

WIE MAN KREBS BEKÄMPFEN KANN

Den Krebs im Visier: Forscher der Universität Zürich versuchen den Selbstmord von Krebszellen auszulösen, entartete Lymphozyten mit Masernviren zu bekämpfen oder mit gentechnisch veränderten Viren Krebszellen zu töten. Von Felix Würsten

Das Studienobjekt scheint wenig attraktiv. Doch wenn Michael Hengartner, Professor am Institut für Molekularbiologie der Universität Zürich, über seine Arbeit am unscheinbaren Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* berichtet, ist seine Begeisterung nicht zu übersehen. «*C. elegans* hat molekularbiologisch gesehen mehr Gemeinsamkeiten mit dem Menschen als vielen von uns wohl lieb ist», meint er schmunzelnd. Der kleine Fadenwurm ist zwar wesentlich einfacher aufgebaut als der menschliche Körper und besteht nur gerade aus rund tausend Zellen. Doch die Prozesse, die sich in ihnen abspielen, ähneln in vieler Hinsicht denjenigen in menschlichen Zellen. *C. elegans* gehört zu einer Handvoll Lebewesen, welche die Molekularbiologen

Strahlentherapie zunutze. «Das Problem ist, dass der programmierte Zelltod dabei nicht nur bei Krebszellen ausgelöst wird, sondern auch bei gewissen gesunden Zellen», erklärt Hengartner. «Daher rühren die Nebenwirkungen der heutigen Therapieansätze. Was wir also suchen, ist ein Werkzeug, das spezifisch nur fehlerhafte Zellen zur Apoptose stimuliert.» Der Molekularbiologe hat klare Vorstellungen, wie man dieses Ziel erreichen könnte. «Wir müssen nach «trojanischen Pferden» in den Krebszellen suchen. Krebszellen haben viele DNA-Abnormalitäten, die sie angreifbar machen. Das müssen wir für unsere Zwecke ausnützen.» Für seine Untersuchungen zur Apoptose wurde Hengartner kürzlich mit dem Dr.-Josef-Steiner-Krebs-

«Krebszellen haben viele DNA-Abnormalitäten, die sie angreifbar machen. Das müssen wir ausnützen.» Michael Hengartner, Molekularbiologe

als Modellorganismen auserkoren haben, um fundamentale Aspekte des Lebens zu studieren. Hengartner selbst untersucht am Fadenwurm die Prinzipien des programmierten Zelltods. Wenn eine Zelle nicht mehr richtig funktioniert, zum Beispiel weil sie sich zu häufig teilt oder weil ihr Erbgut beschädigt ist, dann wird normalerweise ein Programm aktiviert, mit dem sich die Zelle selber tötet. Dieser Sicherheitsmechanismus, Apoptose genannt, funktioniert bei Krebszellen jedoch nicht mehr korrekt. Die Zellen wuchern ungebremst weiter und bilden bösartige Tumore. Hengartner möchte nun verstehen, wie der programmierte Selbstmord genau ausgelöst und reguliert wird, warum er bei Krebszellen versagt und wie er wieder aktiviert werden könnte. Die Apoptose ist auch bei Krebszellen nie ganz ausgeschaltet und kann daher wieder in Gang gesetzt werden. Genau das macht man sich bei der Chemo- oder der

forschungspreis ausgezeichnet. Der programmierte Zelltod, das wird im Gespräch schnell einmal klar, ist ein sehr komplexer Mechanismus, an dem mehrere Gene und biochemische Kettenreaktionen beteiligt sind. Verliert man in diesem Geflecht von Enzymreaktionen nicht schnell einmal den Überblick? «Wir sind Reduktionisten», räumt Hengartner ein, «sonst drohen wir stecken zu bleiben. Wir versuchen zuerst am Modell zu verstehen, wie die Mechanismen funktionieren, und hoffen dann, dass wir unsere Erkenntnisse auf einen komplizierten Organismus übertragen können.»

«PUTSCH» GEGEN DEN KREBS

Hengartner vergleicht die Krebsbekämpfung mit einem Putsch in einer Bananenrepublik. «Wenn man einen solchen Staat beherrschen will, muss man nicht das ganze Land besetzen, sondern nur die wichtigsten Schlüsselstellen.

