

Krebsforschung und Kooperation

Cancer Research and Cooperation



Deutsches
Krebsforschungszentrum
Heidelberg

State of Israel
Ministry of Science
Jerusalem

Titelbild:

Frisch und fruchtereich präsentiert sich die Deutsch-Israelische Kooperation in der Krebsforschung im dritten Jahrzehnt ihres Bestehens - wie der abgebildete Apfelbaum, den Kinder mit Kartoffelstempeln geschaffen haben

Cover Picture:

The German-Israeli Cooperation in Cancer Research, now entering its third decade, is vigorous and fruitful like the fruit-bearing apple tree in the illustration, which was made by children using the technique of potato prints



Krebsforschung und Kooperation
Deutsch-Israelische Zusammenarbeit
in der Krebsforschung - Die ersten 20 Jahre

Cancer Research and Cooperation
German-Israeli Cooperation
in Cancer Research - The First 20 Years

Deutsches
Krebsforschungszentrum
Heidelberg

State of Israel
Ministry of Science
Jerusalem

1999

Impressum / Imprint

ISBN 3-00-004602-X

Herausgeber / Publisher
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
Tel. ++49-6221-42-0
Fax ++49-6221-42-2995
Internet <http://www.dkfz-heidelberg.de>

Ministry of Science
East Government Office Compound
(Haqiryia Hamizrahit) Bldg. No. 3
P.O.B. 18195
Jerusalem 91181
Israel
Tel. ++972-2-5411-110
Fax ++972-2-5825-581
Internet <http://www.most.gov.il>

Konzept, Texte & Redaktion / Concept, Texts and Editing
Susanne Glasmacher, Berlin

Weitere Autoren / Editorial Contributors
Erich Hecker (Krebsforschung - weltweite Herausforderung für die Biomedizin / Cancer Research - Worldwide Challenge for Biomedicine; Multinationale Forschung - Die deutsche Sicht / Multinational Research - The German Perspective),
Michael Schlesinger (Krebsforschung - weltweite Herausforderung für die Biomedizin / Cancer Research- Worldwide Challenge for Biomedicine),
MOS (Das israelische Ministerium für Wissenschaft / The Israel Ministry of Science; Die israelischen Forschungsstätten/ The Israeli Research Institutes; DKFZ-MOS-Kooperation: Die israelische Sicht / DKFZ-MOS-Cooperation: The Israeli Perspective)

Redaktionskomitee / Editorial Committee
Yair Degani, Elfriede Egenlauf, Susanne Glasmacher,
Erich Hecker, Michael Schlesinger, Hilke Stamatiadis-Smidt

Übersetzung ins Englische / Translation into English
Miriam Elron

Englischer Redakteur / English Editor
Irvin M. Asher

Übersetzung ins Hebräische / Translation into Hebrew
"Hever", Jerusalem

Übersetzung ins Deutsche / Translation into German
Erich Hecker / Elfriede Mang

Gestaltung und Layout / Design and Layout
Heidi Hnatek

Druck / Printing
Laub GmbH+ Co, Elztal-Dallau

Der Druck dieser Broschüre wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bonn, unterstützt / The printing of this brochure was supported by the Federal Ministry of Education and Research, Bonn

Photos

J. Wiegand, Deutsches Krebsforschungszentrum (Titel, S. 13, 14, 23, 27, 31, 36, 53, 57, 65, 66, 73, 77, 99, 104); Technion - Israel Institute of Technology, Haifa (S. 18, 70 l.); Weizmann Institute, Rehovot, (S. 19, 70 r.); Ben-Gurion-University of the Negev (S. 21, 72); Ministry of Science, Jerusalem (S. 25, 33, 38, 67, 76, 82); H. Acker, T. Porwol, Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund, E. Spiess, A. Strohmaier (S. 28); D. Bossemeyer (S. 29, 79 l.); U. Soeder (S. 30, 79 r.); V. Schirmacher, I. Vlodayski, Z. Fuks (S. 34); Deutsches Krebsforschungszentrum (S. 42, 54); V. Schirmacher (S. 52); N. Paweletz (S. 44, 89); R. Flügel (S. 84); R. Corvi, M. Schwab (S. 86); Photo Bernheim, Jerusalem (S. 91); Stadtarchiv Worms (S. 100)

Inhalt

Grußworte	7
Vorworte	9
Zusammenfassung	13
Die Partnerorganisationen	14
Das Deutsche Krebsforschungszentrum	14
Das israelische Ministerium für Wissenschaft	15
Die israelischen Forschungsstätten	17
Die Vorgeschichte	22
“Eins plus eins kann mehr als zwei sein”	
Das Programm	27
Flexible Regularien	
Die Forschungsgebiete	28
Zelle an Zelle	28
Schalter des Lebens	29
Früh erkennen und vorbeugen	29
Nutzen für Patienten	30
Geliehenes Leben	30
Die Abwehr einspannen	31
Forschungsergebnisse	33
Die Invasion sichtbar machen	33
Kontrolle aus den Fugen	36
Ausfall des Wächters	38
Die Wurzeln	40
Krebsforschung - weltweite Herausforderung der Biomedizin	40
Brücken der Verständigung	52
Die Zukunft	54
Multinationale Krebsforschung - Die deutsche Sicht	54
Die internationale Begutachtung	55
DKFZ-MOS-Kooperation - Die israelische Sicht	56
Gratias	57
German-Israeli Cooperation in Cancer Research - The First Twenty Years	59
Anhang (engl.)	105
Literaturhinweise / Mitglieder des Programmkomitees / Vorläufiges Verfahren für die Generierung Gemeinsamer Projekte / Liste abgeschlossener Projekte / Übersicht Publikationen / Entwicklung des jährlichen DKFZ-Budgets für Kooperation / Jubiläumssymposium 1997	
Grußworte und Einführende Zusammenfassung (hebr.)	i-v



Grußwort

Wissenschaftliche und technologische Kooperationen auf internationaler Ebene sind heute wichtiger denn je, um Frieden zu erhalten oder zu schaffen, um die Lebensbedingungen der Menschen zu verbessern und für eine zukunftsfähige Entwicklung zu sorgen. Die seit rund 40 Jahren bestehende Zusammenarbeit zwischen der Bundesrepublik Deutschland und Israel in der Grundlagen- und angewandten Forschung ist ein herausragender Schwerpunkt unter den bilateralen Beziehungen unseres Landes.

Die Bundesregierung unterstützt und fördert diese Zusammenarbeit. Ein Beispiel hierfür ist das Kooperationsforschungsprogramm zwischen der Stiftung Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem israelischen Wissenschaftsministerium (MOS). Seit 1976 stellt die Bundesregierung dem DKFZ in Heidelberg für die Finanzierung dieser Kooperation rund 1 Million Mark pro Jahr zur Verfügung.

In den ersten zwanzig Jahren der Kooperation wurden 61 gemeinsame Projekte erfolgreich abgeschlossen. Derzeit können wir auf über 80 geförderte gemeinsame Projekte zurückblicken. Die Arbeiten haben zu weltweit beachteten Publikationen geführt, ein Ausdruck der wissenschaftlichen Qualität der Forschungsergebnisse. Beachtliche Leistungen wurden speziell bei der Erforschung der

molekulargenetischen Grundlagen der Krebsentstehung erreicht. Wichtige Einblicke wurden auch in die Wechselwirkung von Krebszellen mit den sie umgebenden Zellen und ihre Beweglichkeit gewonnen.

