

Acht „Survivor“ zeigten im Herbst, dass sie nicht nur den Krebs, sondern auch den Großglockner bezwingen können.



Das Stigma der Kinderkrebspatienten verfolgt sie später bei der Berufssuche. Die Nachsorgeambulanz versucht zu helfen.



An neuen THERAPIEN wird gebastelt

**Krebs ist nicht immer un-
bezwingbar, vor allem bei Kin-
dern. In Österreich sucht man
neue Grundlagen, um Signal-
wege in KREBSZELLEN
noch besser zu verstehen-
und eingreifen zu können.**

TEXT: VERONIKA SCHMIDT

Der Berg und seine Unbezwingbarkeit waren Anfang August wieder in allen Medien. Anlass war ein tödlicher Absturz auf dem K2. Und weiterhin gilt: Wer es auf die höchsten Berge der Welt schafft, ist ein Held. Das Bild, „es geschafft zu haben“, wollen auch Jugendliche nutzen, die Leukämie oder andere Krebserkrankungen hatten: Darum klettern „Survivor“ im Namen der Kinderkrebsforschung auf den höchsten Berg Österreichs. Letzten Herbst waren es acht Jugendliche, die Krebs besiegt haben und nun am Großglockner ihr Foto als Gipfelbezwinger schießen konnten.

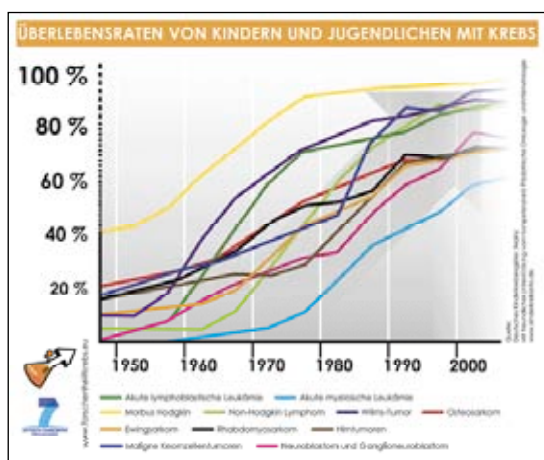
„Solche Aktionen sind dringend notwendig, um der Bevölkerung zu zeigen, dass ehemalige Krebspatienten nicht schwach sind“, erklärt Helmut Gadner, Leiter der St. Anna Kinderkrebsforschung. Oft kommen verzweifelte Eltern ins St. Anna Kinderspital oder zur Elterninitiative, die direkt gegenüber angesiedelt ist: „Ihre Kinder finden trotz abgeschlossener Schulausbildung oft keinen Job. Denn in ihrem Lebenslauf sind zwei Jahre leer.“ Eben die Zeit, in der die kleinen Patienten und ihre Ärzte erfolgreich gegen Krebs gekämpft haben. „Bei der Berufssuche sind sie dann benachteiligt. Zudem weigern sich viele Versicherungen, diese jungen Menschen aufzunehmen, obwohl sie mehr als fünf Jahre überlebt haben und als geheilt gelten.“

Was fehlt, ist das Bewusstsein der Öffentlichkeit. Unter diesem Gesichtspunkt startete Anfang 2008 das EU-Projekt „Direct“, in dem nicht nur

die Hauptbotschaft „Forschen heilt Krebs“ der Gesellschaft nahegebracht werden soll, sondern auch Bewusstsein für die Probleme der Überlebenden von Kinderkrebs geschaffen wird. Das sind immerhin 75 Prozent der Patienten. „In ganz Europa gibt es kein richtiges Konzept, was mit den Kindern geschieht, wenn sie erwachsen werden“, wundert sich Gadner. Vor dem 18. Lebensjahr kommen sie mindestens einmal pro Jahr zur Kontrolle ins St. Anna Kinderspital. „Danach haben wir sie in andere Krankenhäuser geschickt, aber das klappte nicht gut. Inzwischen haben wir für die erwachsenen Kinder eine Nachsorgeambulanz eingerichtet. Hier können sie uns ihre Probleme, physische oder auch psychische, darstellen und werden gezielt Fachärzten zugewiesen.“

Dieses europaweite Manko der Nachsorge diskutierten die Ärzte auch beim ersten Meeting, das im Rahmen des Direct-Projekts in Wien veranstaltet wurde. „In einer Pilotstudie werden nun 400 Patienten unseres Hauses bzw. Survivor einen Fragebogen erhalten, in dem sie selbst sagen dürfen, was ihnen wichtig ist und wo ihre Probleme sind“, erklärt Gadner. Dass die Jugendlichen in der Gesellschaft „normal behandelt“ werden möchten, ist klar. Hier geht es detailliert um eine einheitliche Vorgehensweise auf EU-Ebene. Das Projekt „Forschen heilt Krebs“ wurde nun auch bis Ende 2010 verlängert.

