

RUBIN

WISSENSCHAFTSMAGAZIN

Schwerpunkt Metropolen

WIE HACKER GANZE STÄDTE LAHMLEGEN

METROPOLE RUHR: WAS SCHILDER
ÜBER DIE MENSCHEN VERRATEN

MYTHOS NEW YORK: WIE TRAUM
UND WIRKLICHKEIT ENTSTEHEN





Tumorgewebe auf einem
Objektträger

Proteinforschung

LEBERKREBS RICHTIG EINSCHÄTZEN

*Der Ursprung eines Tumors ist maßgeblich für die passende Behandlung.
Proteine führen auf die richtige Spur.*



Ein Tumor in der Leber – eine erschreckende Diagnose für betroffene Patientinnen und Patienten. Für Ärzte zunächst noch ein Fragezeichen, denn die Tragweite der Erkrankung ist allein durch die Entdeckung eines Tumors noch nicht feststellbar.

„Die meisten Tumore in der Leber bilden sich aus den Leberzellen, den sogenannten Hepatozyten“, erklärt Prof. Dr. Barbara Sitek, Leiterin der Arbeitsgruppe Clinical Proteomics am Medizinischen Proteom-Center der RUB. Manche entstehen auch in den Gallengängen in der Leber aus den Zellen, die diese Gänge auskleiden, sogenannten Gallengangsepithelzellen. Es kann außerdem vorkommen, dass in der Leber ein

Tumor gefunden wird, der gar nicht ursprünglich dort entstanden ist. Dann handelt es sich um eine Tochtergeschwulst, eine Metastase.

Behandlung hängt vom Ursprung des Tumors ab

Tumore, die aus den Gängen der Bauchspeicheldrüse entstanden sind, sind den Tumoren der Gallengänge der Leber sehr ähnlich und können in die Leber einwandern. „Für die Behandlung und die Prognose der betroffenen Patienten spielt es eine sehr wichtige Rolle, was ein in den Lebergängen gefundener Tumor für einen Ursprung hat“, erklärt Barbara Sitek. Hat sich der Krebs in der Leber gebildet, stehen die Chancen, die Krankheit noch lange zu überleben, wesentlich besser, als wenn er aus der Bauchspeicheldrüse stammt. Leberkrebs kann man operieren und mit Medikamenten behandeln. Tumore, die sich in der Bauchspeicheldrüse gebildet haben, sind dagegen häufig sehr aggressiv. Nur etwa fünf Prozent der Patienten überleben die fünf Jahre nach Diagnosestellung. „Die Behandlung zielt dann nicht auf eine Heilung ab, sondern darauf, die Lebensqualität für die Betroffenen möglichst lange gut zu halten“, so Barbara Sitek.

Weil die beiden Tumorarten sich aber morphologisch sehr ähnlich sind, konnten Pathologen bisher nur schwer beurteilen, um welchen Primärtumor es sich handelt. Barbara Sitek und ihr Mitarbeiter Dr. Thilo Bracht haben sich daher, gefördert vom Mercator Research Center Ruhr, gemeinsam mit dem Team von Prof. Dr. Hideo A. Baba vom Universitätsklinikum Essen auf die Suche nach neuen Proteinbiomarkern gemacht. Das sind Proteine, die charakteristischerweise verstärkt im Tumorgewebe vorkommen. Hat man solche Proteine identifiziert, die mit einer Tumorart assoziiert sind, kann man die verschiedenen Gewebe dadurch unterscheiden.

Da das Universitätsklinikum Essen auf Lebererkrankungen spezialisiert ist, konnten die Forscher viele frische Gewebeproben von Lebertumoren untersuchen. Um wirklich nur die Tumorzellen unter die Lupe zu nehmen, mussten sie die entsprechenden Zellen zuerst von umgebendem Gewebe isolieren. Dazu nutzten sie ein spezielles Mikroskop, das es ermöglicht, mit Laserstrahlen bestimmte zuvor markierte Bereiche aus zehn Mikrometer dünnen Gewebeschnitten auszuschneiden. Mittels eines Laserpulses werden die so ausgeschnittenen Zellen in ein Gefäß katapultiert.

Proteinausstattung der Tumorzellen

Im nächsten Schritt werden aus den Tumorzellen Proteine isoliert und anschließend durch Enzyme zu Peptiden zerkleinert. Dann können die Forscherinnen und Forscher mit einem Massenspektrometer die Proteine aus den verschiedenen Proben identifizieren und deren Menge in den untersuchten Proben miteinander vergleichen.