Ich bin sicher, daß auch in Zukunft aus den gemeinsamen Projekten ähnlich herausragende Ergebnisse hervorgehen, die nicht nur für die Grundlagenforschung, sondern auch für den Transfer in die medizinische Praxis Bedeutung haben werden. Ich denke, daß sich die von hoher fachlicher Qualität getragene deutsch-israelische wissenschaftliche Kooperation auch in den nächsten Jahren erfolgreich weiterentwickeln wird.

Aufgrund der langjährigen Zusammenarbeit hat sich ein Netzwerk ausgebildet, das über die fachliche Kompetenz hinaus von einer Vielzahl persönlicher Kontakte getragen wird. Nicht zuletzt diese freundschaftlichen Beziehungen tragen zu einem besseren Verständnis bei; sie helfen Trennendes zwischen den Kulturen und Nationen abzubauen. Dies halte ich für ebenso wichtig und erfreulich wie die gemeinsamen wissenschaftlichen Erfolge.

Edelgard Bulmahn
Bundesministerin für Bildung und Forschung



Grußwort

Seit 25 Jahren, beginnend 1973, verwalten die Wissenschaftsministerien des Staates Israel und der Bundesrepublik Deutschland ein umfassendes, vielfältiges Programm bilateraler Forschungs Kooperation. Die vorliegende Veröffentlichung kennzeichnet das zwanzigjährige Bestehen der vom Ministerium geförderten Kooperation in der Krebsforschung, eines der herausragendsten Fachprogramme innerhalb des deutsch-israelischen Gesamtrahmens.

Im Verlauf der 20 Jahre der Kooperation in der Krebsforschung hat das Ministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mehr als 16 Millionen Mark an Fördermitteln für israelische Wissenschaftler bereitgestellt, die an mehr als 60 bilateralen Projekten teilgenommen haben. Zusätzliche Mittel für deutsche und israelische Forscher waren durch das eigene Budget des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) bereitgestellt worden, das im Auftrag des BMBF für die Durchführung des Krebsforschungsprogramms zuständig ist. Das Ministerium für Wissenschaft (MOS) ist den deutschen Partnerinstitutionen zutiefst dankbar für die entscheidende finanzielle Unterstützung.

Die deutsch-israelische Kooperation entwickelte sich im Schatten und unter dem Einfluß der mörderischen Ereignisse des Holocaust. Nichtsdestoweniger ist es eine klar zu beobachtende Tatsache, daß sich mit der Zeit der Schwerpunkt in unseren wissenschaftlichen Beziehungen mehr und mehr von der einseitigen Unterstützung zu einer aufrichtigen und gegenseitig vorteilhaften Partnerschaft verlagert.

Während die historischen Wurzeln der Kooperation niemals vergessen werden dürfen, bin ich mir

sicher, daß heute die wissenschaftlichen Errungenschaften, die zum Wohle von beiden Seiten erzielt wurden, die Fortsetzung und Intensivierung unserer gemeinsamen Unternehmungen, allein auf der Basis professioneller Erwägungen, voll rechtfertigen.

Die Errungenschaften des DKFZ-MOS-Kooperationsprogramms in der Krebsforschung sind ein herausragendes Beispiel für den gegenseitigen wissenschaftlichen Nutzen, den eine deutsch-israelische Kooperation erbringen kann. Mehr als 500 publizierte Artikel, die sich auf DKFZ-MOS-Projekten gründen, einschließlich 100 von israelischen und deutschen Autoren gemeinsam gezeichneten Arbeiten, zeigen den extrem hohen wissenschaftlichen Standard, den durch das Programm geförderte Wissenschaftler erzielt haben. Wichtige Durchbrüche wurden mit DKFZ-MOS-Forschungsprojekten erreicht, die bei der Entwicklung effektiver Maßnahmen zur Prävention und Therapie von Krebskrankheiten helfen werden und damit zu Gesundheit und Wohlergehen der gesamten Menschheit beitragen.

Ich grüße die vielen talentierten Wissenschaftler und Administratoren, deren Bemühungen das Programm so erfolgreich werden ließen. Das Ministerium für Wissenschaft erwartet von den nächsten zwei Jahrzehnten der deutsch-israelischen Kooperation in der Krebsforschung Resultate, die gleichermaßen schöpferisch und von gegenseitigem Gewinn sind.

Silvan Shalom
Minister für Wissenschaft (Israel)



Vorwort

Im Jahre 1976 schlossen das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der damalige Nationale Rat für Forschung und Entwicklung (NCRD) einen Vertrag zur Kooperation in der Krebsforschung. Aus dieser papiernen Formalität hat sich in den ersten zwanzig Jahren ein überaus lebendiges und wissenschaftlich erfolgreiches Kooperationsprogramm entwickelt. Es wird getragen vom großen persönlichen Engagement aller Beteiligten im Deutschen Krebsforschungszentrum, in den teilnehmenden israelischen Forschungseinrichtungen und dem israelischen Wissenschaftsministerium (MOS), das als Verwaltungseinrichtung für die israelischen Forschungseinrichtungen involviert ist. Das Kooperationsprogramm wird aus dem Haushalt des Deutschen Krebsforschungszentrums derzeit mit mehr als 1,2 Millionen Mark pro Jahr finanziert.

Das Kooperationsprogramm wird in gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten vollzogen, die in der Regel aus einem israelischen und einem DKFZ-Subprojekt bestehen. In einzelnen Ausnahmefällen kann ein besonders erfolgreiches Kooperationsprojekt auf Einladung verlängert werden. Die wissenschaftliche Zusammenarbeit lebt vor allem von den wissenschaftlichen und persönlichen Kontakten zwischen den beteiligten israelischen und deutschen Wissenschaftlern. Auf diese Weise geschieht auf zahlreichen Gebieten der Krebsforschung über eine Projektlaufzeit von drei Jahren ein intensiver Austausch von wissenschaftlichem Know-how.

Die enge Zusammenarbeit unter dem Dach eines gemeinsamen Projekts wird realisiert durch Austausch von Erfahrung und Wissen sowie bei gegenseitigen Besuchen in Israel und in Deutschland durch gemeinsames Arbeiten im Labor. Des Weiteren findet alle drei Jahre ein gemeinsamer Workshop, ein sogenanntes Status-Seminar, statt. Dort werden dem Plenum aus den Mitgliedern des Wissenschaftlichen Programmkomitees und den Wissenschaftlern der laufenden Projekte aktuelle Ergebnisse vorgetragen und von diesen kritisch diskutiert. Der 7. Workshop des Kooperationsprogramms hat in Verbindung mit der 20. Sitzung des Programmkomitees vom 17. bis 20. März 1997 in Heidelberg stattgefunden. Im Rahmen dieser Aktivitäten wurde aus Anlaß des zwanzigjährigen Bestehens der Kooperation im Deutschen Krebsforschungszentrum ein festliches Jubiläums-Symposium veranstaltet.

Durch das Kooperationsprogramm des Deutschen Krebsforschungszentrums konnten auf verschiedenen Gebieten der Krebsforschung beachtliche Einblicke erzielt werden, zum Beispiel im Gebiet der Entstehung der Krebserkrankungen, speziell deren molekularbiologischen Grundlagen, in die Krebs-Immunbiologie, die Rolle von Wachstums- und Transkriptionsfaktoren sowie von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen. Wichtige Ergebnisse wurden auch zur Wechselwirkung von Krebszellen mit der sie umgebenden Matrix und über ihre Beweglichkeit gewonnen.

In den letzten Jahren hat das Programm wesentlich dazu beigetragen, die Erforschung der durch chemische und virale Risikofaktoren ausgelösten Krebsentstehung mit molekularbiologischen Techniken voranzubringen. Dabei ließ sich erstmals das 1928 von Karl Heinrich Bauer postulierte grundlegende Paradigma der "somatischen Genmutation als Ursache der Krebsentstehung" experimentell bestätigen und auf molekularer Ebene weiterentwickeln und vertiefen. Der verstorbene Karl Heinrich Bauer war der Chefchirurg der Heidelberger Universität und einer der maßgeblichen Promotoren der Errichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg.

