



„Was unterscheidet Krebs bei Kindern von Krebs bei Erwachsenen“

Univ. Doz. Heinrich Kovar

Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung

Vortrag beim Public Forum „Krebs verstehen – Leben retten“

20. Nov. 2008, Akademie der Wissenschaften Wien

Abschrift des Originalvortrages

Folie „Krebs > 50 verschiedene Erkrankungen“

Wenn wir über Krebs sprechen, denken wir an eine Krankheit; in Wirklichkeit sind es aber sehr viele verschiedene Erkrankungen. Wenn man es auf die Spitze treiben will, könnte man sagen, es gibt so viele verschiedene Krebserkrankungen, wie es Krebspatienten gibt, weil bei jedem Patienten die Erkrankung ein bisschen anders verläuft.

Gerade bei Kindern sieht das in vielen Hinsichten ganz anders aus: es gibt ganz andere Arten von Tumoren und sie sind vor allem viel seltener. Wir haben in Österreich ungefähr 250-280 Neuerkrankungen pro Jahr: bei Erwachsenen ca. 35000, also 100-200 Mal mehr als bei Kindern.

Bei Kindern stehen hauptsächlich die Leukämien im Vordergrund, bei Erwachsenen die Karzinome.

Folie „Akute lymphoblastische Leukämien im Kindes- und Jugendalter“

Die Erkrankung tritt am Beispiel der akuten lymphatischen Leukämie am häufigsten zwischen 2-5 Jahren auf, flacht dann ab. Über 17 Jahre ist diese Erkrankung schon extrem selten.

Krebs ist eine Erkrankung der Gene. Es ist eine sehr häufige Erkrankung, auch eine sehr häufige Todesart in unserer Gesellschaft, die sehr alt wird. Denn je älter wir werden, umso größer ist das Risiko an Krebs zu erkranken.

Folie „Krebs-eine Krankheit der Gene“

Krebs ist eine Erkrankung der Gene: Die Gene sind das, was wir in den Chromosomen, im sogenannten Zellkern finden. Aufgespult in einem doppelten DANN-Faden, einem Molekül, das die Information trägt. Diese Information liest sich wie eine Betriebsanleitung – also wie sollen die Zelle, der ganze Gewebeverband und damit letzten Endes der ganze Organismus funktionieren.

Folie „Die Betriebsanleitung im Zellkern“

Wie, wann, zu welcher Zeit, in welchem Stadium der Entwicklung usw. soll eine Zelle sich teilen, soll sie sich nicht teilen, wann soll sie sich teilen, soll sie eine bestimmte Funktion übernehmen, soll sie absterben, unter welchen Umständen soll sie absterben – also sehr viel Information.

Eine Information, die, wenn man so will, geschrieben ist in Buchstaben, in Satzzeichen, in Absätzen. Alles das, was wir aus unserer Grammatik kennen, finden wir eigentlich in der Erbinformation in jeder Zelle wieder.



Folie „Information-lesen-abschreiben-weiterleiten-umsetzen“

Diese Information muss in irgendeiner Weise übersetzt werden; dazu wird sie abgeschrieben. Diese Doppelhelix wird übersetzt in ein anderes Molekül, das man RNA nennt. Die RNA-Ketten wachsen - eine nach der anderen. Dann wird diese RNA in einen anderen Teil der Zelle transportiert, wo dann eine Massenproduktion sozusagen in einer Fabrik passiert, dorthin, wo letzten Endes die Eiweißstoffe produziert werden, die die Merkmale, also die Funktion einer Zelle ausmachen und bestimmen, wie die Zelle funktioniert, wie sie aussieht, was sie tut usw.

Wie schon erwähnt: Krebs ist eine Erkrankung des Alters, je älter wir werden, umso höher ist das Risiko an dieser Erkrankung zu leiden. Das liegt daran, dass unsere Gene vielen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind. Je länger wir leben, umso mehr. Umso öfter erleben wir Regenwetter, wenn wir so wollen.

Folie „ Der Einfluss der Umwelt“

Natürlich ist es nicht der Regen, der schädliche Umwelteinflüsse auf unsere Zelle, unsere DNA, auf unsere Erbmasse ausübt, sondern es sind verschiedene Verhaltensweisen. Verschiedene Chemikalien, mit denen wir konfrontiert sind. An erster Stelle steht vielleicht in unserer Gesellschaft der Zigarettenkonsum, der Tabakkonsum, aber wir sind auch Alkohol und einer Reihe anderer Nahrungsinhaltsstoffe und vielen anderen Dingen, die auch oft in den Medien sind – Strahlung, usw. - ausgesetzt.