Ähnlich ist es mit den Krebszellen. Wir müssen nicht alle biochemischen Prozesse kontrollieren, sondern «nur» verhindern, dass sich diese Zellen weiter teilen und mit anderen kommunizieren.» Bis der erfolgreiche Umsturz zum Normalfall wird, ist es allerdings noch ein weiter Weg. «Krebs ist nicht eine Krankheit, sondern es sind eigentlich Hunderte von Krankheiten», meint der Forscher. «Deshalb braucht es für jede Krebsart eine andere Strategie.» Das läuft auf eine individuelle Krebsbehandlung hinaus. «Jeder Patient ist ein Einzelfall», sagt Hengartner. «Und wir müssen verstehen, warum Menschen verschieden auf Substanzen reagieren.» Sein Traum wäre es, in seinem Forscherleben einmal ein neues Krebsmedikament zu entdecken. «Meine Tätigkeit hat zwar direkt nichts mit dem klinischen Alltag zu tun», meint Hengartner. «Doch ich finde den Kontakt mit Medizinern intellektuell sehr anregend. Ich sehe dann, dass meine Arbeit für die Praxis relevant ist, und das ist eine grosse Motivation für mich.»

VOM TIERMODELL INS LABOR

Einer, der die Erkenntnisse der Grundlagenforschung in der Klinik umzusetzen versucht, ist Reinhard Dummer, Professor an der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich. «Wissenschaft ist für mich auch Kommunikation», meint er. «Wenn ich ein Paper lese, frage ich mich immer: was bedeutet das für meine Patienten? Ich versuche dann, im Labor nachzustellen, was andere am Tiermodell herausgefunden haben und will so die Resultate der Grundlagenforschung übertragen.» Wie dieser Transfer im konkreten Fall aussieht, erklärt Dummer am Beispiel einer seltenen, schwer behandelbaren Tumorerkrankung. «Wir haben herausgefunden, dass diese Krankheit durch entartete Lymphozyten ausgelöst wird. Diese schalten lokal in der Haut das Immunsystem aus und beziehen Überlebensfaktoren aus den umgebenden Hautzellen. In der Folge bilden sich Rötungen und Knoten auf der Haut der Patienten.» Im Rahmen einer europäischen Stu-

Sea of Japan, Oki IV, 1987
Courtesy Sonnabend Gallery



die möchte Dummer nun einen neuen Therapieansatz prüfen. «Wir wollen die Lymphozyten mit gentechnisch veränderten Masernviren bekämpfen», erklärt er. «Wir nutzen dabei eine Achillesferse der Krankheit aus. Die Lymphozyten überleben nur, weil sie ihre Antworten auf Signale des Immunsystems ausschalten. Genau das macht sie verletzlich, denn sie können sich aus diesem Grund auch nicht gegen Viren wehren, die sie angreifen.» «Translationale Forschung» nennt man diese Art von wissenschaftlicher Tätigkeit. Für seine Erfolge auf diesem Gebiet erhielt Dummer im letzten Frühjahr als erster Dermatologe überhaupt den Deutschen Krebspreis für translationale Forschung.

Als Hautspezialist befindet sich Dummer in Bezug auf die Krebsbehandlung in einer günstigen Ausgangslage. «Hautkrebs kann man mit dem blossen Auge sehen. Deshalb stehen die Chancen gut, dass wir die Krankheit bereits in einem frühen Stadium erkennen und sofort mit der Behandlung beginnen können.» Die Anstrengungen, die in den letzten Jahren bei der Früherkennung unternommen wurden, haben Früchte getragen. Heute sterben in der

«Wir wollen die Lymphozyten mit gentechnisch veränderten Masernviren bekämpfen.» Reinhard Dummer, Dermatologe

Schweiz immer noch gleich viele Leute wie früher am Melanom, dem gefährlichsten Hautkrebs, obwohl die Zahl der Patienten in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat. «Hautkrebs ist zu einer regelrechten Volkskrankheit geworden», meint Dummer. «Personen, die heute geboren werden, haben ein Risiko von 1:70, im Laufe ihres Lebens an einem Melanom zu erkranken. Zwei Generationen früher betrug das Risiko noch 1:1500.» Die Situation bei der Behandlung von Patienten, bei denen die Krankheit weiter fortgeschritten ist, findet Dummer hingegen etwas frustrierend. «In den letzten Jahren sind wir mit unseren Therapieansätzen nicht gross weitergekommen. Wir müssen uns daher kritisch fragen: ist es ein Fehler, dass wir alle Patienten nach einem ähnlichen Muster behandeln? Brauchen wir nicht eher eine angepasste Therapie für jeden einzelnen Fall?» Für einen derartigen Ansatz

müsste man jedoch besser verstehen, warum eine Krankheit wie das Melanom so unterschiedlich verläuft. Dummer ist überzeugt, dass das bösartige Gewebe selber entscheidende Informationen enthält. Zusammen mit dem Functional Genomics Center Zürich möchte er nun die relevanten Faktoren herausdestillieren, die zur Hautkrebsbildung führen. «Unser Ziel ist es, die genetischen Informationen der Krebszellen mit klinischen Daten zu kombinieren. Vielleicht können wir so auch feststellen, bei welchen Patienten eine Behandlung sinnlos ist.» Diesen könnte dann eine belastende, aber wirkungslose Therapie erspart werden. «Das wäre auch eine Art Fortschritt», findet Dummer, «bei der Melanombehandlung sprechen 80 Prozent der Patienten nicht auf die Chemotherapie an.»