Aus diesen neuartigen Erkenntnissen auf molekularer Ebene werden zahlreiche moderne Ansätze für die Verhütung von Krebserkrankungen sowie für die Behandlung von Krebspatienten resultieren. Als besonders herausragende Beispiele wählte das Wissenschaftliche Programmkomitee sieben Highlight-Projekte aus den bis 1996 abgeschlossenen 61 Projekten aus. Drei dieser sieben Highlight-Projekte werden in dieser Broschüre beispielhaft vorgestellt.

Die bisherigen Erfolge des Kooperationsprogramms haben gezeigt, daß die gemeinsame Arbeit nationaler Talente vor Ort durch gegenseitige Stimulation von Ideen und den Austausch neuer Technologien oder soeben entwickelter wissenschaftlicher Methoden und Techniken die Fähigkeiten des einzelnen Wissenschaftlers wirkungsvoll partnerschaftlich zu erweitern vermögen. So können hochgesteckte Ziele für Prävention, Diagnose und Therapie einer der gravierendsten Krankheiten der Menschheit erreicht werden.

Die Erfolge dieser grundlegenden Idee bestätigte 1997 eine internationale wissenschaftliche Begutachtung der ersten 20 Jahre des Kooperationspro-

gramms, wobei die Fortsetzung und Intensivierung des Programms empfohlen worden sind. Sogleich danach hat auch die Zukunft des Kooperationsprogramms begonnen: Mitte 1996 und zum 1. Januar 1998 begannen die Wissenschaftler in 14 neuen Kooperationsprojekten. Die nächste Kooperationsphase, deren Projekte im Sommer 1998 ausgeschrieben waren, beginnt zum 1. Juli 1999.

Professor Dr. Erich Hecker

Koordinator und stellvertretender Vorsitzender
des Wissenschaftlichen Programmkomitees

Professor Dr. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen

Vorsitzender und Wissenschaftliches Mitglied
des Stiftungsvorstandes des Deutschen
Krebsforschungszentrums

Dr. Josef Puchta

Administratives Mitglied des
Stiftungsvorstandes des Deutschen
Krebsforschungszentrums



Vorwort

Seit seinem Beginn im Jahre 1976 hat das DKFZ-MOS-Kooperationsprogramm in der Krebsforschung kontinuierlich an Wert gewonnen, und es hat sich zu einem der erfolgreichsten Gebiete der deutsch-israelischen Zusammenarbeit in wissenschaftlicher Forschung im Sinne einer wirklich fruchtbaren Wechselwirkung entwickelt. In dem Zeitraum von 20 Jahren, der mit dieser Publikation hervorgehoben wird, wurden 61 gemeinsame Projekte abgeschlossen. In den Jahren danach wurden weitere 20 Projektvorschläge angenommen. Wissenschaftler von fünf israelischen Forschungseinrichtungen hatten Anteil an dem DKFZ-MOS-Programm, von der Hebräischen Universität in Jerusalem, vom Weizmann Institute of Science, von der Tel Aviv-Universität, von der Ben-Gurion-Universität und vom Technion, ebenso von einigen der ihnen angeschlossenen Krankenhäusern. Die teilnehmenden israelischen Wissenschaftler haben mit den deutschen Partnern auf nahezu allen Forschungsgebieten des DKFZ zusammengearbeitet.

Das DKFZ-MOS-Programm ist ein Teil des umfassenden BMBF-MOS-Programms, das acht Hauptgebiete der Forschung umfaßt. Kontakte innerhalb des BMBF-MOS-Rahmens, dessen ursprüngliche Impulse von der moralischen und gesellschaftlichen Seite kamen, haben sich durch die Jahre als hochproduktiv vom wissenschaftlichen Gesichtspunkt her und für beide Seiten als von gegenseitigem Vorteil erwiesen. Das Gebiet Krebsforschung war und bleibt besonders geeignet als ein Treffpunkt für israelische und deutsche Wissenschaftler. In der Krebsforschung kommt eine gemeinsame Hingabe an den Schutz und die Verlängerung des Lebens sowie an die Verbesserung der Lebensqualität zum Ausdruck, ohne an direkten ökonomischen Gewinn als Gegenleistung für die Investitionen in Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu denken. Wie externe Gutachter, einschließlich des von beiden Seiten 1997 bestellten internationalen Evaluationskomitees, beurteilten, hat sich die wissenschaftliche Qualität der Projekte des DKFZ-MOS-Programms über die Jahre stetig erhöht. Der internationale Standard der geförderten Forschung wird durch zahlreiche Publikationen in renommierten wissenschaftlichen Zeitschriften belegt. Viele dieser Publikationen sind gemeinsam von den israelischen und deutschen wissenschaftlichen Partnern verfaßt, wie aus dem bibliographischen Supplement der Broschüre hervorgeht. Beachtliche Fortschritte wurden auf einigen äußerst wichtigen Forschungsgebieten der Krebsforschung erreicht, wie ausführlich innerhalb dieser Broschüre beschrieben wird.

Als kleines Land, das bemüht ist, ein hohes Niveau in seiner wissenschaftlichen Forschung aufrecht zu erhalten, betrachtet Israel die Förderung internationaler wissenschaftlicher Kooperation als ein unverzichtbares Element seiner Forschungs- und Entwicklungspolitik. In Übereinstimmung mit diesem Ansatz unterhält das Ministerium für Wissenschaft ein ausgedehntes internationales Programm, das bilaterale Aktivitäten mit etwa 25 Partnerländern sowie Mitgliedschaften oder Beobachterstatus in wichtigen internationalen wissenschaftlichen Organisationen und Programmen einschließt. Das DKFZ-MOS-Programm liefert eine beachtliche Bestätigung für die Richtigkeit der nationalen und ministeriellen Betonung internationaler wissenschaftlicher Verbindungen. In der deutsch-israelischen Kooperation in der Krebsforschung haben gegenseitige Anregungen auf der Basis des Austauschs neuer Ideen, neuer Technologien und Methoden, verbunden mit der Zusammenführung menschlicher und materieller Ressourcen, die wissenschaftlichen Partner auf beiden Seiten in die Lage versetzt, ehrgeizigere Ziele zu ihrem gegenseitigen Nutzen zu erreichen. Auf israelischer Seite ist das Programm weiterhin als sehr wichtiges und einzigartiges Instrument der Förderung fortgeschrittener Krebsforschung mit internationalem wissenschaftlichen Standard anerkannt. Auf der deutschen Seite schätzt man das Programm als einen besonders wirkungsvollen Weg, um das DKFZ-Forschungsprogramm durch multidisziplinäre Kooperation mit kompetenten Partnern im Ausland zu ergänzen.

Es ist unsere tiefe Überzeugung, daß die Errenschaften des DKFZ-MOS-Programms und die neuen Möglichkeiten für noch größere Fortschritte in der Zukunft die Fortführung und mehr noch die Verstärkung und Erweiterung der deutsch-israelischen Kooperation in der Krebsforschung rechtfertigen. Das Ministerium für Wissenschaft freut sich auf die weitere Zusammenarbeit mit dem DKFZ, um den Interessen der Wissenschaftler und Bürger in beiden Ländern, Deutschland und Israel, zu dienen und um für die gesamte Menschheit zu Fortschritten in der Gesundheitsvorsorge beizutragen.

