er verschmitzt hinzu, und nennt damit einen Forschungsschwerpunkt auf Neumayer III. Die Polarforscher messen hier unter anderem Temperaturen, Windgeschwindigkeiten und Ozon-Konzentrationen in der eisigen Luft über dem siebten Kontinent. Nicht unbedingt, weil in der Antarktis so viele Menschen auf den Wetterbericht warten (obwohl er für die Forscher hier extrem wichtig ist) – nein: Die Vorgänge an den Polen prägen das Klima des gesamten Erdballs.

Außer für die aktuellen Messungen interessieren sich die Wissenschaftler auch für die Vergangenheit. Ähnlich wie die Jahresringe von Bäumen verraten die verschiedenen Eisschichten der Antarktis viel über die klimatischen Bedingungen zu der Zeit, in der sie entstanden sind. Eisbohrungen in eine Tiefe von bis zu drei Kilometern erlauben daher Rückschlüsse auf das Klima der letzten 800 000 Jahre.

Die Beobachtung des heutigen Wetters und der Blick in die Vergangenheit sollen helfen, den gegen-



Versorgung einer mobilen Forschungsstation in der Antarktis.

wärtigen Klimawandel zu verstehen und seine Auswirkungen vorhersagen zu können. Vor kurzem entdeckten die Bremerhavener Wissenschaftler, dass vor drei bis fünf Millionen Jahren die Eiskappe der Westantarktis mehrfach vollständig abgeschmolzen war. Möglicherweise hilft dieses Wissen dabei, abzuschätzen, wie sich ein Tauen der Polkappen heute auswirken würde. Es bleibt zu hoffen, dass man diese Auswirkungen nur in den Computermodellen am AWI zu sehen bekommt.

Mario Fix



Die Polarstern ist das leistungsfähigste Polarforschungsschiff der Welt.

Preise und Auszeichnungen



Professor Heike Allgayer, Leiterin der klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Onkologie solider Tumoren“, hat im Oktober 2008 den mit 25 000 Euro dotierten Forschungspreis der Walter Schulz Stiftung in München erhalten. Der Preis wird alle zwei Jahre vergeben und würdigt die Leistungen von Wissenschaftlern, die auf dem Gebiet der Tumorbiologie und Tumorimmunologie arbeiten. In ihrer wissenschaftlichen Arbeit beschäftigt sich Heike Allgayer hauptsächlich damit, welche molekularen Prozesse bei der Entstehung von Metastasen ablaufen und wie diese Prozesse reguliert werden.



Den 2008 ausgeschriebenen, mit 20 000 Euro dotierten Preis der Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, Schweiz, teilen sich Professor Ulrich Lehmann, Institut für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover, und **Professor Barbara Burwinkel**, Leiterin der Gruppe „Molekulare Epidemiologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum und Stiftungsprofessorin an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg. Burwinkel untersucht bestimmte Genabschnitte, die so genannten ultrakonservativen Elemente (UCEs), und identifizierte dabei sechs Genvarianten, die bei Frauen mit Brustkrebs gehäuft vorkommen. Möglicherweise erhöhen diese Genvarianten das Brustkrebsrisiko.



Dr. Tobias Dick, Leiter der Nachwuchsgruppe Redoxregulation am Deutschen Krebsforschungszentrum, hat den mit 100 000 Euro dotierten Chica-und-Heinz-Schaller-Preis 2008 erhalten. Mit dem Preis wird er für seinen Beitrag zur Erforschung von reaktionsfreudigen Sauerstoff-Verbindungen geehrt. Dick hat mit seiner Arbeitsgruppe einen Biosensor entwickelt, der Oxidations- und Reduktionsprozesse in der Zelle sichtbar macht.



Die PEPperPRINT GmbH, eine Ausgründung von Wissenschaftlern des Deutschen Krebsforschungszentrums, ist im Rahmen des Wettbewerbs „365 Orte im Land der Ideen“ ausgezeichnet worden. Das seit 2001 bestehende Start-up Unternehmen haben **Dr. Volker Stadler**, **Dr. Frank Breitling** und **Dr. Ralf Bischoff** aus der Nachwuchsgruppe Chipbasierte Peptidbibliotheken mitbegründet. Sie entwickelten ein innovatives Verfahren zur kostengünstigen und hocheffizienten Herstellung von Peptidchips. Forscher verwenden solche Chips, um Krankheiten zu diagnostizieren, Krankheitserreger zu identifizieren oder Arzneimittel zu erforschen.