Auf diese Art untersuchten sie jeweils zehn Proben von Tumoren, die sich in der Leber gebildet hatten, und von solchen, die aus der Bauchspeicheldrüse dorthin eingewandert waren. Rund 2.000 Proteine konnten sie identifizieren und quantifizieren. Anschließend konnten sie vergleichen, welche Tumorart welche Proteine bildet. Dabei kam es vor allem ▶

darauf an, Proteine zu identifizieren, die in einer Tumorart im Vergleich zur anderen Tumorart gehäuft vorkommen.

Drei besonders aussichtsreiche Kandidaten aus der Familie der Annexin-Proteine, ANXA 1, ANXA 10 und ANXA 13, untersuchten die Forscher dann weiter. Mithilfe der Immunhistochemie wurden diese Proteine in den Gewebeproben aus beiden Tumorarten angefärbt. Dies ist mit spezifischen Antikörpern möglich, die mit den Proteinen im Gewebe reagieren und eine Färbung ergeben. Unter dem Mikroskop kann man dann erkennen, ob und welche Bereiche der Tumorprobe gefärbt erscheinen.

Drei Proteine als Marker im Rennen

So konnten die Forscher deutlich darstellen, dass ANXA 1 und ANXA 10 verstärkt in Lebertumoren nachweisbar sind, in Bauchspeicheldrüsentumoren deutlich weniger. Bei dem Protein ANXA 13 verhält es sich genau umgekehrt.

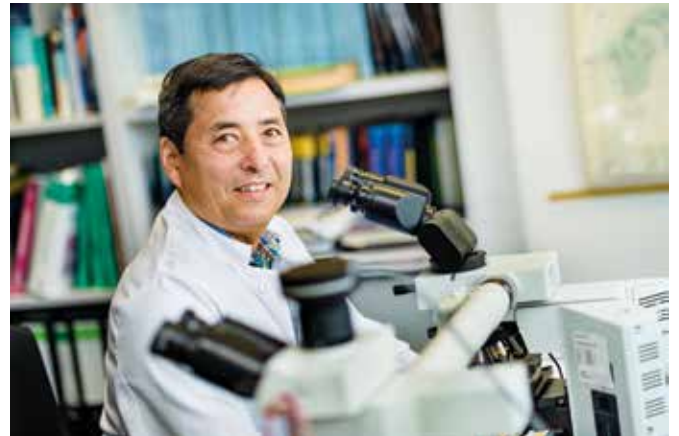
Wichtig für die diagnostische Unterscheidung zwischen den beiden Tumorarten ist, ob dieser Unterschied auch zwischen primären Lebertumoren und Metastasen von Bauchspeicheldrüsentumoren nachweisbar ist. „Die ersten Analysen haben wir jeweils an Primärtumoren beider Organe durchgeführt, weil die Metastasen nur als paraffiniertes Material vorlagen. Für die Proteomanalytik benötigen wir jedoch frisch gefrorenes Material“, erklärt Barbara Sitek. Bei einem Vergleich der drei Proteine von Lebertumoren und Metastasen von Bauchspeicheldrüsentumoren zeigte sich, dass nur bei ANXA 1 und ANXA 10 unterschiedliche Färbemuster nachweisbar waren. ANXA 13 war damit aus dem Rennen.

Die beiden verbleibenden Kandidaten wurden im nächsten Schritt daraufhin untersucht, wie sensitiv und wie spezifisch sie auf die eine oder andere Erkrankung hindeuten. Ihre Zuverlässigkeit lag jeweils um 80 Prozent. „Das ist ganz gut, aber es gibt immer noch rund 20 Prozent falsche Diagnosen“, erläutert Barbara Sitek. Daher kombinierte die Arbeitsgruppe die Proteine miteinander, was allerdings auch nicht zu einer höheren Treffsicherheit führte. Um dennoch zuverlässigere Aussagen treffen zu können, versuchten die Forscherinnen und Forscher dann, die gefundenen Biomarker mit weiteren elf Proteinen zu kombinieren, die in der Literatur von anderen Forschern aufgrund älterer Studien als mögliche Biomarker vorgeschlagen worden waren. So erreichten sie mit einer Kombination aus ANXA 10 und einem in der Literatur vorgeschlagenen Protein zusammen eine Treffsicherheit von 85 Prozent. „Das ist ein guter Wert, der die Differenzialdiagnostik bei Lebertumoren deutlich verbessert“, sagt der Pathologe Hideo Baba. „Von dieser Arbeit, die wir nur in Zusammenarbeit zwischen dem Bochumer Proteom-Center und der Essener Universitätsklinik durchführen konnten, profitieren die Patienten schon heute“, so der Forscher. Am Pathologischen Institut des Essener Universitätsklinikums werden diese Biomarker jetzt in der Routinediagnostik eingesetzt.

