

Spurensuche an bösartigen Genen

Wenn Gewebe unkontrolliert wuchert, sabotiert oft defektes Erbgut die Zellteilung. Oder die Steuerung der Gene versagt. **CHRISTOPH BOCK**, Wissenschaftler am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR INFORMATIK**, sucht nach biochemischen Mustern, mit denen sich diese Störungen in der Verarbeitung der Erbinformation verraten.

Christoph Bocks Thema ist Krebs. Seit fast fünf Jahren beschäftigt er sich damit. Doch anders als die meisten anderen Krebsforscher arbeitet er nicht mit Mikroskopen, Zentrifugen, Reagenzgläsern oder großen DNA-Sequenzierautomaten. Sein Labor ist ein nüchternes Büro mit zwei Schreibtischen, zwei Computer-Monitoren, einem Aktenschrank und einer Zeichentafel an der Wand, die dicht mit Formeln und Zahlen vollgeschrieben ist.

Christoph Bock forscht am Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken. In seinem Computer mutiert Krebs zu mathematischen Tabellen, dichten Zahlenwolken und multidimensionalen Rechenräumen. Der Wissenschaftler ordnet damit, was sonst nur schwer zu fassen ist: die schwindelerregende Komplexität, mit der biochemische Reaktionen 25000 Gene dirigieren, wenn sie im Chor des Lebens zusammenspielen. Bock will herausfinden, was in diesem großen biochemischen Konzert schiefläuft, wenn Krebs entsteht – und daraus Ideen für neue Therapien entwickeln.

Lange glaubten Biologen, dass allein die Abfolge der DNA-Bausteine bestimmt, wie sich ein Lebewesen entwickelt. Auch als genetische Faktoren, die manche Zellen wild wuchern lassen, hatten Mediziner nur die Abfolge der Basenpaare im Blick. Doch dafür braucht es mehr. So weiß man inzwischen, dass noch eine ganze Reihe anderer Erbgutmerkmale die Aktivität der Gene beeinflussen, auch solche, die Krebs auslösen.

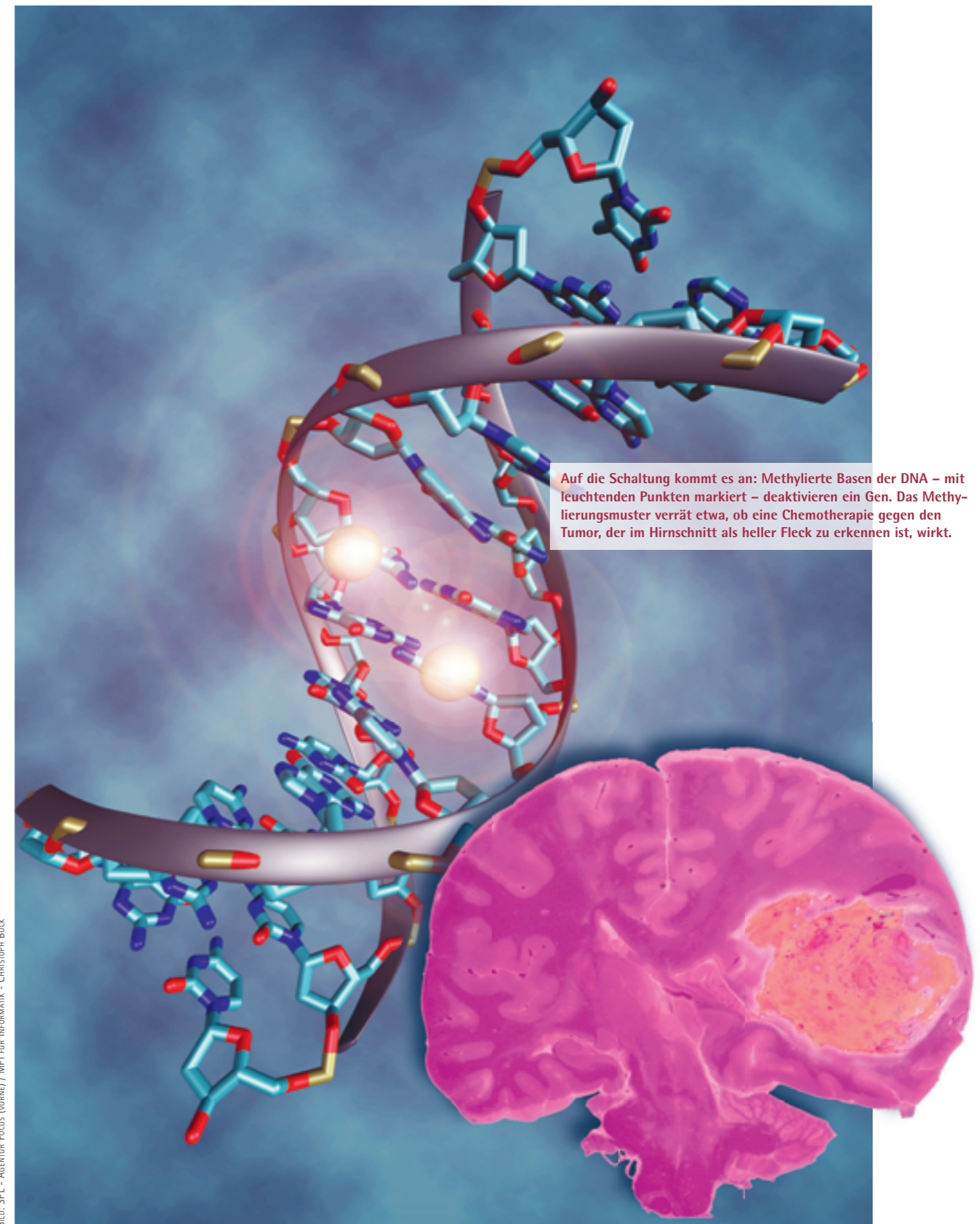
VIRTUOSES SPIEL AUF DER DNA-KLAVIATUR

Das Genom allein, der – wenn man ihn aufdröselte – zwei Meter lange DNA-Strang, ist demnach nichts anderes als eine nüchterne Klaviatur. Erst wenn sie gespielt wird, ertönt Musik. Die Disziplin, die sich mit der Erforschung dieses virtuosen Spiels befasst, nennt sich Epigenetik. Darauf ist Bock spezialisiert. In den vergangenen Jahren hat er sich vor allem mit einem besonderen epigenetischen Merkmal befasst, der DNA-Methylierung: Dabei handelt es sich um Methyl-Gruppen – kleine Koh-

lenwasserstoff-Anhängsel – die an bestimmten Stellen im Genom sitzen. Sie verhindern, dass ein Gen abgelesen und seine Information in ein Protein übersetzt wird. Solche Methylierungen sind durchaus natürlich und kommen bei allen Menschen an ähnlichen Stellen im Genom vor. Manchmal aber werden wichtige Gene fälschlich methyliert und dadurch blockiert. In manchen Fällen entsteht daraus ein Tumor.

Das Faszinierende: Die DNA-Methylierung ist nicht starr wie das Genom, sondern wird durch die Umwelt verändert. Mehr noch: Diese Veränderungen werden mitunter sogar an die Kinder vererbt! Diese Einsicht ist erst etwa 20 Jahre alt und sorgte in der Fachwelt für einiges Aufsehen. Schließlich besagt sie nichts anderes, als dass tatsächlich Eigenschaften an die Nachkommen weitergegeben werden, die nicht im genetischen Code manifestiert sind. Eine Sensation.

