

# einblick



Die Tabakindustriedokumente  
Kinasen als Ziele der Krebstherapie  
Systembiologie



**D**raußen ist Frühling. Für alle? Möglicherweise nicht für die deutsche Tabakindustrie, die in ihrem persönlichen Herbst angekommen sein könnte. Das hängt davon ab, ob die Staatsanwaltschaft eine Strafanzeige des Wirtschaftsrechtlers Michael Adams gegen die Zigarettenhersteller wegen „gemeingefährlicher Vergiftung“ zulässt. Eine Entscheidung steht noch aus. Basis der Anzeige sind interne Dokumente der Tabakindustrie, die zeigen, dass die Hersteller Zigaretten durch Zusatzstoffe bewusst noch gefährlicher gemacht haben als bisher bekannt. Die Stabsstelle Krebsprävention des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) hat diese Quellen zusammen mit anderen Experten ausgewertet.

Ein erfreulicheres Thema für Krebspatienten ist der Fortschritt in der Entwicklung von Hemmstoffen, die gegen bestimmte Signalenzyme, die Kinasen, gerichtet sind. Kinasen sitzen an zentralen Schaltstellen der Zellteilungsregulation, was sie zu interessanten Zielen für krebstherapeutische Ansätze macht. In der Entwicklungspipeline der Pharmaindustrie sind viele Kinasen-Hemmstoffe; mehrere Medikamente sind bereits zugelassen, wie z. B. Glivec in der Behandlung einer bestimmten Blutkrebsart. Wir stellen die Kinasen-Forschung im DKFZ vor.

Eins plus eins ist in der Biologie nicht immer zwei. Je mehr wir über biologische Systeme lernen, umso komplexer werden die weiterführenden Fragestellungen. Darauf reagiert ein noch junger Forschungszweig, die Systembiologie, wo experimentell forschende Wissenschaftler mit Theoretikern aus den unterschiedlichsten Disziplinen interdisziplinär zusammenarbeiten. Wir erklären in einblick, was hinter dem Begriff „Systembiologie“ eigentlich steckt und woran Systembiologen im DKFZ derzeit forschen.

Ebenso unbekanntes Gebiet wie dieses neue Forschungsfeld dürfte für viele Deutsche Europa mit seinen politischen Institutionen sein. Welchen konkreten Einfluss Entscheidungen der europäischen Institutionen auf deutsche Krebspatienten und die Krebsforschung hat, können Sie im Interview mit der Europaparlamentsabgeordneten Karin Jöns nachlesen. Ein Thema, das uns im DKFZ am

Herzen liegt, ist die Zukunft unserer Nachwuchswissenschaftler. Seit einigen Monaten gärt in Deutschland die Diskussion, ob das Hochschulrahmengesetz, der Bundesangestelltentarif (BAT) und Arbeitszeitregelungen im Öffentlichen Dienst noch zur Realität in Forschungsinstitutionen passen. Professor Otmar D. Wiestler, der wissenschaftliche Vorstand des DKFZ, diskutiert im einblick darüber mit Dr. Meinhard Hahn von der Wissenschaftlerinitiative „maintain brains.“ Es geht dabei um nicht weniger als die Zukunft des Forschungsstandortes Deutschland.

Sollten Forschungspolitiker nach Inspirationsquellen suchen, verweisen wir gerne an Professor Matthias Löhr, der seinen Forschungselan bei einem guten Essen mit seinen Mitarbeitern der Klinischen Kooperationseinheit Molekulare Gastroenterologie auflädt. Wir porträtieren sein Forschungsteam, das im DKFZ nach molekularen Markern für die Diagnostik und in klinischen Studien nach gentherapeutischen Behandlungsansätzen bei Bauchspeicheldrüsenkrebs sucht.

Die einblick-Redaktion wünscht Ihnen noch angenehme Frühlingstage.

Uw  
*Jürgen Lohr*

### Von Gastroenterologen & Gourmets

Neue Klinische Kooperationseinheit untersucht Tumoren der Verdauungsorgane

4

### Das Theorem der Experimentalisten

DKFZ setzt auf neuen Forschungszweig „Systembiologie“

8

### Zentralschalter der Zellen

Kinasen als potenzielle Ziele für Krebstherapien

11

### Unlucky Strike

Die deutsche Tabakindustrie auf der Anklagebank

15

### Verräterische Leuchtspur

Forscher beobachten farbmarkiertes HI-Virus bei der Zellinfektion

18

### Forscher mit Verfallsdatum?

Forscher diskutieren 12-Jahres-Befristung

20

### Superaspirine im Sinkflug

Vermarktungsstopp von Schmerzmitteln trifft auch Krebsforscher

24

### Europa gegen den Krebs

Interview mit Karin Jöns, Abgeordnete des Europaparlaments

27

### Das Überdiagnose-Paradoxon

Früherkennung entdeckt auch Tumoren, die unauffällig bleiben würden

30

### Nebenjob im Zellkern

„Ich wurde nicht bezwungen“  
Überleben Glückssache  
Personen

Glosse: Tumor-TV

ab Seite 35

# Von Gastroenterologen und Gourmets

Bauchspeicheldrüsenkrebs – ein Tumor mit äußerst ungünstiger Behandlungsprognose – ist ein zentrales Forschungsthema der Klinischen Kooperationseinheit Molekulare Gastroenterologie des Deutschen Krebsforschungszentrums. Die Forscher untersuchen die molekularen Mechanismen der Krebsentstehung, suchen nach molekularen Markern für eine frühere Diagnostik und entwickeln gentherapeutische Behandlungsstrategien.



*Professor Matthias Löhrl (rechtes Bild, Mitte) und sein Team lassen sich durch gemeinsames Kochen für ihre Forschung inspirieren*



**I**n der Klinischen Kooperationsarbeit heißt es nicht nur: Hier forscht der Chef, sondern auch: Hier kocht der Chef. Professor Matthias Löhrl und sein Laborleiter Dr. Ralf Jesenofsky interessieren sich nämlich auf allen Ebenen für die menschlichen Verdauungsorgane: als Wissenschaftler, speziell, wenn es um Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) geht; als Köche, wenn es gilt, die eigene Verdauung auf angenehme Art zu beschäftigen. Von dieser Leidenschaft profitieren auch die Mitarbeiter, wenn die Chefs mal wieder zu einem guten Essen – italienisch oder asiatisch – einladen, denn, so Löhrl, „der Magen forscht schließlich mit.“

Die kleine, aber – wie der Leiter sagt – feine Gruppe besteht aus drei Wissenschaftlern – zwei Biologen und einem Chemiker, der auf Proteinforschung spezialisiert ist –, zwei Doktoranden und zwei labortechnischen Assistenten.

Löhrl selbst agiert an zwei Fronten: Im Mannheimer Klinikum der Universität Heidelberg ist er Stellvertretender Direktor an der II. Medizinischen Klinik, wo er die Endoskopieabteilung und die Pankreassprechstunde leitet. Das zweite Standbein im DKFZ

ist die Laborforschung, die der Molekularbiologe Jesenofsky führt. Seine molekularen Grundkenntnisse in der Pankreasforschung hat Löhrl in La Jolla, San Diego, erworben, woher auch sein Berufsbild des „Physician Scientist“ nach amerikanischem Vorbild rührt. Er versteht sich als Grundlagenforscher, will aber auch als Arzt und Experte für die Patienten tätig sein. Die Kooperationseinheit soll Ergebnisse der Grundlagenforschung so schnell wie möglich zu den Patienten bringen. „Die Patienten gehen immer vor“, lautet sein Credo.

Das Pankreaskarzinom – ein Krebs, der in der Regel bei älteren Menschen auftritt – fällt meist erst auf, wenn es bereits Symptome wie Rückenschmerzen, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit hervorruft. Bedingt durch die anatomische Lage der Drüse im hinteren Bauchraum hat der Tumor viel Platz, um zu wachsen. Zudem findet er durch die direkt an beziehungsweise in der Drüse gelegenen Arterien, die zur Milz und den Dünndarmgefäßen führen, schnell Gefäßanschluss und kann sich im Körper ausbreiten. Zweitens ist es seine Biologie, die den Bauchspeicheldrüsenkrebs so gefährlich macht. Er wächst gerne in die Lymphgefäße und

entlang der Nervenbahnen, was ihn für den Operateur zur Herausforderung macht. Nur jeder fünfte Tumor ist zum Zeitpunkt der Diagnose überhaupt noch operabel, bei neun von zehn Patienten kann er nicht mehr vollständig entfernt werden. Dazu kommt, dass der Tumor ausgesprochen resistent gegen Chemo- und Strahlentherapie ist. Nicht nur die Tumorzellen selbst entwickeln Ausweichmechanismen gegen krebszellerstörende Substanzen, sondern auch spezielle Bindegewebsproteine – so genannte Matrixproteine – inaktivieren offensichtlich die Medikamente.

Von großer klinischer Bedeutung ist die Suche nach neuen molekularen Markern, mit denen Pankreaskrebs frühzeitiger und sicherer diagnostiziert werden könnte. Dabei analysieren die Wissenschaftler unter anderem die Genexpression der Tumorzellen, um zu sehen, welche Gen- oder Proteinmuster bei Pankreastumoren auftreten. Dabei arbeitet Löhrs Team mit Dr. Jörg Hoheisel, dem Leiter der Abteilung Funktionelle Genomanalyse im DKFZ, zusammen, der „Pankreaskarzinom-Chips“ entwickelt hat und die er jetzt in einer klinischen Studie testet. Hierfür brauchen die Forscher Tumorgewebe. Wie kommt man aber an Tu-

morzellen, wenn der Patient noch gar nicht operiert ist? Eine Möglichkeit ist der Saft des Pankreas, den die Ärzte bei der endoskopischen Untersuchung mit einem Katheter gewinnen und auf Veränderungen des Erbguts untersuchen. Die Forscher entdeckten, dass beim Pankreaskrebs vor allem das K-ras-Onkogen und das p-53-Tumorsuppressor-Gen verändert sind. Erstes treibt die Tumorzellen zum Wachstum an, letzteres verhindert den programmierten Selbstmord („Apoptose“) der Krebszellen. Die Folge: Der Tumor kann wachsen.

#### Wie aus einer gesunden Zelle eine Krebszelle wird

Löhrs Truppe gelang es, die Schritte von der noch gesunden Zelle bis zur Krebszelle im Labor nachzuvollziehen. Das Team um Jesenofsky etablierte zwei Zelllinien, die sehr früh in der Krebsentstehung auftreten: eine normale Zelle, die durch ein eingebautes virales Antigen unsterblich gemacht wurde, und eine mit dem K-ras-Gen ausgestattete Zelle. Die DKFZ-Forscher untersuchten diese Zelllinien nun auf unterschiedliche Gene bzw. Proteine, die sie ein- oder ausgeschaltet haben.

Das Ergebnis: In den malignen Zellen ist die Produktion des K-ras-Proteins hochreguliert, in den anderen nicht. Ob sich dies als Marker auf molekularer Ebene einsetzen lässt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

#### Sind Viren an der Krebsentstehung beteiligt?

Eine Entzündung des Pankreas erhöht das Risiko, an Pankreaskrebs zu erkranken. Die Wissenschaftler der Kooperationseinheit interessiert, welche weiteren Faktoren die Tumorentstehung begünstigen, wie z. B. Bakterien oder Viren. Löhr vergleicht die Situation mit dem „Tanz auf dem Vulkan“: „Wir wissen, dass K-ras-Mutationen auch bei der chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung vorkommen. Was wir aber noch nicht wissen ist, warum einige Träger dieser Mutationen einen bösartigen Tumor entwickeln, andere nicht.“ Es gibt Hinweise, dass beim Pankreaskrebs bestimmte Viren eine Rolle spielen könnten.

Noch besser als Marker im DrüSENSAFT wären solche, mit denen man Krebs direkt im Blut aufspüren könnte. Der bislang etablierte Marker CA 19-9, ein auf der Oberfläche von Tumorzellen



len gebildeter Zuckerstoff, ist nicht spezifisch genug, da er auch bei Entzündungen erhöht sein kann.

Der Zufall brachte das Forscherteam auf eine neue Fährte. Der ehemalige Doktorand Jörg Ringel hat bei der Analyse des Bluts eines Pankreaskarzinompatienten ein bestimmtes Mukoprotein – das MUC 4 – auf den Lymphozyten im peripheren Blut gefunden. Dieses Ergebnis überprüfte Löhr in einer Pilotstudie an über 100 Patienten mit unterschiedlichen gutartigen und bösartigen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse sowie anderen Tumoren. Tatsächlich trat dieses Protein bei zwei Drittel der Patienten mit Pankreaskarzinom deutlich gehäuft auf – allerdings auch bei einigen, deren Organ entzündet war. Nun will Löhr mit einem Team an der Klinik in Mannheim die Mucin-4-RNS in Blutlymphozyten als potenziellen Marker im Vergleich mit anderen molekularen Markern untersuchen.

Bei der Suche nach weiteren Markern auf Proteinebene analysieren die Wissenschaftler zusammen mit dem Institut für Klinische Chemie in Mannheim und der Zentralen Proteinanalyse im DKFZ das Serumprotein – die Gesamtheit aller Proteine im Blutserum.

### Die geheimnisvollen Sternzellen

Die therapeutische Crux bei Pankreastumoren besteht darin, dass sie von Anfang an resistent gegen eine Chemotherapie sind. Eine Hypothese dazu verfolgt Ralf Jesenowsky im Heidelberger Labor: „Es spricht viel dafür, dass die Bindung von Tumorzellen an extrazelluläre Matrixproteine zu einer Resistenzhöhung gegenüber Chemotherapeutika führt.“ Hier spielen offensichtlich Sternzellen eine Rolle, die bei Bauchspeicheldrüsenkrebs anders als in anderen soliden Tumoren in einem hohen Prozentsatz aktiv und wichtig für Entzündungsprozesse im Pankreas sind. Darüber hinaus bilden sie extrazelluläre Matrixproteine, an die sich die Tumorzellen heften, die dadurch für Chemotherapeutika nicht mehr angreifbar werden. Diese extrazelluläre Matrix ist gerade beim Pankreaskrebs reichlich vorhanden. Die Resistenzbildung wollen die Krebsforscher

im Heidelberger Labor nun näher untersuchen.

