

Zellen ausser Kontrolle

Wundermittel gegen Krebs sind keine in Sicht. Vor allem wenn sich Ableger bilden, wird die Behandlung schwierig. Die Forschung versucht daher, bösartige Tumoren mit verschiedenen Strategien gleichzeitig zu bekämpfen. Erste Erfolge zeichnen sich ab.

Text: Erika Meili, Bild oben SPL/Keystone, Bild unten Hanspeter Bärtschi



Zwei Zellen eines Gebärmutterhalskrebses unter dem Elektronenmikroskop (oben), Arztvisite bei einem Patienten im Spital (unten).

Ein Krebs kommt selten allein

Um sich auszubreiten, überlistet ein Tumor den gesunden Körper. Wie gelingt ihm dieses Kunststück? Dies untersuchen Forschende des Nationalen Forschungsschwerpunkts «Molekulare Onkologie». Ihr Ziel: die Entwicklung neuer Therapien.

Das Hauptproblem bei der Behandlung von Krebs sind die Metastasen», sagt Jürgen Deka, stellvertretender Direktor des Nationalen Forschungsschwerpunkts «Molekulare Onkologie» vom Institut für experimentelle Krebsforschung (Isrec) in Epalinges. Die Tochtergeschwülste im umliegenden Gewebe oder in anderen Organen können zahlreich sein und lassen sich oft nicht operativ entfernen oder durch herkömmliche Therapien behandeln. Etwa 90 Prozent der Todesfälle werden denn auch nicht durch den ersten Tumor, sondern durch Metastasen verursacht.

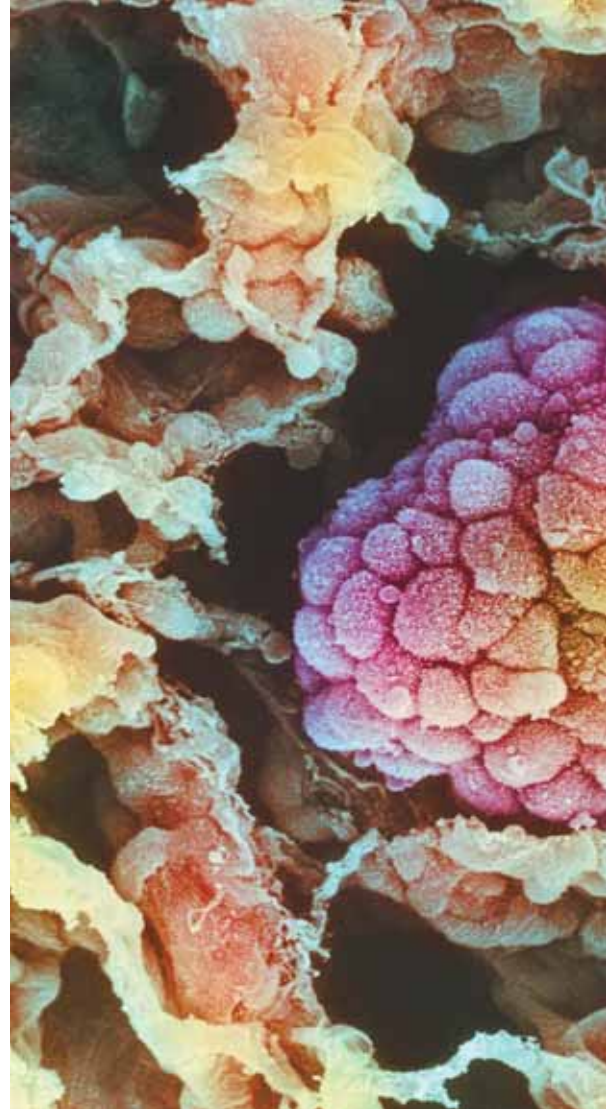
Für die Bildung von Tochtergeschwülsten müssen sich einzelne Tumorzellen vom Primärtumor ablösen, durch gesundes Gewebe wandern und sich in anderen Organen festsetzen und vermehren. Bei all diesen Schritten sind die Krebszellen auf die Mithilfe des gesunden Gewebes angewiesen. Ohne Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff würde eine Geschwulst zudem nur wenige Kubikmillimeter gross. «Die Wechselwirkungen zwischen Krebs und Wirt stehen deshalb im Zentrum unserer Forschungsarbeiten», sagt Jürgen Deka.

