

# Der «Schatz» der Pathologie

Die Pathologie des Unispitals Basel erforscht die Entwicklung von Tumoren

Von Andreas Schwander

Das Institut für Pathologie des Unispitals Basel beherbergt eine Sammlung, die in der wissenschaftlichen Welt als gigantischer Schatz gilt. Die Pathologie, das ist der Ort, an dem Pathologen Verstorbene untersuchen, um die – manchmal verborgenen – Gründe für ihren Tod zu entschlüsseln. «Das machen wir natürlich noch immer», sagt Professor Luigi Terracciano, Fachbereichsleiter für Molekularpathologie am Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, «allerdings inzwischen viel seltener.» Anfang der 1990er-Jahre wurden noch rund 1000 Autopsien jährlich durchgeführt, heute noch etwa 200. Traditionell beschäftigte sich die Pathologie mit der vergangenen Krankengeschichte eines Menschen. Doch das hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich geändert. Inzwischen blickt sie immer stärker in die Zukunft.

## «Novartis und das Unispital haben 3200 Lebertumore analysiert.»

Die für die translationale klinische Forschung wertvolle Sammlung besteht aus Millionen von Gewebeproben, die in Paraffinblöcke eingegossen sind. Sie bilden den Grundstock einer «Biobank», deren wissenschaftliche Projekte von der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz begutachtet werden. Alle in Paraffin eingegossenen Gewebeproben der Pathologie werden im Archiv unter kontrollierten optimalen Bedingungen aufbewahrt. Aus einem Paraffinblock lassen sich, hauchdünn geschnitten, über 500 Präparate herstellen, an denen untersucht werden kann, ob es neue Wege gibt, Patienten besser zu behandeln. Komplettiert wird die Biobank durch frisches, nicht fixiertes Gewebe, welches bei –80°C tiefgefroren asserviert wird. Um neue Behandlungspfade zu erforschen, hat deshalb das Institut in einem gemeinsa-

men Projekt mit Novartis rund 3200 bösartige Tumoren aus seiner Biobank analysiert. Schon seit Jahren werden aus diagnostischen Gründen von den Pathologen Eiweiss/Protein sowie Erbsubstanz/DNA aus Tumoren analysiert, um einzelne tumorspezifische Veränderungen nachzuweisen. Zunehmend lassen sich diese Veränderungen nun auch als Angriffspunkte für neue Medikamente nutzen.

### Der Angelina-Jolie-Fall

Die Zusammenarbeit zwischen der Pathologie des Unispitals und Novartis umfasst mehrere Ziele. So produzieren Tumoren Proteine, die man im Gewebe nachweisen kann. Damit erhält man genaue Hinweise auf die Art des Tumors, den man dann präziser bekämpfen kann. Zudem lassen sich Genmutationen in Tumorzellen erkennen und prüfen, ob diese Mutationen nur zufällig da sind oder immer in einer speziellen Tumorart vorkommen und deshalb als Ziele für Medikamente dienen können. Ausserdem kann man oft auch Hinweise auf den Schweregrad einer Tumorerkrankung gewinnen, wenn man Genveränderungen mit bekannten Krankheitsverläufen korreliert.

Finden sich solche Mutationen nicht nur im Tumor, sondern auch im Normalgewebe, spricht man von einer genetischen Prädisposition, die anzeigen kann, ob jemand allenfalls einen bestimmten Tumor entwickeln könnte. Diese meist an Blutproben durchgeführten Untersuchungen werden von der Medizinischen Genetik auf Veranlassung der Betroffenen oder des Hausarztes vorgenommen, wenn es Hinweise auf ein mögliches familiäres Krebsrisiko gibt. Hier gibt es den in der Medizin inzwischen allseits bekannten Musterfall der Schauspielerin Angelina Jolie. Sie hatte sich wegen ihrer genetischen Prädisposition, bösartige Tumoren in Brust und Gebärmutter zu entwickeln, diese Organe prophylaktisch entfernen lassen, da diese genetische



Der Forscher. Professor Luigi Terracciano kann dank dem Archiv des pathologischen Instituts mit Tausenden von Gewebeproben forschen. Foto Christian Jaeggi

Veranlagung bei über 80 Prozent der Frauen, bei denen sie nachgewiesen wird, zu einer praktisch immer tödlichen Krebserkrankung führt. «Das wirft natürlich auch ethische Fragen auf», betont Luigi Terracciano. «Das ist ein erheblicher Eingriff, bei dem gesunde Organe entfernt werden. Umso mehr müssen die Abklärungen sehr präzise erfolgen und die Betroffenen sollten vor einem solchen Eingriff unbedingt eine genetische Beratung in Anspruch nehmen.» Im Falle von Angelina Jolie kannte man zudem die Familiengeschichte. Bereits die Mutter, die Grossmutter und eine Tante waren an diesem Krebs gestorben.

