

Professor Lutz Gissmann, langjähriger Mitarbeiter von Harald zur Hausen



DER LANGE WEG ZUM ZIEL

Von der Erkenntnis zum ersten Impfstoff gegen Krebs

Vor über 30 Jahren greift ein junger Doktorand im Institut für Klinische Virologie in Erlangen zur Thermoskanne und macht sich auf den Weg zum Hautarzt. Regelmäßig jede Woche sucht er ihn auf. Der Hautarzt ist ein freundlicher Mann und sammelt für den Doktoranden fleißig alle Warzen, die er seinen Patienten von Händen und Füßen entfernt. Dieser füllt alle Warzen in seine Thermoskanne, die mit eiskaltem flüssigem Stickstoff gefüllt ist, begibt sich schleunigst zurück ins Labor und beginnt unverzüglich mit der Arbeit.

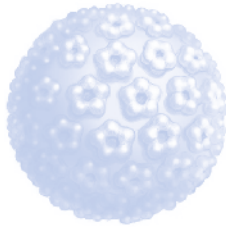
Der junge Doktorand ist Lutz Gissmann. Er ist heute Professor und leitet die Abteilung für Genomveränderungen und Carcinogenese im Deutschen Krebsforschungszentrum. „Gan-

ze Haufen von Warzen waren das“, erinnert sich Gissmann. Sein Doktorvater hatte ihm damals die Aufgabe gestellt, nach dem Erbgut bestimmter Viren, so genannter Papillomviren, in Warzen des Genitaltraktes zu suchen. Der Doktorvater war Harald zur Hausen. Der war, als er in Erlangen anfing, gerade 35 Jahre alt und hatte die außergewöhnliche Theorie aufgestellt, dass Papillomviren Gebärmutterhalskrebs erzeugen. Die Beweise dafür fehlten ihm allerdings noch.

Lutz Gissmann näherte sich seiner Aufgabe systematisch und beschäftigte sich zunächst mit den besser erforschten Hand- und Fußwarzen. Aus diesen hatte Harald zur Hausen bereits Anfang der 70er Jahre Papillomvirus-Erbgut isoliert

und nachgewiesen, dass das aus Haut- und Fußwarzen gewonnene Viruserbgut anders aussah als das aus Warzen des Genitaltraktes. Beides sind gutartige Wucherungen der Haut. Aber sie werden, so vermutete zur Hausen, von verschiedenen Papillomvirus-Typen hervorgerufen. Der Sache galt es auf den Grund zu gehen, und Lutz Gissmann wurde einer der ersten Doktoranden, die sich in der Erlanger Arbeitsgruppe von Harald zur Hausen mit Humanen Papillomviren, kurz HPV, beschäftigten.

Den Namen Harald zur Hausen, erzählt Gissmann, habe er erstmals als Student in Erlangen Anfang der 70er Jahre in einer Vorlesung über Tumorstudiologie gehört. Kurz darauf hieß es, dass eben dieser Harald zur Hausen von Würzburg in das Institut für Klinische Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg berufen worden sei. „Da muss ich hin“, dachte Lutz Gissmann. Er habe zur Hausen auf dem Flur des Instituts abgepasst, sich kurz vorgestellt und unvermittelt gefragt, ob er bei ihm promovieren könne. „Wann wollen Sie kommen?“, habe zur Hausen zurückgefragt.



Doch Lutz Gissmann musste zunächst noch seine Diplomarbeit im Fach Biologie beenden. „Ich bin zwischendrin immer wieder ins Institut für Virologie gepilgert, um zu zeigen, dass ich noch da bin.“ Er fürchtete, dass sich sein künftiger Doktorvater womöglich nicht mehr an ihn erinnern könne. „Ich warte auf Sie“, habe zur Hausen gelassen geantwortet.

Mit seiner ersten Thermoskanne zog Lutz Gissmann Mitte der 70er Jahre los. Die anschließenden Warzenaufbereitungen im Labor waren aufwändig und erforderten die ganze methodische Kunst der damals noch jungen molekularen Biowissenschaft. Das Ergebnis war eindeutig: Die Warzen an Händen und Füßen wurden tatsächlich von anderen Papillomvirus-Typen hervorgerufen als die an den Genitalien. Das war ein sehr wichtiger Befund, der die Hypothese von Harald zur Hausen bekräftigte: Während Hautwarzen an Händen und Füßen stets harmlos sind, können Genitalwarzen – das wusste man schon länger – in seltenen Fällen zu Krebs entarten. Sollten also Papillomvirus-Typen, die bevorzugt das Gewebe des Gebärmutterhalses befallen, die

Verursacher von Gebärmutterhalskrebs sein? Und wenn ja, welche Typen? Zwischenzeitlich hatte sich nämlich herausgestellt, dass es eine sehr große Zahl unterschiedlicher, zumeist harmloser Papillomvirus-Typen gibt. Die nächste wissenschaftliche Aufgabe lautete, unter ihnen die „Übeltäter“ aufzuspüren.

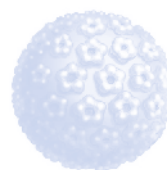
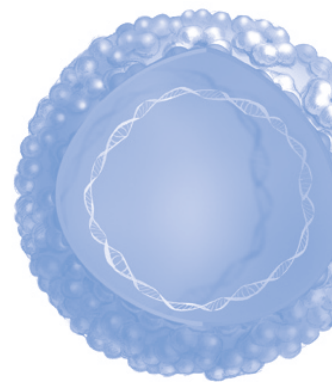
Im Jahr 77 stand ein Ortswechsel an. Harald zur Hausen wurde auf den Lehrstuhl des Instituts für Virologie der Universität Freiburg berufen, und viele Mitglieder seiner Arbeitsgruppe, darunter Lutz Gissmann, folgten ihm. Weitere Doktoranden, Michael Boshart, Matthias Dürst und Hans Ikenberg, kamen hinzu. Auch die Warzenzeit war zu Ende. Das Ziel war jetzt, das Erbgut von Papillomviren in Proben von Gebärmutterhalstumoren zu finden, die Frauen operativ entfernt worden waren. Dieser Nachweis war bislang immer fehlgeschlagen – erst die moderne Gentechnik versprach Aussicht auf Erfolg.

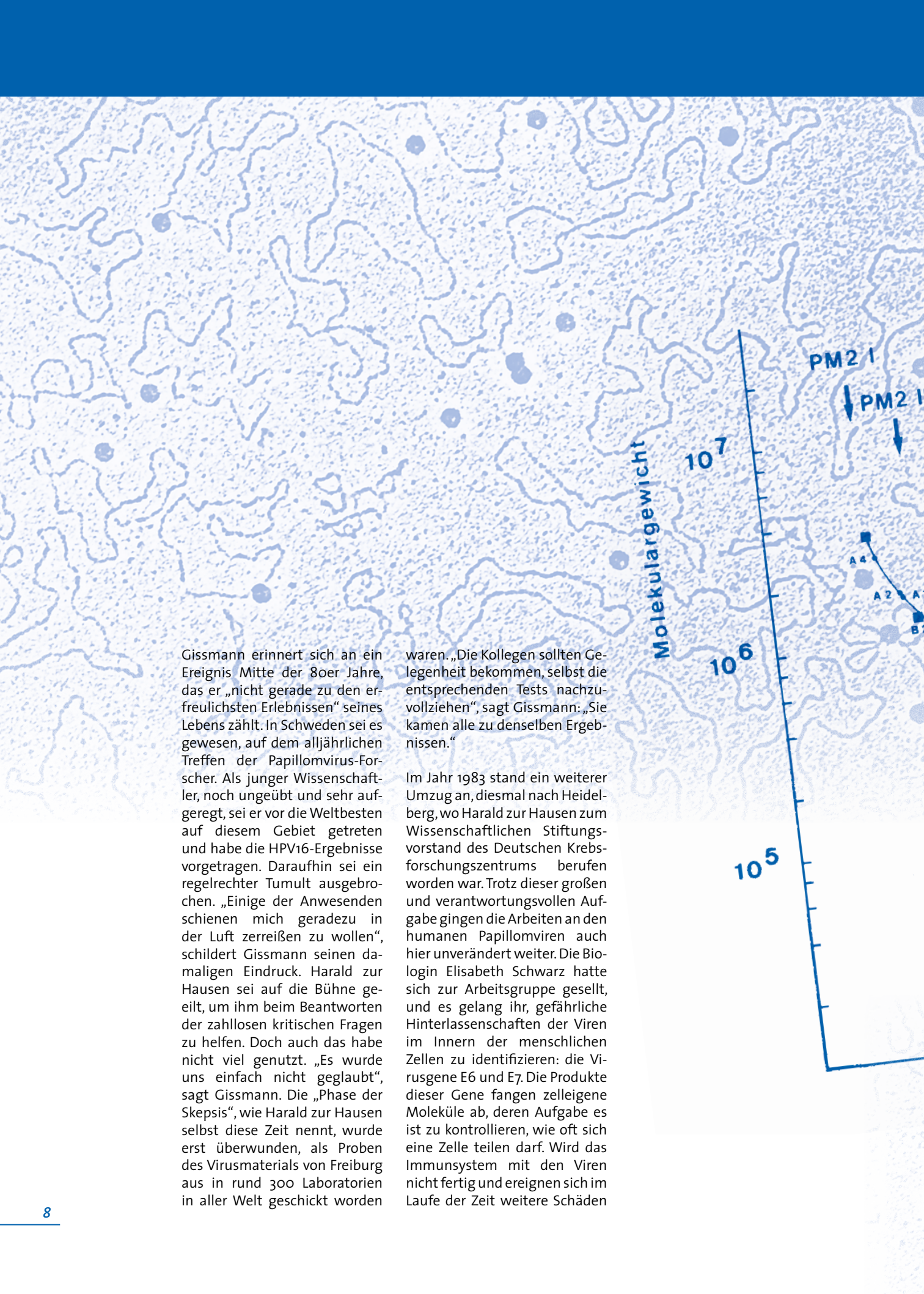
Und der stellte sich tatsächlich bald ein: In den Jahren 1982 bis 1984 gelang es der Arbeitsgruppe von Harald zur Hausen, das Erbgut zweier Papillomvirus-Typen aus Gebärmutterhalstumoren zu isolieren: HPV16 und HPV18. Von ihnen weiß man heute, dass sie für rund 70 Prozent aller Gebärmutterhalstumoren und deren Vorstufen verantwortlich sind.

Lutz Gissmann erinnert sich, dass „wir damals sogar in HeLa-Zellen HPV18 entdeckten“. Als HeLa-Zellen werden die Nachkommen der Zellen aus dem

Gebärmutterhalstumorgewebe von Henrietta Lacks bezeichnet. Die Amerikanerin erlag ihrem Leiden im Jahr 1949. Seither werden die sich noch immer teilenden Krebszellen für biochemische und molekularbiologische Untersuchungen in Forschungseinrichtungen rund um den Globus genutzt. Es beeindruckte ihn noch heute, sagt Gissmann, dass in einer Zelllinie, die seit Jahrzehnten existiert, Papillomvirus-Erbgut nachweisbar ist: „Das waren wirklich alles Durchbrüche damals in Freiburg.“

Die wissenschaftliche Welt außerhalb der Freiburger Virologie musste allerdings erst noch überzeugt werden. Lutz





Gissmann erinnert sich an ein Ereignis Mitte der 80er Jahre, das er „nicht gerade zu den erfreulichsten Erlebnissen“ seines Lebens zählt. In Schweden sei es gewesen, auf dem alljährlichen Treffen der Papillomvirus-Forscher. Als junger Wissenschaftler, noch ungeübt und sehr aufgeregt, sei er vor die Weltbesten auf diesem Gebiet getreten und habe die HPV16-Ergebnisse vorgetragen. Daraufhin sei ein regelrechter Tumult ausgebrochen. „Einige der Anwesenden schienen mich geradezu in der Luft zerreißen zu wollen“, schildert Gissmann seinen damaligen Eindruck. Harald zur Hausen sei auf die Bühne geeilt, um ihm beim Beantworten der zahllosen kritischen Fragen zu helfen. Doch auch das habe nicht viel genutzt. „Es wurde uns einfach nicht geglaubt“, sagt Gissmann. Die „Phase der Skepsis“, wie Harald zur Hausen selbst diese Zeit nennt, wurde erst überwunden, als Proben des Virusmaterials von Freiburg aus in rund 300 Laboratorien in aller Welt geschickt worden

waren. „Die Kollegen sollten Gelegenheit bekommen, selbst die entsprechenden Tests nachzuvollziehen“, sagt Gissmann. „Sie kamen alle zu denselben Ergebnissen.“