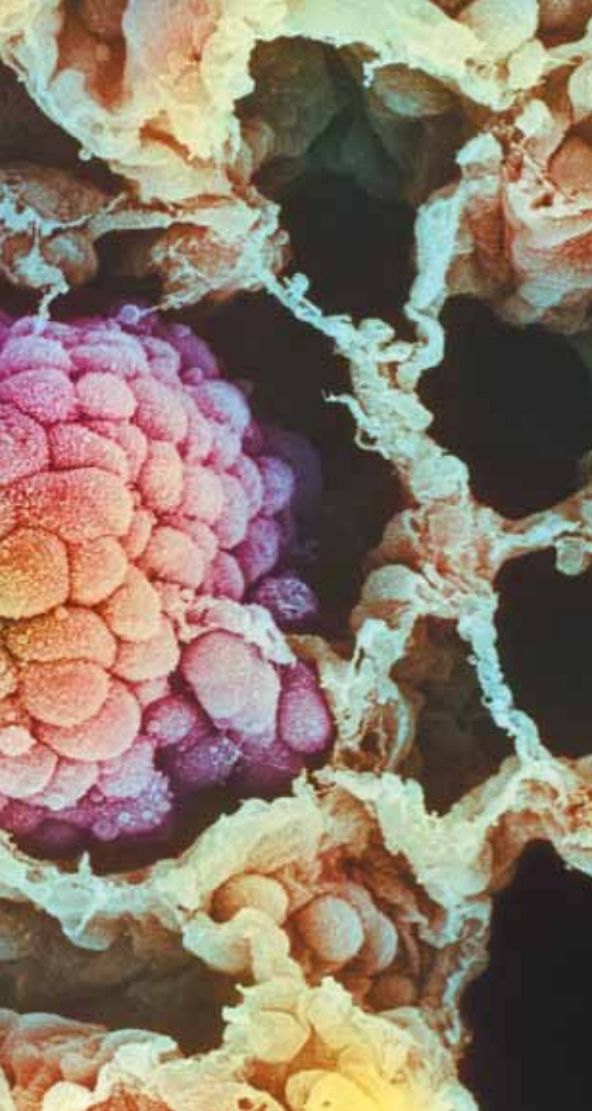
Wie ein perfekter Spion

«Krebs lässt sich mit einer Wunde vergleichen, die niemals heilt», erklärt Ivan Stamenkovic, Professor für experimentelle Pathologie am Universitätsspital Lausanne. Denn wie eine normale Wunde löst auch der Krebs eine Entzündungsreaktion aus und lockt Immunzellen und Bindegewebszellen an. Doch sie heilen die Krebswunde nicht, sondern tragen zu einer Umgestaltung des Gewebes bei, die das Tumorwachstum fördert. «Krebszellen sind perfekte Spione, die das Wirtsgewebe für ihre Zwecke zu manipulieren wissen», sagt Stamenkovic.

Wenn der Tumor bösartig wird, lösen sich einzelne Krebszellen ab und dringen in umliegende Blutgefässe ein, wo sie durch die Strömung in andere Organe

Bösartiger Tumor: Von einer kleinen Geschwulst (rosa) in einem Lungenbläschen haben sich bereits Krebszellen abgelöst. In einem Prostatakrebs sind die kugeligen Drüsenstrukturen mit Krebszellen (rosa) überzogen (unten). Bilder SPL/Key





geschwemmt werden. Dort bleiben sie an der Gefässwand kleben und vermehren sich. Wenn sie die Gefässwand durchdringen, können sie das neue Organ besiedeln und sich dort ausbreiten. Dazu müssen sie mit dem gesunden Gewebe wieder vielfältige Beziehungen aufbauen. Dabei nehmen die Tochtergeschwülste oftmals neue biologische Eigenschaften an, was die Behandlung zusätzlich erschwert.

