

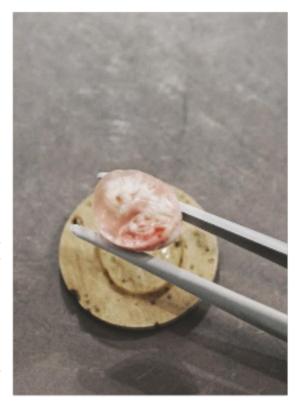


DIE BIOLOGIN PETRA FIESEL braucht beide Hände, als sie die Tumorsendungen aus der Poststelle holt. Zwei kleine Pappkartons, eine Metallkiste, eine Styroporbox. Darin: der Hirntumor eines Vierjährigen. Ein Geschwür der Wirbelsäule einer 18-Jährigen. Das Erbgut der Blutkrebszellen einer Zehnjährigen. Und die Tumor-Metastase eines 16-Jährigen: Till Ruben Theuerkauf. In Kochsalzlösung ist sie bis hierher gereist, an das Hopp-Kindertumorzentrum in Heidelberg. Verschickt in der Hoffnung auf ein kleines Wunder.

Mit den Paketen vor der Brust nimmt Fiesel einen Fahrstuhl in den sechsten Stock, dann trägt sie die Fracht ins Labor. Gemeinsam mit einer Kollegin öffnet sie nun eines nach dem anderen, schließlich hält sie ein Plastikröhrchen mit Till Theuerkaufs Metastase in die Luft. Sie sagt: "Eine schöne Tumorprobe!"

Viele Menschen, so erzählt es eine Kollegin später, hätten ein vollkommen falsches Bild vom Krebs. Sie würden ihn sich schwarz vorstellen, furchterregend. Dabei sei er manchmal schneeweiß und erstaunlich zart. Die Tumorprobe des Jungen Till misst im Durchmesser zwei Zentimeter und franst an ihren Rändern etwas aus. Sie schimmert rosafarben.

Einen Tag zuvor im Mai 2021, am Montag in der Früh, hat ein Chirurg der Ruhrlandklinik Essen den ersten Schnitt seitlich von Till Theuerkaufs Brustkorb geführt. Hat die Muskulatur aufgetrennt, einen Spreizer angesetzt und auf das Operationsfeld geblickt. Verdächtiger Herd, fünfte Rippe links mit Wucherung in das umliegende Gewebe. "Neuerlicher Rezidiv-Verdacht nach bekannter Osteosarkom-Anamnese", so steht es im Arztbrief. Der Knochenkrebs war zurück, in Form einer Metastase, 4,2 mal 1,5 mal 1,5 Zentimeter groß. Es war der dritte Eingriff am Patienten. Im Jahr davor am Knie, danach an der Lunge. Diesmal setzte der Chirurg die Rippenschere ein, entfernte 15 Zentimeter Knochen, zur Sicherheit. Noch am selben Tag gaben sie im Klinikum einen



Die gefrorene Krebsmetastase von Till wird auf ein Plättchen aus Kork geklebt. Im Keller des Tumorzentrums, wo die Biologin Petra Fiesel Stickstoff abfüllt, lagern im gleichen Raum Hunderte Tumorproben von Kindern in Tanks

Teil der Metastase in Kochsalzlösung. Einen zweiten Teil konservierten sie in flüssigem Stickstoff und legten ihn auf Trockeneis. Dann schickten sie die Tumorstücke auf die Reise.

INES SAGEN fast alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen in den Laboren des Hopp-Kindertumorzentrums in Heidelberg: Sie würden bei der Arbeit nicht die ganze Zeit an die kranken Kinder denken. Und begegnen möchten sie ihnen auch lieber nicht. Denn würden sie die Menschen hinter den Proben sehen, sie könnten sich nicht mehr auf den Angreifer konzentrieren. Es ist ein Angreifer, mit dem die Menschheit seit Jahrhunderten ringt. Der unerbittlich ist. Aber nicht unverwundbar.

Starben bis in die 1960er Jahre viele der an Krebs erkrankten Kinder, überleben heute etwa 80 Prozent von ihnen, viele vollständig geheilt. Dem Krebs der übrigen 20 Prozent aber steht die Medizin immer noch oft mit stumpfen Waffen gegenüber. Weil alle chirurgischen Schnitte und selbst die aggressivste Chemotherapie ihn nicht vernichten, er trotz Bestrahlung weiterwächst.

Es sind die Tumoren solcher Kinder, die zum INFORM-Projekt nach Heidelberg reisen – aus Deutschland und anderen Ländern Europas, etwa Polen, Schweden, Österreich. 2020 waren es mehr



als 500 Proben. INFORM ist eine Studie, geleitet vom Hopp-Kindertumorzentrum, das sich das Deutsche Krebsforschungszentrum, das Universitätsklinikum und die Universität Heidelberg teilen.

Bei INFORM stehen sich zwei starke Gegner gegenüber: Die Natur mit ihrem Einfallsreichtum, in Gestalt eines genialen, grausamen Wunderwerks der Evolution. Und der forschende Mensch mit seinem Wissen über Chemie, Physik, Informatik, Biologie und Medizin. Etwa vier Wochen, so das Versprechen in Heidelberg, brauchen sie, um Antworten auf die Fragen zu geben: Welches Geheimnis verbarg der Tumor bisher? Welches Medikament könnte ihn jetzt noch bezwingen? Die Biologin Petra Fiesel sagt: "Wir sind ein Last-Hope-Projekt."

Fiesel leitet das INFORM-Eingangslabor und kümmert sich tagaus, tagein darum, dass die Tumoren sicher ankommen.

Liebe Absender, bitte den Krebs nicht in Mullbinden wickeln.

Nein, nach der Operation die Probe nicht in Paraffin betten, sondern in Stickstoff werfen – yes n-i- t-r-o-g-e-n!

Sehr geehrter Herr Zollbeamter, in dem Paket aus der Schweiz reist ein Tumor, und wir haben keine Zeit!

Und manchmal müssen sie bei INFORM sagen: Leider kommt Ihr Patient für die Untersuchung nicht infrage. 13 Punkte umfasst die Liste der Kriterien. Die Kranken sollen bei der Erstdiagnose nicht älter als 21 Jahre alt gewesen sein, und die Operation soll nicht länger als acht Wochen zurückliegen. Alle Standardtherapien wurden ausprobiert. Und die Patienten sollten die Prognose haben, noch mindestens drei Monate zu leben – damit mögliche Medikamente wirken können. Trotzdem kommt es manchmal vor, dass ein Kind stirbt, während sein Tumor in Heidelberg die Untersuchungsstationen durchläuft.

ER TUMOR regte sich erstmals über dem linken Knie des Heranwachsenden Till Ruben Theuerkauf, Sohn einer Radiologin und eines Pathologen und großer Bruder. Juni 2021, ein Haus irgendwo auf dem Land in Nordrhein-Westfalen. Die Familie sitzt am Gartentisch.

+ * *

Till: Vor eineinhalb Jahren hat der Schmerz im Knie angefangen. Ich besuche seit Januar 2020 ein Internat. Abends haben wir oft Fußball gespielt oder Zombieball. Ich habe jeden Tag Sport gemacht, mehr als sonst. Vater: Wir dachten erst, es sei Muskelkater, vielleicht eine Schleimbeutelentzündung Mutter: Oder Wachstumsschmerz. Till hatte oft Schmerzen in den Knien, wenn ein Wachstumsschub kam. Till: Ich bin 1,80 Meter groß! Mutter: Bei sowas denkt doch niemand an Krebs.

* * *

TILLS TUMORSTÜCKE kommen bei INFORM in zwei Teilen an, da sie dort zwei Testzweige durchlaufen werden. Zuerst die frische Probe für



Als Till Theuerkauf (2. v. r.) über Schmerzen im Knie klagte, glaubten die Eltern erst, es seien Wachstumsschmerzen. »Bei sowas denkt doch niemand an Krebs«, sagt seine Mutter

die Medikamententestung, einen Tag später die gefrorene Probe zur Entschlüsselung des Genoms, um Schwachstellen im Bauplan des Tumors ausfindig zu machen.

