

Die Elefanten-Strategie gegen Krebs

Genetiker können erklären, warum Elefanten und manche anderen Tiere selten an Krebs erkranken. Können die Erkenntnisse bei der Therapie von Menschen helfen?

von ROMAN GOERGEN

Ein trauriges Erlebnis brachte den amerikanischen Onkologen Joshua Schiffman auf die richtige Fährte: Er hatte sich einen Berner Sennenhund zugelegt. Und noch bevor „Rhody“ sieben Jahre alt war, wurde bei ihm Maligne Histiozytose diagnostiziert, ein sehr aggressiver Hundekrebs. Kurze Zeit später war das Tier tot. Es ist bekannt, dass diese Hunderasse oft an Krebs erkrankt.

„Dabei wurde mir bewusst, dass nicht nur meine menschlichen Patienten an Krebs leiden, sondern dass diese Krankheit auch bei Tieren auftritt“, sagt Schiffman, der am Huntsman Institute der University of Utah in Salt Lake City genetische Krebsforschung betreibt. Die gut dokumentierten Ahnenbücher der zahlreichen Großfamilien des Mormonenstaates boten ihm wertvolle Einsichten in die Vererbbarkeit des Krebses.

„Nach Rhodys Tod begann ich mit Vergleichender Onkologie, einer noch recht jungen Disziplin, die Krebs beim Menschen mit Krebs bei Tieren vergleicht. Zunächst habe ich genetische Ähnlichkeiten zwischen Hunden und Menschen untersucht und wie sich diese auf das Krebsrisiko auswirken“, sagt der Wissenschaftler.

Dabei ging es um die Suche nach bestimmten Genen, die sowohl im Menschen als auch im Tier vorkommen. „So können wir sehen, auf welche Gene wir uns konzentrieren sollten. Auch wenn Tier und Mensch sich unterscheiden, können die Mechanismen bestimmter

Tiergene Forschern zeigen, wo genau sie im menschlichen Genom nachschauen sollten“, bekräftigt Amy Boddy, Biologin und Anthropologin an der University of California in Santa Barbara, die sich mit Krebs in der Evolution befasst.

Auf der Spur von Gen TP53

Joshua Schiffman stieß bei seinen Studien bald auf das Gen TP53. Das von diesem Gen kodierte Protein p53 ist ein Tumorsuppressor, der nicht nur im Menschen, sondern auch in vielen anderen Säugetieren als „Wächter des Genoms“ gilt. Nach einem DNA-Schaden an einer Zelle ist TP53 dafür zuständig, die Expression von Genen – also die Biosynthese von Proteinen – zu regulieren, die an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt sind. Es veranlasst dabei entweder die DNA-Reparatur oder die Apoptose, den programmierten Zelltod, um einer Krebsbildung vorzubeugen. Wie wichtig TP53 für die Krebsforschung ist, zeigt sich daran, dass

bei über der Hälfte aller menschlichen Krebstumoren eine Mutation des Gens nachweisbar ist – es kann seine Beschützerrolle nicht mehr ausüben.

Sowohl Menschen als auch Hunde besitzen ein Paar des TP53-Gens – jeweils eine Kopie von Vater und Mutter. Wenn es bei bestimmten Hunderassen zu Mutationen des Gens kommt, steigt das Krebsrisiko drastisch. Durch die gezielte Züchtung von Hunderassen kann die genetische Gefährdung über Generationen hinweg erhalten bleiben. „Allgemein gilt: Hunde entwickeln viel häufiger Krebs als Menschen“, betont Schiffman. Doch auch beim Menschen kann TP53 problematisch sein: „Ich behandle am Huntsman Institute zum Beispiel Kinder mit Li-Fraumeni-Syndrom. Ihnen fehlt das p53-Protein, was fast immer zu Krebs führt.“

Wegweisend für Schiffmans Forschungen war eine Konferenz in Bar Harbor im US-Staat Maine im August 2012, bei der es um die Evolution von Krebs ging. Als der Krebsforscher Carlo Maley von der Arizona State University in einem Vortrag über TP53 sprach, wurde Schiffman hellhörig: „Es war ein regelrechtes Aha-Erlebnis. Maley berichtete darüber, dass Afrikanische Elefanten zusätzliche Kopien von TP53 haben. Da dachte ich sofort an meine Li-Fraumeni-Patienten, deren TP53 nicht richtig funktionierte.“

Schiffman erinnert sich: „Ich saß in dem Konferenzsaal und dachte: Was wäre, wenn wir unsere Forschung auf den

KOMPAKT

- Elefanten erkranken seltener an Krebs als Menschen, weil sie zusätzliche Kopien des tumorunterdrückenden Gens TP53 besitzen.
- Nun haben Forscher herausgefunden, wie TP53 krebgefährdete Elefantenzellen mithilfe des „Zombie-Gens“ LIF6 zerstört.
- Die Entdeckung solcher genetischen Schutzmechanismen bei Tieren gibt neue Impulse beim Kampf gegen Krebs im Menschen.