So beweisen Experimente an Mäusen, dass sogar die Ernährung einen Einfluss hat. Füttert man dicke, goldgelbe Labormäuse beispielsweise mit



Auf die Schaltung kommt es an: Methylierte Basen der DNA – mit leuchtenden Punkten markiert – deaktivieren ein Gen. Das Methylierungsmuster verrät etwa, ob eine Chemotherapie gegen den Tumor, der im Hirnschnitt als heller Fleck zu erkennen ist, wirkt.

Bild: SPL – AGENCY FOCUS (VORNE) / MPI FÜR INFORMATIK – CHRISTOPH BOCK

großen Mengen Folsäure, einer Substanz, die Frauen während der Schwangerschaft einnehmen, so gebären die Mäuse schlanke, braune Jungtiere und diese wiederum schlanke, braune Enkel. Ein Grund: Die Folsäure liefert viele Methylgruppen und verstärkt damit die Methylierung der DNA. Dabei wird auch jenes Gen blockiert, das die goldene Fellfarbe und Fettleibigkeit verursacht. Wie sich zeigte, hält dieser Effekt zwischen fünf und zehn Generationen an – selbst wenn man Folsäure nicht weiter zufüttert.

Dass die Methylierung auch bei der Krebsentstehung eine große Rolle spielt, darin sind sich die Experten einig. Allerdings ist für die meisten Tumorerkrankungen noch völlig unklar, wo genau die epigenetische Steuerung der Zellen aus dem Ruder läuft und warum einzelne DNA-Bereiche falsch methyliert werden. Denn das Erbgut ist ein weites Feld: Mehrere Millionen Basenpaare sind fein säuberlich aufgereiht, auf ihnen sitzen Tausende von Methylgruppen. In diesem molekularen Kosmos jene zu finden, die krank machen, ist so aufwändig wie die Suche nach neuen Planeten im Universum.

„Für mich aber macht die Suche in riesigen Datenmengen den Reiz der Arbeit aus, denn hier kann die Mathematik einen echten Beitrag zur Medizin leisten“, sagt Christoph Bock, der im Saarbrücker Max-Planck-Institut für Informatik in der Abteilung Bioinformatik arbeitet. Mithilfe selbst entwickelter Software-Programme durchforstet er das Labyrinth experimenteller Gendaten nach verdächtigen Strukturen – zum Beispiel nach Methylierungen, die für bestimmte Krebsarten charakteristisch sind. Fachleute nennen solche Strukturen auch Biomarker, denn sie sind Indikatoren für einen bestimmten Zustand in der Zelle – je nach Krankheit sind andere Biomarker relevant.

Fieber und erhöhte Temperatur beispielsweise können ein wichtiger Indikator für eine Erkältung oder Grippe sein und das PSA-Protein wird schon seit Jahren als Biomarker für Prostata-Krebs verwendet. Krebsspe-



Gewöhnlich erforschen Wissenschaftler Tumore im Labor (linkes Bild). Christoph Bock (rechtes Bild) analysiert ausschließlich am PC, welche Gene bei bestimmten Krebsarten ausgeschaltet sind.

zialisten fahnden intensiv nach neuen Biomarkern, mit denen sich künftig auch andere Tumorarten identifizieren lassen – im Idealfall schon im Frühstadium eines Tumors, wenn eine Heilung noch gut möglich ist.

PROGNOSE FÜR DEN THERAPIERFOLG

Wie wirksam seine bioinformatischen Methoden sind, hat Bock bereits vor zwei Jahren gezeigt. Im Tumoreferenzentrum der Universitätsklinik Bonn suchte der Immunologe Andreas Waha nach einem einfachen und schnellen Weg, maligne Glioblastome, sprich gefährliche Hirntumore zu identifizieren. Wahas Aufgabe war es, Gewebeproben von Patienten zu analysieren und festzustellen, welche molekularen Veränderungen in den Geweben vorliegen – eine wesentliche Voraussetzung für die Wahl der richtigen Therapie.