Je länger wir dem ausgesetzt sind, umso höher ist das Risiko, dass hier Schäden auftreten. Diese Schäden sind Veränderungen, Mutationen in den Chromosomen.

Wir können uns das am Besten so vorstellen: dieser Regen fällt auf die Betriebsanleitung und führt dort dazu, dass Buchstaben verwischt werden. Nun sind wir von der Evolution her so weit entwickelt, dass wir mit dem ganz gut umgehen können. Wir sind z.B. auch Umwelteinflüssen ausgesetzt, wie z.B. der Höhenstrahlung, welche das gleiche macht.

Wir können deshalb ganz gut damit umgehen, weil wir verschiedene Korrekturmechanismen haben. Wir haben quasi mehrere Rotstifte, die diese Fehler korrigieren können. Sie sind auch keine Fehler, so lange nicht eine falsche Korrektur passiert.

Eine falsche Korrektur passiert dann, wenn diese Reparaturmechanismen eigentlich das, was verwischt ist, nicht mehr lesen können und es falsch korrigieren. Wenn das passiert ist, sprechen wir von einer Mutation. Dann wird diese Mutation von einer Zelle auf die Tochterzelle bei jeder Zellteilung weitergegeben.

Folie „ Scale-free Network“ der Gene “

Nun sind unsere Gene nicht völlig unabhängig voneinander organisiert, sondern in einer Art Netzwerk. Sie haben miteinander zu tun.

Interessanterweise sind im biologischen oder überhaupt in natürlichen Systemen Netzwerke einer ganz besonderen Art arrangiert – wir bezeichnen dies im Englischen als „Scale free Network“.

An der Peripherie des Netzwerkes liegen sehr viele Punkte. Nur sehr wenige haben hohe Konnektivität, hohe Verbindungsraten und sind mit vielen verschiedenen anderen Genen verbunden.

Wieso man so organisiert ist, ist vielleicht am einfachsten zu verstehen, wenn wir das quasi als eine Dartscheibe betrachten würden und jetzt versuchen wollen mit Dartpfeilen auf diese Scheibe zu werfen und zu schauen, ob wir Gene, die in solchen Zentren liegen, in einem Knotenpunkt – genannt „hub“ - treffen können.

In der Regel wird das passieren: wir werden meistens irgendwo außen irgendwelche Gene treffen, die wir vielleicht zu einer geringfügigen Veränderung führen können, aber die noch nicht das ganze System zum Kippen bringen können.

Nur wenn ein solcher Dartpfeil einen solchen Knotenpunkt trifft, dann können wir mit massiveren Auswirkungen rechnen. Das ist das, womit wir eigentlich schnell konfrontiert sind, was bei uns tagtäglich passiert: vieles wird korrigiert, manches wird nicht korrigiert oder falsch korrigiert. Dann jedoch haben wir immer noch ein Schutzsystem: das Immunsystem, Abwehrsystem. Dieses System erkennt diese Zellen und eliminiert sie.

Wir sind vielfach abgesichert und deshalb passiert in der Regel auch nichts.

Aber trotzdem: je älter wir werden, umso höher ist das Risiko.

Bei Kindern aber tritt die Erkrankung sehr früh im Lebensalter auf und deshalb sind solche Umwelteinflüsse als Ursache für diese Mutationen eher auszuschließen. Wir können sie nicht ganz ausschließen, aber sie spielen sicher eine geringere Rolle. Trotzdem entwickelt sich aber die Erkrankung und wir schließen daraus, dass die Veränderungen, die hier aufgetreten sind, in solchen Knotenpunkten-Genen passiert sind. In Genen, die eine ganz wesentliche Rolle darin spielen, die Zelle in einem Gleichgewicht zu halten – in einem Gleichgewicht zwischen Zellteilung, Zelltod, Übernahme bestimmter Funktionen – das was wir Differenzierung nennen.

Wenn solche Mutationen in einem Gen auftreten, dann kann das Gleichgewicht kippen, und es kann dazu kommen, dass sich die Zelle unbegrenzt teilt und einen Tumor entwickelt.

Wenn man einen solchen Knotenpunkt trifft, dann hat es also auf irgendeiner Weise eine Auswirkung auf alle anderen Gene in dem Netzwerk, die mit diesem Knotenpunkt zusammenhängen.



Folie „Krebs bei Kindern, Krebs bei Erwachsenen – Chromosomen“ Krebs verstehen - Leben retten

Normalerweise haben wir von jedem Chromosom zwei Kopien vorliegen. Wenn wir uns nun eine Tumorzelle eines typischen Erwachsenen-Karzinoms anschauen, dann sehen wir häufig Bilder mit mehreren Chromosomen.

Chromosomen sind neu kombiniert worden: ganz wilde Neukombinationen sind passiert, wilde Mutationen, wilde Veränderungen.

Wenn wir uns hingegen eine typische Kinderkrebserkrankung anschauen, gibt es in der Regel keine großen zahlenmäßigen Abweichungen vom normalen Chromosomensatz und auch nur wenige Veränderungen.

Bei Kinderkrebserkrankungen gibt es weniger Mutationen aufgrund des kürzeren Lebens, der geringen starken Exposition gegenüber Umwelteinflüssen. Aber von denen, die hier sind, müssen wir davon ausgehen, dass sie eine ganz wesentliche Rolle im Krebsgeschehen haben.

Sicher sind auch sehr viele dabei, die wir als „Noise“, als Hintergrundrauschen bezeichnen können. Mutationen, die zwar in irgendeiner Art und Weise eine Auswirkung haben, aber nicht unmittelbar an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind.

Folie: „Erwachsene – Kinder“

Die Unterschiede zwischen Erwachsenen Krebserkrankungen und Kinderkrebserkrankungen:

Bei Erwachsenen sind diese Erkrankungen hauptsächlich in Geweben zu finden, die einer sehr starken Exposition, den Umwelteinflüssen sehr stark ausgesetzt sind. Hauptsächlich in Deckgewebe, in der Darmschleimhaut z.B. im Magen-Darm Trakt, in den Atemwegen, Genitaltrakt usw. Bezeichnet werden sie als Karzinome.

Während wir bei Kindern hauptsächlich Erkrankungen von embryonalen Geweben, Geweben, die in einem bestimmten Entwicklungsstadium eine sehr hohe Teilungsrate haben, finden– speziell auch das hämopoetische System, das blutbildende System – deshalb auch die sehr hohe Leukämierate bei Kindern.

Wir finden bei Erwachsenen viel mehr Mutationen – bei Kindern jedoch weniger.

Abgesehen von der Motivation, möglichst viele Kinder zu retten und dem Versuch zu helfen, so ist für einen Wissenschaftler auch eine andere Motivation, den Kinderkrebs zu untersuchen, gegeben. Wir haben es hier mit Systemen zu tun, die viel einfacher sind als bei Erwachsenen. Es gibt weniger Mutationen und wir können dabei Prinzipien der Krebsentstehung erkennen.

Viele der Prinzipien, die wir heute über das Krebsgeschehen an sich kennen, wurden erstmals an Kinderkrebskrankungen gefunden. Sie sind sozusagen paradigmatisch für den Krebs an sich.

Folie „ Beispiel Ewing Sarkom: Publikationen“

Um dies an einem Beispiel aus dem eigenen Forschungsbereich darzustellen: Vor 20 Jahren haben wir an der St. Anna Kinderkrebsforschung begonnen, das Ewing Sarkom, einen Knochentumor, zu untersuchen. Bei Jugendlichen gab es pro Jahr weltweit ungefähr 20 Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Sachzeitschriften, hauptsächlich Veröffentlichungen über die Behandlung des Tumors.

Im Jahre 1992 wurden dann auch durch Mithilfe der St. Anna Kinderkrebsforschung die wesentliche Veränderung, ein solches Knotenpunktgen, identifiziert, das zu diesem Tumor führt. Immer noch war das Interesse des Ewing Sarkoms in der sogenannten Fachwelt relativ gering. Aber im Jahr 2004 wurde plötzlich erkannt, dass eine sehr ähnliche Veränderung, von der Architektur sehr ähnlich dem Ewing Sarkom, in 80% aller Prostatakarzinome zu finden ist. Das Prostatakarzinom ist eine sehr häufige Erkrankung. Statistisch gesehen ist dies die häufigste Erkrankung aller Krebserkrankungen.