Wechselwirkungen stoppen

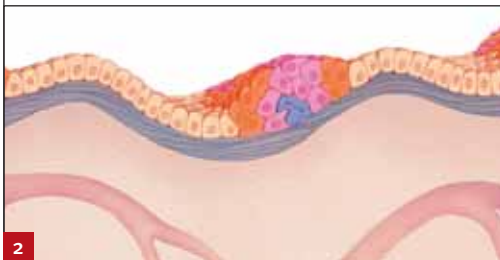
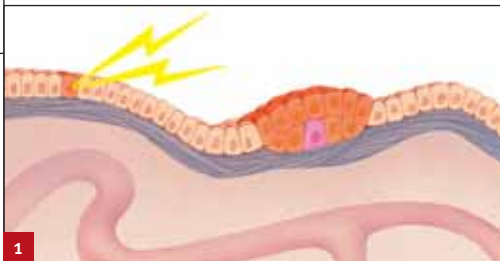
Stamenkovic's Ziel ist es, die lebenswichtigen Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und Wirtsgewebe zu identifizieren und zu verstehen, um sie danach gezielt mit Medikamenten zu stören. Deshalb vergleicht seine Forschungsgruppe beispielsweise die Genaktivität von Tumorzellen und der umliegenden Zellen. Die Unterschiede könnten Hinweise auf die speziellen Manipulationskünste bösartiger Tumoren geben.

Einige Spuren haben die Forschenden bereits gefunden. So untersuchen sie Enzyme, mit denen sich die Tumorzellen ihren Weg durch das gesunde Gewebe bahnen und in einer neuen Umgebung haften bleiben. Medikamente gegen diese Prozesse könnten die Ausbreitung von Krebs bremsen oder sogar verhindern. Allerdings ist Stamenkovic realistisch. Er verspricht keine Wundermittel: «Krebs hat verschiedene Überlebensstrategien. Verhindert man eine, so findet er andere Wege. Deshalb muss man mehrere Wechselwirkungen zwischen den Krebszellen und ihrer Umwelt gleichzeitig kappen.»

Eine dieser Überlebensstrategien ist auch die Beschaffung von Sauerstoff und Nährstoffen. Zu diesem Zweck regt der Krebs die umliegenden Blutgefässe an, in die Geschwulst hineinzuwachsen. Um die Angiogenese, wie das Aussprossen der Blutgefässe in der Fachsprache heisst, anzuregen, benutzen die Krebszellen



Krebs – eine genetische Krankheit



Fehler bei der Zellteilung verursacht werden. Normalerweise verhindern verschiedene Schutzmechanismen, dass sich eine Zelle übermässig teilt. So halten sich Zellen in einem Verband gegenseitig in Schach, indem sie einander über Botenstoffe bremsen.

Ein anderer Schutzmechanismus ist das Selbstmordprogramm der Zellen (Apoptose). Es wird beispielsweise aktiviert, wenn die DNA irreparabel beschädigt ist. Doch bestimmte Mutationen bei Tumorzellen setzen diese Schutzmechanismen ausser Kraft. Zudem überwinden Tumorzellen die begrenzte Teilungsfähigkeit gesunder Zellen – ein weiterer Schutz gegen Zellwucherungen – und werden praktisch unsterblich (2).

Damit Tumoren aber bösartig werden, ist eine weitere Eigenschaft nötig: die Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) (3). Auch für diesen Schritt sind vermutlich fälschlich aktivierte oder deaktiverte Gene verantwortlich.

Menschen mit einer Veranlagung für Krebs haben mindestens eine dieser Mutationen bereits geerbt. Sie sind dem Krebs also seit der Geburt einen Schritt näher. Ein weiterer Risikofaktor ist – neben Rauchen, ungesunder Ernährung, übermässigem Sonnenbaden und Umwelteinflüssen – das Alter: Ältere Menschen erkranken deutlich häufiger an Krebs als jüngere. Zum einen sammeln sich im Lauf des Lebens immer mehr Mutationen an, zum andern funktioniert im Alter die zelleigene DNA-Reparatur nicht mehr so gut. Und manche Tumoren brauchen Jahre bis Jahrzehnte, bis sie lebensgefährlich werden.

Krebs nimmt seinen Anfang in einer Zelle, die sich unkontrolliert vermehrt (1). Auslöser sind genetische Mutationen, die vor allem durch Strahlung, bestimmte aggressive Substanzen oder zufällige



verschiedene Stoffe. «Viele dieser Moleküle sind mögliche Angriffspunkte einer zielgerichteten Therapie», sagt Curzio Rüegg vom Universitätsspital Lausanne und vom Isrec, der diesen Forschungs-zweig im NFS leitet.

