

Robert-Koch-Preis 1998 / Forscherpaar für Entdeckung des Humanen Herpesvirus 8 geehrt / Medaille für Grundlagenforschung zur Krebsentstehung

Fast jeder sechste maligne Tumor wird durch Viren verursacht

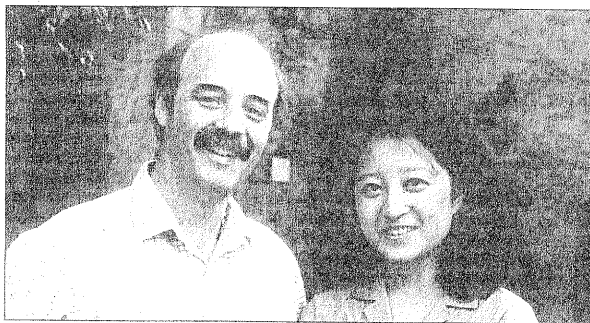
Von Nicola Siegmund-Schultze

Als „Pionierat der Tumorstudiologie“ hat Professor Wolfgang Hilger, ehemaliger Vorstandsvorsitzender der Hoechst AG und Vorsitzender der Robert-Koch-Stiftung, in seiner Laudatio die Forschungen der Robert-Koch-Preisträger Professor Yuan Chang und Professor Patrick S. Moore von der Columbia University in New York bezeichnet: Mit ausgefeilten Strategien beim Einsatz molekularbiologischer Methoden haben sie belegen können, daß ein bis Mitte der 90er Jahre unbekanntes Herpesvirus, HHV 8, Kaposi-Sarkome und zwei andere seltene Erkrankungen hervorrufen kann: das body cavity-based maligne Lymphom und das Castleman-Syndrom, eine Lymphknotenhyperplasie.

„Wir wissen heute, daß mehr als 95 Prozent der Menschen, die Kaposi-Sarkome entwickeln, mit dem humanen Herpesvirus 8 infiziert sind“, sagte Moore bei einer Pressekonferenz zur Preisverleihung an der Universität Bonn. „Aber als wir unsere Hypothese aufstellten, wurde vermutet, daß HIV das Sarkom hervorruft, weil die Krankheit vor allem bei AIDS-Kranken lebensbedrohliche Formen annahm. Die Vorstellung war, daß HIV die Expression von Zytokinen ankurbelte, die zur Stimulierung des Gefäßwachstums führten.“

Den unbekannten Erreger des Kaposi-Sarkoms gesucht

Aber der Epidemiologe Moore aus Seattle und die Pathologin Chang aus Taipeh in Taiwan hatten Zweifel. Denn das Kaposi-Sarkom war nicht nur mit HIV-Infektionen assoziiert, sondern es wurde auch, wenn auch nicht so schwer ausgeprägt, bei alten Männern im Mittelmeerraum gefunden, die HIV-negativ waren. Könnte es nicht sein, daß die durch HIV ver-



Professor Patrick S. Moore und Professor Yuan Chang: Wir wissen heute, daß die meisten Menschen mit Kaposi-Sarkomen mit HHV 8 infiziert sind. Fotos: AZ

ursachte Immunschwäche einem anderen, ebenfalls sexuell übertragenen infektiösen Agens den Weg ebnete? Bekannte Viren paßten jedoch nicht zur Verbreitung des Kaposi-Sarkoms und zur Pathologie des Tumors.

Chang und Moore entschlossen sich 1993, nach einem neuen infektiösen und kreiserregenden Agens zu suchen, und dies war der Anfang einer wissenschaftlichen und persönlichen Verbindung. „Mir waren damals für die Einrichtung eines Forschungslabors an der Abteilung für Pathologie der Columbia-Universität in New York 15000 Dollar und die Stelle für einen Laboranten zur Verfügung gestellt worden“, erinnert sich Chang. „Mein Labor war kleiner als eine öffentliche Toilette, wie mein Vorgesetzter zugab, da mußte man kreativ sein.“ Das Geld und der Platz reichten für die Anschaffung eines Geräts für die Polymerase-Kettenreaktion, das zum „Herzstück“ des Labors werden sollte. Die Forscher entschieden, nicht zu versuchen, den Erreger zu isolieren und zu kultivieren, sondern seine Erbsubstanz nachzuweisen. Dazu verglichen sie die DNA von Zellen erkrankter Gewebe mit der aus gesundem Gewebe, in-



Professor George Klein vom Karolinska Institut in Stockholm: Das dümmste Virus ist schlauer als der intelligenteste Virologe.