impresum

einblick

23. Jahrgang, Ausgabe 1/2009, ISSN 0933-128X

Herausgeber:

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Verantwortlich:

Dr. Stefanie Seltmann

Abteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Redaktion: Mario Fix, Dr. Frank Schubert

An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:

Liesa Westner, Tim Kees, Birte Seiffert, Dr. Nicola Siegmund-Schultze, Joachim Müller-Jung, Dr. Corinna Volz-Zang, Maren Schenk, Georg Sposny, Dr. Dr. Tanja Neuvians

Grafik, Layout und Druckvorstufe: Sascha Kreger

Druck: Laub GmbH & Co KG

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

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg

Telefon: +49 (0) 6221-42 28 54

Telefax: +49 (0) 6221-42 29 68

E-Mail: einblick@dkfz.de

www.dkfz.de/einblick

Bildnachweis:

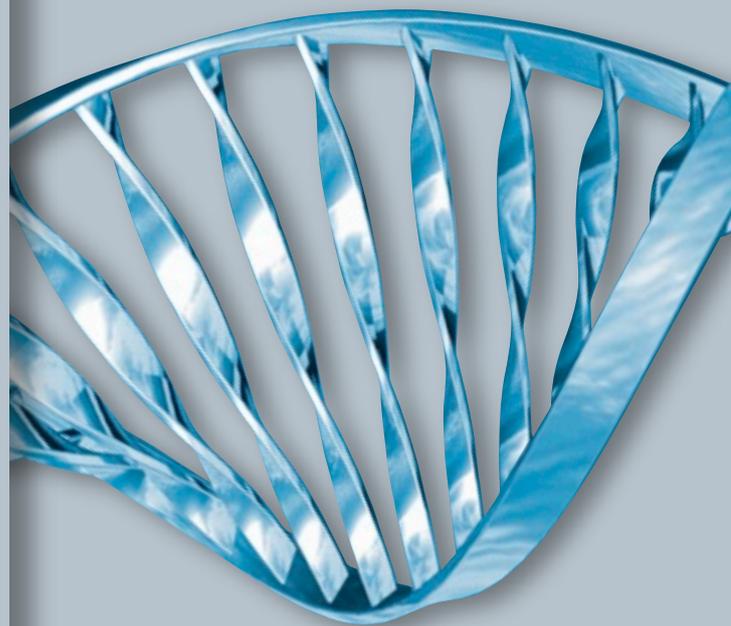
Sascha Kreger (U1 [Adaptation nach Vorlage von 123RF Limited], S.11 [nach Vorlage von Dr. Frank Westermann, Deutsches Krebsforschungszentrum], S.20 links, S.28 oben, S.29-30, S.31-33 [Adaptation nach Vorlage vom Informationskreis Kernenergie]); Tobias Schwerdt (S.4, S.5 oben, S.6-9, S.22 oben, S.24-26); 123RF Limited (S.5 unten); Wikimedia Commons (S.10); Cold Spring Harbor Laboratory Press (S.12); International Cancer Genome Consortium (ICGC) (S.13); Yan de Andres (S.14); Ed Uthman (S.15); Prof. Petra De Sutter, Centre for Reproductive Medicine, Ghent University Hospital (S.16); www.virology.wisc.edu/virusworld/viruslist.php (S.17-19, erstellt mit Hilfe der RCSB Protein Data Bank, PDB ID: Papillomavirus: 1lot, Hepatitis B Virus: 1QGT, Polyomavirus: 1sid); Prof. Peter Klüfers, Department Chemie und Biochemie, LMU München (S.20 rechts); Eckert & Ziegler AG, Berlin (S.21); Ingo Henze (S.22 unten); MPREIS (S.23); Prof. Monika Warmuth-Metz, Abteilung für Neuroradiologie, Universität Würzburg (S.27); Patrick J. Lynch, medical illustrator/C. Carl Jaffe, MD, cardiologist, Yale University (S.28 unten); www.nossmann.de (S.34); S. Fischer Verlag (S.35); Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung (S.36-37); Prof. Heike Allgayer (S.38 ganz oben); Prof. Barbara Burwinkel (S.38 oben); Dr. Tobias Dick (S.38 unten); Dr. Volker Stadler (S.38 ganz unten); Dr. Stefanie Seltmann (U2)

Spendenkonto: Deutsche Bank Heidelberg,

BLZ 672 700 03, Konto 015 700 8

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

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



dkfz. DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT