

FORTSCHRITTE DER KREBSFORSCHUNG

Der Regelkreis des Todes

Krebszellen sind ganz schön „kaputte Typen“, die sich eigentlich nur noch die Kugel geben könnten. Sie bringen von ihren Eltern eine Menge genetischer Probleme mit und sammeln in ihrer Jugendzeit weitere an, die sie dann an ihre Nachkommen weitervererben. Das Problem:

Sie können weder ihre Defekte reparieren, noch sind sie in der Lage, sich selbst zu töten. Krebsforscher haben ein gestörtes Selbstmordprogramm entdeckt, das es nun zu reaktivieren gilt.

Die Krebsforschung hat in den letzten Jahren dank innovativer Techniken der Genanalyse enorme Fortschritte gemacht. Dass Malignität ein „erworbenes genetisches Phänomen“ ist, wissen wir bereits seit einigen Jahrzehnten, aber das ganze Ausmaß der Komplexität wurde erst mit dem Einsatz massiv paralleler Messtechniken sichtbar. Insbesondere mit sogenannten Biochips ist es gelungen, das gesamte Genom einer Zelle auf krebsverdächtige Veränderungen zu durchforsten und so insgesamt etwa 5000 Kandidaten zu identifizieren. Das sind 15% aller bekannten menschlichen Gene.

Seit Nixon 1971 den War on Cancer ausrief, zählt Krebs zu den großen Forschungszielen der Menschheit. Diese rätselhafte Krankheit ist nach dem Herz-Kreislauf-Versagen die zweithäufigste Todesursache in der zivilisierten Welt. Prof. Christoph Wagener vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf prognostizierte sogar, dass Krebs in spätestens zehn Jahren Platz 1 in den Todesstatistiken einnehmen wird. Der Grund: Während die Mortalität des Herzinfarkts beständig abnimmt, sind bösartige Krankheiten trotz gewisser Erfolge bei Leukämien und kindlichen Tumoren im Großen und Ganzen unbeherrschbar geblieben. Auch heute löst die Diagnose Krebs in der Mehrzahl der Fälle eine verzweifelte Suche nach Antworten auf essentielle Fragen des Patienten über Leben und Sterben aus, und



Im April 2003 gründete der Herausgeber dieser Zeitschrift im IZB Martinsried das Institut für Molekulare Onkologie (IMO, www.imo-hoffmann.org). Dort werden neue Verfahren getestet, mit denen man Krebszellen in der klinischen Routine rechtzeitig erkennen und zum programmierten Selbstmord veranlassen kann. Zur Eröffnungsfestung kamen Gäste aus ganz Deutschland. Im Bild D. Meyer-Lüerßen, Geschäftsführer des Verbands der Diagnostica-Industrie (links) und Prof. A. Grünert, Präsident der Dt. Ges. für Klinische Chemie (rechts) bei einer Podiumsdiskussion zur Zukunft der Krebsdiagnostik.

meist kann sie der Arzt nicht schlüssig beantworten. Selbst ein Lymphknoten-negativer Brustkrebs führt in etwa 25-30 % der Fälle letztendlich doch zum Tod durch Metastasen. Die klassische Histopathologie erlaubt es nicht zu entscheiden, welche Frauen zur Vorbeugung eine systemische Therapie benötigen und welche nicht.

Immerhin gelang es im vergangenen Jahr einer Forschergruppe des niederländischen Krebsinstituts in Amsterdam, mit Hilfe eines Biochips aus insgesamt 25.000 Genen diejenigen 70 zu identifizieren, die beim Brustkrebs unabhängig vom Lymphknotenbefall eine Prognose darüber erlauben, ob das Karzinom zur Metastasierung neigt oder nicht. Studien dieser Art sind vorläufig selten, da sie Beobachtungszeiträume von etwa zehn Jahren erfordern. Sie zeigen aber, welch enormer medizinischer Nutzen in den neuen Technologien steckt, denn die „genetischen Signaturen“ sind, wie die Autoren schreiben, allen traditionellen Verfahren der Histopathologie und

Labordiagnostik überlegen, wenn es darum geht, das Ausmaß einer adjuvanten Therapie so zielgerichtet und zugleich schonend wie möglich festzulegen.

Das Potential der neuen Analysetechnologien reicht jedoch weit über die Selektierung bestimmter Patientengruppen für herkömmliche Strahlen- oder Zytostatikabehandlungen hinaus. Das derzeit aktuellste Ziel der Forschung ist es, auf der Basis solcher Signaturen für jeden Patienten eine individualisierte Therapie zu entwickeln, die exakt auf das Muster seiner Mutationen abgestimmt ist. Erste Erfolge mit Herceptin (Brustkrebs) und Glivec (Leukämie) scheinen zu belegen, dass dies nicht ganz unrealistisch ist. Angesichts der ungezählten Spielarten des Krebses ist die Suche aber beinahe uferlos. Das Traumziel der Medizin wäre es natürlich, einen gemeinsamen Nenner in der ungeheuren Vielfalt der Störungen zu finden, der vom Zelltyp unabhängig ist. Dagegen könnte man dann möglicherweise ein Therapeutikum entwickeln,



Sydney Brenner (geb. 1927) etablierte den Wurm *Caenorhabditis elegans* als neuen Modellorganismus für die genetische Analyse von Zellteilung, Zellreife und Organentwicklung.



Robert Horvitz (geb. 1947) entdeckte die Gene, die das programmierte Zellsterben von *C. elegans* steuern, und wies nach, dass es solche Gene auch beim Menschen gibt.



John Sulston (geb. 1942) konnte beweisen, dass bestimmte Zellen programmiertes Zellsterben als einen Teil der normalen Zellentwicklung durchmachen.

Zwei Briten und ein Amerikaner erhielten für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Apoptose 2002 den Nobelpreis für Medizin. Quelle: www.br-online.de

Apoptosis Methods in Pharmacology and Toxicology

Approaches to Measurement and Quantification

Edited by Myrtle A. Davis

HUMANA PRESS

Wer sich mit dem Regelkreis des Todes intensiv befassen möchte, dem sei dieses Buch empfohlen. Myrtle A. Davis (ed): Apoptosis Methods in Pharmacology and Toxicology: Approaches to Measurement and Quantification. Humana Press Inc. 2002,

Totowa, New Jersey.

Allgemein verständliche Einführungen finden sich in der Zeitschrift *The Scientist*, z.B. R. Lewis: Deciphering the death's circuitry. März 2003; 32-33 und L. DeFrancesco: Programmed to die. Juni 2003; 14-15. Zum intensiveren Studium bietet vor allem die Zeitschrift *Nature Reviews Cancer* hervorragende Übersichten, z.B. S. Cory, J. Adams: The BCL2 family: regulators of the cellular life-or-death switch, 2002; 2: 647-56, und Y. Shiloh: ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. 2003; 3: 155-68

das die Hauptkiller wie Brust-, Prostata- und Lungen-Karzinom ins Mark trifft, so wie etwa das Penicillin Pest und Cholera an ihrer empfindlichsten Stelle traf.

Eine solche Vision mag vermessen klingen, und doch gibt es Achillesferse, die allen Krebszellen gemeinsam zu sein scheinen. Zu ihnen gehört ein Mechanismus, der quer durch das gesamte Tierreich vom Spulwurm bis zum Menschen dafür sorgt, dass erbgeschädigte Zellen aus dem Verkehr gezogen werden: Er stoppt den Zyklus der Zellteilung, wenn es bei der DNA-Reduplikation zu Fehlern kam und löst eine Art Selbstmordprogramm aus. Dieser „Regelkreis des Todes“ ist, soweit man heute erkennen kann, bei Krebszellen meist abgeschaltet. Es geht den Forschern deshalb vor allem darum herauszufinden, warum der Mechanismus nicht mehr funktioniert und wie man ihn womöglich wieder reaktivieren kann. Sollte dies gelingen, so würden sich die genetisch geschädigten Krebszellen selbst liquidieren, während die gesunden Zellen ganz normal weiterleben könnten. Eine faszinierende Vorstellung.

Mutation und Zelltod

Die Entwicklung von Mutationen ist an sich ein ganz normaler Vorgang. In Samen- und Eizellen sind sie Voraussetzung für die genetische Vielfalt und deshalb sogar essentiell für die Weiterentwicklung allen Lebens. In den übrigen Körperzellen erzeugen sie jedoch unvorhersehbare Instabilitäten im Zu-

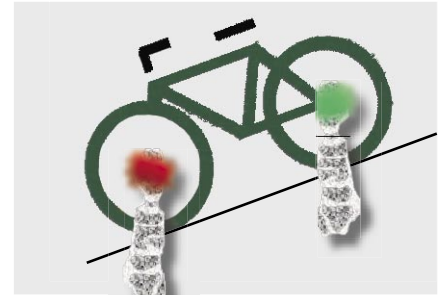
sammenleben der Zellen, und deshalb gibt es strikte molekulare Vorkehrungen gegen das Entstehen solcher sog. somatischer Mutationen. Wenn man bedenkt, dass bei jeder Zellteilung drei Milliarden Nukleotide kopiert werden müssen, so kann es nicht verwundern, dass dabei etwa 0,3 Millionen falscher Basenpaare pro Zelle entstehen. Dazu kommen Veränderungen durch Chromosomenbrüche, Virusgene u.ä. Sie alle können theoretisch Krebs auslösen.

Ein Heer von spezialisierten „Korrekturlesern“ ist allerdings im Zellkern am Werk, um etwa 98% der Mutationen zu erkennen und zu reparieren, und was übrig bleibt, ist in der Regel physiologisch belanglos. Problematisch wird es, wenn Mutationen an den Reparaturgenen selbst auftreten: Dann beginnt eine Zeituhr zu ticken. Die wohl bekanntesten Vertreter dieser gefährdeten Genspezies heißen BRCA 1 und 2. Die Abkürzung steht für breast cancer, weil Frauen mit erblichen BRCA-Defekten vermehrt zu Brustkrebs neigen. Allerdings kommen BRCA-Defekte auch bei anderen Krebsarten vor und umgekehrt ist Brustkrebs durch eine Vielzahl anderer Gendefekte gekennzeichnet. Die Bedeutung von BRCA als „Brustkrebsgen“ sollte also trotz des Namens nicht überschätzt werden.

Wenn die DNA-Reparatur nicht gelingt, hält ein komplizierter Mechanismus den Zellzyklus an und löst den Zelltod aus. Die beiden wichtigsten Gene für die Steuerung dieses Regelkreises heißen Rb und p53. Es gilt heute als weitgehend gesichert, dass diese beiden Gene bei den meisten Krebsarten nicht korrekt funktionieren. In ihrem Umfeld sucht man deshalb besonders intensiv nach der „Universaldroge“.

Rb ist ebenso wie BRCA ein historisch begründeter Name aus der Erforschung erblicher Karzinome und steht für das seltene Retinoblastom, einen kindlichen Tumor der Netzhaut. Das Gen wurde 1971 erstmals postuliert und 1986 entdeckt. p53 steht für Protein Nr. 53 und wurde 1979 bei Studien mit dem Krebsvirus SV40 entdeckt. Beide Gene nehmen eine zentrale Stellung bei der Kontrolle des Zellzyklus ein: Die von ihnen kodierte Proteine wirken offenbar wie Bremsen, die wohl dosiert angezogen werden können, um die Geschwindigkeit von Zellwachstum, DNA-Synthese und Zellteilung zu steuern. Fehlen diese Bremsen oder sind sie defekt, so vermehren sich die betroffenen Zellen ungehemmt und können bösartig werden. Man nennt solche „Bremsene“ deshalb auch Tumor-Suppressor-Gene. p53 hat zusätzliche Aufgaben bei der DNA-Reparatur und Elimination defek-

ter Zellen. Somit nimmt es eine ganz zentrale Stellung bei der Entscheidung über Leben und Tod ein.



Tumor-Suppressor-Gene, z.B. Rb oder p53, wirken wie Bremsen an einem Fahrrad: Es gibt jeweils eine am Vorder- und eine am Hinterrad, entsprechend den Genen von Vater und Mutter. Wird eine davon defekt, so kann die Geschwindigkeit immer noch beherrscht werden. Bricht jedoch die zweite Bremse, z.B. durch Verlust eines Chromosomenabschnitts, so rast das Fahrrad ungebremst bergab (rot = defektes Gen, grün = intaktes Gen).

Es gibt zwei verschiedene Arten von Zelltod, die unter dem Mikroskop gut zu unterscheiden sind: Wird die Zellmembran von außen geschädigt, so tritt Wasser ein und lässt die Zelle anschwellen, kommt das Signal von innen, so wird zuerst der Kern und dann der Rest abgebaut – die Zelle schrumpft. Diese zweite Form erhielt 1972 den Namen Apoptose, oft auch als programmierter Zelltod bezeichnet.

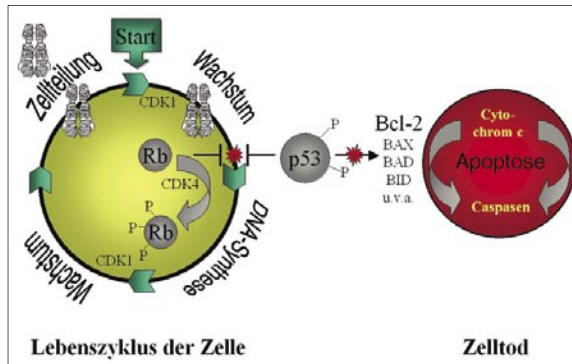
Der geregelte Tod von Zellen ist eine Grundvoraussetzung für das Leben. Er stellt sicher, dass sich überzählige oder geschädigte Zellen selbst töten, bevor sie im Organismus Unheil anrichten. Gerät diese Kontrolle aus den Fugen, können sich Zellen unentwegt teilen und „unsterblich“ werden.

Erste derartige Beobachtungen wurden vor über 100 Jahren beim Absterben von Eierstockfollikeln gemacht (Flemming, 1885). In den 1930er-Jahren kam als weiterer Auslöser die Zellalterung hinzu: Die Chromosomen besitzen Schutzkappen, sogenannte Telomere, die bei jeder Zellteilung kürzer werden. Sind sie nach maximal 100 Teilungen ganz verschwunden, so stirbt die Zelle. Durch diesen Mechanismus werden alte Zellen, die viele Mutationen angehäuft haben, aus dem Verkehr gezogen. Krebszellen verfügen häufig über einen Trick, um gewissermaßen ewig jung zu bleiben: Sie verlängern ihre Telomere, indem sie ein Enzym namens Telomerase bilden. Eine anschauliche Animation dieses Vorgangs kann man im Internet unter www.platsburg.edu/faculty/slishdf/telomerase.html abrufen.

Mitte der 70er-Jahre wurde der programmierte Zelltod auf genetischer Ebene aufgeklärt. Dafür gab es im Jahr 2002 einen Nobelpreis. Die Selbsttötung der Zelle erfolgt nach heutigem Wissen durch zwei biochemische Exekutoren: Oxidative und eiweissverdauende Enzyme (Cytochrom c und Caspasen). Vor ihnen ist die Zelle normalerweise sorgsam geschützt, indem die einen sicher in den Mitochondrien verpackt sind und die anderen in Form inaktiver Proenzyme synthetisiert werden. Wäre dies nicht der Fall, so würden diese beiden hochtoxischen Substanzen die Zelle sofort nach ihrem Entstehen wieder auflösen.

Genau dies passiert, wenn die Wächter der Zellteilung Alarm schlagen, weil sie nicht mehr in der Lage sind, die gefundenen genetischen Defekte zu reparieren. Einige Mitochondrien – das sind die chemischen Fabriken, in denen die Zelle Energie erzeugt – werden undicht und setzen oxidative Enzyme frei. Diese wecken die normalerweise schlafenden Caspasen und lösen damit ungeheuren Tumult aus, denn diese eiweissverdauenden Enzyme öffnen ihrerseits weitere Mitochondrien.

