

QUANTENSPRUNG

Bezahlbare Genomik für alle

Bill Clinton und Tony Blair verkündeten der Welt vor acht Jahren die „Entschlüsselung“ des menschlichen Genoms, oder – etwas bescheidener gesagt – die Bestimmung der Reihenfolge aller drei Milliarden Bausteine des genetischen Materials des Menschen.

Eigentlich dauerte es aber noch mehrere Jahre, bis das menschliche Genom wirklich völlig bestimmt war. Am Ende hatten Hunderte von Wissenschaftlern in Dutzenden von Ländern mehr als zehn Jahre lang daran gearbeitet. Mehr als 300 Millionen US Dollar waren notwendig gewesen, um das Mammutprojekt zu bewältigen.

Dank neuer Technologien wird die Entschlüsselung von Genomen jedoch immer einfacher, schneller und erschwinglicher. Fast schon ist das Zeitalter der persönlichen Genomanalyse angebrochen. Die ersten entschlüsselten Genome einzelner Personen waren das von Craig Venter, dem Genom-Pionier, und das des Nobelpreisträgers James Watson. Sie wurden beide vor etwas über einem Jahr veröffentlicht. Weitere folgten unlängst.

Dank einer neuen Technologie

AXEL MEYER

Professor für Evolutionsbiologie, Konstanz



waren für die Sequenzierung von Watsons Genom nur ein kleines Team, weniger als ein Jahr und nur etwa eine Million Dollar für Chemikalien notwendig. Nun erschien kürzlich in der Zeitschrift „Nature“ die Genomsequenzen eines Afrikaners und eines Chinesen. Wieder dank einer neuen Technologie ging es noch schneller und kostete nur etwa 100.000 Dollar an Chemikalien pro Genom.

Üblicherweise unterscheidet sich das Genom zweier Menschen an mehreren Millionen Stellen. Da ist es schwierig, genau die Mutationen und Varianten von Genen zu identifizieren, die eine Krankheit verursachen können. Jetzt, wo es technisch zu bewältigen und auch erschwinglicher geworden ist, können komplette Genome einzelner Patienten bestimmt werden.

Ein Experiment dieser Art wurde ebenfalls in „Nature“ beschrieben. Das Genom einer Frau, die an myeloischer Leukämie erkrankt war – einer aggressiven Form von Blutkrebs, die meist erst in höherem Alter auftritt –, wurde gleich zweimal komplett sequenziert: das gesunde Genom, das aus genetischem Material einiger Hautzellen isoliert wurde, und das mutierte Genom aus ihrer an Leukämie erkrankten Blutzellen.

Ein Team von über 50 Wissenschaftlern um Timothy Ley von der Washington University in St. Louis in den USA fand durch diesen Ansatz zehn Mutationen unter den über drei Milliarden Buchstaben des Genoms dieser Patientin. Darunter waren acht komplett neue Mutationen, die noch nie gefunden worden waren. Sie lagen in Genen, bei denen niemand vermutet hatte, dass sie etwas mit Krebs zu tun haben könnten.

Es konnte auch niemand vorhersehen, wie viele und welche Mutationen man an welchen Stellen im Genom finden würde. Im Nachhinein ergeben die Mutationen aber einen Sinn. Krebs ist eine Krankheit, die oft mit genetischer Instabilität einhergeht, und jede dieser zehn Veränderungen hat wohl zu dem Fortschreiten der Krankheit beigetragen.

Durch die Bestimmung vieler weiterer Genome von Gesunden und Krebspatienten wird sich irgendwann statistisch errechnen lassen, welche Arten von erblichen und spontan aufgetretenen Mutationen zu Krankheiten führen. Werden wir dann wissen, wie oder warum Krebs entsteht? Nicht sofort, aber es sind die ersten Schritte, um zu diesem Verständnis zu kommen.

Den meisten Menschen in der westlichen Welt wird es in wenigen Jahren möglich sein, ihr komplettes Genom auf einer DVD nach Hause zu tragen. Die medizinische Diagnostik wird Riesenschritte machen in den nächsten Jahren. Aber von einer wirklichen Entschlüsselung der Information, die im menschlichen Genom steckt, sind wir noch weit, weit entfernt.

wissenschaft@handelsblatt.com

# Impfung gegen das Vergessen

Mit Antikörpern wollen Forscher Alzheimer-Patienten heilen – doch die Impfstoffe sind noch lange nicht ausgereift

SUSANNE DONNER | BERLIN

Richard Dodel muss seinen Schrecken verbergen, als ein Patient im Rollstuhl in seine Praxis geschoben wird. Er kennt ihn als kerngesunden Mann. „Braun gebrannt, gut aussehend, wie das blühende Leben“, erinnert sich der Neurologe von der Universität Marburg. Das ist drei Jahre her. Sein Gegenüber weiß das nicht mehr. Er leidet an der Alzheimer'schen Erkrankung, wie knapp eine Million Deutsche auch.