Glioblastome gehören zu den aggressivsten Tumoren; sie wachsen extrem schnell. Ohne Behandlung sterben Glioblastom-Patienten meist binnen drei Monaten nach der Diagnose. Durch operative Entfernung des Tumors, Bestrahlung und unterstützende Chemotherapie lässt sich die Überlebenszeit der Erkrankten im Durchschnitt zwar um etwa ein Jahr verlängern. Doch schlägt die kräftezehrende Chemotherapie nur bei

einem Viertel der Patienten an. Der Grund dafür: Krebszellen bessern mit einem DNA-Reparatur-Gen namens MGMT Schäden aus, die ihr Erbgut unter der Chemotherapie erleidet. Nur bei jenem Viertel aller Patienten, bei denen MGMT methyliert und damit deaktiviert ist, kann der Therapiecocktail daher voll zuschlagen.

Diagnostizieren die Ärzte ein Glioblastom, müssen sie also zunächst entscheiden, ob eine Therapie überhaupt sinnvoll ist. Theoretisch ist MGMT ein hervorragender Biomarker, der die Ärzte bei ihrer Entscheidung gut unterstützen könnte. Doch Waha stellte fest, dass die klassischen Analysemethoden für den Klinikalltag zu aufwendig und außerdem wenig zuverlässig waren. Er bat Christoph Bock daher, nach alternativen Testverfahren zu suchen, die einen sicheren Hinweis auf den Methylierungszustand des MGMT-Gens geben können. Bock fütterte daraufhin seinen Computer mit Daten von gesundem Gewebe und Tumorgewebe, die aus ausführlichen Methylierungsanalysen rund um das MGMT-Gen stammten.

Der Informatiker suchte nach verborgenen Zusammenhängen, nach Methylierungsmustern, die stets zusammen mit der Deaktivierung des MGMT-Gens auftreten. Er jagte alle Informationen durch statistische Lernverfahren und mathematische

Simulationen, die automatisch die verschiedenen Datensätze miteinander vergleichen. Und er hatte Erfolg: Seine Lernverfahren entdeckten tatsächlich Kriterien, mit denen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit klären lässt, ob das MGMT-Gen methyliert ist und damit eine Chemotherapie in Frage kommt.

Längst läuft die Software auf den Computern in Wahas Labor. „Sie erleichtert uns die Arbeit täglich“, sagt er. Immerhin genügt es jetzt, die wenigen relevanten DNA-Abschnitte im Tumorgewebe eines Patienten auszuwählen, um eine verlässliche Aussage über den Methylierungs-Status des Gens treffen zu können. In Sekundenbruchteilen wissen die Kliniker dann, mit welcher Wahrscheinlichkeit MGMT methyliert ist und wie sie den Patienten therapieren sollen. „Das Programm gibt uns zusätzliche Sicherheit. Schließlich tragen wir hier im Referenzentrum dazu bei, über die Behandlung und das Schicksal eines Patienten zu entscheiden“, so Waha.

RASTERFAHNDUNG IM GENOM

MGMT ist eine kleine Erfolgsgeschichte im Kampf gegen den Krebs, in Deutschland nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen immerhin die zweithäufigste Todesursache. Bei vielen anderen Krebsarten ist hingegen noch

nicht einmal bekannt, welche Gene überhaupt eine Rolle für das Tumorstadium und die Therapierbarkeit spielen. Und bei den Biomarkern sieht es noch düsterer aus.

Die Saarbrücker holen deshalb zum großen Schlag aus – einer genomweiten Rasterfahndung nach epigenetischen Fehlern. So kartieren Bock und seine Kollegen gemeinsam mit Forschern aus verschiedenen Ländern im neuen EU-Projekt Cancerdip das DNA-Methylierungsmuster bei Leukämie und Dickdarmkrebs. Bocks Ziel ist es, wiederum im Vergleich von gesundem und krankem Gewebe, nach methylierten Abschnitten im Genom zu fahnden, die verdächtig häufig mit Krebs einhergehen. Interessant sind Bereiche, in denen Gene liegen, die wie MGMT einen direkten Einfluss auf den Krebs haben, aber auch solche Genomabschnitte, die aus zunächst unerklärlichen Gründen stets zusammen mit dem Krankheitsbild auftreten.