Um die Chemoresistenz zu umgehen, hat die Mannheimer Arbeitsgruppe um Matthias Löhr zusammen mit anderen Forschergruppen ein gentherapeutisches Verfahren entwickelt, das sich bereits klinisch bewährt hat. Die Idee: Man nimmt ein für den Pankreaskrebs wirksames Zytostatikum (Ifosamid) und aktiviert es direkt vor Ort im Tumor. Ifosamid ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug), die durch Enzyme aus der Cytochrom P-450-Gruppe aktiviert wird. Zellen werden mit dem Gen für dieses Enzym transfiguriert und anschließend verkapselt. Dadurch werden sie vom Immunsystem nicht als fremd erkannt und vernichtet, zum anderen erhöht sich die Wirkung des Ifosamids durch die in der Kapsel befindlichen Kügelchen durch langsamere Freisetzung um das Zwei- bis Dreifache. Die Verkapselungstechnologie haben die DKFZ-Forscher vom Institut für Polymerforschung an der Universität Rostock übernommen. Die Kapseln werden über einen Katheter in die Arterien gespritzt, die direkt in den Bauchspeicheldrüsentumor führen. Für die Patienten hat die Methode zwei Vorteile: Erstens lässt sich der Wirkstoff gezielter zum Tumor bringen und zweitens verringern sich dadurch die Nebenwirkungen im gesunden Gewebe. In weiteren klinischen Studien, in denen Enzyme eingesetzt werden, wollen Löhr und seine Mitarbeiter diesen Ansatz noch verbessern. In jüngeren Untersuchungen haben die Forscher dieses Therapieprinzip auch bei Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchhöhle infolge einer Krebserkrankung (maligner Aszites) erfolgreich eingesetzt. Nach bestandener Bewährungsprobe im Tiermodell soll dieser Ansatz bald in klinischen Studien überprüft werden. Neben diesen Forschungsprojekten bleibt aber immer noch Zeit für die nächste Kochaktion. Und der Gastrophilosoph in Löhr fügt hinzu: „Ein gutes Essen ist eine Quelle der Inspiration. Das gilt auch für Forscher.“

*Ingeborg Bördlein*



# Das Theorem der Experimentalisten

Heidelberg wird zum Vorreiter der Systembiologie in Deutschland. Der neue Forschungszweig soll komplexe Zusammenhänge in Zellen und Organismen aufklären, die mit Experimenten allein nicht lösbar sind. Die Systembiologie erzeugt im Labor quantitative Daten, die am Computer mathematische Modelle entstehen lassen. Keimzelle der Heidelberger Systembiologie ist das Deutsche Krebsforschungszentrum.



Lehrbücher vermitteln oft den Eindruck, als seien viele zentrale Fragen der Biologie längst gelöst. Schemazeichnungen veranschaulichen darin zum Beispiel, wie Gene reguliert, Proteine gebildet und Signale übertragen werden. Doch das ist meist nur die halbe Wahrheit. Denn das Fundament, auf dem diese Erkenntnisse aufbauen, bilden in der Regel qualitative Daten. Forscher haben dann zum Beispiel herausgefunden, dass zwei Proteine miteinander reagieren und ein Signal auslösen.

Was sich tatsächlich in den Zellen abspielt, ist jedoch weitaus komplizierter: Viele Stoffwechselwege und Signalübertragungen sind Teile von Netzwerken, die von einer Vielzahl von Parametern kontrolliert und reguliert werden. Die Systembiologie versucht, diese komplexen Vorgänge mithilfe von mathematischen Modellen aufzuklären.

„Dazu benötigen wir aber eine ganz andere Qualität der Daten“, erklärt

*Vom Chaos zur Ordnung:  
In einer Simulation ordnen sich Moleküle zu einer Biomembran*

$$\min_p f(p) = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N^2-1} \left( \frac{y^D(t_i, x_j) - y^M(t_i, x_j; y_0, p)}{\sigma_{i,j}} \right)^2, \sigma_{i,j} = 1$$

Professor Roland Eils, Leiter der Abteilung Theoretische Bioinformatik am Zentrum. Quantitative Daten, präzisiert er, bilden die Grundlage für die mathematische Modellierung: wieviel von Stoff A hat mit Stoff B reagiert, und in welchem zeitlichen oder räumlichen Zusammenhang.

### Quantitative Messungen und ein genomweiter Ansatz

Einen solchen ganzheitlichen Ansatz haben schon Generationen von Biologen verfolgt, die ebenfalls quantitativ gearbeitet haben, erklärt Eils. Allerdings gebe es einen großen Unterschied. Quantitative Untersuchungen beschränkten sich in der Vergangenheit meist auf einige wenige Proteine. Um komplexe Netzwerke zu verstehen, erfordere es eines genomweiten Ansatzes.

Für die Biologen bedeutet das ein erhebliches Umdenken bei der Planung ihrer Experimente. „Es steckt ein ungeheurer Aufwand dahinter, exakte quantitative Daten für die Modellierung zu erzeugen“, stellt Ursula Klingmüller fest. Die Leiterin der Nachwuchsgruppe „Systembiologie der Signaltransduktion“ im DKFZ arbeitet mit ihrem acht Mitglieder starken Team experimentell im Labor. Die mathematische Modellierung auf der Basis ihrer Auswertungen gestaltet sie gemeinsam mit ihrem Kooperationspartner, dem Freiburger Physiker Jens Timmer.

Klingmüller hat bereits systembiologisch gearbeitet, als es diesen Begriff noch gar nicht gab. Sie untersucht, wie Erythropoetin, ein Hormon aus roten Blutkörperchen, die Vermehrung, die Differenzierung und das Überleben von Zellen beeinflusst. Dazu erforscht sie die molekularen Mechanismen der Signalübertragung in den Zellen im so genannten JAK-STAT-Weg.

Klingmüller geht es nicht darum, die ganze Zelle mit einem Modell abzubilden. „Wir wollen lernen, und dazu

benötigen wir die Modellierung am Computer.“ Steht das Modell erst einmal, dann kann die Wissenschaftlerin am Computer wichtige Parameter variieren, um die Eigenschaften des Systems auszuloten. „Dadurch erhalten wir auch wichtige Informationen für die Krebsbekämpfung.“

### Erfolg bei der Untersuchung der Apoptose

Mathematische Modelle, so Eils, werden dann in der Biologie benötigt, wenn nicht nur einzelne Vorgänge, sondern komplexe Zusammenhänge wie etwa die Vernetzung von Stoffwechselwegen oder von Signalübertragungen untersucht werden. „Die kombinatorische Vielfalt dabei ist so groß, dass sie mit einfachen Zellexperimenten und gesundem Menschenverstand nicht mehr zu bewältigen ist“, stellt Eils fest. In einem Pilotprojekt hat er zusammen mit der Arbeitsgruppe von Professor Peter Kramer den Signalübertragungsweg beim programmierten Zelltod (Apoptose) untersucht. Die Apoptose begrenzt das Leben der Zellen, sorgt so für eine konstante Anzahl von Zellen und ist für die Krebsforscher von großem Interesse.

Der kleine, spezielle Ausschnitt der Signalübertragung, den Eils mit seinen Mitarbeitern untersucht hat, besteht aus rund 100 chemischen Reaktionen mit etwa der gleichen Anzahl von Parametern und Molekülen. Zum Vergleich: Alle bislang untersuchten Übertragungswege bestanden aus fünf bis zehn Reaktionsgleichungen. „Die Dimensionalität des Systems wächst exponentiell mit der Anzahl der Parameter“, erläutert Eils, „weshalb es unmöglich ist, alle Modellparameter auf experimentellem Weg zu bestimmen.“ Der Bioinformatiker musste deshalb sein Modell vereinfachen, ohne dass es dabei ungenauer wurde. Das gelang ihm, indem er mit Hilfe von mathematischen Modellen diejenigen Parameter bestimmte, die bei der Regu-

lierung der Signalübertragung für die Apoptose eine wichtige Rolle spielen. „Unser mathematisches Modell hat Modellhypothesen generiert, die dann experimentell überprüft wurden.“ Entscheidender Erkenntnisgewinn: Aus dem mathematischen Modell ergab sich die Hypothese, dass es einen Schwellenwertmechanismus gibt, der für die Ausbildung und Regulation der Apoptose verantwortlich ist. „Sicherlich hätte man das auch rein experimentell herausfinden können“, sagt Eils, „aber niemals so schnell.“

### Erstes Systembiologie-Zentrum in Heidelberg

Eils sieht Parallelen zur Chemie Anfang der Achtzigerjahre. Damals begann die Modellierung chemischer Reaktionssysteme, der viele Chemiker skeptisch gegenüberstanden. „Heute wird kein Verbrennungsmotor mehr gebaut, der nicht zuvor mittels mathematischer Modellierung optimiert wurde“, erklärt Eils. Mathematische Differentialgleichungssysteme werden in der Biologie einmal so selbstverständlich sein wie in der Chemie, ist er sicher. „Jeder Experimentalist wird sich in zehn Jahren mit der biomedizinischen Modellbildung beschäftigen müssen, um in der Wissenschaft noch vorne mitspielen zu können“, prophezeit Eils.

Die Systembiologie wird deshalb am Forschungsstandort Heidelberg künftig eine wichtige Rolle spielen. Mit Fördermitteln der Landesregierung entsteht zurzeit „Bioquant“, das erste Zentrum für Systembiologie in Deutschland. Zum Forschungskern von Bioquant wird das Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS), an dem das Deutsche Krebsforschungszentrum, die Universität Heidelberg, das European Molecular Biology Laboratory (EMBL), das European Media Laboratory (EML) und das Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung beteiligt sind. Zusätzliche

Fördermittel in Millionenhöhe stellen die baden-württembergische Landesregierung und die Klaus-Tschira-Stiftung bereit.

In BIOMS werden drei Nachwuchsgruppen in der Systembiologie arbeiten. Eine davon wird von Dr. Matthias Weiß geleitet, der seit Dezember im Deutschen Krebsforschungszentrum arbeitet. Der Physiker hat über Quantenchaos promoviert und kam erst als Postdoktorand zur Systembiologie. Er interessiert sich für die Physik von Biomembranen und erforscht zum Beispiel, wie im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat Proteine für den Export in so genannte Vesikel verpackt und wieder freigesetzt werden. Über mathematische Modellierung und begleitende Experimente möchte er diese Prozesse räumlich und zeitlich aufgelöst untersuchen. „Wenn wir den Proteintransport aus der Zelle heraus verstehen, werden wir z. B. auch den erhöhten Stoffwechsel maligner Zellen und die Mechanismen einiger Krankheitsbilder wie Mukoviszidose oder Diabetes besser verstehen“, sagt Weiß. Für seine Modellierung untersucht er auch die Diffusion von Vesikeln und Proteinen im Zytosol. „Die Diffusionseigenschaften der Proteine und die Viskosität des Zytosols hängen vermutlich davon ab, ob die Zelle krank oder gesund ist.“

Seit April wird Weiß von zwei Doktoranden unterstützt, einem Biologen und einem Physiker.

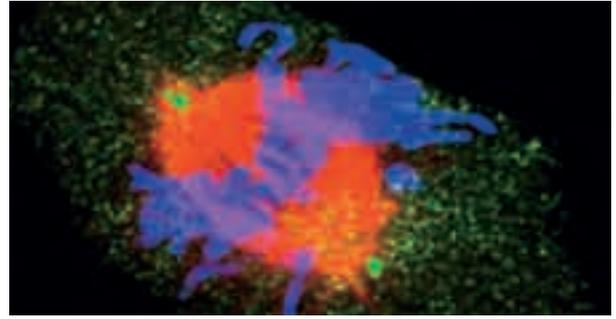
„Das ist die Forschung der Zukunft“, urteilt Eils. „Wir brauchen viele Tandems aus Experimentalisten und Theoretikern, die am selben Projekt arbeiten.“

*Michael Lang*

$$(\nabla^2 f(p_k) + \lambda I) s_k = -\nabla f(p_k)$$

$$(J_k^T J_k + \lambda I) s_k = -J_k (y_k^D - y_k^M)$$

# Zentralschalter der Zellen



Überaktive Kinasen, die die zelluläre Signalübertragung aus dem Lot bringen, sind viel versprechende Ziele für neue Krebsmedikamente. Bereits seit Jahren erfolgreich im Einsatz gegen eine Blutkrebsart ist Glivec, ein sogenannter Kinasen-Inhibitor. Weitere Wirkstoffkandidaten, die Signalenzyme gezielt hemmen, stecken in den Produktpipelines der Pharmaindustrie.

**W**er durch die Tür eines dunklen Zimmers tritt, wird zuerst das Licht einschalten, um seinen Weg zu finden. Ähnliches ereignet sich auch in der Zelle, jenem „kleinsten Raum, indem sich vieltausendfache Reaktionen in voller Harmonie abspielen“, wie der Nobelpreisträger Karl von Frisch einst die elementarste Einheit des Lebens beschrieb. Welche der vieltausend möglichen Reaktionen im Einzelnen erfolgt, bestimmen im Wesentlichen Signale, die von außen auf die Zelle einwirken; Wachstumsfaktoren beispielsweise senden über Rezeptoren, die auf der Zelloberfläche sitzen, Signale ins Zellinnere. Die weitere Informationsübertragung übernehmen dort komplexe molekulare Schaltsysteme, zu denen die Proteinkinasen zählen, Enzyme, die – einmal angeknüpft – den schnellstmöglichen Pfad zum Zellkern, der Schaltzentrale, eröffnen. Die Wissenschaftler nennen das Signaltransduktion.

„In einer Zelle gibt es Hunderte von Proteinkinasen“, erklärt die Biologin Dr. Ingrid Hoffmann. Im Deutschen Krebsforschungszentrum untersucht sie mit ihrer Arbeitsgruppe, welche Rolle die Signalenzyme im vielleicht



wichtigsten Geschehen im Leben einer Zelle spielen: der Mitose, der Vermehrung von Zellen durch Teilung. Im menschlichen Körper entstehen durch Mitose pro Sekunde rund 50 Millionen Zellen. Jede einzelne Zelle folgt dabei einer perfekten Choreographie – dem Zellzyklus –, deren Ablauf streng geregelt ist und ebenso streng kontrolliert wird. „Eine phantastische Regulationsleistung der Natur“, schwärmt Ingrid Hoffmann. Proteinkinasen sind daran maßgeblich beteiligt. Sie entscheiden an festgelegten Kontrollpunkten darüber, ob eine Zelle auf ihrem Teilungsweg voranschreiten darf oder ob Fehler aufgetreten sind, die es verbieten, dass sie sich vermehrt. Dann stoppen Proteinkinasen den Zellzyklus. „Was die Kontrolle der Teilung betrifft“, sagt Ingrid Hoffmann, „ist Krebs ein seltenes Ereignis.“ Verhängnisvoll ist nur, dass eine einzige Zelle, in der die Kontrolleure versagen, genügen kann, um einen lebensbedrohlichen Tumor heranwachsen zu lassen.

Bei unbegrenzt wachsenden Krebszellen ist die ursprüngliche Regulation des Zellzyklus gestört. Ein Grund dafür ist, dass in den entarteten Zellen Gene mutiert sind, die für die korrekte Produktion von Proteinkinasen verantwortlich sind. Es entstehen fehlerhafte Proteinkinasen, die ihren Aufgaben nur noch ebenso fehlerhaft nachkommen können. Häufig sind auch zelluläre Gegenspieler der Kinasen mutiert.

Mit der Harmonie der Zellreaktionen ist es jedenfalls vorbei.

