

einblick

Ausgabe 2/2009



Stammzellen und Krebs |

dkfz.



Dr. Stefanie Seltmann

Liebe Leserinnen und Leser,

im letzten „einblick“ hatten wir berichtet, dass der Krebsinformationsdienst unseres Hauses (KID) zum Nationalen Referenzzentrum für Krebsinformation ausgebaut wird. Bundesforschungsministerin Annette Schavan war persönlich nach Heidelberg gekommen, um dieses für uns ungemein wichtige Projekt zu verkünden. Mit finanzkräftiger Unterstützung seitens ihres Ministeriums soll der KID personell aufgestockt werden und künftig bundesweit die Nummer eins sein unter den Beratungsangeboten zu Krebs.

Erreicht hat diesen wunderbaren Erfolg Dr. Hans-Joachim Gebest. Seit 2004 leitete er den Krebsinformationsdienst, unermüdlich kämpfte er darum, den seit 20 Jahren als „Projekt“ geführten KID in eine institutionell geförderte Einrichtung zu überführen. Ihm ist es zu verdanken, dass die Qualität des Dienstes stetig verbessert wurde, dass die Informationen auch per Email oder Infoblatt erhältlich sind, dass es künftig ein spezielles Angebot für Ärzte geben wird und dass demnächst neue Partnerstandorte des KID eröffnen. Wir haben uns mit Hans-Joachim Gebest über das Erreichte gefreut und wollten ihn bei seinem großen Vorhaben begleiten. Doch dann traf uns Anfang Juni die völlig unerwartete Nachricht von seinem plötzlichen Tod. Ausgerechnet jetzt, wo sein langjähriger Traum in Erfüllung ging – das erscheint uns allen als besonders tragisch.



Dr. Hans-Joachim Gebest

Den Krebsinformationsdienst wird es weiterhin geben und auch die Nachrichten aus der Krebsmedizin hier im „einblick“. Wir setzen alles daran, die Arbeit von Hans-Joachim Gebest in seinem Sinne fortzusetzen. Er wird uns sehr fehlen!

Im „einblick“ möchten wir Ihnen diesmal das spannende neue Forschungsfeld der Krebsstammzellen vorstellen. Diese Zellen scheinen dafür verantwortlich zu sein, dass viele Tumoren trotz zunächst erfolgreicher Therapie wieder zurückkehren. Auch an der Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) scheinen sie maßgeblich beteiligt. Mehr über dieses Thema erfahren Sie in den Schwerpunkt-Artikeln dieser Ausgabe. Wir wünschen Ihnen eine anregende und unterhaltsame Lektüre.

Stefanie Seltmann

Titelbild:

Stammzellen (gelb eingefärbt) können viele verschiedene Zelltypen hervorbringen. Sie sind für die Entwicklung und Selbsterneuerung des Körpers von zentraler Bedeutung. Allerdings geht von ihnen auch eine Gefahr aus, wenn sie nämlich zu Krebsstammzellen entarten und unablässig reife Krebszellen (im Bild unten rechts) in den Körper entlassen.

Inhalt ● Schwerpunkt: Stammzellen und Krebs

Nachrichten	Neues aus der Krebsmedizin	4
Forschung im Deutschen Krebsforschungszentrum	● Des Tumors Kern Die Abteilung von Professor Andreas Trumpp erforscht Krebsstammzellen	6
	● Gefährliche Selbstheilung Stammzellen im Gehirn können Krebs auslösen	10
	● Die Wurzel allen Übels? Krebsstammzellen bei Tumoren der Bauchspeicheldrüse	13
	Die Forschung mit der Biene Was die Entwicklung der Insekten mit der Entstehung von Krebs gemein hat	16
	Mit Eisen gegen Tumorzellen Ein neuer Ansatz, um entartete Zellen abzutöten	19
	Sieben Tesla sehen mehr Erste Bilder aus dem neuen MR-Tomografen am Krebsforschungszentrum	22
	Vom Labor in die Klinik 400 Millionen Euro für die vernetzte Krebsforschung – Interview mit Professor Otmar Wiestler	24
	Der zelluläre Geheimdienst microRNAs überwachen die Aktivität unserer Gene	26
Zur Person	„Im Nachhinein überkommt mich Dankbarkeit“ Birgit Schäfer hat gegen ihre Krebserkrankung gekämpft – und gewonnen	29
Behandlung	● Ein medizinischer Drahtseilakt Krebsmedizin mit Blutstammzellen	31
Magazin	● Stichwort: Stammzellen auf Kommando 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. 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.

Solarienverbot für Minderjährige

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen seit August nicht mehr auf die Sonnenbank. Das beschlossen Bundestag und Bundesrat mit dem „Gesetz zur Regelung des Schutzes vor nichtionisierender Strahlung“. Der Grund hierfür ist, dass junge Haut besonders empfindlich auf ultraviolette (UV-) Strahlen reagiert. Sie ist noch dünn, bräunt nicht ausreichend und bildet nur unvollständig eine schützende Hornhaut aus. Kinder und Jugendliche sind daher besonders anfällig für einen Sonnenbrand. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Hautkrebsrisiko mit der Anzahl der Sonnenbrände im Kindesalter steigt. Künstlich erzeugte UV-Strahlen in Solarien sind demnach ebenso schädlich wie jene, die mit natürlichem Sonnenlicht auf unsere Haut treffen. Das neue Gesetz soll helfen, die von UV-Strahlen erzeugten Hautschäden bei Minderjährigen zu reduzieren und dadurch die Anzahl von Hautkrebsfällen zu verringern.

Bereits Anfang der 1990er Jahre bezeichnete die Internationale Krebsforschungsagentur IARC ultraviolette Strahlen als „wahrscheinlich krebser-



zeugend“. In einer aktualisierten Stellungnahme, die Ende Juli erschienen ist, bewerten die IARC-Experten sowohl Solarien als auch natürliches Sonnenlicht als „eindeutig krebser-

zeugend für den Menschen“. Damit erhalten Geräte zur künstlichen Bräunung nun die gleiche Einstufung wie Asbest, Tabak oder andere bekannte Karzinogene.

Heilpilze: Mangelnde Belege für Wirksamkeit bei Krebs

Ob Shiitake-Pilze gegen Krebs helfen, ist nicht belegt. Zu diesem Schluss kommen deutsche Onkologen, nachdem sie aktuelle Veröffentlichungen zu so genannten Heilpilzen verschiedener Herkunft ausgewertet haben. Extrakte aus Shiitake-Pilzen und anderen asiatischen Speisepilzen, aber auch Essenzen aus ungenießbaren Baumpilzen werden vor allem im Internet als Heilmittel beworben. Was die meisten Anbieter verschweigen: Bisher ist die Wirkung solcher „Heilpilze“ oder „Vitalpilze“ nur lückenhaft aufgeklärt. Bei den beworbenen Produkten handelt es



Shiitake-Pilze

sich nicht um geprüfte Arzneimittel, sondern um Nahrungsergänzungsmittel, für die es keine wissenschaftlichen Belege einer Wirksamkeit gegen Krebs gibt. Viele der Pillen, Pülverchen oder Dragees werden zudem aus Ländern importiert, in denen keine sorgfältige Qualitätskontrolle stattfindet. Insbesondere Nahrungsergänzungsmittel aus China fallen immer wieder aufgrund gefährlicher und verbotener Inhaltsstoffe oder grober Verunreinigungen auf. Die Autoren raten von der Anwendung asiatischer Heilpilze außerhalb kontrollierter klinischer Studien ab.

Psychische Erkrankungen trotz erfolgreicher Krebstherapie

Krebspatienten bleiben über Jahre hinweg psychisch anfälliger als Menschen, die nicht an Krebs erkrankt sind. Das gilt selbst dann, wenn ihre Behandlung erfolgreich verlief. Zu diesem Ergebnis kommt eine Untersuchung aus den USA, durchgeführt von Forschern um Karen Hoffman vom Brigham and Women's Hospital in Boston. Die Forscher prüften Daten, die die US-Behörden zwischen 2002

und 2006 im Rahmen einer jährlichen Gesundheitsumfrage erhoben hatten. Dabei hatten 4500 Krebspatienten und 120 000 gesunde Menschen Auskunft über ihr seelisches Befinden gegeben. Während unter den Krebspatienten insgesamt 5,6 Prozent an psychischen Störungen litten, waren es in der Kontrollgruppe nur drei Prozent. Zu den erfassten Störungen zählten Depressionen, generalisierte Angststö-

rungen oder Schizophrenie. Hoffman betont jedoch, dass die Aussagekraft der Untersuchung eingeschränkt ist. Zum Beispiel beruhten alle Angaben auf Selbstauskünften der Befragten, ärztliche Bescheinigungen zu den erfassten psychischen Problemen gab es nicht. Auch konnten die Wissenschaftler nicht sicher angeben, ob die Patienten geheilt waren oder ob ihre Krebserkrankung nur zurückgedrängt werden konnte.

Hormonersatztherapie erhöht Risiko für Eierstockkrebs

Eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen oder einer Östrogen-Gestagen-Kombination steigert das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken. Das hat eine dänische Studie gezeigt, bei der 900 000 gesunde dänische Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren acht Jahre lang beobachtet wurden. In dieser Zeitspanne entwickelten etwa 3000 Frauen einen Tumor der Eierstöcke. Bei Frauen, die Hormone gegen Wechseljahresbeschwerden anwendeten, stieg das

Erkrankungsrisiko mit der Einnahmedauer. Setzten sie die Behandlung ab, sank ihr Risiko innerhalb von zwei Jahren wieder auf das Ausgangsniveau. Frauen, die nie eine Hormonersatztherapie erhalten hatten, wiesen das niedrigste Erkrankungsrisiko auf.

Bereits vor sechs Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Gestagenen das Brustkrebsrisiko deutlich erhöht. Frauen, die

unter Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen oder Schlafstörungen leiden, sollten daher nach Möglichkeit auf diese früher gängige Therapie verzichten, lautet die Empfehlung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Lassen sich belastende Symptome gar nicht anders lindern, sollte die Hormonersatztherapie zumindest so niedrig wie möglich dosiert sein und nur so kurz wie möglich angewendet werden.

• Des Tumors Kern

Nicht alle Krebszellen innerhalb eines Tumors sind gleich. Diese Entdeckung hat das Verständnis von Krebs von Grund auf verändert. Die Idee, dass eine kleine Schar bösartiger Stammzellen den „harten Kern“ vieler Tumoren bildet, fasziniert auch die Wissenschaftler der Abteilung „Stammzellen und Krebs“ im Deutschen Krebsforschungszentrum. Denn wenn sich die Hypothese als richtig erweist, eröffnen sich neue Wege, um Tumoren an der Wurzel zu bekämpfen.



Die Mitarbeiter der Abteilung „Stammzellen und Krebs“. Hintere Reihe von links: Marieke Essers, Andrea Kern, Melania Tesio, Anja Schillert, Raphaelle Stuer, Maike Jaworski, Irène Baccelli, Pia Maria Karbach. Vordere Reihe von links: Andreas Trumpp, Stephan Wurzer, Christian Eisen, Armin Ehninger.

Routiniert streicht Armin Ehninger mit der Pipette über den Boden einer kleinen Petrischale, die mit Agar gefüllt ist, einer Gelatine-ähnlichen Substanz. „Das ist der Nährboden für die Bakterien“, erklärt er, „und mit der Pipette verteile ich ein Antibiotikum, das bestimmte Bakterien abtötet, andere aber unbehelligt lässt.“ Das klingt interessant und ist

trotzdem ein wenig enttäuschend, trägt die Abteilung, in der Ehninger arbeitet, doch den spannenden Titel „Stammzellen und Krebs“. Der erwartungsfrohe Besucher gesteht, dass er sich mehr erhofft habe als Bakterien auf trübem Agar.

Ehninger lächelt, verschließt die Schale mit einem Deckel und stellt sie in den Brutschrank. „Damit baue ich

später eine genetisch veränderte Maus“, erweckt er erneut die Spannung. „Sie wird ein zusätzliches Krebsgen besitzen – eine Bauanleitung für ein Eiweiß, das Wachstum und Teilung von Zellen fördert. Weil das Eiweiß leuchtet, können wir sein Verhalten in der Zelle und im Körper verfolgen.“ Der Biologe vermehrt das Krebsgen zunächst in Bakterien und schleust



Armin Ehninger betrachtet eine Petrischale, in der Bakterien wachsen. Der Biologe erzeugt genetisch veränderte Mäuse, um herauszufinden, wie das Erbmateriale die Eigenschaften von Stammzellen bestimmt.

es dann in embryonale Stammzellen einer Maus ein.

Das Heranzüchten von Bakterien, die ein spezielles Gen tragen, ist ein erster Schritt auf dem Weg zu einer genetisch veränderten Maus. Armin Ehninger und seine 14 Kollegen nutzen solche Mäuse für die Forschung. Angeleitet von Professor Andreas Trumpp arbeiten die Heidelberger Wissenschaftler an einer Frage, die alle Krebsforscher rund um den Globus interessiert: Was sind Krebsstammzellen? Und wie kann man sie beeinflussen, um Krebskranken besser zu helfen?

Andreas Trumpp, der im Juli 2008 vom Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung in Lausanne nach Heidelberg wechselte, erzählt von seiner ersten genetisch veränderten Maus, die er in den 1990er Jahren konstruiert hat. Damals arbeitete er im Labor des Krebsforschers und Nobelpreisträgers John Michael Bishop in San Francisco und die Methode war noch neu. Bei einer genetisch veränderten Maus, erklärt der 45-jährige Biologe, wird das Erbgut mit gentechnischen Methoden gezielt verändert. Das Tier bekommt ein fremdes Gen hinzu oder eines seiner Gene wird ausgeschaltet. Beides dient dem gleichen Zweck: Die Wissenschaftler wollen beobachten, welche Folgen die Manipulation hat und daraus schließen, welche Rolle das Gen im Organismus spielt. Oft bauen die Forscher die gleichen Veränderungen ein, die man bei kranken Menschen findet.

Bei den Mäusen, die Trumpp in San Francisco züchtete, wurde ein Teil des Erbgutes außer Gefecht gesetzt – das berühmte MYC-Gen, ein so genanntes Krebsgen. „Wir wollten herausfinden, warum das Gen so massiv zur Krebsentstehung beiträgt, wenn es verändert ist“, erläutert er, „und genau das machen wir eigentlich bis heute.“ Auch die Maus von Armin Ehninger wird später ein zusätzliches MYC-Gen tragen.

MYC spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung; ohne das Gen sind Organismen nicht lebensfähig. Fehlt MYC, sterben Lebewesen bereits als Embryonen. Seinen Einfluss übt das Gen offenbar unter anderem dadurch aus, dass es Stammzellen reguliert. Es steuert zum Beispiel das Ausreifen der Blutstammzellen, die im Knochenmark sitzen. Diese Blutstammzellen können zu roten Blutkörperchen reifen, die Sauerstoff durch den Körper transportieren, oder zu weißen Blutkörperchen, die Krankheitserreger abwehren. Seit Kurzem weiß man, dass ein verändertes MYC-Gen aus einer unausgereiften Zelle eine Krebsstammzelle machen kann.

Die ersten Krebsstammzellen fanden Wissenschaftler von der University of Toronto vor acht Jahren bei den verschiedenen Krebsarten des Blutes, den Leukämien und Lymphomen. Dabei fiel auf, dass die Krebsstammzellen ihren gesunden „Schwestern“ ähneln, den blutbildenden Stammzellen. Beide Zelltypen tragen ähnliche Strukturen

auf ihrer Oberfläche, können sich aus sich selbst heraus erneuern, sind also quasi unsterblich, und sie können im Organismus wandern.

Was sind Krebsstammzellen?

In den folgenden Jahren wurden Krebsstammzellen auch bei anderen Krebsarten nachgewiesen, etwa in Tumoren des Darms, der Prostata, der Bauchspeicheldrüse, der Brust und des Gehirns. An der Gesamtmasse des Tumors haben Krebsstammzellen oft nur einen geringen Anteil. Doch genau sie sind es, die das Wachstum des Tumors antreiben, ihn langfristig überleben lassen und dafür sorgen, dass er Absiedelungen (Metastasen) bildet. Warum Krebsstammzellen so gefährlich sind und wie man sie im Patienten gezielt vernichten kann, möchte Andreas Trumpp mit seinem Team in den nächsten Jahren herausfinden.

Forscher und Ärzte setzen große Hoffnungen in das Stammzellkonzept. Denn es kann womöglich nicht nur erklären, woher die größten Probleme der bisherigen Krebsmedizin rühren – es verspricht auch, sie zu lösen. Ein Nachteil herkömmlicher Chemo- oder Strahlentherapien ist etwa, dass sie die Krebszellen anfangs zwar eindrucksvoll zurückdrängen können – manchmal verschwindet der Tumor sogar ganz. Doch oft kehrt die Krankheit zurück. Noch nach Jahren oder Jahrzehnten kann der Patient einen Rückfall erleiden, dann häufig

Abbildung rechts: Marieke Essers bei Arbeiten an der Sterilbank. Sie hat beobachtet, dass Mäuse sehr empfindlich auf eine Chemotherapie reagieren, wenn sie zuvor mit dem Botenstoff Interferon behandelt wurden. Vermutlich lockt Interferon die Blutstammzellen aus ihrer Nische und macht sie dadurch angreifbar. Essers will diesen Effekt nutzen, um Krebsstammzellen zu vernichten.