Dr. Yair Degani
MOS, Leiter der Abteilung Lebenswissenschaften,
Koordinator des DKFZ-MOS-
Kooperationsprogramms

Dr. Neal Sherman
MOS, Leiter der Abteilung Internationale
Wissenschaftliche Beziehungen

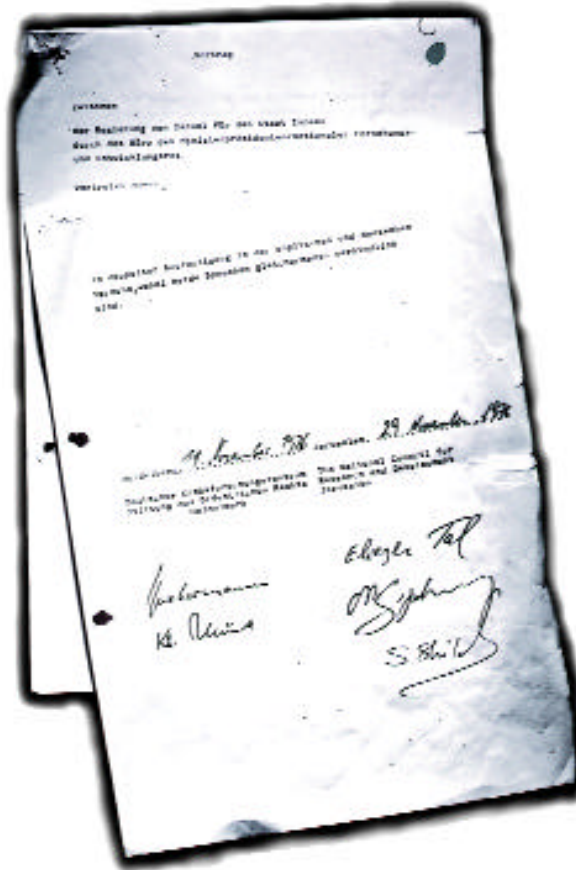


Zusammenfassung

Enge persönliche Kontakte zwischen den Wissenschaftlern beider Länder sind Markenzeichen (und Erfolgs- garant) des deutsch-israelischen Kooperationsprogramms in der Krebsforschung. Im Jahre 1976 besiegelten das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg und der damalige Israelische Nationale Rat für Forschung und Entwicklung vertraglich die Absicht zur Zusammenarbeit, die in den vergangenen zwanzig Jahren vollzogen wurde.

Bis 1996 wurden 61 gemeinsame Projekte abgeschlossen. In den Jahren danach wurden weitere zwanzig Projektvorschläge angenommen. Jedes Projekt besteht in der Regel aus einem deutschen und einem israelischen Teilprojekt (Subproject), die sich ergänzen. Die Projekte werden für drei Jahre mit jährlich zusammen etwa 130 000 Mark unterstützt. Forschungsaufenthalte im Laboratorium des Partners, jährliche persönliche Berichte über das Erreichte, gemeinsame Workshops und ein gemeinsamer Abschlußbericht sind übliche Praxis. Ein Programmkomitee, jeweils vier israelische und vier europäische Wissenschaftler, wählt in der Regel jedes Jahr sechs bis acht vielversprechende Projekte jeweils zur Förderung über drei Jahre aus. In der Dreijahresperiode werden die erzielten wissenschaftlichen Fortschritte regelmäßig vom Komitee überprüft.

Bis Ende 1995 überwies das heutige Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen seines Fachprogramms Medizin, Teilbereich Krebs, mehr als 13 Millionen Mark über das Deutsche Krebsforschungszentrum nach Israel an die Verwalter des DKFZ-MOS-Programms. Die Kooperation ist Teil einer Vereinbarung des BMBF mit dem israelischen Wissenschaftsministerium, die deutsch-israelische Kooperationsprogramme in acht Gebieten von Forschung und Technologie umfaßt.



Die israelischen Partner der Krebsforscher kamen bislang überwiegend aus dem Weizmann Institut in Rehovot, der Hebräischen Universität in Jerusalem und der Tel Aviv-Universität, weitere Partner der Heidelberger sind Forscher von der Ben-Gurion-Universität in Beer Sheva und dem Technion in Haifa. In der Regel sind die deutsch-israelischen Vorhaben in der Krebsforschung auf biomedizinische Grundlagenforschung ausgerichtet. Die Forschungsgebiete, die bearbeitet werden, orientieren sich an den Forschungsprogrammen des Deutschen Krebsforschungszentrums und des israelischen Wissenschaftsministeriums.

“Zwischen der Regierung von Israel ... und dem Deutschen Krebsforschungszentrum...”: Der offizielle Beginn des Kooperationsprogramms im November 1976

Auf wissenschaftlichem Gebiet ist das Programm außerordentlich erfolgreich. In den zwei Jahrzehnten erarbeiteten die Forscher herausragende Ergebnisse, dokumentiert in nahezu 600 Veröffentlichungen, die im Supplement-Band zu dieser Broschüre aufgelistet sind. Viele der Fachartikel haben israelische und deutsche Forscher gemeinsam veröffentlicht. Eine international besetzte Kommission zur Begutachtung der ersten zwanzig Jahre hat 1997 die Fortführung des Programms empfohlen (siehe Kasten, Seite 55). Der andere große Erfolg der Kooperation in der Krebsforschung, die Freundschaften, die vielen Brücken zwischen den beiden Nationen, läßt sich nicht an Zahlen festmachen.



Die Partnerorganisationen

Das Deutsche Krebsforschungszentrum

Die Krebsforschung macht seit einigen Jahren eine stürmische Entwicklung durch. Insbesondere die Fortschritte in der Molekularbiologie in Verbindung mit der Gentechnologie bieten erstmals die Möglichkeit zu ganz neuartigen Therapieansätzen, die die Ursache der Geschwülste, fatale Schäden in der Erbsubstanz, beheben könnten. Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat diese Entwicklungen frühzeitig in sein Forschungsprogramm einbezogen und teilweise aktiv mitgestaltet.



Im Jahre 1964 als Stiftung des öffentlichen Rechts gegründet, ist das Zentrum seit 1976 Großforschungseinrichtung und wird (wie die anderen 15 Forschungsstätten dieser Art in Deutschland) zu 90 Prozent vom Bund und zu zehn Prozent vom Sitzland finanziert. Anfang der neunziger Jahre betrieben Stiftungsvorstand und Wissenschaftlicher Rat in Abstimmung mit dem die Stiftungsgeschäfte überwachenden Kuratorium eine Umwandlung der starren Institutsstrukturen zugunsten von flexiblen Forschungsschwerpunkten. Diese sind in der Regel auf sechs Jahre befristet und können, abhängig von den wissenschaftlichen Ergebnissen, verlängert werden. Die mehr als 45 wissenschaftlichen Abteilungen, Projekt- und Arbeitsgruppen verteilen sich auf derzeit acht multidisziplinäre Forschungsschwerpunkte:

- Krebsentstehung und Differenzierung
- Tumorzellregulation
- Krebsrisikofaktoren und Krebsprävention
- Diagnostik und experimentelle Therapie
- Radiologische Diagnostik und Therapie
- Angewandte Tumorstudiologie
- Tumorimmunologie
- Bioinformatik

Den Forschungsschwerpunkt Bioinformatik erweiterte das Zentrum 1996 um den Bereich Genomforschung, der eng verzahnt ist mit den internationalen Bemühungen zur systematischen Erforschung des menschlichen Erbguts.

