

KREBSZELLEN MIT BODYGUARDS

Deutsch zu lernen. Eine Interviewte drückt das so aus: «Das Romanisch ist die Sprache des Herzens, das Deutsche brauchen wir, um zu überleben und die anderen Sprachen sind für das Vergnügen.»

UNGELIEBTES RUMANTSCH GRISCHUN

Eine sprachpolitisch wichtige Beobachtung ist, dass das «überregionale romanische Wir-Bewusstsein» bei der rätoromanischen Basis – im Gegensatz zur «Elite» – nur schwach entwickelt ist. Die Romanen identifizieren sich in erster Linie mit dem eigenen Dorf und dem Dorfdialekt, dem Tal, dem eigenen Idiom und dem Kanton Graubünden und weniger mit der gesamtromanischen Sprachgruppe. Das spiegelt sich auch in der Akzeptanz der gemeinsamen Schriftsprache «aus der Retorte», dem Rumantsch Grischun, das bei einigen der Befragten auf massiven Widerstand stösst. Dies hängt auch damit zusammen, dass es nicht ohne eine gewisse Anstrengung und Gewöhnung verständlich ist. Interessanterweise geben 19 der 31 Befragten nicht Rätoromanisch, sondern Deutsch als bevorzugte Lesesprache an.

Das NFP-Projekt ist abgeschlossen, der rund 20-seitige Schlussbericht mit Zahlen und Fakten liegt vor, die wichtigsten Ergebnisse sind publiziert. Doch das Spannendste des Projektes wartet noch auf eine Veröffentlichung: Die Geschichten von Natalia, Alfred und weiteren der 31 befragten Rätoromaninnen und Rätoromanen. Sie sollen Ende dieses Jahres publiziert werden und ermöglichen einen aufschlussreichen Blick in das Innenleben einer Sprachgemeinschaft, die nach wie vor um Akzeptanz und Anerkennung kämpft und deren Mitglieder sich zuweilen fremd fühlen im eigenen Land.

KONTAKT Dr. Renata Coray, coray@rom.uzh.ch

ZUSAMMENARBEIT Barbara Strebler, b.strebler@gmx.ch

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds

PUBLIKATION Renata Coray: «Von der Mumma Romontscha zum Retortenbaby Rumantsch Grischun. Rätoromanische Sprachmythen», Chur 2008

Der Biologe Lubor Borsig erforscht, wie Krebszellen wandern und Ableger bilden. Seine Studien liefern auch die Erklärung dafür, weshalb das altbekannte Blutverdünnungsmittel Heparin Krebs am Metastasieren hemmt. Von Ruth Jahn

Ein Krebsgeschwür ist meist noch kein Todesurteil. Erst wenn sich einzelne entartete Zellen losreissen und sich anderswo im Körper festsetzen, wird Krebs zur todbringenden Krankheit: Metastasen fernab der ersten entarteten Zellen bilden sich fatalerweise meist in lebenswichtigen Organen – in der Leber, der Lunge, im Gehirn oder im Knochenmark. Neun von zehn Patienten mit soliden Tumoren, die ihrer Krankheit erliegen, sterben deshalb nicht am Primärtumor, sondern an einer Tochtergeschwulst. «Krebsforschung, die darauf abzielt, die Sterberate zu reduzieren, sollte deshalb den Mechanismus der Metastasierung ergründen», sagt Lubor Borsig vom physiologischen Institut der Universität Zürich.

Der Biologe hat sich seit über zehn Jahren der Erforschung der Metastasenbildung verschrieben. Sein Fach ist die Glykobiologie, die sich mit der Erforschung der Glykane beschäftigt – ein boomender Forschungsweig, der unter anderem neue Medikamentenklassen hervorgebracht hat, zu denen etwa auch die neuesten Anti-Grippe-Medikamente zählen. Glykane sind lange, verzweigte Zuckerverbindungen. Zu den Glykanen zählen bedeutende Biomoleküle: etwa der Kohlenhydratspeicherstoff von Tier und Mensch, das Glykogen oder die Cellulose in Pflanzen.

Zu einem Lieblingsgegenstand der biomedizinischen Forschung sind Glykane avanciert, weil sie – an Eiweisse gekoppelt – diesen gänzlich neue Eigenschaften geben können. Und weil solche so genannten Glykanmodifikationen der Eiweisse bei der Immunabwehr und auch bei allen möglichen entzündlichen Vorgängen wie etwa arteriosklerotischen Vorgängen, Autoimmunerkrankungen oder Krebs eine entscheidende Rolle spielen: Die Oberfläche von Bakterien oder

Viren besteht fast ausschliesslich aus solchen Verbindungen von Glykanen mit Eiweissen. Und auch aus der Oberfläche unserer Körperzellen ragt vor allem eine Sorte Moleküle: Glykane.