dem sie die „Repräsentations-Differenz-Analyse“ (RDA) einsetzten: Durch Kombination von subtraktiver Hybridisierung und PCR werden nur solche Teile der DNA vermehrt, die sich voneinander unterscheiden. „Es galt gewissermaßen, zwei Bücher zu analysieren, die bis auf ein einziges Wort identisch waren“, sagt Chang. „Dieses Wort wollten wir finden.“

Die Wissenschaftler hatten Glück. Die Proben des erkrankten Gewebes

stammten von einem Mann mit einer ungewöhnlich hohen Zahl von Virus-kopien in den Kaposi-Läsionen und ermöglichte, einen Unterschied zwischen gesundem und krankem Gewebe nachzuweisen. Eine Datenbankrecherche lieferte Hinweise, daß es sich um ein Virus handeln könnte, das in der Lage war, Neoplasmen zu induzieren. Kurze Zeit später gelang es, das Virus in einer Zelllinie zu kultivieren, zu charakterisieren und für einen Antikörpermachweis in Patiententests zu verwenden. Mit diesen Tests hat sich die Assoziation des neu entdeckten HHV 8 und Kaposi-Sarkomen belegen lassen.“

Fruchtbare Verbindung aus Epidemiologie und Pathologie

Die interdisziplinäre Arbeit durch eine Heirat zwischen Epidemiologie und Pathologie habe sich auf diesem Gebiet als wissenschaftlich außerordentlich sinnvoll erwiesen, sagt Chang. Und der Zugang zu den in Genbanken veröffentlichten Informationen über die Nukleinsäuresequenzen anderer Organismen habe es auch einem kleinen Labor wie ihrem ermöglicht, ein wissenschaftliches Problem erfolgreich anzugehen, wie Chang rückblickend auf ihre Forscherkarriere sagt. Das Kaposi-assoziierte Herpesvirus werde vermutlich nicht das letzte Pathogen bleiben, das mit Hilfe neuer molekularbiologischer Techniken entdeckt werde. Diese Methoden seien außerordentlich nützlich für Erreger wie HHV 8, die sich schwer anzüchten ließen.

Die vollständige Sequenzierung des Genoms von Herpesvirus 8 förderte eine Anpassungskunst von Viren an ihre Wirtsorganismen zutage, über welche der mit der Robert-Koch-Medaille ausgezeichnete George Klein sagt: „Das dümmste Virus ist schlauer als der intelligenteste Virologe.“ Bei der Entwicklung einer Überlebensstrategie hat HHV 8 viele andere Viren „das Rad nicht neu erfunden“, sondern sich viele zelluläre Gene des Menschen einverleibt, die den Zellzyklus regulieren (Onkogene), die Apoptose stoppen sowie für Proteine kodieren, die das Blutgefäßwachstum ankurbeln. Auch das Epstein-Barr-Virus (EBV) nutzt solche Gene, wenn es Zellen transformiert und Tumore induziert. Daß solch charakteristische Umlagerungen im Erbmateriale eine Voraussetzung sind, damit EBV Burkitt-Lymphome hervorruft, war eine der wichtigsten Entdeckungen, die Klein in den 60er Jahren am Department für Tumorstudiologie am Karolinska-Institut in Stockholm machte.

Schon vor 30 Jahren Hinweise auf Tumorsuppressorgene

Der Forscher definierte schon lange vor der Ära der Molekularbiologie sieben Genfamilien, die er „Genwelten“ nannte und die bei malignen Entartungen seiner Meinung nach eine bedeutende Rolle spielten. Darunter waren die verschiedenen, heute als Onkogene bezeichneten Gene sowie die Tumorsuppressorgene. So wies er vor etwa 30 Jahren nach, daß Tumorzellen ihre malignen Eigenschaften verloren, wenn sie mit normalen Zellen gemischt wurden. Die Chromosomen der gesunden Zellen „normalisierten“ die Mischzellen. Doch mit der Zeit verloren die Mischzellen die Chromosomen der gesunden, und die malignen Eigenschaften kehrten zurück. „Die moderne Krebsforschung hat diese Experimente abgelöst, aber es ist inzwischen bewiesen, daß es Tumorsup-

pressorgene gibt“, so Hilger in seiner Laudatio.

George Klein und seine Frau Eva fanden zudem eine Familie von sechs verschiedenen, virusspezifischen Antigenen auf der Oberfläche von infizierten Zellen, die das Immunsystem durchaus als fremd erkennen kann. Nicht ein Fehlen von immunogenen Strukturen, folgten die Forscher, führte zur Entwicklung von virusinduzierten Tumoren, es stelle sich vielmehr eine „paradoxe Koexistenz“ zwischen Zellparasit und seinem Wirt ein: Das Virus reguliert die Expression von Antigenen, die zu Attacken auf die infizierten Zellen führen würden, herunter, so daß es zu einem Wachstums-Gleichgewicht zwi-

Erstmals auch Preise für Postdoktoranden

Zum erstenmal hat die Robert-Koch-Stiftung, deren Ziel es ist, die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten zu fördern, drei Postdoktoranden-Preise vergeben.