Im Jahr 1983 stand ein weiterer Umzug an, diesmal nach Heidelberg, wo Harald zur Hausen zum Wissenschaftlichen Stiftungsvorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums berufen worden war. Trotz dieser großen und verantwortungsvollen Aufgabe gingen die Arbeiten an den humanen Papillomviren auch hier unverändert weiter. Die Biologin Elisabeth Schwarz hatte sich zur Arbeitsgruppe gesellt, und es gelang ihr, gefährliche Hinterlassenschaften der Viren im Innern der menschlichen Zellen zu identifizieren: die Virusgene E6 und E7. Die Produkte dieser Gene fangen zelleigene Moleküle ab, deren Aufgabe es ist zu kontrollieren, wie oft sich eine Zelle teilen darf. Wird das Immunsystem mit den Viren nicht fertig und ereignen sich im Laufe der Zeit weitere Schäden

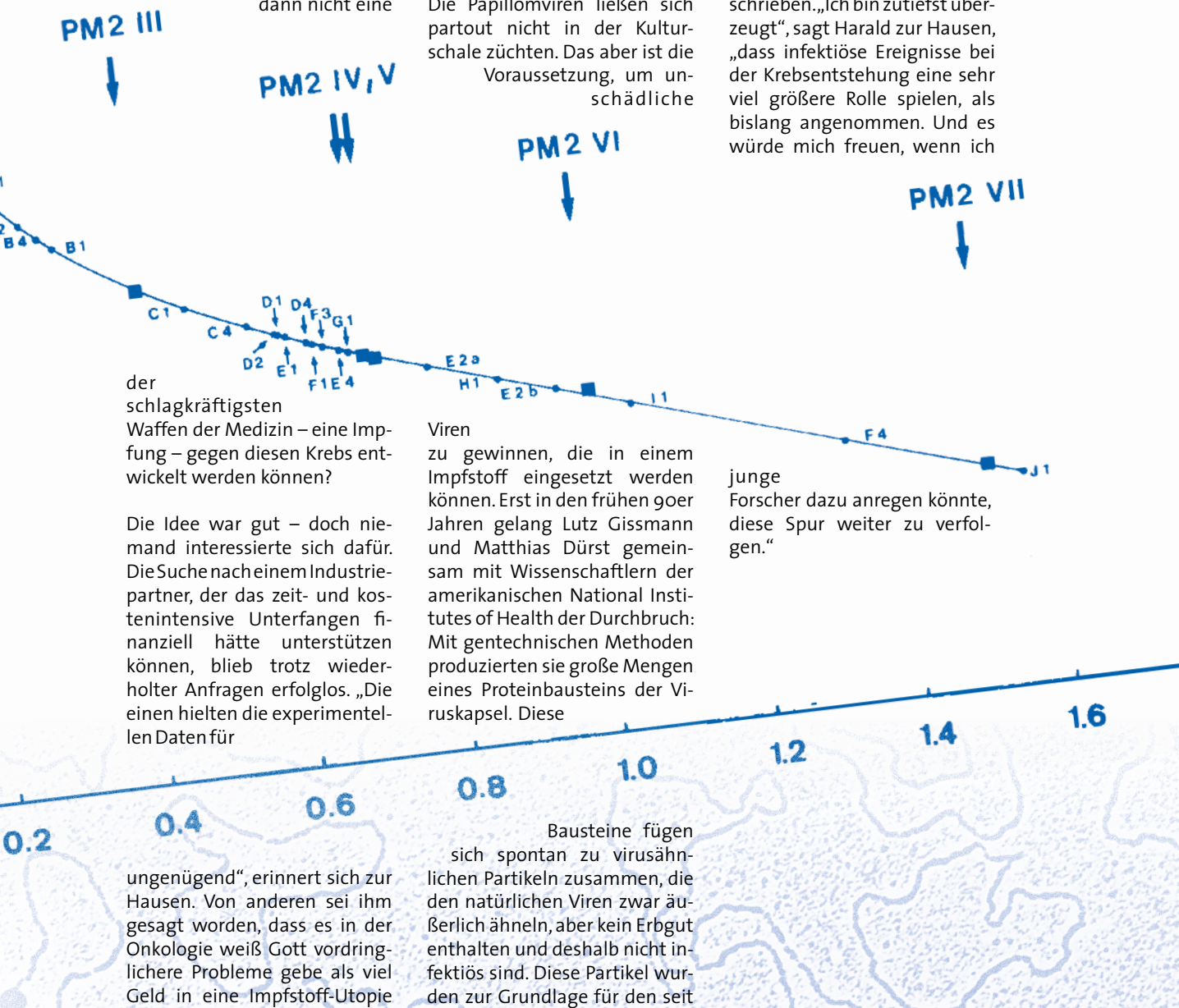
in der infizierten Zelle, kann diese aus ihrem molekular fein austarierten Wachstumsgleichgewicht geraten. Sie beginnt, sich auf Kosten gesunder Zellen unkontrolliert zu vermehren. Das war die Erklärung für die oft erst nach Jahrzehnten erfolgende „Transformation“, die Umwandlung infizierter Zellen des Gebärmutterhalses in Krebszellen. Und noch eine weitere Idee kam unter den Wissenschaftlern auf: Wenn Viren die Hauptauslöser für Gebärmutterhalskrebs sind, warum sollte dann nicht eine