Hauptziel ist, Genmutationen zu finden, die Auskunft darüber geben, ob ein Patient von einer Behandlung profitiert oder nur die – oft schweren – Nebenwirkungen erleidet. Die Pathologie in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Fachärzten wird immer mehr zur prädiagnostischen Pathologie, zur voraussagenden Wissenschaft, bei der man an Gewebeproben erkennen kann, ob die Krankheit auf eine bestimmte Behandlung anspricht.

### Die Voraussagen des Pathologen

Ein weiteres Projekt mit Novartis besteht darin, Regenerationsprozesse in chronisch geschädigten Organen,

wie beispielsweise die Leber, zu untersuchen: Wie und weshalb starten diese Prozesse in der Leber, welche Zellen sind daran beteiligt und wie kann man diese Prozesse beeinflussen? Hier könnten dann neue regenerationsunterstützende Therapien ansetzen, die Novartis jetzt entwickelt. Denn während die meisten Proben von Lebergewebe in der Sammlung der Pathologie des Unispitals von Alkoholkranken oder Hepatitis B/C-Patienten stammen, die sich in den 90er-Jahren unter anderem über Injektionen oder Bluttransfusionen angesteckt haben, dürften in den nächsten Jahren laut Novartis chronische Erkrankungen der Leber aufgrund von Übergewicht und falscher Ernährung so stark zunehmen, dass es niemals genügend Organe für Transplantationen geben wird, die notwendig werden, weil die Leber ausfällt. Deshalb muss man schon jetzt nach sogenannten regenerativen Heilmethoden suchen.

Die Zusammenarbeit zwischen dem Unispital und Novartis bringt deshalb für beide Partner grosse Vorteile. Novartis hat beispielsweise keinen direkten Zugang zu Gewebeproben und weder die Kapazität noch das Know-how, diese so lange aufzubewahren. Das Unispital hingegen kann die oft sehr teuren Analyseverfahren nicht alle vorhalten. Beide aber haben ein gemeinsames Interesse daran, Krankheitsbilder besser zu verstehen, um die Behandlung zu verbessern. Diese Zusammenarbeit hat eine lange Tradition. Das berühmteste Beispiel ist der Wirkstoff Cyclosporin, der die Abstossung von transplantierten Organen verhindert und inzwischen auch in der Dermatologie und der Onkologie eingesetzt wird. Das Medikament hat bereits Hunderttausenden von Menschen das Leben gerettet und mehr Lebensqualität ermöglicht.

Der grosse Schatz an Gewebeproben der Pathologie des Unispitals Basel hat deshalb für die Forschung einen unschätzbaren Wert.

# Überschüssiges Fett in der Leber bekämpfen

Neue Therapien gegen eine Zivilisationskrankheit

Von Kristin E.D. Coan

Wenn man an die Gefahren der Fettleibigkeit denkt, dann kommen einem normalerweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Sinn. Die meisten Menschen haben keine Vorstellung davon, dass eine weitere häufige Todesursache unter adipösen Patienten eine Krankheit ist, von der sie noch nie gehört haben: die nicht-alkoholbedingte entzündliche Fettleber (NASH für Non-Alcoholic Steatohepatitis). Die NASH betrifft schätzungsweise bis zu 6,5 Prozent der Weltbevölkerung. Sie kann zu einem erhöhten Risiko für Leberkrebs und Lebersagen und ohne Lebertransplantation zum Tod führen. Bisher gibt es noch keine Heilung. Doch Novartis bemüht sich in führender Rolle darum, dies zu ändern.

### Eine schleichende Epidemie

«Die NASH ist eine massive Epidemie, die im Verborgenen vor sich hin schwelt», meint Eric Hughes, Global Development Head, Immunology and Dermatology Franchise bei Novartis. «Sie stellt einen enormen, noch völlig ungedeckten medizinischen Bedarf dar.»

Fett in der Leber ist ein Bestandteil der normalen Verdauung. Doch wenn sich zu viel Fett ansammelt, kann dies Entzündungen auslösen. In der Folge sterben Zellen ab. Durch den Zelltod entstehen wiederum Entzündungen und schlussendlich ein Teufelskreis aus weiteren Entzündungen und Zell-

sterben. Dieser Prozess führt zu einer starken Vernarbung der Leber. 20 bis 30 Prozent der westlichen Bevölkerung befinden sich bereits in den frühen Phasen einer nicht-alkoholbedingten Fettlebererkrankung. Von diesen Patienten erkranken geschätzte zwei bis drei Prozent potenziell an der

schwereren, lebensbedrohlichen Form der NASH, in deren späten Stadien es zum Lebersagen kommt. Patienten trifft eine NASH-Diagnose häufig völlig überraschend, da in der Regel bis in die späten Stadien der Krankheit hinein keine Symptome auftreten. Sie fühlen sich möglicherweise etwas

müde, doch es gibt keine Schmerzen. So bemerken Ärzte oft erst im Rahmen von Routineuntersuchungen die erhöhte Leberwerte.