Abbildung unten: Dr. Melania Tesio hat sich schon während ihrer Doktorarbeit am Weizmann-Institut für Wissenschaften in Israel mit den Stammzellen des blutbildenden Systems beschäftigt. In Heidelberg möchte sie jetzt herausfinden, was „aufgeweckte“ Stammzellen von denen unterscheidet, die sich in einer Art Schlafzustand befinden und sich nur sehr selten teilen.



mit therapieunempfindlichen Krebszellen, die kaum mehr bekämpft werden können.

Der Krebs kehrt deshalb zurück, besagt das Krebsstammzellkonzept, weil weder Medikamente noch Strahlen den Krebsstammzellen viel anhaben. Im Unterschied zu „normalen“ Krebszellen überleben sie chemische Angriffe und Strahlenattacken oft unbeschädigt und verharren Wochen, Monate oder gar Jahre in einer Art Schlafzustand. Aus bisher unbekanntem Gründen erwachen sie irgendwann wieder, teilen sich und wachsen erneut zu einem aggressiven Tumor heran.

Auch die Frage, warum ausgerechnet die Krebsstammzellen ungeschoren davonkommen, erklärt das neue Konzept: Sie sind nahezu unangreifbar eingeeigelt. Und zwar in Nischen, die der Körper bereit hält, um seine wertvollsten Zellen – die adulten Stammzellen – vor Giften und anderen schädlichen Einflüssen zu schützen. Wenn sich im Erbgut der adulten Stammzellen bestimmte Veränderungen ereignen, können aus ihnen Krebsstammzellen hervorgehen, die sich ebenfalls in den Nischen verstecken. „Wir gehen davon aus, dass es in jedem Organ und Gewebe unseres Körpers Nischen gibt, in denen adulte Stammzellen aufbewahrt sind“, erläutert Trumpp, „sie werden im Bedarfsfall aktiviert und sorgen für eine Erneuerung des Gewebes.“

Nachschub, der nie versiegt

Das Stammzellensystem der Blutzellen verstehen Forscher mittlerweile schon sehr gut. Es ist hierarchisch gegliedert: An der Spitze steht eine Langzeit-Stammzelle, die sich extrem selten teilt. Sie bringt Kurzzeit-Stammzellen hervor, die für das „Tagesgeschäft“ zuständig sind und so genannte Vorläuferzellen produzieren, aus denen schließlich die verschiedenen Blutzellen heranreifen. Andere Stammzellensysteme im erwachsenen Organismus könnten ähnlich gegliedert sein – auch das der Krebsstammzellen.

In den letzten fünf Jahren haben Andreas Trumpp und seine Mitarbeiter herausgefunden, dass es verschiedene MYC-Gen-Varianten sind, die sowohl die Zellhierarchie in der Nische als auch den Austritt der Tochterzellen in den Körper kontrollieren. Beim blutbildenden System sieht das so aus: Die Stammzellen des Blutes sitzen gut geschützt in Knochenhöhlen. „Sie sind dort verankert wie Schiffe im Hafen“, erklärt Trumpp. Die „Anker“ sind Adhäsionsmoleküle. Sie halten die Stammzellen in der Nische, ihre Tochterzellen aber verlassen den sicheren Hafen, schwimmen ins Blut aus und tun als weiße oder rote Blutkörperchen ihren Dienst. Wenn sich jedoch die kontrollierenden MYC-Gene verändern, kann aus einer Langzeit-Stammzelle oder aus einer Vorläuferzelle eine

Krebsstammzelle werden, die unentwegt bösartige Tochterzellen ins Blut entlässt – so lange, bis das Blut von entarteten Zellen überschwemmt und Blutkrebs entstanden ist. Die bösartigen Tochterzellen kann man bekämpfen, wie man will, die Krebsstammzelle in ihrer Nische wird immer wieder für Nachschub sorgen. Daraus folgt: Um den Krebs zu besiegen, muss man die Krebsstammzelle töten.

Die Frage ist, wie eine derart verschanzte Zelle aus der Deckung gebracht werden kann. Auch darauf liefert das Krebsstammzellkonzept eine Antwort. „Man muss Wirkstoffe finden, die zu den Krebsstammzellen in ihrer Nische vordringen“, sagt Trumpp, „oder man muss die Krebsstammzellen aus der Nische herauslocken.“

Einen Lockstoff, der Krebsstammzellen des Blutes dazu bringen kann, ihren Schutzraum zu verlassen, hat Dr. Marieke Essers aus Trumpps Team womöglich bereits gefunden: Interferon-alpha, einen seit Langem bekannten körpereigenen Botenstoff, der bereits zur Krebstherapie verwendet wird. Essers beobachtete, dass Mäuse nach einer Interferon-Behandlung äußerst empfindlich auf eine Chemotherapie reagieren. „Die Chemotherapie tötet sämtliche Blutzellen ab“, erklärt die quirlige Biologin aus den Niederlanden, „doch normalerweise erholen

sich die Mäuse nach ein paar Tagen, denn ihre Stammzellen liefern neue Blutzellen nach. Das funktioniert aber offenbar nicht mehr, wenn wir den Mäusen vor der Behandlung Interferon verabreichen.“

Vermutlich hatte die Interferon-Behandlung die schlummernden Stammzellen aufgeweckt, aus ihrer Nische gelockt und damit den tödlichen Wirkstoffen der Chemotherapie ausgeliefert. „Wir planen nun eine klinische Studie mit Professor Andreas Hochhaus von der Universitätsklinik Jena. Darin wollen wir Blutkrebspatienten vor einer medikamentösen Behandlung Interferon geben und dann prüfen, ob wir mit dem Medikament auch die Krebsstammzellen erwischen“, beschreibt Trumpp.

Die Therapie der Zukunft: aufwecken und auslöschen

Dass die Interferon-Aufweckmethode Erfolg haben könnte, zeigt eine klinische Beobachtung aus jüngerer Zeit: Von Dutzenden Blutkrebspatienten, die die Einnahme ihres Medikaments (Imatinib) eingestellt hatten, erlitten die meisten einen Rückfall. Bei einigen Patienten jedoch kehrte die Krankheit nicht zurück. Sie kommen bis heute, zwei Jahre nach Therapiestopp, ohne Imatinib aus. Es zeigte sich, dass genau diese Patienten

vor der medikamentösen Therapie mit Interferon behandelt worden waren. „Das legt nahe, dass Interferon die Krebsstammzellen aus ihrer Nische gelockt hat“, interpretiert Trumpp die Beobachtung. Die nunmehr schutzlosen Zellen seien vermutlich wie die übrigen Krebszellen durch die Therapie eliminiert und die Krebserkrankung – womöglich – geheilt worden.

Die Therapie der Zukunft könnte so aussehen: Mit einer kurzzeitigen Gabe von Interferon oder anderen Substanzen werden Krebsstammzellen aus ihrem Tiefschlaf erweckt und aus der Nische gelockt. Anschließend werden sie mit Medikamenten ein für allemal zerstört.

Armin Ehninger hofft, in ein bis zwei Jahren seine Doktorarbeit abzuschließen und dann mehr darüber zu wissen, wie MYC-Gene die Funktion von blutbildenden Stammzellen steuern. Wenn man erst die biologischen Grundlagen genauer kenne, spekuliert er, könnte es vielleicht einmal möglich sein, eines der MYC-Gene zu benutzen, um verschanzte Krebsstammzellen zu bekämpfen. „Das ist ein großes Ziel“, sagt er, „und der Weg dorthin ist weit.“ Er streift seine Laborhandschuhe über, greift zur nächsten Petrischale und verabschiedet sich lächelnd: „Und deshalb muss ich jetzt weiterarbeiten“.

Claudia Eberhard-Metzger

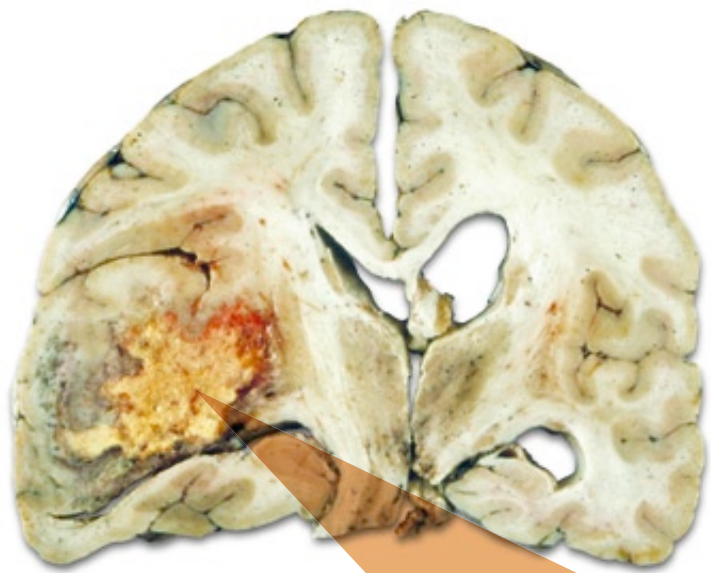
*Er sagt, wo's lang geht – und das nicht nur im Labor:
Andreas Trumpp bei einem gemeinsamen Ausflug seiner Abteilung in die Weinberge bei Lausanne.*



• Gefährliche Selbstheilung

Entgegen früherer Annahmen kann der menschliche Körper abgestorbene Hirnzellen ersetzen, wenigstens teilweise. Dafür sorgen neuronale Stammzellen. Genau diese Zellen scheinen es aber auch zu sein, aus denen viele Hirntumoren hervorgehen.

Schnitt durch ein Gehirn, in dem sich ein Gliom ausgebreitet hat. Gliome sind eine Unterart der Hirntumoren. Sie bestehen zum Teil aus Krebszellen, die ähnliche Eigenschaften haben wie die Stammzellen des Gehirns. Die Abbildung auf der gegenüberliegenden Seite zeigt eine mikroskopische Aufnahme des Tumorgewebes.



Lange Zeit galt es als unumstößliche Tatsache, dass sich das Gehirn nicht regenerieren kann. Ein Mensch kommt, so dachten Mediziner früher, mit einer bestimmten Anzahl von Hirnzellen auf die Welt, die im Lauf der Jahre nach und nach absterben, ohne dass neue Zellen hinzukommen. Heute weiß man, dass das nicht stimmt. Im Gehirn von Erwachsenen entsteht neues Nervengewebe, zumindest in einigen Teilen des Organs, etwa dem Hippocampus, der für das Gedächtnis wichtig ist. Auch in der so genannten subventrikulären Zone entstehen neue Hirnzellen, die in den Bereich einwandern, der für das Riechen zuständig ist.

Das frische Nervengewebe entsteht aus neuronalen Stammzellen. Das sind unreife Zellen, die die Fähigkeit haben,

zu verschiedenen Typen von Nervenzellen auszureifen. Neuronale Stammzellen können sich teilen, wobei sie einerseits neue Stammzellen hervorbringen, andererseits reife Hirnzellen, die sich in das bestehende Nervengewebe einfügen.

Erste Hinweise auf neuronale Stammzellen bei Ratten fanden Wissenschaftler vor fünfzig Jahren. Seit gut zehn Jahren weiß man, dass diese Zellen auch im menschlichen Gehirn existieren. Mittlerweile häufen sich die Hinweise darauf, dass sie nicht nur für die Erneuerung des Nervengewebes sorgen, sondern auch den Ausgangspunkt für Tumoren bilden können. Gliome zum Beispiel, eine spezielle Sorte von Hirntumoren, bestehen zum Teil aus Zellen mit typischen Stammzell-Eigenschaften.

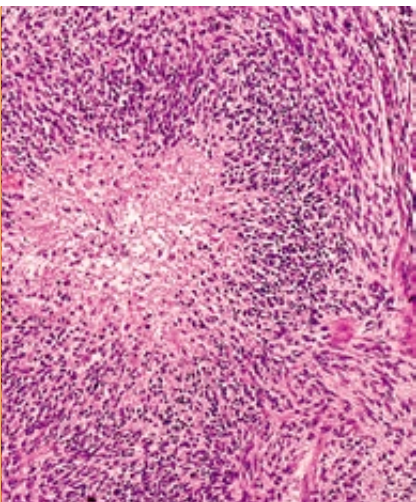
Vom Todesbotschafter zum Lebensretter

Neuronale Stammzellen haben zahlreiche Besonderheiten. Eine davon ist, dass sie ein bestimmtes Signal ignorieren, das andere Zellen in den Selbstmord treibt. Neuronale Stammzellen tragen Moleküle des Typs CD95 auf ihrer Oberfläche. Diese Moleküle wirken als Rezeptoren – sie reagieren auf Signale von außen und leiten diese in die Zelle weiter. Das Rezeptormolekül CD95 bindet an ein anderes Molekül namens CD95L. Koppeln die beiden auf der Oberfläche der Zelle aneinander, löst das normalerweise den programmierten Selbstmord der Zelle aus.

Neuronale Stammzellen bleiben jedoch am Leben, wenn ihre CD95-Rezeptoren von CD95L-Molekülen besetzt werden. Warum? Dieser Frage wollten Privatdozentin Dr. Ana Martin-Villalba und ihre Mitarbeiterin Dr. Nina Corsini auf den Grund gehen. Martin-Villalba leitet am Deutschen Krebsforschungszentrum die Juniorgruppe „Molekulare Neurobiologie“.

Die Forscher um Martin-Villalba untersuchten zunächst, wie neuronale Stammzellen reagieren, wenn ihre CD95-Rezeptoren von CD95L-Molekülen besetzt werden. Das überraschende Ergebnis: Statt zu sterben, begannen sich die Zellen zu vermehren und zu reifen Nervenzellen zu entwickeln. Sollte das etwa auch im lebenden Organismus der Fall sein?

Martin-Villalba hatte schon früher beobachtet, dass Mäuse, die einen Schlaganfall erleiden, vermehrt CD95L-Moleküle im Gehirn ausschütten. Sie interpretierte das zunächst als Selbstmordsignal, das dazu dient, beschädigte Hirnzellen in den Tod zu treiben und damit zu beseitigen. Die neuen Ergebnisse aber brachten sie auf eine andere Idee: Wäre es denkbar, dass das vermehrte Auftreten des „Todesbotschafters“ CD95L nicht den Selbstmord, sondern die Regeneration des Hirngewebes anregt? Martin-Villalba und Corsini überpflanzten den Mäusen zusätzlich neuronale Stammzellen ins Gehirn. Und tatsächlich: Einige Wochen nach dem Schlaganfall waren zahlreiche neue Nervenzellen in den Gehirnen der Tiere entstanden, die sich gut



ins Gewebe integriert hatten. Übertragen die Forscherinnen jedoch veränderte Stammzellen, die keine CD95-Rezeptoren auf der Oberfläche hatten, so entstanden auch keine neuen Nervenzellen in den Mäusehirnen. Zudem schnitten die Mäuse anschließend in Lerntests deutlich schlechter ab.

„Das wirft ein ganz neues Licht auf die Geschehnisse nach einem Schlaganfall“, sagt Martin-Villalba, „CD95 und CD95L scheinen kein Todessignal zu überbringen, sondern vielmehr das Signal ‚Erneuere mich!‘, das die Regeneration möglich macht.“ Ob sich diese Erkenntnisse für die gezielte Behandlung des Gehirns nach einem Schlaganfall nutzen lassen, ist offen. Sicher ist aber, dass sich neuronale Stammzellen mittels Stimulation ihres CD95-Rezeptors gezielt dazu bringen lassen, zu Nervenzellen auszureifen. Das Verfahren könnte dazu dienen, Ersatz für zerstörtes Hirngewebe zu züchten.

Die Ergebnisse der Forscher sind noch in anderer Hinsicht interessant: Sie könnten erklären, warum Gliome den programmierten Selbstmord verweigern. Diese Hirntumoren bestehen zum Teil aus Krebszellen, die ebenfalls viele CD95-Rezeptoren auf der Oberfläche tragen. „Diese Krebszellen reagieren ähnlich wie Stammzellen“, sagt Martin-Villalba, „wenn ihre CD95-Rezeptoren stimuliert werden, sterben sie nicht – doch statt sich zu Nervenzellen zu entwickeln, wandern sie ins Hirngewebe ein und der Tumor breitet sich aus.“

Gute Seiten, schlechte Seiten

Ein weiterer Faktor, der sowohl zur Entstehung von Nervenzellen beiträgt als auch am Wachstum von Hirntumoren beteiligt zu sein scheint, ist der Eiweißstoff „Tailless“. Das Molekül wurde ursprünglich bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* entdeckt, wo es Gene für die Entwicklung des Nervensystems aktiviert. Professor Günther Schütz, der am Krebsforschungszentrum die Helmholtz-Professur „Molekularbiologie der Zelle I“ innehat, fand mit seinem Team zu Beginn der 1990er Jahre die genetische Bauanleitung für Tailless auch in der Maus. „Wir haben festgestellt, dass der Eiweißstoff ausschließlich in den Stammzellen des

Nervensystems produziert wird – beim erwachsenen Tier also dort, wo die neuen Nervenzellen entstehen“, berichtet Schütz.