Oberste Richtschnur für das Zentrum ist die Qualität und die Originalität der wissenschaftlichen Arbeit, die in regelmäßigen Abständen in internen Begehungen und durch renommierte externe Wissenschaftler begutachtet wird. Die Ergebnisse der Forschung so schnell als möglich zur Verhü-

Das Deutsche Krebsforschungszentrum, rechts der Haupteingang, links das Kommunikationszentrum

tung, Diagnose und Therapie der Krebskrankheiten einsetzbar zu machen ist erklärtes Ziel des Zentrums. Daher ist die Großforschungseinrichtung aktives Mitglied im Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim, ein eng zusammenarbeitender Verbund aus Krebsforschungszentrum, Medizinischer Fakultät der Universität Heidelberg, Universitätskliniken und der Thoraxklinik Heidelberg.

Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung können Naturwissenschaftler und Mediziner im Rahmen von bisher fünf klinischen Kooperations-einheiten in die klinische Praxis umsetzen. Die ersten zwei dieser inhaltlich und finanziell in das Deutsche Krebsforschungszentrum eingebundenen Gruppen wurden 1993/1994 in der Universitätskinderklinik sowie in der Medizinischen und Poliklinik der Universität in Heidelberg auf dem Gebiet der Pädiatrie beziehungsweise der Hämatologie eingerichtet. Inzwischen kamen die Klinischen Kooperations-einheiten Dermato-Onkologie, Strahlentherapeutische Onkologie und Nuklearmedizin hinzu. Auch mit der Gründung des Verbundes Klinisch-Biomedizinische Forschung gemeinsam mit den auf diesem Feld tätigen Großforschungsein-

richtungen und außeruniversitären Instituten will das Haus die klinisch orientierten Forschungsansätze außerhalb der Universitäten verbessern.

Die komplexen Probleme der Krebsforschung erfordern den ständigen Erfahrungsaustausch mit der Vielfalt der im Zentrum vertretenen Fachdisziplinen und die Zusammenarbeit mit externen Wissenschaftlern. Das Deutsche Krebsforschungszentrum mit seinen fast 1600 Mitarbeitern, darunter 650 Wissenschaftler, pflegt daher neben einer Vielzahl nationaler Kontakte Kooperationen mit Forschern in 30 Ländern.

Als Drehscheibe zwischen Fachinformation und Bürger arbeitet seit 1986 der telephonische Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums. Unter der Nummer 06221 / 41 01 21 kann sich jedermann kostenlos und auf Wunsch anonym über alle Fragen im Zusammenhang mit Krebs informieren. Seit Frühjahr 1999 ist der Krebsinformationsdienst auch im Internet vertreten: Einstieg unter <http://www.krebsinformation.de>

Das Israelische Ministerium für Wissenschaft

Das Ministerium für Wissenschaft (MOS) ist 1982 als Ministerium für Wissenschaft und Entwicklung gegründet worden. Nachfolgende Namensänderungen - Ministerium für Wissenschaft und Technologie (1989), Ministerium für Wissenschaft und Kunst (1992), Ministerium für Wissenschaft (MOS, 1996) - haben dessen grundlegende Funktion nicht geändert: die Förderung strategischer Forschung, die Verbindungen zwischen Israels Grundlagenforschung und industrieller Forschung erleichtert. Der Nationale Rat für Forschung und Entwicklung (abgekürzt NCRD, National Council for Research and Development) als Vorgänger von MOS dient nun als ein auf weiter Basis arbeitendes nationales, ratgebendes Komitee. Der NCRD unterstützt MOS auch in der Formulierung von Strategien für langfristige nationale Wissenschafts- und Technologiepolitik.

Wissenschaft in Israel ist vergleichsweise dezentralisiert, mit besonderen wissenschaftlichen und technologischen Initiativen, die von den Büros der Leitenden Wissenschaftler (chief scientists) verschiedener Ministerien durchgeführt werden. So wird im Besonderen die industrielle Forschung durch das Ministerium für Industrie und Handel gefördert. Fördermittel für Grundlagenforschung, die in Israel hauptsächlich (80 Prozent) akademische Forschung bedeutet, werden von der Israelischen Wissenschaftsstiftung (Israel Science Foundation) bereitgestellt; hinzu kommen Mittel von den binationalen wissenschaftlichen Stiftung BSF (U.S.-Israel Binational Science Foundation, Amerikanisch-Israelische Wissenschaftsstiftung) und GIF (German Israel Foundation for Scientific Research and Development, Deutsch-Israelische Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung). MOS konzentriert seine Bemühungen auf die fehlende Verbindung zwischen den beiden, auf "strategische Forschung", die zu zielgerichtet ist, um als Grundlagenforschung zu gelten, jedoch für lohnende industrielle Investitionen noch zu weit entfernt von der unmittelbaren Anwendung ist.

Das Ministerium für Wissenschaft koordiniert verschiedene interministerielle Forschungskomitees, sammelt, analysiert und verteilt Informationen über israelische Forschung und Entwicklung, und es verwaltet verschiedene Forschungsförderungsprogramme (im Umfang von etwa zehn Prozent der

Forschungsausgaben Israels). Seit 1995 hat MOS die Forschung in fünf Schwerpunktgebieten hervor-gehoben: Moderne Materialforschung, Biotechno-logie, Elektro-Optik, Mikroelektronik und Informa-tionstechnologie. Ein neues Programm zur Biome-dizin wird derzeit entwickelt.

Es gibt einen deutlichen Trend zur Unterstützung großer strategischer Forschungs- und wissenschaft-licher Infrastruktur-Projekte, weg von kleineren, wenig zielorientierten Projekten. Dieser Trend soll-te eine kritische Masse und die strategische Orien-tierung bieten, die erforderlich ist, um die Lücke zwischen Grundlagen- und angewandter Forschung zu verkleinern.

Das Ministerium für Wissenschaft unterhält inter-nationale wissenschaftliche Beziehungen zu über 30 Ländern und internationalen Organisationen. Die Wissenschaftskooperation zwischen Deutsch-land und Israel hat schon seit Jahrzehnten Früchte getragen, zuerst unter den Rahmenbedingungen des NCRD, dann des Ministeriums für Wissenschaft. Die MOS-Abteilung für Internationale Wissen-schaftliche Beziehungen (MOS/ISR) hat dazu beige-tragen, die semi-unabhängige Deutsch-Israelische Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Ent-wicklung (GIF) zu gründen und unterhält enge Kontakte zur Minerva Stiftung, die von der Max-Planck-Gesellschaft unterstützt wird.

Im Jahre 1976 schlossen das damalige Bundes-ministerium für Forschung und Technologie (heute Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) und NCRD eine Vereinbarung, die das deutsch-isralische Kooperationsprogramm in Wis-enschaft und Technologie begründete. Das weit gefächerte Programm wird nun gemeinsam von MOS und BMBF verwaltet. Die Forschungsprojekte in Natur- und Technikwissenschaften sind eng verbunden mit den Fachprogrammen und Förder-schwerpunkten des BMBF und den wissenschaftli-chen Prioritäten von MOS. Die deutsch-israelischen Kooperationsprogramme jedes wissenschaftlichen Gebietes, zum Beispiel Biotechnologie oder Materialforschung, sind auf der deutschen Seite administrativ eng mit entsprechenden Großfor-schungseinrichtungen verbunden. Als israelischer administrativer Partner dient auf allen Gebieten MOS/ISR, die MOS-Abteilung für Internationale Wissenschaftliche Beziehungen.

Im Rahmen des deutsch-israelischen Programms in der medizinischen Forschung unterzeichneten das Deutsche Krebsforschungszentrum und der NCRD 1976 eine Vereinbarung, die das deutsch-israeli-sche Kooperationsprogramm in der Krebsforschung ins Leben rief. Diese Vereinbarung legt Regeln zu Aufsicht, Fortgang und Finanzierung der gemein-samen Projekte nieder, die von DKFZ-Wissenschaft-lern mit Partnern von israelischen Forschungsinsti-tuten durchgeführt werden.

