

Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 1998

Laudatio durch Herrn Professor Erling Norrby M.D.

Bei vielen Menschen erweckt das Wort Krebs eine schreckliche Vorstellung. Die unkontrollierte Vermehrung dieser entscheidenden Bausteine unseres Körpers, der Zellen, kann in jedem beliebigen Organ schwerwiegende und sogar tödliche Krankheiten verursachen. Sie wirken wie ein Feind, der im Körper entsteht. Obwohl sich die Methoden der Behandlung von Krebs mit den Fortschritten in der medizinischen Forschung verbessert haben, sind die Effekte durch den Mangel an Spezifität im Allgemeinen begrenzt. Es gibt Hoffnung, daß es mit der Aneignung von neuem Wissen über die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung von Krebs führen, eines Tages möglich sein wird, spezifische Methoden der Behandlung zu entwickeln. Das schrittweise Verständnis der Komplexität der Mechanismen, dem die Vermehrung und das Überleben unserer Körperzellen unterliegt, unterstreicht jedoch die Notwendigkeit von noch mehr Wissen, bevor dieses Ziel erreicht ist. Die drei Preisträger des diesjährigen Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises, die Herren Professoren Lane, Levine und Vogelstein, haben zur Erforschung der molekularen Mechanismen der Krebsentwicklung bahnbrechende Arbeiten geleistet.

Um den unkontrollierten Zelltod zu verstehen, benötigen wir eine umfassende Kenntnis über die normal ablaufenden Kontrollfunktionen, die die Zellvermehrung und das Zellüberleben gewährleisten. Schon seit langem sind die Mediziner von dem einmaligen Gleichgewicht verschiedener Funktionen in unserem Körper fasziniert. Der weltbekannte Wissenschaftler Claude Bernard, der Vater der modernen Physiologie, hat diesen Zustand als "le milieu intérieur" beschrieben. Ein anderes Wort, um diesen harmonischen Zustand zu beschreiben ist "Homöostase", welches von dem amerikanischen Physiologen Walter B. Cannon eingeführt wurde. Das Wort "Homöostase" wird im weitesten Sinne angewandt, um sowohl das Gleichgewicht des gesamten Milieus der Zellen als auch der Suspensionsflüssigkeit und Matrix, in der sie leben, zu beschreiben.

Betrachten wir die Wundheilung als einfaches Beispiel, um das erstaunliche Gleichgewicht zu veranschaulichen, das unser Körper versucht aufrechtzuerhalten. Wenn wir uns in den Finger schneiden, ereignen sich zahlreiche verschiedene Phänomene. Weiße Blutkörperchen wandern zu der Wunde, um eine Infektion zu verhindern. Darüber hinaus sind die Zellen durch einige überwiegend unaufgeklärte Mechanismen des die Wunde umgebenden Gewebes stimuliert, sich zu teilen, wobei sie einen Reparaturprozeß einleiten. Innerhalb einer variablen Zeit, die u.a. von der Größe der Wunde abhängt, führt der Reparaturprozeß zu einer Heilung - oft ohne Spuren zu hinterlassen. Weist dieser Prozeß "restitutio ad integrum" nicht auf ein Wunder hin? Wie kommt es, daß die Zellen ihre Teilung einstellen, wenn eine angemessene Menge an neuem Gewebe entstanden ist?

Tatsächlich ist die Situation noch komplexer, als dieses einfache Beispiel zeigt, da alle Zellen unseres Körpers sich kontinuierlich teilen, mit einer einzigen Ausnahme. Die Ausnahme bezieht sich auf die am meisten spezialisierten Zellen in unserem Körper, die sogenannten Neuronen unseres Gehirns. Alle anderen Zellarten teilen sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, einige teilen sich sehr schnell, wie z.B. unsere weißen

Blutkörperchen und die Darmzellen, die innerhalb von Tagen und Wochen ersetzt werden, und andere Zellen werden langsamer ersetzt. Ohne daß wir es merken, erneuert sich so unser Körper ununterbrochen, und diese lebenslängliche Neubildung gilt im wesentlichen für alle Organe: Haut, Niere, Leber usw.