DAS IMMUNSYSTEM AUSTRICKSEN

Von der Zelloberfläche aus dirigieren die Glykane verschiedenste Vorgänge: Sie sorgen dafür, dass sich Zellen untereinander erkennen und miteinander kommunizieren können und sie regulieren die Wanderung von Zellen im Organismus. Die Glykolisierung von Zellen – also deren spezielle Zuckerbestückung – kann etwa bewirken, dass Immunzellen rekrutiert werden, um einen entzündlichen Prozess in Gang zu halten. «Krebszellen scheinen diesen Mechanismus für die Metastasierung via Blut auszunutzen. Dabei tricksen sie das Immunsystem regelrecht aus», erklärt Lubor Borsig. Krebszellen tragen veränderte Glykane auf ihrer Oberfläche. Und man weiss: Je mehr krebspezifische Glykane auf den Krebszellen sitzen, desto schlechter ist die Prognose für den Patienten. Mit Hilfe der Glykane rekrutieren Krebszellen Blutplättchen und weisse Blutkörperchen.

Bösartige Zellen, die sich von einem Primärtumor losmachen und in den Blutkreislauf gelangen, sind deshalb im Blutstrom bald von einem Mantel aus Blutplättchen und weissen Blutkörperchen umgeben. Hier kann sich die entartete Zelle verstecken: Der Schutzmantel aus Blutzellen bewahrt die Krebszelle vor dem Frass der Aufräumequipen des Immunsystems. «Krebszellen gelingt insbesondere eine totale Umpolung der weissen Blutkörperchen», unterstreicht Borsig, «diese haben eigentlich die Aufgabe, an Krebszellen anzudocken, um diese letztlich zu eliminieren – stattdessen werden sie zu deren Beschützern.»



Wie können sich Krebszellen im Körper ausbreiten? Der Biologe Lubor Borsig erforscht seit zehn Jahren die Metastasenbildung.

Krebszellen ohne solche Bodyguards können im Blutkreislauf kaum überleben und auch nicht zu Metastasen heranwachsen. Dies hat Lubor Borsigs fünfköpfiges Team in Versuchen mit Mäusen zeigen können. Hierzu haben die Forschenden unter anderem so genannte Knock-out-Tiere benutzt: Diesen Mäusen hatten die Wissenschaftler zuvor – durch eine gezielte Genmanipulation – die Gene deaktiviert, die die «Bauanleitung» für die Selectinrezeptoren auf den Blutzellen tragen. Von Geburt an fehlten diesen Tieren damit jene Strukturen auf den Blutplättchen und den weissen Blutkörperchen, um sich an den Krebszellen anzulagern und diese somit abzuschirmen. Und tatsächlich: Bei einer Krebserkrankung bekamen diese Tiere auch deutlich weniger Metastasen als normale Mäuse. «Wir konnten die Reduktion der Metastasenbildung somit zweifelsfrei auf die fehlende Interaktion zwischen Blutplättchen, weissen Blutkörperchen und Tumorzellen zurückführen», resümiert Borsig.

Was der 41-jährige Forscher, der ursprünglich in Bratislava Biochemie und Molekularbiologie studiert hatte, weiter zeigen konnte: Krebszellen haften mit ihren Glykanarmen nicht nur an Selectinrezeptoren von mobilen Blutzellen, sondern auch an Selectinrezeptoren an der Innenseite der Blutgefässwände. Und damit nicht genug: In dem Schutzmantel aus Blutzellen gelingt es Krebszellen auch, die eigentliche Hürde der Metastasierung zu überwinden: den Weg durch die Gefässwand ins Gewebe. «Gefässwände sind für die Krebszellen eigentlich unüberwindlich, weisse Blutkörperchen scheinen aber wiederum Türöffner für die Krebszelle zu spielen: Sie lotsen die Krebszelle aktiv hindurch», so der Physiologe.

WENN KREBSZELLEN SCHLAFEN

Bleibt ein letztes Hindernis aus Sicht des Tumors: das Wachsen in fremder Umgebung. Borsigs Team durchleuchtet deshalb derzeit auch die metastatische Nische genauer – die Mikroumgebung von metastasierenden Tumorzellen. «Ob ein Tumor Metastasen streut oder nicht, hängt wesentlich von seiner Fähigkeit ab, sich eine geeignete Umgebung zu schaffen», betont Borsig. Oftmals können in andere Gewebe oder Organe abgewanderte Krebszel-

len nämlich gar nicht weiterwachsen: Es handelt sich dann um so genannte «schlafende Krebszellen», die zum Wachsen erst eines speziellen Kicks bedürfen. Von solchen dormanten Zellen wimmelt es oft sogar im Körper von Gesunden: Das haben Studien mit Autopsien von Autounfallopfern älteren Semesters gezeigt.