"Der sieht etwas mitgenommen aus", sagt die Biologielaborantin Aileen Mangang, als sie den frischen Tumor aus der Abteilung von Petra Fiesel entgegennimmt. Behutsam bettet sie die Krebsmetastase in eine Kunststoffschale. Sie greift nach einem Skalpell. Mangang wird den Tumor nun so

»Wir sind ein Last-Hope-Projekt«

PETRA FIESEL

präparieren, dass sich seine Zellen in den nächsten Tagen vermehren. Anschließend will das "Team Medikamententestung" die Wirkung von 76 Arzneien an Tills Zellen ausprobieren. Gängige Chemotherapeutika oder erst seit Kurzem zugelassene Wirkstoffe; Präparate, die man nur über die Teilnahme an einer Studie und an "Einzel-

heilversuchen" bekommt und die Namen tragen wie aus einer fernen Galaxie. 76 Medikamente testhalber einnehmen: eine Prozedur, die Till, der Patient, niemals überleben würde.

Schaut man Aileen Mangang in den nächsten Stunden bei der Arbeit zu, ist es, als spiele sie mit dem Tumor ein Spiel, das nur sie selbst versteht. Mal duelliert sich die Klinge ihres Skalpells mit dem schwer zu schneidenden Gewebe, mal ertränkt sie Tills Angreifer in farbigen Flüssigkeiten, schleudert ihn durch eine Zentrifuge oder wärmt ihn im Wasserbad, als sei ihm kalt. Immer wieder verwandelt sich der Tumor dabei. Mal setzt er sich bröselig am Boden eines Reagenzglases ab, mal blitzt er in hellen Punkten unter dem "Zellzähler" auf oder schwebt milchig in einer Flüssigkeit wie ein Geist.

Etwa dreimal in der Woche bearbeitet Mangang die Krebstumoren, sie kennt all deren Eigenheiten. Sie weiß, dass Hirntumoren Mimosen sind, die schon beim bloßen Antippen auseinanderfallen, dass man Knochentumoren besonders lange durchschütteln muss und Luftblasen in der Nährlösung für manche Tumorzellen das Todesurteil bedeuten.

Das Ende von Aileen Mangangs Arbeit aber ist immer gleich. Dann hebt sie den Tumor vom grellen Labor hinein in den dunklen Brutschrank. Der Tumor von Till Theuerkauf ist jetzt nur noch eine rosafarbene Flüssigkeit, verteilt auf sechs Kammern einer Plastikbox. Mangang stellt die Box auf den Nervenzelltumor eines 13-jährigen Jungen aus Estland. Hier im Brutschrank, bei körperwarmen 37 Grad Celsius, findet der eigentliche Zauber von Aileen Mangangs Arbeit statt.

* * *

Vater: Es war ein dumpfer, pochender Schmerz, der schlimmer wurde, wenn Till stand.

Till: Und manchmal auch so nachklingend, wie wenn man sich den Musikantenknochen anschlägt.

Mutter: Nach ein paar Wochen sagte Till: "Jetzt sieht man was."

Vater: So eine leichte Schwellung.

Mutter: Da habe ich ihn mit ins Krankenhaus genommen, wo ich als Radiologin arbeite. Als er im MRT lag, waren nur eine Röntgenassistentin und ich anwesend. Das Gefühl, als die ersten Aufnahmen über den Bildschirm liefen, kann ich nicht beschreiben.

Till: Das hast du wirklich super ge*handle*t, Mama!

Mutter: Naja, ich konnte ja nicht einfach zusammenbrechen, als ich dich aus dem MRT geholt habe.

Till: Ich habe trotzdem gesehen, dass du geweint hast.

WENN GESUNDE KÖRPERZELLEN sich teilen, etwa damit Till Theuerkauf zu einem Mann heranwachsen kann, müssen die Zellen all ihre Bestandteile, inklusive DNA, verdoppeln. Dabei folgen sie einem genauen Ablauf, dem "Zellzyklus". Um zum Beispiel Knochen aufzubauen, müssen in der Zelle bestimmte Schalter an- und ausgestellt werden, Baumaterialien verteilt, Zwischenprodukte reguliert. Es ist ein wundersames, aber auch fehleranfälliges Spektakel. Deshalb patrouillieren spezielle Wächterproteine, die "Tumorsuppressoren", um über den Ablauf im Zellzyklus zu wachen.

Der Bauplan aller Protagonisten des Zellzyklus ist in unserer DNA gespeichert. Mutiert das Erbgut, kann das alles Mögliche zur Folge haben: Wächterproteine werden lahmgelegt, Schalter bleiben dauerhaft angestellt, defekte Zellen vermehren sich ungebremst: Krebs entsteht. Bildet Metastasten, schüttet Hormone aus, verdrängt lebenswichtige Organe. Zerstört den Oberschenkelknochen von Till Theuerkauf.

Tumoren sind unwägbare Gegner, wehrhaft, raffiniert – und immer einzigartig. "Tumorheterogenität" heißt das Wort, mit dem die Wissenschaft versucht, dieser Vielseitigkeit von Krebs gerecht zu werden. Nicht nur, dass sich Geschwüre einer Klasse, etwa die Knochenkrebse, voneinander unterscheiden. Auch ist ein Tumor in sich selbst nicht überall gleich aufgebaut. Manchmal

unterscheiden sich seine Zellen in Gestalt und Größe, sind mit unterschiedlichen genetischen Bauplänen ausgestattet, wachsen hier schwammig und dort fest. Dazu all die Transporter, Signalwege, Überlebensstrategien: Nirgendwo im Tumor sind sie wirklich gleich.

Es ist ein Wissen, dem Labore jahrzehntelang kaum Rechnung trugen. Die Forscher und Forscherinnen testeten die Medikamente an einzelnen Zellen statt am ganzen Tumor, sie pipettierten einen Wirkstoff darauf und prüften anschließend, ob die Zellen die Prozedur überlebten. Ein Vorgehen, bei dem die Ergebnisse im Labor allzu oft den Realitätstest in der Klinik nicht bestanden: Zu unterschiedlich reagierten die Zellen des Tumors. So starben zwar einzelne Zellen im Labor, der ganze Tumor im Patienten jedoch trotzte dem Medikament.

IE TUMORZELLEN von Till Theuerkauf werden sich im Brutschrank der Heidelberger Labore deshalb nicht einfach nur vermehren. Stattdessen, so der Plan, werden sich in der rosafarbenen Flüssigkeit "Sphäroide" bilden - Hunderte dreidimensionaler Minitumoren. Sie sollen die Beschaffenheit des Tumors nachbilden, wie er ähnlich auch in Tills Körper nachwachsen könnte. Denn wenn der Tumor im Brutschrank dreidimensional wächst, dann reagiert er bei den nachfolgenden Medikamententests ähnlich wie im Körper des Jungen. Die "3-D-Zellkultur", die Aileen Mangang angelegt hat, ist also der Schlüssel dafür, dass die Medikamententestung - die wenige Tage nach der Anzucht im Brutschrank startet - auch wirklich funktioniert.

Es gibt hier in Heidelberg eine Arbeitsgruppe, die sich nur mit der Rezeptur für die perfekte 3-D-Zellkultur beschäftigt, mit Fragen wie: Woraus setzt sich die beste Nährstofflösung zusammen oder wie muss die Plastikbox beschaffen sein, in der sich der Tumor vermehrt? Längst hat sich auch eine internationale 3-D-Zellkulturen-Forscher-Gemeinschaft gegründet. Männer und Frauen, die sich auf Kongressen über Minitumor-Züchtung austauschen. Einer trägt den Namen "Goodbye Flat Biology".

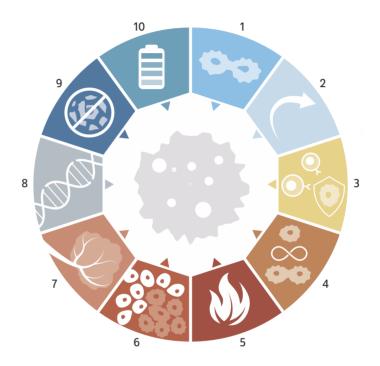
* * *

Vater: Das MRT, in dem meine Frau den Krebs im Knie entdeckte, war an einem Freitag. Ich hätte es nicht ausgehalten, das Wochenende abzuwarten, bis wir Gewissheit haben, ob der Tumor gestreut hat. Mutter: Also hat ein Kollege noch am Sonntag eine Computertomografie von Tills Lungen gemacht. Sieben Metastasen! Till: Acht.