Zweifellos muß die Kontrolle der Zellteilung einer der kritischsten Aspekte der normalen Körperfunktionen sein. Es ist jedoch nicht angemessen, nur die Mechanismen zu kontrollieren, durch die die Zellen sich zahlenmäßig vermehren. Es ist ebenfalls notwendig, die durchschnittliche Lebenszeit einer bestimmten Zelle zu kontrollieren. Demnach haben einige Zellarten einzigartige Uhr-Mechanismen, die über ihre potentielle Lebensspanne entscheiden. Wenn die Lebensspanne der Zelle abgelaufen ist, stirbt sie durch den programmierten Zelltod. Die Bedeutung dieses Phänomens wurde von den Wissenschaftlern lange Zeit übersehen, aber während der letzten Dekade rückte diese Problematik in zellbiologischen Studien immer mehr in den Vordergrund. Dieses Phänomen wird als "Apoptosis" bezeichnet; was man im poetischen Sinne mit "das Fallen des Herbstlaubes" übersetzen kann.

Aber die "Apoptosis" hat eine weiter gefächerte Rolle, als nur die durchschnittliche Zellzahl und das Zellalter in z.B. der Speicheldrüse und der Niere konstant zu halten. Die "Apoptosis" spielt eine entscheidende Rolle bei der Reifung unseres Gehirns, jedoch, und das ist für das heutige Thema relevant, dient sie auch als Sicherheitssystem, falls etwas innerhalb einer Zelle ernsthaft fehlerhaft verläuft. Jede Zelle beinhaltet eine Welt verschiedener Reaktionen, und diese werden direkt oder indirekt durch 50 - 100.000 Gene überwacht, die innerhalb unseres Erbguts, des Genoms, enthalten sind. Die Gesamtzahl der Bausteine unseres Genoms beträgt ungefähr 3 Milliarden. Jeder dieser Bausteine kann beschädigt werden, z. B. durch bestimmte Chemikalien oder Strahlung mit möglichen, schwerwiegenden Folgen. Eine solche Folge ist zügelloses Zellwachstum.

Lassen Sie uns zu dem zentralen Thema des heutigen Tages, nämlich dem unkontrollierten Teilen und Überleben von Zellen, der Entwicklung von Krebs, zurückkehren. Während dieses Jahrhunderts sind viele Hypothesen formuliert worden, diese Krankheit zu erklären, einschließlich der kritischen Rolle von chemischen Karzinogenen, Strahlen oder Viren. Dr. Peyton Rous entdeckte um 1916 am Rockefeller Institut, New York, daß verschiedene Tumorarten in Küken durch eine Virusinfektion übertragen werden; eine Entdeckung, für die er 50 Jahre später den Nobelpreis in Physiologie und Medizin erhielt. Das Virus, das er entdeckte, wurde in den 70er Jahren von Dr. Michael Bischoff und Dr. Harold Varmus in entscheidenden Experimenten an der Universität von Kalifornien in San Francisco verwendet. Sie konnten nachweisen, daß das Rous-Virus, das Tumoren verursachte, fremdes genetisches Material von den Zellen aufgenommen hatte, in denen es gewachsen war. Dieser Nachweis führte zu dem Verständnis, daß Krebs eine Krankheit des genetischen Materials der Zellen ist. Diese Wissenschaftler erhielten im Jahre 1989 den Nobelpreis in Physiologie und Medizin. Die speziellen Wirtszell-Gene, die von den Viren aufgenommen wurden und der neuen Zelle hinzugefügt wurden, waren die Ursache der Transformation der neuen Zelle in eine Krebszelle. Aufgrund ihrer tumor-induzierenden Wirkung wurden diese Gene als Onkogene bezeichnet. Heute sind mehr als 100 Onkogene identifiziert worden. Unter normalen, unbeschädigten Bedingungen haben die Produkte dieser Gene diverse wichtige Aufgaben, um die Vervielfachung und Signalübertragung zwischen Zellen zu gewährleisten.

Außer dem Rous-Virus wurden viele verschiedene Viren gefunden, die in der Lage waren, in experimentellen Systemen Krebs zu induzieren. Ein Beispiel ist das SV40-Virus, welches ursprünglich aus Affen isoliert wurde. Die Fähigkeit dieses Virus, die Zellteilung zu beeinflussen, wurde von den zwei heutigen Preisträgern, Dr. Lane und Dr. Levine, untersucht. Bei ihren Untersuchungen fanden sie ein Gen der Wirtszelle, dessen vermutete Aufgabe es war, die Teilung der Zellen zu stimulieren. Daher wurde behauptet, dieses Gen sei ein Onkogen. Später wurde jedoch entdeckt, daß das Produkt dieses Gens das Gegenteil bewirkt, indem es die Zellteilung unterdrückt. Dieses kritische Gen mit der Bezeichnung p53 hat wahrscheinlich die Aufgabe, die Zellteilung unter normalen Bedingungen zu kontrollieren.