Um zu untersuchen, welche Bedeutung Tailless für die Selbsterneuerung des Gehirns hat, hinderten die Forscher die neuronalen Stammzellen von erwachsenen Mäusen daran, funktionstüchtige Tailless-Moleküle zu produzieren. Daraufhin vermehrten sich die Stammzellen nicht mehr und bildeten auch keine neuen Nervenzellen. Sorgen die Wissenschaftler umgekehrt dafür, dass in den Zellen doppelt so viel Tailless aktiv war wie normal, dann vermehrten sich die

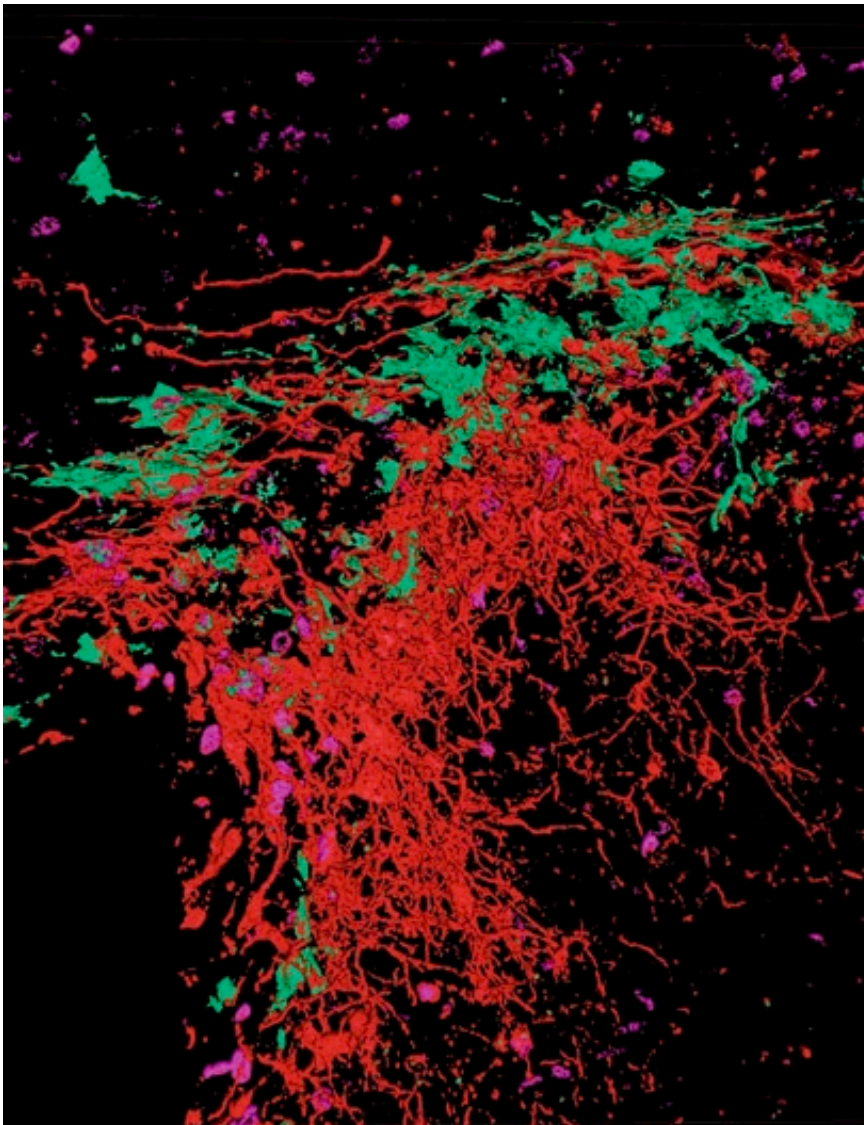
neuronalen Stammzellen viel häufiger als gewöhnlich.

Weitere Versuche zeigten, dass Tailless nicht nur die Neubildung von Nervenzellen steuert. „Wir wollten natürlich wissen, ob der Eiweißstoff auch eine Rolle bei menschlichen Hirntumoren spielt“, erzählt Schütz. Zusammen mit Genetikern vom Krebsforschungszentrum untersuchte er daher Gewebeprobe von Patienten mit Gliomen. Es zeigte sich, dass die Tumorzellen der Patienten ungewöhnlich viel von dem Eiweißstoff produzieren. In einigen Tumoren war das Gen für den Eiweißstoff nicht nur übermäßig aktiv, sondern auch ver-

vielfältigt. „Für uns ist klar, dass Tailless ein entscheidender Faktor bei der Entstehung von Hirntumoren ist“, erklärt Schütz.

Es sei aber noch nicht bekannt, was genau Tailless in der Zelle bewirke. „Gerade dieses Wissen ist entscheidend, um die Tumorentstehung noch besser zu verstehen“, betont der Forscher, „vielleicht kann man den Eiweißstoff blockieren und damit das Tumorwachstum bremsen oder ganz stoppen.“ Und umreißt damit das Ziel, auf das die Wissenschaftler in den nächsten Jahren hinarbeiten werden.

Stefanie Reinberger

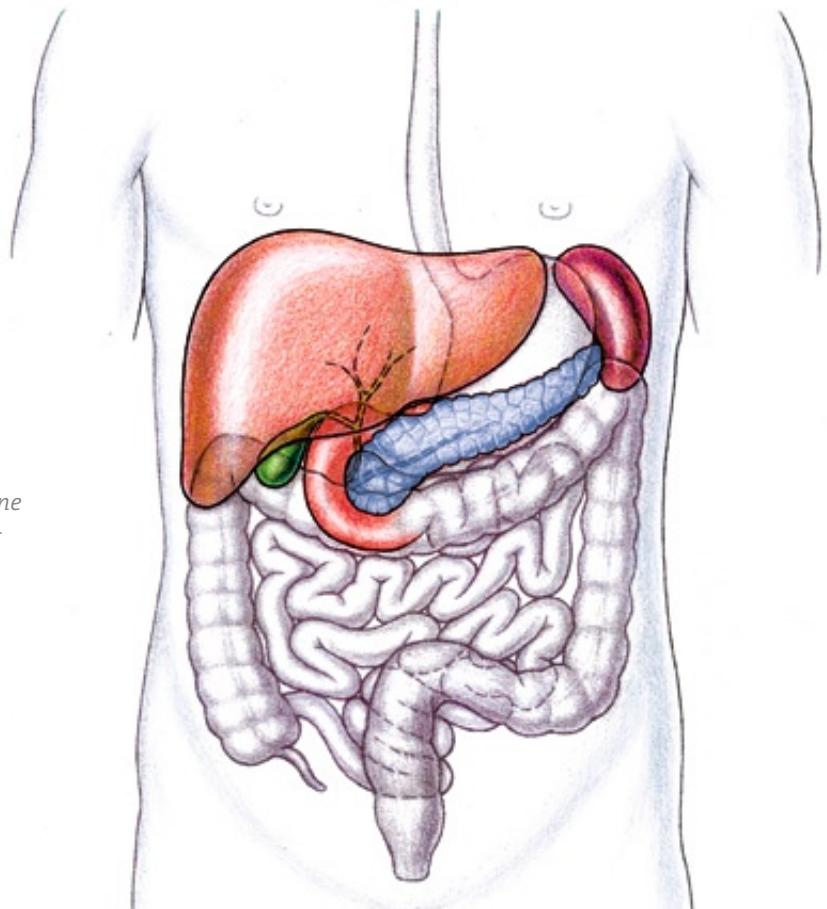


Schnitt durch ein Mäusehirn (3D-Rekonstruktion). Die grünen Zellen tragen auf ihrer Oberfläche das Molekül CD95L. Dieses Molekül bindet an sein Gegenstück, den Rezeptor CD95R, der sich auf neuronalen Stammzellen befindet. Rot gefärbt sind un reife Nervenzellen. Sie sind in der Abbildung besonders zahlreich. Das zeigt, dass CD95L die Stammzellen im Gehirn dazu gebracht hat, sich zu teilen und neue Nervenzellen hervorzubringen.

• Die Wurzel allen Übels?

Bauchspeicheldrüsenkrebs verursacht früh lebensbedrohliche Metastasen. Schuld daran sind möglicherweise spezielle Krebsstammzellen.

Die Bauchspeicheldrüse oder Pankreas (blau eingefärbt) ist 15 bis 20 Zentimeter lang und mündet in den Zwölffingerdarm. Sie übt verschiedene Funktionen aus, unter anderem produziert sie pro Tag etwa eineinhalb Liter Verdauungssaft.



Das Tückische an der Krankheit ist, dass sie meist unbemerkt beginnt, dann aber äußerst aggressiv verläuft. Wenn sich in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ein Krebsgeschwür entwickelt, ist das hochgefährlich. Weltweit sterben jährlich etwa 250 000 Menschen an dieser Krankheit, in Deutschland ist sie die vierthäufigste Krebstodesursache. Und die Zahl der Neuerkrankungen steigt. Tumoren der Bauchspeicheldrüse können auf den benachbarten Darm drücken und einen Darmverschluss verursachen; sie können die Gallen-

gänge quetschen und eine Gelbsucht auslösen. Früh erkannt, lässt sich die Krankheit manchmal durch eine Operation besiegen.

Leider gelingt das nicht oft. Wenn die ersten Symptome auftreten, ist der Tumor häufig schon in andere Organe eingedrungen oder hat Absiedelungen (Metastasen) gebildet. Für die Patienten besteht dann nur noch wenig Hoffnung, denn für eine Operation ist es in diesem Stadium zu spät. Chemotherapie und Bestrahlung können das Leben der Betroffenen verlängern, aber nicht retten.

Einen neuen Weg, die gefährliche Krankheit wirksamer zu behandeln, ebnet möglicherweise die Erforschung so genannter Krebsstammzellen. Schon vor einiger Zeit entdeckten Wissenschaftler in manchen Tumoren besondere Zellen, die sich im Gegensatz zu „gewöhnlichen“ Tumorzellen uneingeschränkt teilen können. Dabei produzieren sie zwei Arten von Nachkommen: einerseits reife Krebszellen, andererseits neue Stammzellen, aus denen sich der Tumor immer wieder regenerieren kann. Fatalerweise sind ausgerechnet die Krebsstammzellen besonders widerstandsfähig gegen Therapien: Überstehen sie eine Behandlung, ist die Krankheit nicht bei der Wurzel gepackt und bricht mit großer Wahrscheinlichkeit erneut aus.

CD133-Krebszellen: besonders bösartig

Auch in Bauchspeicheldrüsentumoren gibt es Krebsstammzellen, haben Wissenschaftler herausgefunden. Professor Christopher Heeschen vom Spanish National Cancer Research Centre in Madrid forscht an der häufigsten Form des Bauchspeicheldrüsenkrebses, die zugleich besonders bösartig ist, dem so genannten Pankreasadenokarzinom. Die ersten entscheidenden Entdeckungen hierzu hatte der Forscher an der Ludwig-Maximilians-Universität in München gemacht, wo er noch bis Anfang des Jahres tätig war. Heeschen und seine Mitarbeiter ent-

nahmen Gewebe aus menschlichen Pankreastumoren und übertrugen es in Mäuse. Einige Zeit später erkrankten die Tiere ebenfalls an dieser Krebsart. Nun behandelten die Forscher sie mit Gemcitabin, einem Wirkstoff, der sich gegen Pankreastumoren bewährt hat. Wie erwartet schrumpften die Tumoren der Mäuse. Einigen Krebszellen aber fügte der Wirkstoff offensichtlich keinen größeren Schaden zu, denn ihr Anteil am gesamten Tumor hatte nach der Behandlung deutlich zugenommen. Auf den Oberflächen dieser Zellen fanden Heeschen und seine Mitarbeiter ein Molekül, das für Stammzellen typisch ist – den Eiweißstoff CD133.

Weitere Versuche zeigten: Krebszellen, die das Molekül CD133 tragen, sind nicht nur unempfindlich gegenüber Gemcitabin, sondern auch besonders bösartig. Denn nur sie waren in der Lage, erneut einen Tumor auszubilden, wenn sie in Mäuse eingepflanzt wurden. Pflanzten die Forscher gesunden Mäusen ausschließlich Tumorzellen ohne CD133 ein, blieben die Tiere gesund.

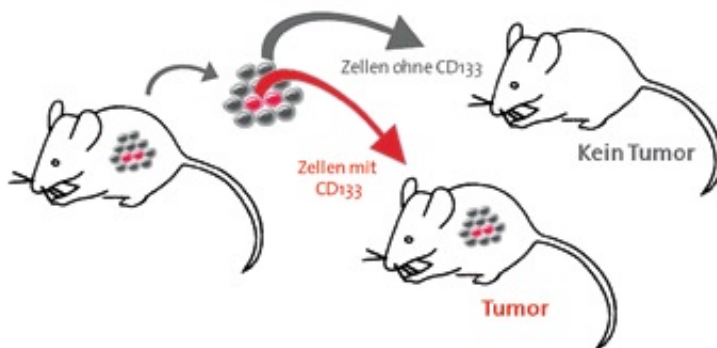
Sind Krebsstammzellen dafür verantwortlich, dass Pankreastumoren Metastasen bilden? Einiges spricht dafür. Im Grenzgebiet zwischen gesundem Gewebe und Tumoren der Bauchspeicheldrüse entdeckte Heeschen spezielle Krebsstammzellen, die neben dem Eiweißstoff CD133 noch ein Molekül namens CXCR4 tragen. Heeschen und sein Team pflanzten

diese speziellen Krebsstammzellen in Mäuse ein, worauf die Tiere sowohl Pankreastumoren als auch Lebermetastasen entwickelten. Die Zellen scheinen demnach in der Lage zu sein, aus dem Tumor auszuwandern und Absiedelungen zu bilden. Krebsstammzellen hingegen, die keine CXCR4-Moleküle produzieren, bildeten keine Tochtergeschwülste aus. Untersuchungen an Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs bestätigen diese Ergebnisse: Menschliche Tumoren, die viel CXCR4 enthalten, entwickeln häufig Lymphmetastasen, stellte Heeschen fest.

Behandlung mit drei Wirkstoffen

Im vergangenen Juni bekam Heeschen vom Deutschen Krebsforschungszentrum für seine Arbeiten den renommierten Richtzenhain-Preis verliehen. Der Wissenschaftler hat nicht nur über die Ursache der Metastasen geforscht, sondern auch einen Therapieansatz entwickelt, der auf die besonders gefährlichen Krebsstammzellen abzielt. Er konnte zeigen, dass Mäuse mit Pankreastumoren deutlich länger überleben, wenn man sie gleichzeitig mit den Wirkstoffen Gemcitabin, Rapamycin und Cyclopamin behandelt.

Warum ausgerechnet diese drei? Stammzellen brauchen gewisse Signale, um sich uneingeschränkt teilen zu können. Rapamycin und Cyclopamin hemmen diese Signale auf unterschiedliche Weise. „Krebsstammzellen



Nur solche Tumorzellen, die den Eiweißstoff CD133 auf der Oberfläche tragen, bilden neue Tumoren, wenn sie von einer Maus in eine andere übertragen werden. Tumorzellen ohne CD133 sind dazu nicht in der Lage.

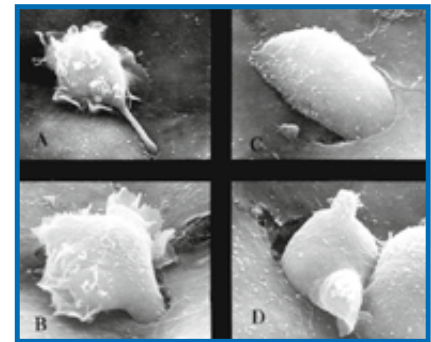
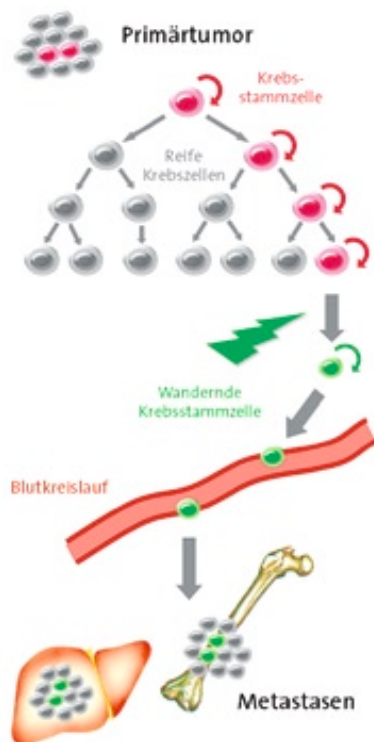


Abbildung links: Bauchspeicheldrüsentumoren bestehen neben „gewöhnlichen“ Krebszellen (grau) auch aus Krebsstammzellen (rot). Diese teilen sich und bringen sowohl reife Krebszellen als auch neue Krebsstammzellen hervor. Manche Krebsstammzellen können zudem über den Blutkreislauf in andere Organe gelangen und dort Metastasen bilden. Abbildung rechts: Wandernde Krebszelle. Die Zelle verlässt den Blutkreislauf durch eine Öffnung in der Gefäßwand (Bildfolge A-D).

sind flexibel“, sagt Heesch, „sie können verschiedene Signalwege nutzen.“ Er vermutet, dass die gleichzeitige Gabe von Rapamycin und Cyclopamin die Krebsstammzellen zu „gewöhnlichen“ Tumorzellen heranreifen lässt, welche sich der Wirkung des Gemcitabins nur noch schlecht entziehen können.

