

## Vortrag von Prof. Dr. Arnold J. Levine

Sehr geehrte Damen und Herren,

lassen Sie mich zuerst meine Dankbarkeit gegenüber der Paul Ehrlich Stiftung und dem Auswahl-Ausschuss für die Ehre und die Teilhabe am Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter Preis zusammen mit Prof. David Lane und Prof. Bert Vogelstein zum Ausdruck bringen. Jeder der diesjährigen Preisträger hatte das Vergnügen, gemeinsam einen Teil seines Lebens der Wissenschaft zu widmen. Auf diese Weise konnten wir einen wichtigen Beitrag in der Krebsforschung gerade in dem Moment leisten, als wir anfangen, die Basis dieser Krankheit auf fundamentalem Level zu verstehen.

Beginnend um die Mitte der 70er Jahre wurden in der Onkologie mehrere Arten von Genen entdeckt, welche, wenn sie durch Mutationen verändert werden, zur Entstehung von Krebs im Menschen beitragen. Diese Gene erhielten die Bezeichnungen Onkogene, Tumorsuppressor-Gene und Mutator-Gene. Die Onkogene haben die dominierende Aufgabe, die Zellteilung zu steuern. Die Tumorsuppressor-Gene spielen eine Rolle in der negativen Regulation des Zellwachstums und haben die Aufgabe, den Zyklus der Zellteilung zu kontrollieren bzw. zu modulieren. Die Mutator-Gene sind an der Reparatur und Integrität der genetischen Information beteiligt. Diese Gene müssen richtig funktionieren, sonst besteht die Gefahr der Entwicklung von Krebszellen. Defekte in Produkten dieser Gene führen zu einer höheren Mutationsrate und Instabilität, was zu einer Prädisposition für eine höhere Krebsrate beiträgt.

Ererbte Defekte in entweder Tumorsuppressor-Genen oder Mutator-Genen führen zu erblichen Prädispositionen und zur Krebsentstehung in einer Familie. Wir wissen heute, daß es etwa 60-100 Gene in diesen drei Kategorien gibt, die in unterschiedlichen Kombinationen verschiedene zell- bzw. gewebespezifische Tumoren im Menschen verursachen. Nach einer mehr als 20jährigen Suche haben wir diese Gene entdeckt und deren Wirkung festgestellt. Jedoch wissen wir nicht, wieviele Gene es noch gibt, die bei der Krebsentstehung oder dem anormalem Wachstum der Zellen eine Rolle spielen.

Neuere Fortschritte in der Technologie weisen zum ersten Mal Wege zu einer Lösung solcher Fragen. Kleine Chips, ähnlich den Computerchips, beinhalten genetische Informationen über 60.000 verschiedene Sequenzen. Diese wurden eingesetzt, um die Expressierung von ca. 6.200 Genen simultan in normalen und Tumorzellen der Menschen zu analysieren. Die so erhaltenen Spektren der Genexpressierung haben es ermöglicht, daß wir nicht nur die normale Zelle von einer Tumorzelle unterscheiden, sondern auch die verschiedenen Stadien der Krebszellen feststellen können. Dies hat zu Korrelationen geführt, die die Hypothese unterstützen, daß Gen A die Aktivität der Gene B, C und D in einer Tumorzelle reguliert. Aus diesen Korrelationen können wir eine Hypothese postulieren und Experimente planen, um diese Ideen im Laboratorium zu testen.

Untersuchungen mit Zellkulturen können vielseitig, das heißt nicht nur zum Studium der Korrelationen, sondern auch zu den kausalen Zusammenhängen beitragen. Bemerkenswerterweise kehren diese Experimente den normalen Vorgang zum Entwickeln einer Hypothese um, nämlich unter Verwendung der Modellversuche im Laboratorium eigene Ideen über "die reale Welt" der Krebsprobleme im Menschen zu testen.

Hingegen kann man mit Hilfe der DNA-Chips aus einem Tumor, welcher einem Patienten entnommen wurde, einen direkten Blick über das Spektrum der Genexprimierung in Zellen des Tumors erhalten. Unsere Experimente testen Ideen in einer realen Umgebung, außerhalb des Laboratoriums.