Mutter: Die Behandlung war klar: Start der Chemotherapie, nach ein paar Wochen Operation am Knie und wenige Wochen

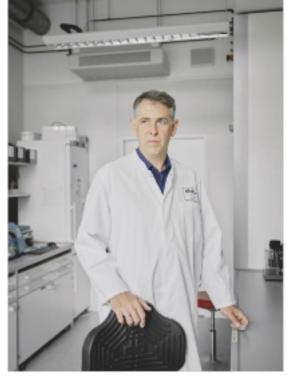
WAS EINEN BÖSARTIGEN TUMOR AUSMACHT

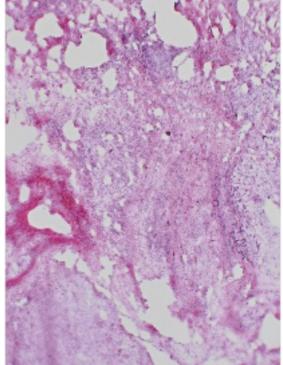
Die 10 Kennzeichen von Krebszellen



Krebs kann vielerlei Gestalt annehmen. Dennoch gibt es Gemeinsamkeiten in den Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen. Die amerikanischen Forscher Douglas Hanahan und Robert A. Weinberg fassten diese Eigenschaften in den "Kennzeichen von Krebs" ("Hallmarks of Cancer") zusammen, es ist eine der meistzitierten Publikationen in der Krebsforschung. Erstmals veröffentlichten sie sechs der Kennzeichen im Jahr 2000. Elf Jahre später kamen vier weitere Eigenschaften hinzu:

1. Eigene Wachstumssignale regen das Tumorwachstum an.
2. Die Krebszellen sind unempfänglich gegenüber Signalen, die das Wachstum hemmen könnten. 3. Das Immunsystem erkennt die Krebszellen nicht als schädlich und greift sie nicht an, sie entkommen ihm. 4. Die Zellen können sich uneingeschränkt teilen.
5. Entzündungen um den Tumor herum unterstützen sein Wachstum. 6. Der Krebs kann in die Blutbahn und somit in andere Gewebe vordringen, also Metastasen bilden. 7. Der Tumor ist in der Lage, neue Gefäße sprießen zu lassen. 8. Das Erbgut ist instabil, und es kommt leichter zu Mutationen. 9. Die Krebszellen leisten Widerstand gegen den programmierten Zelltod (Apoptose) und leben länger. 10. Die Tumorzelle gewinnt Energie über einen anderen Stoffwechselweg als gesunde Zellen.





Stefan Pfister
ist einer der
Direktoren des
Hopp-Kindertumorzentrums in
Heidelberg. Dort
wird ein Teil von
Tills Tumor in
fünf Mikrometer
dünne Scheiben
geschnitten

später die Lunge. Danach wieder Chemo. Die behandelnde Ärztin in Essen hat uns ermutigt, jetzt nur noch als Eltern für Till da zu sein, nicht als Ärzte. Vater: Ich habe trotzdem medizinische Studien über die Behandlung von Knochenkrebs gelesen.

Till: Was das alles bedeutet, habe ich damals gar nicht so richtig reflektiert.

Vater: Bevor die Therapie starten konnte, musste eine Probe oberhalb des Knies entnommen werden, damit die Diagnose sicher ist. Die Analyse hat zwei Wochen gedauert. Da wird man selbst als Pathologe verrückt. Till: Diese ständige Warterei war das Schlimmste. Das Zweitschlimmste war die Kinderkrebsstation. Bis heute mache ich mit meinen Freunden Witze darüber, wie nervig Kleinkinder sein können. Die Witze tun mir gut. Ich möchte kein Mitleid.

* * *

DAS INFORM-TEAM ringt seit 2013 mit dem ewigen Menschheitsfeind: dem Krebs, der wiederkehrt. Im Heidelberger Projekt verbünden sich die Disziplinen, triumphiert die Idee weltweiter Vernetzung. Hier kulminieren Jahrhunderte medizinischer Forschung, in denen der Mensch verschiedene Strategien entwickelte, um dem Auswuchs der Natur beizukommen. Einst verätzte er Tumoren mit schwefelsauren Pasten oder brannte sie mit heißen Eisen aus; gab Salben mit Schildkrötenleber oder operierte sie bis zur Verstümmelung.

Die Geschichte der modernen Krebstherapie beginnt mit einem lauten Knall und dem Geruch von angebranntem Knoblauch. Im Dezember 1943 griff ein Geschwader deutscher Bomber die Hafenanlage der süditalienischen Stadt Bari an. Eines der Schiffe dort hatte den Kampfstoff Senfgas geladen, explodierte und setzte die toxische Fracht frei. Binnen Sekunden drang das Gift in die Körper der Menschen ein, viele starben. Nach dieser und ähnlichen Katastrophen untersuchten Forscherinnen und Forscher die Überlebenden. Dabei erkannten sie, dass die Kranken erstaunlich wenig weiße Blutkörperchen hatten. Ihnen kam die Idee: Könnte man Blutkrebspatienten, bei denen sich eben diese Blutkörperchen unkontrolliert teilen, vielleicht mit niedrigen Dosen des hochtoxischen Kampfstoffs behandeln? Die erste Chemotherapie war geboren.

In den Jahren danach fand der Mensch – mal zufällig, mal gezielt – immer mehr Wirkstoffe, um den Krebs zu attackieren. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts reihte sich schließlich ein Erfolg an den nächsten. Zum Beispiel hatten Ärzte erstmals den Mut, verschiedene Chemotherapeutika miteinander zu kombinieren. Eine Idee, die bis heute der Standard fast aller Chemotherapien ist. Solche Kombinationen, der zusätzliche Einsatz von Bestrahlungstherapien, immer bessere Medikamente zur Behandlung von Nebenwirkungen und der Aufbau gezielter klinischer Studien führten dazu, dass Anfang der 2000er Jahre rund 80 Prozent der krebskranken Kinder dauerhaft geheilt wurden.

GEO 01 2022 83



Der Krebs ist zurück. Für die Chemotherapie muss Till in das Universitätsklinikum Essen. »Meine Krankheit trifft nur drei von einer Million Menschen. Das muss man sich mal geben«

Zu jener Zeit schloss Stefan Pfister sein Medizinstudium ab, um Kinderarzt und Forscher zu werden. Heute ist Pfister Professor und einer von drei Direktoren des Hopp-Kindertumorzentrums in Heidelberg. Er sagt: "Mir war früh klar, dass ich Lösungen für die letzten 20 Prozent der kranken Kinder finden will."

Es ist Zufall, dass Pfisters erste Zeit als Kinderarzt mit einem Ereignis zusammenfiel, das den Startpunkt für die nächste große Revolution im Kampf gegen den Krebs markierte: Im Jahr 2003 gelang es, große Teile des menschlichen Genoms zu entschlüsseln, den Bauplan des Menschen. Die Ergebnisse des "Human Genome Project" erlaubten einen Blick auf unser Dasein, so detailliert wie noch nie zuvor.

Onkologen erkannten sofort, was das für den Kampf gegen den Krebs bedeutete. Jetzt, da man den genetischen Bauplan normaler Körperzellen kannte, könnte man ihn mit dem Bauplan von Krebszellen vergleichen - und in einem zweiten Schritt bessere Diagnoseverfahren und Therapien gegen die genetischen Abweichungen im Krebs entwickeln.

Bald begannen Krebsforscher auf der ganzen Welt, das Genom unterschiedlicher Tumoren zu entschlüsseln, um sie mit den Bauplänen Gesunder zu vergleichen. Eines der größten Projekte:

> das "Internationale Krebsgenomkonsortium" ICGC, ein Zusammenschluss führender Krebs- und Genomforscher. Sie teilten den Krebs unter sich auf. Australien kümmerte sich um die Entschlüsselung von Pankreaskrebs, Japan um den der Leber, Deutschland um kindliche Hirntumoren, Spanien um eine bestimmte Form des Blut-

TILL THEUERKAUF

Schlimmste«

»Diese ständige

Warterei

war das

krebses, die USA um die Nieren.

Inspiriert von den neuen Möglichkeiten, gründete Stefan Pfister schließlich mit drei Kollegen INFORM. Bis heute ist es das einzige Projekt in Deutschland und eines von wenigen in Europa, bei dem Krebs-Genome innerhalb weniger Wochen entschlüsselt werden - und Kranke unmittelbar von den Ergebnissen profitieren können. Um noch präzisere Antworten zu finden, testen die Heidelberger seit zwei Jahren zusätzlich Medikamente direkt an Krebszellen. In jenem Team, in dem die Biologielaborantin Aileen Mangang arbeitet. Im besten Fall "matchen" die genetischen Ergebnisse mit denen der Medikamententestung: Die Wirkweise des getesteten Medikaments passt dann also auch mit der genetischen Ursache des Krebses zusammen.