„Wichtig ist auch zu kommunizieren, dass die Kinder eigens entwickelte Medikamente brauchen. Wir sind Teil



Statistik. Zu Beginn der Forschungen überlebten nur 25 Prozent der Kinderkrebspatienten. Heute überwinden im Schnitt 75 Prozent den Krebs.

einer internationalen Gruppe, die erforscht, wie man neue Medikamente, die bei Erwachsenen schon im Einsatz sind, auch bei Kindern verwenden kann“, so Gadner. Ein einfaches „Runterrechnen“ auf kleinere Körper ist keine Lösung.

Intensität anpassen. Im 22. Jahr ihres Bestehens sucht die St. Anna Kinderkrebsforschung immer neue Wege, Tumorzellen bzw. Leukämiezellen besser zu verstehen und somit angreifbar zu machen. „Am Anfang steht die Verfeinerung der Diagnostik, dann die Erforschung der Krankheitsmechanismen“, so Gadner: „Erst wenn man die einzelnen Formen einer Krebserkrankung differenzieren kann und weiß, welche Art wie aggressiv ist, kann man auch die Intensität der Therapie an die individuelle Erkrankung anpassen.“ Als stärkstes therapeutisches Mittel kommt heute die Knochenmark-Transplantation (inzwischen „Stammzellen-Transplantation“) zum Einsatz.

Die Durchfluss-Zytometrie, in der jede Zelle einer Patientenprobe gezählt und vermessen wird, erlaubt es, im Blut der jungen Patienten Antworten »

SPIN-OFFS

IMPfstoff. Zur Entwicklung des Krebsimpfstoffs wurde im Jahr 2003 die Firma Trimed Biotech als Tochter der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Der Impfstoff basiert auf antigenpräsentierenden Immunzellen, die gezielt nach Tumorzellen suchen und diese zerstören können. 2006 übernahm die heimische Pharmafirma AOP Orphan die Mehrheit an Trimed und finanziert nun die klinische Entwicklung des Impfstoffs.

DIAGNOSTIK. Im Jahr 2006 wurde die Labordiagnostik aus der Arbeitsgruppe „Zytogenetik“ ausgelagert: „Labdia“ ist nun ein gemeinnütziges Tochterunternehmen der St. Anna Kinderkrebsforschung. Hier werden diagnostische Methoden der Hämatologie, Onkologie und Infektiologie stets weiter verbessert.

Wichtig wäre eine **EU-weite einheitliche** Vorgehensweise für Kinderkrebs-Survivor.

Transplantiertes Immunsystem

Zellen in Aufruhr. Wie verschiedene Immunzellen nach der Transplantation im Körper des Empfängers reagieren können, muss im Labor getestet werden.



ANGEWANDTES UND GRUNDLAGEN

SPITAL UND FORSCHUNG. Als das St. Anna Kinderspital in Wien 1837 als drittes Kinderspital in Europa gegründet wurde, war es auf die kostenlose Versorgung sozial schwacher Kinder ausgerichtet. Inzwischen ist das Spital ein Department der Medizinischen Uni Wien. Die 1988 gegründete St. Anna Kinderkrebsforschung (www.ccri.at) läuft weiterhin als außeruniversitäre Forschungseinrichtung (geleitet von Helmut Gadner, der als Ärztlicher Direktor des Kinderspitals soeben in Pension ging).

IDENTIFIKATION. Forschungsschwerpunkte sind in der St. Anna Kinderkrebsforschung die „Tumor Biologie“ und „Immunologische Diagnostik“. Darin sucht man nach Markern, die verschiedene Tumorarten und Blutzellen identifizieren, um die Therapie zielgerichtet anzupassen. Sowohl zu viel als auch zu wenig Therapie wäre für den Patienten schädlich. Die Mortalitätsrate bei einzelnen Tumorstadien konnte in den letzten Jahren drastisch gesenkt werden.