Patienten überleben doppelt so lang

Wie Tumoren Blutgefässe zum Wachsen bringen, wird bereits seit den 70er Jahren untersucht. So sind bereits mehr als 250 Stoffe beschrieben worden, die bei Versuchstieren die Angiogenese hemmen. Mehr als 80 davon wurden am Menschen geprüft. Einer dieser Angiogenese-Hemmer ist letztes Jahr in Kombination mit klassischer Chemotherapie für die Behandlung von metastasierendem Dickdarmkrebs zugelassen worden. Es handelt sich um den Antikörper Avastin. Er neutralisiert das Eiweiss VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), das von Krebszellen übermässig gebildet wird und die Neubildung von Gefässen anregt. Allerdings heilt der Antikörper Avastin die Betroffenen nicht, sondern verdoppelt ihre Überlebenszeit. Neuere Studien haben gezeigt, dass Avastin auch bei Brust-, Nieren- und Lungenkrebs wirksam ist.

Viele andere Angiogenese-Hemmer erwiesen sich im Tierversuch als spektakulär, enttäuschten aber in klinischen Versuchen am Menschen. «Die klassischen

Vielfältige Behandlung

Je nach Art und Stadium kann ein Krebs mit herkömmlichen Methoden geheilt werden. Wenn möglich wird ein bösartiger Tumor operativ entfernt, damit er sich nicht weiter ausbreiten kann. Ist dies unmöglich, so wird er oft bestrahlt. Damit sollen die Krebszellen zerstört werden. Die Strahlentherapie kann auch vor oder nach einer Operation eingesetzt werden, damit der Tumor kleiner wird (vorher) oder verbliebene Krebszellen vernichtet werden (nachher). Viele wissenschaftliche und technische Verbesserungen ermöglichen heute eine genauere Bestrahlung, so dass gesundes Nachbargewebe weniger belastet wird.

Sowohl Operation als auch Strahlentherapie können mit einer Chemotherapie kombiniert werden, wenn sich der Tumor bereits ausgebreitet hat oder die Gefahr dazu besteht. Die Chemotherapie besteht meist aus Wirkstoffen, welche die Zellteilung hemmen (Zytostatika). Sie greifen unspezifisch in den Stoffwechsel von Zellen ein, die sich schnell teilen. Neben den Tumorzellen sind dies auch gesunde Zellen. Deshalb bewirken fast alle Zytostatika Haarausfall, Übelkeit und eine Verminderung der Blutkörperchen. Verschiedene Krebsarten, darunter Hoden-, Darm- und nicht metastasierender Brustkrebs, können mittels Chemotherapie vollständig geheilt werden.

Um die Nebenwirkungen zu minimieren, werden zunehmend zielgerichtete Medikamente entwickelt, die spezifisch in den Stoffwechsel von Krebszellen eingreifen. Ein Beispiel ist Glivec, das auf eine spezielle Form von Blutkrebs zugeschnitten ist, die chronisch myeloische Leukämie (CML). Es hemmt ein Enzym, das bei der CML überaktiv ist. Relativ zielgerichtet sind auch Wirkstoffe, die an spezifische Haftstellen (Rezeptoren) auf den Krebszellen binden und damit Wachstumssignale an die Krebszelle verhindern. Wenn diese Rezeptoren auch auf gesunden Zellen vorkommen, können die entsprechenden Wirkstoffe wiederum Nebenwirkungen hervorrufen.

Spricht auf Medikamente gegen die Blutgefässbildung an: Darmkrebs (elektronenmikroskopische Aufnahme). Bild links Hanspeter Bärtschi, Bild oben SPL/Key

Endpunkte von Anti-Krebs-Versuchen, beispielsweise die Tumorgrosse oder die Überlebenszeit der Patienten, sind vermutlich nicht sensitiv genug, um die Wirkung von Angiogenese-Hemmern zu messen», vermutet Curzio Rüegg. Er hat es sich deshalb zum Ziel gemacht, neue Marker für die Hemmung und Zerstörung von Gefässen zu entwickeln, um die Wirkung einzelner Angiogenese-Hemmer besser zu verstehen und genauer zu quantifizieren.

Forschung mit COX-2-Hemmern

Dazu arbeitet Rüeggs Gruppe mit einer bereits bekannten Gruppe von Wirkstoffen: den COX-2-Hemmern. Sie wurden ursprünglich als Schmerzmittel gegen Krankheiten wie Rheuma entwickelt, denn sie hemmen das Enzym COX-2, das von beschädigtem Gewebe gebildet wird. COX-2 löst eine Entzündungsreaktion aus und lockt Blutgefässe an. Manche Tumoren bilden das Enzym in grosser Menge, was zu einer starken Gefässneubildung führt.

