

Vortrag von Prof. Dr. David P. Lane

Sehr geehrte Damen und Herren

Es ist ein Privileg und eine große Ehre, am Geburtstag von Paul Ehrlich, dem Vater der modernen Chemotherapie, hier zu sein und den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis in Empfang zu nehmen. Was uns alle dieses Jahr hier zusammen führt, ist ein bemerkenswertes menschliches Protein, welches sich p53 nennt. Dieses Protein, das wir fast auf den Tag genau vor 20 Jahren während unserer Präparation des viralen SV40 T-Antigens identifizierten, hat einen zentralen Platz in unserem wachsenden Verständnis von Krebserkrankungen eingenommen und stellt ein Schlüsselgebiet für die Entwicklung neuerer diagnostischer Tests und Behandlungsmethoden dar.

Der Fortschritt der letzten zwanzig Jahre, der auf die Arbeit tausender engagierter Wissenschaftler zurückzuführen ist, ist ehrfurchtgebietend, und hat zu einem Verständnis der eleganten Regulationsmechanismen dieses Proteins beigetragen. Das p53-Gen verschlüsselt ein aus 393 Aminosäuren bestehendes Eiweiß, das hauptsächlich im Zellkern vorkommt. Dort funktioniert es als ein „Hauptschalter“, um die Aktivität einer Reihe anderer Gene zu kontrollieren. Das p53-Protein scheint wichtig zu sein, um die Normalzellen vor deren Umwandlung in Krebszellen zu schützen. Wir wissen, daß bei mindestens der Hälfte der gewöhnlichen Krebsarten, darunter Lungenkrebs, Brustkrebs, Dickdarmkrebs, Blasenkrebs, Gehirnkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs, die Normalfunktion des p53 entweder durch die Genmutation oder durch die Wirkung der p53 neutralisierenden Proteine, die von Viren produziert werden, blockiert ist. Mäuse, bei denen das p53-Gen fehlt, sterben innerhalb von 9 Monaten nach ihrer Geburt an Krebs, und bei Menschen, die nur eine Kopie dieses Gens anstelle von normalerweise zwei Kopien haben, erkranken eher an Krebs. Daher trägt das p53-Gen zu Recht die Bezeichnung "Tumorsupressor-Gen".

Wie funktioniert ein Hauptschalter-Gen, um das häufige Vorkommen von Krebs zu verhindern? Der Schlüsselmechanismus ist auf die Aktivierung des p53-Gens und die Folge von dieser Aktivierung zurückzuführen. Normalerweise ist p53 ein sehr unbeständiges Eiweiß-molekül mit einer durchschnittlichen Lebenszeit von etwa 20 Minuten. Dies führt dazu, daß unsere Zellen normalerweise sehr geringe Mengen von diesem Protein enthalten. Als Antwort auf eine Vielfalt von DNA-schädigenden Signalen wird der schnelle Abbau dieses Proteins jedoch blockiert, und das führt zu einer Anhäufung größerer Mengen des p53-Proteins. Die Signale, die diese Anhäufung verursachen, schließen Strahlung und krebserzeugende Chemikalien in unserer Umwelt ein, wie z.B. jene, die im Tabakrauch gefunden wurden. Sobald der p53-Eiweißschalter auf diese Weise angeschaltet wird, blockiert er die Zellteilung und führt den Zelltod herbei; auf diese Weise wird unser Körper vor dem Überleben und der Teilung von Zellen, die Schaden erhalten haben, geschützt. Dies ist lebenswichtiger – nicht nur, um unsere Körper vor Krebs zu schützen, sondern paradoxerweise auch, um ein erfolgreiches Ergebnis vieler Anti-Krebsbehandlungen zu erreichen. Wenn das

p53-Gen daher selbst durch Mutationen geschädigt und nicht fähig ist, seine Funktion als „Bodyguard“ des Genoms auszuüben, können die geschädigten bzw. mutierten Zellen sich weiter teilen und überleben und tragen so zur Bildung von malignem Krebs bei. Diese gefährlichen Zellen können leider durch Strahlen oder Chemotherapeutika nicht getötet werden, da hierzu ebenfalls die p53-vermittelte Funktion fehlt. Die Wiederherstellung der p53-Funktion in Tumorzellen oder die Nutzung des Verlustes des p53-Proteins für die Entwicklung spezifischer Tumorthérapien ist eine große Herausforderung, die uns jetzt gegenüber steht.

Ich bin sicher, daß ich auch im Namen meiner Kollegen spreche, wenn ich sage, daß unsere eigentliche Leistung sich dann verdient gemacht hat, wenn diese Grundlagenkenntnisse zum Erfolg der Krebstherapien in den Kliniken eingesetzt werden. Schon jetzt sind mehrere klinische Erprobungen der p53-Gentherapie im Gange, und die Suche nach Arzneimitteln, die das p53-Protein regulieren oder nachahmen können, steht im Mittelpunkt unserer und Untersuchungen vieler anderer Wissenschaftler. Es ist eine große Herausforderung, und ich bin sicher, auch Paul Ehrlich hätte die Lage als sehr spannend angesehen. Wir können nur hoffen, daß einige seiner Fähigkeiten und Weisheiten zu unseren kollektiven Anstrengungen beitragen werden. Ich kann diese Auszeichnung nicht annehmen, ohne die enorme Unterstützung meiner Frau Birgit zu würdigen, die heute hier ist. Ich möchte auch meinen zwei Mentoren danken, die mir in der frühen Phase meiner Laufbahn geholfen haben. Prof. Avrion Mitchison, der selbst diese Auszeichnung 1975 erhielt, und Herr Dr. Lionel Crawford, der den Boden für diese Entdeckung bereitete. Schließlich möchte ich all meinen Mitarbeitern und Kollegen für ihre Loyalität und ihr Vertrauen danken. Für die Unterstützung meiner Forschergruppe während unserer Arbeiten in London möchte ich dem Imperial Cancer Research Fund und für die jetzige Unterstützung meiner Mannschaft in Dundee möchte ich der Cancer Research Campaign herzlich danken.