Onkologe Joshua Schiffman aus Utah fand in Elefantenblut eine Tumorrowaffe.

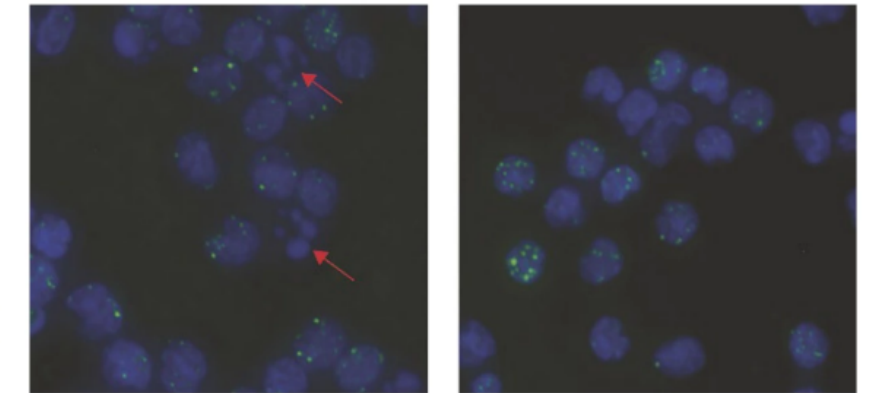
August Miller 2016



Entnahme von Elefantenblut. Heute wird das Elefanten-p53 synthetisch hergestellt.



Laborantin Lisa Abegglen und Forscher Joshua Schiffman analysieren Blutproben.



Mikroskopische Aufnahmen von Elefantenblut (links) und menschlichem Blut (rechts). Die Proben sind eingefärbt mit DAPI, einem Fluoreszenzfarbstoff zur Markierung von DNA. Die Bilder wurden fünf Stunden, nachdem man beide Proben einer ionisierenden Strahlung in der Dosis von zwei Gray ausgesetzt hatte, aufgenommen. Während sich im menschlichen Blut (rechts) keine Zellauflösung (Apoptose) feststellen lässt, zeigen sich im Blut der Elefantenprobe (links) an zwei Stellen (rote Pfeile) deutliche Hinweise darauf – sichtbar an der Zerstörung von DNA und der Auflösung von Zellwänden.

Kopf stellten und nicht mehr untersuchten, wer besonders anfällig für Krebs ist, sondern wer davor besonders geschützt ist?“ Noch auf der Konferenz beschlossen Schiffman und Maley, ihre Forschung zu koordinieren. Dabei rückte ein wissenschaftliches Phänomen in das Zentrum ihrer Arbeit, das als Petos Paradoxon bekannt ist.

Petos Paradoxon

1975 hatte der britische Statistiker und Epidemiologe Richard Peto einen offensichtlichen Widerspruch in der Krebsforschung formuliert: Große Tiere werden in der Regel älter als kleine. Da sie zudem aus wesentlich mehr Zellen bestehen, ist die Anzahl der Zellteilungen bei ihnen erheblich höher. Bei Zellteilungen kommt es häufig zu Veränderungen des Erbguts. Und diese Mutationen sind wiederum die Ursache von Zellentartungen, die bösartige Tumore entstehen lassen. Folglich sollten große und langlebige Säugetiere statistisch gesehen häufiger an Krebs erkranken.

Innerhalb einer einzelnen Art lässt sich das tatsächlich nachweisen – so leben größere Menschen oder größere Hunderassen in der Tat mit einem höheren Krebsrisiko. Doch beim Vergleich un-

terschiedlicher Arten des Tierreichs stimmt das nicht, zum Beispiel bei Elefanten. Afrikanische Elefanten besitzen durchschnittlich rund 100 Mal so viele Zellen wie ein Mensch und werden bis zu 70 Jahre alt. Dennoch liegt ihr allgemeines Krebsrisiko bei unter 5 Prozent, während das beim Menschen rund 17 Prozent beträgt.