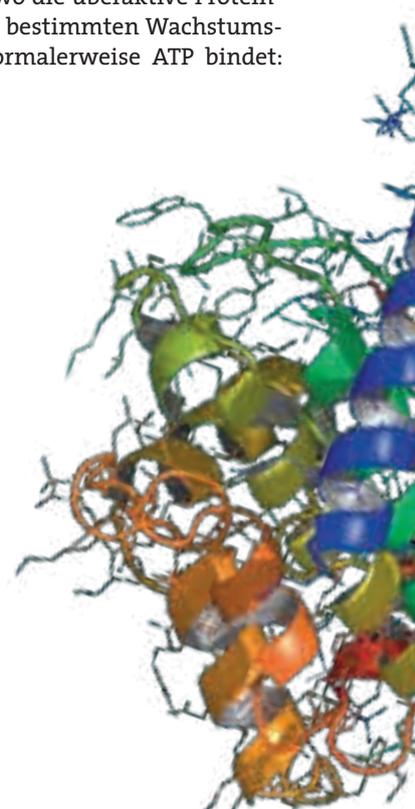
Normalerweise arbeiten alle Proteinkinasen nach folgendem Prinzip: Sie entnehmen dem Energieträger ATP (Adenosintriphosphat) eine Phosphatgruppe und reichen sie an ein Zielprotein weiter, das durch diese „Phosphorylierung“ aktiviert wird. Auf diese Weise können Proteinkinasen komplexe Aktivierungskaskaden auslösen und in Gang halten, an denen mehrere hintereinander geschaltete Proteine beteiligt sind. Die Zelle wird dadurch zu einer wohl definierten Reaktion veranlasst. Die entgegengesetzte Betätigung des Schalters, die Entfernung einer Phosphatgruppe, erfolgt durch andere Enzyme, so genannte Phosphatasen. Sie heben die Wirkung der Proteinkinasen wieder auf.

#### Weltweit suchen Forscher nach Kinase-Hemmstoffen

Wenn ein Gen, das die Bauanleitung für eine im Zellzyklus arbeitende Proteinkinase liefert, aufgrund einer äußeren Schädigung mutiert ist – es kann zum Beispiel vervielfältigt sein – entsteht in einer Zelle zuviel von dieser Proteinkinase. Ihre Wirkung kann von den Phosphatasen und anderen Regulatoren nicht mehr kompensiert werden; die Zelle wird dazu angetrieben, sich maßlos zu teilen. Ein mole-

kularer Übereifer mit fatalen Folgen. In den Zellen nahezu aller menschlicher Tumore finden sich fehlregulierte Proteinkinasen. Der Gedanke liegt nahe, sie mit geeigneten Hemmstoffen wieder in ihren normalen Arbeitsrhythmus zu bringen. Nach solchen „Proteinkinase-Inhibitoren“ suchen Krebsforscher derzeit weltweit. Die gezielte Hemmung der unsinnigen Signalübertragung in Tumorzellen zählt zur Zeit zu den viel versprechendsten Ansätzen, aus denen neue, besser wirksame Medikamente gegen Krebs hervorgehen könnten. Ausgelöst wurde der Boom durch Imatinib (Handelsname „Glivec“), ein Medikament, das bereits seit nahezu vier Jahren zur Behandlung einer Blutkrebsart und seltener gastrointestinaler Stromatomen eingesetzt wird. Imatinib gilt als erster wirksamer Proteinkinase-Inhibitor: Der Hemmstoff blockiert eine überaktive Proteinkinase und verhindert fast ohne Nebenwirkungen die lebensbedrohliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Weitere Proteinkinase-Inhibitoren stehen vor der Zulassung als Medikamente oder sind in bestimmten Ländern bereits zugelassen, etwa Erlotinib zu Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Erlotinib ist ein kleines Molekül, das sich genau an die Stelle setzt, wo die überaktive Proteinkinase eines bestimmten Wachstumsrezeptors normalerweise ATP bindet:

*Räumliches Modell einer Kinase, berechnet mit Daten aus der Kristallstrukturanalyse; im Zentrum erkennt man, wo ein Hemmstoff (kugelig, in gelb-blau-rot) an die Kinase bindet*





Die Phosphorylierung ist nicht mehr möglich, die Übertragung des Wachstumssignals wird unterbrochen.

Weitere hoffnungsvolle Kandidaten sind Moleküle, die Proteinkinasen daran hindern, die Bildung von Blutgefäßen in Richtung Tumor anzuregen (Angiogenese). Eine gute Blutversorgung ist für Tumoren unabdingbar, benötigen sie doch Sauerstoff und Nährstoffe für ihr weiteres Wachstum. „Angiogenese-Hemmer“ werden derzeit in fortgeschrittenen Studien, etwa zur Behandlung des metastasierten Dickdarmkrebses, erprobt.

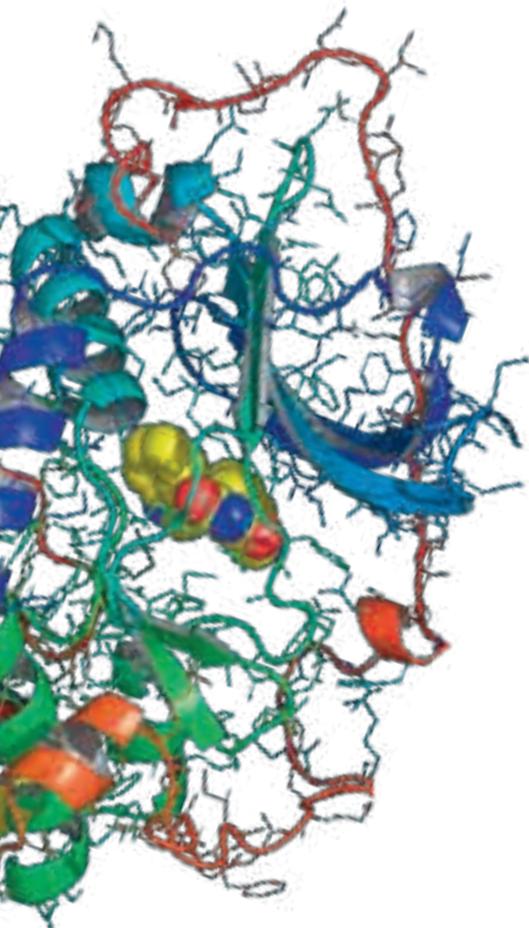
Von großem wissenschaftlichen Interesse sind auch die „Aurora-Proteinkinasen“, die Ingrid Hoffmann und ihre Mitarbeiter im Zentrum erfor-

schen. Die nach der römischen Göttin der Morgenröte benannten Kinasen regulieren die Mitose an neuralgischen Stellen. Die Aurora-Kinase A ist beispielsweise wichtig für die Reifung der Zentrosomen, den Ansatzstellen für die Spindelfasern. Fehlerhaft arbeitende Aurora-Kinasen veranlassen, dass die Chromosomen während der Zellteilung in chaotischer Weise auf die beiden Tochterzellen verteilt werden – ein zur Entartung führendes genetisches Ungleichgewicht entsteht. Mittlerweile wurden drei Aurora-Kinasen-Hemmstoffe entdeckt, zwei davon werden bereits in ersten klinischen Studien geprüft.

### Hürdenreicher Weg vom Labor ans Krankenbett

Ob auch „seine“ Proteinkinase ein Ziel für neue Medikamente gegen Krebs werden könnte, will Dr. Stefan Joos von der Abteilung Molekulare Genetik im DKFZ wissen. Er beschäftigt sich mit „Janus-Proteinkinasen“, kurz Jaks. In Zellen des Hodgkin-Lymphoms, einem häufigen Lymphdrüsenkrebs, ist das Gen für die Janus-Kinase 2 (Jak2) vervielfältigt. Werden solche Krebszelllinien einem Jak2-Inhibitor ausgesetzt, beenden sie ihr Wachstum. Doch von der Zelle im Reagenzglas bis zum Krankenbett des Patienten ist es ein hürdenreicher Weg, auf dem so mancher hoffnungsvolle Wirkstoffkandidat strauchelt. „Als Grundlagenforscher“, betont Stefan Joos, „stoßen wir Türen auf. Manchmal gehen sie unmittelbar darauf wieder zu, manchmal lassen sie ein wenig Licht herein – und manchmal öffnen sie sich.“

Ähnlich begreift Dr. Dirk Bossemeyer seine Basisarbeit, mit der er mit seiner DKFZ-Forschergruppe „Strukturbiochemie“ eine wichtige Voraussetzung dafür schafft, Hemmstoffe für überaktive Proteinkinasen zu finden: Er isoliert die Proteine aus den Zellen und verwandelt sie in Kristalle. „Kristalle liefern uns hochgenaue Informationen, die man anders über ein solches Protein nicht bekommen kann“, erklärt der Biologe. Proteinkinasen verhalten sich jedoch oft wie launische Diven: Manche lassen sich gar nicht, andere nur im inaktiven



Zustand kristallisieren. Trotz dieser Erschwernisse ist es Bossemeyer und seinen Mitarbeitern im Jahr 1993 zusammen mit der Arbeitsgruppe des Nobelpreisträgers Robert Huber in Martinsried gelungen, die Kristallstruktur der ATP-Bindungsstelle von Proteinkinasen aufzuklären. Dabei erkannten die Wissenschaftler, dass jede Kinase individuelle Bindungstaschen besitzt, die sich nutzen lassen, um gezielt Hemmstoffe zu entwickeln.

Derzeit kristallisieren die Wissenschaftler verschiedene Proteinkinasen zusammen mit den an sie gebundenen Hemmstoffen. Mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse, der Beugung von Röntgenstrahlen, bestimmen sie anschließend bis auf das Atom genau, wie und in welcher Form das Duo zusammengefunden hat. „Wir gewinnen so wertvolle Informationen, um selektive Proteinkinase-Inhibitoren zu entwickeln“, erläutert Bossemeyer. „Vom Prinzip her“, ist der Forscher überzeugt, „sind Proteinkinasen hervorragende Ziele für bessere Krebsmedikamente.“

Sind Proteinkinasen-Inhibitoren die neuen Wundermittel gegen Krebs? „Nein“, antwortet Dr. Peter Huber, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Strahlentherapie im DKFZ, entschieden. „Was wir bislang wissen, ist, dass die Inhibitoren eine gewisse Wirksamkeit zeigen – das ‚Krebsproblem‘ werden sie sicher nicht lösen.“ Aber sie könnten möglicherweise zu einem neuartigen Instrument heranreifen, das kombiniert mit der Strahlen- und Chemotherapie verwendet werden kann. Von einer solchen „trimodalen“ Behandlung könnten Krebspatienten erheblich profitieren, deuten doch erste Erfahrungen daraufhin, dass eine derartige Dreierkombination Tumorzellen sehr entschieden in die Knie zwingt. „Aus klinischer Sicht“, wagt der Mediziner einen Blick in die Zukunft, „könnten bestimmte Gruppen von Proteinkinase-Wirkstoffen möglicherweise als Breitbandpräparate gegen viele Krebs-

arten eingesetzt werden. Kommt es zu einem Rückfall, könnten eventuell weitere, individuell auf den Patienten abgestimmte Proteinkinasen-Hemmstoffe Verwendung finden.“ Und das, sagt Peter Huber, eröffne letztlich die Chance, Krebs zu einer „chronischen“ Erkrankung werden zu lassen, mit der Patienten über lange Zeit beschwerdefrei leben können.

*Claudia Eberhard-Metzger*

# Unlucky Strike

Millionenstrafen, die die Tabakindustrie in den USA an Raucher zahlen müssen, sind fast schon landesübliche Folklore. In Deutschland blieben Raucher, die wegen gesundheitlicher Folgen des Rauchens gegen Zigarettenhersteller geklagt haben, bisher erfolglos. Seit Mitte März liegt nun in Hamburg eine Strafanzeige wegen „gemeingefährlicher Vergiftung“ auf dem Tisch der Staatsanwaltschaft. Munition dafür stammt auch aus einer neuen Broschüre des Deutschen Krebsforschungszentrums.



11 011 4670X 1e1800024  
APR-18-1995 22144



University of Massachusetts  
Department of Family & Community Medicine  
Family Practice Residency  
67 Ashby State Road  
Fitchburg, MA 01420  
(508) 349-3041  
FAX: (508) 345-0745

**STRICTLY CONFIDENTIAL**  
**EMBARGOED UNTIL APRIL 121**

**CONTACT PERSON:**

**Joseph R. DiFranza MD**  
**WORK (508) 343-3041**  
**HOME (508) 876-3829**

**M**ister Butts ist schuld daran, dass sich Anklagebänke in US-Gerichten quasi zum natürlichen Lebensraum von Tabakmagazinen entwickelt haben. Im Mai 1994 schickte jener „Mr. Butts“, dessen wahre Identität bis heute nicht gelüftet ist, über den Paketzusteller FedEx eine Kiste an den Medizinprofessor Stanton Glantz in San Francisco. Inhalt: mehrere Tausend Seiten interner Dokumente der amerikanischen Tabakgesellschaft Brown & Williamson. Die brisante Fracht ist seitdem auf über 40 Millionen Dokumente angewachsen, die die Tabakindustrie nach einem Vergleich mit der amerikanischen Bundesstaats-

anwaltschaft veröffentlichen musste. Was Experten in den Unterlagen gefunden haben, hat jetzt die Stabsstelle Krebsprävention des Deutschen Krebsforschungszentrum veröffentlicht: „Die Tabakindustriedokumente I: Chemische Veränderungen an Zigaretten und Tabakabhängigkeit“.

Die Unterlagen legen den Verdacht nahe, dass die Hersteller das „Naturprodukt“ Tabak in der Produktion in weitaus größerem Ausmaß als bisher angenommen chemisch manipuliert haben, mit dem Ziel, die Abhängigkeit von Rauchern zu steigern. Vor allem bis zu 600 Zusatzstoffe, die den Zigaretten beigemischt werden, setzen dem Satz „Rauchen gefährdet Ihre Gesundheit“ noch einen oben drauf. Die Zusätze reichen von A wie Ammoniak bis Z wie Zucker: Ammoniak sorgt dafür, dass Raucher mehr freies Nikotin inhalieren, Zucker sorgt für einen weicheren Geschmack. Menthol, das nicht nur in gekennzeichneten Mentholzigaretten, sondern in fast allen Zigaretten steckt, lindert Schmerzen beim Inhalieren; daneben findet sich Kakao im Tabak, der einen aromatischen Geschmack erzeugen und dem inhalierten Rauch die Schärfe nehmen soll. Die Liste ließe sich lange fortsetzen, bis hin zu radioaktiven Stoffen. Gefährlich sind dabei nicht immer die Stoffe selbst – die in Deutschland übrigens als „Lebensmittel“ nach dem deutschen Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) gelten –, sondern was beim

Verbrennen entsteht und in Lunge und Atemwege der Raucher gelangt. Toxikologen stufen rund 70 Stoffe, die bei der Verbrennung einer Zigarette entstehen, als eindeutig Krebs erregend ein. „Wir vertreten den Grundsatz, dass alle Zusatzstoffe auf ihre Gesundheitsunbedenklichkeit überprüft werden und den Anforderungen des Arzneimittelrechts entsprechen müssen“, sagt Dr. Martina Pötschke-Langer, Leiterin der Stabsstelle Krebsprävention des DKFZ.

### Strafanzeige wegen gemeingefährlicher Vergiftung

An den Zusatzstoffen setzt auch Professor Michael Adams, Wirtschaftsrechtler an der Universität Hamburg, in seiner Strafanzeige an, die er Mitte März bei der Hamburger Staatsanwaltschaft gegen die deutschen Zigarettenhersteller und deren Verband der Zigarettenindustrie (VdC) eingereicht hat. Zwar wissen Raucher heutzutage, dass Rauchen das Risiko erhöht, an Lungenkrebs oder Herz-Kreislauf-Leiden zu erkranken und die Zigarettenhersteller müssen auf Druck des Gesetzgebers Suchtgefahr und gesundheitsschädliche Wirkungen des Rauchens in ihren Werbe- und Positionstexten ansprechen. „Die Zusatzstoffe bringen aber neue Brisanz in die strafrechtliche Beurteilung. Die Tabakhersteller machen ein ohnehin gefährliches Produkt

noch gefährlicher. Und das ist eindeutig strafbar“, erklärt Adams. Der Jurist sieht durch die krank und süchtig machenden Zusatzstoffe den Tatbestand der „gemeingefährlichen Vergiftung“ nach Paragraph 314 des Strafgesetzbuches (StGB) erfüllt. Außerdem sieht er „gewerbsmäßig betriebenen Betrug“ gemäß Paragraph 263 StGB dort, wo die Tabakindustrie mit „Light“- oder „Ultralight“-Varianten den Rauchern bewusst vorgaukelt, diese Zigaretten seien gesünder als andere; Light-Zigaretten sind aber mindestens genauso gesundheitsschädlich. „Ich bin sicher, dass die Gerichte die seit Jahrzehnten auf diese kriminelle Art erzielten Gewinne einkassieren werden. Wir reden dabei von einem Milliardenbetrag, der weit über 100 Milliarden Euro hinausgehen kann“, so Adams. Gerichtliche Auseinandersetzungen in Deutschland spielten sich bisher auf zivilrechtlicher Ebene ab, in denen es in erster Linie um Fragen der Produkthaftung der Hersteller ging. Eine zivilrechtliche Klage, die ein Raucher in Deutschland gegen die Zigarettenindustrie angestrengt hat, hat das Landgericht Arnsberg in Nordrhein-Westfalen 2004 zurückgewiesen, auch die Revision Anfang 2005 blieb vor dem Oberlandesgericht erfolglos. Der Kläger sah sich dabei auch als Opfer einer fahrlässigen Körperverletzung, begangen durch die Tabakindustrie – eine Argumentation, der das Gericht nicht folgte.

Die Tabakindustriedokumente brachten in den USA eine Prozesswelle ins Rollen. Mit 40 US-Bundesstaaten haben sich die Tabakhersteller auf die Zahlung von insgesamt 250 Milliarden US-Dollar innerhalb der kommenden 25 Jahre geeinigt, verbunden mit weiteren Auflagen, die die Tabakkonzerne zur Mitfinanzierung von Aufklärungskampagnen über die Gefahren des Tabakkonsums, speziell für Kinder und Jugendliche, verpflichten. Im Gegenzug verzichteten die Bundesstaaten auf weitere Klagen. Viele Einzelklagen von Rauchern laufen jedoch weiter, bei denen die Konzerne zunehmend juristische Niederlagen einstecken müssen. Die US-Bundesregierung hat die amerikanische Tabakindustrie auf Basis eines Anti-Mafia-Gesetzes auf die Zahlung von 280 Milliarden Dollar verklagt, weil die Zigarettenkonzerne Kinder und Jugendliche illegal zu



Rauchern gemacht hätten. Ein Bundesberufungsgericht in Washington hat es vor wenigen Tagen abgelehnt, die Klage auf dieser Basis zuzulassen. Die Auseinandersetzung zwischen US-Regierung und Tabakindustrie geht damit in die nächste Runde.

Auf die Adams-Strafanzeige in Deutschland hat dies keinen Einfluss. Hierzulande hüllt sich der ebenfalls angezeigte Verband der Cigarettenindustrie in Schweigen, eine offizielle Reaktion der Hamburger Staatsanwaltschaft auf die Anzeige steht nämlich noch aus. Adams selbst hat eine glasklare Erwartungshaltung: „Die

Staatsanwaltschaft kann nicht anders und wird Anklage gegen die Tabakindustrie erheben. Letztlich werden einige Zigarettenmanager und Aufsichtsräte für Jahre hinter Gittern verschwinden.“

Lucky Luke, Held der gleichnamigen Comic-Serie, hat bereits 1983 seine vorher unvermeidliche Kippe gegen einen Grashalm getauscht. Nach wie vor reitet der Cowboy auf der letzten Comicseite in den Sonnenuntergang und singt: „Ich bin ein armer einsamer Cowboy, weit weg von zu Haus.“ Das könnte auch bald die Situation der Zigarettenbosse treffend beschreiben.

*Jürgen Lösch*

#### Weiterführende Informationen:

Die Tabakdokumente in englischer Sprache sind als inhaltlich sortierte Dokumentensammlungen frei verfügbar u.a. unter [www.ash.org.uk/html/conduct/html/chronologies](http://www.ash.org.uk/html/conduct/html/chronologies)

Unterlagen zum US-Prozess sind über die Internetseite des Fachbereichs Wirtschaftswissenschaften der Universität Hamburg unter [www.econ.uni-hamburg.de/IRdW/zivil/](http://www.econ.uni-hamburg.de/IRdW/zivil/) abrufbar

Die DKFZ-Publikationen „Die Tabakindustriedokumente I: Chemische Veränderungen an Zigaretten und Abhängigkeit“ und „Erhöhte Gesundheitsgefährdung durch Zusatzstoffe in Tabakerzeugnissen – Konsequenzen für die Produktregulation“ können angefordert werden unter [who-cc@dkfz.de](mailto:who-cc@dkfz.de) oder [presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)

## Verräterische Leuchtspur

Das HI-Virus ist nicht besiegt, Entwarnung kann noch lange nicht gegeben werden. Trotz zahlreicher Fortschritte im Kampf gegen AIDS bleiben viele Fragen offen. Heidelberger Wissenschaftlern ist es gelungen, das HIV farblich zu markieren, ohne dabei die funktionellen Eigenschaften des Virus zu verändern. Damit lassen sich Virus-Wirtszell-Wechselwirkungen besser beobachten.



**21** Jahre sind seit der Entdeckung des HI-Virus vergangen. Nach anfänglichen Streitereien seiner zwei „Väter“ Luc Montagnier und Robert F. Gallo um ihre Ansprüche auf den Ruhm der Entdeckung, erhielt es 1986 den Namen Humanes Immundefizienz Virus. Sein Weg ist mit traurigen Meldungen über Millionen AIDS-Tote und -Kranke, über soziale und volkswirtschaftliche Horrorszenarien, Rechtsstreits um Generika, Drogen, Verhütung, umstrittene Sexualpraktiken und Stellungnahmen des Vatikans gepflastert. So vielfältig und gegensätzlich diese Sammlung ist, ist auch die Krankheit (Acquired Immune Deficiency Syndrom), deren Erreger das HI-Virus ist. Insgesamt werden jährlich acht Milliarden US-Dollar für den Kampf gegen AIDS ausgegeben. Ein Kampf, der angesichts von weltweit insgesamt 40 Millionen HIV-infizierten Menschen und jährlich fünf Millionen Neuinfektionen noch lange nicht gewonnen ist. 90 Prozent der HIV-Infizierten leben in den Ländern der Dritten Welt. HIV ist hier eine Familienerkrankung, die vor allem in sozialen Randgruppen grassiert und das volkswirtschaftliche Bruttosozial-



produkt durch den massiven Ausfall von Arbeitskräften um bis zu 25 Prozent reduziert. Trotz Rückschlägen in der Impfstoffforschung ist es durch die Entwicklung einer anti-retroviralen Therapie gelungen, die Lebenserwartung und -qualität von AIDS-Patienten zu steigern und zu verbessern. Dies hat dazu geführt, dass die gebetsmühlenartigen Warnungen vor dem medizinisch noch lange nicht besieigten Virus im Grundrauschen der alltäglichen Schlagzeilen untergegangen sind.

Seit Anfang des Jahres gibt eine Meldung aus New York über ein neues „Supervirus“ Anlass zu wilden Spekulationen und bekannten Horrorszenarien aus den Achtzigern. Ein homosexueller Mittvierziger hat sich mit der Variante 3-DRC HIV infiziert, die gegen drei von vier verfügbaren therapeutischen Wirkstoffgruppen resistent ist und bereits zwei Monate nach der wahrscheinlichen Infektion zum Ausbruch von AIDS geführt hat. Normalerweise vergehen bis dahin acht bis zehn Jahre. Besondere Brisanz erfährt die Meldung durch die Umstände der Infektion des Mannes nach Analverkehr auf einer so genannten Bareback-Party (Nackter-Hintern-Party). Auf diesen Partys scheinen sich in der Homosexuellenszene regelrechte Sexorgien mit hunderten von „Interessenten“ abzuspielen. Der besondere Kick scheint dabei das Risiko zu sein, sich ungeschützt bei einem HIV-Infizierten anzustecken. Ein Alptraum für jeden Epidemiologen und die Gesundheitsexperten, die in der Millionenstadt New York nach weiteren Trägern von 3-DCR HIV fahnden.

Obwohl zahlreiche Fortschritte in der AIDS-Forschung zu verzeichnen sind, fehlen noch immer Puzzleteile, um viele Mysterien dieser tödlichen Krankheit zu enttarnen. Heidelberger Wissenschaftlern ist es jetzt gelungen, die Suche nach HIV auf ganz andere Art zu erleichtern. Virologen aus der Arbeitsgruppe von Professor Hans-Georg Kräusslich am Heidelberger Universitätsklinikum haben gemeinsam mit Professor Hanswalter Zentgraf aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum

erstmalig HI-Viren für visuelle Untersuchungen markiert, ohne die funktionellen Eigenschaften des Erregers zu hemmen.

Moderne bildgebende Verfahren erlauben Echtzeit-Beobachtungen von Virus-Zellinteraktionen. Viele dieser Untersuchungsmethoden erfordern die Markierung des jeweiligen Gegenstands des Interesses, etwa mit dem Grün Fluoreszierenden Protein (GFP), dessen genetischer Code in die Erbinformation eingeschleust wird. Dort wird das Markerprotein von der zelleigenen Maschinerie produziert und an die gewünschte Stelle angehängt. Bei bisherigen Markierungsversuchen beeinträchtigten die genetischen Modifikationen die Bildung von Viruspartikeln oder deren Fähigkeit, Zellen zu infizieren. Die Heidelberger Wissenschaftler haben nun in einem Strukturmodell der Viruskapsel einen Bereich entdeckt, der die gravierende Verlängerung durch das GFP toleriert. Der Einbau des GFP-Moleküls vergrößert das HIV-Strukturprotein um ca. die Hälfte und trotzdem werden noch infektiöse Viren gebildet. Die Gruppe von Hanswalter Zentgraf konnte mittels Elektronenmikroskopie nachweisen, dass Aussehen und Gestalt der so kreierte Viruspartikel vom normalen HIV nicht zu unterscheiden sind. Damit ist ein wesentlicher Schritt getan, um die Dynamik der HI-Virusinfektion besser verstehen zu können.

*Angelika Michel*



## Forscher mit Verfallsdatum?

Deutschland beklagt einen Exodus fähiger junger Wissenschaftler. Gleichzeitig machen Gesetze wie die im Dezember 2004 wieder eingeführte Befristung wissenschaftlicher Zeitarbeitsverträge auf maximal zwölf Jahre den Nachwuchsforschern das Leben schwer. Ein Gespräch zwischen Professor Dr. Otmar D. Wiestler, Wissenschaftlicher Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums, und Dr. Meinhard Hahn, Arbeitsgruppenleiter in der Abteilung Molekulare Genetik und selbst akut von der Befristung betroffen.

**einblick:** Warum hat die Allianz der deutschen Forschungsinstitutionen der Wiedereinführung der 12-Jahresbefristung zugestimmt?

**Wiestler:** Nach dem Urteil des Bundesverfassungsgerichts letzten Sommer, mit dem die gültige Befristungsregelung zunächst gekippt worden war, hatten wir einen Zustand der Rechtsunsicherheit. Daher ging es allen Beteiligten zunächst darum, schnell wieder eine stabile Lösung zu schaffen. Darüber, dass diese Befristung völlig unbefriedigend ist und dass wir dieses System reformieren müssen, besteht Einigkeit zwischen der Helmholtz-Gemeinschaft und den anderen Institutionen wie der Max-Planck-Gesellschaft oder der DFG. Die Novelle zum Jahreswechsel war wirklich vom Pragmatismus getrieben.

Im Grund fängt die eigentliche Arbeit jetzt erst an: Auf der politischen Ebene für eine neue Lösung zu kämpfen und das Anliegen nicht in Vergessenheit geraten zu lassen.

**einblick:** Herr Hahn, aus welchen Gründen sehen sich junge Wissenschaftler gezwungen, Deutschland zu verlassen?

**Hahn:** Die Kollegen, die jetzt von der 12-Jahresregel betroffen sind, sind üblicherweise Mitte dreißig, Anfang vierzig, oftmals schon Gruppenleiter, hoch qualifiziert und haben eine akademische Laufbahn angestrebt. Nun stehen sie vor der Situation, dass sie nach Ablauf der zwölf Jahre keine Weiterbeschäftigungsmöglichkeit haben, es sei denn, sie bekommen eine Dauerposition. Das bedeutet entweder eine Professur oder eine unbefristete Stelle im Mittelbau. Die jedoch wurden stark zurückgeschraubt und natürlich kann nicht jeder Professor werden. Zudem ist die industrielle Forschung weitgehend aus Deutschland ausgelagert worden, sodass auch dort die meisten Stellen weggefallen sind. Da gibt es einfach fast keine Perspektive.

**einblick:** Um auf diesen Missstand aufmerksam zu machen, haben Sie im Herbst 2004 die Initiative „Maintain Brains“ ins Leben gerufen.

**Hahn:** Die Wiedereinführung der 12-Jahres-Befristung stand kurz bevor, da haben wir dringenden Handlungsbedarf gesehen. Binnen drei, vier Wochen haben wir auf unserer Internet-Liste über 12 000 Unterschriften gegen die Befristungsregelung zusammenbekommen. Ein noch größerer Erfolg war für mich, dass uns über 25 wissenschaftliche Fachgesellschaften ausdrücklich unterstützen.

Viel wichtiger ist aber, dass es uns gelungen ist, mit Politikern ins Gespräch zu kommen. Gleich im Oktober waren wir ins Bundesforschungsministerium eingeladen, danach haben sich verschiedenen Gespräche mit Bundes- und Landtagsabgeordneten ergeben, kürzlich auch ein Gespräch mit der baden-württembergischen Kultusministerin Annette Schavan. Sie hat angeregt, eine Art „jungen Wissenschaftsrat“ ins Leben gerufen, wo sie gerne auch Vertreter von uns dabei haben möchte.

**einblick:** Bei der Wiedereinführung der 12-Jahres-Befristung gab es im Krebsforschungszentrum rund 30 akut Betroffene. Konnte niemandem davon eine Dauerstelle angeboten werden?

**Wiestler:** Wir haben mit allen dreißig persönliche Gespräche geführt und eine Berufsplanung aufgestellt. Das hätte vielleicht schon früher geschehen sollen. Hier haben wir einen Auftrag für die Zukunft. Diese Gesprä-

*Den Kittel an den Nagel hängen? Nein Danke.  
DKFZ-Nachwuchsforscher wollen ihr Gehirn  
nicht einmachen, sondern langfristig in der  
Wissenschaft einsetzen*





Professor Otmar D. Wiestler

che sind dadurch erleichtert worden, dass für diese Gruppe – leider nur für diese – eine Übergangsfrist bis 2008 eingeräumt wurde. So hatten wir bei jedem prinzipiell die Möglichkeit, den Vertrag noch einmal zu verlängern. Gleichzeitig müssen wir alles tun, um diese Zeit zu nutzen: Die akademische Qualifikation noch abzuschließen, frühzeitig z. B. Kontakte zu Universitäten zu knüpfen, um die Chancen für eine Berufung zu erhöhen.