Die Dreifach-Behandlung ließ die Tumoren oft vollständig verschwinden. „Bei sieben von zehn Tieren erreichten wir eine echte Heilung des Krebses“, sagt Heesch, „das ist beeindruckend, denn Gemcitabin allein konnte den Tumor nicht kontrollieren, geschweige denn eliminieren.“ Doch drei hochwirksame Stoffe zusammen, das hat Nebenwirkungen zur Folge. Auch „gute“ Stammzellen können durch die Therapie geschädigt werden. Besonders anfällig ist dabei das Immunsystem. Der Körper muss

ständig neue Abwehrzellen produzieren, wofür Stammzellen notwendig sind – eine Funktion, die durch die kombinierte Gabe von Gemcitabin, Rapamycin und Cyclopamin stark beeinträchtigt werden kann. In Heeschens Experimenten blieb zwar die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die eine wichtige Funktion bei der Immunabwehr ausüben, im Blut der Mäuse konstant. Trotzdem starben einige der behandelten Tiere an schweren Infektionen. Andere litten an krankhaftem Gewichtsverlust. Von Rapamycin ist außerdem bekannt, dass es die Blutgerinnung und die Neubildung von Blutgefäßen blockiert, weshalb das Medikament nicht kurz nach einer Operation eingenommen werden darf.

Das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen besteht selbstverständlich auch, wenn Patienten die Dreifach-

Medikation bekommen. Inwieweit die beobachteten Nebenwirkungen auf den Menschen übertragen werden können, ist unklar. Trotzdem: Sollte die neue Therapie beim Menschen wirken, wäre trotz der vielen Risiken ein großer Schritt getan. Denn hat der Bauchspeicheldrüsenkrebs erst einmal Metastasen gestreut, lässt er sich mit derzeitigen Behandlungsmethoden nicht heilen. Wenn die Kombinationstherapie eine Heilung ermöglicht, wären die Betroffenen vielleicht bereit, schwere Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. In Spanien soll Ende dieses Jahres eine erste klinische Studie starten.

Dorothee Schulte



Die Forschung mit der Biene

Wissenschaftler der Abteilung „Epigenetik“ am Deutschen Krebsforschungszentrum interessieren sich seit Kurzem für Honigbienen, vor allem für deren Entwicklung. Denn ob eine Bienenlarve zur Arbeiterin wird oder zur Königin, hängt allein davon ab, welches Futter sie bekommt. Ein Phänomen, das auch für die Krebsforschung interessant sein könnte.

„**E**s gibt kaum ein besseres Beispiel als die Biene, um zu zeigen, dass die Entwicklung eines Organismus nicht nur davon abhängt, welche Gene er in sich trägt“, erklärt Professor Frank Lyko. „Obwohl die Königin und die Arbeiterin genetisch identisch sind, lebt die Königin vier Jahre, die Arbeiterin nur vier Wochen! Die Königin ist fruchtbar und legt tausende Eier, die Arbeiterin ist steril. Auch im Verhalten unterscheiden sich die beiden komplett voneinander.“ Der Grund hierfür, weiß Lyko, ist das Futter, das die Biene während ihrer Entwicklung bekommt. „Wird eine Larve ausschließlich mit

Gelee Royale gefüttert, entwickelt sie sich zur Königin. Erhält sie als ältere Larve aber vorwiegend Pollen und Honig, dann wird aus ihr später eine Arbeiterin. Das ist einfach phänomenal“, zeigt sich der Biologe begeistert.

Abgeschaltete Gene

Unterschiede im Wachstum, im Aussehen oder im Verhalten sind bei Mensch und Tier nicht nur in den Genen festgeschrieben. Es gibt auch die „epigenetischen Merkmale“, von griechisch „epi“, „über“ oder „auf“. Epigenetische Merkmale stehen sozusagen über den



Frank Lyko mit seiner Mitarbeiterin Anna Senft im Labor (Abbildung oben) und mit seinem Kollegen Dirk Lanke­ nau am Bienenstock (Abbildungen Mitte und unten).

Genen: Sie bestimmen darüber, ob ein Gen abgelesen wird oder nicht – und sorgen so dafür, dass sich zwei Organismen voneinander unterscheiden können, obwohl sie die gleichen Gene besitzen.

Wer erzeugt diese epigenetischen Merkmale? Spezielle Moleküle, die Methyltransferasen. Sie heften so genannte Methylgruppen an bestimmte Bereiche des Erbmoleküls DNA. Diese Bereiche werden anschließend weniger häufig abgelesen, die dort liegenden Gene sind mehr oder weniger stillgelegt. Wissenschaftler bezeichnen den Vorgang als Methylierung.

Werden die Methyltransferasen jedoch gehemmt, geht das Muster der Methylierung verloren, sobald die Zelle sich teilt. Gene, die zuvor stillgelegt waren, werden dann in den Tochterzellen aktiv. Das Futter der Bienenkönigin, das berühmte Gelee Royale, scheint solche Hemmstoffe der Methyltransferasen zu enthalten. Welche das sind und wie sie wirken, das wollen die Forscher herausfinden. Denn davon erhoffen sie sich grundsätzliche Erkenntnisse über die Mechanismen der Epigenetik.

Bislang hielt Frank Lyko in seinem Labor ausschließlich Fruchtfliegen, denn bei diesen lässt sich das Phänomen der Methylierung gut untersuchen. Doch eines Tages rief ihn sein ehemaliger Kollege Dr. Dirk Lanke­ nau an. „Ich habe Frank im Fernsehen gesehen“, erinnert sich Lanke­ nau, „und habe ihn spontan angerufen, um ihm zu sagen, wie aufregend ich seine Forschung finde.“ Lyko ging es umgekehrt genauso: „Ich fand es spannend, dass Dirk mittlerweile Bienen züchtet, denn in einem wissenschaftlichen Artikel hatte ich gelesen, dass die Methylierung bei den Bienen dem Menschen ähnlicher ist als die bei *Drosophila*. Und in Dirk hatte ich einen Partner gefunden, der Kenntnisse sowohl in der Imkerei als auch in der Molekularbiologie besaß. Genau so jemanden hatte ich gesucht.“

Das Futter der Königin

Die ehemaligen Kollegen beschlossen, gemeinsam die Epigenetik der Bienen zu erforschen. Sie durften auf einem Gelände der Pädagogischen Hochschule in Heidelberg Bienenkästen aufstel-

len, und die Zucht konnte beginnen. Insbesondere galt es, an das begehrte Gelee Royale zu kommen. „Das produzieren die Arbeiterinnen nur, wenn eine neue Königin gebraucht wird“, erklärt Dirk Lanke­ nau. „Sie bauen dann auf den Bienenwaben besondere Zellen, die so genannten Weiselzellen. Larven in diesen Zellen werden von den Ammenbienen ausschließlich mit Gelee Royale gefüttert.“ Die Wissenschaftler saugen das Gelee aus der Weiselzelle mit einer Pipette heraus und füllen es in ein Laborgefäß. Ein mühsames, nicht ganz ungefährliches Geschäft; nur mit Imkerhut und dicken Handschuhen wagt sich Dirk Lanke­ nau an die Bienenkästen.

Bevor Lanke­ nau vorsichtig den Holzrahmen herauszieht, der die Waben enthält, bläst er Rauch in den Stock. „Das simuliert einen Waldbrand, da bleiben die Bienen ganz ruhig sitzen und fliegen nicht auf, wenn man sie stört.“ Warum er das Gelee Royale nicht in der Apotheke kauft? „Das ist dort ja in der Regel schon lange gelagert und nicht mehr frisch, meist auch erhitzt, um es haltbar zu machen; für unsere Zwecke taugt das nicht mehr“, sagt Lanke­ nau. Und Lyko ergänzt: „Gelee Royale ist ein Drüsen­ sekret von den Ammenbienen mit einer sehr komplexen Zusammensetzung. Es enthält hunderte, wenn nicht tausende chemische Substanzen. Man weiß nicht, welche davon die entscheidende ist für die Programmierung der Königin. Das wollen wir jetzt im Labor herausfinden.“

Die Aufzucht von Bienen im Labor ist bislang eine große Herausforderung. Frank Lyko und sein Team versuchen es trotzdem. Sie heben Bienenlarven, die zwei bis drei Millimeter groß sind, mit einem speziellen Löffel aus den Waben und setzen sie vorsichtig in Zellkulturschalen mit Futter. Die Schalen stellen sie in einen Brut­ schrank, in dem Bedingungen wie im Bienenstock herrschen: 34 Grad Celsius und 80 Prozent Luftfeuchte.

Die Brutpflege übernimmt Studentin Anna Senft. Indem sie den Anteil von Gelee Royale im Futter verändert, versucht sie, die Entwicklung der Bienen gezielt zu beeinflussen. Ein hoher Anteil sollte die Entwicklung von Kö­ nigininnen fördern, ein niedriger die Entwicklung von Arbeiterinnen. Die



Larven müssen täglich gefüttert und gesäubert werden, entwickeln sich aber tatsächlich zu fertigen Bienen. „Das war ein toller Erfolg, als wir die erste Laborbiene in der Schale krabbeln gesehen haben“, erinnert sich Senft. Inzwischen hat das Team Dutzende weitere Bienen im Labor aufgezogen und damit begonnen, das Muster der Methylierung im Erbgut von Laborbienen und Stockbienen zu vergleichen.

Wichtige Rolle bei Krebs

Und was hat das Ganze mit Krebsforschung zu tun? „Auch bei der Entstehung von Krebs spielt die Epigenetik eine wichtige Rolle“, erklärt Frank Lyko. So können Gene, die das Wachstum von Zellen kontrollieren, durch fehlerhafte Methylierungen stumm geschaltet sein. In der Folge teilen sich die Zellen zu oft und es entsteht ein Tumor. Bei der Bienenkönigin werden hauptsächlich die Körpergröße, die Fruchtbarkeit und das Verhalten durch die Methylierung kontrolliert. Aber die Mechanismen sind die gleichen wie bei menschlichen Krebszellen. „Die Methyltransferasen der Biene sind denen des Menschen sehr ähnlich. Wir gehen davon aus, dass auch die Hemmstoffe der Bienen-Methyltransferasen, die wir im Gelee Royale vermuten, beim Menschen funktionieren.“

Es gibt sogar zugelassene Krebsmedikamente, die genau über diesen Mechanismus wirken, die also die Methyltransferasen hemmen und damit das unkontrollierte Wachstum der Krebszellen bremsen sollen. Lyko plant nun einen Test, in dem er sowohl Krebszellen als auch normale Zellen des Menschen mit oder ohne Gelee Royale züchtet. „Anschließend schauen wir, wie sich die Zellen in dem Muster ihrer Methylierung unterscheiden.“ Vielleicht entpuppt sich das Gelee Royale ja als aussichtsreiches Krebsmedikament? So weit will Frank Lyko nicht in die Zukunft schauen. „Aber ich bin schon sehr gespannt“, gibt er zu.

Stefanie Seltmann



Mit

Eisen

gegen Tumorzellen

Eisen ist für Zellen ein lebenswichtiges Spurenelement und zugleich eine tödliche Gefahr, denn es kann mit Sauerstoff zu aggressiven Verbindungen reagieren. Diese Tatsache nutzen Wissenschaftler nun für den Kampf gegen Krebs.



Neue Waffe im Kampf gegen Krebszellen: Eisen fördert in der Zelle die Entstehung von Radikalen und kann die Zelle damit in den Tod treiben.

Pro Sekunde gehen im Körper eines Menschen etwa 100 000 Zellen zugrunde, ein regelrechtes Massensterben. Dabei handelt es sich um einen hoch regulierten Vorgang: den programmierten Zelltod, in der Fachsprache Apoptose genannt. Die Zellen begehen Selbstmord – und dienen damit dem Erhalt des Organismus. Denn das programmierte Zelltod sorgt für die Erneuerung von Gewebe, steuert die Entwicklung von Organen und beseitigt kranke und entartete Zellen.

Wissenschaftler aus dem Team von Professor Peter Kramer, der im Krebsforschungszentrum die Abteilung „Immungenetik“ leitet, beschäftigen sich seit Jahren mit den Prozessen der Apoptose. Sie gehen den Signalwegen auf den Grund, die den programmierten Zelltod einleiten, und versuchen diese zu beeinflussen. Denn gerade bei Krebserkrankungen ist die Apoptose oft blockiert. Viele Tumor-

zellen reagieren nicht auf die Signale, die den programmierten Zelltod auslösen – ein Grund dafür, dass Krebs überhaupt erst entsteht und sich im Körper ausbreiten kann.

Erst kürzlich haben die Forscher gemeinsam mit Kollegen aus Mannheim nachgewiesen, dass auch die Krebszellen des Sézary-Syndroms den programmierten Zelltod verweigern. Das Sézary-Syndrom ist eine spezielle und sehr schwere Form von Blutkrebs. Die Patienten haben nach der Diagnose meist nur eine Lebenserwartung von zwei bis vier Jahren. Eine wirklich erfolgreiche Behandlungsmethode gibt es bislang nicht. „Deshalb suchen wir nach alternativen Wegen, um die Krebszellen doch in den Tod zu schicken“, sagt Dr. Karsten Gülow, Arbeitsgruppenleiter in Krammers Abteilung.

Gefährliche Mischung: Sauerstoff und Eisen

Der Stoffwechsel von Krebszellen läuft stets auf Hochtouren. Andernfalls wäre ihre enorme Vermehrung nicht möglich. Sie benötigen daher besonders viel Sauerstoff, um ihren Energiebedarf zu decken, aber auch große Mengen an Spurenelementen wie Eisen. „Und genau das“, erläutert Gülow, „ist eine höchst gefährliche Mischung.“ Denn wenn die Zelle Energie mit Hilfe von Sauerstoff gewinnt, entstehen reaktionsfreudige Sauerstoffverbindungen, die mit Eisen reagieren. Das Ergebnis sind so genannte Hydroxylradikale, höchst aggressive Teilchen, die die Zelle innerlich zerstören und so ihren Tod herbeiführen können.

„Für die Krebszellen ist es deshalb überlebenswichtig, Sauerstoff und Eisen voneinander fern zu halten“, erklärt Gülow. Wie die Zellen das genau anstellen, galt es herauszufinden. Denn wenn man diesen Prozess stören könnte, wäre eine mögliche Waffe gegen den Krebs gefunden.

Gülow untersuchte Krebszellen von Patienten mit Sézary-Syndrom. Dabei arbeitete er mit seinem Kollegen Dr. Michael Kießling und Forschern der Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Uniklinikums Mannheim zusammen. Die Wissenschaftler stellten fest, dass in den

Krebszellen ein Eiweißstoff namens FHC deutlich häufiger vorkommt als in gesunden Zellen. Das Eiweiß kontrolliert die Speicherung von Eisen und wandelt das gefährliche freie Eisen in eine ungefährliche gebundene Form um.

Wie viel FHC die Zelle herstellt, hängt von einem weiteren Molekül ab, das die Bezeichnung NF-κB trägt. Je aktiver NF-κB, desto mehr FHC produziert die Zelle und desto weniger freies Eisen enthält sie. Tatsächlich ist NF-κB in den Sézary-Krebszellen dauerhaft aktiv, ganz im Gegensatz zu gesunden Zellen. Infolgedessen enthalten die Krebszellen viel FHC und sind vor dem gefährlichen freien Eisen geschützt.

„Dieser Erkenntnis war für uns der Schlüssel zum Erfolg“, sagt Kießling, der die meisten Experimente durchgeführt hat, „wir wollten wissen, was passiert, wenn wir NF-κB blockieren.“ Kießling behandelte Sézary-Krebszel-



Manchmal schützt Eisen vor schädlichen Einflüssen, etwa bei diesem Harnischträger. Für Zellen allerdings ist zuviel von dem Metall gefährlich.

len mit einem Hemmstoff, der NF-κB außer Gefecht setzt. Mit Erfolg: Das eisenbindende Protein FHC wurde nicht mehr produziert, der Gehalt an freiem Eisen stieg und die Zellen gingen zugrunde. Ähnliche Ergebnisse erbrachten Experimente mit Mäusen, denen die Forscher Krebszellen gespritzt hatten, um eine Sézary-Erkrankung zu simulieren. Verabreichte Kießling den Nagern anschließend den Hemmstoff, so produzierten die Tumoren der Tiere weniger FHC und die Menge an freiem Eisen stieg. Die Tumorzellen teilten sich daraufhin seltener.

„Das zeigt uns, dass wir die Krebszellen an einer empfindlichen Stelle getroffen haben“, erläutert Kießling. Der Clou an der Sache: Die Behandlung führt allein in den Tumorzellen zu einem höheren Gehalt an freiem Eisen. Gesunde Zellen stellen NF-κB in geringeren Mengen her, reagieren also auch weniger empfindlich auf den Hemmstoff. In der richtigen Dosierung trifft dieser daher ausschließlich die Krebszellen.

Eisen in der Nahrung bringt nichts

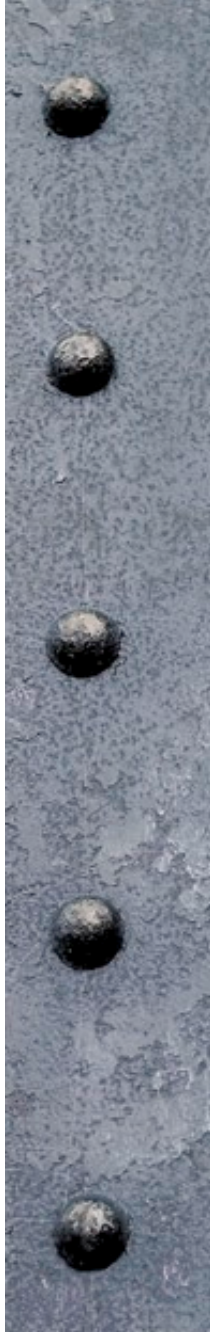
Dennoch warnen die Wissenschaftler vor verfrühtem Jubel. Für eine Therapie ist ein NF-κB-Hemmstoff wenig geeignet, da NF-κB unzählige verschiedene Gene gleichzeitig aktiviert. „Würde man das Molekül einfach ausschalten, könnte das viele Nebenwirkungen auslösen, die wir gar nicht abzuschätzen vermögen“, erklärt Gülow. „Und es hilft auch nichts, viel Eisen über die Nahrung zu sich zu nehmen, wie das leider in manchen Zeitungen zu lesen war“, wirft Krammer ein. Eisenhaltige Lebensmittel oder Nahrungsergänzungstoffe änderten die Eisenkonzentration in den Tumorzellen nicht im Geringsten. „Die molekularbiologischen Prozesse in der Zelle sind dermaßen ausgeklügelt, dass man nur über die zellulären Kontrollmechanismen eingreifen kann“, betont Krammer.