Mehr Zellteilungen – und doch weniger Krebserkrankungen

„Das legt nahe, dass natürliche Mechanismen bei ihnen Krebs viel effizienter unterdrücken als in menschlichen Zellen“, erklärt Carlo Maley. „Ähnlich wie Pharmakonzerne Naturstoffe für Medikamente verwenden, wollen wir herausfinden, wie die Evolution Krebs bekämpft, damit wir zu einer verbesserten Krebsvorsorge für Menschen gelangen“, schrieb Maley im Fachmagazin „Trends in Ecology and Evolution“ über Petos Paradoxon.

Schiffman und Maley wollten zunächst das Rätsel der Elefanten lösen.

„Wir hatten die notwendige Ausrüstung in unseren Labors, mit der wir DNA-Reparaturen im Zusammenhang mit dem erhöhten Krebsrisiko unserer menschlichen Patienten analysierten“, berichtet Schiffman. Nun wollten die Forscher Elefantenzellen den gleichen Tests unterziehen. „Was uns allerdings fehlte, war Elefantenblut“, so der Forscher.

Ein Besuch im Zoo

Keine drei Wochen nach der Konferenz in Maine half ihnen der Zufall. An einem warmen Sommertag entschloss sich Joshua Schiffman, mit seinen drei Kindern einen Ausflug in den Hogle Zoo von Salt Lake City zu unternehmen. „Wir kamen zum Elefantengehege, als ein Zoowärter den Besuchern gerade erklärte, dass er den Elefanten wöchentlich Blut entnehme, um ihre Gesundheit zu überwachen. Da war es, das Blut, das wir brauchten.“

Im Labor fünf Kilometer von dem Elefantengehege entfernt untersuchte Schiffmans Team schon bald das Blut der Dickhäuter und besonders die Funktion der TP53-Gene. Im November 2015 veröffentlichten die Forscher dann einen richtungsweisenden Artikel im Fachblatt JAMA, der nicht nur die Rolle von TP53 in der Krebsabwehr der Elefanten genauer

beleuchtete, sondern auch die Reaktion von menschlichen Zellen bei DNA-Schäden beschrieb.

Während der Tests verglichen die Krebsforscher Elefantenzellen mit Zellen von gesunden Menschen und mit Zellen von Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom. Das Forscherteam um Schiffman zeigte, dass Elefanten über 20 Paare von TP53 in ihrem Genom verfügen. „Als die verschiedenen Elefantenzellen DNA-verändernder Strahlung ausgesetzt wurden, begannen die geschädigten Zellen fünfmal so häufig Apoptose, also programmierten Zelltod, und verhinderten so die Weitergabe der möglicherweise tumorauslösenden Mutationen an Tochterzellen“, sagt Schiffman. Weil Elefanten mehr Kopien von TP53 haben, können solche Apoptosen schneller und häufiger eingeleitet werden als bei menschlichen Zellen.

Computermmodell des Tumorsuppressors p53 (hier rot und violett dargestellt), angelagert an DNA.

Die Entdeckung des Zombie-Gens

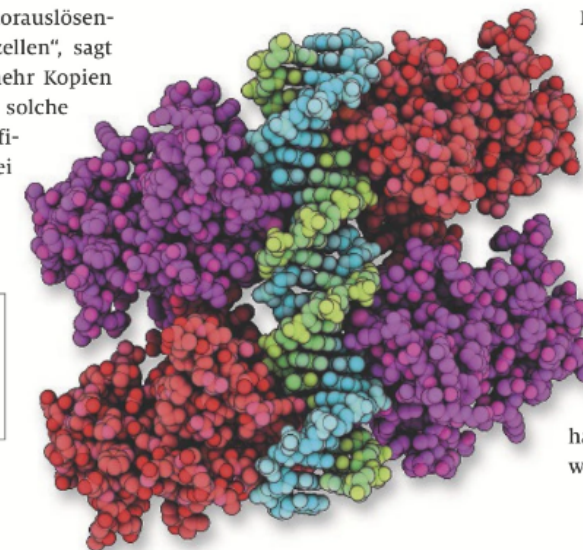
Der Humangenetiker und Evolutionsbiologe Vincent Lynch von der University of Chicago hat mit seinen Kollegen vor Kurzem ein weiteres Puzzleteilchen in der komplexen Krebsabwehr der Dickhäuter entdeckt: das Gen „Leukämie-Hemmender Faktor 6“, kurz: LIF6, von den Forschern auch „Zombie-Gen“ genannt. Im August 2018 veröffentlichte das Team aus Chicago in der Fachpublikation „Cell Reports“ die Ergebnisse seiner Forschung.