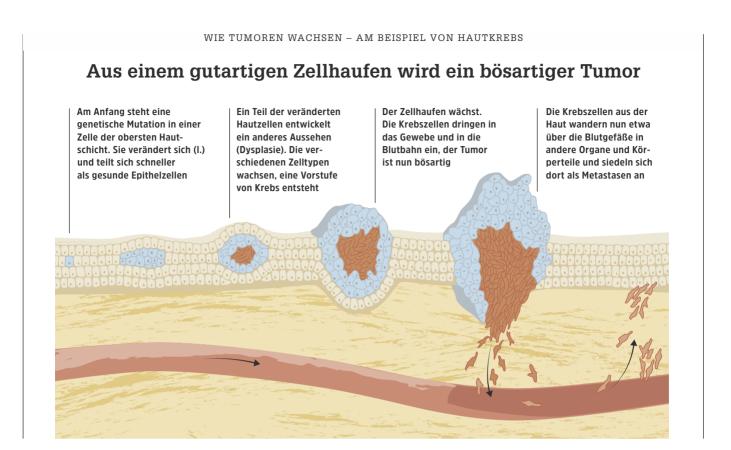
Finden sie bei INFORM eine Auffälligkeit im Tumor, geben sie den einsendenden Kliniken Hinweise, welche schon existierenden Medikamente noch helfen könnten. Manche Familie reist dann mit ihrem Kind quer durch Deutschland oder auch mal nach Spanien und in die USA, um in eine Studie eingebunden zu werden. Außerdem kommen die INFORM-Ergebnisse der Forschung zugute: Universitäten und Unternehmen erlangen Erkenntnisse, die helfen, auch zukünftig passende Medikamente und Medikamentenkombinationen zu entwickeln.

Vater: Das Tückische am Knochenkrebs ist, dass er invasiv wächst. Alles, was vom Tumor durchsetzt ist, muss man rausschneiden. Die erste Hälfte der Chemotherapie diente also dazu, den Tumor zu schrumpfen. Danach standen die Operationen an. Zuerst am Knie. Mutter: Der Chirurg sagte zu Till: "Jetzt zeige ich dir mal unseren Legobaukasten." Till: Die Prothese kann mit mir mit-

Mutter: Vor der Operation war alles sehr emotional, weil Till da erst wirklich klar wurde: Das Knie ist unrettbar verloren. Vater: Das Kniegelenk und sein halber Oberschenkelknochen sind weg. Till: Ich wollte ein kleines Knochenstück nach der Operation mitnehmen, aber irgendwie wurde das im Krankenhaus vergessen. Ich hätte es gern in so einen Schaukasten gesetzt, in dem man auch Insekten konservieren kann. Als Erinnerung.

DAS "TEAM MEDIKAMENTENTESTUNG", in dem Aileen Mangang Minitumoren wachsen lässt, kann bereits nach wenigen Tagen erste Ergebnisse präsentieren – die Entschlüsselung des Genoms hingegen braucht rund vier Wochen. Einen Tag nach Ankunft der frischen Tumorprobe von Till trägt Petra Fiesel den zweiten Teil aus dem Körper des Jungen von der Poststelle ins Labor. Vor der gefrorenen Probe liegt ein Prozess, bei dem das Tumorstück auf 30 bis 40 Menschen trifft. Sein Weg beginnt hier: in den Händen von Maria Proksch. Eine stille Frau, die manche ihrer Kolleginnen "unsere Schneideexpertin" nennen.

Der gefrorene Tumor misst im Durchmesser einen Zentimeter, ist steinhart und sieht aus wie eine etwas platte hellrote Kirsche. Proksch klebt ihn mit einem speziellen Einbettungsharz auf ein



daumennagelgroßes Korkplättchen. Das Plättchen, das weißlich-schaumige Harz, die Tumor-Kirsche: Ein bisschen erinnert der Krebs jetzt an die Auslage einer Patisserie.

IESES GEBILDE spannt Prokschin ein Kryotom, eine Art Hobel, mit dem sich Scheiben so dünn schneiden lassen, dass sie durchsichtig sind.

Die Scheibchen färbt Proksch später ein, damit ein Pathologe unter dem Mikroskop beurteilen kann, ob die Probe ausreichend Tumorgewebe enthält. Falls ja, extrahiert sie aus dem Tumor dessen Erbgut, das dann ein anderes Team entschlüsseln wird.

Neben dem Kryotom liegt ein Set aus Pinseln, wie an dem Arbeitsplatz einer Künstlerin. Bevor Proksch mit Schneiden beginnt, greift sie einen besonders zarten Pinsel und streicht über den Teil des Geräts, wohin gleich die Tumorscheibchen fallen – jeder noch so kleine Krümel kann das Ergebnis der Entschlüsselung verfälschen.

Auf die Frage, ob das nicht auch manchmal etwas langweilig sei: täglich stundenlang am Kryotom zu stehen, mit immer den gleichen Handgriffen, schaut Proksch erstaunt. "Jede Tumorprobe ist doch anders!" Es gebe hier Proben, sagt Proksch, die kaum größer als ein Kugelschreiberpunkt sind oder an denen noch gesundes Gewebe hängt; butterweiche und sehr derbe; solche, bei denen sie ganz leicht den richtigen Schnittwinkel finde, und andere, bei denen sie mehrere Anläufe brauche. Die Krebsmetastase von Till Theuerkauf? Schön, zwar etwas uneben, aber nicht so hart wie manch andere Metastase von Knochentumoren. Bei denen könne es schon mal vorkommen, dass das Schneidemesser bricht.

* * *

Till: Vielen meiner Freunde habe ich nicht gesagt: "Ich habe Krebs". Stattdessen habe ich gesagt: "Ich muss mal wieder ins Krankenhaus". Die wussten sowieso alle, was los ist. Und was hätten sie auch antworten sollen? Ich weiß, dass es dazu keine passenden Worte gibt.

Mutter: Nach der Knieoperation kam wenige Wochen später die Lunge dran, alle Metastasen mussten raus.

Till: Ich konnte danach nicht sitzen, weil die Drainagen im Brustkorb von beiden Seiten an mir gerieben haben. Zum Glück hatte ich nach der Operation ein Einzel-

zimmer. Ich habe am liebsten meine Ruhe, wenn ich ins Krankenhaus muss.

Mutter: Zwischen den beiden Operationen und danach hat Till mit der Chemo weitergemacht. Das war brutal.

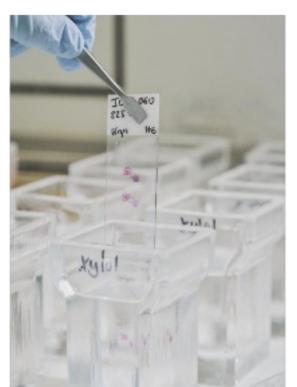
Till: Aber ich habe das gut geschafft. Nur am Ende war mein Mund komplett kaputt. Mutter: Till konnte überhaupt nicht mehr essen und musste über eine Sonde ernährt werden.

Till: Das war eigentlich ganz praktisch. Da musste ich weniger auf die Toilette.

+ * *

WÜRDE MAN IN TILLS METASTASE hineinzoomen, man landete irgendwann bei seiner allerkleinsten Einheit, einer Tumorzelle. Und würde man dort in den Zellkern schauen, sähe man eine Struktur, die einer schraubenförmig gewundenen Strickleiter ähnelt: die Desoxyribonukleinsäure, die DNA des Tumors. Jede Sprosse dieser Strickleiter ist aus zwei chemischen Basen geformt, die über Wasserstoffbrücken verbunden sind. Die Tumor-DNA besteht aus Milliarden solcher Basen, von denen es vier Typen gibt: Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin, abgekürzt mit A, T, G und C. Die Zerstörungswucht des Tumors ist in der Abfolge dieser Basen versteckt. ATTGGC ist nicht gleich CGTCCC ist nicht gleich CTGCCC ist nicht gleich TTTTT.

Spricht man von einem "Gen", meint man damit einen Abschnitt aus Basen, die gemeinsam den Code für ein bestimmtes Merkmal, etwa die Form einer Krebszelle, bilden.



Die wenige Mikrometer dünnen Scheiben des Tumors werden in mehrere Lösungen getaucht, um sie einzufärben. Später wird das Genom des Tumors entschlüsselt

Es ist eine fragile Bauanleitung, so kostbar, dass die Tumor-DNA niemals den schützenden Zellkern verlässt. Trotzdem muss der Basencode eines Gens irgendwie zu den Teilen der Zelle außerhalb des Kerns gelangen, wo er übersetzt wird – und zum Bau von Tumorbestandteilen führt. Die Aufgabe der Briefträger übernehmen die "Boten-Ribonukleinsäuren" (messenger ribonucleic acids, kurz mRNAs). Sie bestehen aus Abschriften der jeweils benötigten Teile des Bauplans. Zu jedem Zeitpunkt seines Daseins zirkulieren so in den Zellen des Tumors Millionen mRNA-Moleküle: abgeschriebene Basenschnipsel.