Die Israelischen Forschungsstätten

Israel hat sieben Haupteinrichtungen für höhere Bildung, die meisten sind aktiv in die gegenwärtige wissenschaftliche Forschung eingebunden. Ihre Studentenzahlen, Lehrpersonal und Hauptgebiete sind in der nebenstehenden Tabelle beschrieben. Die Forschung an Israels Universitäten wird teilweise durch die israelische Regierung finanziert, durch das Planungs- und Budget-Komitee (VATAT) des israelischen Rates für höhere Bildung sowie durch Studentengebühren. Forschungsgelder werden auch von MOS, der Israelischen Wissenschaftsstiftung (ISF) und anderen Förderprogrammen zur Verfügung gestellt. Wissenschaftliche Kooperation mit dem Ausland spielt eine wichtige Rolle in der Forschungsfinanzierung und im Wissenschaftstransfer.

Die akademische Gemeinschaft in Israel:
Die wichtigsten Forschungseinrichtungen

Einrichtung	Lehrpersonal	Studenten	Abschlüsse	Fakultäten
Bar-Ilan Universität Ramat Gan	1300	17,000	BMP	LPS
Ben-Gurion Universität Beersheva	795	9,400	BMPD	EHLPS
Hebräische Universität Jerusalem Rehovot (Agric.)	2100 120	23,000	BMPD	HLPS
Technion Haifa	700	10,600	BMPD	EHLPS
Tel Aviv Universität Ramat Aviv	1800	25,000	BMPD	EHLPS
Universität von Haifa	800	10,000	BMP	LS
Weizmann Institut Rehovot	420	750	MP	LP

Die folgenden Absätze beschreiben die fünf wichtigsten israelischen Einrichtungen, die bisher an dem deutsch-israelischen Kooperationsprogramm in der Krebsforschung teilgenommen haben.

Die Hebräische Universität

Das Aufkommen der jüdischen Nationalbewegung Ende des letzten Jahrhunderts ließ das Bewußtsein anwachsen für die Notwendigkeit einer Jüdischen Universität, die allgemeines Lernen und jüdische Studien vereinigte. Diese Angelegenheit brachte Dr. Chaim Weizmann 1901 während des 5. zionistischen Kongresses zur Sprache. Im Jahre 1902 veröffentlichten Dr. Weizmann, Dr. Martin Buber und Dr. Berthold Feiwel einen Aufruf mit dem Titel "Eine Jüdische Hochschule", in dem sie die Pläne für solch eine Universität darlegen. Der Grundstein für die Hebräische Universität (HU) wurde 1918 gelegt, 1925 wurde sie offiziell eröffnet. Mitglieder des ersten Verwaltungskomitees der Hebräischen Universität, das von Dr. Chaim Weizmann geleitet wurde, waren Martin Buber, Sigmund Freud, Edmund Landau, Felix Warburg und Albert Einstein (der das Akademische Komitee leitete).

Im Gefolge von Israels Unabhängigkeitskrieg 1948 wurde der ursprüngliche Campus auf Mount Scopus unzugänglich. Nach vielen Jahren provisorischer Arrangements baute die Universität einen neuen Campus in Givat Ram, in der Nähe des Stadtzentrums von Jerusalem. Auf diesem Campus befinden sich zur Zeit die HU-Fakultäten für Mathematik und Naturwissenschaften. Der ursprüngliche Campus auf Mount Scopus, der seit 1967 wieder zugänglich ist, beherbergt in neuen Gebäuden die Fakultäten für Humanwissenschaften, Sozialwissenschaften und Rechtswissenschaften.

B = Bachelor, M = Master,
P = Ph.D. (Promotionstitel),
D = Medical Doctor, M.D., (Medizinischer Dokortitel),
E = Engineering (Ingenieurwissenschaften),
H = Health/Medicine (Gesundheitswissenschaften / Medizin),
L = Life Sciences (Lebenswissenschaften),
P = Physical Sciences (Physik),
S = Social Sciences, Humanities, Law, etc. (Sozialwissenschaften, Geisteswissenschaften, Jura, etc.)

Die Hebrew University Medical School, die erste von vier "Medical Schools" in Israel, wurde 1949 gemeinsam von der Hebräischen Universität und der Hadassah Zionist Organization of America (der zionistischen Frauenorganisation von Amerika) in provisorischen Quartieren eingerichtet. Im Jahre 1965 zog die HU Medical School in neue Räumlichkeiten in Ein Kerem, am Stadtrand von Jerusalem.

Die zwei Hadassah-Lehrkrankenhäuser, in Ein Kerem und (seit 1967) auf Mount Scopus, sind nun Teil der Hadassah Medical Organization (HMO). Die HMO stellt modernste medizinische Pflege zur Verfügung und ist aktiv an der medizinischen Ausbildung und Forschung beteiligt. Klinische und grundlagenbezogene Krebsforschung wird in vielen Forschungszentren innerhalb der Hebräischen Universität und in den ihr angeschlossenen Krankenhäusern durchgeführt. Typische Schwerpunkte enthalten:

Molekulare Kontrolle und Signalwege bei normaler Differenzierung und bei der Krebsentstehung (einschließlich Demethylierung)

Funktion und Regulation von Onkogenen und Suppressor-Genen.
Molekulare genetische Veränderungen in Krebszellen

Wechselwirkung von Krebszellen mit der extrazellulären Matrix und Kontrolle der Angiogenese während des Tumorwachstums

Tyrphostine (selektive Tyrosinkinase-Inhibitoren) als Inhibitoren des Wachstums von Krebszellen

Liposomen für die Arzneimittelherstellung

Immunologische Kontrolle von Krebswachstum und -ausbreitung

Immunbiologie von Knochenmarktransplantationen bei Krebs

Auslösung des programmierten Zelltodes (Apoptose) bei Krebszellen

Die Hebräische Universität ist aktiv beteiligt an Weltklasseforschung auf fast allen Forschungsgebieten der Naturwissenschaften. Hier erhalten 28 Prozent aller israelischen Ph. D's (Promotionstitel) ihren akademischen Grad, und es wird über ein

Drittel der zivilen Grundlagenforschung in Israel durchgeführt.

Die HU-Fakultät für Landwirtschaft, Israels einzige Fakultät dieser Fachrichtung, besitzt einen beeindruckenden Campus in Rehovot. Eine seiner Abteilungen beschäftigt sich mit Krebs bei Nutztieren.

Das Technion

Das Technion-Israel Institut für Technologie befinden sich in Haifa, einem bedeutenden israelischen Mittelmeerhafen. Formell 1924 gegründet, wurden seine ursprünglichen Gebäude 1912 errichtet. Damit wurde das Technion, genau wie das Weizmann Institut in Rehovot und die Hebräische Universität in Jerusalem, vor dem Staat Israel gegründet, dramatisches Zeugnis der Wertschätzung der Wissenschaften durch Israels frühe Siedler und Gründer.

Das Technion ist Israels führende Hochschule für Ingenieurwesen. Ursprung der meisten Ingenieure Israels, verfolgen seine Studenten (30 Prozent Doktoranden) auch ein weites Spektrum von Themen in Naturwissenschaften, Technologie und Medizin. Klinisch orientierte Krebsforschung wird am Rambam Medical Center und am Bnei Zion Medical Center durchgeführt, die beide an die Technion-Fakultät für Medizin angeschlossen sind.