Am Beispiel von Halstumoren erforscht Rüeggs Gruppe zusammen mit Medizinern am Universitätsspital Lausanne, ob und wie COX-2-Hemmer das Wachstum von Blutgefässen vermindern. Dafür untersuchen die Forschenden das Tumorgewebe vor und nach einer dreiwöchigen Behandlung. «Wir versuchen heute, möglichst schnell mit Patienten zu arbeiten, da solche Studien für die Entwicklung neuer Therapien relevanter sind als Tierversuche», sagt Rüegg. Dazu ist eine intensive Zusammenarbeit von Grundlagenforschern und Medizinern nötig, die in der Klinik tätig sind. Auch dazu leistet der NFS mit seinem patientenorientierten Ansatz einen wichtigen Beitrag. ■

«Komplizierter als eine Mondlandung»

Auch wenn Krebs oft nicht heilbar ist, hat die Forschung grosse Fortschritte gemacht, sagt die Krebsforscherin Nancy Hynes.



1971 kündigte Präsident Nixon grosse Investitionen an, um den Krebs zu besiegen...

Nancy Hynes: Nixon erklärte dem Krebs den Krieg. Innert 25 Jahren sollte Krebs heilbar werden, genauso wie die Amerikaner auf dem Mond landen wollten. Was ihnen gelang. Beim Krebs haben wir sicher viele Fortschritte gemacht, aber wir haben ihn nicht besiegt. Das ist halt viel komplizierter als die technologischen Schwierigkeiten einer Mondlandung.

Wieso ist die Heilung von Krebs so schwierig?

Um Krebs zu bekämpfen, muss man verstehen, welche Eiweisse und Genmutationen zu seiner Bösartigkeit beitragen. Dann muss man herausfinden, welche Prozesse

blockiert werden müssen, damit die Tumorzellen absterben. Das machen wir seit 30 Jahren und haben viel gelernt. Bei manchen Krebsarten sind die Angriffspunkte offensichtlicher als bei anderen. Bei einer bestimmten Form von Blutkrebs, der chronisch myeloischen Leukämie, kleben beispielsweise zwei Chromosomen zusammen. Dadurch entsteht ein Eiweiss, das eine unkontrollierte Teilung der Blutzellen auslöst. Es kann heute mit dem Medikament Glivec gehemmt werden, das die Krankheit bei vielen Patienten eindämmt. Aber bei den meisten Tumoren muss man in der molekularen Struktur der DNA nach Fehlern suchen. Dann muss man sich überlegen, wie man diese Veränderungen korrigieren kann. Und wenn man dies schafft, erreicht man nicht unbedingt eine vollständige Heilung, weil oft verschiedene Signalwege ausser Kontrolle sind.

Welches waren die grössten Fortschritte?

Beim Brustkrebs beispielsweise wurden verschiedene erfolgreiche Therapien entwickelt. Mit Hilfe von Tamoxifen, das Brusttumoren mit Östrogen-Rezeptoren (-Andockstellen) hemmt, kann eine Patientin lange Zeit ohne Rückfall leben. Die



meisten werden zwar resistent gegen die Behandlung, aber es gibt inzwischen neue Medikamente, die denselben Signalweg hemmen. Zwar kann man die Krankheit nicht heilen, aber man kann immer wieder etwas dagegen tun. Das möchte man mit anderen Krebsarten auch erreichen. Ein wichtiger Punkt ist auch die Diagnose. Heutzutage entdeckt man Brusttumoren früher dank Screeningprogrammen. Doch wenn der Krebs zu weit fortgeschritten ist, wird die Behandlung schwierig.

Weshalb gibt es keine Pille gegen Krebs?

Weil verschiedene Krebsarten unterschiedliche Ursachen haben. Im Gegensatz zu vielen Brusttumoren reagiert beispielsweise Darmkrebs nicht auf eine gegen Östrogene gerichtete Behandlung. Ferner gilt, dass Menschen mit einer genetischen Veranlagung für eine Krebsart nicht notwendigerweise häufiger an anderen Krebsarten erkranken. Wir müssen also die verschiedenen Mechanismen der einzelnen Tumorarten verstehen, um sie zu bekämpfen.

Jene Medikamente, die gezielt in die Mechanismen der Krebszellen eingreifen, sind also der Weg der Zukunft?