Sprechen sie in Heidelberg davon, das Genom eines Tumors zu entschlüsseln, beantworten sie im Kern zwei Fragen. Wie lautet die Bauanleitung des Tumors? Und welche Teile dieser Bauanleitung werden tatsächlich vom Tumor verwendet – wie also lauten die Sequenzen der herumschwirrenden mRNA-Moleküle?

* * *

Till: Meine Krankheit trifft nur drei von einer Million Menschen. Das muss man sich mal geben.

Mutter: Neulich hat sich die Kellnerin unseres griechischen Lieblingsrestaurants unsere Namen aufgeschrieben. Sie fährt an einen Wallfahrtsort und will für uns beten. Das finde ich lieb.

* * *

MEHRMALS IN DER WOCHE gehen bei dem Arzt Stefan Pfister E-Mails ein. Er beantwortet jede. Die Absender: Eltern, die hoffen, dass er ihre Kinder retten möge. Stefan Pfister findet, eine der wichtigsten Tugenden eines Onkologen ist Ehrlichkeit. Zwar bestellt er manche Eltern nach Heidelberg oder verweist zu anderen Kliniken. Doch oft antwortet er auch: "Es sieht nicht so aus, als ob hier eine Rettung noch möglich ist."

Vor sieben Jahren erreichte ihn eine E-Mail, die sein Interesse weckte. Eine Mutter schrieb vom Krebsgeschwür im Kopf ihrer damals fünfjährigen Tochter Antonia. Pfister studierte den Pathologiebericht, der Tumor schien in kein Schema gängiger Hirntumoren zu passen. Katja Hebel*, die Mutter, sagt heute: "Ich hatte gleich das Gefühl, dass Stefan Pfisters Forschungsgeist geweckt war." Sie sagt auch: "Heidelberg hat uns gerettet."

An einem Sonntag im Mai, Till Theuerkaufs Tumor ist in seiner zweiten Untersuchungswoche, geht Katja Hebel über das Gelände des Hopp-Kindertumorzentrums. Vor ihr Antonia, eine ihrer Schwestern und Katja Hebels Ehemann.



Jeden Monat macht sich die Familie aus Thüringen auf den Weg zu Kontrolluntersuchungen nach Heidelberg.

Antonia war zwei Jahre jung, als der Mutter auffiel, dass sich ihre Tochter manchmal minutenlang nicht bewegen konnte. Das Mädchen saß einfach nur da, schaute hilflos seine Eltern an. Der Tumor wuchs an drei Stellen im Kopf. Die Ärzte operierten acht Stunden lang, und als das Kind beim Erwachen "Mama" rief, weinte Katja Hebel

vor Erleichterung. Bald fuhr Antonia mit dem Bobbycar durch die Station, und die Neurochirurgin sagte, es sei ein gutartiger Tumor gewesen.

Der erste Rückfall kam mit viereinhalb Jahren. Ein Chirurg operierte ein zweites Mal, und nun lautete die Nachricht: bösartig. Wenn Katja Hebel heute von den folgenden Jahren erzählt, spricht sie von Strahlen- und Chemotherapie; von einer Platte, die man

ihrer Tochter in den Kopf einsetzen musste, und davon, dass kaum noch Haut zum Verschließen der Wunde übrig war. Sie spricht von Rückfällen und durchwachten Nächten.

Dann erzählt sie, wie sie im Internet auf Stefan Pfister stieß und Kontakt aufnahm. Der Arzt forderte eine Probe des Tumors an, übergab sie an die Heidelberger Labore. Die Forscher und Forscherinnen dort fanden eine Mutation, die für das Tumorwachstum verantwortlich schien. Eine Firma testete gerade ein passendes Medikament, nahm Antonia in die Studie auf. Nach wenigen Monaten war der Tumor verschwunden.

EITDEM BEFINDET SICH die Familie in einer paradoxen Situation: Antonia hat keinen Krebs mehr – und hat ihn irgendwie doch. Denn kaum setzte sie das Medikament probehalber ab, kehrte der Tumor zurück. Das Mädchen nahm die Pillen erneut, der Tumor verschwand. Die Familie weiß, wie zerbrechlich ihr Glück ist. Zu neu ist der Wirkstoff, zu unerforscht sind Langzeiterfolg und Nebenwirkungen. Katja Hebel sagt: "Wir sind der Beipackzettel." Doch Antonia lebt. Eine Zwölfjährige, die im Schwimmverein ist, sich zu Hause um vier Hühner kümmert, Freunde trifft und ein bisschen zu viel am Handy hängt.

An jenem Mai-Tag in Heidelberg wartet die Mutter vor dem Krankenhaus, weil sie die Aufregung kaum erträgt. Fast zwei Stunden geht sie mit Antonias kleiner Schwester Kreise um die Klinik. Bis endlich die Nachricht vom Vater kommt: "Alles okay, kein Tumorwachstum zu erkennen."

Mit Blick auf die Zukunft sagt Katja Hebel: "Wir hatten so oft Angst um Antonia. Doch immer wieder hat sich eine Tür für uns geöffnet." Sollte der Tumor irgendwann resistent werden gegen das Medikament, würde es hoffentlich auch wieder eine Lösung geben. Ein Nachfolgepräparat sei schon verfügbar.

* * *

Till: Drei Monate nach Abschluss der Chemo konnte ich wieder zurück ins Internat, das war im Januar 2021. Meine Haare waren schon wieder so lang, das konnte man fast eine Frisur nennen.

Mutter: Anfangs hat sich Till dort trotzdem schwergetan.

Till: Im Unterricht habe ich nicht richtig zugehört, weil ich so viel darüber nachgedacht habe, wie es jetzt weitergeht. Vater: Und Kontaktsport war auch verboten. Till: Viele Patienten mit einem künstlichen Kniegelenk können ihr Bein nur noch 90 Grad beugen. Ich schaffe 130! Trotzdem saß ich abends allein auf dem Hometrainer in meinem Zimmer, während meine Freunde Fußball spielten. Aber besser, als wenn man mir das ganze Bein abgeschnitten hätte und ich jetzt so ein Metallbein hätte.

* * *

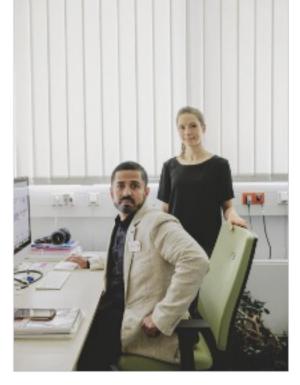
RUND SIEBEN TAGE nachdem die gefrorene Metastase nach Heidelberg kam, fährt Petra Fiesel, die Leiterin des Eingangslabors, mit dem Tumor Auto. Der Krebs besteht jetzt nur noch in Form seiner Bauanleitung: der reinen Essenz seiner Natur. Die vergangenen Tage hat Fiesels Team aus den hauchdünnen Tumorscheiben DNA und RNA freigelegt. Die Erbinformationen schwimmen in flüssigkeitsgefüllten Plastikröhrchen, verpackt in einer Styroporbox. Zehn Minuten Fahrt nur, dann übergibt Fiesel an die "Genomics and Proteomics Core Facility", einen Laborkomplex, in dem die eigentliche Entschlüsselung stattfindet. Dafür liest eine Sequenzierungsmaschine die Bauanleitung von Tills Tumor ab. Hier gibt es vier solcher Maschinen, jede eine Million Euro teuer und so empfindlich, dass zwei Techniker sie regelmäßig warten müssen. In der "Genomics and Proteomics Core Facility" verweilt der Tumor die längste Zeit seiner Reise, rund elf Tage.