Für die Forscher bedeutet das, einen Schritt weiter vorn anzusetzen: Sie wollen untersuchen, warum NF-κB in

den Krebszellen so ungewöhnlich aktiv ist. So hoffen sie, einen Angriffspunkt zu finden, um NF-κB ganz gezielt nur in den entarteten Zellen zu blockieren, während die Funktion des Moleküls im normalen Gewebe unbeeinträchtigt bleibt. Dadurch wäre es möglich, die Krebszellen abzutöten, ohne schwere Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. „Bis dahin ist noch eine Menge Forschungsarbeit nötig und es wird noch lange dauern, bis sich unsere Entdeckung für eine Therapie nutzen lässt“, sagt Gülow.

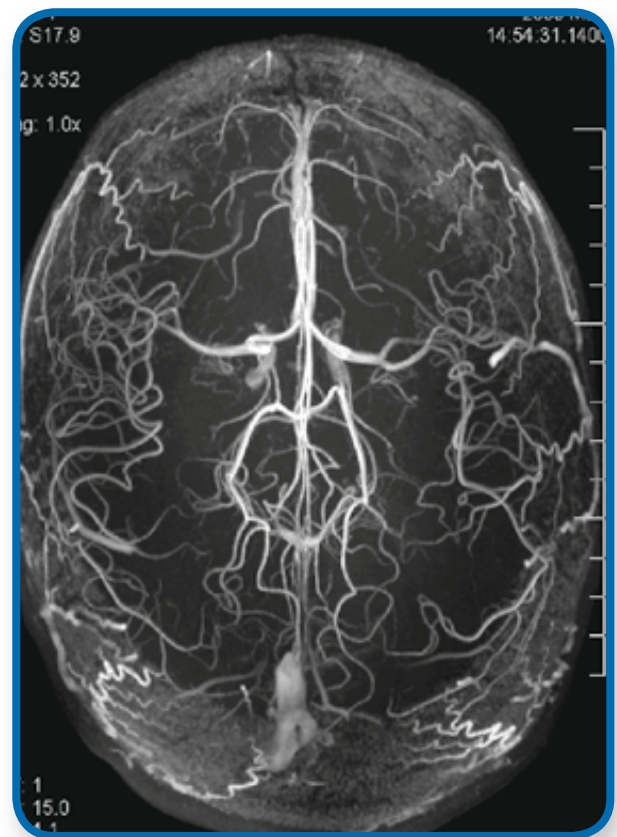
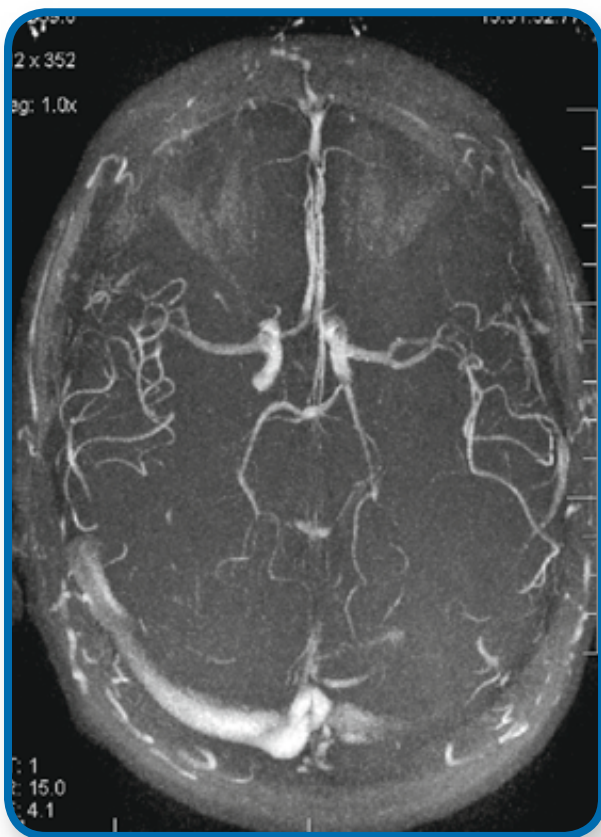
Für Sézary-Patienten besteht dennoch Hoffnung, dass schon in naher Zukunft eine bessere Behandlungsmethode verfügbar sein könnte. „Durch unsere Forschung sind wir auf ein Medikament aufmerksam geworden, das bei anderen Krebsarten längst im Einsatz ist“, berichtet Kießling, „möglicherweise kann es auch Patienten mit Sézary-Syndrom helfen.“ Genau das prüfen die Forscher derzeit gemeinsam mit dem Pharmaunternehmen Bayer-Schering. Noch verraten sie den Namen des Medikaments nicht, verweisen auf laufende Untersuchungen. Erste Experimente mit Zellkulturen hätten aber ermutigende Resultate gezeigt, sagt Kießling. Und wenn die Wirksamkeit beim Sézary-Syndrom erst erwiesen ist, dann ist es bis zum Einsatz bei Kranken nicht mehr weit, wie Krammer erläutert: „Da es sich um ein zugelassenes Medikament handelt, wurde seine Verträglichkeit bereits untersucht. Deswegen kann es viel schneller für die Therapie zur Verfügung stehen als ein neuer Wirkstoff.“

Stefanie Reinberger

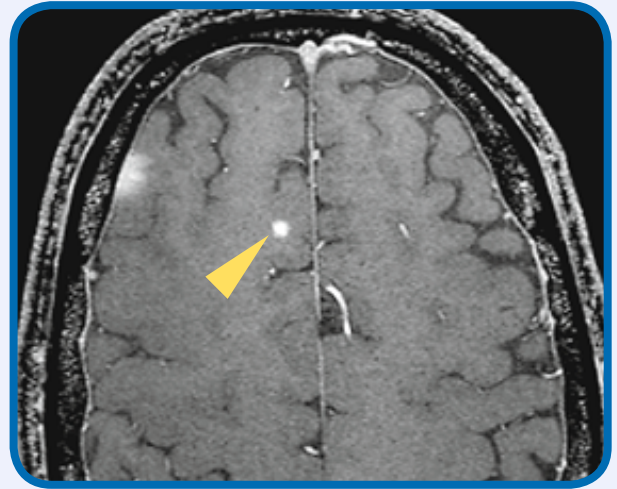
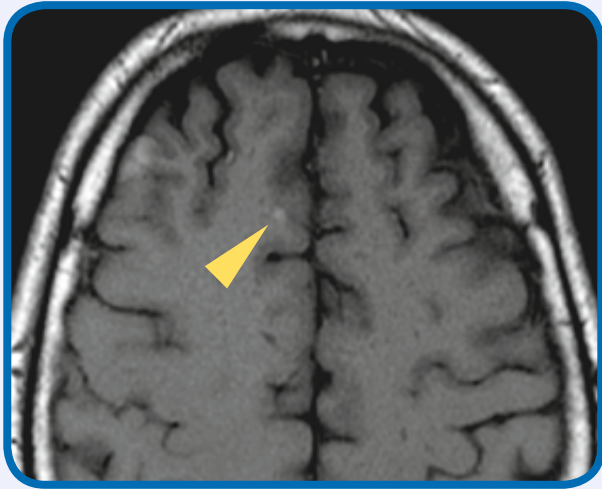


Sieben Tesla sehen mehr

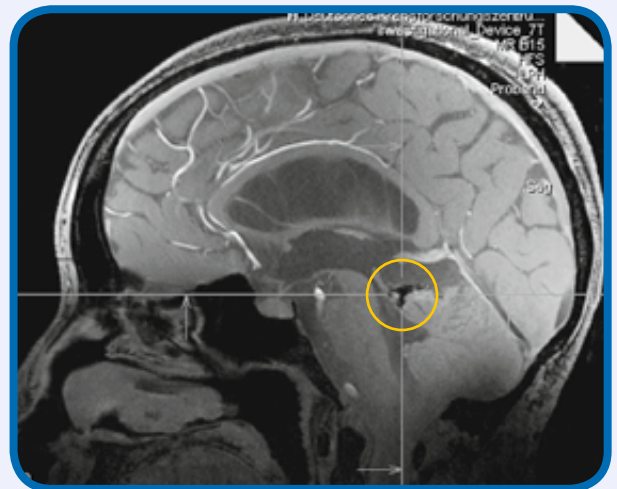
In der Ausgabe 2/2008 berichteten wir über den neuen 7-Tesla-Magnetresonanztomographen am Deutschen Krebsforschungszentrum. Mittlerweile ist das Gerät im Einsatz und liefert hochaufgelöste Bilder aus dem Körperinneren von Tumorpatienten, die im Krebsforschungszentrum und an der Universität Heidelberg behandelt werden. Neben der Diagnostik von Tumorerkrankungen sollen die Bilder auch dazu dienen, den Therapieverlauf zu kontrollieren. Wissenschaftler der Abteilung „Medizinische Physik in der Radiologie“ entwickeln dafür gemeinsam mit dem Hersteller des Tomografen – der Firma Siemens – immer bessere Bildgebungsverfahren für den Einsatz der Technologie am Patienten. „einblick“ zeigt eine Probe der neuen Bildqualität.



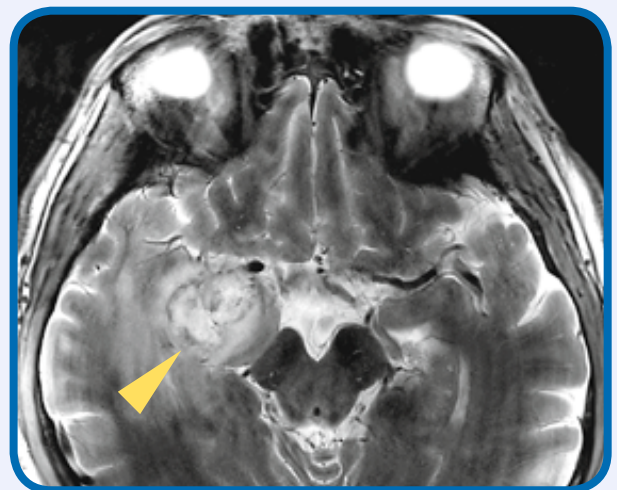
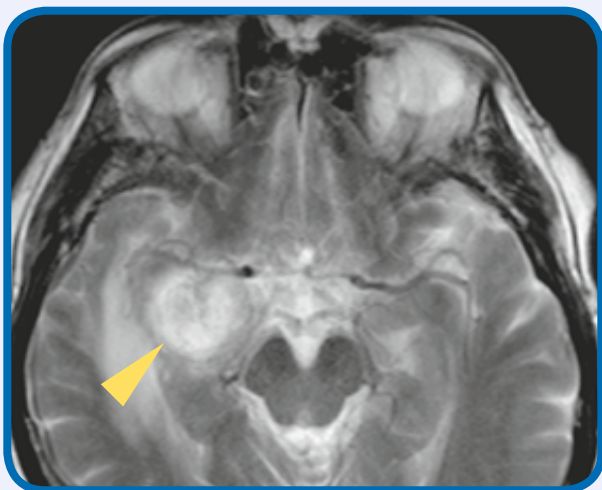
Die Blutgefäße im Gehirn einer gesunden Versuchsperson, aufgenommen bei 1.5 Tesla (links) und 7 Tesla (rechts). Bei 1.5 Tesla sind die großen Hirnarterien nur sehr schwach zu erkennen, während bei 7 Tesla der gesamte Gefäßbaum deutlich abgebildet wird. Auch erheblich kleinere Gefäßstrukturen, beispielsweise Gefäße, die einen Tumor versorgen, oder Gefäßmissbildungen, können so besser entdeckt werden.



Metastasen im Gehirn eines Patienten mit Hautkrebs, aufgenommen bei 1,5 Tesla (links) und 7 Tesla (rechts). In der 7-Tesla-Aufnahme sind selbst kleine Metastasen (Pfeil) gut zu erkennen, die bei 1,5 Tesla kaum sichtbar sind.



Magnetresonanztomographie eines Patienten mit den Spuren einer früheren Hirnblutung in der Nähe des Stammhirns (dunkler Bereich im Fadenkreuz), aufgenommen bei 3 Tesla (links) und 7 Tesla (rechts). Neben der höheren räumlichen Auflösung bietet die 7-Tesla-Aufnahme einen stärkeren Kontrast zwischen Blutung und Hirngewebe.



Aufnahmen eines Patienten mit einem bösartigen Hirntumor (Glioblastom, Pfeil), aufgenommen bei 3 Tesla (links) und 7 Tesla (rechts). Bei 7 Tesla sind kleine Gefäßstrukturen im Tumor als dunkle Linien deutlicher erkennbar. Außerdem sind Tumor und gesundes Gewebe schärfer voneinander abgegrenzt, was auch bei der Planung der Therapie vorteilhaft ist.

Vom Labor in die Klinik:

400 Millionen Euro für die vernetzte Krebsforschung



Weltweit suchen Forscher nach neuen Wegen, um Krebs zu bekämpfen. Damit Krebskranke künftig schneller von Forschungsergebnissen profitieren, gibt es ein neues Konzept für die bundesweite Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Ärzten, das „Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung“. Das Konzept sieht vor, dass das Krebsforschungszentrum in Heidelberg als zentrale Stelle mit bis zu sechs Universitätskliniken zusammenarbeitet, um mehr klinische Studien auf den Weg zu bringen als bisher. Bund, Länder und die Deutsche Krebshilfe werden 400 Millionen Euro beisteuern, verteilt über zehn Jahre, und so das Konsortium langfristig unterstützen.

einblick: Herr Professor Wiestler, was verbirgt sich hinter der sperrigen Bezeichnung „Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung“?

Wiestler: Das stimmt, das ist ein etwas sperriger Titel. Was sich dahinter verbirgt, ist Folgendes: Dank der vielen Ergebnisse aus der Krebsforschung eröffnen sich zunehmend neue Möglichkeiten, Krebs immer früher zu

Interview mit Professor Otmar Wiestler, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums

erkennen, besser zu behandeln oder sogar zu vermeiden. Jetzt gilt es, diese Erkenntnisse schneller umzusetzen, also in die Klinik, zu den Patienten zu bringen. Dazu ist es sehr wichtig, dass sich ein Forschungszentrum wie unseres bundesweit mit starken Partnern aus der Hochschulmedizin zusammenschließt.

einblick: Was heißt das konkret?

Wiestler: Wir haben in Heidelberg bereits das NCT, das „Nationale Centrum für Tumorerkrankungen“, das wir gemeinsam mit dem Heidelberger Universitätsklinikum und der Deutschen Krebshilfe gegründet haben. An das NCT können sich alle Krebspatienten wenden. Es soll eine bessere Krebsbehandlung bieten und ermöglichen, Forschungsprojekte schneller in der Klinik anzuwenden. Wir wissen, dass es auch außerhalb Heidelbergs sehr starke Partner in der Hochschulmedizin gibt. Einige davon werden wir mit Unterstützung eines internationalen Expertenteams auswählen und dort Außenstellen aufbauen, die mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum zusammenarbeiten. Diese Kooperationszentren werden einen guten Zugang haben zu Patienten, zu klinischen Daten und zu einem leistungsfähigen klinischen Umfeld. Damit sollen sie weitere Möglichkeiten schaffen, Forschungsergebnisse in der klinischen Anwendung zu testen – ob diese Ergebnisse nun aus dem Krebsforschungszentrum stammen oder aus einer Partnereinrichtung.

einblick: Wonach werden die Partnerstandorte ausgewählt?

Wiestler: Wir wünschen uns Partner, die ihrerseits schon integrierte Krebszentren aufgebaut haben, also Zentren, an denen Fachärzte verschiedener Disziplinen zusammenarbeiten, um Tumorkrankheiten zu behandeln. Idealerweise sollten sie sich mit Krebsarten beschäftigen, die wir in Heidelberg im Moment noch nicht ausreichend bearbeiten können. Und wir wünschen uns Partner, die an ihrem jeweiligen Standort in eine starke Umgebung eingeflochten sind. Die Deutsche Krebshilfe fördert zehn so genannte onkologische Spitzenzentren. Diese Zentren bringen sicher besonders günstige Voraussetzungen mit. Die Entscheidung wird aber erst Anfang des nächsten Jahres fallen.

einblick: Wer wählt die Zentren aus?

Wiestler: Das Bundesforschungsministerium und die Deutsche Krebshilfe werden ein hochkarätiges, internationales Expertenteam einberufen, das die Anträge bewertet, die aus allen deutschen Hochschulkliniken kommen können. Besonders vielversprechende Anträge werden das Expertenteam im Rahmen einer Anhörung noch einmal einer gründlichen Bewertung unterziehen. Wir werden uns bei der Auswahl der Zentren auf die Empfehlung dieses Gremiums stützen.

einblick: Inwiefern profitieren die Krebspatienten von diesem Konsortium?