Lynch und seine Kollegen waren auf das LIF-Gen auf die gleiche Art und Weise

aufmerksam geworden wie zuvor auf TP53: „Wir haben das Elefanten-Genom untersucht und die Frage gestellt, welche Gene über mehr als nur eine Kopie verfügen“, erläutert Lynch.

Hinter TP53 mit seinen 20 Paaren folgt beim Elefanten das LIF-Gen mit 9 Paaren. Vergleichende Genom-Analysen von 53 verschiedenen Arten, darunter Mensch und Hund, belegten, dass die meisten Säugetiere über nur ein Paar des LIF-Gens verfügen – nicht jedoch eine Gruppe von Tieren mit der Bezeichnung „Paenungulata“, zu der Rüsseltiere, Seekühe und Schliefer gehören. Diese besitzen 7 bis 11 LIF-Gen-Paare.

„Vor Millionen von Jahren hat sich in dem gemeinsamen Vorfahren dieser Tiere das LIF-Gen von einer Kopie zu mehreren vervielfacht. Doch keines dieser Duplikate schien eine Funktion zu haben“, so Lynch. Die Evolution vergaß schlicht, den sogenannten Promoter des Gens zu kopieren – jene Nukleotid-Sequenz, die eine regulierte Expression eines Gens ermöglicht, vereinfacht ausgedrückt: einen Ein/Aus-Schalter. „Doch bei der sechsten Kopie, LIF6, hat sich dieser Schalter in Elefanten wieder ausgebildet. Und wir haben ent-



deckt, dass p53 in der Lage ist, mit diesem Schalter LIF6 wiederzuerwecken. Deswegen haben wir es Zombie-Gen genannt“, erklärt der Forscher.

Lynchs Experimente zeigen: Wenn eine Elefantenzelle einen DNA-Schaden bemerkt, der Krebs verursachen kann, wird das Gen LP53 aktiviert (siehe Grafik unten „Wenn das Zombie-Gen erwacht“). Der Mechanismus, der dann einsetzt, führt zu einer Eliminierung der geschädigten Zelle. Er schützt das Tier vor der Entwicklung von Tumoren.

Von Mäusen und Menschen

Die Forscher um Lynch wollten wissen, ob LIF6 eine solche Funktion auch bei anderen Tieren übernehmen könnte. „Wir injizierten deshalb LIF6 im Labor in Zellen von Mäusen und Menschen. Und es funktionierte – die beschädigten Zellen zerstörten sich“, berichtet Lynch. Allerdings betont der Forscher, dass

sich daraus allein noch kein wirksamer Krebschutz für Menschen entwickeln lässt. Denn LIF6 agiert nicht alleine. Als die Forscher die Funktion von LIF6 in den Elefantenzellen blockierten, reagierten diese weiterhin, wenn die DNA beschädigt wurde, nur nicht mehr so effektiv. „LIF6 spielt offenbar eine gewisse Rolle in einem viel umfassenderen Prozess. Es gibt wahrscheinlich eine Vielzahl von genetischen Veränderungen, die Elefanten und andere Tiere krebsresistent gemacht haben. LIF6 ist eine davon – jetzt müssen wir noch die anderen finden“, sagt Lynch.

„Viele Wissenschaftler erkennen inzwischen das Potenzial, im Tierreich nach Krebsresistenz zu forschen“, sagt Joshua Schiffman. Über TP53 und LIF6 hinaus seien viele genetische Abwehrmechanismen noch nicht verstanden. „Etwa bei Walen: Sie folgen auch Petos Paradoxon, haben aber keine zusätzlichen

Kopien von TP53. Ihre Krebsabwehr muss also anders funktionieren“, sagt Vincent Lynch. Kleine Tiere wie der Nacktmull oder die Fledermaus wiederum haben nichts mit dem Paradoxon zu tun, verfügen jedoch ebenfalls über eine starke Krebsresistenz.

