

Die Übersetzer

Lassen sich Antikörper der Immunabwehr gezielt auf Krebszellen hetzen? Diesen Traum lebt ein türkisches Forscherpaar. Porträt einer ungewöhnlichen Teamarbeit.

VON VOLKER STOLLORZ

Als Jugendlicher saß Ugur Sahin oft gebannt vor dem Fernseher. Der in Deutschland aufgewachsene Türke lauschte dann der legendären Sendung "Querschnitte", in der Hoimar von Ditfurth naturwissenschaftliche Forschung anschaulich in Szene setzte. Besonders ein Beitrag über Krebs mit dem Titel "Unsterblichkeit ist tödlich" hat den jungen Sahin beeindruckt. Angeregt durch die Bilder wild wuchernder Krebszellen, träumte er bald davon, selber einmal Forscher zu werden wie einst der große Gelehrte Paul Ehrlich. Dieser Gründervater der modernen Immunologie hatte schon Ende des 19. Jahrhunderts Visionen von "magischen Kugeln" gegen Krebs und durch stures Ausprobieren immerhin das weltweit erste im Labor erfundene Chemotherapeutikum entdeckt - das Salvarsan gegen die Syphilis. Von solchen Vorbildern animiert, studierte Sahin Medizin.

Als Arzt im Praktikum lernte er seine spätere Ehefrau Özlem Türeci kennen, eine Gleichgesinnte, die schon als Sechsjährige dem Vater bei Blinddarmoperationen zuschauen durfte und später im Labor ihre Liebe für die molekularbiologische Krebsforschung entdeckte. Das ehrgeizige Forscherpaar widmete sich fortan gemeinsam jenen Antikörpern, über deren wundersame Wirkung sich Ehrlich erstmals Gedanken gemacht hatte. Die wie ein Ypsilon geformten natürlichen Waffen der Immunabwehr erkennen einem Spürhund gleich Fremdes im Körper. So helfen sie, Bakterien und Fremdkörper zu bekämpfen. Und manchmal auch Krebszellen. Denn obwohl es sich bei Tumorzellen um Körperzellen handelt, können diese mitunter von der Immunabwehr als fremd erkannt und bekämpft werden.

Inzwischen nutzen Ärzte erste Antikörper, die Krebszellen ausschalten. Herceptin etwa blockiert ein im Brustkrebsgewebe überaktives Eiweiß und verlängert damit das Leben der betroffenen Frauen. Das Arzneimittel erzielt weltweit Milliardenumsätze.

Aber das dürfte erst der Anfang einer Armada therapeutischer Antikörper gegen Krebs sein. Noch mangle es vor allem an "Achillesfersen", um Tumorzellen zu töten, ohne zugleich gesunde Körperzellen zu schädigen, sagt Sahin. Aus diesem Mangel Kapital schlagen will die kleine deutsche Biotechnologiefirma Ganymed Pharmaceuticals, eine Ausgründung des erfolgreichen klinischen Schwerpunkts Tumorimmunologie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, an dem Sahin und Türeci nun seit sieben Jahren forschen. Nach dem Platzen der Spekulantenblase schaffte Ganymed 2002 als einzige Firma in Deutschland noch eine Erstrunden-Privatfinanzierung. Nach erfolgreichen Tierversuchen schossen Schweizer und deutsche Investoren im Frühjahr dieses Jahres sogar noch 33 Millionen Euro nach, damit Ganymed erste Versuche mit Antikörpern beim Menschen vorbereiten kann. Die Gründer sind seither vorsichtig optimistisch: "Nach langer Suche glauben wir, spezifische Antikörper in Händen zu halten, die bei Krebspatienten in der Klinik vielleicht wirken könnten", sagt Türeci.

Hoffnung für Krebspatienten zu wecken, dafür ist es zwar noch Jahre zu früh. Aber ein Lehrstück darüber, wo und wie in Deutschland wirklich Neues entsteht, ist der Karriereweg des türkischen Forscherpaares schon heute. Denn sie forschen in der Problemzone der Medikamentenentwicklung, einem wenig betretenen Niemandsland, wo aus schrägen Ideen einzelner Forscher in oft frustrierender Feinarbeit marktreife Produkte entstehen. Über der akademischen Karriere dieser Wissenschaftler hängt nicht selten ein Damoklesschwert, weil ihnen Patente genauso wichtig sind wie Publikationen. Obwohl die Pharmaindustrie nach wirklich neuen Wirkstoffen hungert, herrscht seit Jahren Dürre in Deutschland, wenn es um die Übersetzung solcher Erkenntnisse in die Praxis geht.

Warum ist das so? Eine mögliche Antwort findet sich in Mainz, am Abendbrottisch des türkischen Forscherpaares, das unbeirrt am Traum einer solchen Übersetzerarbeit festhält. Der eine an der Universität, die andere in einer Firma, deren Name bereits ihr Programm ist: "Ganymed" bedeutet im Türkischen dasjenige, "was man sich erkämpft hat durch schwere Arbeit".

Eigentlich ist die Idee, die Immunabwehr im Kampf gegen Tumore zu mobilisieren, so alt wie die Wissenschaft der Immunologie. Spritzt man einer Maus Tumorzellen in den Schwanz, die von einem genetisch identischen Leidensgenossen stammen, lösen diese eine Immunreaktion aus. Dabei entstehen auch Antikörper, die Tumorzellen selektiv erkennen. Lange war rätselhaft, welche Strukturen (sogenannte Antigene) auf Krebszellen durch solche tumorspezifischen Antikörper erkannt werden, wo doch Krebsgewebe eigentlich Körperzellen entstammt. Weil aber in Krebszellen mitunter durch Mutation veränderte Proteine, also Tumorantigene, entstehen, kam die Idee auf, diese als Zielscheiben zu nutzen, um darauf mit selektiven Antikörpern aus der Retorte zu schießen.

Özlem Türeci und Ugur Sahin basteln seit den neunziger Jahren ständig an verbesserten Methoden. Ihr Ziel blieb es stets, hohe Wirksamkeit gegen Krebszellen mit möglichst geringen Nebenwirkungen der Therapie zu kombinieren. Um ihm näher zu kommen, fanden beide einen idealen Ort im Umfeld der III. Medizinischen und Poliklinik Mainz im Labor des Tumorummunologen und Onkologen Christoph Huber. Zusammen mit einem Team neugieriger Biologen und Mediziner konnten dort auch ungewöhnliche Ideen verfolgt werden.

Demnächst werden die Forscher eine Arbeit veröffentlichen, die das Prinzip der Suche nach den Achillesfersen von Tumoren deutlich macht. Und dieses Prinzip ist einfach: Wer eine Tumorzelle mit Antikörpern treffen will, benötigt eben zunächst die richtige Zielscheibe für seine biologischen Pfeile. Eine ideale Zielscheibe oder Target ist eine, die erstens alle Tumorzellen tragen und die zweitens für deren Vermehrung biologisch wichtig ist, drittens aber - und das ist die schwierigste Hürde - auf normalen Körperzellen eines krebserkrankten Erwachsenen möglichst gar nicht vorhanden ist. Eine potentielle Fundgrube für solche Tumorantigene ist der frühe Embryo, weil dort viele Gene aktiv sind, die im erwachsenen Körper normalerweise nicht mehr benötigt werden. Tumorzellen leihen sich für ihr bösartiges Wachstum gerne solche embryonalen Entwicklungsgene aus, weil im Embryo rasches Zellwachstum Programm ist und Körperzellen oft auf Wanderschaft gehen. Es ist diese Eigenschaft vieler Embryonalzellen, die Metastasen gerne reaktivieren, um Gewebegrenzen zu überschreiten.

Als das menschliche Erbgut erstmals entziffert wurde, wussten Sahin und Türeci ziemlich rasch, nach welchen Genen sie darin würden suchen müssen: nach jenen, die zum Beispiel in Keimzellen oder im Embryo aktiv sind, nicht aber beim Erwachsenen in normalen Körperzellen - und die zudem in Tumorzellen von Patienten häufig reaktiviert werden. Also begannen die beiden in embryonalen Gewebekbanken nach unbekanntem Tumorantigenen zu suchen. Als beinahe ideale Fundgrube erwies sich bei der Suche die Plazenta, der Urbegleiter allen Lebens, der sich nur bei Schwangeren findet. Zum einen verhalten sich die Zellen der Plazenta biologisch ein wenig wie Tumorzellen, da sie sich in fremdes, mütterliches Gewebe einnisten sollen. Zweitens tragen Plazenta-Zellen auf ihrer Oberfläche Proteine, die auf schnelles Wachstum und das Eindringen in mütterliches Gewebe geeicht sind. PLAC1 ist eines von ihnen, das Sahin und Türeci zusammen mit ihrem Mitarbeiter Michael Koslowski näher untersuchten. Sie fragten sich, ob die potentielle Zielscheibe für Antikörper namens PLAC1 auch auf Tumorzellen auftaucht. Nach vielen Experimenten lautet die Antwort: Dem ist eindeutig so. PLAC1 ist in sehr vielen Brustkrebszellen überaus aktiv und für deren Wachstum wichtig. Wird das Tumorantigen in Tumorzellen blockiert, teilen sich die Tumorzellen nicht länger. Solch ein Ergebnis freut normalerweise jeden Forscher, er publiziert die Ergebnisse und zieht dann weiter auf seinem akademischen Karriereweg. Nicht so Türeci und Sahin. Anstatt eines Fachartikels schrieben sie erst eine Patentanmeldung. Dann suchten sie in ihrer Firma monoklonale Antikörper gegen die Zielscheibe. Schließlich fahndeten sie im Körpergewebe erwachsener Versuchstiere nach dem Protein. Die Suche verlief zu ihrer Freude ergebnislos, obwohl sich PLAC1 bei Mensch und Maus nicht unterscheiden.