Wiestler: Es ist ein offenes Geheimnis, dass die Qualität der Krebsbehandlung allein dadurch besser wird, dass man mehr klinische Studien durchführt. Ein ganz wichtiges Ziel des Konsortiums ist es deshalb, in enger Zusammenarbeit zwischen dem Krebsforschungszentrum, dem NCT und den Partnerstandorten kontinuierlich neue, vielversprechende Studien aufzulegen. Diese Studien bieten wir den Patienten gemeinsam an und können so sehr schnell zu Ergebnissen kommen, die uns beurteilen lassen, ob eine neue Behandlung wirklich erfolgreich ist oder nicht.

einblick: Herr Professor Wiestler, vielen Dank für das Gespräch.

Das Interview führte Stefanie Seltmann.

*Das Original-Interview können Sie auf unserer Homepage anhören unter:
<http://www.dkfz.de/de/presse/audio/audio.html>*





Der zelluläre Geheimdienst

microRNAs sind winzige Abschriften des Erbmoleküls DNA. Sie sind Teil eines ausgefeilten Systems, das die Herstellung von Proteinen in der Zelle steuert. Ein Ungleichgewicht in diesem System kann Krebs verursachen.



Die Entdeckung war schon überraschend: Teile des Erbguts, die überhaupt nicht in Proteine übersetzt werden, sollen einen Einfluss auf die Zelle haben? Sogar auf ein gesamtes Lebewesen? Und doch: Eine Veränderung in genau solch einem DNA-Abschnitt verhindert eine normale, gesunde Entwicklung des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*, wie Wissenschaftler vor über 25 Jahren feststellten. Die Erklärung des Phänomens ließ noch gut zehn Jahre auf sich warten. Erst 1993 entdeckten amerikanische Wissenschaftler in Körperzellen dieses Fadenwurms die so genannten microRNAs. Mittlerweile sind allein beim Menschen fast 700 davon bekannt.

microRNAs sind extrem kurze Abschriften der Erbsubstanz DNA. Sie bestehen aus gerade mal 19 bis 23 Erbgut-Bausteinen, den Nucleotiden. Zum Vergleich: Ein durchschnittliches Gen ist aus etwa 2500 Nucleotiden aufgebaut. Und doch haben microRNAs großen Einfluss auf das Geschehen in der Zelle. Denn sie können Gene zum Schweigen bringen.

Um ein Gen in das dazugehörige Protein zu übersetzen, sind – etwas vereinfacht – zwei Schritte nötig: Zunächst bildet die Zelle eine Abschrift des Gens, die so genannte Boten-RNA. Dieser Schritt wird als Transkription bezeichnet. Die Boten-RNA verlässt den Zellkern und wandert zu den Ribosomen, den Eiweißfabriken der Zelle. Denen überbringt sie die in der DNA gespeicherte Information (daher ihr Name). An den Ribosomen wird die Information in Eiweiße übersetzt – das ist der zweite Schritt der Proteinherstellung, die Translation. Und genau hier schalten sich die microRNAs ein: Sie fangen die Boten ab, bevor sie ihr Ziel erreichen. Den Eiweißfabriken fehlen dann gewissermaßen die Aufträge von der DNA, also die Anweisung, welche Proteine hergestellt werden sollen. Die Eiweißproduktion steht still oder ist zumindest reduziert.

Es klingt ein bisschen nach einem Agenten-Krimi: Geheimagenten, die microRNAs, fangen verschlüsselte Botschaften ab, bevor diese ihren Empfänger erreichen. Jeder Geheimagent hat dabei eine eigene Mission – er

fängt nur bestimmte Boten ab, andere hingegen nicht. Molekularbiologisch gesprochen wird nur die Produktion ausgewählter Eiweiße von einer microRNA gestört, und das ist auch gut so: Eine Unterbrechung der gesamten Eiweißproduktion wäre das Ende der Zelle.

Für die Selektivität der microRNAs sorgt ihr spezielles Design. Wie die meisten RNA-Moleküle bestehen sie aus einem einzelnen Strang verschiedener Erbgut-Bausteine mit einer festgelegten Abfolge. Diese Abfolge ist für den Erfolg der Mission entscheidend. Wenn ein Teil des microRNA-Stranges das genaue Gegenstück zu einem Teil der Boten-RNA darstellt, gelingt der Coup. Die beiden Moleküle lagern sich aneinander und die Information auf der Boten-RNA kann nicht mehr abgelesen werden. Manche microRNAs gehen sogar noch weiter: Sie verhindern nicht nur das Ablesen der Boten-RNA, sondern sorgen dafür, dass diese komplett in ihre Einzelteile zerlegt wird. Sie sind quasi die Agenten mit der Lizenz zum Töten.

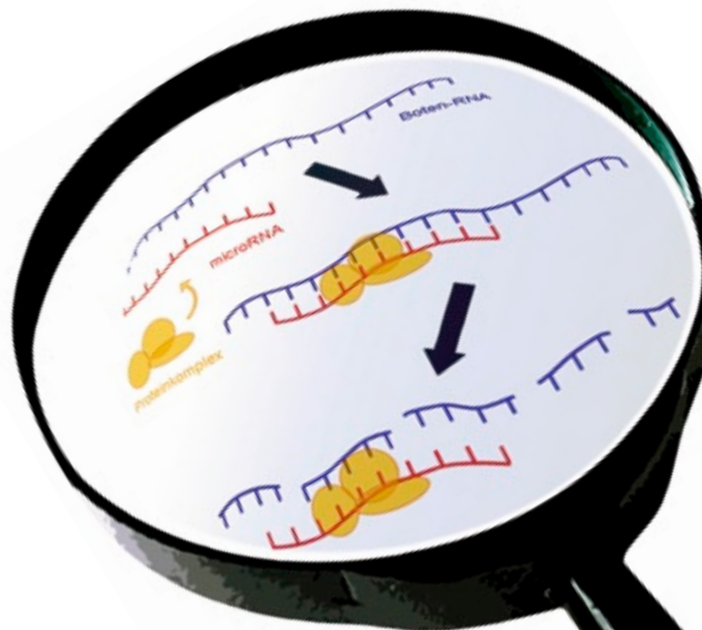
Agent oo-let-7

Je nachdem, welcher microRNA-Geheimagent in der Zelle gerade aktiv ist und welche Botschaften er abfängt, kann das ganz unterschiedliche Konsequenzen haben. Am Deutschen Krebsforschungszentrum interessieren sich die Wissenschaftler vor allem dafür, welche Rolle die Arbeit der Agenten bei Krebserkrankungen spielt. Dabei gibt es sowohl microRNAs, die Krebs fördern, als auch solche, die vor der Krankheit schützen. Eine der ersten entdeckten microRNAs mit dem Namen let-7 bringt ein Gen namens Ras zum Schweigen. Ras ist ein bekanntes Krebsgen: Wenn es zu aktiv ist, fördert es die Entstehung von Tumoren. Agent let-7 hält das Krebsgen jedoch in Schach: Er fängt den Ras-Boten ab und wirkt so der Entstehung von Krebs entgegen.

Krebsfördernd können microRNAs dagegen wirken, wenn sie Gene abschalten, die für den selbstgesteuerten Tod entarteter Zellen wichtig sind.

Manche microRNAs scheinen auch gegensätzliche Wirkung zu haben, je nachdem, in welcher Zelle sie gerade aktiv sind – einmal pro, einmal contra Entartung. Ein Befund aber ist ganz eindeutig: Schaltet man alle microRNAs in einer Zelle ab, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese Zelle zu einer Krebszelle entwickelt, deutlich erhöht. Auch besitzen Tumorzellen geringere Mengen an microRNAs als gesunde Zellen. Entarten manche Zellen vielleicht, gerade weil ihnen ihr zellulärer Geheimdienst fehlt?

Am Heidelberger Krebsforschungszentrum beschäftigt sich eine ganze Reihe von Forschergruppen damit, welche Rolle microRNAs bei Tumorerkrankungen spielen. Dr. Sven Diederichs leitet eine von ihnen: die Nachwuchsgruppe „Molekulare RNA Biologie und Krebs“. Diederichs befasst sich gewissermaßen mit der Rekrutierung und Ausbildung der Geheimagenten: Sein Team erforscht, wie die microRNAs in der Zelle hergestellt werden. „Die Bildung von microRNAs



microRNAs unter die Lupe genommen: Die winzigen DNA-Abschriften (im Bild rot) verhindern die Produktion bestimmter Eiweiße in der Zelle. Sie binden an die Boten-RNA (blau), die für den Aufbau des Eiweißes benötigt wird. Ist die microRNA mit einem bestimmten Proteinkomplex (gelb) ausgestattet, blockiert sie die Boten-RNA nicht nur, sondern sorgt auch für deren Zerstörung.

läuft in mehreren definierten Schritten ab“, erklärt der Biochemiker, „wir vermuten, dass einer dieser Schritte in Tumorzellen gestört ist und die Tumoren deshalb weniger microRNA enthalten. Wenn wir den Produktionsschritt kennen, der in Krebszellen aus dem Ruder geraten ist, dann können wir den microRNA-Mangel vielleicht ausgleichen.“

In manchen Tumoren ist dagegen nur die Produktion einer einzelnen microRNA gedrosselt. In diesem Fall kann man auch direkt eingreifen: zum Beispiel indem man die fehlende microRNA über ein Virus in die Tumorzellen einschleust. Genau das haben amerikanische Wissenschaftler kürzlich bei Mäusen getan – und damit erfolgreich Leberkrebs bekämpft. Die Tumoren der mit microRNA behandelten Tiere waren deutlich kleiner als die der unbehandelten Artgenossen, teilweise sogar vollständig verschwunden.

Ein weiterer Kandidat für den Kampf gegen Krebs sind künstlich hergestellte microRNAs – die siRNAs (small interfering RNA). Wissenschaftler setzen siRNAs häufig ein, um gezielt einzelne Gene abzuschalten. Die Methode wird als Knock-down bezeichnet und bietet den Vorteil, dass das Abschalten der Gene zeitlich und räumlich begrenzt ist – im Gegensatz zum Knock-out, bei dem ein Gen dauerhaft aus dem Erbgut entfernt oder inaktiviert wird. Prinzipiell lassen sich siRNAs so herstellen, dass sie gegen jedes beliebige Ziel gerichtet sind, also auch gegen Gene, die in Tumorzellen überaktiv sind.

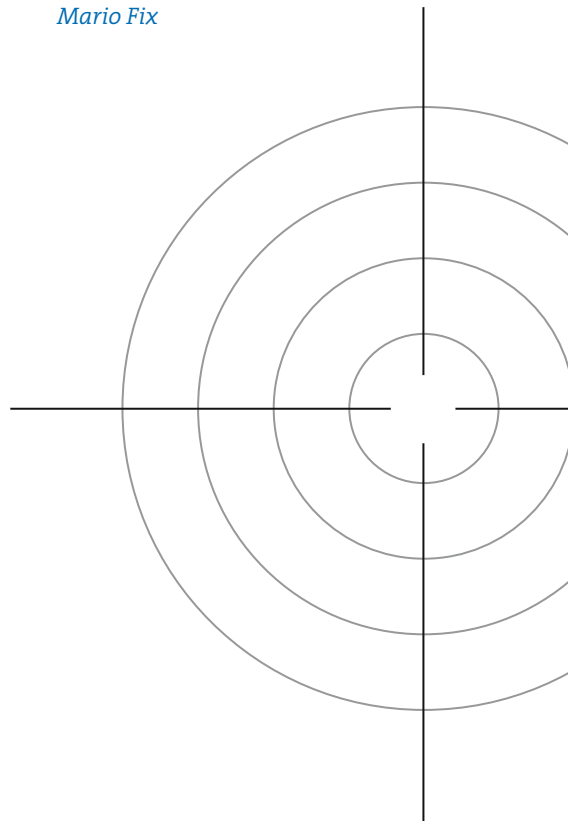
Ein Knock-down von Krebsgenen, das klingt verlockend. Allerdings haben siRNAs – wie auch ihre Vettern vom Geheimdienst – ein Problem: Sie beeinflussen in der Regel mehrere Gene gleichzeitig. Denn die kurzen RNA-Moleküle lagern sich nicht nur an Boten-RNAs an, die das exakte Gegenstück ihrer selbst darstellen. Auch Boten, die einem exakten Gegenstück ähneln, werden Opfer der Agenten – wenn auch in geringerem Maße. „Wir wissen, dass eine einzige microRNA auf bis zu hundert verschiedene Ziele einwirken kann“, erklärt Diederichs, „und eine siRNA kann das theoretisch auch. Das heißt, es gibt häufig unerwünschte Nebeneffekte.“ Doch mög-

licherweise haben die Wissenschaftler im Krebsforschungszentrum eine Lösung für dieses Problem. Sie haben einen Weg gefunden, den Knock-down effektiver und gleichzeitig spezifischer zu machen. Im Mittelpunkt steht dabei das Protein AGO2. Im zellulären Agentenkrimi ist dieses Protein die Waffe in der Hand der Geheimagenten. Gemeinsam mit anderen Proteinen formt AGO2 einen Komplex, der sich an microRNAs oder siRNAs anlagert. Dieser Komplex sorgt dafür, dass gebundene Boten-RNA nicht nur nicht abgelesen werden kann, sondern vollständig abgebaut wird – ein deutlich effizienteres Vorgehen.

Dieses Wissen nutzten Diederichs und sein Team: Bei dem Versuch, ein bestimmtes Gen lahmzulegen, gaben sie ihren Agenten die Waffe AGO2 an die Hand. Und siehe da – der Gen-Knock-down war gleich sechs Mal so effektiv wie zuvor. Vor allem

aber stieg die Effektivität nur dann, wenn die siRNA perfekt auf das Gen zugeschnitten war, das die Wissenschaftler stumm schalten wollten. Für die übrigen Ziele der siRNA änderte sich nichts durch die AGO2-Bewaffnung. „Die neue Methode könnte vor allem der Forschung weiterhelfen“, erläutert der Leiter der Nachwuchsgruppe, „jetzt können Gene möglicherweise effektiver und mit weniger Nebenwirkungen stumm geschaltet werden.“ In ersten Tests setzten die Forscher den verbesserten Gen-Knock-down ein, um ein bestimmtes Gen in Lungenkrebszellen auszuschalten. Mit Erfolg: Die Zellen hörten auf, sich zu teilen, und starben ab. Die Ergebnisse machen Hoffnung, aber Sven Diederichs dämpft überzogene Erwartungen: „Vielleicht wird die Entdeckung auch irgendwann therapeutisch Früchte tragen, aber bis dahin ist es noch ein sehr weiter Weg.“

Mario Fix



„Im Nachhinein überkommt mich Dankbarkeit“

März 1989. Birgit Schäfer erfährt ihre Diagnose. Lymphdrüsenkrebs, genauer gesagt Morbus Hodgkin, im fortgeschrittenen Stadium. Sie beginnt eine Therapie, mit Erfolg: Sieben Monate später ist sie geheilt. Und die Krankheit kehrt nicht zurück. Heute arbeitet Birgit Schäfer als Assistentin in einer Fernsehredaktion, betreibt Ausdauersport und engagiert sich für krebskranke Kinder.

Gegen Ende der 1980er Jahre wird ihr Hals ungewöhnlich dick. Birgit Schäfer, damals 26, bemerkt das nicht. Erst als ihre Familie sie darauf anspricht, geht sie zum Hausarzt. Der reagiert unverzüglich, überweist die junge Frau nach Heidelberg in die Medizinische Poliklinik – und rettet ihr damit vermutlich das Leben. Anfangs ist Birgit Schäfer nicht beunruhigt, sie ist ja noch nie schwer krank gewesen. Als die Ärzte dann aber sagen, die Milz müsse entfernt werden, von Bestrahlung und Chemotherapie sprechen, wird ihr klar, dass sie ein ernstes Problem hat. „Da ging mir die Klammer“, kommentiert sie die Situation heute mit ihrem trockenen Humor.

Sie macht sich kundig, will alles über die Krankheit wissen und erfährt, dass die Chancen auf Heilung nicht schlecht sind. „Für mich stand fest, ich bin nach der Behandlung gesund“, sagt sie heute, „das war sicher etwas blauäugig.“ Als sie vor dem Eingang der Poliklinik steht und ihr Blick auf den in Stein gemeißelten Schriftzug „Luisenheilanstalt“ fällt, muss sie kurz an den „Zauberberg“ von Thomas Mann denken. Der Roman handelt von dem jungen Mann Hans Castorp, der sich sieben Jahre lang in einem Tuberkulose-Sanatorium aufhält.

Birgit Schäfer jammert nicht. Sie wird nicht depressiv, empfindet kein Selbstmitleid, sondern nimmt die Krebserkrankung an, um aktiv da-

gegen anzugehen. Zu Beginn der Therapie, als ihr die Haare ausgehen, rasiert sie sich den Kopf. Eine Trotzreaktion: Sie sagt, bei einem kahlrasierten Schädel können die Haare nur noch kommen, nicht mehr weiter ausfallen. In ihrem Krankenzimmer bewahrt sie bunte Kopftücher auf – für jeden Tag der Woche eine andere Farbe.

Keine bösen Omen erlaubt

Als sie einen Abend therapiefrei hat, gönnt sie sich gemeinsam mit einer Kollegin ein Essen beim nahen Italiener. Sie vergisst die Zeit, findet bei ihrer Rückkehr die Kliniktür verschlossen. Durch den Hintereingang schleicht sie zurück auf die Station.

Dabei kommt sie an der Rechtsmedizin vorbei, vor der gerade ein Leichenwagen parkt. Sie verbietet es sich, das als böses Omen zu sehen.