Teilnehmer an der Grundsteinlegung für das Technion, 11. April 1912

Zwei Bereiche stehen im Mittelpunkt der Krebsforschung am Technion. Zum einen das Proteolytische Ubiquitin-System, das eine bedeutende Rolle in der Modulation der Aktivitäten von Proteinen spielt. Das Ubiquitin-System wurde zuerst am Technion entdeckt, und nachfolgend ist seine Rolle beim

Abbau von verschiedenen Onkoproteinen und des Wildtyps des p53-Proteins nachgewiesen worden, in vivo und in vitro.

Der zweite Schwerpunkt der Krebsforschung im Technion sind "Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren" (VEGF), hochspezifische Mitogene für endotheliale Zellen der Gefäße und ebenso wichtige Angiogenese-Faktoren. VEGF werden von normalen und von entarteten Zellen produziert und scheinen eine Hauptrolle bei der Tumor-Angiogenese zu spielen, der Bildung neuer Blutgefäße in der wachsenden Geschwulst. Antikörper gegen VEGF können das Wachstum einer Reihe von VEGF-produzierenden Tumoren hemmen.

Das Weizmann Institut

Die Idee zur Gründung eines wissenschaftlichen Forschungsinstitutes auf Weltklasse-Niveau im damaligen Palästina kam erstmals in Gesprächen zwischen Albert Einstein und Richard Willstätter in den zwanziger Jahren auf. Das Institut sollte einzigartig sein darin, daß es selbstverwaltet und in seiner Arbeit nur an den Standard seiner wissenschaftlichen Qualität gebunden sein sollte. Dieses Konzept wurde später mit Fritz Haber diskutiert. Der berühmte Chemiker und Zionistenführer Dr. Chaim Weizmann griff diese Idee auf, die zuerst in Deutschland durch die Gründung der Kaiser-Wilhelm-Institute (den späteren Max-Planck-Instituten) realisiert worden war. In Israel ist dieses Ziel durch das Weizmann Institut (WI) verwirklicht worden, das eher ein "Full-time"-Forschungsinstitut als eine traditionelle Universität darstellt. Gegründet im Jahre 1946, entwickelte sich das Weizmann Institut aus dem eher praxisorientierten Daniel-Sieff-Institut, das britische Philanthropisten (eine Ende des 18. Jahrhunderts entstandene, an die Aufklärung anknüpfende pädagogische Reformbewegung) 1934 gegründet hatten. Die ursprünglichen Interessen des Sieff-Instituts lagen auf den Gebieten der industriellen Bakteriologie, der pharmazeutischen und der landwirtschaftlichen Chemie. Chaim Weizmann selbst war der erste Direktor. Der Name des Instituts wechselte 1949, und Weizmann hatte für einige Zeit die Funktion des Direktors des Instituts und gleichzeitig des Präsidenten des Staates Israel inne.

Heute ist das Weizmann Institut eine bekannte wissenschaftliche Forschungseinrichtung auf Weltklas-

se-Niveau. Über die Hälfte der wissenschaftlichen Arbeit in den Abteilungen Biologie, Biophysik, Biochemie, Chemie, Physik und Mathematik sind (auf irgend eine Art) mit der Krebsforschung verbunden. Die Wissenschaftler des Weizmann Instituts haben über die Jahre viele hervorragende Beiträge zur Krebsforschung geleistet. Dazu zählt zum Beispiel in jüngerer Zeit der Beleg, daß die Störung der Erbanlagen für Vinculin und α -Aktin die Beweglichkeit von Krebszellen erhöht und die Tumorentstehung erleichtert, während die Zunahme der Herstellung dieser Proteine die Tumorentstehung unterdrückt. Andere Weizmann-Wissenschaftler untersuchen, wie die Neuordnung (das Rearrangement) des ALL-1-Onkogens und seines neu entdeckten "ALR-Analogon" zu akuter lymphatischer Leukämie (ALL) führen kann. Eine andere Studie erhellte das komplizierte Signalnetzwerk, das von der Erb B-Familie transmembraner Wachstumsfaktor-Rezeptoren gebildet wird. Drei Stufen der Verzweigung erlauben eine straffe Kontrolle von mitogenen Signalen (die die Zellteilung anstoßen) und von Differenzierungssignalen (Differenzierung ist der Prozeß der Spezialisierung von Zellen auf bestimmte Aufgaben). Ein anderer Wissenschaftler zeigte, wie Heparansulfat-Proteoglykane als unverzichtbare zusätzliche Rezeptoren für Wachstumsfaktoren dienen, zum Beispiel FGF, und das Zellwachstum und -schicksal straff regulieren.



Campus des Weizmann Instituts

Defekte im p53-Gen werden in über 60 Prozent aller Tumoren festgestellt (siehe auch Seite 38). Die Pionierarbeiten von Weizmann-Forschern zu diesem Gen sind wohlbekannt. Inzwischen nimmt man an, daß das unbeschädigte p53-Eiweiß die Zellreplikation (die Verdopplung des genetischen Materials und die anschließende Zellteilung) in der "Ruhephase" des Zellzyklus anhält, damit die Korrektur

von DNS-Fehlern vor der Zellteilung möglich wird. Die Forscher haben gezeigt, daß der C-Terminus (das Kohlenstoffende) des p53-Proteins an beschädigte DNS bindet und Reparaturmechanismen auslöst. Wenn die DNS-Fehler zu zahlreich sind, um alle repariert zu werden, löst p53 den programmierten Zelltod, die Apoptose, aus. Bei fünf neuen Genen und einer bekannten Protease (einem eiweißspaltenden Enzym) wurde gezeigt, daß sie in durch Interferon ausgelösten apoptotischen Stoffwechselwegen wirken. Entdeckt hat man das "Death Associated Protein", abgekürzt DAP, wörtlich übersetzt "mit dem Tod verbundenes Protein", indem man sogenannte Antisense-Inaktivierungstechniken verwendete.

Andere Forscher des Weizmann Instituts haben tumorassoziierte antigene (TAA) Peptide identifiziert, ihre Rolle bei der Entstehung von Metastasen untersucht und erfolgreich einen auf TAA-Basis erstellten und gegen Metastasen gerichteten Impfstoff bei Mäusen getestet. Andere Wissenschaftler benutzen die MRS-Mikroskopie (magnetische Resonanz-Spektroskopie), um die Bildung von neuen Blutgefäßen zu untersuchen, die auch für das Tumorstadium notwendig sind, und um Diagnostiktests zu entwickeln, die zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen im Brustgewebe unterscheiden.

In seiner Autobiographie "Trial und Error" (Versuch und Irrtum) kommentiert Weizmann die Sorge um ästhetische Schönheit. "Als das Institut gebaut wurde, hatte es so ausgesehen, als würden wir in einem Meer aus Sand versinken ... Nach zwei oder drei arbeitsreichen Jahren war das ganze in einen Garten verwandelt, der das Auge erfreut, und jeder Besucher und jeder Mitarbeiter bemerkt die Auswirkung." Heute breiten sich die vierzig Gebäude des Instituts über einen subtropisch grünen Campus von über einem Quadratkilometer Größe aus.

Die Tel Aviv Universität

Im Jahre 1956 wurden in Tel Aviv drei kleinere Forschungsinstitute zusammengelegt, um die Tel Aviv Universität (TAU) zu bilden. Die Medizinische Fakultät wurde 1964 auf dem Ramat Aviv Campus unter Beteiligung der wichtigsten örtlichen Krankenhäuser gegründet, dem Ichilov Krankenhaus (Teil des Eilias Sourasky Tel Aviv Medical Centers) und dem Chaim Sheba Medical Center (Tel Hashomer), Israels größtes Medizinisches Zentrum. Wäh-

rend der nächsten Jahrzehnte wurden viele neue Fakultäten eingerichtet; die Universität hat nun neun Fakultäten und 90 Abteilungen und ist Israels größtes Forschungs- und Lehrzentrum.

