



Die Mitarbeiter der Klinischen Kooperationseinheit „Neuropathologie“. Leiter der Gruppe ist Professor Andreas von Deimling (dritter von links).

• Spurensicherung im Gehirn

Die Mitarbeiter der Klinischen Kooperationseinheit „Neuropathologie“ suchen nach typischen Merkmalen, die Hirntumoren voneinander unterscheiden. Solche Merkmale helfen, diese gefährlichen Krebserkrankungen besser einzuschätzen und zu behandeln.

Auf dem Flur scheppert es laut, gefolgt von einem durchdringenden „Meep“. Das bedeutet Arbeit. Mit der Rohrpost sind Gewebeproben aus der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg eingetroffen – Proben direkt aus dem Operationssaal. An ihnen soll untersucht werden, an welcher Art von Tumor der Patient leidet, der gerade operiert wird. Erst dann kann der Chirurg über die beste Behandlung entscheiden. Denn in den vergangenen Jahren wurde immer deutlicher, dass Hirntumor nicht gleich Hirntumor ist. Vielmehr handelt es sich um verschiedene Krebsformen und ihre Unterarten. Eine große Herausforderung für die Mediziner und wissenschaftlichen Mitarbeiter der Klinischen Kooperationseinheit „Neuropathologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum.

„Die feinen Unterschiede zu erkennen, ist von enormer Bedeutung, damit man jeden Patienten optimal behandeln kann, um so für die bestmögliche Lebensqualität zu sorgen“, sagt Professor Andreas von Deimling, Leiter der Gruppe. Denn, so sagt er, nicht bei jedem Patienten empfehle es sich, möglichst viel vom Hirntumor herauszuschneiden. Das mache man vorwiegend bei Krebsarten, die kaum ins gesunde Gewebe einwachsen, weil man nur hier hoffen könne, den gesamten Tumor zu erwischen. „In diesen Fällen ist eine Heilung durch Operation möglich“, erläutert von Deimling, „wuchert der Tumor jedoch zu stark in seine gesunde Umgebung ein, würde man bei seiner vollständigen Entfernung zu viel gesundes Hirngewebe beschädigen; in diesem Fall verkleinert man den Tumor nur und schließt eine Bestrahlung oder

Chemotherapie an.“ Die Analyse im Labor muss schnell gehen. Etwa eine Viertelstunde nach Erhalt der Rohrpost wird den Chirurgen im OP das vorläufige Ergebnis telefonisch mitgeteilt.

Von Deimling und seine Mitarbeiter sind nicht nur über Rohrpost und Telefon mit den Kollegen in der Klinik verbunden. Überhaupt arbeiten sie mit der Neurochirurgie und der Neuroonkologie des Uniklinikums eng zusammen sowie mit einigen Arbeitsgruppen im DKFZ, die sich ebenfalls mit Hirntumoren befassen. „Ein derart großes Netzwerk aus Ärzten und Wissenschaftlern ist auf diesem Gebiet einmalig in Deutschland“, betont der Mediziner. Das sei auch ein Grund gewesen, weshalb er sich dafür entschieden habe, von der Charité in Berlin nach Heidelberg zu wechseln.

Sein Team, das im Institut für Pathologie an der Universität Heidelberg

angesiedelt ist, bildet eine Schnittstelle zwischen Uniklinik und DKFZ, zwischen Patientenbetreuung und Forschung. Die Fähigkeit der Gruppe, typische Unterschiede zwischen verschiedenen Tumorarten zu erkennen, hilft nicht nur dabei, die richtige Therapie für einen Patienten auszuwählen. Auch bei Forschungsvorhaben und klinischen Studien ist sie wichtig. Egal, ob Heidelberger Kollegen aus dem Krebsforschungszentrum oder der Universität einer wissenschaftlichen Frage nachgehen wollen oder ob Pharmafirmen eine neue Therapie erproben: Die Forscher müssen ganz genau wissen, mit welchen Tumoren sie es zu tun haben, wenn sie ihr Un-

tersuchungsmaterial oder die Probanden auswählen. Darum lassen sie ihre Proben vorab von den Heidelberger Neuropathologen unter die Lupe nehmen und auf typische molekularbiologische Eigenschaften untersuchen.