Weiterhin versuchen wir, Alternativen für eine Weiterbeschäftigung unter anderen Bedingungen zu schaffen, z. B. mit einer Auffang-Gesellschaft, mit deren Hilfe es möglich wäre, die Betroffenen außerhalb des Öffentlichen Dienstes zu beschäftigen und wieder an das Haus abzuordnen. Solche Modelle erörtern wir auch gemeinsam mit anderen Helmholtz-Zentren.

Für eine Forschungseinrichtung ist es extrem wichtig, immer wieder neue Köpfe zu gewinnen. Deshalb können wir nur sehr begrenzt Wissenschaftler auf Dauerstellen übernehmen. Wenn wir diese Stellen in großem Maße an die Betroffenen vergeben, dann verlieren wir unsere Handlungsfähigkeit, die Nachfolgenden würden in einer noch viel ungünstigeren Position sein. Natürlich kann man im Einzelfall auch darüber nachdenken, aber insgesamt ist das ein Instrument, mit dem wir sehr vorsichtig sein müssen.

Ein dringendes Anliegen sehe ich darin, viel intensiver und früher gemeinsam mit dem Nachwuchs die Zukunft zu planen. Wie sieht es mit meiner Qualifikation aus, ist die Habilitation abgeschlossen, bin ich selbständig, habe ich eigene Forschungsprojekte? Alles Faktoren, die wichtig sind, um die Chancen auf eine akademische Berufung zu erhöhen. Wir haben uns deshalb entschlossen ein Mentoring-Programm für Nachwuchswissenschaftler zu entwickeln. Jungen Kolleginnen und Kollegen im DKFZ soll ein Mentor zur Seite stehen, der frühzeitig mit ihm plant, wie die wissenschaftliche Laufbahn weitergehen soll, was es an Alternativen für die mittelfristige Berufsplanung gibt. Ich glaube, dass damit die Situation entschärft werden kann.

Vor allem aber müssen wir auf die Politik einwirken, um für Wissenschaftler auch nach Ablauf der zwölf Jahre arbeitsrechtlich belastbare Weiterbeschäftigungsmöglichkeiten auf befristeter Basis zu finden. Wissenschaftler zählen zu den am höchsten



Dr. Meinhard Hahn

qualifizierten Menschen in dieser Republik – ihre Ausbildung dauert über ein Jahrzehnt. Wir sind häufig in der absurden Situation, dass zwar das Geld für eine Weiterbeschäftigung vorhanden ist, aber das rigide Arbeitsrecht im Öffentlichen Dienst die Betroffenen aus der Beschäftigung drängt.

Hier Einfluss zu nehmen ist eine klassische Aufgabe der Allianz der deutschen Forschungsorganisationen. Der Erfolg wird sich daran messen müssen, wie permanent sie das Thema auf der Agenda behält und dauerhaft für das Anliegen kämpft.

**Hahn:** Ich würde es begrüßen, wenn die Betroffenen – z. B. vertreten durch „Maintain Brains“ – in der Allianz stärker vertreten wären und z. B. einen gemeinsamen Termin mit den entsprechenden Ministerien wahrnehmen könnten. Auch die Gewerkschaften sind ein wichtiger Mitspieler, obwohl die ja normalerweise von Wissenschaftlern nicht als direkter Ansprechpartner gesehen werden. Da offenbar bereits in der Planung ist, die gesamte BAT-Struktur umzugestalten, gibt es dringenden Handlungsbedarf, da können wir nicht das nächste Jahr abwarten.

**Wiestler:** Auch im Hinblick auf die kommenden Wahlen ist das ein wichtiges Thema, es geht letztendlich um den Wissenschaftsstandort Deutschland. Gerade die Gewerkschaften und die Personalvertretungen hätten die Chance, sich damit zu profilieren.

**Hahn:** ...wobei natürlich die Forderung, über die 12 Jahre hinaus weiter



befristet beschäftigt zu werden, von den klassischen Arbeitnehmervertretern nicht begrüßt wird. Die haben uns z. B. gefragt: „Wie stellen Sie sich das denn vor, dann sind Sie über 50, es gibt keine Drittmittel mehr und Sie stehen auf der Straße, ist das dann sozial gerecht?“ Darauf kann ich nur antworten: „Meine Alternative ist, mit 40 schon auf der Straße zu stehen“.

**einblick:** Wie könnte eine Lösung aussehen, die allen Beteiligten gerecht wird?

**Hahn:** In unseren Augen ist die 12-Jahres-Befristung absolut inakzeptabel. Wir würden uns wünschen, dass sie komplett abgeschafft wird und Zeitverträge beliebig oft aneinander gereiht werden können. Das ist jedoch sowohl nach deutschem als auch nach europäischem Arbeitsrecht nicht machbar. Eine relativ einfache Alternative wäre, die Befristungsgründe neu zu definieren, die derzeit noch sehr strikten Regeln unterliegen, die für die Wissenschaft völlig ungeeignet sind und nichts mit der Realität in der Forschung zu tun haben. Da kann man kurzfristig durch einige wenige Gesetzesänderungen schon viel bewirken.

Mittelfristig benötigen wir in Deutschland ein völlig anderes Vergütungssystem für die Wissenschaft. Der Wissenschaftsrat hat schon im letzten

Jahr empfohlen, einen so genannten Wissenschaftstarifvertrag zu entwickeln. Eine andere Möglichkeit wäre ein unbefristeter Vertrag mit einer erleichterten Kündigungsmöglichkeit, z. B. wegen Wegfall von Drittmitteln.

**Wiestler:** Eine ganz andere Frage, die in diesem Zusammenhang bisher nicht erörtert worden ist, betrifft die faire Entlohnung von Wissenschaftlern. Wenn Sie sehen, welche Gehälter in der Hochschulmedizin erzielt werden – bei vergleichbarer Qualifikation – dann ist das eine Diskrepanz, für die es keine plausible Begründung gibt. Wenn die Politik es ernst damit meint, Deutschland zu einem Wissenschaftsstandort auszubauen und diese Ressource ganz besonders zu pflegen, um dem Abwandern von Wissenschaftlern ins Ausland entgegenzutreten, geht es natürlich auch darum, wie die Verdienstmöglichkeiten für Forscher gestaltet sind.

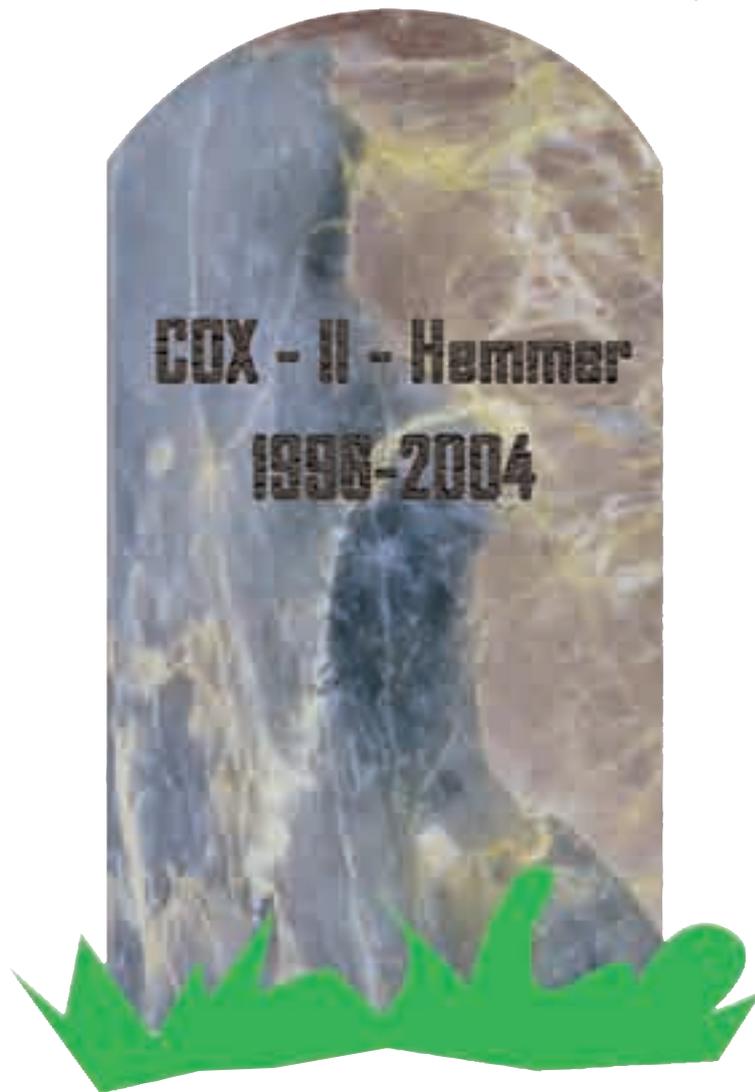
**Hahn:** Durch die drei Jahre Übergangsfrist haben wir immerhin eine Art Gnadenfrist bekommen. Nach meinem Selbstverständnis von Wissenschaft kann es aber nicht sein, dass ich immer dankbar sein muss, wenn ich wieder mal ein, zwei Jahre weiterarbeiten darf. Ich glaube, wir haben genug Leistung gezeigt.

Das Gespräch moderierte

*Sibylle Kohlstädt*



# Superaspirine im Sinkflug



Fünf Jahre nach ihrer Markteinführung steht eine Klasse modernster Schmerzmittel mit potenziell Tumorhemmender Wirkung am Pranger. Weil COX-2-Hemmer wie Rofecoxib (Vioxx®) bei Langzeitanwendung Herzinfarkte und Schlaganfälle auslösen können, droht einem innovativen Therapieansatz das Aus. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums befürchten, dass mit Rofecoxib auch eine für die Onkologie hochinteressante Forschungsperspektive begraben werden könnte.

Wer in den letzten Jahren in den USA einen Fernseher einschaltete, wurde unweigerlich mit der aufdringlichen Werbung für COX-2-Hemmer konfrontiert. Die Spots priesen diese Medikamente an wie Wellness-Produkte. Sie zeigten vitale Menschen im vorgerückten Alter, die schmerzfrei und voller Lebensfreude allerlei Freizeit- oder Alltagsaktivitäten pflegten. Nach der spektakulären Marktrücknahme von Rofecoxib im Herbst 2004 verschwand die offensive COX-2-Hemmer-Werbung; stattdessen boten nun Anwaltskanzleien ihre Dienste feil, nach dem Motto: „Wenn Sie unter der Einnahme von Vioxx® Herzbeschwerden erlitten haben, verdienen Sie Entschädigung. Wir nehmen Ihre Rechte wahr, rufen Sie uns an!“

Als Europäer reibt man sich die Augen, denn bei uns wären beide Extreme so nicht denkbar, weil die Werbung für verschreibungspflichtige Medikamente außerhalb von Fachpublikationen aus gutem Grund verboten ist. Insofern ist der so genannte Vioxx®-Skandal eine zutiefst amerikanische Geschichte.

„Das Hochpuschen der COX-2-Hemmer als Superaspirine war sicher ein Hauptfehler der beteiligten Pharma-

unternehmen“, urteilt Dr. Gerhard Fürstenberger, Leiter der Arbeitsgruppe „Eicosanoide und Tumorentwicklung“ im Deutschen Krebsforschungszentrum. Für die Vermarktung der COX-2-Hemmer wurde eine gigantische Marketing-Maschinerie in Gang gesetzt, die suggerierte, man könne diese Medikamente nahezu risikolos einnehmen.“ Allerdings kein Einzelfall, sondern eher „Cosi fan tutte“ – denn diese Strategie verfolgen alle großen Pharmaunternehmen. Angesichts der exorbitanten Entwicklungskosten für neue Medikamente und der begrenzten Patentlaufzeit bleibt ihnen auch kaum anderes übrig, als auf Teufel-komm-raus Blockbuster zu produzieren.

### Die Illusion vom Nullrisiko

Dabei hatte alles so gut angefangen: „Die Entwicklung der COX-2-Hemmer war ein Musterbeispiel dessen, was Pharmakologen und Medikamentenentwickler heute gemeinsam zu leisten vermögen“, betont Fürstenberger. „Das gezielte Design dieser Substanzen auf der Basis der Röntgen-Strukturdaten des Cyclooxygenase-2-Enzyms war eine Glanzleistung.“ Doch

auch das intelligenteste theoretische Konzept schützt nicht vor den Fallstricken der klinischen Praxis. Die meisten Neuentwicklungen scheitern nicht an mangelnder Wirksamkeit, sondern an ihren Nebenwirkungen. „Auch im Zeitalter des ‚Targeting‘, der gezielten Wirkstoffentwicklung, wird es nie ein Medikament geben, das wie ein Schlüssel auf ein einziges Schloss passt und nur die gewünschte Wirkung hat“, betont der Wissenschaftler. „Es gibt kein Nullrisiko. Dazu ist die Biologie zu komplex, dazu sind die Signalwege der Zelle zu redundant.“

Zumindest für die Krebsmedizin ist das Potenzial der COX-2-Hemmer noch lange nicht ausgereizt, auch wenn es ausgerechnet eine Studie im onkologischen Bereich war, die zur Marktrücknahme von Rofecoxib geführt hatte. Diese Studie sollte prüfen, ob die tägliche Einnahme des Wirkstoffs in hoher Dosierung das Wiederauftreten von Kolonpolyphen bei Patienten verhindern kann, die bereits Kolonadenome, also eine Krebsvorstufe im Darm, entwickelt hatten. Als sich nach eineinhalbjähriger Einnahme in der Rofecoxib-Gruppe ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle abzeichnete, wurde Rofecoxib vom Markt genommen. In der Folge wurden auch

alle anderen laufenden Studien zur Darmkrebsprophylaxe mit einem COX-2-Hemmer gestoppt.

„Unbestritten bleibt, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der unkontrollierten COX-2-Bildung und Prostaglandinproduktion und der Entstehung von Krebs besteht“, betont Fürstenberger. Seine Arbeitsgruppe erforscht, wie die Tumorbildung in Epithelgeweben mit dem Fettsäurestoffwechsel zusammenhängt. Prostaglandine, spezielle Moleküle des Fettsäurestoffwechsels, haben Eigenschaften wie Entzündungs- und Gewebshormone. Sie werden normalerweise nur vorübergehend in gereiztem Gewebe gebildet. Bei epithelialen Tumorerkrankungen hingegen findet eine Überproduktion dieser Botenstoffe statt, an deren Bildung COX-2 maßgeblich beteiligt ist. Diese Überproduktion findet man bereits in frühen Tumorstadien oder Tumorstufen. In genetisch veränderten Mäusen mit einer starken Überproduktion von COX-2 in Epithelzellen beobachteten die Forscher eine verstärkte Tumorbildung in der Haut, der Blase und der Bauchspeicheldrüse. Im Umkehrschluss konnten sie zeigen, dass eine Blockade von COX-2 die Mäuse vor Krebs schützt. Diese Ergebnisse untermauern die

„Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird, dass es keine Nebenwirkungen habe, steht im dringenden Verdacht, auch keine Hauptwirkung zu besitzen“ (Professor Gustav Kuschinsky, Pharmakologe)

epidemiologische Beobachtung, dass die langjährige Einnahme von Entzündungshemmern wie Aspirin oder Sulindac das Darmkrebsrisiko bei gefährdeten Personen um über 50 Prozent senken kann. Dieser vorbeugende Effekt ist vermutlich in erster Linie auf die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese zurückzuführen.

