

Dauereinsatz gegen Blutkrebs



Spezialist Christoph Klein: „Forschen ist die Suche nach Antworten – nicht nur nach medizinischen, auch nach philosophischen.“

Fender (3)

Seit mehr als 20 Jahren heilen Mediziner Krankheiten wie Leukämie durch Blutstammzellen aus dem Knochenmark. Dabei gibt es immer wieder neue Ansätze.

VON GABI STIEF

Sie heißen Parkinson, Kostmann, Langdon-Down oder Alzheimer, und ihr Forscherdrang machte sie unsterblich: Sie entdeckten eine Krankheit und taufen sie auf ihren Namen. Christoph Klein, Krebs- und Genspezialist und Oberarzt an der Kinderklinik der MHH, gehört zur neuen Medizinergeneration: „Auf diese Attitüden verzichten wir.“ Das Ergebnis ist der schöne Name „P-14-Defekt“.

Anfang des Jahres wurde der Immundefekt namens P-14 entdeckt – nach vierjähriger Kleinarbeit, Experimenten an Mausmodellen und einem regen Austausch zwischen Forschergruppen in Hannover, Innsbruck und Freiburg. P-14 ist ein sogenannter Zelladapter, ein Molekül, das wie eine Satellitenschüssel Signale empfängt und ins Innere einer Körperzelle weitergibt. Fehlt P-14, herrscht Chaos in der Zelle. Mit verheerenden Folgen: Kleinste Infektionen genügen, um das Leben des betroffenen Patienten zu gefährden, die zudem kleinwüchsig und hellhäutig sind. Bislang war die Medizin hilflos.

Der entscheidende Durchbruch gelang den Hannoveranern. Das Forscherteam um Professor Klein entdeckte das Gen, das für die Entstehung von P-14 verantwortlich ist. Ist dieses Gen defekt, werden nicht genug weiße Blutkörperchen, Garanten eines intakten und lebensnotwendigen Immunsystems, produziert. Nicht nur der P-14-Defekt, auch das sogenannte Kostmann-Syndrom, ebenfalls ein vererbter Immundefekt, gehört zur jüngsten Erfolgsgeschichte der MHH-Mediziner. Klein hat das mutierte Gen identifiziert, das für das Kostmann-Syndrom verantwortlich ist. Auch hierbei fehlt den Patienten von Geburt an ein Eiweißmolekül namens HAX 1, wodurch die Blutproduktion gestört ist.

„Doch was nutzt das neue Wissen?“, die Welt der Gene ist wie ein riesiges Puzzle“, sagt Klein. Eine gesunde Zelle wächst und teilt sich, regeneriert sich und stirbt. Wer steuert diesen Prozess, wer behindert ihn? „Wenn wir ein kleines Puzzle in der Hand halten und wissen, warum etwas durcheinandergerät, ist das schon sehr viel.“ Der P-14-Defekt und das Kostmann-Syndrom sind sehr seltene angeborene Erkrankungen des Blutes; zwei von etwa 4000 bekannten genetischen Erkrankungen. Aber sie sind zugleich Krankheiten, die sich bestens dazu eignen, eine genetische Korrektur im Reagenzglas zu erproben, denn Blut und Knochenmarkszellen – medizinisch gesehen flüssiges Gewebe – sind leicht zugänglich. Am Ende könnten die neuen Erkenntnisse vielen anderen nutzen: auch Leukämiekranken.

Auch der Amerikaner Donald Thomas fand ein Puzzle. Fast 40 Jahre ist das her. Er erfand die Knochenmarkstransplantation (KMT). Die Behandlungsmethode, bei der entweder fremde Stammzellen (allogene Transplantation) per Infusion zugeführt oder eigene Stammzellen (autologe Transplantation) rückübertragen werden, rettet heute unzähligen Leukämiepatienten das Leben. Angewandt wird sie in der Regel nur, wenn die Chemotherapie versagt hat.

Seit 1986 hat die MHH eine KMT-Station, seit 2005 gibt es eine eigene Station für die Kleinsten, die an Blutkrebs oder anderen schweren Störungen der Blutbildung erkrankt sind. Etwa 33 Trans-

plantationen werden jährlich bei Kindern durchgeführt, etwa 120 bei Erwachsenen.

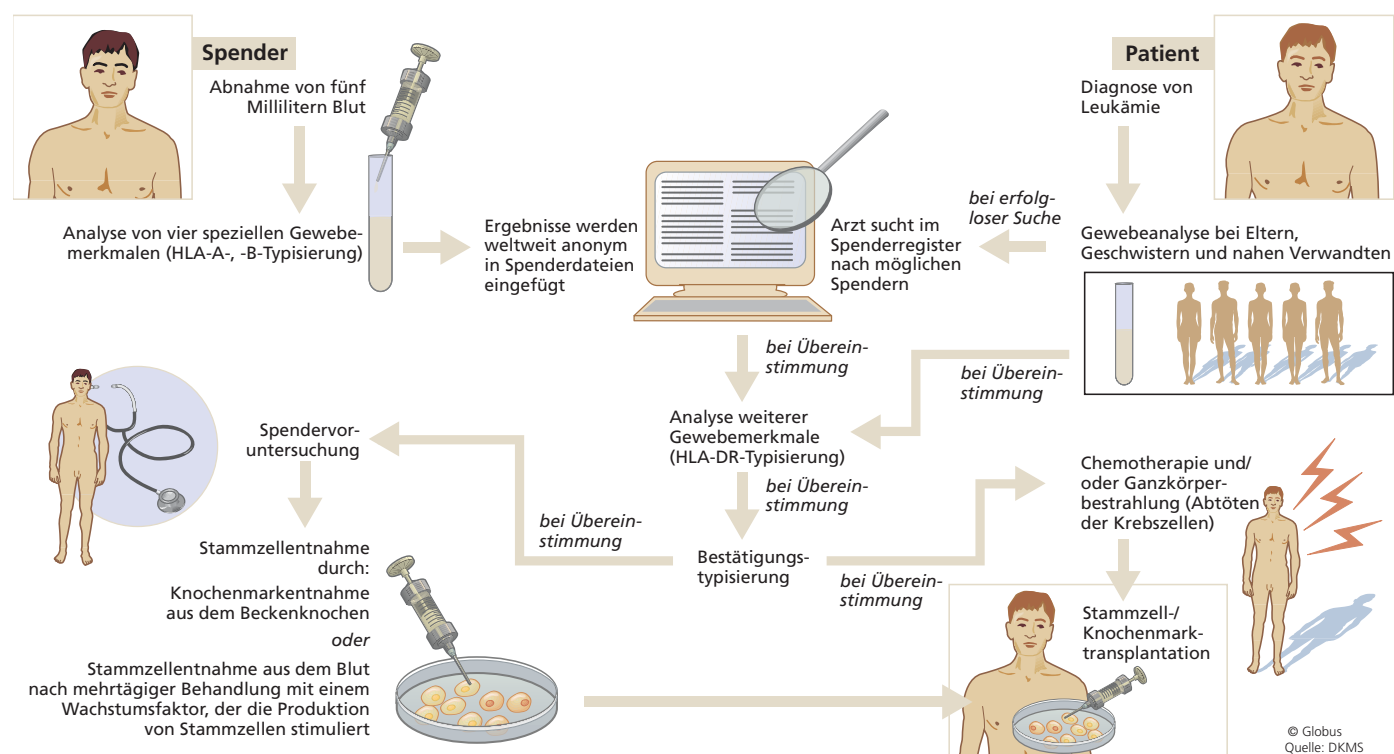
Ein Routineeingriff nach 20 Jahren? Nach wie vor ist die Medizin auf der Suche. Zu den größten Gefahren einer Transplantation gehört eine Abwehrreaktion, die unter dem Kürzel GvHD (graft versus host disease, Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung) firmiert und bei fast jeder zweiten Transplantation von fremden Stammzellen vorkommt. Dabei geschieht das Gegenteil von dem, was erwünscht ist: Die übertragenen Immunzellen identifizieren den Körper – trotz der zuvor geprüften Übereinstimmung der Spender- und Empfängerzellen – als fremd und greifen ihn an. In der Regel können die Komplikationen mit Medikamenten behandelt werden. In 20 Prozent der Fälle führt GvHD jedoch zum Tod. Ein frühzeitiges Erkennen kann Leben retten.

In der MHH ist man dabei, ein Testverfahren zu entwickeln, bei dem anhand einer Urinprobe bereits kurz nach der Transplantation erkennbar ist, ob GvHD im Anmarsch ist und ein Rückfall droht. In klinischen Studien untersucht das Team um Professor Arnold Ganser, Direktor der Abteilung Hämatologie, die Reaktionen von Hochrisikopatienten. „Wir wollen sehen, wann und bei wem sich GvHD entwickelt.“ Die Hoffnung: Sobald man Regeln einer Immununverträglichkeit erkennt, könnte man die Medikamentenbehandlung früher beginnen und in verträglicheren Dosen über Tage verteilen.