Dass genetische Analysen neue Einsichten in die Krebsentstehung ermöglichen, davon ist auch Josef Jiricny, Professor am Institut für Molekulare Krebsforschung der Universität Zürich, überzeugt. Seine Gruppe befasst sich mit den Mechanismen der DNA-Reparatur. Wenn das Erbgut bei der Zellteilung kopiert

wird, ist es unvermeidlich, dass Fehler entstehen. Normalerweise werden diese korrigiert. Doch wenn in der Zelle die notwendigen Enzyme fehlen, geschieht dies nicht. Die Zelle kann dann entarten und zur Tumorzelle werden. Diese Fehlfunktion spielt vor allem beim Dickdarmkrebs eine wichtige Rolle, weil sich die Zellen im Darm sehr schnell erneuern.

In einem speziellen Fall, einer Variante von Dickdarmkrebs mit dem Kürzel HNPCC, konnte die Genetik bereits einen eindrucksvollen Erfolg verbuchen. Die Krankheit ist auf eine vererbte Fehlfunktion des DNA-Reparatursystems zurückzuführen. Mit einer Genanalyse lässt sich genau voraussagen, ob jemand eine Neigung zu diesem Krebs vererbt hat oder nicht. Und da dieser Tumor im Frühstadium gut behandelt werden kann, ist auch eine erfolgreiche Prävention möglich. Im Moment werden in der Schweiz alle Familien ausfindig

gemacht, die von der Krankheit betroffen sind. Personen mit dem entsprechenden Gendefekt werden dann vorsorglich regelmässig untersucht. Von derart eleganten Lösungen kann man beim Sporadischen Dickdarmkrebs, der häufigsten Darmkrebsart, nur träumen. «Die Ursachen dieser Krankheit sind nicht geklärt», meint Jiricny. «Es gibt zwar Risikofaktoren wie Rauchen. Doch das genetische Make-up einer Person spielt eine ebenso wichtige Rolle. Was wir anstreben, ist eine umfassende Analyse, in welchen Punkten sich Darmkrebszellen von normalen Zellen unterscheiden.»

TOXIN GEGEN KREBSZELLEN

Jiricny hat aber auch eine Idee, wie man die fehlerhafte DNA-Replikation direkt zur Tumorbekämpfung einsetzen könnte. «Wir haben im Labor gentechnisch veränderte Viren in Darmzellen eingeschleust», erzählt er. «Wenn sich die Zellen normal teilen, dann entfaltet die eingebrachte DNA keine Wirkung. Wird das Erbgut hingegen fehlerhaft repliziert, wird ein Toxin aktiviert, das die Zelle abtötet.» Jiricny, der für diese Arbeit vor wenigen Monaten den Swiss Bridge Award entgegennehmen durfte, ist optimistisch, dass mit diesem Ansatz eine selektive Bekämpfung von Tumorzellen möglich wird. Für den Molekularbiologen ist klar, dass eine erfolgreiche Krebstherapie nur zusammen mit anderen Fachkräften entwickelt werden kann. Er hat deshalb das Cancer Network Zurich mitgegründet, mit dem die Krebsforschung in Zürich stärker vernetzt werden soll. So organisiert das Network etwa regelmässig Workshops, an denen die Wissenschaftler aus den verschiedenen Kliniken und Instituten Informationen und Erfahrungen austauschen können.

Jiricny wünscht sich aber auch, dass die Anstrengungen auch bei der Prävention verstärkt werden. «Beim Dickdarmkrebs wird bei der Vorsorge viel zu wenig unternommen», bedauert er. «Dabei wäre eine Prävention relativ einfach: Wer sich nach 55 alle sieben Jahre eine Darmspiegelung machen lässt, der wird fast sicher nicht an dieser Krebsart sterben.»

KONTAKT Prof. Reinhard Dummer, reinhard.dummer@usz.ch, Prof. Michael Hengartner, michael.hengartner@molbio.unizh.ch, Prof. Josef Jiricny, jiricny@imr.unizh.ch

Adriatic Sea, Gargano II, 1990

Courtesy Sonnabend Gallery