«Die Leber stirbt ganz langsam, Zelle für Zelle, bis nur noch eine einzige grosse Narbe zurückbleibt», sagt Hughes. «Es ist dringend geboten, Patienten zu behandeln, bevor dies eintritt.»

### Neuer Schwung für die Leber

Momentan gibt es bei der Behandlung der Nash nur eine einzige Option: Gewicht verlieren, Bewegung und eine gesunde Ernährungsweise. Diese Empfehlungen sind grundsätzlich gut, da Übergewicht und hohe Fett- und Cholesterinwerte zu den wichtigsten NASH-Risikofaktoren zählen. Aber dieses Rezept lässt sich nicht immer ganz einfach befolgen. Zudem sind mehr als Empfehlungen zur Änderung des Lebensstils nötig, um das Ausmass und die Ernsthaftigkeit dieser drohenden Epidemie in den Griff zu bekommen.

Novartis entwickelt Therapien, die es ermöglichen, überschüssiges Fett in der Leber durch Stärkung des leber-eigenen Stoffwechsels loszuwerden. «Unser Ziel ist es, der Leber neuen Schwung zu geben, um das Fett zu verbrennen», erläutert Hughes. Novartis widmet sich der Entwicklung einer Reihe von Molekülen, welche die natürlich vorkommenden Gallensäuren der Leber regulieren, die Fettablagerungen reduzieren und dadurch Entzündungen hemmen. Darüber hinaus ist

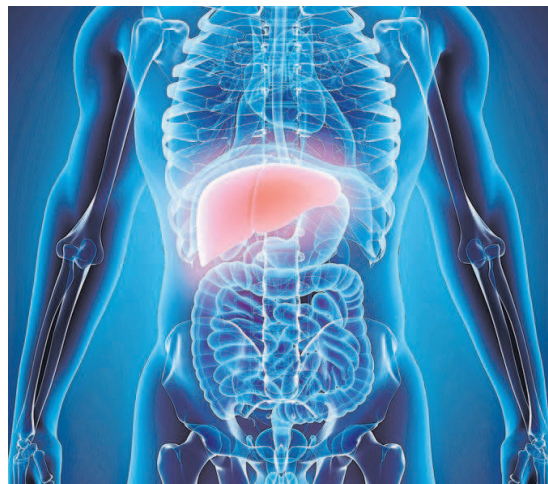
Novartis unlängst eine Partnerschaft mit dem US-Unternehmen Conatus Pharmaceuticals Inc. eingegangen, um eine zusätzliche Therapie zur Blockade von Entzündungsprozessen und Zellabsterben zu entwickeln.

### Führend auf dem Gebiet

Zwei Moleküle haben sich bereits in frühen klinischen Studien als so vielversprechend erwiesen, dass ihnen von der FDA der Fast-Track-Status erteilt wurde. Im Rahmen von mehreren Studien wird der gesonderte Einsatz dieser Moleküle untersucht und Novartis ist der Überzeugung, dass diese Therapien, wenn alles gut verläuft, in Kombination miteinander einen noch grösseren Nutzen bieten könnten.

«Wir haben erkannt, dass der Einsatz multipler Arzneimittel einen stärkeren Transformationseffekt haben kann», so Hughes. «Wir denken, dass die Kombination tatsächlich Wirkung auf diese Krankheit zeigen wird.»

Ergänzend zu diesen Aktivitäten baut Novartis ein spezielles Leber-Team zur schwerpunktmässigen Erforschung der NASH und anderer Lebererkrankungen auf. Die der NASH zugrunde liegenden Zellprozesse gleichen jenen bei vielen anderen Lebererkrankungen wie der alkoholbedingten Lebererkrankung sowie Hepatitis B und C. Wenn diese neue Therapien erfolgreich sind, ist es möglich, dass sie schon bald auf ein ganzes Spektrum von Lebererkrankungen ausgedehnt werden könnten.



Zivilisationskrankheit. Die Leber ist ein zentrales Organ des Stoffwechsels. Eine Fettleber entsteht, wenn der Fettstoffwechsel der Leberzellen gestört wird.