Die Daten stammen aus mit den Wissenschaftlern kooperierenden Kliniken in Neapel und Madrid, wo den Patienten die Gewebeproben entnommen werden. Von dort reisen die Proben in ein Biotechnologielabor der Radboud Universität im niederländischen Nijmegen. Die Forscher dort können im Labor die Position aller Methylierungen im Genom ge-

nau kartieren. Dazu wird das Erbgut in kleine Schnipsel zerstückelt. Die Schnipsellösung gießt man dann auf briefmarkengroße Plastikchips, sogenannte Microarrays, auf deren Oberfläche DNA-Fragmente sitzen, zu denen jeweils ein bestimmtes DNA-Schnipsel wie ein Schlüssel zum Schloss passt.

Der Trick: Bevor man die Patienten-DNA auf das Array gibt, wird diese markiert – methylierte DNA rot und unmethylierte DNA grün. Auf dem Array docken die markierten Schnipsel dann an die entsprechenden DNA-Fragmente an. Im Fluoreszenzlicht lässt sich so genau erkennen, welche DNA-Bereiche methyliert oder unmethyliert sind. Natürlich untersuchen die Forscher zum Vergleich auch Methylierungsmuster gesunder Menschen.

Etwa 40 Microarrays benötigt man, um das Genom eines Menschen komplett unterzubringen. Ein Analysegerät misst die unterschiedlichen Farben und Helligkeiten an den verschiedenen Genom-Positionen und speichert sie als simplen Zahlenwert ab. Dieser Zahlenwert geht dann auf die Reise nach Saarbrücken. Auf der Fensterbank in Bocks Büro türmen sich inzwischen Daten-DVDs zu einem ansehnlichen Stapel. Im Laufe der nächsten Monate wird der Forscher damit seine neuesten Programme füttern.

ERGEBNISSE SCHWANKEN MIT DER LUFTFEUCHTIGKEIT

Schwierig wird der Vergleich der Methylierungsmuster von gesunden und kranken Menschen vor allem, weil sich die Methylierung nicht nur in Krebszellen verändert. Sie wandelt sich auch mit dem Lebensalter eines Menschen – ganz gleich ob er gesund oder krank ist. Zudem unterscheidet sie sich von Zelltyp zu Zelltyp. Erschwerend kommt hinzu, dass verschiedene experimentelle Einflüsse wie etwa die Luftfeuchtigkeit die Messergebnisse schwanken lassen. Bocks Programme müssen all diese Unsicherheiten berücksichtigen und dürfen sich nicht von zufälligen Unterschieden zwischen den Datensät-

Foto: SPL - AGENCY FOCUS

Foto: DAS BILDERWERK - UWE BELHAUSER



FOTO: DAS BÜDERWERK - UWE BELHAUSER / SPL - AGENTUR FOCUS

Viel Platz auf den Institutsservern braucht der Datenvorrat, den Bock aus Untersuchungen mit Genchips (rechts) anlegt.

zen gesunder und kranker Gewebe verwirren lassen.

Die Saarbrücker Forscher hoffen, mit der genomweiten Analyse des Methylierungsmusters neue Biomarker zu finden, mit denen sich Krebs schneller und besser identifizieren lässt. Wären charakteristische Schemata der Methylierung bekannt, die bei bestimmten Tumoren auftreten, könnten Ärzte an den betroffenen Stellen des Erbguts gezielt danach suchen. Möglicherweise können Ärzte mit typischen Methylierungsmustern aber nicht nur einen Tumor näher charakterisieren, der ihnen bereits aufgefallen ist. Eventuell helfen die epigenetischen Veränderungen auch, Hinweise auf eine bösartige Wucherung in einer Blutprobe aufzuspüren. Die Muster einer bösartigen Methylierung treten zwar eigentlich nur im Tumorgewebe auf. Da einzelne Krebszellen jedoch regelmäßig zerstört werden, ist deren DNA oft auch im Blut nachweisbar.