500 Arbeitsschritte braucht es allein, um die DNA so vorzubereiten, dass die Entschlüsselungsmaschinen sie lesen können. Es ist ein komplexes

»Immer wieder hat sich eine Tür für uns geöffnet«

KATJA HEBEL

Die zwölfjährige Antonia bastelt mit ihrer Mutter eine Piñata. Mit Hilfe der Heidelberger Experten fand sich ein Medikament, das den Tumor in Antonias Kopf ausbremst



aid (Sterill	p.7486X	BM57000	Pesonic	stoocair 9This p.	CONTRACT MEDIC LINES.	- 8
60 crreps	9.8475	5M57000		menocine The or	CONFESSION AND CONF	. 6
DEDCEM AND	a.Willia	(Marton)	Presente	money copy \$4		
ISO ENVIL		1961003		nonscore This p	mAREP-1507/W. exten.	1.0
GO DECAUS		MATERIA		memorane Citario	my FREE GE, Made not A.	12
ONO SEMANG				money core \$4	REPUBLISHED ROOM.	33
DED CONTRACT		544.	soliding	54	REPOLATION metals	2
NO REPORTED TOUT DISTRICT			PRINCIPAL STATE OF THE PARTY.	9		
	p.8900	Buston			CHERODONIC REP.	8
DOS SHIPCE	p.A3073	BWS7000	Name of	none-cond This pa	martistrati, Aver Jupit.	1.0
DOG GREEKE	SHIP!	ENSTROE	Transport	nontrought stops	ac Hill NISt over experi-	6
100 000	p.82355			noney one SA	NOT-67 Awar organ.	6.
	a.P760.				en Allia - SAS, Appell Just 1.	10.
CSC BAINS				nonsycosph\$4	BIF-STEPAN GOVE.	10
OSC CHARGES		75.5	Aphing		89-21 Apos, unde.	10.
060 PLNC	a81136	PHARTON			in a Mill of This was prouve.	10.
060 MINTE		FM57000		nontrope 44	W74047 June come.	33.
CART CAR		ENSTOOK		nontyroughly	WileST Alpen, net 1	30.
THE PROPERTY.					cap 107+17.Arpon, unde.	8.
MERCAN CAN		F EMSTOOK		nonvoient A	107+90/Aver_10987-	30
JANUAR COO	p.83070	EN57000	Paners.		week to work where where	30.
DOMAN COC	p.X3650	[MS1000	* puncts	poppycografia	O' OOH.	50.
осо симена	phill:	1861000	*posts	now, or M	0.00	50.
OCO CHEMIS	p.xi4i	LNSTOOK	· muris	mercing Triage	mg+02-1	20.
WHEELD COL	p.bier	1507000	Francis.	NPROCESSOR	(0.0-a.)	50.
ON DESCRIPTION	paging	INSTITUTE	*precia	normani Things	W-100-10-AV	50.
ONO THIRDS:	7004	0.0	kylining	. Things	mr. 1 (0.0 - 10) Prod.	
30HIT OW	p.173.77	HARRON	of property.	nonecos Things	my 1807-71 Wash Johnson	-
2009 000	p-05 741	LEASTER OF	*passic	possynosin's A	Mile W. Black, Co. W.	1000
GEO TRAVALO				nonsynosyrish		
AMERICANO	2,463	64570W	* page ic.		ace 90%-45, Alpon, Lande.	
CENTRAL GO	3,84531	CNSTOO	*MINOS		and 107+20, What pages.	
PROBLEM OF STREET	2/21827	NEWSTOOM	*Herris		and NOTASS, Alvan, expert.	
DISC NOOPS		HERSTEON			nar NOS-016/wat_expre-	
DOM FORME		BASI DO			MS-22, Prosper	
DOMAND BOX	PESSON	BARRI DOS	Comb.	mesoccaph NA		
DISTRICT	p.5681#	BARLING	Posterio		are (MET-62, Arpen_umch).	
DED CORS		DISTRO	PARAMIC		ener RETHARD HAVE John ATTERED	
DED CENTLIFE	Fp.2019.	DISTREE	Persons	BOOKLOOF March	and HET-GEN/House, made and	
960 PLOTZ		BH1000		messcop744	Rifolia, Arpen, and	
90 CS02		(16700)		merancontrib.	REPOSA Arvar A	
SC £176473	p.02177	EMST000	*excess:		as a PATALLI Aver_sia	
NEARLY SHOW	2.V341F	(MST00)	Fescole	pensycong/\$A	Rifeid, Pyor, recom-	
NO APSEL	pilitit.			tensorone The pr	cut RETWOR At pos_unde.	
60 KWWO	p.A2291	6457000	Femores	naneurore*NA	RITHIR Mapon practs.	10

Der Tumor ist ein Datenmonster geworden. Gnana Prakash Balasubramanian und Kathrin Schramm suchen in den Erbinformationen nach Mutationen, die den Krebs angreifbar machen

Verfahren, bei dem Laboranten und Laborantinnen die DNA zum Beispiel in Bruchstücke zerlegen. Oder ihr "chemische Griffe" anbauen, damit sich die Entschlüsselungsmaschine daran festhalten kann. Jeden Schritt haken sie in Protokollen ab, als würden sie gleich ein Flugzeug starten. Schließlich läuft die Entschlüsselungsmaschine, grüne Lichtblitze zucken über ihren Bildschirm. Nach und nach fügt sich der Basencode zusammen, und der Tumor verwandelt sich ein letztes Mal: 28 Tage, nachdem ein Arzt die Krebsmetastase aus dem Körper des Till Theuerkauf hob, nachdem sie zerschnitten, geschleudert, gefroren, gewärmt, ertränkt, beschossen und tausendfach beäugt wurde, schwillt sie bei der Entschlüsselung zu einem Datenmonster von 205 Gigabyte heran.

Mutter: Wir haben noch einen zweiten Sohn. Nils ist ein Jahr jünger als Till und ebenfalls krank. Vater: Muskelschwund. Das wissen wir

schon, seit er ein Kleinkind war.

Mutter: Die Krankheit schreitet langsam voran. Er sitzt im Rollstuhl und ist rund um die Uhr auf Hilfe angewiesen. Till: Das obere Stockwerk im Haus ist mein

Reich, das untere gehört Nils.

Mutter: Durch Nils habe ich früh gelernt, gut zu funktionieren, das hilft mir jetzt. Bei ihm ist seit Langem klar, wohin die Reise geht. Wir hatten immer einen Fahrplan. Bei Till fehlt dieser Plan.

Vater: Als der Tumor und die Metastasen rausoperiert waren, wurden sie untersucht. Die wichtigste Frage: Hat die Chemotherapie sie ganz abgetötet? Mutter: Es hieß: Wenn nur noch zehn Prozent Tumorzellen leben, ist das ein gutes Zeichen. Dann stehen die Chancen gut, dass der Krebs nicht schon wieder unbemerkt woanders hingestreut hat. Till: Wir hatten 30 Prozent.

DAS TUMOR-DATENMONSTER kommt bei einem Mann namens Gnana Prakash Balasubramanian an. Der Inder ist Bioinformatiker bei INFORM. Doch sein Arbeitsplatz sieht aus wie der eines Arztes. Neben dem Computer liegt ein Stethoskop. Im Regal stehen medizinische Fachbücher über Operationsmethoden und Krebs. Balasubramanian sagt, er verstehe die Bücher nicht vollständig und habe noch nie ein Kind mit dem Stethoskop abgehört. Er möge es, all die Dinge um sich zu haben, weil sie seiner Arbeit Bedeutung verleihen. Das Tumormonster nennt er "mein Patient". Als er ansetzt zu erklären, was er mit ihm anstellt, sagt er voller Ernst: "Ich mache hier Unfallchirurgie."

Hat er sich erst mal versichert, dass das Genom vollständig und sauber vorliegt, verschafft sich Balasubramanian eine Übersicht über alle Mutationen. Rund 20 Computerprogramme lässt er über die Daten laufen. Viele dieser Programme hat er mit einem Team aus fünf Menschen selbst geschrieben oder verfeinert.

E GENAUER Balasubramanian die Mutationen lokalisiert, desto präziser lässt sich später sagen, wo ein Gegenmittel ansetzen müsste. Im Zellkern liegt die DNA nicht am Stück vor. sondern ist auf mehrere Päckchen aufgeteilt: die Chromosomen. Normalerweise existieren in jeder Zelle 46 solcher Päckchen, mit jeweils etlichen Millionen Basen darin. Grob gesagt interessiert sich der Bioinformatiker für zwei Arten von Mutationen: die kleinen und die großen. Bei den kleinen ist zum Beispiel nur eine einzelne Base am falschen Platz. Bei den großen ist ein ganzer Teil des Chromosoms betroffen. Es könnte zum Beispiel sein, dass in Tills Tumor ein Chromosom viel zu oft vorliegt. Oder ein Stück davon abgebrochen ist. Oder dass es mit einem anderen Chromosom zusammengeschmolzen ist, als habe ein wahnsinniger Schöpfer gewütet. Während die Computerprogramme laufen, treffen sie eine grobe Vorauswahl, welche Veränderungen ausschlaggebend für das Überleben dieses Krebses sein könnten. Und damit für seine zerstörerische Kraft.