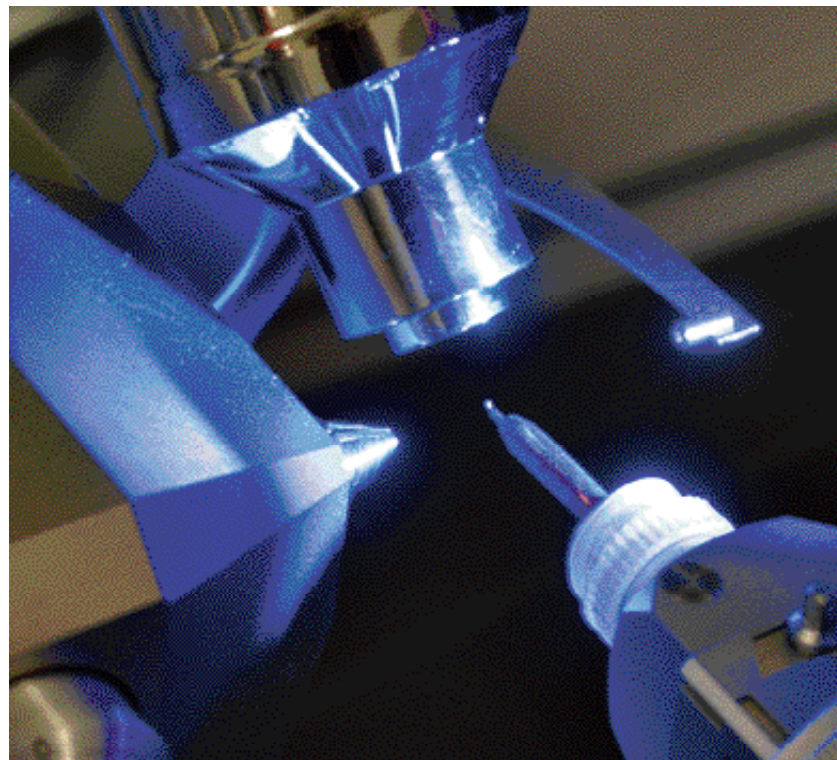
STAMMZELLEN UND TRANSPLANTATION. Die „Biologie der Stammzellen“ ist ein weiterer Schwerpunkt: In Knochenmark, Blut und Nabelschnurblut sind unterschiedliche Subtypen der Stammzellen zu finden, wovon sich einige besonders für Transplantationen eignen. Die Arbeitsgruppe „Transplantationsimmunologie“ forscht dabei an Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem des Empfängers (Leukämiepatient) und des Spenders: Das Kernproblem ist, wie die T-Zellen des Spenderimmunsystems (das mittransplantiert wird) gegenüber dem Empfängerorganismus tolerant sein können – ohne medikamentöse Immunsuppression – und trotzdem gegen Viren und andere Pathogene normal aktiv werden sollen.

IMPfung GEGEN KREBS. Erstmals lief im Jahr 2000 eine Pilotstudie im St. Anna Kinderspital zur Entwicklung eines Krebsimpfstoffes, die Patentrechte wurden 2003 genehmigt: Dabei soll das Immunsystem des Patienten durch „dendritische Zellen“ (Teil des Immunsystems) gestärkt werden, die spezifisch gegen Tumorzellen agieren. Besonders bei Krebsarten, die resistent gegen andere Behandlungen sind oder immer wieder zurückkehren, könnte eine solche Impfung (nach der Primärbehandlung wie Operation und Bestrahlung) helfen.

» auf viele Fragen zu finden: Wie viele Immunzellen des Spenders werden nach der Knochenmark-Transplantation gebildet? Welche Typen von Immunzellen sind vorhanden? Wie viele Lymphozyten des Empfängers sind noch da? Reagiert das Immunsystem ausreichend auf eine Infektion? Welche Viren oder Bakterien haben sich in den Körper eingeschlichen? „Virus- und Pilzinfektionen enden nach einer Transplantation oft tödlich“, erzählt Gadner. Die St. Anna Kinderkrebsforschung hat daher Methoden entwickelt, um solche Infektionen frühzeitig erkennen und effektiv bekämpfen zu können. Nach einer Leukämiebehandlung folgt aber eine Periode der Ungewissheit, ob die Krebszellen auch vollständig aus dem Körper verbannt wurden. „Durch unsere Forschungen können wir heute den Patienten und ihren Eltern schon nach vier, fünf Wochen sagen, ob noch eine einzige Leukämiezelle im Knochenmark vorhanden – bzw. wie hoch die ‚minimale Resterkrankung‘ ist.“ Beruhigend für die Betroffenen: Drei Monate nach der Transplantation kann schon absehbar sein, ob das Kind zu 95 Prozent geheilt ist. „Jetzt wird die hier entwickelte Methode auch bei Erwachsenen an anderen Kliniken verwendet“, so Gadner. Während in der St. Anna Kinderkrebsforschung ein Fokus der Forschungen auf der akuten lympho-