## COX-2 und Krebs – ein häufiges Paar

Offensichtlich ist COX-2 an fast allen Schritten der Krebsentstehung beteiligt: am Tumorwachstum, der Blutversorgung des wuchernden Gewebes, der Tumordinvasion und an der Metastasenbildung. In Geschwülsten bewirkt die Überproduktion von COX-2 zudem die vermehrte Produktion von Wachstumsfaktoren, die zum Beispiel eine Neubildung von Blutgefäßen anregen. Zusätzlich unterdrückt die vermehrte Produktion von COX-2 den natürlichen Zelltod (Apoptose) in Krebszellen. Tierexperimenten zufolge ist davon auszugehen, dass COX-2-Hemmer die Tumorentwicklung mehrgleisig unterdrücken.

„Wir nutzen COX-2-Hemmer als pharmakologische Werkzeuge, um COX-2-abhängige Prozesse bei der Krebsentwicklung zu erkennen“, erklärt Fürstenbergers Mitarbeiterin Dr. Karin Müller-Decker. Die Wissenschaftlerin interessiert sich dafür, über welche Mechanismen COX-2 die Tumorentwicklung fördert. „Die molekularen Grundlagen sind noch nicht bekannt“, ergänzt Müller-Decker. Sie sucht bei Mäusen im Umfeld von COX-2 nach Genen und Proteinen, die sich als Angriffspunkte für eine gezielte Therapie von Haut-, Darm-, Brustdrüsen-, Bauchspeicheldrüsen- oder Harnblasenkrebs beim Menschen eignen und die dabei feiner wirken als COX-2-Hemmer.

Eine weitere Anwendung dieser Substanzen in der Onkologie ist bereits in Sicht. Neue Studien zeigen, dass sich

der Effekt einer Strahlen- oder Chemotherapie durch gleichzeitige Verabreichung eines COX-2-Hemmers wie Celecoxib deutlich steigern lässt, so dass man mit erheblich geringeren Dosen auskommt. Es wäre sehr bedauerlich, wenn dieses wichtige Forschungsgebiet der Krebsmedizin durch den Vioxx®-Skandal ebenfalls in Misskredit gebracht würde.

*Julia Rautenstrauch*





# Europa gegen den Krebs

Europa ist für viele Deutsche ein unbekannter Planet in einer weit entfernten Galaxie. Einblick hat sich mit Karin Jöns, Abgeordnete des Europäischen Parlaments (EP), darüber unterhalten, wo und wie die Europäische Union Krebsmedizin und -forschung in Deutschland beeinflusst. Die Sozialdemokratin sitzt derzeit im Ausschuss für Umweltfragen, Volksgesundheit und Lebensmittelsicherheit des EPs.

**W**as hat Europa bisher für Krebspatienten und -forscher bewegt?

Das Programm „Europa gegen den Krebs“ (1987-2002) hat dazu beigetragen, die Krebssterblichkeit in Europa in dieser Zeit um rund zehn Prozent zu senken. Das Leben von 92 000 Europäern konnte so durch gezielte Aufklärung und Früherkennung gerettet werden. Mit dem Programm sind zum Beispiel Expertennetzwerke zu Brust-, Gebärmutterhals- und Darmkrebs finanziert worden. „Europa gegen den Krebs“ ist inzwischen in einem allgemeinen Gesundheitsaktionsprogramm aufgegangen, in dem Krebs weiterhin einen Schwerpunkt bildet. Daneben gibt es noch das 6. Forschungsrahmenprogramm, das unter anderem Forschungsnetzwerke zu Prostatakrebs und Leukämie fördert. Und auch wenn Deutschland hier ein Nachzügler ist, zeigt auch die Anti-Tabak-Gesetzgebung der Europäischen Union (EU) immer größere Wirkung.

Wie wirkt sich die Erweiterung auf 25 Staaten auf die EU-Gesundheitspolitik aus?

Ich denke, der Gesundheitspolitik wird auf EU-Ebene mehr Bedeutung beigemessen, weil gerade hier großer Nachholbedarf in den neuen Mitgliedsstaaten besteht. In der laufenden Periode haben wir zum ersten Mal seit Bestehen der EU ein eigenes Budget für die Krebsforschung, das immerhin 400 Millionen Euro umfasst.

Welche Schwerpunkte will die EU zukünftig in der Krebsforschung setzen?

Ganz wichtig ist die Förderung der Palliativforschung, um die Lebensqualität unheilbar Krebskranker zu verbessern. In der palliativen Versorgung krebskranker Menschen gibt es auch in Deutschland noch viele Defizite. Ein weiteres Ziel ist es, die so genannte translationale Forschung zu stärken, damit Ergebnisse aus der Grundla-



Karin Jöns

genforschung schneller beim Patienten ankommen. Ein Beispiel für die erfolgreiche Arbeit ist das EU-Projekt TRANSBIG, in dem neueste Ergebnisse der Grundlagenforschung möglichst rasch Brustkrebspatientinnen zugute kommen sollen.

#### Wo spüren deutsche Patienten konkret europäische Gesundheitspolitik?

Sie profitieren mit von den Daten des europäischen Krebsregisternetzwerks, das erstmals vergleichbare Daten zu Krebshäufigkeit und -sterblichkeit geliefert hat. Das ist umso wichtiger, da gerade bei uns immer mehr Landeskrebsregister, wie zum Beispiel in Baden-Württemberg, aus finanziellen Gründen, aber auch wegen schlechter Meldequoten der Ärzte vor dem Aus stehen. Ganz zu schweigen davon, dass die Daten nicht einheitlich gesammelt werden.

Und natürlich profitieren wir alle von der weltweit einzigartigen prospektiven Ernährungsstudie EPIC, durch die wir gesicherte Erkenntnisse über Risikofaktoren erhalten. In der EPIC-Studie werden seit zehn Jahren eine halbe Million Menschen aus verschiedenen EU-Staaten regelmäßig zu Lebensstil und Ernährungsgewohnheiten befragt. Diese Daten werden

mit Blutproben und auftretenden Krebserkrankungen abgeglichen. Die EPIC-Studie sollte unbedingt weitergeführt und künftig auch stärker mit der Genomforschung verbunden werden.

Die Patienten und Patientinnen profitieren aber auch von der Erarbeitung evidenzbasierter europäischer Leitlinien für die Früherkennung und Behandlung von Brust-, Gebärmutterhals- und Darmkrebs. Auf derartigen EU-Leitlinien basiert auch der Aufbau des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings in Deutschland.

#### Was ist mit den Ärzten in Europa?

Wir wollen, dass die ärztliche Ausbildung für die Behandlung von Krebs überall in der EU gleich gut ist. Deshalb entwickeln wir gerade erste spezialisierte Ausbildungsmodulare, die wir den Mitgliedstaaten aber nur empfehlen können, denn die Zuständigkeit für die Gesundheitssysteme ist und bleibt in der Verantwortung der nationalen Regierungen. Niemand will eine Harmonisierung, aber Empfehlungen und öffentlicher Druck sind hilfreich. Das könnte zum Beispiel dazu führen, dass es irgendwann auch bei uns spezialisierte Brustchirurgen gibt wie schon in England, Schweden oder Italien. Die deutsche Ärzteschaft auf diese Art zu

Das EU-Parlamentsgebäude in Straßburg



mehr Qualität und Interdisziplinarität in der Behandlung zu bewegen ist eine unserer größten Herausforderungen.

### Kann das Europaparlament in die nationale Gesetzgebung der Mitgliedsstaaten hineinregieren?

In der konkreten Gesundheitspolitik nicht, wohl aber im Bereich des Patientenschutzes, wenn es um sichere Medikamente, Implantate und medizinische Geräte geht sowie um Qualitäts- und Sicherheitsstandards bei Blutspenden, den Umgang mit Zellen und Gewebe und bei Organtransplantationen.

### Wie erleben Sie Ihre Parlamentsarbeit?

Kommission und Parlament arbeiten sehr konstruktiv zusammen. Die größten Widerstände gibt es im Ministerrat, wo die nationalen Minister sich lange einer engeren Zusammenarbeit in der Gesundheitspolitik verschlossen haben. Aber sie haben dazu gelernt. Eine engere Zusammenarbeit, die so genannte offene Koordinierung, ist beschlossene Sache.

### Was unterscheidet ein europäisches Parlament vom Bundestag?

Im Europaparlament haben wir als Kollegen und Kolleginnen ein sehr viel entspannteres Verhältnis zueinander als im Bundestag, wo es stets eine klare Trennung zwischen Regierungs- und Oppositionsfraktion gibt. Im EP dagegen sitzen Abgeordnete aus über 100 Parteien, die sich in acht europäischen Fraktionen zusammengeschlossen haben. Keine Fraktion stellt eine Regierung. Unser Problem ist der Ministerrat.

### Ist „europäisches“ Denken in Gesundheitsthemen bei den Wählern angekommen?

Nein. Wer weiß, dass 80 Prozent dessen, was im Bundestag beschlossen wird, Umsetzung von europäischem in nationales Recht ist?

### Wie können Bürger ihre Gesundheitsinteressen auf europäischer Ebene vertreten?

Sie können sich an ihre Europaabgeordneten wenden oder Mitglieder des Gesundheitsausschusses anschreiben. Es gibt übrigens regelmäßige Treffen mit europäischen Patientenorganisationen, die zum Teil auch von der EU finanziell unterstützt werden, da man den Patienten und Patientinnen eine unabhängige Stimme in Europa geben will, die auch gehört wird.

Das Interview führte

*Jürgen Lösch*

Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz bei der Europäischen Kommission  
[www.europa.eu.int/comm/dgs/health\\_consumer/index\\_de.html](http://www.europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/index_de.html)

Generaldirektion Forschung bei der Europäischen Kommission  
[www.europa.eu.int/comm/dgs/research/index\\_de.html](http://www.europa.eu.int/comm/dgs/research/index_de.html)

Federation of European Cancer Societies  
[www.fecs.be](http://www.fecs.be)

European Organization for Research and Treatment of Cancer  
[www.eortc.be](http://www.eortc.be)

# Das Überdiagnose-Paradoxon

An Prostatakrebs erkranken in Deutschland nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes jährlich fast 41 000 Männer, Tendenz steigend. Experten sind uneins darüber, ob Männer tatsächlich häufiger als früher an diesem Tumor erkranken oder Früherkennungsuntersuchungen der Grund sind, dass vermehrt Prostatakrebs-Varianten gefunden werden, die – wären sie unentdeckt geblieben – den Betroffenen nie Beschwerden bereitet hätten. Über die so genannte Überdiagnose diskutieren Ärzte auch bei anderen Krebsarten.



*Unter Experten heiß diskutiert: Fördern Früherkennungsuntersuchungen den unteren Teil des Eisbergs bei Krebs zu Tage oder verunsichern sie unnötig gesunde Menschen?*



Seinen traurigen Spitzenplatz hat der Prostatakrebs im Jahr 2000 erreicht, als der Männertumor auf Platz Eins der Neuerkrankungen pro Jahr landete und ein Fünftel der Krebsdiagnosen bei Männern ausmachte. Damit hat sich seit 1980 die Zahl der Männer verdoppelt, bei denen ein Prostatakrebs gefunden wird.

Solche Statistiken sind geeignet, Sorgen zu wecken. Denn wenn ein Tumor so schnell zunimmt, dann scheint jeder Mann gefährdet zu sein. Beim Prostatakrebs ist gerade diese Sorge der Grund, warum der Tumor so häufig geworden ist. „In den letzten Jahren hat die Zahl der Früherkennungsuntersuchungen deutlich zugenommen“, sagt Professor Nikolaus Becker, kommissarischer Leiter der Abteilung Klinische Epidemiologie des DKFZ: „Und durch die Suche werden heute viele kleine Tumoren entdeckt, die vor 20 Jahren nie aufgefallen wären.“

Mehr Krebs wegen mehr Früherkennung? Dieses Phänomen beschäftigt nicht nur Prostatakrebspezialisten. Auch bei anderen Krebsarten wie Brust- und dem schwarzen Hautkrebs vermuten Forscher, dass die gezielte Suche nach den Tumoren die Zahl der Krebskranken ansteigen lässt.

Dahinter steckt freilich nicht der Verdacht, dass die Untersuchungen Krebs entstehen lassen. Vielmehr zeigt sich, dass es offenbar viel mehr Tumoren gibt, als durch Beschwerden oder Symptome auffallen. Wenn sie aber zufällig oder durch Früherkennung

entdeckt werden, werden sie meist nicht als harmlos eingestuft.

„Überdiagnose“ ist der Fachbegriff für die Entdeckung einer Veränderung, die zwar wie eine Krankheit aussieht, die aber nie zu Beschwerden geführt hätte. Bei Krebs erscheint der Begriff auf den ersten Blick widersinnig. Krebs gilt doch als tödlich, wenn man ihn nicht früh genug entdeckt. Wie kann es da ein Fehler sein, möglichst viele Tumoren zu finden?

Gerade Prostatakrebs ist ein Beispiel dafür, dass die weit verbreiteten Vorstellungen darüber, wie sich Krebs verhält, zu simpel sind. Die Idee „Früh erkannt ist heilbar“ geht von folgender Vorstellung aus: Ein Tumor entsteht und wächst dann einige Jahre, manchmal sogar Jahrzehnte. Schließlich ist er so groß, dass er per Früherkennung entdeckt und dann geheilt werden kann. Wird er nicht gefunden, wächst er nicht nur weiter, sondern beginnt dann auch zu metastasieren. Und wird unheilbar. Früherkennung soll also die Diagnose vorverlegen, um die Heilungschancen zu verbessern.

**Männer sterben häufig mit, aber nicht an Prostatakrebs**

Forscher wissen aber längst, dass diese Art von Krebs nur eine von mehreren Varianten ist. Beim Prostatakrebs gibt es zumindest drei weitere Typen: Manche Tumoren sind bereits unheilbar, noch bevor sie entdeckt

werden können. Gegen solche aggressiven Tumoren kann Früherkennung nichts ausrichten. Ein zweiter Typ fällt zum Beispiel dadurch auf, dass er auf die Harnröhre drückt und den Harnfluss behindert. Diese Tumoren

werden aber nicht unbedingt lebensgefährlich, wenn sie bei älteren Männern auftreten. Männer sterben dann mit dem Krebs, aber nicht an ihm.

Doch der häufigste Prostatakrebstyp bleibt unauffällig. Diese Variante kennen die Ärzte aus Untersuchungen von Männern, die etwa bei Unfällen ums Leben gekommen sind und zu Lebzeiten keinerlei Beschwerden mit der Prostata hatten. Wenn man die Vorsteherdrüse solcher Männer untersucht, findet man schon bei jedem zehnten 20- bis 30-jährigen Mann erste gutartige Gewebeveränderungen, die viele Experten als Vorstufen eines späteren Tumors ansehen. Und in der Prostata von 50-Jährigen siedeln bei etwa jedem dritten Mann bereits ein oder mehrere Millimeter große Krebsnester, bei 80-Jährigen gab es bei jedem zweiten Mann einen solchen Fund.