Als Balasubramanian das Tumor-Monster untersucht, ist der Kopf des Forschers kahlgeschoren. Ein Zeichen der Trauer: Kurz zuvor ist sein Vater in Indien an Covid-19 gestorben. Trotzdem hat sich der Sohn nur ein paar Tage frei genommen.

Er sagt, so sei das eben in der Unfallchirurgie: Die Patienten hätten keine Zeit zu verlieren.

* * *

Till: Nach Ende der Therapie musste ich alle zwei Monate zur CT-Kontrolle in die Klinik. Mutter: Beim dritten Mal hat die Ärztin gesagt: "Ich glaube, da ist wieder was." Vater: Erst wollten wir es nicht wahrhaben. Till: An die nachfolgenden Untersuchungen erinnere ich mich nicht. Ich habe versucht, das zu ignorieren. Bis heute lese ich nichts über meine Krankheit. Mutter: Till macht viel mit sich selbst aus.

Anfangs fiel es mir schwer, das zu akzeptieren. Aber ich habe verstanden, dass das seine Art ist, damit umzugehen.

Vater: Die neue Metastase saß in der fünften Rippe und im umliegenden Gewebe.

Mutter: Als der Anruf kam, sind wir nach oben in Tills Zimmer gegangen und haben

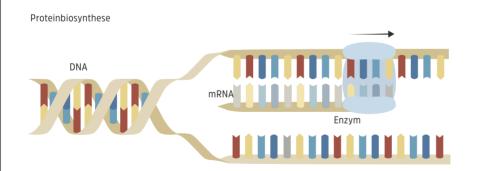
es ihm gesagt. Danach hat er gezittert.

+ *

EIN HOMEOFFICE NAHE HEIDELBERG. Am Fußboden döst ein Hund, vor der Balkontür wachsen Blumen, es riecht nach Sommer. Es ist ein ruhiger Ort, an dem Tills Tumor den letzten Teil

WIE AUS MUTATIONEN KREBSTUMOREN ENTSTEHEN KÖNNEN

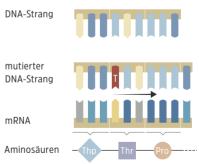
Der Beginn von Krebs liegt in veränderter DNA



Unsere ERBINFORMATIONEN sind in der DNA gespeichert. Sie hat die Form einer in sich gedrehten Strickleiter, jede Sprosse besteht aus einem Paar verschiedener Basen. Ein Gen ist ein DNA-Abschnitt, aus dem ein Protein gebaut werden kann. Für diese Proteinbiosynthese entwindet sich zunächst der DNA-Doppelstrang. Ein Enzym

startet einen Prozess, bei dem sich entsprechende Basen an den DNA-Strang anheften. So entsteht die mRNA. Jeweils drei Basen der mRNA bilden den Code für eine Aminosäure, viele von ihnen aneinandergereiht ergeben ein Protein. Durch schädliche Faktoren wie UV-Strahlung, aber auch spontan, kann es zu MUTATIONEN in den Genen

Mutation (exemplarisch)



kommen, die Basenabfolge variiert dann. Folglich ändert sich die Basenabfolge der mRNA – eine andere Aminosäure und somit ein anderes Protein wird produziert. Womöglich verändern sich Eigenschaften von Zellen so, dass Krebs entsteht.

GEO 01 2022 91





seiner Reise antritt. Bislang waren es Algorithmen, die Mutationen aufgespürt und vorsortiert haben. Jetzt aber braucht es so viele Ideen und Entscheidungen, dass nur ein ganz besonderer Supercomputer die finale Auswertung vornehmen kann: der Mensch.

"Ich bin sehr penibel, deshalb ist das hier der perfekte Job für mich", sagt die Biologin Kathrin Schramm. Gnana Prakash Balasubramanian hat ihr am Vortag eine Übersicht aller Mutationen geschickt, die für Till Theuerkauf relevant sein könnten. Schramm prüft nun, welche Folgen diese Mutationen für das Wachstum des Tumors tatsächlich haben könnten – und wird eine Liste mit eventuell passenden Medikamenten erstellen.

UF SCHRAMMS BILDSCHIRM entfalten sich Statistiken und Diagramme, Punkte, Balken, Mittelwerte. In einer von etlichen Tabellen kann sie bereits einige der kleinen Mutationen sehen.

Gen CITED4, Chromosom 1, Position 41327660, Austausch von C gegen A.

Gen DLGAP2, Chromosom 8, Position 1626679, Austausch von C gegen T.

Gen SIX2, Chromosom 2, Position 45233332, Austausch T gegen G.

In diesem ersten Teil schon hat Tills Tumor an 55 relevanten Stellen seiner Bauanleitung eine Base gegen eine andere ausgetauscht. Schramm stellt einen Filter ein. Nur eine einzige Mutation wird jetzt noch angezeigt. Die Biologin erklärt: "Alle anderen sind *non druggable*".

Bedeutet: Zwar sieht Schramm in ihrem Dokument 55 Mutationen – aber bei 54 existiert auf der ganzen Welt bislang kein Medikament, das helfen könnte. Schramm sagt, jeder Tumor habe solche non druggable Mutationen. Manche sind so selten, dass es sich für kein Unternehmen lohnt, eine Therapie zu entwickeln. Andere sind in der Welt der Onkologie zwar Berühmtheiten – trotzdem scheitert der Mensch seit Jahren daran, sie mit einem passenden Wirkstoff unschädlich zu machen.

An jenem Frühsommertag prüft Schramm, ob der Basenaustausch, den sie gerade gefunden hat, wirklich einen relevanten Ablauf im Zellzyklus des Tumors stört – jenem Ablauf, den jede Zelle während ihrer Teilung durchläuft. Dafür benutzt sie internationale Datenbanken, in denen genau verzeichnet ist, welche Folgen die Veränderungen im Tumor haben. Welche Schalter, Zwischenprodukte, Wächterproteine, Signalwege also dadurch aktiviert oder ausgeschaltet werden. Während sie sich von einer Datenbank in die nächste klickt, murmelt sie vor sich hin. "Da haben wir CDK12",

"sieht man selten in Knochenkrebs", "betrifft nicht die Kinase-Domäne", dann: "vermutlich nicht relevant". Die Mutation, sagt sie schließlich, sei nicht für das starke Tumorwachstum verantwortlich.

In der nächsten Stunde geht das immer so weiter: Ordner öffnen, Datenbankcheck, Zellzyklus. Murmeln, enttäuscht sein, Freude. Der Rand von Schramms Monitor ist voller kleiner Klebezettel, auf denen Besonderheiten einzelner Tumorarten und Prüfabläufe stehen. Macht sie einen Fehler,

übersieht eine Veränderung, könnte all das Pipettieren, Schneiden, Entschlüsseln, Kultivieren umsonst gewesen sein. Deshalb arbeiten bei INFORM immer zwei Mitarbeiter an einem Tumor, blind für die Ergebnisse des anderen.

* * *

Vater: Vor der Rippen-Operation haben wir von INFORM erfahren. Uns war klar, dass es ein Programm für Fälle ist, deren Chancen nicht ideal sind. Till: Ich finde es gut, dass mei-

ne Eltern mich nicht verhätscheln und jetzt nicht versuchen, mir jeden Wunsch von den Augen abzulesen. Nur einmal habe ich mir ein 700-teiliges Lego-Set gewünscht, weil mir so langweilig war.

Mutter: Durch den Muskelschwund von Tills Bruder haben wir immer gewusst, dass Manches nicht ewig möglich sein wird. Deshalb sind wir mit unseren Kindern von klein auf viel gereist. Dass wir ihnen die Welt gezeigt haben, ist ein gutes Gefühl. Till: Wenn ich mir doch etwas wünschen würde, dann vielleicht, in einem Düsenjet mitzufliegen. Wegen der Geschwindigkeit. Vater: Wir stecken aber noch mittendrin und hoffen, dass alles gut wird. Durch Heidelberg haben wir ein paar Optionen mehr. Und die Operation an der Rippe ist gut verlaufen.

Till: Mit den großen Narben sieht mein Oberkörper jetzt aus wie die Tische in der letzten Reihe in der Schule. Die sind auch immer so angeritzt.

Vater: Besser eine große Narbe als ein kleiner Grabstein.