Artenübergreifende Studien

Doch wie könnte eine solche genetisch verankerte Widerstandsfähigkeit gegen Krebs bei Tieren bei Therapien gegen menschlichen Krebs helfen? Seit einigen Jahren folgt eine immer größer werdende Gruppe von Wissenschaftlern dabei der Idee der sogenannten Zoobiquity.

Demnach ist es sinnvoll, bestimmte Krankheiten und genetische Konditionen, die sowohl im Tierreich als auch bei Menschen vorkommen, artenübergreifend zu untersuchen. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei der Frage, wie im Laufe der Evolution verschiedene Tier-



Im Lichtmikroskop zeigt sich die Vermehrung von Tumorzellen in Lungenzellen aus Rattenembryos, nachdem der Tumorsuppressor p53 ausgeschaltet wurde.

arten bestimmte Krankheiten auf verschiedenen Wegen bekämpft haben.

Auf regelmäßigen Zoobiquity-Konferenzen in den Vereinigten Staaten treffen sich dazu Humanwissenschaftler mit Tierbiologen und anderen Wissenschaftlern, um ihre Forschungsergebnisse zu vergleichen. „Es gibt mehr genetische Gemeinsamkeiten als Unterschiede zwischen den Arten“, sagte der New Yorker Brustkrebsforscher Larry Norton auf einer solchen Konferenz. „Gemeinsamkeiten bei Krankheiten können also wichtige Erkenntnisse bringen. Je mehr wir über den Krebs bei verschiedenen Säugetieren verstehen, desto besser können wir ihn in allen Säugetieren behandeln, auch im Menschen“, so Norton.

Eichhörnchen und Nacktmulle

Eine weitere wissenschaftliche Studie, an der ebenfalls Joshua Schiffman beteiligt war, weist dabei den Weg in die Zukunft. Sie untersuchte genetische Ähnlichkeiten zwischen dem Menschen und bestimmten Tierarten unter dem Aspekt, wie sich dadurch Krankheiten des Menschen heilen oder lindern lassen.

So kann die DNA, die für die Farbmuster im Fell der Eichhörnchen verantwortlich ist, helfen, Albinismus zu entschlüsseln. Und die Augenbildung des Nacktmulls kann für die Erforschung des Grünen Stars wertvolle Erklärungen liefern. Im Juni 2018 erhielt die Arizona State University vom National Cancer Institute

der USA Forschungsgelder in Höhe von mehr als 8,5 Millionen US-Dollar, um ein Zentrum zu errichten, das den Zusammenhang von Krebs im Menschen und in der Tierwelt weiter erforschen soll.

„Wenn wir besser erfahren, wie in der Evolution Krebs vermieden wurde, werden wir auch mehr Möglichkeiten haben, um Therapien und Medikamente

Es wird nach Medikamenten aus den Zellen krebs-resistenter Tiere gesucht

zu entwickeln“, sagt Joshua Schiffman, der unter der Leitung von Carlo Maley auch an dem neuen Institut forschen wird. Schiffmans eigene Universität in Salt Lake City hat vor Kurzem das Startup-Unternehmen Peel (hebräisch für „Elefant“) mit dem Technion Israel Institute of Technology in Haifa gegründet. „Das Unternehmen soll durch Genforschung an den Zellen krebsresistenter Tiere Medikamente für Menschen entwickeln“, so Schiffman.

LIF-Gene auf Elefantenart

Darüber denkt auch Vincent Lynch nach: „In Zukunft können wir vielleicht Medikamente entwickeln, die einen ähnlichen Effekt beim Menschen haben wie LIF6 im Elefanten. Oder wir finden heraus, wie

wir beschädigte Zellen im Menschen dazu veranlassen können, ihre eigenen LIF-Gene so zu erwecken, wie das der Elefant kann.“ Allerdings müsse die Forschung am Menschen gründlich und sicher sein. „Wir wollen ja keine Unfälle!“

Biologin Amy Boddy, die zurzeit dabei ist, den Krebs bei verschiedenen Tierarten zu untersuchen, sagt: „Es ist ein weiter Weg von empirischen und evolutionären Studien im Tierreich, so wie wir sie im Moment haben, bis dahin, dass es Medikamente und Therapien für Menschen geben wird.“ Es sei schwer vorherzusagen, wie lange dies noch dauern werde, da das von Fördergeldern und dem Interesse der Pharmaindustrie abhängt. „Aber wenn das Interesse an Vergleichender Onkologie anhält, könnten wir auf dieser Ebene vielleicht eine Therapie in weniger als zehn Jahren haben“, so Boddy.