Ja. Und vielleicht finden wir ja früher oder später doch Signalwege, die in allen Krebsarten eine Rolle spielen. Zudem sind alle Tumoren in festem Gewebe auf das Wachstum von Blutgefässen angewiesen. Auch hier gibt es vielversprechende Ansätze. Es tut sich also einiges, auch wenn die Fortschritte für die Öffentlichkeit langsam erscheinen. ■

Nancy Hynes

Nancy Hynes ist Forschungsleiterin am Friedrich-Miescher-Institut, Titularprofessorin an der Universität Basel und war von 2000 bis August 2005 Forschungsrätin beim Schweizerischen Nationalfonds. Sie erforscht Signalwege bei Krebszellen und hat zum besseren Verständnis der Wirkungsweise von Herceptin, einem zielgerichteten Medikament gegen Brustkrebs, beigetragen. 2003 erhielt sie den Schweizer Krebspreis der Krebsliga.

Genchips erleichtern die Prognose

Wie gefährlich ist ein Tumor? Welche Therapie ist nötig? Ein genetischer Fingerabdruck könnte diese Fragen beantworten und damit die passende Behandlung ermöglichen.



Kann dank Genchips (oben) besser charakterisiert werden: Brustkrebs (links, elektronenmikroskopische Aufnahme). Bild links SPL/Key, Bild oben Stefan Süess/SNF

Tumoren, auch wenn sie sich im gleichen Gewebe entwickeln, sind ganz unterschiedlich gefährlich. Dies zeigt das Beispiel Brustkrebs. Bei manchen Patientinnen genügt es, den Tumor zu entfernen. Andere brauchen eine Chemotherapie, damit keine Metastasen auftreten.

Bisher hat man die Gefährlichkeit eines Brustkrebses mit Hilfe seiner Grösse, des Lymphknotenbefalls und verschiedener Eigenschaften der Tumorzellen abgeschätzt. Doch möglicherweise ist diese Beurteilung etwas ungenau, so dass zur Sicherheit mehr Patientinnen mit einer Chemotherapie behandelt werden als nötig wären.

Aus diesem Grund haben sich niederländische Forschende zum Ziel gemacht, eine genauere Diagnosemethode zu entwickeln. Sie haben versucht, die Bösartigkeit eines Brustkrebses daran abzulesen,

welche Gene in den Tumorzellen aktiv sind. Dazu haben sie die Genaktivitäten von aufbewahrten Brusttumoren mit dem Krankheitsverlauf der Trägerinnen verglichen. Auf diese Weise haben sie 70 Gene ermittelt, deren Aktivität am stärksten mit der Gefährlichkeit des Brustkrebses korrelierte. Mit einem DNA-Chip, der bereits auf dem Markt ist, lassen sich diese Genaktivitäten messen.

Forschungsnetzwerk in 21 Ländern

Allerdings wurde der Test der Niederländer noch nicht klinisch geprüft. Dies ist das Ziel von «TRANSBIG», einem Forschungsnetzwerk von 39 Institutionen in 21 Ländern, zu dem auch der NFS «Molekulare Onkologie» mit Mauro Delorenzi vom Isrec und vom Schweizerischen Institut für Bioinformatik in Epalinges gehört. Der Versuch startet voraussichtlich Ende 2005 und wird etwa 5000 Brust-

krebspatientinnen einbeziehen. Mauro Delorenzi ist für die Qualitätssicherung der Datenanalyse verantwortlich.

Genauere Analyse bei Brustkrebs

Mauro Delorenzi und seine Mitarbeiter haben inzwischen eine eigene Analyse-methode für die Genaktivitäten bei Brust-tumoren entwickelt. Damit haben die Lausanner Forschenden nun ein interes-santes Resultat erzielt. An einer Gruppe von 500 Brusttumoren haben sie ihren Test der Genaktivitäten mit einer der klas-sischen Diagnosemethoden verglichen, die sich auf Eigenschaften wie Form der Tumorzellen und deren Zellkerne abstützt. Diese Methode ist nicht sehr reproduzierbar und klassiert etwa 40 Pro-zent der Brusttumoren in eine Gruppe mittlerer Gefährlichkeit, bei der nicht klar ist, wie man sie am besten behandelt. Unter diesen Tumoren hat Delorenzis Test nun zwei Gruppen aufgedeckt. «Diese mittlere Gruppe ist offensichtlich eine Mischung von gefährlichen und unge-fährlichen Tumoren, die mit der klassi-schen Methode schwer zu unterschei-den sind», folgert Delorenzi. Dies bedeutet jedoch nicht, dass klassische Methoden ihren Wert verloren haben: «Am besten kombinieren wir das Profil der Gen-aktivitäten mit klassischen Faktoren wie Tumorgrösse und Lymphknotenbefall, um die Gefährlichkeit abzuschätzen.» ■