Erstmals haben die Krebsforscher an der MHH zudem begonnen, die Knochenmarkstransplantation an älteren Leukämiepatienten zu erforschen. Vor 20 Jahren, in den Pionierzeiten der KMT-Mediziner, waren Patienten, die älter als 35 Jahre waren, von einer Transplantation ausgeschlossen – das Risiko, dass der Körper eines älteren Menschen die Behandlung nicht durchsteht, galt als zu hoch. Seit einigen Jahren werden an der MHH auch Patienten behandelt, die älter als 60 Jahre sind und mit einer Chemotherapie keine Überlebenschance haben. Die Studien zeigen erste Erfolge: Die Heilungsquote

liegt vier Jahre nach einer Transplantation bei 35 Prozent. „Dies ist ein Fortschritt“, sagt Ganser. „Aber noch kein zufriedenstellender.“ Während Professor Ganser und sein Team sich zum Ziel gesetzt haben, die KMT verträglicher zu gestalten und die Heilungsquote zu erhöhen, suchen die Forscher an der Kinderklinik ergänzend nach Alternativen. Kann man Gendefekte durch Eingriff in die Stammzellen korrigieren? Ist es möglich, Patienten Blutstammzellen zu entnehmen, sie im Labor zu verändern, und die manipulierten Zellen anschließend dem Patienten zu injizieren, um ihn zu heilen? In Hannover ist dies keine Zukunftsvision mehr. Sechs Jahre nach den ersten klinischen Erfolgen einer Gentherapie bei Kindern mit angeborenen Immundefekten in Paris, werden seit Kurzem an der MHH Kinder, die an der seltenen Immunschwäche namens Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) leiden, genthe-

Stammzell-/Knochenmarkstransplantation



rapetisch behandelt. WAS-Patienten – vier von einer Million Menschen – haben zu wenige und zu kleine Blutplättchen und neigen zu Blutungen, Hautausschlägen und immer wiederkehrenden Infektionen. Klein gelang es, Mäusen Mausstammzellen mit einem intakten WAS-Gen erfolgreich zu transplantieren. Nun wird in einer weltweit ersten Studie diese experimentelle Therapie am Menschen eingesetzt.

Gelänge der Versuch, so rückte der Traum näher, defekte Gene durch gesunde Kopien zu ersetzen. Doch ist ein Experiment – zumal an Kindern, die nicht einwilligen können – ethisch vertretbar? Die MHH-Forscher sprechen von einem „kontrollierten individuellen Heilversuch“ – für ein „Humanexperiment“ an Kindern fehle die ethische Rechtfertigung. „Forschen ist die Suche nach Antworten“, sagt Klein, „nicht nur nach medizinischen, auch nach philosophischen Antworten.“

NKR hilft bei Suche

Rund 12 000 Menschen erkranken pro Jahr in Deutschland neu an Leukämie. Reicht eine Chemotherapie nicht aus, um die Leukämiezellen im Körper zu zerstören, hilft nur noch eine Transplantation blutbildender Stammzellen. Gibt es in der Familie des Patienten keinen geeigneten Spender, wird in nationalen und internationalen Knochenmarkspenderregistern gesucht. 33 regionale Spenderdatenbanken gibt es in Deutschland, die wiederum ihre Daten an das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) in Ulm übermitteln. Die drittgrößte deutsche Einrichtung ist in Hannover zu Hause: 1996 gründete die MHH-Arztin Marlena Robin-Winn das Norddeutsche Knochenmark- und Stammzellspender-Register (NKR).

Rebirth

Hannovers Forschung für die Medizin von morgen

1. Zellen statt Organe
2. Wunderwaffe Gentherapie
3. Lungentransplantation
4. Neuer Schwung fürs Herz
5. Knochenmarkstransplantation
6. Geklont – gewonnen?
7. Alles nano!
8. Alles eine Verfahrensfrage
9. Ersatzteile fürs Herz
10. Forschung in Deutschland
11. Die Grenzen der Medizin

Lebensbedrohliche Organschäden, Gendefekte, Zivilisationskrankheiten – wie wird die Medizin mit den Herausforderungen der Zukunft fertig? Wissenschaftler in Hannovers Laboren forschen unter dem Motto „Rebirth“ (Wiedergeburt) an innovativen Heilmethoden. „Rebirth“ steht dabei für biologische Ansätze zur Wiederherstellung der Gesundheit. An welchen Projekten die Medizinische Hochschule, die Leibniz Universität und andere Institute arbeiten, lesen Sie in unserer Serie.

