

GEWEBECHIPS GEGEN KREBS

Hoffnung für Krebspatienten dank moderner Diagnoseverfahren und Therapien: Eine am Universitätsspital Zürich entwickelte Methode erleichtert es, Medikamente für spezifische Krebsarten gezielt einzusetzen. Von Klaus Wassermann

In der Schweiz leben rund 175 000 Menschen mit der Diagnose Krebs. Jährlich sterben rund 17 000 Menschen an dieser Krankheit. Somit ist Krebs die zweithäufigste Todesursache hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Medizin führt einen mühsamen Feldzug gegen diese tückische Krankheit. Der Kampf ist schwierig, weil sich Krebs in einer Fülle verschiedener Spielarten zeigt. Jeder Krebs ist anders, hat seinen individuellen Fingerabdruck, seine eigene Persönlichkeit.

Die Ursachen für Krebs sind vielfältig. So kann die Krankheit durch chemische Substanzen ausgelöst werden, die über längere Zeit auf das Gewebe einwirken. Andere Krebsformen werden durch Viren verursacht. Auch radioaktive Strahlung zählt zu den Auslösern. Was bei Krebs im Körper passiert, klingt zunächst einfach: Zellen vermehren sich unkontrolliert. Im fortgeschrittenen Stadium können Krebszellen in entfernte Körperregionen wandern und dort Tochtergeschwüre, sogenannte Metastasen, bilden. Verantwortlich für dieses wilde Zellwachstum sind Veränderungen im Erbgut der Körperzellen. Die biochemische Vielfalt dieser Veränderungen zu entschlüsseln, um für jede Krebsform eine individuelle Therapie zu entwickeln, ist eine der grossen Herausforderungen für die medizinische Forschung. Ärzte am Universitätsspital Zürich beteiligen sich an diesem Kampf der Wissenschaft gegen den Krebs an vorderster Front.

Einer von ihnen ist der Direktor des Instituts für klinische Pathologie, Holger Moch. Moch ist Spezialist für die Diagnostik von Krebserkrankungen. Neben seiner klinischen Tätigkeit forscht er an neuen Diagnoseverfahren für Krebs. Seiner Meinung nach sind manche Patienten mit den klassischen Krebstherapien wie chirurgischen Eingriffen, Chemotherapie oder Bestrahlung überthera-

piert. Doch scheint für diese Menschen heute Abhilfe in Sicht.

Seit kurzem hat die Krebsmedizin nämlich eine neue Art von Medikamenten zur Verfügung, die sehr spezifisch auf Tumorzellen wirken. Genspezifische Krebsmedikamente, so genannte Targeted Cancer Drugs, greifen gezielt Zellen mit einem bestimmten genetischen Profil an. Herzeptin zum Beispiel ist ein Antikörper, der eine chemische Bindung mit dem HER2-Protein eingeht. Das HER2-Protein findet man vor allem an der Oberfläche von Krebszellen in grossen Mengen. Auch der Wirkstoff Glivec gehört zu diesen neuartigen Medikamenten, er hemmt eine kleine Gruppe von Enzymen, die beinahe ausschliesslich in Tumorzellen aktiv sind. Aber auch in der Immuntherapie, bei der das körpereigene Immunsystem kranke Zellen besser erkennt und vernichtet, kommen laufend neue Medikamente zum Einsatz.