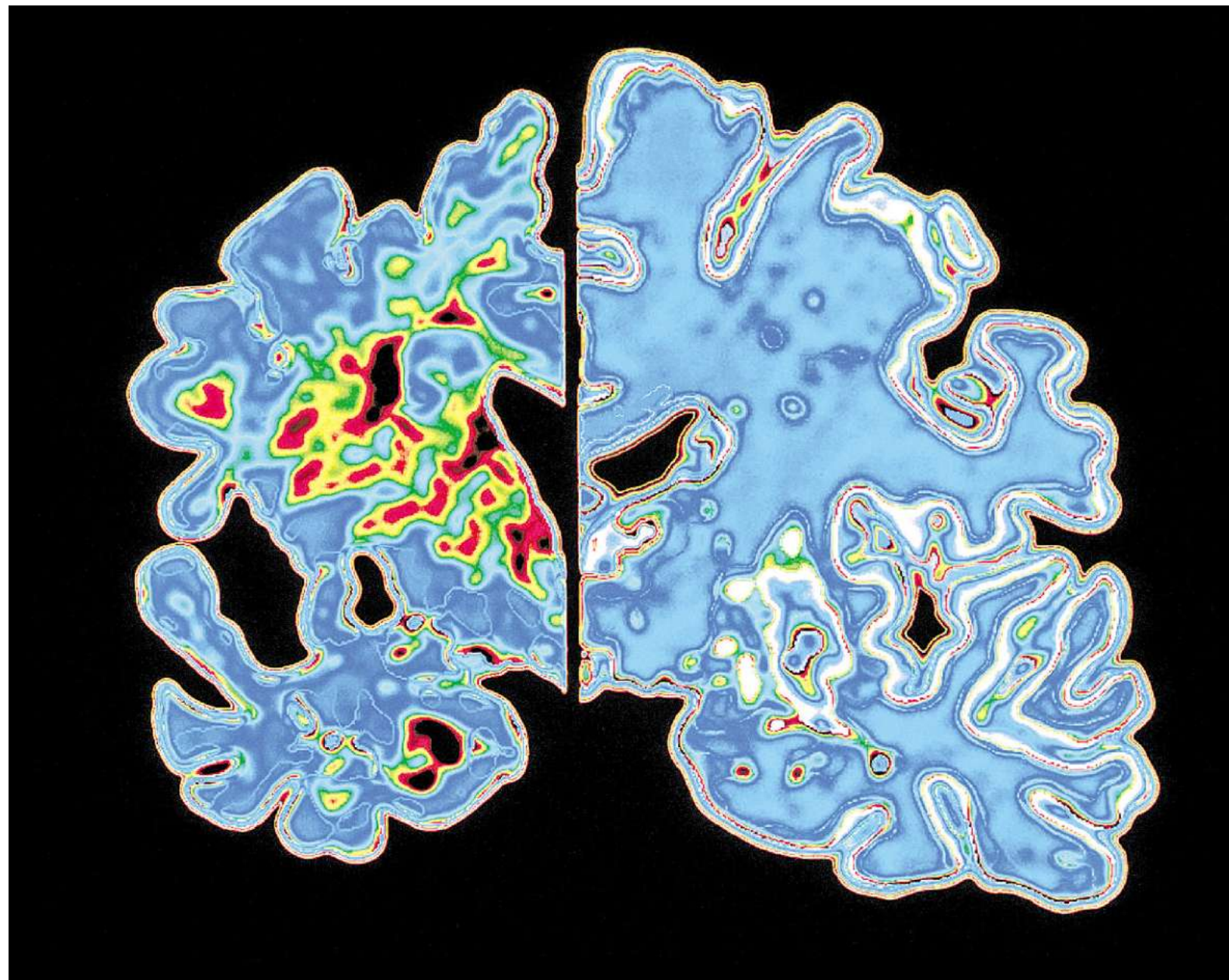
Die Tücke des Altersleidens treibt Dodel an, nach Medikamenten zu suchen. Tabletten gegen die Demenz gibt es zwar schon, aber sie verzögern allenfalls den geistigen Abbau. Große Hoffnung setzt der Marburger Neurologe indes in eine Alzheimer-Impfung. Beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, der seit gestern in Berlin stattfindet, ist die Spritze gegen das Vergessen ein zentrales Thema.

Bei der Alzheimer'schen Erkrankung bilden sich im Gehirn Beta-Amyloid-Peptide, verklumpte, klebrige Eiweißstoffe, die die Verbindungen zwischen den Nervenzellen behindern und schließlich zerstören. Der Informationsaustausch und der Stofftransport im Gehirn kommen zum Erliegen. Nicht abtransportierte Eiweißstoffe verklumpen und formen die sogenannten Alzheimer-Plaques, die schließlich die Nervenzellen absterben lassen.

Impfstoffe sollen das schädliche Beta-Amyloid aus dem Gehirn von Alzheimer-Patienten entfernen oder sogar verhindern, dass es überhaupt entsteht. Dazu wird Beta-Amyloid in den Muskel gespritzt. Das Immunsystem bildet Antikörper, die die schädlichen Proteine beseitigen. Neben dieser aktiven Impfung tüfteln die Forscher an einer passiven Variante: Dabei werden direkt Antikörper verabreicht. Das Immunsystem des Patienten muss nicht aktiv werden. Eine derartige Impfung müsste allerdings immer wieder aufgefrischt werden, damit stets ausreichend Antikörper im Blut schwimmen.

Bei Alzheimer-Mäusen fruchten sowohl die passive als auch die aktive Impfung. Bei einer klinischen Studie mit einem aktiven Impfstoff erlitt das Firmenduo Elan Corporation und AHP-Wyeth, unangefochtene Pioniere der Alzheimer-Impfstoffe, jedoch einen herben Rückschlag: 372 Alzheimerkranken hatte man Beta-Amyloid gespritzt. Als vier Probanden eine Hirnentzündung entwickelten, wurde die Studie abgebrochen. In der Folge erkrankten jedoch noch 14 weitere Menschen. Der Vorfall bedeutete das Aus für sämtliche Impfstoffe der ersten Generation. Bis heute versucht man, ihrer Wirkung auf den Grund zu gehen.

Erst vergangene Woche trafen sich deshalb Experten an der Universität von Southampton. Dort seziiert der Neuropathologe James Nicoll die Gehirne von Alzheimerpatienten,



Sichtbarer Verfall: Der Querschnitt zeigt ein stark geschrumpftes Alzheimer-Gehirn (links) im Vergleich mit einem gesunden Gehirn (rechts)

die an frühen Impfstudien teilgenommen hatten und mittlerweile eines natürlichen Todes gestorben sind. Aus Deutschland war Michael Heneka von der Neurologischen Klinik der Universität Bonn angereist.

Antikörper auf Irrwegen

Die Befunde der untersuchten Gehirne geben einerseits Anlass zur Hoffnung, berichtet Heneka. Bei einigen der Geimpften konnten die Beta-Amyloide abgeräumt werden. Die Obduktionen bestätigen andererseits aber auch das Aus für die erste Generation der Impfstoffe. Nicoll fand nämlich heraus, dass die Entzündungen im Gehirn genau dort auftraten, wo die Blutgefäße die Beta-Amyloide abtransportierten. Da Beta-Amyloid auch Bestandteil eines Proteins auf T-Zellen ist, geht er davon aus, dass die Antikörper sich irrtümlich gegen die T-Zellen im Blut richteten. Das führte zur Hirnentzündung als Folge der Impfung.

Das Wiener Start-up Affiris hat aus diesen Erfahrungen seine Lehren gezogen. Walter Schmidt, Geschäftsführer des Unternehmens, betont: „Man darf nicht das natürliche Beta-Amyloid verabreichen. Der Wirk-

stoff darf vor allem keine Strukturen enthalten, die sich gegen T-Zellen richten. Wir sind die Einzigen, die das mit unseren Impfstoffkandidaten können.“ Affiris verwendet modifizierte Beta-Amyloid-Eiweißstoffe, die dem Original lediglich ähneln.

Nach einem Lizenzabkommen mit Glaxo-Smithkline wurden nun zwei klinische Studien an 48 Patienten gestartet. Bislang seien keine Nebenwirkungen aufgetreten, versichert Schmidt. Er erwartet, dass „der Impfstoff sicher ist und zumindest die Krankheit einfrieren kann, so dass sie nicht weiter voranschreitet.“

In bisherigen Impfstudien konnte der geistige Abbau allerdings nicht nennenswert verlangsamt werden. Einige Forscher stellen deshalb die Bedeutung der Beta-Amyloide für die Demenz infrage. „Das Verständnis der Alzheimer'schen Erkrankung befindet sich im Augenblick im Umbruch“, sagt Dodel. „Vermutlich ist ein Vorläufer des Beta-Amyloid-Peptids, ein sogenanntes Trimer, viel gefährlicher als das Beta-Amyloid selbst.“ Deshalb fahndet er jetzt zusammen mit Affiris im EU-Projekt Mimovax nach Impfstoffen für die Vorstufen des Beta-Amyloids.

Die Pharmaindustrie hält vorerst am Beta-Amyloid als Zielscheibe fest und zählt auf Impfstoffe der zweiten Generation. Dabei handelt es sich meist um abgewandelte Beta-Amyloidbausteine. Durch sie sollen Beta-Amyloid-Antikörper gebildet werden, die sich nicht gegen die T-Zellen richten. Eine Hirnentzündung sollte deshalb nicht auftreten. Dennoch ist Optimismus fehl am Platz, wie Heneka klarmacht: „Man kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht sagen, ob die neuen Impfstoffe tatsächlich nebenwirkungsfrei sein werden.“

Hoffnung auf passive Impfungen

Mit den Rückschlägen bei der aktiven Impfung sind zugleich die Hoffnungen auf einen passiven Schutz gegen die Demenz gewachsen. Auf dem Welt-Alzheimer-Kongress im Juli 2008 in Chicago stellte Wyeth Ergebnisse einer klinischen Studie an 234 Demenz-Patienten vor. Sie hatten entweder ein Placebo oder einen Antikörper gegen Beta-Amyloid erhalten. Der geistige Verfall schritt bei einem Teil der Geimpften nur halb so schnell voran wie bei der Placebogruppe. Michael Heneka spricht von erfreulichen Ergebnissen und einem

Beleg für die Machbarkeit einer passiven Impfung. Richard Dodel zeigt sich dagegen ernüchtert: „Wir hatten gehofft, dass alle profitieren würden. Das ist nicht der Fall, und wir wissen nicht warum.“

Der Marburger schlägt nun einen neuen Weg ein. Vor einigen Jahren hat er im menschlichen Blut natürliche Antikörper gegen Beta-Amyloid entdeckt. In jahrelanger Arbeit hat er sie isoliert und kann sie inzwischen gentechnisch herstellen. „Ende nächsten Jahres könnten wir mit einer klinischen Studie beginnen“, kündigt er an. Patentierte hat er seine Idee jedenfalls bereits. In dieser Woche trifft er sich mit Spezialisten auf einer Antikörpertagung in Basel.

Trotz der allseitigen Anstrengungen, eine Alzheimer-Impfung zu entwickeln, wagt er jedoch keine Prognose. Noch weniger kalkulierbar sei die Frage, ob es eines Tages eine vorbeugende Impfung gegen das Altersleidens geben wird. „Das müsste eine aktive Impfung sein, durch die wir zeitweiliche Antikörper im Blut haben“, denkt Dodel laut nach und kommt zu dem Schluss: „Niemand kann heute ernsthaft beantworten, ob das überhaupt möglich ist.“

# Älteste Schildkröten der Welt entdeckt

Die 220 Millionen Jahre alten Fossilien liefern Hinweise zur Evolution des Schildkröten-Panzers

TINKA WOLF | DÜSSELDORF

Forscher haben in China die älteste fossile Schildkröte der Welt entdeckt. Die Fossilien seien geschätzte 220 Millionen Jahre alt, berichten sie in der aktuellen Ausgabe des Magazins „Nature“.

Ein Team von Paläontologen um Chun Li von der Chinesischen Akademie der Wissenschaften in Peking hatte im Jahr 2007 gleich drei gut erhaltene Exemplare der Ur-Schildkröten in der chinesischen Provinz Guizhou gefunden. Die Fossilien liefern den Forschern wertvolle Einblicke in die Entwicklung des Schildkrötenpanzers. Denn die Urzeit-Schildkröten hatten nicht nur Zähne – die man bei heutigen Schildkröten nicht findet –, sondern außerdem einen unvollständigen Panzer, der nur ihre Unterseite schützte.