* * *

ZWEI TAGE, NACHDEM sie die Mutationen von Till Theuerkauf durchforstet hat, erscheint Kathrin Schramms Gesicht in einer Videokonferenz.

»Bei der Behandlung von Till sind wir noch mittendrin«

UTA DIRKSEN

Nach und nach tauchen immer mehr Gesichter auf. Vom Chef des "Teams Medikamententestung" in Heidelberg, von einem Kollegen, der bei der Auswertung der Bauanleitung mithalf, von einem Knochenkrebs-Spezialisten aus Stuttgart. Und von Tills behandelnder Ärztin aus Essen. In der Liste der Teilnehmenden erscheinen außerdem osteuropäische, skandinavische, südländische Namen – alles Ärztinnen und Ärzte, deren Patienten heute im "Tumor-Board" besprochen werden. Schramm fragt: "Ist Athen schon hier? Stockholm? Zürich? Gut, dann legen wir los."

Schnell entspinnt sich ein Fachgespräch über die Tumorprobe von Till Theuerkauf. Bald klingt es nicht mehr, als unterhielten sie sich über die Behandlung einer Krankheit, sondern diskutierten die Reparatur eines komplizierten Computercodes. "Ich hatte gehofft, CDK4 zu finden." "Wir haben eine Überexpression von RAF1 und MAPK2."

Auf einer Präsentation zeigt Kathrin Schramm all jene Veränderungen, deren Therapie für Till Theuerkauf hilfreich sein könnten. Da ist etwa ein spezieller Rezeptortyp in Tills Tumor zu häufig vorhanden – und regt den Krebs unentwegt zu wachsen an. Oder viel zu viel von einem bestimmten Eiweiß, das Phosphatmoleküle an Enzyme binden lässt und sie krankhaft aktiviert.

Manche der Veränderungen sind nicht besonders stark. Andere liegen auf eher unwichtigeren Teilen des Genoms. Wie Kathrin Schramm die Ergebnisse interpretiert? "Mittelgut", sagt sie.

Auch eine Mitarbeiterin des "Teams Medikamententestung", jener Gruppe, die Wirkstoffe direkt am Tumor testete, gibt sich zurückhaltend.

Sie berichtet von einem Medikament, das einen Teil der Tumorzellen abtötete, aber nicht alle.

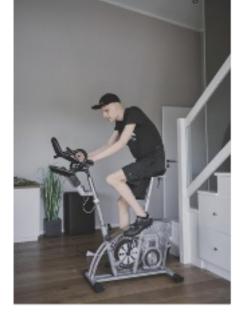
Und schließlich ist da die Frage eines Teilnehmers an die behandelnde Ärztin. Eine Frage, die bei aller Diskussion schon lange im Raum steht: "Was soll eigentlich das Ziel der Behandlung sein? Sprechen wir bei dem Jungen von Heilung oder von Lebenszeitverlängerung?"

Im Juli, etwa vier Wochen später, trifft GEO im Universitätsklinikum Essen die Ärztin, Professorin Uta Dirksen. Hat sich an der Antwort, die sie während des Tumorboards gegeben hat, etwas geändert? "Nein", antwortet Dirksen, "Wir sind bei der Behandlung von Till noch mittendrin. Bislang haben wir keine weiteren Metastasen gefunden. Und deshalb bleiben wir optimistisch." Sie sagt auch: "Wir sind hier brutal ehrlich. Wenn ich irgendwann das Gefühl habe, wir können nichts mehr tun, werde ich das der Familie sagen."

Untersuchung seien zwar nicht optimal, aber trotzdem ein Erfolg. Zwei Medikamente hat Ute Dirksen aufgrund von INFORM ausgewählt. Zum einen jenen Wirkstoff, der in der Medikamententestung Teile des Tumors abtöten konnte – und sogar mit einem Resultat der genetischen Entschlüsselung "matcht". Außerdem wird Till Theuerkauf ein spezielles Medikament bekommen, das einen Signalweg im Zellzyklus bremst. Dirksen sagt, eines der Medikamente habe sie zwar schon vor Heidelberg aufgrund vielversprechender Studienergebnisse "auf dem Schirm" gehabt – die Ergebnisse würden ihr

Antonia bereitet sich auf eine Geburtstagsfeier vor. Ihr Glück ist zerbrechlich. Als sie ihr Medikament das erste Mal absetzte, kehrte der Tumor zurück





Vor der
Diagnose
spielte
Till Fußball.
Nun hat er ein
künstliches
Kniegelenk
und hält sich
auf einem
Heimtrainer fit

aber zusätzliche Sicherheit geben. Und noch etwas sagt Uta Dirksen. Nichts Medizinisches, sondern etwas, das "einen echten Unterschied" machen kann. Sie sagt: "Tills Eltern geben ihrem Sohn viel Rückhalt. Man spürt in dieser Familie einen großen inneren Zusammenhalt. Die machen das richtig gut."

+ * *

Till: Ich verschwende keine Gedanken daran, was wäre, wenn es mir wieder schlechter geht. Ich hoffe einfach, dass wir die Chemo bald beenden können und meine Haare wieder wachsen.

Mutter: Vor der ersten Chemo hatte Till glattes, dunkelblondes Haar.

Vater: Danach sind ihm schwarze Locken gewachsen.

Till: Das hat mir besser gefallen als vorher. Aber wer weiß, vielleicht kriege ich diesmal hellblonde Haare.

Mutter: Oder weiße!

Till: Dann lieber weiter eine Glatze.

* * *

WER EINEN AUFZUG bis ins Untergeschoss der Heidelberger Labore nimmt, stößt bald auf einen Raum, in dem hüfthohe Stickstofftanks stehen. In den Tanks liegen Tumorproben, die das INFORM-Programm schon durchlaufen haben und deren Genom entschlüsselt ist. Geschwüre der Wirbelsäule, der Muskeln, des Gehirns. Von Nervenfasern und Weichteilen. Es ist vermutlich in Europa die größte Tumorbank für Krebs von Kindern. Möchte eine Arbeitsgruppe eine bestimmte Mutation genauer erforschen, vielleicht gar ein Medikament entwickeln, darf sie einen Teil der Probe nutzen.

Die Tumorbank ist ein Garant dafür, dass kein Tumor umsonst in Heidelberg gelandet ist. Vielleicht zieht irgendwann eine Forscherin oder ein Forscher die Probe eines Kindes heraus. Vielleicht ist es ein Tumor, für den es kein passendes Medikament gab. Und vielleicht wird es eben jene Probe sein, die Jahre später die entscheidende Erkenntnis beschert.

Es ist ein Gedanke, der Trost spendet: Sie wissen hier in Heidelberg ja, wie gering die Wahrscheinlichkeit der Rettung einzelner Kinder ist. Noch ist das Projekt jung, eine Zwischenbilanz schwer möglich. Stefan Pfister spricht von 15 bis 20 Prozent der Patienten, die einen unmittelbar persönlichen Nutzen haben. Doch eines sagen alle hier, wo kaum einer je ein krebskran-

kes Kind gesehen hat: "Retten wir auch nur ein Leben, hat sich der ganze Aufwand schon gelohnt."

* * :

Till: Ich habe die Armbänder aus dem Krankenhaus aufgehoben. Wenn all das hier vorbei ist, schmeiße ich sie in eine Feuerschale, schütte Spiritus drüber und zünde sie an. Vater: Aufgeben ist keine Option.

Mutter: Das klingt vielleicht merkwürdig, aber: Die letzten eineinhalb Jahre seit der Diagnose waren nicht nur schlecht. Wir haben so viele Erfahrungen gesammelt. Man kann jetzt nicht einfach sagen: Alles wäre besser ohne den Krebs gewesen.

Vater: Natürlich sind wir nicht dankbar für die Krankheit. Aber wir sind als Familie sehr eng zusammengewachsen und hatten eine intensive Zeit miteinander. Ich hoffe, am Ende sagen zu können: alles richtig gemacht. Till: Wir sind ein gutes Team.

Mutter: Trotzdem gibt es immer mal wieder Momente, in denen Till merkt, dass ich nervös werde. Wissen Sie, was er dann sagt? Till: Mach dir keine Sorgen, Mama. Du weißt doch, dass ich immer Glück habe.





GEO-Reporterin VIVIAN PASQUET ist berührt davon, mit wie viel Präzision und Ernst die Heidelberger Forschenden um jedes Kinderleben kämpfen. Fotograf KIÊN HOÀNG LÊ denkt noch oft an Till Theuerkauf. "Sein Optimismus hat mich beeindruckt."