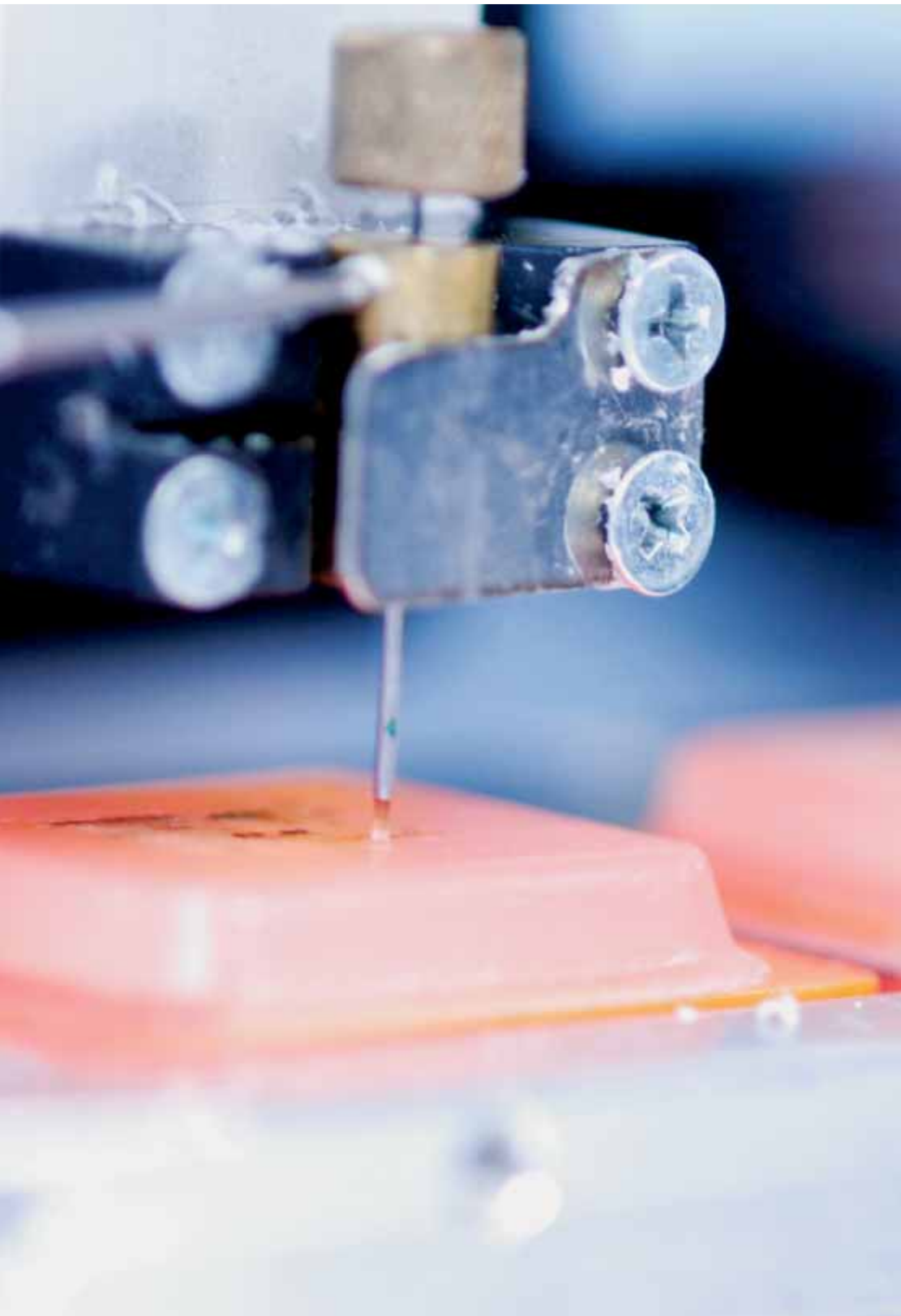
CHIP-PRODUKTION VON HAND

«Heute werden diese neuen Wirkstoffe nur sehr spezifisch bei bestimmten Krebsarten eingesetzt. Herzeptin bekommen beispielsweise nur Brustkrebspatientinnen. Es gibt jedoch Hinweise aus der Forschung, dass ein Medikament, das bei einer Krebsart wirkt, auch bei einer gänzlich anderen Krebsform wirken könnte», sagt Moch. Neueste Untersuchungen haben gezeigt, dass die Überexpression des HER2-Gens, wie sie in vielen Fällen von Brustkrebs auftritt, manchmal auch bei Lungen- oder Magenkrebs zu beobachten ist. Das heisst, dass Herzeptin auch bei diesen Krebsarten heilend wirken könnte. «Um das festzustellen, brauchen wir aber sehr genaue Diagnosemethoden, die wir auch im hektischen Klinikalltag einsetzen können.» Und genau hier setzt Mochs Forschungsarbeit an. «Um einen Krebstumor mit dem für ihn passenden Medikament behandeln zu kön-

nen, müssen wir zuerst wissen, welche zellulären biochemischen Eigenschaften er hat», sagt Moch. Er sucht daher nach Tumor-Markern, das sind Biomoleküle, die anzeigen, zu welcher Art von genetischen Veränderung es im erkrankten Gewebe gekommen ist. Die Suche nach diesen Markern war aber bisher zeitaufwändig und teuer. Deshalb haben Moch und seine Forscherkollegen eine völlig neue Methode entwickelt, die sie nun schon seit vier Jahren auch in der klinischen Arbeit anwenden. Im Zentrum dieses Verfahrens stehen Gewebenchips, die sogenannten Tissue Microarrays oder kurz TMA. Ein solcher Chip besteht aus einem ungefähr fünf mal zehn Zentimeter grossen Wachsblock, in den bis zu 1000 einzelne Gewebeprobeen eingelagert werden können. «Diese Proben testen wir mit immunohistochemischen Methoden oder mit genetischen Analysen auf diese spezifischen Tumor-Marker», sagt Moch.