Detektivarbeit

Die Forscher der Klinischen Kooperationsseinheit „Neuropathologie“ fahnden nach „Fingerabdrücken“, mit deren Hilfe sich Tumoren des Gehirns besser einordnen lassen. Das können spezielle Moleküle auf der Oberfläche der Krebszellen sein, Eiweißstoffe im Zellinnern oder genetische Veränderungen, die für eine spezielle Tumorart

typisch sind. So wurden von Deimling und sein Team aufmerksam, als im September 2008 amerikanische Wissenschaftler entdeckten, dass etwa jedes zehnte der von ihnen untersuchten Glioblastome ein und dieselbe Mutation in einem Gen namens IDH1 trug – und dass Patienten mit dieser Veränderung meist länger lebten als die anderen Patienten.

Bei Glioblastomen handelt es sich um eine aggressive Krebsart, die Erkrankten überleben selten länger als zwölf Monate. Sollte es eine spezielle Untergruppe von Tumoren geben, die langsamer wachsen, so würde dies bedeuten, dass man die entsprechenden Patienten schonender behandeln

Andreas von Deimling und sein Team arbeiten mit zahlreichen Kollegen am Uniklinikum Heidelberg und am Deutschen Krebsforschungszentrum zusammen. „Ein derart großes Netzwerk aus Ärzten und Wissenschaftlern ist auf diesem Gebiet einmalig in Deutschland“, sagt der Mediziner.





David Capper suchte wochenlang nach einer Substanz, die sich an ganz bestimmte Hirntumorzellen heftet. Er testete tausende Verbindungen, dachte bereits ans Aufgeben, doch dann wurde seine Mühe belohnt: „Eines Tages machte ich eine Färbung und wusste sofort: Das ist es!“

kann, um ihr längeres Überleben bei einer möglichst guten Lebensqualität zu unterstützen.

Das Heidelberger Team machte sich daran, der Sache auf den Grund zu gehen. Sie untersuchten Gewebeproben von Patienten mit verschiedenen Hirntumoren. Tatsächlich ließ sich die Mutation im Gen IDH1 bei einigen Glioblastomen ausmachen, vor allem aber bei Astrozytomen und Oligodendrogliomen, zwei weiteren Hirntumorarten. Alle anderen Tumorproben sowie gesunde Zellen trugen die Veränderung nicht. Nach gemeinsamen Untersuchungen mit Professor Wolfgang Wick, der die Klinische Kooperationsseinheit „Neuroonkologie“ leitet (siehe Seite 10), zeichnete sich ein wichtiger Befund ab. Die Mutation

im Gen IDH1, so lautete die Schlussfolgerung der Forscher, geht mit einer relativ geringen Aggressivität des entsprechenden Tumors einher. Man könnte die Mutation also als Entscheidungshilfe für die weitere Therapie nutzen. Dafür müsste man nur in sehr kurzer Zeit feststellen können, ob ein Tumor die Mutation aufweist oder nicht.

Die Sache hatte allerdings einen Haken: Die Mutation betrifft nur ein einziges Basenpaar im Erbmolekül DNA. Das heißt, dass nur ein einziger Baustein des zugehörigen Eiweißmoleküls verändert ist. Bei größeren Veränderungen sind die Wissenschaftler in der Lage, passgenaue Moleküle herzustellen (so genannte Antikörper, siehe einblick 1/2010, S. 13), die sich an

die veränderte Stelle heften und diese kennzeichnen. „Aber ob das auch bei einer so kleinen Veränderung wie im Falle der IDH1-Mutation funktionieren würde, darüber gab es eigentlich keine Erfahrungswerte“, erzählt von Deimling.

Geduldprobe

Von Deimling setzte sich mit Professor Hanswalter Zentgraf zusammen, Leiter der Arbeitsgruppe „Monoklonale Antikörper“ am DKFZ. Zentgraf ist ein Spezialist, wenn es darum geht, Antikörper zu entwickeln, mit denen sich ausgewählte Strukturen im Körper kennzeichnen lassen. Gemeinsam entschieden die Wissenschaftler, nach einem Antikörper zu suchen, der Hirntumorzellen mit einem mutierten IDH1-Gen markieren kann. „Da haben wir wirklich auf volles Risiko gesetzt“, sagt David Capper, dem der Löwenanteil an der praktischen Arbeit zufiel. Der junge Mediziner aus von Deimlings Gruppe hat die Antikörper, die in der Zusammenarbeit mit Zentgraf entstanden waren, genau untersucht: Welche heften sich an das veränderte Eiweiß und welche nicht? Und welche sind so spezifisch, dass sie nur die Tumorzellen markieren?