PORTRÄT



Die Wienerin

Man hört ihn gleich, den Akzent, der deutlich auf Österreich schließen lässt. Trotzdem zeigt sich Prof. Eva Mischak-Weisinger überrascht: „Viele ordnen mich eher nach Würzburg oder München ein.“ Dabei stammt sie aus Wien – dort hat sie Medizin studiert, ihren Mann kennengelernt und von dort aus ist sie in die Forschung eingestiegen, um schließlich in Hannover zu landen. An der MHH forscht Mischak-Weisinger als Leiterin der Arbeitsgruppe „Transplantationsbiologie“ daran, Patienten die Nachbehandlung einer Knochenmarkstransplantation so angenehm wie möglich zu gestalten. „Mit so vielen positiven Effekten und so wenig Nebenwirkungen wie möglich – das ist eine ständige Gratwanderung“, sagt die Professorin. Daneben recherchiert sie regelmäßig Innovationen aus der Stammzellforschung.

Ihre Karriere begann sie allerdings als Chirurgin. Nach dem Studium arbeitete sie in Wien im Fachbereich Herztransplantationen. Als ihr Mann, ein Chemiker, 1989 in die USA gerufen wurde, ging sie mit – und wechselte am National Institute of Health nahe Washington D.C. in Leukämie- und Krebsforschung. Ein Gebiet, das ihr aus persönlichen Gründen schon immer am Herzen gelegen hatte, denn eine Cousine und ein Jugendfreund starben an Leukämie. „Es ist nicht einfach, nur mit einem reinen Medizinstudium in die Forschung zu wechseln“, schildert sie ihre Erfahrungen. „Man muss viel fragen und gutmütige Kollegen haben.“

Vier Jahre blieben die Wienerin und ihr Mann in Amerika, wo auch die erste Tochter zur Welt kam. Die zweite wurde in Deutschland geboren: 1993 zog die Familie nach München. 1998 ging es noch einmal für ein Jahr nach Washington, bevor Mischak-Weisinger mit Mann und Kindern nach Hannover zog. An der Stadt fanden sie Gefallen. „Hannover hat schöne Ecken, das Arbeiten an einer jüngeren Universität wie der MHH ist angenehm und erfrischend, ich möchte hier eigentlich gar nicht mehr weg“, lobt die Professorin, die mit ihrer Familie einen Bauernhof in Sehnde bewohnt. Dass sie sich so wohlfühlt, liegt nicht nur an der Umgebung, sondern auch an der Abwechslung im Arbeitsalltag. Neben der Forschung kümmert sie sich auch um die Patienten. „Ohne das würde ich meine Arbeit vielleicht nicht so schön finden“, sagt sie. ani

GLOSSAR

Knochenmarkstransplantation: Patienten bekommen von gesunden Menschen Blutzellen, die in ihrer Funktion noch nicht festgelegt sind. Eine Knochenmarkstransplantation kann bei bösartigen Blutkrankheiten wie Leukämien oder Lymphomen zum Einsatz kommen. Aber auch bei anderen Krankheiten, wie Tumoren und schweren Immundefekten.

Blutstammzellen: Sitzen gewöhnlich im Knochenmark und reifen dort heran. Sie können zu roten Blutkörperchen werden, zu Blutplättchen, aber auch zu den verschiedenen weißen Blutkörperchen des Immunsystems. Die Blutstammzellen sollen das Blutsystem und das komplexe körpereigene Abwehrsystem eines Patienten wieder aufbauen. Durch die Chemotherapie hat das Immunsystem gelitten. Denn die Krebsmedikamente richten sich nicht allein gegen Tumorzellen, sondern gegen alle Zellen. Die Zellen des Blut- und Immunsystems reagieren besonders empfindlich.