blastischen Leukämie liegt, die mit 40 bis 50 Neuerkrankungen im Jahr in Österreich die häufigste Krebsart im Kindesalter ist, hat sich das Team um Lukas Huber in Innsbruck auf eine andere Krebserkrankung der weißen Blutzellen spezialisiert: das multiple Myelom (zehn Prozent aller Blutkrebsfälle). „Diese bösartigen Tumore der Plasmazellen im Knochenmark treten bei den Patienten ab Mitte Vierzig auf und es ist bis heute unheilbar“, sagt Huber, Leiter des KIZentrums Oncotyrol. Der „therapeutische Bedarf“ ist sehr hoch, weltweit hat sich die Med-Uni Innsbruck hier eine Führungsposition erarbeitet: „Wir suchen an Zellen des multiplen Myeloms nach Signalwegen und Mechanismen. Wenn wir in diese eingreifen können, hoffen wir natürlich, dass wir jeder beliebigen Krebszelle wehtun können“.

Personalisierte Medizin. Das Material für die Zellkulturen ist „nah am Patienten“, erklärt Huber. Sowohl die Uniklinik Innsbruck als auch Salzburg liefern Zellen aus Knochenmark-Biopsien: „Im Labor wachsen die Tumorzellen gemeinsam mit Knochenmarkszellen der Patienten. So kann man im Sinne der personalisierten Medizin testen, welche Wirkstoffe den Tumor hemmen, wogegen die Zellen vielleicht resistent sind und welche dem Knochenmark nicht



Unheilbar. In den Innsbrucker Labors forscht man an Zellen des Knochenmark-Krebses „multiples Myelom“.

„Wenn wir in **Signalwege eingreifen** können, hoffen wir, jeder Krebszelle wehzutun.“

LUKAS HUBER, MEDIZINISCHE UNI INNSBRUCK, K1-ZENTRUM ONCOTYROL

schaden.“ Oncotyrol – ein „Anwendungsin­kubator“ wie Huber den Ver­bund aus Wirtschafts- und Wissen­schaftspartnern nennt – widmet sich der Entwicklung individualisierter Krebs­therapien. Denn nicht jeder Pa­tient oder Tumor reagiert gleich.

Was Krebszellen gemeinsam haben: Sie haben die Eigenschaft verloren, Apoptose zu betreiben, also den frei­willigen Zelltod zu wählen. Darum teilen sie sich ungehemmt und zerstören alles in ihrer Umgebung. Innerhalb des EU-Projekts „Growthstop“ haben sich unter der Leitung der Med­Uni Innsbruck (ebenfalls Lukas Huber) zwölf Mitglieder aus Österreich, Deutschland, Spanien, Israel und mehr das Ziel gesetzt, die Signalwege in den Krebszellen zu erforschen, um diesen Zelltod – therapeutisch – wie­der einleiten zu können.

„Unser Team hat sich auf eine Grup­pe von Proteinen spezialisiert: auf Ki­nase“, sagt Huber. Das sind Schal­termoleküle, die andere Proteine ein- und ausschalten können. „Ei­ne der Firmen, mit der wir koope-

rieren, wird auch Kinase-Company genannt“, so Huber: Vichem in Buda­pest bietet „Bibliotheken“ von Wirk­stoffen an, die man in großen Scree­nings an hunderttausenden Zellen testet: „Dann sieht man, in welcher Konzentration welcher Wirkstoff gegen welche Krebszellen wirkt.“

Legobausteine. Fast noch gefinkelter laufen nun in Innsbruck die Versuche in Zusammenarbeit mit der Münchner Firma Crelux, die dem Oncotyrol-Konsortium kürz­lich beigetreten ist: Sie bieten kleine Bruchstücke von Wirkstoffen an. Die Fragmente der chemischen Struk­turen können dann ähnlich wie Le­gobausteine in die Signalproteine der Krebszellen hineingebastelt werden. „Man schaut, welches Teilchen an ei­ne Kinase bindet, dann kann man das nächste Teilchen daran­knüpfen und einen großen Wirkstoff daraus bauen“, erklärt Huber.