Im Vergleich dazu ist die Zahl der Männer, bei denen Prostatakrebs eine tödliche Krankheit wird, sehr viel kleiner. Von 100 Männern sterben etwa drei an Prostatakrebs, im Durchschnitt sind sie dann 78 Jahre alt. Das heißt: Die meisten dieser kleinen Krebsnester wachsen so langsam, dass sie nie zu Beschwerden führen und die meisten Männer an einer ganz anderen Todesursache sterben, ohne etwas von dem Krebs zu ahnen.

Wenn man nicht nach ihm suchen würde. Eben das geschieht immer intensiver vor allem durch den so genannten PSA-Test. Er wird von vielen Ärzten einmal im Jahr als Test für Männer ab 50 empfohlen: Für etwa 25 Euro wird eine Blutprobe entnommen, die

dann in einem Labor auf das „Prostata-spezifische Antigen“ untersucht wird. Das Protein wird in der Vorsteherdrüse hergestellt, und normalerweise der Samenflüssigkeit beigemischt. Wenn die Struktur des Gewebes gestört wird, sickert jedoch etwas PSA ins Blut. Die Ursache kann ein Krebs sein, doch der PSA-Wert steigt auch, wenn die Prostata Druck ausgesetzt war, etwa durch einen Fahrradsattel oder durch Geschlechtsverkehr.

Deshalb ist ein erhöhter PSA-Wert nur ein schwacher Hinweis auf Krebs. Wenn ein auffälliger Wert gefunden wird, kommt es meistens zur Entnahme einer Gewebeprobe, zu einer Biopsie. In vier von fünf Fällen stellt sich der Verdacht als falsch heraus.

Wenn jedoch ein Tumor gefunden wird, können die Ärzte ihm bei der Diagnose nicht ansehen, in welche der Krebsgruppen er gehört. Sie versuchen durch die Messung der Größe des Tumors und durch Untersuchung der Krebszellen das Verhalten vorherzusagen. Allerdings reicht das Wissen nicht für eine sichere Prognose aus.

Auch bei kleinen Tumoren bleibt deshalb die Sorge bestehen, dass man Heilungschancen verspielt, wenn man nicht aggressiv behandelt. Das führt dazu, dass in der Regel fast alle durch Früherkennung gefundenen Tumore so behandelt werden, als wären sie lebensbedrohlich.

Das bedeutet in der Regel eine Entfernung der Prostata, die radikale Prostatektomie. Kein leichter Eingriff: Ein Teil der Männer wird durch die Operation impotent und hat Schwierigkeiten das Wasser zu halten.

Das ist ein Preis, den viele Männer in Kauf nehmen, wenn sie dadurch den Krebs heilen können.

### Der Streit um den PSA-Test: Lebensrettend oder schädlich?

Doch was ist, wenn ein Krebs operiert wird, der nie aufgefallen wäre? „Dann haben Männer von der Therapie keinen Vorteil“, sagt Becker – und müssen trotzdem das Risiko von Nebenwirkungen in Kauf nehmen.

Und weil der PSA-Test viele kleine Prostatatumoren findet, könnte ein erheblicher Teil der durch den PSA-Test entdeckten Tumoren für die Männer nutzlos sein oder sogar einen Schaden bedeuten. Exakte Zahlen gibt es jedoch nicht. Einige Forscher schätzen, dass zwischen einem und zwei Drittel der durch den PSA-Test entdeckten Tumoren „Überdiagnosen“ sein könnten. „Über diese Möglichkeit müssen Männer aufgeklärt werden“, sagt Becker.

Bislang ist nicht bewiesen, dass der PSA-Test insgesamt die Heilungschancen verbessert.

Doch werden nur wenige Männer darüber aufgeklärt, dass der PSA-Test solche Risiken mit sich bringt. Die Folge ist eine Spirale der Krebsangst: Der PSA-Test hat zur Folge, dass bei immer mehr Männern Krebs gefunden wird. Und weil Prostatakrebs häufiger zu werden scheint, lassen immer mehr Männer aus Sorge einen Test machen.

Gleichzeitig gaukelt der Test Arzt und Patient vor, sie hätten alles richtig gemacht. Beide gehen meist davon aus, dass jeder gefundene Tumor ohne

Therapie tödlich gewesen wäre, dank der Therapie aber geheilt wurde. „Die Möglichkeit, dass ein Tumor gefunden und geheilt wurde, der nie gefährlich geworden wäre, ist kaum einem Mann bewusst“, sagt Becker.

Besonders deutlich wird der Sog, mit dem jede Diagnose weitere nach sich zieht, in den Familien von Männern mit Prostatakrebs. Wenn bei einem engen Verwandten ein Tumor gefunden wird, dann fragen sich früher oder später auch Söhne oder Brüder, was das für ihre eigene Gesundheit bedeutet. Und diese Sorge hat offenbar direkte Auswirkungen auf das Risiko, dass bei Verwandten dann tatsächlich ebenfalls ein Prostatatumor gefunden wird: „Gerade bei Brüdern könnte es sein, dass wir genetisch bedingte Risiken überschätzen“, sagt Professor Kari Hemminki, Leiter der Abteilung Molekulargenetische Epidemiologie des DKFZ.

### Positiver Test verunsichert männliche Verwandte

Der Epidemiologe stellt mit seinem Zweifel auch eigene Berechnungen in Frage. Prostatakrebs gehört zu den Krebsarten, bei denen das Risiko für die engsten Angehörigen von Krebskranken besonders deutlich erhöht zu sein scheint. Hemminki hatte das Risiko für Verwandte letztes Jahr anhand schwedischer Zahlen abgeschätzt: Wenn der Vater erkrankt war, hatten Söhne ein 2,5-fach über dem Durchschnitt liegendes Risiko, dass bei ihnen ebenfalls ein Tumor diag-

nostiziert wurde. Wenn es der Bruder war, war es sogar 3,6-fach erhöht. Solche Unterschiede haben Ärzte bislang als Hinweis darauf interpretiert, dass es besondere Gene gibt, die für die Anfälligkeit der Bruderpaare verantwortlich sein könnten. Die Suche nach solchen Genen war bislang allerdings erfolglos.

Doch mittlerweile glaubt Hemminki an eine andere Erklärung, warum bei Brüdern von Prostatakrebskranken so häufig ebenfalls Krebs gefunden wird. „Vermutlich liegt es vor allem daran, dass nach der Prostatakrebs-Diagnose bei einem Bruder der andere dann besonders schnell zu Früherkennungsuntersuchungen geht“, sagt Hemminki.

Seine Analyse zeigt, dass sich in Schweden ähnlich wie in Deutschland seit 1960 die Rate der Prostatakrebsdiagnosen verdreifacht hat, am Schnellsten seit Beginn der 90er Jahre: 1990 wurde bei 2 von 1000 Männern zwischen 60 und 64 ein Tumor gefunden, 2002 bei 4 von 1000. „Der Anstieg fällt mit der Phase zusammen, in der sich in Schweden der PSA-Test verbreitet hat“, sagt Hemminki.

Mit dem Test hat sich offenbar auch der Umgang mit dem Tumor in Familien verändert. Gerade jüngere Männer, die selbst durch einen PSA-Test auf ihren Krebs aufmerksam gemacht wurden, werden im Bekannten- und Verwandtenkreis oft zu eifrigen Fürsprechern für den Bluttest, wenn sie überzeugt sind, der Test habe ihnen das Leben gerettet.

Hemminki vermutet nun, dass diese Werbung für den PSA-Test gerade zwischen Brüdern die Auswertung von erblichen Risiken verzerrt. Wenn ein Mann mit 60 die Krebsdiagnose erhält, dann ist ein 25 oder 30 Jahre jüngerer Sohn selten so beunruhigt, dass er ebenfalls sehr schnell einen PSA-Test machen lässt. Doch ein ebenfalls um die 60 Jahre alter Bruder fühlt sich viel direkter bedroht: Hemminkis Auswertung zeigt, dass die Hälfte der Bruderpaare, die beide an Prostatakrebs erkrankt waren, innerhalb von zwölf Monaten ihre Krebsdiagnose erhalten hatten.

Wenn aber ein kranker Bruder seinen gesunden dazu bringt, einen PSA-Test zu machen, werden auch immer wieder kleine Tumore entdeckt, die sonst nie oder sehr viel später aufgefallen wären. Durch den Fund solcher Tumoren erscheint aber das Risiko von Brüdern deutlich größer, als es in Wahrheit ist, sagt Hemminki: „Wir müssen bei der Untersuchung von Familienrisiken mehr auf solche Zusammenhänge achten.“

Die Bestimmung des PSA-Wertes kann ein wertvolles Hilfsmittel für Diagnose und Verlaufsbeurteilung bei Prostatakrebs sein. Der Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen bei Gesunden ist noch umstritten. In jedem Fall sollte man sich bei auffälligen PSA-Werten in einem Zentrum, das über große Erfahrung verfügt, untersuchen lassen.

*Klaus Koch*

## Nebenjob im Zellkern

**H**aben Sie gerade eine Seite umgeblättert? Und dabei die Muskeln Ihrer Hand und Ihres Arms angespannt? Die physiologischen und molekularen Grundlagen dafür kennt man schon seit den fünfziger und sechziger Jahren: Die Proteine Aktin und Myosin bilden ineinander greifende lange Stränge aus, die sich unter Verbrauch von Energie gegeneinander verschieben können und einen Muskel so zusammenziehen. Neben der Funktion bei der Muskelkontraktion war auch bekannt, dass Aktin eine elementare Rolle bei der Stützfunktion von Zellen spielt, und man dachte lange Zeit, dass mit diesen beiden Funktionen die Aufgaben von Aktin und Myosin im Organismus ausreichend beschrieben seien. Doch ältere Untersuchungen belegten, dass die beiden Proteine auch im Zellkern vorkommen, wobei unklar war, was sie dort zu suchen haben, denn für die Ausbildung von langen Strängen und ausgedehnte Bewegungen wie bei der Muskelkontraktion ist dort kein Platz. Ein internationales Team um Professor Ingrid Grummt, Leiterin der Abteilung Molekularbiologie der Zelle II im Deutschen Krebsforschungszentrum, zeigte, dass die Muskelproteine im Zellkern aktiv an der Transkription, dem Ablesen genetischer Information von der DNS, beteiligt sind. Eine völlig neue Funktion der beiden Muskelproteine, die bisher gültige Theorien über den Transkriptionsprozess revolutioniert. Für die Krebsforschung sind diese Theorien von grundlegender Bedeutung, da das Ablesen der genetischen Information und die Übersetzung in die zelluläre Protein-Maschinerie essenziell für das Zellwachstum sind. Bei Krebszellen ist die Transkriptionsaktivität abnormal erhöht, was dazu führt, dass die Zellen sich ungebremst teilen. „Wenn wir ler-



nen zu verstehen, wie dieser Prozess in einer normalen Zelle reguliert ist, können wir gezielt untersuchen, was in Tumorzellen schief läuft, und darauf aufbauend Ansatzpunkte für die Therapie suchen“, erklärt Grummt. Zusammen mit Forschern aus Chicago, Prag und Heidelberg konnte Ingrid Grummt jetzt zeigen, dass Aktin und Myosin eine aktive Rolle beim Ablesen der genetischen Information, der Transkription, spielen. Die Proteine, die die genetische Information ablesen, sind RNS-Polymerasen. Die Forscher zeigten, dass spezifische Antikörper gegen Aktin oder Myosin den Transkriptionsprozess blockieren. Wenn sie anschließend Aktin bzw. Myosin im Über-

schuss zugaben, konnte diese Blockade aufgehoben werden. Weitere Untersuchungen belegten, dass die Bindung von Myosin an Komponenten der Transkriptionsmaschinerie die Arbeit der RNS-Polymerase reguliert. „Unsere Ergebnisse decken nicht nur eine bislang unbekannte Funktion von Aktin und Myosin beim Transkriptionsprozess auf, sondern weisen auch neue Wege auf, wie man die Assoziation dieser Proteine mit der RNS-Polymerase manipulieren und damit gezielt in Einzelschritte der Genexpression eingreifen kann“, so Grummt.

*Bettina Schätzler*

# „Ich wurde nicht bezwungen“

„Im letzten Monat war ich noch ein gesunder junger Mann in den Mitt-dreißigern, der sich darauf freut, halbtags zu arbeiten, sich um seine kleine Tochter zu kümmern und Pläne für das nächste Jahr zu schmieden. Nun wurde mir gerade mitgeteilt, dass ich einen schnell wachsenden Tumor in meinem Gehirn habe.“

Als Ivan Noble im August 2002 wegen anhaltender Kopfschmerzen zum Arzt geht und dort erfährt, dass er einen Hirntumor, ein Glioblastom, hat, ist es ein Schock. Doch anstatt sich zurückzuziehen und still der Dinge zu harren, die da kommen, beschließt der BBC-Wissenschaftsjournalist, ein Tagebuch zu schreiben und es im Internet zu veröffentlichen. Das Besondere an solchen so genannten Weblogs oder kurz „Blogs“ ist, dass der Leser Kommentare zu den jeweiligen Einträgen schreiben und damit, statt passiv zu bleiben, in Interaktion mit dem Autor treten kann.

Nach der Diagnose schildert Noble einmal pro Woche seine Erlebnisse. Dabei geht er auf medizinische Details des Tumors und der Behandlungsmethoden ebenso ein wie auf alltägliche und persönliche Ereignisse. Durch die Mischung aus medizinischen und persönlichen Aspekten erfährt das Tagebuch besondere Aufmerksamkeit, das Blog auf der BBC-Nachrichtenseite wird zu einem der meistgelesenen Online-Texte überhaupt. Täglich verfolgen rund 100 000 Menschen das Auf und Ab der Krankheitsgeschichte, in der zwischen Hoffen und Bangen, guten und schlechten Nachrichten kaum jemals der Optimismus verloren geht und Nobles Wille zum Ausdruck kommt, aus seinem Leben, wie lange es auch noch dauern möge, das Beste zu machen.

Wie sehr der Journalist seine Leser auf seine emotionale Achterbahn mitnimmt, zeigen die unzähligen Kommentare, mit denen die interna-

tionale Leserschaft auf seine Einträge reagiert.

Manche schreiben, dass sie ihre an Krebs erkrankten Familienangehörigen nun viel besser verstehen können. Ärzte und Medizinstudenten geben an, dass sie nun Einsicht in die Patientenseite der Erkrankung mit allen Ängsten, Sorgen und Erwartungen bekommen, welche ihnen bei keiner Vorlesung und von keinem Lehrbuch vermittelt wird. Hunderte ihm völlig fremder Menschen aus aller Welt schreiben, dass Noble ihnen durch seine offene Art zu schreiben Hoffnung und Optimismus zurückgibt und ihnen eine Inspiration ist. Aber er zeigt auch, dass es Wichtigeres im Leben gibt als die Krankheit: „Ich habe Krebs. Nicht umgekehrt.“

Andersherum geben die Leser auch etwas zurück. Sie ermuntern ihn, schreiben ihm von für sie wichtigen

Büchern und hilfreichen Diäten. Viele wünschen ihm auch einfach das Allerbeste und schließen ihn in ihre Gebete ein. Dieser interaktive Dialog bietet dem Besucher der Internetseiten eine andere Art der Hilfe, da er sich in einer großen Gemeinschaft von Mitleidenden und Mitfühlenden wieder findet. Auch Ivan Noble war für dieses Gefühl der Verbundenheit dankbar und sah in seinem „Experiment“ einen Erfolg, als er Ende Januar diesen Jahres seinen letzten Eintrag schrieb. Am 31. Januar erlag Noble seinem erneut wiedergekehrten aggressiven Hirntumor. Dennoch war für ihn klar: „Ich wurde nicht bezwungen!“

*Christopher Briele*

Ivan Nobles Webtagebuch steht im Internet unter <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/2253201.stm>

The screenshot shows a web browser window displaying the BBC News website. The URL in the address bar is <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/2253201.stm>. The page title is "BBC NEWS | Health | Tumour dia...". The main headline is "Tumour diary: The time has come". Below the headline is a photograph of Ivan Noble, a man with glasses. The text of the article begins: "BBC News science and technology writer Ivan Noble was diagnosed with a malignant brain tumour in August 2002. Since then he has been sharing his experiences in an online diary." The article continues with: "This is my last diary. I have written it ahead of time because I knew there would be a point when I was not well enough to continue. That time has now come. When I began writing about having a brain tumour, I did not really know why. That personal style of..." The page also features a sidebar with navigation links and a "Diary Summary" section listing dates and topics.