Die Therapie zeigt schon bald Nebenwirkungen: Heiserkeit infolge der Bestrahlung, Übelkeit infolge der Chemotherapie. Aber das war zu ertragen, sagt sie heute. Geblieben ist ihr eine starke Abneigung gegen Gerüche aus der Klinikzeit, zum Beispiel die der Krankenhausseife oder des Duschgels, das sie damals benutzte.

Am 23. Oktober 1989 bekommt Birgit Schäfer ihre letzte Chemotherapie. Diesen Tag feiert sie seither jedes Jahr als ihren zweiten Geburtstag. Drei Wochen später, nur ein paar Tage nach dem Fall der Mauer, wird sie zur Reha an die Ostsee entlassen. Dankbar erinnert sich die bekennende Christin an die Unterstützung aus ihrer Gemeinde, an den Beistand der Familie und an den Zuspruch von Kollegen. „Gläubig zu sein hat mir geholfen“, sagt sie rückblickend. Aber sie hat auch die Erfahrung gemacht, dass Menschen hilflos reagieren und sich abwenden, sobald sie das Wort Krebs nur hören.

Fünf Jahre nach Therapieende, an einem Samstag zu Hause, geht es Birgit Schäfer plötzlich schlecht. Sie hat Atembeschwerden und ein Engegefühl in der Brust. Am darauf folgenden Montag liegt sie auf der Intensivstation – „das war schon ein ziemlicher Schreck“. Die Ärzte diagnostizieren einen leichten Herzinfarkt, eine Spätfolge der Bestrahlung. Wieder kommt Birgit Schäfer einige Wochen lang in die Reha, wieder arbeitet sie an der allmählichen Rückkehr in den Beruf. Zu ihrem Glück trägt sie keine bleibenden Schäden davon.

Sie beschließt, mit dem Laufsport anzufangen. Nachdem sie zwei Jahre regelmäßig gelaufen ist, beginnt sie – der Kardiologe gibt grünes Licht –, sich auf ihren ersten Marathon vorzubereiten. Mit einer Trainingsgruppe arbeitet sie ein halbes Jahr lang auf den großen Moment hin. Im September 2002 läuft sie den Berlin-Marathon. „Nachdem ich mich angemeldet hatte, bin ich erstmal erschrocken und habe mich gefragt, ob das nicht vielleicht ein Fehler war“, erinnert sie sich. Doch sie beendet den Lauf erfolgreich und kommt sogar in der guten Zeit von knapp viereinhalb Stunden ins Ziel.

Hinterher fühlt sie sich großartig. In Berlin tritt sie noch dreimal erfolgreich an, sie läuft die 42 Kilometer auch in München, zweimal in Hamburg und in London – „da sind die Leute wegen der Hitze umgefallen wie die Fliegen“.

Straffes Training

2005 nimmt sie am legendären New-York-Marathon teil. Das hatte sie eigentlich erst für vier Jahre später eingeplant, aber weil ein Mitglied der Trainingsgruppe erkrankt, springt sie kurzfristig ein. 2010, zum 21. Jahrestag ihrer Heilung, möchte sie wieder in der US-amerikanischen Weltstadt laufen. Ihr Trainingsprogramm ist hart: Dreimal unter der Woche laufen, am Wochenende bis zu dreißig Kilometer weit, ab und zu hinauf auf den 570 Meter hohen Königstuhl bei Heidelberg. Sie bereitet sich allein auf den New-York-Marathon vor und organisiert auch die Reise dorthin

selbst. Dieses Ereignis soll ein Sieg werden, nur für sie.

Birgit Schäfer hat sich durch ihre Krankheit verändert. „Ich lasse Sachen, die es nicht wert sind, nicht mehr an mich ran“, betont sie. Regelmäßig geht sie in ihre Gemeinde, manchmal trifft sie sich mit Freunden in der Kneipe. Im Kino sieht sie am liebsten „was fürs Herz“ und ist ein Fan der „Söhne Mannheims“, deren Konzerte sie ab und zu besucht. Seit einiger Zeit betreibt sie ein Spendenprojekt für das Waldpiraten-camp bei Heidelberg, wo Ferienfreizeiten für krebskranke Kinder und ihre Geschwister angeboten werden. „Kinder können nichts für die Krankheit, Erwachsene können zumindest Risiken vermeiden und zur Früherkennung gehen“, begründet sie ihr Engagement. Trotz ihrer Erfahrung mit Krebs wirkt sie humorvoll, gelassen und zuversichtlich.

Jörg Tröger



Erschöpft, aber glücklich: Birgit Schäfer nach dem Berlin-Marathon 2008. Schon vier Mal war sie bei dem Rennen in der Hauptstadt dabei. Außerdem hat sie die 42 Kilometer in München, Hamburg, London und New York bewältigt.

• Ein medizinischer Drahtseilakt

Akute Leukämien zählen zu den aggressivsten aller Krebsleiden. Ärzte können den Betroffenen aber mittlerweile wirksam helfen, indem sie ihnen gesunde Blutstammzellen übertragen. Solche Transplantationen gehören zu den modernsten und erfolgreichsten, aber auch zu den schwierigsten Verfahren im Kampf gegen Blut- und Lymphdrüsenkrebs. Sie verlangen den Medizinern täglich viel Fingerspitzengefühl ab.

Wenn die Vorläuferzellen des blutbildenden Systems oder des Immunsystems entarten, entwickelt sich ein Blut-beziehungsweise Lymphdrüsenkrebs. In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 25.000 Menschen an einer solchen Krebsart. Während die Diagnose Leukämie noch in den 1970er Jahren als Todesurteil galt, sind die Heilungschancen mittlerweile deutlich besser. „Heute ist bei

50 bis 70 Prozent der Betroffenen eine langfristige Heilung möglich, besonders bei jüngeren Patienten“, berichtet Professor Anthony Ho. „Zu diesem Erfolg hat die Transplantation von Blutstammzellen entscheidend beigetragen.“ Ho ist ärztlicher Direktor am Heidelberger Universitätsklinikum und Experte für die Transplantation von Stammzellen und die Behandlung von Leukämien und Lymphdrüsenkrebs.



Heidelberger Mediziner entnehmen einem Patienten Knochenmark aus dessen Becken. Die Entnahme von Knochenmark ist eine von zwei Möglichkeiten, Blutstammzellen für eine Transplantation zu gewinnen (siehe Kasten unten).

Am Universitätsklinikum Heidelberg werden seit 24 Jahren patienteneigene Blutstammzellen transplantiert, seit zwölf Jahren auch solche von fremden Spendern. Eine Transplantation von Blutstammzellen wird dann nötig, wenn sich die Krebszellen der Patienten nur mit intensiver Chemo- und Strahlentherapie abtöten lassen. Denn dabei werden unweigerlich auch das blutbildende System und das Immunsystem zerstört. Als Ersatz werden dem Patienten gesunde Blutstammzellen übertragen. Diese Stammzellen wandern anschließend selbstständig ins Knochenmark, der Produktionsstätte für Blut- und Immunzellen. Dort siedeln sie sich an und bauen ein völlig neues Blutsystem auf, ebenso ein neues Immunsystem. Mit Blutstammzellen sät man gewissermaßen das zerstörte Knochenmark wieder an.

Die Heidelberger Mediziner führen jährlich etwa dreihundert Blutstammzell-Transplantationen durch, bei Patienten mit Leukämien, Lymphdrüsenkrebs, Knochenmarkkrebs und anderen Krebsarten. In zwei von drei Fällen stammen die Zellen dabei vom Patienten selbst – man spricht von einer autologen Transplantation: Die Stammzellen werden vor der Chemotherapie entnommen und hinterher dem Patienten zurückübertragen, um das Immun- und blutbildende System wieder aufzubauen. In jedem

dritten Fall kommen die Stammzellen jedoch von einem fremden Spender. Von einer solchen allogenen Transplantation kann der Patient in mehrfacher Hinsicht profitieren. Denn das nach der Transplantation neu entstehende Immunsystem entspricht dem des fremden Spenders und ist eine mächtige Waffe im Kampf gegen den Krebs, wie Ho erklärt: „Im Idealfall kommt es nach einer allogenen Transplantation zu einer Abwehrreaktion des neu aufgebauten Immunsystems gegen alle Krebszellen, die die Therapie überstanden haben. So trägt der Eingriff zu einer dauerhaften Heilung bei.“

Warum wird die Therapie dann nicht noch breiter eingesetzt? „Das Problem ist, dass die Stammzelltransplantation noch immer sehr viele Risiken birgt“, sagt Ho. Dies erklärt sich zum einen daraus, dass das neue Immunsystem Zeit braucht, um sich im Patienten zu entfalten. Während dieser Zeit kann der Patient wegen unzureichender Körperabwehr schwerste Infektionen erleiden. Zum anderen besteht das Risiko, dass sich die Immunzellen eines fremden Spenders nicht nur gegen verbliebene Krebszellen, sondern auch gegen das Körpergewebe des Patienten richten. Das kann eine schwere Abstoßungsreaktion auslösen, in der Fachsprache als „Graft-versus-Host Disease“ (Spender-

Gewinnung von Blutstammzellen

Blutstammzellen lassen sich auf zwei verschiedenen Wegen gewinnen. Entweder, indem man Knochenmark entnimmt und die darin befindlichen Blutstammzellen herausfiltert. Oder, indem man mit Medikamenten dafür sorgt, dass die Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut übertreten. In diesem Fall kann man die Stammzellen aus dem Blutkreislauf entnehmen – ähnlich wie bei einer Blutspende.

gegen-Empfänger-Erkrankung) bezeichnet. Besonders von dieser Abstoßungsreaktion betroffen sind Haut, Schleimhäute, Darm und Leber.

Die Schwierigkeit für die Ärzte besteht darin, dass sie nach der Transplantation fremder Blutstammzellen einerseits das neue Immunsystem dämpfen müssen, um die gefürchtete Abstoßungsreaktion zu verhindern. Andererseits soll sich das neue Immunsystem aber soweit entfalten, dass es verbliebene Krebszellen beseitigt und Krankheitserreger eliminiert. „Dieses Jonglieren erfordert viel Erfahrung und Fingerspitzengefühl – eine Art medizinischer Drahtseilakt“, erläutert Ho. Trotzdem gelänge es in den meisten Fällen, die Behandlung richtig abzustimmen, und viele Patienten könnten nach der Therapie in ein normales gesundes Berufs- und Sozialleben zurückkehren.

Eingesetzt wird die Transplantation fremder Blutstammzellen vor allem bei Patienten mit akuten Leukämien, aber auch bei aggressiven Formen von chronischen Leukämien, Lymphdrüsenkrebs und Knochenmarkkrebs. „Die allogene Transplantation kommt besonders dann zum Einsatz, wenn andere Therapien nicht erfolgreich waren, zum Beispiel bei Patienten mit wiederkehrendem Krebs“, sagt Ho. Vor zehn Jahren konnten Ärzte das Verfahren nur bei Patienten einsetzen, die nicht älter waren als etwa 50 Jahre. Heute wenden sie es noch bei über Siebzigjährigen an. Möglich wurde dieser Fortschritt durch eine bessere Auswahl von Spendern, durch neue Antibiotika sowie bessere Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems. Auch gibt es inzwischen schonendere Vorbehandlungen, bei denen die Chemotherapie in der Dosis reduziert wird.

Den Passenden finden

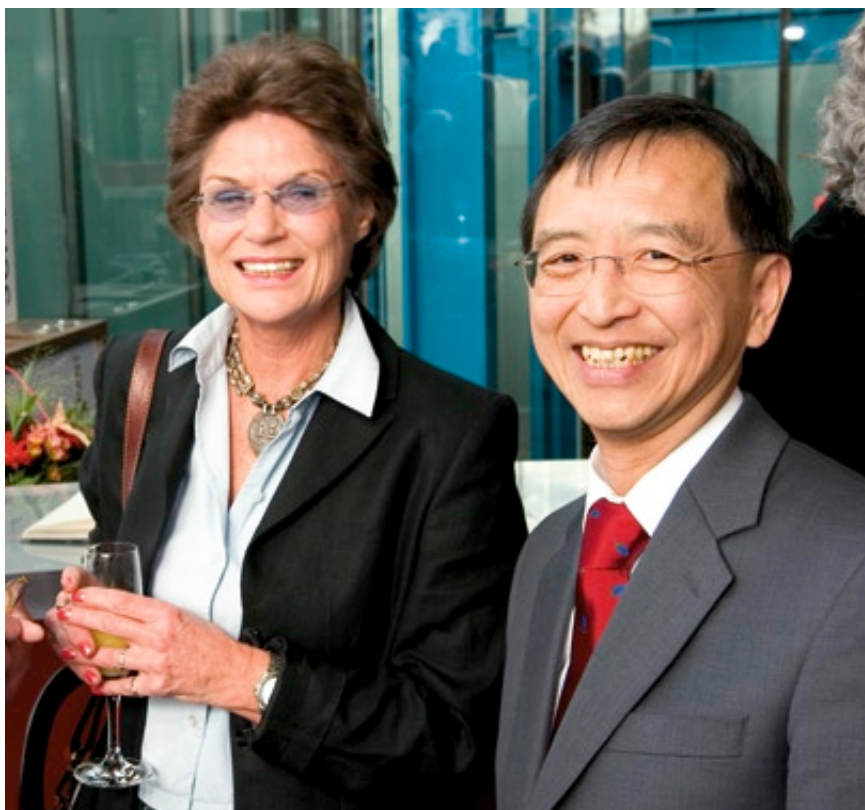
Die Transplantation von fremden Blutstammzellen ist medizinisch nur dann vertretbar, wenn bestimmte Gewebe-merkmale zwischen Patient und Spender übereinstimmen, die so genannten humanen Leukozyten-Antigene (HLA). Am wahrscheinlichsten findet sich ein passender Spender unter den Geschwistern des Patienten. Gibt es kei-

nen geeigneten Spender innerhalb der Familie, muss man nach fremden Spendern fahnden. „Gesucht wird dann die Stecknadel im Heuhaufen“, beschreibt Ho. Denn nach heutigem Stand der Medizin sollen zehn von zehn HLA-Merkmalen übereinstimmen, betont der Mediziner.

Deshalb setzt das „Heidelberger Stammzellspenderregister“ – ein Verzeichnis möglicher Stammzellspender – ein hochpräzises molekulargenetisches Verfahren ein, um die Gewebe-

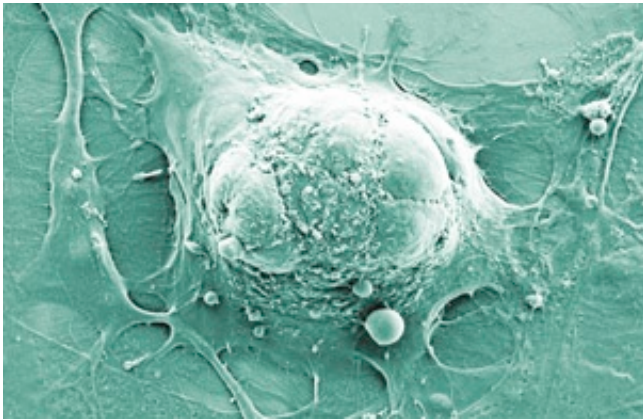
merkmale aller erfassten Personen zu bestimmen. „Mit diesem Verfahren haben wir in Heidelberg eine viel höhere Trefferquote als andere Spenderverzeichnisse“, erklärt Ho stolz. Seit der Gründung des Registers im Jahr 2001 wurden mehr als 40 000 mögliche Spender in Heidelberg erfasst. Damit gehört es zu den größten deutschen Stammzellspender-Verzeichnissen und konnte bereits viele passende Zellspenden an schwerkranke Menschen in aller Welt vermitteln.

Kirsten Schuster



Anthony Ho in Feierlaune. Im Oktober 2008 fand in Heidelberg die 1. Heidelberger Geburtstagsgala für Krebspatienten statt, die ihre Krankheit mithilfe einer Blutstammzellspende überwunden haben. Angelika Noll (links) ist eine von ihnen. Auf der Gala bekamen manche Patienten die Gelegenheit, ihre Stammzellspender persönlich kennenzulernen. Auch die Spender wurden an diesem Tag als „Helden im Alltag“ gefeiert. Die Veranstaltung soll alle zwei Jahre wiederholt werden.

iPS-Zellen – Stammzellen auf Kommando



iPS-Zellen sind Körperzellen, die so umprogrammiert wurden, dass sie die Eigenschaften von Stammzellen besitzen. Die iPS-Zellen hier gingen aus Bindegewebszellen einer Maus hervor.

Aus den Forschungslaboren sind Stammzellen kaum noch wegzudenken, in der Politik und den Medien allerdings wird heftig über sie diskutiert. Besonders die embryonalen Stammzellen stehen im Mittelpunkt einer ethischen Debatte, da man Embryonen vernichten muss, um sie zu gewinnen. Auf der anderen Seite können embryonale Stammzellen jeden der über 200 verschiedenen Zelltypen im Körper hervorbringen und sind somit Hoffnungsträger für neue Therapieansätze – beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen wie Diabetes und Parkinson. Vor drei Jahren zeigten japanische Forscher um Shinya Yamanaka von der Kyoto University erstmals einen möglichen Weg aus diesem Dilemma auf. Sie entnahmen Hautzellen von Mäusen und schleusten mithilfe von Viren vier verschiedene Gene in deren Erbmaterial ein. Die fremden Gene dienen als Bauplan für Proteine, die das embryonale Programm der Zelle wieder anschalten. Heraus kamen induzierte pluripotente Stammzellen, kurz iPS-Zellen. Sie können sich in jede Körperzelle entwickeln – Wissenschaftler sprechen bei dieser Fähigkeit von Pluripotenz – und teilen sich unendlich oft. Somit besitzen iPS-Zellen beide Eigenschaften, die auch embryonale Stammzellen kennzeichnen. Mittlerweile ist Yamanaka der Coup auch mit menschlichen Hautzellen gelungen. Für Mediziner könnten iPS-Zellen eine große Rolle bei Transplantationen spielen. Da sie vom Patienten selbst stammen, stößt sie der Körper nicht ab. Das Deutsche Krebsforschungszentrum verlieh Yamanaka im Jahre 2007 den mit 50 000 Euro dotierten Meyenburg-Preis.