Eine Menge Fleißarbeit, wie Capper berichtet. „Wir wollten sichergehen, dass wir einen Antikörper finden, der wirklich funktioniert, also haben wir mehrere tausend verschiedene Sorten hergestellt“, erzählt er. Capper testete eine Sorte nach der anderen, wochenlang bis zu zwölf Stunden am Tag, in der Hoffnung, dass irgendwann die richtige dabei sein würde. Da habe er schon das eine oder andere Mal ans Aufgeben gedacht, gesteht er. Doch die Geduld wurde belohnt: „Eines Tages machte ich eine Färbung und wusste sofort: Das ist es!“ Und tatsächlich, der gefundene Antikörper heftete sich nur an die fraglichen Tumorzellen. Und zwar auch bei altem Gewebematerial aus den 1970er Jahren, das Capper aus dem Archiv des Instituts für Pathologie geholt hatte. Das ist wichtig, denn wenn ein Antikörper bei der Diagnose helfen soll, muss er zuverlässig funktionieren – auch bei Gewebeprobe aus verschiedenen Kliniken und verschiedenen Zeiten.

Mittlerweile – nicht einmal zwei Jahre nach Entdeckung der Mutation – können Mediziner den Antikörper im Labor einsetzen. Mit seiner Hilfe können sie Hirntumoren identifizieren, die eine Mutation im Gen IDH1 aufweisen, und die entsprechenden

Patienten gegebenenfalls anders behandeln. „Das ist ein ungeheurer Erfolg“, sagt von Deimling, „zumal der Antikörper so empfindlich ist, dass er sogar einzelne Zellen zuverlässig färbt, die im gesunden Hirngewebe liegen und die wir mit bisherigen Methoden gar nicht entdeckt hätten. Das ist wichtig, wenn man den Tumor nicht genau orten kann und wir dann Proben aus dem Randbereich bekommen, in dem Tumor und gesundes Gewebe vermischt sind.“

Spurensicherung

Ein neues Diagnoseverfahren gefunden zu haben, reicht den Wissenschaftlern der Klinischen Kooperationseinheit „Neuropathologie“ jedoch nicht aus. Sie wollen auch wissen, was hinter der Mutation im Gen IDH1 steckt, warum Zellen mit dieser Mutation häufiger zu Krebszellen entarten. Dazu planen sie, Mäuse zu züchten, welche die Mutation tragen. An diesen Tieren wollen sie erforschen, was die Veränderung bewirkt, um irgendwann vielleicht einen Angriffspunkt für eine Therapie zu finden.

Und noch bei einer weiteren Krebserkrankung des Nervensystems ist von Deimlings Team den molekularen Mechanismen auf der Spur. Sie unter-

suchen die Funktion des so genannten Neurofibromatose-1-Gens, kurz NF1. Eine Veränderung in diesem Gen führt zu Neurofibromatose, einer erblichen Krebserkrankung des Nervensystems und der Haut, manchmal auch der Augen und der Knochen. Noch weiß man nicht, warum die Mutation im NF1-Gen Krebs verursacht.

David Reuß, der als Assistenzarzt in von Deimlings Gruppe arbeitet, ist den Ursachen der Neurofibromatose auf der Spur. Er hat herausgefunden, dass das veränderte NF1-Protein die Tumorzellen dazu befähigt, sich schneller zu vermehren – und zwar mit einem Mechanismus, der eigentlich dem Immunsystem vorbehalten ist. Mehr darf er derzeit nicht verraten, denn er und seine Kollegen bereiten gerade eine einschlägige wissenschaftliche Veröffentlichung vor. Bis sie in einer Fachzeitschrift erschienen ist, sind Details tabu. Auch das gehört zum Alltag.

Außerdem wird Reuß gerade an anderer Stelle dringend gebraucht. Auf ihn warten Gewebeproben von Hirntumoren, die er rasch untersuchen muss, damit die Kollegen im Operationssaal ihren Patienten möglichst gut behandeln können. Und da muss die Forschung auch mal warten.

Stefanie Reinberger

David Reuß erforscht, wie die Neurofibromatose entsteht – eine vererbte Krebserkrankung des Nervensystems und der Haut.