Heilung aus eigener Kraft

Hin und wieder schafft es der menschliche Körper, den Krebs mit Hilfe des Immunsystems zu vertreiben. Die Forschung versucht, diese nachhaltige Heilung auch anderen Patienten zu ermöglichen.



Hanspeter Bärtschi

Manchmal gelingt es dem Immunsystem, den Krebs im Körper schrumpfen zu lassen und schliesslich ganz zu vertreiben. Eine solche natürliche Heilung ist zwar sehr selten. Sie gibt aber Hoffnung auf eine neue Behandlungsweise, die Immuntherapie.

Beteiligt an der spontanen Heilung ist vermutlich eine Gruppe von weissen Blutkörperchen, so genannte T-Lymphozyten. Sie erkennen Krebszellen und töten sie ab. Doch weshalb gelingt diese Immunabwehr bei vielen Krebspatienten nicht? Und wie könnte man ihr nachhelfen? Dies sind Fragen, die sich ein Team um Pedro Romero und Daniel Speiser vom Ludwig-Institut für Krebsforschung in Lausanne im Nationalen Forschungsschwerpunkt «Molekulare Onkologie» stellt.

Eine erste Hürde sind die Krebszellen selbst. Denn sie sind – im Gegensatz etwa zu Parasiten – dem Körper nicht fremd und deshalb für das Immunsystem schwierig zu erkennen. Trotzdem ist dies bei manchen Krebsarten möglich, sofern ihre Zellen auf der Oberfläche andere Eiweissgruppen tragen als gesunde Körperzellen. Diese Eiweissgruppen sind die Signale, die so genannten Antigene, die von gewissen T-Lymphozyten erkannt werden können. Eine weitere Schwierigkeit: Für eine wirksame Immunantwort müssen die T-Lymphozyten mit den Antigenen in Kontakt treten und sich vermehren. Die Lausanner Forschenden suchen deshalb nach neuen tumorspezifischen Antigenen und versuchen, die Erkennung der Antigene durch die T-Lymphozyten zu verbessern.

Kürzlich ist es den Lausanner Forschenden gelungen, bei acht Patienten mit

metastasierendem Hautkrebs die Bildung von tumorspezifischen T-Lymphozyten stark anzuregen. Sie mischten künstlich hergestellte Tumor-Antigene mit Bakterien-DNA und etwas mineralischem Öl und spritzten die Emulsion den Patienten unter die Haut. Die Bakterien-DNA und das mineralische Öl lösten eine lokale Entzündung aus, was das Immunsystem aktivierte. Danach studierten die Forschenden die Reaktion der T-Lymphozyten im Detail: wie viele tumorspezifische T-Zellen sich gebildet haben, wie lange sie leben, wie aggressiv sie sind und wie gut sie die Krebszellen erkennen können. «Unser Ziel ist es, die Anzahl der T-Lymphozyten zu erhöhen, ihre Lebensdauer und ihre Leistung zu verbessern», sagt Pedro Romero. «Denn Patienten, die natürlich geheilt werden, zeigen eine besonders effiziente Antwort der T-Lymphozyten.»

Vermehrung im Labor

Eine weitere Strategie ist die Vermehrung der T-Lymphozyten im Labor. Dazu müssen zuerst jene T-Zellen selektioniert werden, die auf die Krebszellen spezialisiert sind. Dann werden sie in Kultur vermehrt und schliesslich dem Patienten zurückgegeben. «Diese Strategie könnte besonders für Patienten mit grossen Tumoren hilfreich sein, für deren Bekämpfung viele T-Zellen nötig wären», sagt Romero.

Trotz ihrer steten Erfolge erwarten die Lausanner Forschenden nicht, innert Kürze eine Impfung gegen jede Art von Krebs zu entwickeln. «Wir testen jede Möglichkeit einzeln an einer kleinen Gruppe ausgewählter Patienten», sagt Pedro Romero. «Lassen wir der Forschung Zeit, uns auf diesem Weg zu führen.» ■