Die im Projekt erprobte Vorgehensweise zur Suche nach zuverlässigen Biomarkern nutzen die Bochumer und Essener Forscher auch für weitere Erkrankungen.



Barbara Sitek (links) und Kristin Rosowski diskutieren Ergebnisse im Labor.



Hideo Babas Team vom Institut für Pathologie der Universität Duisburg-Essen nutzt das neue Verfahren zur Unterscheidung verschiedener Tumorarten bereits.



Thilo Bracht (links) und Stephanie Tautges bereiten Proben für die Untersuchung vor.



WIR HABEN
BOCK AUF
BOCHUM

REDAKTIONSSCHLUSS

Die Rubin-Redaktion kümmert sich nicht nur um das Wissenschaftsmagazin, sondern hat in den vergangenen Monaten gemeinsam mit verschiedenen Forschern der RUB auch einen Kalender für das Jahr 2018 auf die Beine gestellt – mit Fotos von Exkursionen in entlegene Ecken der Welt. Metropolen stehen dabei zwar nicht im Vordergrund. Aber diese Nachtaufnahme von André Baumeister aus Kapstadt hat es in die Auswahl geschafft. Der Kalender ist erhältlich im Unishop der RUB, im Blue Square Store in der Bochumer Innenstadt sowie in verschiedenen Bochumer Buchhandlungen.

➔ www.news.rub.de/mitgereist



IMPRESSUM

HERAUSGEBER: Rektorat der Ruhr-Universität Bochum in Verbindung mit dem Dezernat Hochschulkommunikation (Abteilung Wissenschaftskommunikation) der Ruhr-Universität Bochum

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT: Prof. Dr. Gabriele Bellenberg (Philosophie und Erziehungswissenschaften), Prof. Dr. Astrid Deuber-Mankowsky (Philologie), Prof. Dr. Reinhold Gleis (Philologie), Prof. Dr. Achim von Keudell (Physik und Astronomie), Prof. Dr. Michael Hübner (Elektrotechnik/Informationstechnik), Prof. Dr. Wolfgang Linke (Medizin), Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan (Medizin), Prof. Dr. Martin Muhler (Chemie), Prof. Dr. Franz Narberhaus (Biologie), Prof. Dr. Andreas Ostendorf (Prorektor für Forschung, Transfer und wissenschaftlichen Nachwuchs), Prof. Dr. Michael Roos (Wirtschaftswissenschaft), Prof. Dr. Tom Schanz (Bau- und Umweltingenieurwissenschaften), Prof. Dr. Michael Wala (Geschichtswissenschaft)

REDAKTIONSANSCHRIFT: Dezernat Hochschulkommunikation, Abteilung Wissenschaftskommunikation, Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum, Tel.: 0234/32-25228, Fax: 0234/32-14136, rubin@rub.de, news.rub.de/rubin

REDAKTION: Dr. Julia Weiler (jwe, Redaktionsleitung); Meike Drießen (md); Raffaella Römer (rr)

FOTOGRAFIE: Damian Gorczany (dg), Hofsteder Str. 66, 44809 Bochum, Tel.: 0176/29706008, damiangorczany@yahoo.de, www.damiangorczany.de; Roberto Schirdewahn (rs), Offerkämpfe 5, 48163 Münster, Tel.: 0172/4206216, post@people-fotograf.de, www.wasaufdieaugen.de

COVERFOTO: Roberto Schirdewahn

BILDNACHWEISE INHALTSVERZEICHNIS: Teaserfotos für die Seiten 16, 54, 58: Damian Gorczany; Teaserfoto für die Seite 20: NASA JPL-Caltech; Teaserfotos für die Seiten 38 und 44: Roberto Schirdewahn

GRAFIK, ILLUSTRATION, LAYOUT UND SATZ: Agentur der RUB, www.rub.de/agentur

DRUCK: VMK Druckerei GmbH, Faberstraße 17, 67590 Monsheim, Tel.: 06243/909-110, www.vmk-druckerei.de

AUFLAGE: 7.000

ANZEIGENVERWALTUNG UND -HERSTELLUNG: VMK GmbH & Co. KG, Faberstraße 17, 67590 Monsheim, Tel.: 06243/909-0, www.vmk-verlag.de

BEZUG: RUBIN erscheint zweimal jährlich und ist erhältlich im Dezernat Hochschulkommunikation (Abteilung Wissenschaftskommunikation) der Ruhr-Universität Bochum. Das Heft kann kostenlos abonniert werden unter rubin.rub.de/abonnement.

ISSN: 0942-6639

Nachdruck bei Quellenangabe und Zusenden von Belegexemplaren