Sie sind mit je 5000 Mark dotiert. Die Preisträger haben pathogenetische Charakteristika viraler und bakterieller Krankheitserreger wie der Neisseria meningitidis erforscht sowie Mechanismen der Antigenpräsentation durch das Immunsystem.

Ausgezeichnet wurden Dr. Sven Hammerschmidt von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig (oben), Dr. Harald Kropshofer vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg und Dr. Friedemann Weber von der Universität Freiburg (unten). (nsf)



ÄrzteZeitung DAS MEDIZINISCHE WETTER

NORDEN

Das herbstliche Wetter beschert mäßige meteorotrope Einflüsse. Menschen mit Herz-Kreislaufbeschwerden können anfangs hypotone, ab Spätmittag hypertone Reaktionen aufweisen. Asthmatische und spastische Beschwerden sowie Rheuma können vermehrt auftreten.

MITTE

Die mäßig meteorotropen Einflüsse machen sich am Vormittag durch hypotone Herz-Kreislaufbeschwerden, fieberhafte und entzündliche Prozesse sowie Migräne bemerkbar. Nachmittags kann es zunehmend zu hypertonen Reaktionen, Asthma, Koliken und Rheumabeschwerden kommen.

SÜDEN

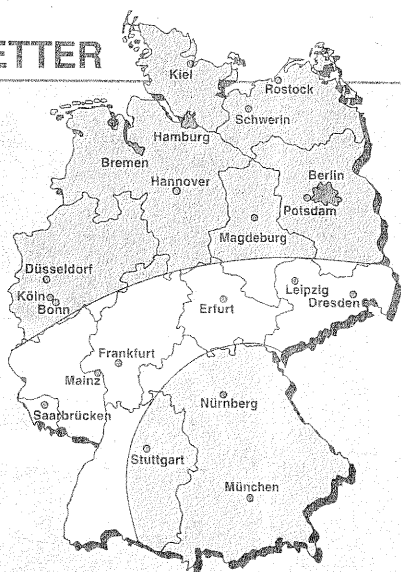
Die abklingenden, immer noch mäßigen Wettereinflüsse machen sich durch Migräne, Kopf- und Narbenschmerzen, Nervosität, Depressionen, hypotone Kreislaufbeschwerden, Rheuma und fieberhafte Prozesse bemerkbar. Am Abend ist vermehrt mit Beschwerden bei Hypertonie, Angina pectoris, Asthma und Rheuma zu rechnen.

ALLGEMEINE WETTERVORHERSAGE FÜR DEUTSCHLAND

Heute prägen Sturm und Regen, vor allem im Norden, das Wetter. Es ist relativ mild mit 11°C bis 16°C.

Am Donnerstag soll es sehr windig und regnerisch werden. Nur kurze sonnige Abschnitte. In den Hochlagen der Mittelgebirge Schneeschauer.

Es bleibt weiterhin sehr wechselhaft mit vielen Wolken, wenig Sonne und wiederholten Regenschauern. Zurückgehende Temperaturen auf 6°C bis 12°C.



Telefonservicenummern

Reisewettervorhersage:
0190 / 11 60 01

Straßenzustandsbericht
0190 / 11 69 01

schen Virus und Mensch kommt. Eine Störung dieser Balance führe zur Katastrophe. Menschen mit X-linked proliferativem (XLP-)Syndrom zum Beispiel haben einen Gendefekt, der bewirkt, daß B- und T-Zellen nicht in engen Kontakt miteinander treten können, eine Voraussetzung für die zytolytischen Effekte der T-Lymphozyten. Versagen deren Tumorstudiologie hemmende Fähigkeiten ganz, bricht die Immunabwehr gegen die Viren zusammen und die Zellparasiten gewinnen die Oberhand.

Chang, Moore und Klein hätten die Grundlagenforschung in der Tumorstudiologie entscheidend vorangebracht, sagte Hilger. Dies sei angesichts der Tatsache, daß wenigstens 15 Prozent der malignen Tumorerkrankungen durch Viren ausgelöst würden, ein Forschungsbeitrag von großer Bedeutung. Die Identifizierung und die Erforschung von Pathogenitätsmechanismen der Erreger eröffne neue Möglichkeiten der Prävention. Bei der Hepatitis-Infektion zur Bekämpfung des Leberkrebs zeichneten sich erste Erfolge ab.