Eine solche positive Rückkopplungskaskade schaukelt sich grundsätzlich auf, bis es zum Zusammenbruch des Systems, in unserem Fall der genetisch defekten Zelle, kommt. Dass diese Katastrophe wirklich nur im Ernstfall ausbricht, dafür sorgt eine große Fa-



An der Schaltstelle zwischen Leben und Tod steht der „Krisenmanager“ p53, der den Zyklus des Lebens anhalten und den Zelltod veranlassen kann. Krebszellen schaffen es, ihn und seine Helfer außer Gefecht zu setzen. Unser Bild zeigt einen winzigen Ausschnitt aus dem komplexen Geschehen und nennt eine Handvoll Moleküle, die an der Krebsentstehung beteiligt sind. In Wirklichkeit sind es mehrere Tausend.

milie von Regulatoreiweißen, die alle Membranen innerhalb der Zelle, also auch die Mitochondrienwände, auskleiden. Die Familienmitglieder tragen Namen wie BAD, BAX oder BID, ihr Stammvater heisst Bcl-2. Auffällig ist, dass diese „Bcl-Gang“ in Krebszellen nahezu unverwundbar ist und die von ihr bewachten Membranen auch dann schützt, wenn das Signal zum Selbstmord ertönt.

Aus dieser kurzen und zugegebenermaßen extrem vereinfachenden Darstellung wird klar, dass die Suche nach einem universellen Krebstherapeutikum eine komplexe Aufgabe ist, die noch Jahre, vielleicht Jahrzehnte benötigen wird. Immerhin besteht aber wenigstens eine realistische Chance, die Ursachen

der gestörten Koppelung zwischen Gendefekt und programmiertem Zelltod zu erkennen und den abgeschalteten Regelkreis des Todes wieder in Gang zu bringen.

Sollte dies jemals gelingen, so würde sich ein Tumor unter vermutlich heftigen Begleiterscheinungen wie Schüttelfrost und Fieber selbst auflösen und der Patient wäre geheilt. Diese Vision ist fast zu schön, um wahr zu sein, doch die ganz ähnlich gelagerte Problematik der Infektionskrankheiten gibt uns Mut, daran zu arbeiten. Noch vor 100 Jahren, als die Einführung der Antibiotikatherapie weit entfernt war, starben Menschen an Scharlach, heute ist diese Krankheit, wenn sie rechtzeitig erkannt wird, eine Banalinfektion. ■

gh

Seminare

Ab Herbst 2003 startet am IZB Martinsried eine Seminarreihe über moderne analytische Techniken für die Krebsdiagnostik. Vermittelt werden dort theoretische und praktische Kenntnisse über Expressions- und Protein-Biochips, Aufbereitung von Patientenproben, Bioinformatik u.v.m. Seminargebühren 120 Euro pro Tag. Weitere Auskünfte und Anmeldung unter 08144-9110 (Institut für Molekulare Onkologie) oder info@imohoffmann.org.

Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie IZB
Martinsried · Freising



Hier starten Biotech-Gründer durch !

- ◆ Günstige Mieten
- ◆ Hochwertige Technische Gebäudeinfrastruktur
- ◆ Teilmöblierte und flexible Räume
- ◆ Eigenes Facility Management
- ◆ Enge Kontakte zur VC Szene
- ◆ Kreatives Umfeld (LMU, TU, MPI, Klinikum Großhadern, GSF, ect.)



Jede Mieteinheit besteht aus Labor- und Büroräumen (kompl. möbliert, S1-Standard, Digestorien, VE-Wasser, Prozesskälte, Notstrom, Neutralisationsanlage). Am Standort Weihenstephan bieten wir ein Versuchsgewächshaus sowie Anschluss ans Leibniz-Rechenzentrum mit hochwertigem Glasfasernetz. Beide Standorte bieten außerdem voll ausgestattete Konferenzräume (Beamer, Overheadprojektor, Diaprojektor, Fernseher, Videorekorder) sowie Technik- & Lagerräume (Gasflaschenraum, Lösungsmittelraum). Zu mieten sind attraktive, möblierte Räume in flexiblen Einheiten ab 100m².

Fördergesellschaft IZB mbH, Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried
Tel.: +49 (0)89 / 700 65 - 670, Fax - 677, <http://www.izb-online.de>