Die Funktion des p53 Gen-Produktes war (von einem virocentrischen Standpunkt) durch eine Infektion mit dem SV40-Virus reduziert. Andere Agentien können auch ähnliche Effekte als Ergebnis eines direkten Schadens des Gens verursachen. Eine defekte p53-Genfunktion kann zur Entwicklung von Tumoren beitragen. In späteren Studien wurde eine große Zahl anderer Tumorsuppressor-Gene bzw. Gene identifiziert, die das übermäßige Wachstum der Zellen kontrollieren. Fassen wir alle neuen Befunde zusammen, stehen wir einer sehr komplexen Beziehung gegenüber, die hunderte von zellulären Funktionen umfasst, die eine Rolle in der Kontrolle der normalen Zellteilung und des Zell-überlebens spielen. Und damit ist die Geschichte noch immer nicht vollständig. Doch unter allen Tumorsuppressor-Genen hat das p53-Gen einen besonderen Platz: "Es ist als ein Türsteher anzusehen." Es wird angenommen, daß der Verlust oder die Inaktivierung von p53 zur Entwicklung von ungefähr 50% aller menschlichen Krebsarten beiträgt.

Prof. Vogelsteins Beitrag hat einen anderen Charakter und datiert später als der von Dr. Lane und Prof. Levine, aber er umfaßt auch teilweise das p53-Gen. In grundlegenden Studien mit Materialien von menschlichem Krebsgewebe, insbesondere Dickdarmkrebs, hat Prof. Vogelstein gezeigt, daß die Progression zum endgültigen, potentiell tödlichen Tumor viele aufeinanderfolgende Schritte genetischer Veränderungen einschließt. Daher gibt es Formen harmloser Tumore, sogenannte Adenome, im Dickdarm, die nur einige der charakteristischen genetischen Veränderungen aufweisen. Falls die Zellen solcher Adenom-Polypen weitere genetische Veränderungen erwerben, können sie sich in Krebszellen verwandeln, mit der Fähigkeit, in anderen Körperpartien Metastasen zu bilden.

Das neue Verständnis des komplexen molekularen genetischen Mechanismus der Krebsentwicklung gibt Hoffnung auf verbesserte Diagnose - hoffentlich in einer Frühphase der Tumorentwicklung - und Hoffnung auf verschiedene Formen spezifischer Behandlungsmodalitäten. Es erscheint wahrscheinlich, daß die Einführung einer optimierten Behandlung ein ausführliches Verständnis des einzigartigen Musters genetischer Veränderungen in einem Tumor von einem besonderen Individuum erfordert. Es ist noch ein langer Weg, bevor wir ein eingehendes Verständnis dafür aufbringen können.

Prof. Lane hat an dem Universitäts-College von London studiert. Nach seiner Promotion arbeitete er am Imperial Cancer Research Fonds und war auch am Imperial College of Science and Technology tätig. Weiterhin hat er am Cold Spring Harbor Laboratory im Staat New York gearbeitet. Er ist zur Zeit Lehrstuhlinhaber der Molekularen Onkologie an der Universität Dundee.

Prof. Levine sammelte seine Erfahrungen an der Universität von Pennsylvania und am California Institute of Technology. Er ist z. Zt. Direktor des Departments für Molekularbiologie an der Princeton Universität, New Jersey, wo er die meiste Zeit seiner Karriere, außer einer fünfjährigen Periode als Professor und Direktor des Instituts für Mikrobiologie an der New York State Universität in Stony Brook, verbracht hat.

Prof. Vogelstein studierte ebenfalls an der Universität von Pennsylvania und später an der Johns Hopkins Universität, Baltimore. Nach einigen Jahren Aufenthalt an den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, kehrte er als Professor und Direktor der Onkologie an die Johns Hopkins Universität zurück.

Wir ehren Prof. Lane, Prof. Levine und Prof. Vogelstein mit dem Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis des Jahres 1998.