# Überleben Glücksache

**S**ie haben Brustkrebs! Diese Diagnose hören in Deutschland mehr als 46 000 Frauen pro Jahr. So erging es auch der Journalistin Sibylle Herbert. Wie so viele hat sie den Marathon einer Brustkrebstherapie durchlaufen und wie so viele hat sie ein Buch geschrieben. Doch ihr Buch ist anders.

Sibylle Herbert hat ihrer Geschichte die Sichtweise ihrer Therapeuten gegenübergestellt. Nach der Behandlung hat sie mit Ärzten und Pflegepersonal Erinnerungsinterviews durchgeführt und deren Eindrücke als „Ghostwriter“ festgehalten.

So entsteht ein beeindruckendes Wechselspiel zwischen dem persönlichen Schicksal der Patientin und dem ärztlichen Alltag. Man kann sich der Darstellung ihrer Einsamkeit, ihrer Verzweiflung und Enttäuschung gegenüber der Widersprüchlichkeit in den Aussagen der zahlreichen behandelnden Ärzte als Leser schwer entziehen. Trotzdem stellt sich nicht reflexartig Solidarität mit der Patientin ein. „Das ist Handwerk. Da gibt es keine Beziehung.“ Die Worte des behandelnden Gynäkologen Dr. Mathias Warm offenbaren die kalte Routine des ärztlichen Alltags. Daneben wird jedoch auch das Bewusstsein der Ärzte für viele Missstände und ihre Wünsche für Verbesserungen des Systems aufgezeigt. So prallt der Egoismus der sich vernachlässigt fühlenden Patientin am Klinikalltag ab. Er wird zwischen psychischem Selbstschutz des Personals und mangelndem zeitlichen Spielraum in personell und räumlich überlasteten medizinischen Einrichtungen zerrieben. „Dieser Zeitmangel ist das Frustrierende an dem Job. Für mich bedeutet es das traurige Ende eines Traumberufs. Man wird sich und den Patienten nicht gerecht“, schlussfolgert Dr. Lisa Kleine, Ärztin im Praktikum in der Chemotherapeutischen Abteilung.

Im Buch wird aber auch eine Frau begleitet, die in den 255 Tagen ihrer Therapie von einer unmündigen und überforderten Patientin zu einer unbequemen Herausforderung ihrer Ärzte reift. „Jetzt ist Schluss. Wenn Dr. Warm schon die Entscheidungen trifft, dann will ich sie wenigstens verstehen.“ Sie stellt Fragen, erzwingt Antworten und Auskunft. So wird sowohl durch den



Wissensdurst der Patientin, als auch in der Reflexion der Ärzte ein sehr umfangreicher Überblick über Therapiemöglichkeiten und Operationsmethoden vermittelt und das medizinische Vokabular in einem ausführlichen Glossar erklärt. Sibylle Herbert macht Betroffenen Mut, sich mit der Krankheit auseinander zu setzen. „Ich fühle mich besser, weil ich nicht mehr weglaufe, weil ich mich der Krankheit stelle.“

Je länger die Therapie andauert, desto klarer kristallisiert sich das Hauptproblem zwischen Patientin und dem medizinischen Personal heraus. Es fehlt eine vertrauensvolle Gesprächsebene als gleichwertige Partner. So sind medizinisch kaum als erwähnenswert betrachtete Nebeneffekte wie Haarausfall für die Betroffene ein ernsthaftes Problem. „Wie läuft das Ausfallen ab? Wer berät mich? Wo bekomme ich Hilfe? Wo eine Perücke? Ich kaufe so etwas nicht täglich! Ich hätte alle diese Fragen stellen wollen.

Am Donnerstag, den 02. Juni 2005, liest im Hörsaal des DKFZ Sibylle Herbert zusammen mit Dr. Mathias Warm aus ihrem Buch „Überleben Glücksache“; im Anschluss an die Lesung diskutieren Experten über die Versorgungssituation von Brustkrebspatientinnen in Deutschland. Beginn der Veranstaltung: 19:00 Uhr ; der Eintritt ist frei.

Aber wem? Für solche Kinkerlitzchen ist Dr. Warm nicht zuständig.“

Das ist das Herausragende an diesem Buch. Es zeigt neben der Belastung durch die Krankheit schonungslos die Distanz zwischen Patienten und medizinischem Personal. Durch die gelungene gegensätzliche Darstellung beider Seiten versöhnt das Buch aber auch und liefert zahlreiche Ideen, den langen Weg zueinander zu verkürzen.

Es ist ein Begleiter für Betroffene, ein seltenes Spiegelbild für das medizinische Personal und aufrüttelnde Anregung zu einem ehrlichen Dialog zwischen Ärzten und Patienten.

*Angelika Michel*

„Überleben Glücksache – Was Sie als Krebspatient in unserem Gesundheitssystem erwartet“ von Sibylle Herbert, erschienen bei Scherz, ein Verlag der S. Fischer Verlag GmbH, Frankfurt am Main, 2005, 256 Seiten geb., ISBN 3-502-14002-2, Preis: 17,90 Euro.

# Personen

**Professor Otmar D. Wiestler**, Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums, hat Anfang April das Verdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland für sein jahrzehntelanges Engagement in der neurowissenschaftlichen Forschung erhalten. In der Laudatio wurde die unermüdliche Initiative bei der Vernetzung von Forschung, Industrie und privaten Stiftern hervorgehoben.

Privatdozent **Dr. Ralf Bischoff**, Privatdozent **Dr. Frank Breitling** und **Dr. Volker Stadler** leiten seit kurzem gemeinsam die Arbeitsgruppe Chipbasierte Peptidbibliotheken. Sie entwickeln ein Hochdurchsatzverfahren zur Charakterisierung von neuen bioorganischen Katalysatoren. Außerdem wollen die Wissenschaftler das Verfahren in der Diagnostik oder in der Funktionsanalyse von Proteinen nutzen.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum erhält 4 von insgesamt 40 Marie Curie Excellence Grants der Europäischen Union (EU). Die finanzielle Förderung wird jeweils für vier Jahre gewährt. Die EU bewilligte **Dr. Michael Boutros**, Leiter der Boveri-Nachwuchsgruppe Signalwege und Funktionelle Genomik, ein Projekt zur Funktionsaufklärung von Erbanlagen, die beispielsweise Zellvermehrung und -überleben steuern. Der Leiter der Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe Molekulare Stoffwechselkontrolle, **Dr. Stephan Herzig**, erhält ebenfalls Fördermittel. In seinem Forschungsvorhaben geht es um die Aufklärung von Stoffwechselkontrollmechanismen, die bei Diabetes Typ II versagen. Daraus ergeben sich möglicherweise neue Ansätze für die Therapie. Weiterhin gewährte die EU **Dr. Adelheid Cerwenka**, Leiterin der Boveri-Nachwuchsgruppe Angeborene Immunität, Fördergelder für die Erforschung von Signalwegen des Immunsystems, die zur Abwehr von Krebszellen, Viren oder Bakterien dienen. Dem Leiter der Boveri-Nachwuchsgruppe Redoxregulation, **Dr. Tobias Dick**, bewilligte die EU Drittmittel für ein Forschungsvorhaben über Redoxproteine und ihren Einfluss auf die Kommunikationswege zwischen Zellen.

**Professor Peter Lichter** ist vom Bundespräsidenten in den Wissenschaftsrat berufen worden. Das Gremium berät die Bundesregierung und die Regierungen der Länder in Fragen der inhaltlichen und strukturellen Entwicklung der Hochschulen, der Wissenschaft, der Forschung sowie des Hochschulbaus.

**Dr. Frank Lyko** hat kürzlich die kommissarische Leitung der Abteilung Epigenetik übernommen. Diese Abteilung befasst sich damit, wie der Verpackungszustand des Erbguts die Aktivität von Genen beeinflusst. Die Ergebnisse tragen möglicherweise zum besseren Verständnis der Zellvermehrung und damit auch der Entstehung von Krebs bei.

**Professor Dirk Schadendorf**, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Dermato-Onkologie, ist einer von 13 Partnern aus zehn Ländern, die gemeinsam ein Europäisches Netzwerk für die Identifizierung und Validierung von Biomarkern bei Krebs gegründet haben. In diesem von der Europäischen Union geförderten Projekt sollen abnormale Proteine im Blut von Patienten mit Prostata-, Brust- oder Eierstockkrebs gefunden und auf ihre Einsatzmöglichkeit als Tumormarker bei der Bewertung von Impfstoffen hin untersucht werden.

# Impressum

einblick ISSN 0933-128X

Ausgabe 2/2005

Das Magazin des Deutschen Krebsforschungszentrums einblick erscheint drei- oder viermal pro Jahr

**Herausgeber:**

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg

**Verantwortlich:**

Dr. Julia Rautenstrauch

**Redaktion:**

Stabsabteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit:

Dagmar Anders, Jürgen Löscher

**An dieser Ausgabe haben außerdem mitgearbeitet:**

Ingeborg Bördlein, Christopher Briele, Claudia Eberhard-Metzger, Dr. Klaus Koch, Dr. Sibylle Kohlstädt, Dr. Michael Lang, Dr. Angelika Michel, Dr. Bettina Schätzler

**Gesamtabwicklung:** ABT Mediengruppe

**Art-Director & Design:** Sascha Kreger

**Prepress:** aktivcomm GmbH (www.aktivcomm.de)

**Druck:** ABT Print und Medien GmbH

(www.abt-medien.de)

**Nachdruck:** Die Wiedergabe und der Nachdruck von Artikeln aus einblick ist nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Redaktion möglich.

„einblick“ kann kostenlos abonniert werden.

**Redaktionsanschrift:**

Deutsches Krebsforschungszentrum

Stabsabteilung für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg

Telefon: +49 (0) 6221-422854,

Telefax: +49 (0) 6221-422968

E-Mail: einblick@dkfz.de

www.dkfz.de

**Bildnachweis:**

Sascha Kreger (U1, U3, U4, S. 18/19, S. 24, S. 26, S. 29, S. 35),

Yan de Andres (U2, S. 4-7, S. 17, S. 20-23),

aktivComm (S. 4, S. 6, S. 27 + 28 unten)

Philipp Rothe (S. 7 oben), Dr. Matthias Weiß (S. 8),

Dr. Ingrid Hoffmann (S. 11 oben),

Dr. Dirk Bossemeyer (U1, U4, S. 11 unten, S. 12/13),

edga mediengesellschaft mbH (S. 15 Mitte), Landeszentrale für Gesundheitsförderung in Rheinland-Pfalz e.V.

(S. 16), Tristan Vankann (S. 28 oben),

Uwe Kils (S. 30/31/33), BBC (S. 36),

Scherz Verlag im S. Fischer Verlag (S. 37)

**Spendenkonto:** Deutsche Bank Heidelberg

BLZ 672 700 03, Konto 01/57008

Spenden an das Deutsche Krebsforschungszentrum werden für Sonderprogramme, zum Beispiel für Nachwuchsförderung eingesetzt.

Individuelle Auskünfte über Krebs erhalten Sie kostenlos beim telefonischen Krebsinformationsdienst (KID) Telefon: 06221-410121, montags bis freitags von 8.00 bis 20.00 Uhr, oder per E-Mail unter:

krebsinformation@dkfz.de; weitere Informationen sind unter [www.krebsinformation.de](http://www.krebsinformation.de) abrufbar.

## Tumor-TV



**F**einstaub, Alkohol, Zigaretten, Übergewicht, faultiereske Bewegungsaktivität – die Liste der Dinge, mit denen sich der Mensch in selbstverschuldeter Unmündigkeit die ein oder andere Krebserkrankung im Eigenbau basteln kann, ist lang. Psst, ja Sie da, kommen Sie mal näher ran. Wir möchten Sie – topexklusiv – auf einen bisher unbekanntem teuflischen Krebserreger aufmerksam machen, der als Untermieter in unseren Häusern lauert.

Aus einer von privaten Fernsehsendern unter Verschluss gehaltenen Studie, die dem einblick anonym zugespielt wurde, geht hervor, dass das individuelle Risiko, an einem Hirntumor zu erkranken, mit steigendem In-die-Glotze-Glotzen zirka um das 82,7-fache anwächst, verglichen mit einem in einem leeren Weinfass am Wegesrand wohnenden Eremiten ohne Kabelanschluss. Fernsehärzte unter Leitung von Sascha Hehn konnten aus Talkshows mit an krankhafter Geschwätzigkeit (Logorrhö) leidenden Verhaltensauffälligen, Quizsendungen für Grenzdebile, Reality-, Doku- und Daily-Soaps wie Das Dschungelcamp, Big Brother oder Die Alm ein Krebs erregendes Etwas isolieren. Solche Grotesksendungen scheinen eine bisher verschwiegene Tumorart auszulösen, die in der Studie als „Morbus Delirium praecox“ bezeichnet wird. Völlig neu daran ist, dass diese Tumoren ein humanistisch geprägtes Bewusstsein zu besitzen scheinen, da sie umliegende, noch intakte, aber seltsam sinnentleerte Hirnareale in einem Akt der Erlösung erwürgen. Da uns die Daten nur zum Teil vorliegen, können wir nur mutmaßen, dass sich der Partikelstrom aus der Fernsehöhre seinen Weg über die vom TV-Abusus entzündeten Sehnerven mitten ins Hirn bahnt und dort zu soliden Tumoren aus ektoplasmatischem Schwachsinn aggregiert. Wenn in der Quizsendung „Alles auf Rot“ des Privatsenders NeunLive demnächst wieder die Frage gestellt wird „Welche Farbe spielt in dieser Sendung eine Rolle?“ ist höchste Tumorgefahr im Verzug. Wir von der Krebsforschung wagen mal die Prognose, dass die Neuerkrankungszahlen bei diesen Hirntumoren in Zukunft sprunghaft ansteigen werden. Zu Verschwörungstheorien Anlass geben folgende zwei Informationen, die fast zeitgleich über die Nachrichtenticker gelaufen sind: Die Meldung, das Marktforschungsinstitut Eurodata habe in einer Untersuchung ermittelt, dass 2004 weltweit jeder Erwachsene statistisch drei Stunden täglich in die Röhre geschaut habe, vermählt sich auf der Metaebene der Wirklichkeit mit der alarmierenden Schlagzeile „Ein Viertel aller Affen und Halbaffen vom Aussterben bedroht.“ Nach der Werbung sind wir wieder für Sie da.