Auf Elefantenblut für solche Forschungen sind die Wissenschaftler in Salt Lake City jedenfalls nicht mehr angewiesen. „Wir können inzwischen identisches Elefanten-p53 synthetisch herstellen“, sagt Joshua Schiffman. ■



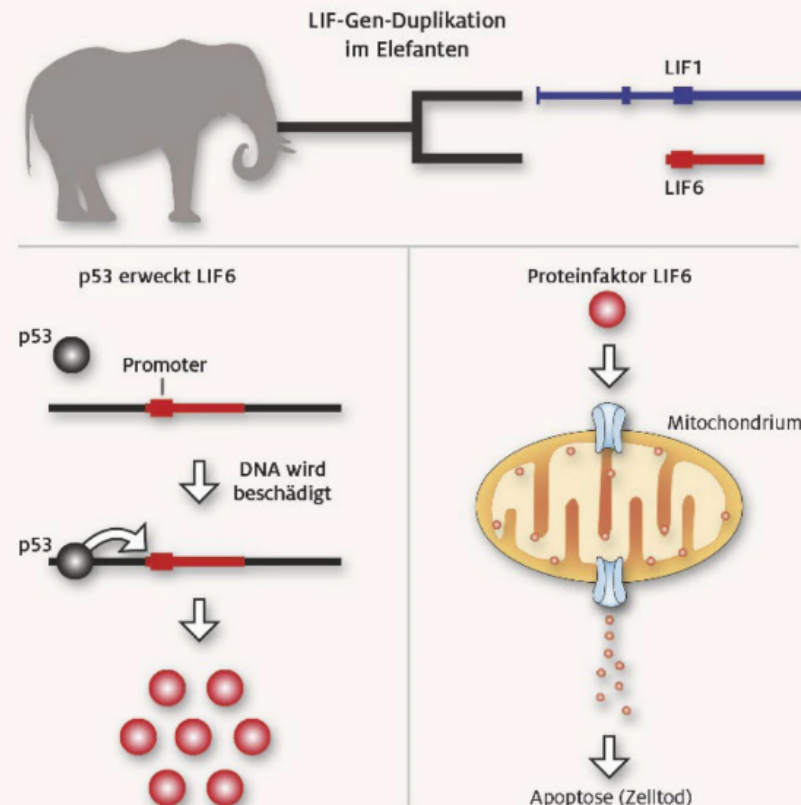
ROMAN GOERGEN lebt in Südafrika und berichtet dort immer wieder über Elefanten. Er hofft, dass die Tiere helfen könnten, den Krebs eines Tages zu besiegen.

Wenn das Zombie-Gen erwacht

Vergleichende Genom-Analysen von vielen verschiedenen Arten belegen, dass die meisten Säugetiere über nur ein Paar des LIF-Gens („Leukämie-Hemmender Faktor“) verfügen – Elefanten haben jedoch bis zu neun Kopien davon.

Wissenschaftler um Joshua Schiffman zeigten zudem, dass Elefanten über 20 Paare des Tumorsuppressor-Gens TP53 in ihrem Genom verfügen. Als die Forscher Elefantenzellen und Menschenzellen DNA-schädigender Strahlung aussetzten, zerstörten sich die krebgefährdeten Elefantenzellen doppelt so häufig wie die geschädigten Menschenzellen.

Die Forscher fanden heraus, dass der von TP53 codierte Faktor p53 die sonst funktionslose sechste Kopie des LIF-Gens aktivieren kann. Deswegen gaben sie diesem LIF6 den Namen „Zombie-Gen“. Experimente zeigten: Wird die DNA in einer Elefantenzelle beschädigt, erfolgt ein Signal, das das Gen TP53 aktiviert. Das Protein p53 dockt dann am Promoter von LIF6 an, erweckt das Zombie-Gen und befiehlt ihm, die Zelle zu zerstören. In der Folge greift der Proteinfaktor LIF6 das Mitochondrium der Zelle an, durchlöchert es – und es kommt zum Zelltod.



bdw-Grafik: Quelle: Vincent J. Lynch, A Zombie LIF Gene in Elephants Is Upregulated by TP53 to Induce Apoptosis in Response to DNA Damage, Cell Reports, Volume 24, Issue 7/2018

Science Photo Library/Philippe Riaily