Doch die Suche nach epigenetischen Tumormarkern soll nur der erste Schritt sein. „Vielleicht gelingt es uns sogar, neue Angriffsstellen für Medikamente zu entdecken“, sagt Bock. Medikamente, die ganz gezielt krank machende Gene adressieren und nicht auf den ganzen Körper wirken. Heutige Chemotherapien bekämpfen Krebs eher wie ein Dampfhämmer: Sie töten alle Zellen, die besonders schnell wachsen – nicht nur die teilungsfreudigen Tumorzellen,

sondern auch Haar- oder Darmzellen. Die Nebenwirkungen sind enorm und der Haarausfall nur das sichtbarste Zeichen dafür, dass die Chemotherapie im Grunde den ganzen Körper vergiftet.

Florian Eckhardt, Biologe und lange Zeit Leiter des Bereichs Marker-Biology beim Biotech-Unternehmen Epigenomics in Berlin, hält Bocks Ansatz für sehr vielversprechend. „Es macht Sinn, genomweit nach Biomarkern für eine Krebserkrankung zu suchen. Denn bislang hat man sich meist auf einige wenige bekannte Gene beschränkt, auf diese Weise aber große Teile der DNA-Sequenz ausgeblendet.“ Und damit eben auch mögliche verborgene Zusammenhänge zwischen einem Tumor und Methylierungen an ganz verschiedenen Stellen der DNA – und nicht nur an Genen, deren Fehlsteuerung bekanntermaßen zur Entstehung von Krebs beiträgt.

BIOINFORMATIK STATT BANKGESCHÄFTE

Christoph Bock, der in Saarbrücken in der Abteilung für Bioinformatik von Thomas Lengauer arbeitet, hat seinen Weg in die Krebsforschung übrigens erst nach einem Abstecher gefunden. Er hat ursprünglich Wirtschaftsinformatik studiert und einen Master in europäischer Betriebswirtschaftslehre gemacht. Damit war er auf dem besten Wege, seinen Platz in einer Unternehmensberatung oder

einer Bank zu finden. Dass er auf die Biologie umsatteln würde, hatte er vor wenigen Jahren noch nicht geahnt.

„Zellbauteile auswendig zu lernen, das hat mich nie wirklich begeistert“, sagt Bock mit einem Lächeln. Künftig die finanziellen Risiken von Wirtschaftsgeschäften zu modellieren, das war ihm am Ende aber auch zu wenig. „Wenn ich an Krebs arbeite, dann ist mir der Nutzen für uns alle viel klarer.“ Und so ist er auf die Biologie, die Genetik und Medizin umgeschwenkt. Schließlich funktionieren die statistischen und mathematischen Modelle aus der Wirtschaftsinformatik bei der Fahndung im Genom genauso gut. „Im Grunde hat sich die Biologie an mich angepasst“, sagt er. „Sie ist mathematischer geworden.“

Bock ist zuversichtlich, dass er im Projekt Cancerdip neue Krebs-Biomarker finden wird, vielleicht sogar mögliche Angriffsstellen für neue Medikamente. „Es wäre allerdings sehr schade, wenn unsere Arbeit zwar die Frühdiagnose von Krebs verbessert, aber den Menschen keine besseren Therapien beschert“, sagt er. Denn ohne Therapiemöglichkeit sei jede Diagnose wertlos. Oder sogar schädlich. Doch kleine Erfolge im Kampf gegen Krebs – wie die Arbeit am MGMT-Gen – geben ihm Grund zur Hoffnung, dass die Mathematik und die Epigenetik die Krebstherapie voran bringen werden. **TIM SCHRÖDER**