Das hat einerseits den Vorteil, dass man chemische Eigenschaften wie Wasser- oder Fettlöslichkeit, Tempera-

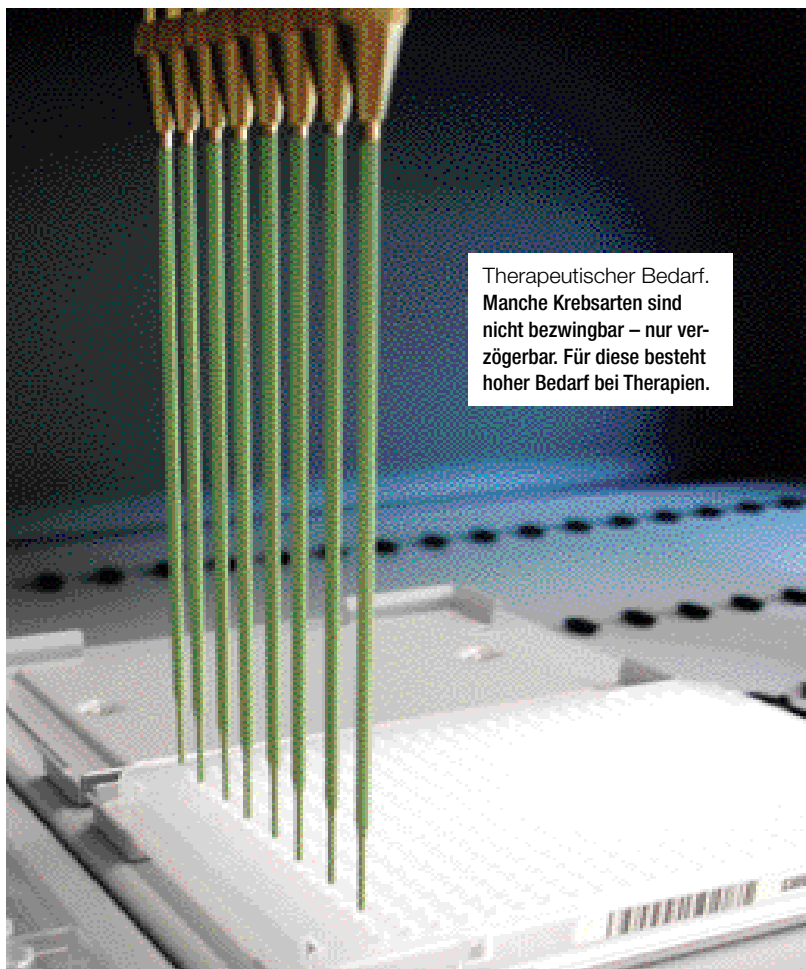
turbeständigkeit usw. gezielt einbauen kann. Zudem kann der Zielort des Wirkstoffs viel besser getroffen werden: Unangenehme Nebenwirkungen werden reduziert, da außer der Krebs­zelle keine andere Zelle Ziel des (oft­mals aggressiven) Wirkstoffs ist.

Andererseits erlaubt es einem, „den chemischen Raum freier zu definieren“. Denn die Chemie ist endlich, fast jeder Wirkstoff bereits mit einem Patent belegt. „Würde ich einen blauen VW-Passat rot streichen, wäre es immer noch ein VW und nicht patentierbar. Aber wer sein Auto selbst baut, kann es neu patentieren lassen“, führt Huber aus. Über die „Legosteine“-Methode (Fragment Based Drug Discovery) konnte das Growthstop-Team bereits 19 Substanzen finden, die in der Krebszelle wichtige Signalwege blockieren können. Die Innsbrucker Labors sind nun dabei, gemeinsam mit Firmenpartnern aus diesen Wirkstoffen sinnvolle Therapien zu entwickeln – und so der Unbe­zwingbarkeit der Bedrohung „Krebs“ ein bisschen von ihrem Schrecken zu nehmen. ■

FORSCHUNGSCLUSTER

ONCOTYROL wurde 2008 im Rahmen des COMET-Struktur­programms als K1-Zentrum mit Sitz in Innsbruck gegründet. Bei einem Projektvolumen von 24 Millionen Euro (55 Prozent von öffentlicher Hand) liegt der Fokus der Partner aus Wissen­schaft (drei Innsbrucker Univer­sitäten) und Wirtschaft auf der „personalisierten Krebsmedizin“: Individuelle Therapien, für jeden Patienten maßgeschneidert. Gemanagt wird Oncotyrol vom Innsbrucker Cemit-Center.

GROWTHSTOP ist ein EU-Forschungsprojekt aus dem 6. Rahmenprogramm, bei dem neue Therapeutika entwickelt werden sollen, die in Tumoren den programmierten Zelltod herbeiführen. Diese „Apoptose“ verhindert bei gesunden Zellen ein übermäßiges Wachstum.



Therapeutischer Bedarf. Manche Krebsarten sind nicht bezwingbar – nur verzögerbar. Für diese besteht hoher Bedarf bei Therapien.

Screening. Viele tausende Zellen werden mit hunderttausenden Wirkstoffen zusammengebracht und geforscht: Was wirkt wie?