Mehr im Internet unter: www.haz.de/rebirth.html



Ein kleiner Wissenschaftler, der groß rauskam

Professor Karl Welte entdeckte ein Zellohormon, das das Spenden von Blutstammzellen revolutionierte

VON GABI STIEF

Er könnte heute reich sein. Er könnte, aber er ist es nicht. Um ein Vermögen zu machen, hätte er Millionen investieren müssen. „Aber ich war damals ein kleiner deutscher Wissenschaftler am weltberühmten Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York“, sagt Karl Welte, Leiter der Kinderklinik an der MHH. „Ein Forscher, aber kein Kaufmann.“

Damals – das war vor 25 Jahren, als der Kinderarzt Karl Welte als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft von Frankfurt nach New York wechselte, um sechs Jahre lang in der Krebsforschung zu arbeiten. 1983 entdeckte und isolierte er ein Zellohormon, das die Knochenmarkstransplantation revolutionieren sollte. Eigentlich war G-CSF ein Abfallprodukt, denn eigentlich war der deutsche Gastwissenschaftler auf der Suche nach den Ursachen für die Entstehung von Leukämie. Aber das Abfallprodukt entpuppte sich als Multitalent. Seit 1986 ist G-CSF gentechnisch herstellbar.

Um die Funktionsweise des Wachstumsfaktors G-CSF zu verstehen, muss man wissen, dass blutbildende Stamm-

zellen Verstecke lieben. Sie glücken im Knochenmark und sind normalerweise auch nicht hervorzulocken. Nur einer kann sie auf Trab bringen: Wird dem menschlichen Körper das Zellohormon G-CSF injiziert, so werden die Stammzellen aktiv und strömen ins Blut, wo sie dann durch eine einfache Blutabnahme geerntet werden können. Nicht nur die Entnahme von Blutstammzellen für Leukämiepatienten ist damit unproblematischer geworden und erspart Spendern Klinikaufenthalte und ein Punktieren bei Vollnarkose. G-CSF wird auch als Medikament bei Leukämien und angeborenen Bluterkrankungen eingesetzt. Es befreit Patienten von chronischen Infekten und verbessert die Lebensqualität im Einzelfall dramatisch.

Weltes Entdeckung hat als Blockbuster einen globalen Siegeszug hinter sich. Überall wird G-CSF in der klinischen Praxis angewandt. Seit 1987 auch an der MHH. Die kleine Firma, die damals das Patent erwarb und mit einem Millioneneinsatz zur Marktreife brachte, ist heute eine der weltweit führenden Biotechfirmen und residiert in einer kleinen eigenen Stadt vor den Toren von Los Angeles. Karl Welte ist nach Deutschland zu-



Das liebste Stück: Karl Welte und das Ventil jener Maschine, mit der er zum Entdecker wurde.

rückgekommen. 1987 nahm er einen Ruf als Professor für Kinderheilkunde an der MHH an. Aufgrund seines beruflichen Erfolgs wäre er gern in Amerika geblieben – auch weil die Forschungsmöglichkeiten in Übersee weit aus großzügiger sind. Aber die Ausbil-

dung seiner beiden Söhne war ihm wichtiger. Sein Urteil mag Pisa-schädigte Lehrer trösten: „Die Schulen in USA sind schlechter und teurer.“ Seit 1997 ist der 64-Jährige Direktor der Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, seit 2003 auch For-

schungsdekan an der MHH. Anfragen der Amerikaner, doch noch einmal als Forscher vorbeizuschauen, hat er widerstanden. Mit einer Vielzahl an Ehrungen – unter anderem dem Deutschen Krebshilfe Preis – wurde seine Arbeit in den vergangenen Jahren ausgezeichnet. Das liebste Stück in seinem Regal im MHH-Büro ist jedoch ein unscheinbares Metallstück in der Größe einer Zigarettenschachtel. Es ist ein Ventil aus jener Maschine, mit der er vor vielen Jahren auf ein Abfallprodukt namens G-CSF stieß.

Seine persönliche Erfolgsgeschichte hat ihn zwar nicht zum Multimillionär gemacht. Aber ein wenig profitiert er dennoch: Noch heute erhält er von seinem ehemaligen Institut, das jährlich etwa 100 Millionen Dollar für die G-CSF-Lizenz bekommt, eine Art „späte Entschädigung“ – ein zweites Gehalt sozusagen.

Andere schenkte er ein zweites Leben – wie jener dreijährigen Lilli aus Schwerin, deren Eltern ihre Glücksbotschaft ins Internet stellten. Lilli litt unter dem Kostmann-Syndrom, einem angeborenen Immundefekt, dessen Ursache in Weltes Abteilung aufgeklärt worden ist. Dank der Behandlung mit G-CSF normalisierte sich das Blutbild. „Eine wunderbare Heilung“, schreiben die Eltern.