Dieser Fall ist lehrreich. Entscheidend sei, so Türeci, den mühsamen Prozess der Translation der Erkenntnisse auch in einem "kommerziellen Umfeld als Wissenschaftler mitzugestalten und trotzdem Verbindung mit der akademischen Welt zu halten. Die Kunst dabei ist, das Beste zweier Welten zu kombinieren: zum einen der akademischen Wissenschaft mit ihrer Freiheit und dem daraus resultierenden Spieltrieb sowie einer Vielfalt methodischer Ansätze und dem intensiven Kontakt mit Experten - zum anderen der Welt der konkreten Projekte und Arbeitsroutinen in Biotechnologiefirmen. Türeci suchte deshalb ihr Standbein in der Firma, während Sahin an der Universität künftige Ideen spielerisch vorantreibt. Der Informationsfluss zwischen beiden Welten läuft dann zum Beispiel über den Abendbrottisch. Das erste Ergebnis ist ein Antikörper gegen Magenkrebs, der derzeit bei der Firma Rentschler in der amtlich geforderten Reinheit für erste Versuche am Menschen hergestellt wird.

Im Labor der Universität Mainz wird unterdessen die nächste Revolution ausgebrütet. Dort erproben Sahin und seine Mitstreiter bereits neue Bausteine für eine künftige, individuelle Krebsdiagnostik und -therapie. "Die Krebsbehandlung steht vor einer Umbruchphase", sagt Sahin, "individualisierte Tumorthherapie lautet das neue Zauberwort." Tumorummunologisch übersetzt bedeutet das: Jeder Tumor eines Patienten trägt eine Art

persönlicher Visitenkarte. Weil die Immunabwehr meist rasch erkennt, welche Tumorantigene ein Patient auf seinen Krebszellen trägt, wollen die Mainzer Mediziner diese natürliche Sehkraft des körpereigenen Frühwarnsystems künftig für die Diagnostik und Therapie von Tumoren nutzen. Die Immunabwehr der Patienten könnte eine Art immunologisches Phantombild des wuchernden Tumors liefern. Die Forscher würden dann der Immunpolizei als Profiler künstlich auf die Sprünge helfen, indem sie aus ihren Schubladen passende Impfstoffe und Antikörper ziehen. In Form neuer RNA-Impfstoffe, sogenannter Ribologicals, könnten individuell zubereitete Impfcocktails den Krebs hochselektiv attackieren. In Zukunft würde in jedem Einzelfall entschieden, welche immunologische Visitenkarte der jeweilige Tumor besitzt und welche Therapie ihn wirksam stoppen kann.

Solche Visionen begegnen oft Skepsis sowie einer schwindelerregende Menge an Fragen: Wie tritt man den Beweis der Wirksamkeit einer Immuntherapie für den Einzelfall an? Wie werden die Arzneimittelfirmen auf Therapien reagieren, die keine Milliarden einspielen können? Welche Rolle werden Pharmafirmen und Universitätsklinika künftig bei der Entwicklung solcher hochselektiver und individueller Tumorthérapien spielen? Was werden die Zulassungsbehörden dazu sagen? Allabendlich diskutiert das Ehepaar solche Fragen. Sahin und Türeci würden ihren bisher nur privaten Spagat in Mainz gerne professionalisieren. Ein universitäres, translationales Forschungszentrum im Bereich Tumorummunologie wäre dafür der richtige Ort. Es könnte wieder einmal ein zu revolutionärer und zu exzellenter Gedanke für Deutschland sein.

Eines aber steht fest: Die Träumer von heute können die Realisten von morgen sein. Es wäre nicht das erste Mal, dass es Wandlern zwischen den Welten gelingt, Wege im Niemandsland des Fortschritts aufzuspüren. Auch in dieser Hinsicht ist der seltsam fremde Name Ganyemed gut gewählt. Denn so heißt auch ein scheinbar unerreichbar ferner Mond des Planeten Jupiter. Auch diese Assoziation ist kein Zufall. Eine zielgenaue Waffe gegen Tumore zu entwickeln sei ein bisschen wie der "Versuch, mit einer Rakete erstmals auf dem Mond zu landen", sagt Sahin. Dem Forscherpaar wäre die Entwicklung eines Verfahrens zur gezielten Landung auf Tumorzellen in jedem Fall zuzutrauen.

Bildunterschrift: Rettendes Y: Antikörper wie dieses Immunglobulin G sind Moleküle aus verschiedenen Proteinsträngen, die in diesem - schon sehr vereinfachten - Strukturmodell unterschiedlich eingefärbt sind.

Grafik T. Evans/Science Photo Library.

Tumorantigene (blau) werden von Antikörpern (gelb) erkannt. Der Antikörper Herceptin blockiert das Protein Her2/neu und bekämpft so Brustkrebszellen. Her2/neu ist aber auch in normalen Zellen nachweisbar: Die Dicke des hellen Balkens auf schwarzem Grund signalisiert, wie viel Antikörper wo zu finden sind und in welchen Organen deshalb Nebenwirkungen auftreten können.

Grenzgänger zwischen Wissenschaft und Praxis: Özlem Türeci (oben) und Ugur Sahin.

Fotos Michael Kretzer

Alle Rechte vorbehalten. (c) F.A.Z. GmbH, Frankfurt am Main

Zur Verfügung gestellt von:

[F.A.Z.-Archiv](#)