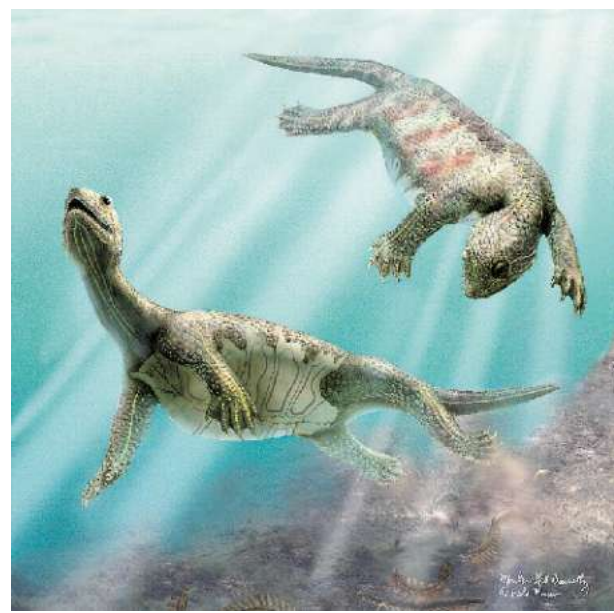
„Seit dem 19. Jahrhundert gab es viele Hypothesen zum Ursprung des Panzers“, sagt Xiao-chun Wu vom Kanadischen Naturmuseum in Ottawa, der an der Studie mitgearbeitet hat. Eine davon lautet: Der Panzer ist aus vergrößerten Rippen- und Wirbelsäulenknöcheln hervorgegangen. Anhänger einer anderen Theorie wiederum glauben, der Panzer sei aus knöchernen Hautplatten entstanden.

„Jetzt haben wir diese Fossilien der ältesten bisher bekannten Schildkröte“, führt Wu weiter aus. „Und die unterstützen die Theorie, dass der

Panzer sich aus einer Vergrößerung der Rippen und der Wirbelsäule gebildet hat und nicht aus knöchernen Hautplatten.“ Tatsächlich weisen die Fossilien verbreiterte Rippenknöchel und einen ersten Ansatz für einen Rückenpanzer auf, der aus der Wirbelsäule erwächst.

„Dies ist die erste Schildkröte mit unvollständigem Panzer“, betont Olivier Rieppel vom Field Museum in Chicago, ebenfalls Ko-Autor der Studie. „Der Panzer ist eine Erfindung der Evolution. Es ist schwer zu erklären, wie er entstanden ist, ohne eine

Zwischenstufe zu haben.“ Passend zu ihren auffälligsten Merkmalen taufte die Forscher die Ur-Schildkröte auf den Namen Odontochelys semitestacea, was übersetzt so viel heißt wie „halb gepanzerte Schildkröte mit Zähnen“. Das Tier lebte etwa zehn Millionen Jahre früher als die bisher älteste bekannte Schildkröte, Proganochelys, deren Überreste unter anderem in Deutschland gefunden wurden. Im Gegensatz zu Odontochelys hatte Proganochelys aber schon einen vollständigen Schildkrötenpanzer aus Rücken- und Bauchteil.



Urzeitliche Schwimmer: Die Rekonstruktion zeigt, wie die Ur-Schildkröte Odontochelys semitestacea ausgesehen haben könnte

Die neuen Funde passen gut zu den Entwicklungsschritten, die heutige Schildkröten-Embryonen durchmachen: Auch bei ihnen wächst der Panzer aus Rippen- und Wirbelknöcheln. Doch die Entwicklung von Schildkröten-Babys allein reichte nicht als Beweis, dass der Panzer auch im Lauf der Evolution auf diesem Weg entstanden sein muss. Odontochelys spreche jedoch eine deutliche Sprache, meint Rieppel. „Dieses Tier sagt den Leuten, sie sollten mögliche Schildkröten-Vorläufer mit knöchernen Hautplatten endgültig vergessen.“

Doch der Fund von Odontochelys wird nicht nur die Diskussion um die Panzerentstehung neu aufleben lassen: Auch die Frage, ob die ersten Schildkröten an Land oder im Wasser lebten, steht wieder zur Debatte. Viele Wissenschaftler sind der Überzeugung, die Schildkröten seien erst zur Zeit der Dinosaurier vom Land ins Wasser umgezogen.

Erst letzte Woche etwa meldete ein schottisches Forscherteam in den „Proceedings“ der Royal Society den Fund der angeblich ältesten Wasser-Schildkröte der Welt – datiert auf ein Alter von 164 Millionen Jahren.