Ein möglicher «Kick», der dormante Zellen aus ihrem Schlaf erwecken könnte, sind Entzündungen. «Wir untersuchen diese Prozesse in der metastatischen Nische derzeit anhand von Mäusen mit injizierten Tumorzellen. Hierbei involviert sind vor allem bestimmte Populationen von weissen Blutkörperchen und wenige andere Zelltypen. Und bei der Rekrutierung dieser Zellen spielen – neben Selectinen – auch verschiedene Signalstoffe mit.» Borsigs Team verfolgt zudem auch bereits konkrete Strategien, wie Metastasen quasi im Keim erstickt werden könnten: Unter anderem eine Idee, die er bereits als Postdoc beim Glykobiologen Ajit Varki an der Universität von Kalifornien in San Diego untersucht hat. Damals war Lubor Borsig einem positiven Nebeneffekt des Heparins auf die Schliche gekommen: Das Medikament bekommen Patienten etwa nach Primärtumoroperationen oder während Chemotherapien zur Verhütung von Blutgerinnseln verabreicht.

Heparin taugt aber, so zeigt die Erfahrung, nicht allein zur Thromboseprophylaxe. Er vermindert auch die Bildung von Metastasen. In retrospektiven Studien konnte aufgezeigt werden: Krebspatienten, die während der Chemotherapie oder der Operation zur Entfernung des Tumors Heparin erhielten, hatten bessere Überlebenschancen als solche, die einen anderen Gerinnungshemmer bekamen. Warum dies so ist, blieb lange ein Rätsel. Bis Lubor Borsig eine plausible Erklärung nachlieferte, die er in Versuchen mit Mäusen gewonnen hatte: Heparin ist ein spezielles Glykan, ähnlich im Aufbau wie etwa Cellulose. Und als solches blockiert es die Selectinrezeptoren auf der Oberfläche von Blutzellen. Somit vereitelt Heparin also auch, dass sich Krebszellen einen Mantel aus Blutzellen zulegen. Fabelhafte Folge: Tumoren können sich nicht mehr ungehindert in anderen Körperteilen ansiedeln.

Wieso also nicht einfach allen Krebspatienten Heparin verabreichen und so die Selectin-



Tests mit Mäusen zeigen: Das Blutverdünnungsmittel



Heparin hemmt die Bildung von Metastasen.

rezeptoren blockieren? «Im Mausmodell funktioniert die Hemmung der Metastasenbildung tatsächlich bei allen möglichen Krebsarten», stimmt Borsig zu. Beim Menschen müsse aber bei einer Heparintherapie auch die mögliche Blutungsgefahr bedacht werden, so erinnert der Physiologe.

DEM KREBS DEN SCHRECKEN NEHMEN

In subtherapeutischen Dosen wird Heparin derzeit bei Krebspatienten im vormetastatischen Stadium getestet: 2000 Krebspatienten mit verschiedenen Krebsarten in Holland sowie rund 1000 Brustkrebspatientinnen in Grossbritannien nehmen an den Studien teil. Erste Ergebnisse der Studie erwarten die Forscher im kommenden Jahr. Borsigs Team setzt zudem auch auf eine Modifizierung von Heparin: In Zusammenarbeit mit Forschenden der Universität Mailand haben die Physiologen unter anderem einen Heparinabkömmling produziert, der keine – hier unerwünschten – blutgerinnungshemmenden Eigenschaften mehr hat.

Eine Firma will dieses Molekül nun weiterentwickeln und zur Marktreife bringen. Und ein grosses Pharmaunternehmen möchte die Befunde der Zürcher Forscher für die Weiterentwicklung eines eigenen Heparinabkömmlings nutzen. Bei dieser Art von Krebstherapien werde aber auf jeden Fall die möglichst frühe Behandlung entscheidend sein, betont Biologe Borsig: «Die molekularen Mechanismen, in die wir hier eingreifen wollen, sind eine temporäre Sache. Ein Initiationsprozess, der sich in einem kurzen Zeitfenster abspielt.» Der Vorteil aber: Wenn es klappt, bliebe der Krebs unter Kontrolle und würde weitestgehend seinen Schrecken verlieren.

KONTAKT PD Dr. Lubor Borsig, lborsig@access.uzh.ch

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds, Krebsliga des Kantons Zürich, Zentrum für Integrative Humanphysiologie der Universität Zürich

ZUSAMMENARBEIT University of California, San Diego, USA; Ronzoni Institut, Universität Milano, Italien; Federal University of Rio de Janeiro, Brasilien; Bruce Rappaport Faculty of Medicine Technion, Haifa, Israel