zu stecken. „Das Thema Viren und Krebs löste damals insgesamt wenig Enthusiasmus aus“, sagt Harald zur Hausen, „und der Gedanke, gegen Krebs zu impfen, war wohl einfach noch zu weit weg.“ Eine deutsche Pharmafirma, die er dennoch für sein Vorhaben gewinnen konnte, sprang nach einer Marktanalyse wieder ab: Die Impfstoffentwicklung, so das Ergebnis der Erhebung, würde sich nicht rechnen.

Auch im Labor gab es Probleme: Die Papillomviren ließen sich partout nicht in der Kulturschale züchten. Das aber ist die Voraussetzung, um unschädliche

2006 verfügbaren Impfstoff, der in großen Studien bewiesen hat, dass er zuverlässig vor einer Infektion mit den humanen Papillomviren 16 und 18 und vor den entsprechenden Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses schützen kann. „Damit hat sich ein Kreis geschlossen“, freut sich Lutz Gissmann.

Die Geschichte von der Bedeutung der Viren und anderer Erreger für die Krebserkrankungen des Menschen aber ist noch lange nicht zu Ende geschrieben. „Ich bin zutiefst überzeugt“, sagt Harald zur Hausen, „dass infektiöse Ereignisse bei der Krebsentstehung eine sehr viel größere Rolle spielen, als bislang angenommen. Und es würde mich freuen, wenn ich



der schlagkräftigsten Waffen der Medizin – eine Impfung – gegen diesen Krebs entwickelt werden können?

Die Idee war gut – doch niemand interessierte sich dafür. Die Suche nach einem Industriepartner, der das zeit- und kostenintensive Unterfangen finanziell hätte unterstützen können, blieb trotz wiederholter Anfragen erfolglos. „Die einen hielten die experimentellen Daten für

Viren zu gewinnen, die in einem Impfstoff eingesetzt werden können. Erst in den frühen 90er Jahren gelang Lutz Gissmann und Matthias Dürst gemeinsam mit Wissenschaftlern der amerikanischen National Institutes of Health der Durchbruch: Mit gentechnischen Methoden produzierten sie große Mengen eines Proteinbausteins der Viruskapsel. Diese

junge Forscher dazu anregen könnte, diese Spur weiter zu verfolgen.“

ungenügend“, erinnert sich zur Hausen. Von anderen sei ihm gesagt worden, dass es in der Onkologie weiß Gott vordringlichere Probleme gebe als viel Geld in eine Impfstoff-Utopie

Bausteine fügen sich spontan zu virusähnlichen Partikeln zusammen, die den natürlichen Viren zwar äußerlich ähneln, aber kein Erbgut enthalten und deshalb nicht infektiös sind. Diese Partikel wurden zur Grundlage für den seit