Das Labor, in dem die Chips in Handarbeit hergestellt werden, liegt in einem der oberen Stockwerke des Instituts. Ursula Zürcher, eine von Mochs Doktorandinnen, ist gerade dabei, einen Chip anzufertigen. «Zuallererst werden die einzelnen Gewebeprobeen, die frisch aus dem Operationsaal kommen, in ein Paraffinwachs eingebettet», erklärt sie. «Dann entnehme ich mit einem kleinen, hohlen Bohrer zylinderförmige Proben aus jedem einzelnen der so präparierten Gewebelöcher. In einen zweiten, leeren Paraffinblock, in den ich vorher mit einem zweiten Bohrer Löcher mit dem passenden Durchmesser gemacht habe, setze ich die kleinen Gewebezylinder aus dem ersten Bohrer ein.» So entsteht nach und nach ein Gewebechip mit hunderten von Einzelproben, die auf engem Raum in einem geordneten rechtwinkligen Muster angeordnet sind. Mit einem Mikrotom, einem speziellen Schneidegerät, werden anschliessend fünf Mikrometer dünne Scheiben vom fertigen Gewebechip abgehobelt und auf eine kleine Glasplatte übertragen. Damit sind die Proben bereit für weitere molekulare oder immunohistochemische Untersuchungen. Mittlerweile werden in Mochs Labor jährlich die Proben von über 40 000 Patienten mit der TMA-Methode analysiert.

Die Gewebenchips haben viele Vorteile. So können die Wachschips in einer speziell dafür



Gezielte Krebstherapie: Die Gewebechip-Diagnose bestimmt die wirksamsten Medikamente.

eingerrichteten automatisierten Biobank im Keller des Instituts über lange Zeiträume gelagert werden und stehen somit auch für spätere Forschungsvorhaben zur Verfügung. Hier liegt auch eine der Hoffnungen der Krebsforschung an Mochs Institut. Da sich die Gewebechips so gut lagern lassen, könnte man nämlich auch in der Zukunft neue Wirkstoffe an den alten Proben testen. So wäre es relativ einfach festzustellen, ob beispielsweise ein für eine bestimmte Krebsart neu entwickeltes Medikament auch bei Patienten mit einer anderen Form von Krebs Heilung bringen könnte.

MEHR PLÄTZE IM RETTUNGSBOOT

«Die aktuelle Situation vergleiche ich gerne mit der sinkenden Titanic», sagt Moch. «Wir haben derzeit nicht genügend Plätze in den Rettungsbooten. Die neuen Krebsmedikamente könnten aber durch breite Anwendung neuer Diagnoseverfahren wie der TMAs vielen Patienten neue Hoffnung bringen.» Tatsächlich fragen immer mehr Krebspatienten nach den neuen molekularen Therapien. Viele medizinische Labors sind aber nicht dafür ausgerüstet, die Tests zu machen, die man für deren effizienten Einsatz bräuchte. Eine breite Einführung der TMA-Diagnose könnte hier Abhilfe schaffen und so für viele Patienten einen Platz im Boot bedeuten. Natürlich kostet die Gewebechip-Diagnose auch Geld, und die Behandlung mit den neuen Krebsmedikamenten ist ebenfalls alles andere als billig. Man kann nur hoffen, dass in Zukunft eine Lösung für die Finanzierung dieser vielversprechenden Diagnose- und Therapieverfahren gefunden werden kann.

KONTAKT Prof. Holger Moch, Universitätsspital Zürich, Departement Pathologie, Institut für Klinische Pathologie, holger.moch@usz.ch

ZUSAMMENARBEIT Harvard Medical School, Boston; Ludwig Cancer Research Institute, New York; Prof. Wilhelm Krek, Institut für Zellbiologie, ETH Zürich

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds, Zürcher Krebsliga, Schweizerische Krebsliga, Ludwig Cancer Research Institute, Stiftungen