Die DNA-Chips können eingesetzt werden, um die DNA-Sequenzunterschiede zwischen Menschen festzustellen. Wir werden demnächst in der Lage sein, 6.000 verschiedene Positionen in unseren Chromosomen festzustellen und deren Lokalisierung mit bestimmten Krankheitsprozessen zu korrelieren. Diese Genkartierung wird die Entdeckung von Genen, die in defektem Zustand Krankheiten verursachen, beschleunigen und neue Einblicke in unsere genetische Ausstattung ermöglichen. Die Technologie wird die Geschwindigkeit revolutionieren, mit der die Humangenetik Antworten bereitstellt und Gene nachweist, die eine Rolle beim Krebs spielen. Diese Gene werden als Zielscheibe zur Entwicklung der rationalen Ansätze in der Diagnose, Prognose und Behandlung von Krebs dienen.

Schon jetzt erleben wir die erste Generation von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden. Diese Arzneimittel sind nicht die gewöhnlichen Toxine oder Strahlen, sondern spezifische Moleküle, deren Entwicklung von Onkogenen beziehungsweise zellspezifischen Proteinen hergeleitet wurde. Monoklonale Antikörper, deren Einsatz zur Behandlung des chronischen B-Zell-Lymphoms freigegeben wurde, können den Abbau des Knochenmarks, welcher unter Behandlung mit der toxischen Chemotherapie häufig stattfindet, verhindern. Die gegen das Onkogenprodukt Her2/neu gerichteten Antikörper werden zur Zeit in klinischen Studien der Phase III untersucht und haben zur Lebensrettung vieler Frauen mit Brustkrebs im Endstadium geführt. Ähnlich werden die Hemmstoffe der Proteinkinasen zur Zeit in Phase I-Studien erprobt, und es sieht so aus, daß sie das Schlüsselonkogen, welches für chronische myeloische Leukämie verantwortlich ist, blockieren. Auch die Hemmer der Enzyme, die das ras-Onkogen modifizieren, das in 90% der Bauchspeicheldrüsen-Karzinome aktiviert ist, werden zur Zeit klinisch erprobt. Alle diese Substanzen haben gemeinsam, daß sie spezifisch gegen solche Proteine gerichtet sind, die von mutierten bzw. veränderten "Genen" stammen, die in den letzten 25 Jahren entdeckt wurden. Wir befinden uns in einer neuen Ära der Krebsbehandlung, deren Hauptanliegen es ist, die Toxizität zu reduzieren und gleichzeitig eine hohe Spezifität zu erreichen.

Die Entdeckung des p53-Proteins im Jahre 1979, gefolgt von der Klonierung des p53-Gens in den Jahren 1982-83, fügte – ohne groß bemerkt zu werden - in die Liste der Onkogene, Tumorsuppressor-Gene und Mutator-Gene noch ein weiteres Gen hinzu. Unter Verwendung eines Affenvirus, das in Hamstern Tumore erzeugt, entdeckte David Lanes Gruppe und meine eigene Forschergruppe die Existenz dieses Proteins. Als ich 10 Jahre später ein Meeting am Cold Spring Harbor besuchte, berichtete Bert Vogelstein, daß drei menschliche Dickdarmkrebs in beiden Allelen des p53-Gens Mutationen trugen.

Das p53-Gen, das einmal ein Problem der Grundlagenforschung bezüglich der Analyse von Tumoren war, ist heute zu einem zentralen Thema der Krebsforschung geworden. Wir wissen heute, daß etwa 50 - 55% aller Krebsarten auf dem p53-Gen Mutationen tragen. Ein zusätzlicher, prozentualer Anteil an Krebsarten inaktiviert die Funktionen des p53-Proteins durch vermehrte Bildung der Onkogenprodukte oder durch Änderung

der zellulären Prozesse. Ein Defekt bei der Funktion des p53-Proteins scheint der häufigste Grund für die Entwicklung des Krebses beim Menschen zu sein.

Die Praxis der Wissenschaft führt den Wissenschaftler durch ungewöhnliche Umstände in Forschungsgebiete, die man vorher nicht geplant hatte. Die 20jährige Geschichte, die uns zum Verständnis des p53-Gens und -Proteins geführt hat, hat uns in eine neue Welt der Kenntnisse der Lebensprozesse und der Biologie der Krebserkrankung geführt. Diese Geschichte ist die beste Antwort auf die Frage, warum die Bundesregierungen der Vereinigten Staaten, Großbritanniens und Deutschlands die Grundlagenforschung unterstützen. Diese Antwort wurde schon im 19. Jahrhundert von Wissenschaftlern wie Paul Ehrlich gegeben. Ich fühle mich geehrt, diesen Preis zusammen mit David Lane und Bert Vogelstein zu erhalten und stelle mich in die Reihe der Wissenschaftler hinter Paul Ehrlich.