Die Rückprogrammierung per Viren-Gentaxi hat allerdings einen entscheidenden Haken: Wissenschaftler kön-

nen nicht voraussagen, an welcher Stelle sich die fremden Gene im Erbgut der Zelle einbauen. Passiert das in der Nähe eines Krebsgens, können sie dieses aktivieren. Ebenso können sie so genannte Tumorsuppressorgene ausschalten, die die Zellteilung kontrollieren. Beides kann zur Entstehung von Krebs führen. Zwei der vier fremden Gene gelten zudem selbst als Krebsgene. Um dieses Problem zu lösen, suchten die Wissenschaftler Wege, den Einbau der fremden Gene in das Erbgut der Zelle zu umgehen.

Im April dieses Jahres meldeten Forscher aus den USA und Deutschland einen Durchbruch: Ihnen ist es gelungen, eine menschliche Körperzelle wieder in ihren embryonalen Urzustand zurück zu versetzen, ohne fremde Gene in die Zelle einzuführen. Dafür schleusten die Wissenschaftler lediglich die Gen-Produkte, also die Proteine, in die Zelle ein. Die Gefahr der Krebsentstehung ist dadurch wohl gebannt. Ganz ausgereift ist aber auch die neue Methode nicht. Denn die per Protein-Einfuhr gewonnenen iPS-Zellen sind längst nicht so effizient wie die durch Gentransfer hergestellten. Dies zu ändern wird in Zukunft die Aufgabe der Stammzell-Forscher sein.

Einen Schritt weiter sind chinesische Wissenschaftler vor wenigen Monaten gegangen: Ihnen ist es gelungen, lebende Mäuse aus iPS-Zellen zu züchten. Das Bild der Maus „Xiao Xiao“ – was auf chinesisch „klein“ oder „niedlich“ bedeutet – ging um die Welt. Mit „Xiao Xiao“ haben die Forscher den lebendigen Beweis dafür geliefert, dass die iPS-Zellen tatsächlich sämtliche Zelltypen des Körpers bilden können. Und damit wirklich „pluripotent“ und den umstrittenen embryonalen Stammzellen absolut ebenbürtig sind.

Laura Brockschmidt

„Keinen Bock auf Himmel“

Warum gerade ich? Ist jetzt alles vorbei? Wie soll ich das schaffen? Diese Fragen drängen sich Christoph Schlingensiefel auf, nachdem er seine Diagnose erfahren hat: Lungenkrebs. Schon bald beginnt der 47-jährige damit, seine Gedanken in ein Diktiergerät zu sprechen. Daraus entsteht das Buch „So schön wie hier kanns im Himmel gar nicht sein! – Tagebuch einer Krebserkrankung“.

Zunächst wird Schlingensiefel vor allem von der Angst beherrscht, sterben zu müssen. Die Diagnose Krebs stellt sein gesamtes Leben auf den Kopf, nichts ist mehr wie vorher. Dabei fühlt er sich einem Gesundheitssystem ausgeliefert, in dem die Menschen allein gelassen werden. Er wünscht sich, dass die Ärzte ihm mehr Sicherheit vermitteln. Die Therapie empfindet Schlingensiefel in erster Linie als Freiheitsberaubung und fordert andere Patienten auf, sich dagegen zu wehren.

Über weite Strecken des Buchs setzt sich der Autor mit Gott und der Kirche auseinander. Von seinem katholischen Elternhaus geprägt, sucht er einerseits Trost im Glauben, lehnt andererseits „diese ganze Geschichte von Gott, Jesus und dem Himmel als Erlösung“ ab. Er wirft der Kirche vor, ständig mit erhobenem Zeigefinger zu drohen und bei den Gläubigen Schuldgefühle zu erzeugen. Immer wieder quält ihn die Frage, ob er mit seiner Krankheit für etwas bestraft werde. Manchmal denkt er an Selbstmord.

Schlingensiefel scheint trotz oder gerade wegen seiner Erkrankung von einem fast zwanghaften Schaffensdrang besessen zu sein. Als Autor wirkt er wie gejagt und gehetzt. Für ihn selbst mag die Aufzeichnung seines Gefühlschaos heilsam gewesen sein, den Leser jedoch strengt das Buch sehr an und hat zudem ein Ende, das nach einer Fortsetzung verlangt. Es fehlt etwas Aufbauendes, ein Ratschlag, wie man mit der Krankheit umgehen kann. Eben darum ist das Buch für Krebspatienten eher ungeeignet. Ärzte finden in dem Werk die gnadenlos offengelegte Gedankenwelt eines Schwerkranken, die zumindest in Teilen wohl auch für andere Patienten typisch ist.

Nach der Lektüre bleibt der Eindruck, in das verworrene Innenleben eines Menschen eingetaucht zu sein, der ständig um sich selbst kreist. Lesern, die sich für Christoph Schlingensiefel und sein Schaffen interessieren, kann dieses Buch trotzdem empfohlen werden: Sie werden auf ihre Kosten kommen.

Tanja Neuvians

Der Regisseur und Aktionskünstler Christoph Schlingensiefel beschreibt sein Leben mit Krebs.



„So schön wie hier kanns im Himmel gar nicht sein!“
Christoph Schlingensiefel, Kiepenheuer & Witsch, 2009.
ISBN: 978-3-462-04111-8. 254 Seiten, 18,95 Euro.



SERIE: Die Helmholtz-Forschungszentren im Porträt

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin

Vor 17 Jahren gegründet, gehört das Max-Delbrück-Centrum zu den jüngeren Helmholtz-Zentren. Seine Mitarbeiter erforschen die molekularen Grundlagen des Lebens. Sie wollen damit zu einer besseren Medizin beitragen, vor allem auf drei Gebieten: Herz-Kreislauf, Krebserkrankungen und Nervensystem.

Die Sommersonne blendet. Hin und wieder verschwindet sie hinter finsternen Regenwolken, dann prasseln Schauer herunter. Ein kühler Wind streicht durch Ahornbäume, Eichen und Linden. Das Dunkelgrün der Blätter wirkt im klaren Nachmittagslicht fast schwarz. Vom Trubel der Großstadt ist hier draußen, auf dem Campus Berlin-Buch, nichts zu spüren.

Auf dem Forschungsgelände im Nordosten Berlins, das einem Park ähnelt, liegt das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC). Breite Wege und große Rasenflächen trennen die Gebäude voneinander. Ein dunkles Wäldchen lädt zum Spazieren ein. Im 20. Jahrhundert war das Gelände zunächst als Friedhof geplant und beherr-

bergte eine Baumschule. Davon geblieben sind Alleeen, seltene Bäume und exotische Gehölze.

„Wir erforschen hier grundlegende molekulare Vorgänge des Lebens“, sagt Professor Walter Rosenthal, der Vorstandsvorsitzende des MDC, „mit unseren Erkenntnissen wollen wir zu einer besseren Medizin beitragen.“ Etwa 900 Mitarbeiter und 400 Gastwissenschaftler arbeiten am MDC. Sie befassen sich mit drei Schwerpunkten: Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen, Krebsforschung sowie Funktion des Nervensystems.

Seit seiner Gründung verbindet das MDC Grundlagenforschung mit klinischer Forschung. Ergebnisse aus dem Labor werden rasch in neue medizinische Verfahren umgesetzt.

Dazu arbeitet das MDC eng mit der Charité-Universitätsmedizin Berlin zusammen: Kliniker der Charité leiten Forschungsgruppen am MDC, Wissenschaftler vom MDC arbeiten an klinischen Fragestellungen. Beide Einrichtungen haben ein gemeinsames Zentrum gegründet, das „Experimental and Clinical Research Center“. Hier sollen Grundlagenforscher und Kliniker gemeinsame Studien durchführen, zum Teil auch zusammen ausgebildet werden. Seit kurzem können sie bei ihren Untersuchungen auf die Hochfeld-Magnetresonanztomographie zurückgreifen, ein Verfahren, das extrem hoch aufgelöste Bilder aus dem Körperinnern von Patienten liefert (siehe auch Seite 22/23).

Künftig will das MDC seine Herz-Kreislauf-Forschung beträchtlich erweitern. „Ich denke, die Entscheidung hierüber fällt noch dieses Jahr“, sagt Rosenthal. Es ist geplant, am MDC ein „Nationales Institut für kardiovaskuläre Erkrankungen“ zu gründen. Das Institut soll etwa 250 Mitarbeiter haben. Es soll mit Universitäten und anderen Forschungseinrichtungen ein bundesweites Netzwerk für Herz-Kreislauf-Forschung knüpfen. „Zurzeit wird das Konzept vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geprüft“, berichtet Rosenthal, „Forschungsministerin Annette Schavan hat sich mehrfach dafür ausgesprochen und vieles deutet darauf hin, dass der Plan umgesetzt wird.“



Walter Rosenthal ist seit Anfang dieses Jahres Stiftungsvorstand am MDC. Eines seiner Ziele lautet, die Herz-Kreislauf-Forschung am MDC zu erweitern.



Farbiges Innenleben: moderne Architektur in den Gebäuden des MDC.

Viele ihrer Erkenntnisse gewinnen die Forscher vom MDC aus Untersuchungen an Tieren. Sie arbeiten mit mehr als 800 verschiedenen Mausstämmen und über 100 verschiedenen Rattenstämmen. Das Max-Delbrück-Centrum will daher ein spezielles Großlabor aufbauen, um lebende Tiere und ihre Organe zu untersuchen, insbesondere Gehirn, Herz-Kreislauf- und Immunsystem. Untersuchungen an Tieren seien sehr wichtig, um zu lernen, wie Erkrankungen dieser Organe beim Menschen verlaufen, betont Rosenthal.

Der Campus Berlin-Buch blickt auf eine lange wissenschaftliche Tradition zurück. Zwischen 1928 und 1930 errichtete die Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft auf dem Gelände ein Institut für Hirnforschung, das damals größte und modernste der Welt. Es steht noch heute und strahlt mit seiner nüchternen weißen Fassade, dem dunkelrot geklinkerten Portalbogen und der hölzernen Eingangstür eine strenge Klarheit aus. Auf dem Haus liegt jedoch ein Schatten: Während der Nazizeit wurden hier Gehirne von geistig behinderten Kindern, die im national-

sozialistischen Euthanasieprogramm umgebracht worden waren, für die Forschung missbraucht. Ein Mahnmal auf dem Campus erinnert daran.

1947 wurde aus dem ehemaligen Kaiser-Wilhelm-Institut das Institut für Biologie und Medizin, das international für seine Herz-Kreislauf-Forschung bekannt war. 1972 entstanden auf dem Gelände die drei Zentralinstitute für Krebsforschung, Herz-Kreislauf-Forschung und Molekularbiologie. Sie gehörten zur Akademie der Wissenschaften der DDR. Aus ihnen ging 1992 das MDC hervor.

Auch das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist von den Geschehnissen in Berlin-Buch geprägt worden. Einer seiner Begründer, Professor Karl Heinrich Bauer, bezeichnete die dortige Krebsforschung als wegweisend für die Entwicklung des DKFZ. In einer Rede von 1973 sagte er: „Immer wird es mir wie ein Wissenschaftswunder vorkommen, als ich Ende 1957 (...) in Berlin-Buch bereits verwirklicht sah, was wir in Heidelberg erst erstrebten.“ Der eiserne Vorhang hat Deutschland wohl doch nicht so gründlich geteilt, wie man oft meint.

Frank Schubert

Preise und Auszeichnungen



Dr. Wilfried Roth, Leiter der Nachwuchsgruppe Molekulare Neuro-Onkologie, hat im Juli den Rudolf-Virchow-Preis 2009 erhalten. Der mit 5 000 Euro dotierte Preis wird jährlich von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie verliehen und ist die höchste Auszeichnung für deutsche Nachwuchswissenschaftler auf diesem Gebiet. Roth forscht über die Fähigkeit von Tumorzellen, sich der Apoptose zu entziehen – einem Selbstmordprogramm, das dazu dient, kranke Zellen zu beseitigen.



Dr. Stefan Pfister aus der Abteilung Molekulare Genetik ist mit dem Kind-Philipp-Preis 2008 geehrt worden, der jährlich die besten wissenschaftlichen Arbeiten zu Krebserkrankungen bei Kindern auszeichnet. Pfister teilt sich den Preis mit Forschern aus Hannover und Münster. Zudem hat er den Sybille-Assmus-Förderpreis für Neuroonkologie 2009 erhalten, der mit 5 000 Euro dotiert ist. Pfister forscht über genetische Veränderungen bei Hirntumoren im Kindesalter. Seine Erkenntnisse ermöglichen es, schonendere Krebstherapien zu entwickeln, die besser auf das einzelne Kind zugeschnitten sind.

Professor Harald zur Hausen hat das Große Bundesverdienstkreuz mit Stern des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland erhalten. Bundespräsident Horst Köhler verlieh die Auszeichnung und würdigte damit die herausragende wissenschaftliche Leistung des Forschers. Zur Hausen hat mit seinen Studien zu humanen Papillomviren und Gebärmutterhalskrebs maßgeblich dazu beigetragen, dass ein Impfstoff gegen diese Krebserkrankung entwickelt werden konnte. „Beharrlich sind Sie Ihren Weg gegangen, haben sich unabhängig gemacht von wissenschaftlichen Dogmen und von außerwissenschaftlichen Interessen“, sagte der Bundespräsident in seiner Laudatio.



Das Heidelberger Life-Science Lab, ein Förderprogramm des Deutschen Krebsforschungszentrums für naturwissenschaftlich begabte Schüler, ist im Mai mit dem Hauptpreis „Schule trifft Wissenschaft“ ausgezeichnet worden. Der Preis ist mit 50 000 Euro dotiert, wird von der Robert-Bosch-Stiftung ausgeschrieben und steht unter Schirmherrschaft von Bundesforschungsministerin Annette Schavan. Das Life-Science Lab organisiert Vorlesungen, Wochenendseminare, nationale und internationale Ferienakademien sowie Schüler-Arbeitsgruppen, die von Wissenschaftlern, Lehrern und Studenten betreut werden.

Die Firma **PEPperPRINT**, die sich vor acht Jahren aus dem Krebsforschungszentrum ausgegründet hat, ist mit dem ersten Preis des Science4Life-Wettbewerbs für Businesspläne 2009 gewürdigt worden. Der Preis ist mit 30 000 Euro dotiert. **Privatdozent Frank Breitling**, **Privatdozent Ralf Bischoff**, **Dr. Volker Stadler** und **Frieder Breitling**, die Gründer des Unternehmens, haben ein Verfahren entwickelt, um Peptidchips schneller und günstiger herzustellen als bisher. Diese Chips werden in der medizinischen Diagnostik verwendet, um Eiweißstoffe aufzuspüren.



impresum

einblick

23. Jahrgang, Ausgabe 2/2009, 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:

Lea Weisbrod, Claudia Eberhard-Metzger, Dr. Stefanie Reinberger, Dorothee Schulte, Jörg Tröger, Dr. Kirsten Schuster, Laura Brockschmidt, 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:

Cover: Sascha Kreger [Fotokollage nach Vorlage von: Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Münster/Dr. Katherina Psathaki (Stammzellen); National Cancer Institute (Blutzellen, Krebszelle, Makrophage); www.greenspine.ca/Etienne Labrie-Dion, Laboratory of Paul De Koninck (Neuron, Astrozyt)]

Innenteil: Bundesamt für Strahlenschutz (S.4); Deutsche Wikipedia, Eric Steinert (S.5); Volker Steger (S.6); Yan de Andres (S.7-8); Marieke Essers (S.9); Andreas von Deimling, Neuropathologie Universität Heidelberg (S.10-11); Ana Martin-Villalba (S.12); www.adventrum.ch (S.13); Christopher Heeschen (S.14, S.15 oben links); DKFZ (S.15 oben rechts); Tobias Schwerdt (S.16-18, S.24-25, S.29); Sascha Kreger (S.19 unten links [nach Vorlage des National Cancer Institute], S.26-28, S.20 Copyright © 2009 {Sascha Kreger} Hamera, Tandem Verlag GmbH); 123RF (Eisenplatten auf S.19-21); Michael Bock, Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie/DKFZ (S.22-23) MarathonFoto (S.30); Wikimedia Commons (S.31) Anthony Ho (S.32-33); Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Münster/Dagmar Zeuschner (S.34); Verlag Kiepenheuer & Witsch (S.35); Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (S.36, S.37 oben); Frank Schubert (S.37 unten); Wilfried Roth (S.38 ganz oben); Stefan Pfister (S.38 oben); Bundespräsidialamt (S.38 Mitte); Robert Bosch Stiftung (S.38 unten); DKFZ (S.38 ganz unten)

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: 0800-420 30 40, 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