Dadurch ist das Interesse plötzlich gestiegen und wir haben heuer allein in den ersten 9 Monaten dieses Jahres gegenüber 1988 eine mehr als Verzehnfachung der Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Publikationen über das Ewing Sarkom. Wobei sich aber an der Frequenz des Ewing Sarkoms im Kindes- und Jugendalter nichts geändert hat.

Das Interesse ist gestiegen, weil hier eine Allgemeingültigkeit der Dinge gefunden wurde.

Weitere Unterschiede zwischen Erwachsenen- und Kinderkrebskrankungen:

Erwachsene haben aufgrund des fortgeschrittenen Alters eine viel geringere Regenerationsfähigkeit ihrer gesunden Organe – bei Kindern ist sie noch viel höher.

Das erlaubt bei Kindern eine wesentlich höhere Dosierung der Chemotherapie als bei Erwachsenen. Mit ein Faktor dabei ist auch, dass wir bei Erwachsenen anstreben, den Menschen möglichst lang in der Arbeitswelt zu halten: Er soll möglichst lange imstande sein, dem normalen Leben nachzugehen - deshalb kürzere Hospitalisierungszeiten, kürzere Aufenthalte in Spitälern.

Bei Kindern kann man das viel stärker ausdehnen – es ist viel einfacher, Kinder zu hospitalisieren.

Zudem gibt es eine Kehrseite der Medaille: Erwachsenenkrebs ist ein guter Markt für Pharmabetriebe – daher gibt es sehr viele Entwicklungen und sehr viele Chemotherapeutika,



gut untersucht für ihre Wirkung in Erwachsenen. Bei Kindern sind die meisten Chemotherapeutika, die wir verwenden, eigentlich nicht zugelassen für Kinder – es sind Chemotherapeutika, die wir aus der Erwachsenen-Medizin kennen, die jedoch bei Kindern aber nicht wirklich ausgetestet sind. Hier gibt es viel weniger Forschung, weil viel weniger Geld da ist. Die Pharmaindustrie hat, weil es hier keinen Markt gibt, kein Interesse und es bedarf eines hohen öffentlichen Interesses, damit auch z.B. der Gesetzgeber interessiert ist, in Kinderkrebsforschung zu investieren.

Deshalb sind wir in der St. Anna Kinderkrebsforschung so stark von den Spenden abhängig.

Folie: „Erwachsene-Kinder: Heilungsraten“

Der wesentliche Unterschied, über den wir in der Kinderkrebsforschung sehr glücklich und sehr zufrieden sind, ist, dass die Heilungsraten bei Kinderkrebs zu denen der Erwachsenen wesentlich höher sind, mindestens 2 Mal so hoch.

Folie: „Was wollen wir?“

In der St. Anna Kinderkrebsforschung wollen wir noch die verbleibenden 20-30% der jungen Patienten heilen. Wir wollen für die schon heilbaren Patienten die Therapie so abstimmen, dass wir ihnen nicht mehr Therapie geben, als unbedingt notwendig ist. Wir wollen, dass auch das ein Unterschied zu Erwachsenen wird. Kinder sollen noch ein langes, möglichst uneingeschränktes Leben vor sich haben, d.h. wir wollen die Neben- und Spätwirkungen so weit als möglich reduzieren. Auch für Patienten, die Erkrankungen haben, die bereits heilbar sind, ist die Forschung nicht abgeschlossen. Hier geht es darum herauszufinden, wie weit können wir mit der Therapie zurückgehen, um ein möglichst gutes Leben den Patienten zu gewährleisten.

Das bedingt, dass wir vorweg erkennen müssen, ob der Patient ein hohes oder niedriges Risiko hat, nicht geheilt werden zu können, resistent gegen die Behandlung zu werden und ein Wiederaufflammen der Erkrankung möglich ist.

Das ist unsere große Motivation in der heutigen Zeit, wo es so viele Entwicklungen gegeben hat. Biomedizin ist ein galoppierendes Gebiet oder das der Genomforschung. Es gibt so viele Entwicklungen, die wir auch den Kindern nutzbar machen wollen.

Wir wollen das nutzen, um letzten Endes ganz gezielt gegen die Krebszellen vorgehen zu können – um nicht mehr gesundes Gewebe dabei schädigen zu müssen.

Folie: Team

Unser Team am Institut besteht derzeit aus über 70 Mitarbeiter– vornehmlich aus sehr jungen Mitarbeitern.