Wu und Rieppel dagegen sind sich sicher, dass bereits Odontochelys im Wasser gelebt haben muss. Nur so ergebe der gepanzerte Bauch einen Sinn, meinen sie: Er hätte die Tiere vor unter ihnen schwimmenden Räubern geschützt.

# Versuche an Affen werden vorerst geduldet

Bremer Forscher dürfen bis Jahresende weitermachen

DÜSSELDORF. Die Universität Bremen darf ihre Versuche an Affen zu nächst fortsetzen – zumindest bis zum Jahresende. Das teilte das Verwaltungsgericht Bremen am Montag mit. Zwar trat die Bremer Gesundheitsbehörde einem Eilantrag der Uni und ihres Forschers Andreas Kreiter entgegen, Tierversuche werden zu gestatten. Bis zum Erlass einer erstinstanzlichen Sachentscheidung in dem Eilverfahren und „längstens“ bis 31. Dezember habe die Behörde den Wissenschaftlern aber eine Duldung ihrer Versuche erteilt.

Der Hirnforscher Andreas Kreiter experimentiert seit seiner Berufung im Jahr 1997 an der Universität Bremen mit Affen. Tierschützer werfen ihm vor, seine Versuchstiere für fragwürdige Forschungsergebnisse zu quälen. Dennoch wurde die Genehmigung für die Versuche immer wieder verlängert – bis jetzt. Die letzte im Jahr 2005 erteilte Genehmigung läuft zum 30. November aus, ein neuer Antrag wurde abgelehnt.

Damit der Eilantrag der Universität Bremen, eine neue Genehmigung zu erhalten, am Verwaltungsgericht in Ruhe bearbeitet werden kann, sollen die Versuche an Affen zunächst bis zum Jahresende geduldet werden. Bedingung ist, dass keine neuen Tiere in die Experimente einbezogen werden.

# USA melden weniger Krebskranke

DÜSSELDORF. In den USA sinken die Krebsraten. Das berichten mehrere amerikanische Krebsforschungs-Organisationen in ihrem Jahresbericht im „Journal of the National Cancer Institute“.

Der Bericht, der seit 1998 regelmäßig erscheint, meldet zum ersten Mal sinkende Zahlen sowohl für die Todesfälle als auch für die Neuerkrankungen. In den Jahren zuvor konnten die Forscher nur sinkende Todesfall-Raten vermelden. Nun zeigt sich, dass bei Männern wie bei Frauen auch seltener Krebs diagnostiziert wird.

„Diese abnehmende Häufigkeit von Erkrankungen, die wir in diesjährigen Bericht sehen, ist etwas, worauf wir schon lange gewartet haben“, sagt Otis Brawley, medizinischer Leiter der Amerikanischen Krebsforschungs-Gesellschaft ACS (American Cancer Society). Trotzdem sei bei der Interpretation dieser Daten Vorsicht geboten: Die sinkenden Zahlen müssten nicht unbedingt durch reduzierte Risikofaktoren verursacht werden, sondern könnten auch auf besseren Diagnosemethoden beruhen. „Davon abgesehen ist aber die weiterhin sinkende Zahl von Todesfällen ein Hinweis darauf, dass es wirkliche Fortschritte im Kampf gegen Krebs gibt“, so Brawley weiter.

Die sinkenden Todesraten betreffen laut der Studie alle gesellschaftlichen Gruppierungen: Männer ebenso wie Frauen und alle ethnischen Gruppen. Eine Ausnahme bilden allerdings die Ureinwohner Amerikas und Alaskas, bei denen die Zahl der Todesfälle leider stabil blieb.

Verantwortlich für die guten Zahlen sind Rückgänge bei den häufigsten Krebsarten: Brust- und Darmkrebs bei Frauen, Lungen-, Darm- und Prostatakrebs bei Männern. Andere Krebsarten dagegen sind eher auf dem Vormarsch: Steigende Raten bei Nieren- oder Speiseröhrenkrebs werden von den guten Zahlen anderer Krebsarten überdeckt.

Es gibt also trotz des optimistischen Berichts noch viel zu tun, schließen die Forscher. „Der beobachtete Rückgang der Neuerkrankungen und Todesfälle ist höchst ermutigend“, heißt es in der Studie. „Allerdings muss das mehr als Startpunkt denn als Ziel gesehen werden.“

tiw

| UNSERE THEMEN                 |
|-------------------------------|
| MO ÖKONOMIE                   |
| DI ESSAY                      |
| MI GEISTESWISSENSCHAFTEN      |
| <b>DO NATURWISSENSCHAFTEN</b> |
| FR LITERATUR                  |