TAU verfügt über eine von Israels größten Ansammlungen von Grundlagenforschern und Klinikern, die sich mit Krebsforschung beschäftigen, fast 100 Wissenschaftler und Ärzte der George S. Wise-Fakultät für Lebenswissenschaften und der Sackler-Fakultät für Medizin einbegriffen. Sie führen klinische, vorklinische und Grundlagenforschung durch und behandeln dabei biologische, molekulare, genetische, immunologische, virologische und umweltbezogene Aspekte der Krankheit.

Um die multidisziplinären Kooperationen zu fördern hat die Universität ein krebsbiologisches Forschungszentrum gegründet. Das Zentrum verwendet Erlöse aus seinen Krebsforschungstiftungen, um "Startersubventionen" zu finanzieren. Das Zentrum veranstaltet - getreu seinem interdisziplinären Anspruch - jedes Jahr eine Konferenz, ein Forum für den Austausch von Informationen und Daten von 200 bis 250 Forschern aus Laboratorien, aus Universitätskrankenhäusern, großen Medizinischen Zentren und kleinen kommunalen Gesundheitsdiensten. Diese jährlichen Treffen werden zum Teil von der Israelischen Krebsgesellschaft gefördert. Die Tel Aviv Universität verfügt auch über zwei akademische Krebsforschungsinstitute: das Elakodesz-Institut für die Erforschung der Krebsentwicklung und Prävention, in der Fakultät für Lebenswissenschaften, und das Stanley-Steyer-Institut für Krebs Epidemiologie, in der Fakultät für Medizin. Darüber hinaus veranstaltet die Universität die jährliche Otto-Herz-Vorlesungsreihe zur Krebsforschung, bei der hervorragende ausländische Wissenschaftler Vorträge und Seminare präsentieren. 1992 wurde das zehnjährige Bestehen dieser Reihe mit einem Internationalen Symposium gewürdigt.

Die Ben-Gurion-Universität im Negev

Die Ben-Gurion-Universität im Negev (BGU), Israels jüngste Universität, ist 1969 gegründet worden. Sie befindet sich in Beer-Sheba, einer Stadt im Norden des Negev, dem wüstenhaften Südtel Israels. Die Entwicklung der Landwirtschaft in Trockengebieten und andere auf Wüsten bezogene Schwerpunkte waren unter den ursprünglichen Forschungsaktivi-

täten der Hochschule. Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt ist gesundheitsbezogene Forschung, von der die Bevölkerung des Südens Israels profitieren soll. Diese Forschung wird an der 1973 gegründeten Medical School der Universität durchgeführt. Die Universität ist rasch gewachsen und nun auf fast allen Gebieten der modernen Wissenschaften aktiv.

Die BGU hat ein breitgefächertes interdisziplinäres Krebsforschungszentrum eingerichtet, das mehr als 70 Wissenschaftler und forschenden Klinikern als aktive Mitglieder aufweist. Zum Zentrum gehören: das Institut für Klinische Onkologie, das Institut für Pathologie, die Abteilung für Grundlagenforschung, die Abteilung für Chirurgie und Abteilungen für Chemie und Physik. Wissenschaftlerteams verfolgen Schwerpunktthemen in Grundlagen- und klinischer Krebsforschung: molekulare Onkologie, Metastasierung, Tumormimmunologie und Immuntherapie, Modifizierung von Krebstherapien, multiple Arzneimittel-Resistenz, onkologische Virologie, Signaltransduktion, Zellzyklus-Regulation und Apoptose, daneben die Enzymologie der DNS-Reparatur, Früherkennung, Epidemiologie und Risiken durch Strahlung und chemische Stoffe.

Auf dem Sede Boker-Campus der Universität, tief im Negev, sind das Ben-Gurion-Forschungsinstitut und das Jakob-Blaustein-Institut für Wüstenforschung beheimatet. David Ben-Gurion und seine Frau sind auf einem Hügel bestattet, hoch über der Universität, die nach ihm benannt ist.



Campus der Ben-Gurion-Universität im Negev



Die Vorgeschichte

”Eins plus eins kann mehr als zwei sein”

Interview mit den Programmkoordinatoren über die Entstehungsgeschichte der Kooperation

Die deutsch-israelischen Wissenschaftsbeziehungen haben 1959 die Max-Planck-Gesellschaft und das Weizmann Institut gemeinsam initiiert, vor allem auf den Gebieten der Physik und Chemie. Wer strebte in der Krebsforschung nach einer Zusammenarbeit?

Hecker:

Das Weizmann Institut in Rehovot hatte im Jahr 1974, auf Anregung seiner europäischen Vertretung in Zürich, das Deutsche Krebsforschungszentrum zu Gesprächen nach Israel eingeladen. Dort hat man uns - ich war damals Vorsitzender des Wissenschaftlichen Rats, Professor Klaus Munk war Vorsitzender des Direktoriums - viele Forschungseinrichtungen gezeigt, insbesondere das Weizmann Institut und die Hebräische Universität. In den Gesprächen abends, bei einem Glas Wein, ging es primär darum, wie man Wissenschaft finanziert, um ihre Entwicklung zu fördern. Bei den Israelis ist das Begabungspotential für Forschung besonders hoch, und man will diese Leute natürlich im Land halten. Zurück in Deutschland haben wir uns verpflichtet gefühlt, Möglichkeiten für eine Zusammenarbeit nachzugehen. Die Max-Planck-Gesellschaft interessierte sich seinerzeit allerdings nicht für Projekte in der Krebsforschung. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft andererseits durfte uns aus satzungsrechtlichen Gründen damals nicht unterstützen. Der Bundesforschungsminister, dem wir dann unser Anliegen vorgetragen haben, nahm es zwar sehr interessiert auf, hatte aber keine Mittel zur Disposition frei.

Das haben wir unseren israelischen Partnern gesagt. Die Israelis sprachen daraufhin die Mitglieder des Haushaltsausschusses des Bundestags an, insbesondere den Abgeordneten, der damals für biomedizinische Forschung zuständig war. Und sie haben es tatsächlich geschafft. Der Haushaltsausschuß stellte dem Forschungsministerium 600.000 Mark pro Jahr zur Verfügung. Das Geld sollte durch den Haushalt des Deutschen Krebsforschungszentrums für eine wissenschaftliche Kooperation auf dem Gebiet der Krebsforschung nach Israel fließen. Ein Kooperationsvertrag wurde geschlossen, der unserer Zusammenarbeit den Rahmen gibt.

Welches Interesse stand in Deutschland hinter der Vereinbarung?

Hecker:

Diese Zusammenarbeit muß man letztlich im Kontext der Bemühungen nach dem zweiten Weltkrieg sehen, mit dem jüdischen Volk und dem Staat Israel in ein irgendwie vernünftiges Verhältnis zu kommen. Es war die Bereitschaft vorhanden, etwas für Israel zu tun, und auch das Wissen um die dortige herausragende Forschung. In den Verträgen heißt es, das Deutsche Krebsforschungszentrum bezieht sozusagen dadurch, daß Geld nach Israel fließt, von dort Expertenwissen, Know-how. Zusammenarbeit bedeutet, daß eins plus eins eben mehr als zwei ist - wenn die Zusammenarbeit gut ist. Wissenschaft eignet sich besonders gut dazu, Menschen zusammenzubringen, auch wenn sie politisch durchaus verschiedene Ansichten haben.

Welches Interesse hatte Israel an der Vereinbarung?

Degani:

Als kleines Land, das seine wissenschaftlichen Forschungsaktivitäten auf Weltklasseniveau aufrechterhalten will, sind für Israel internationale wissenschaftliche Kooperationen in verschiedener Hinsicht unbedingt notwendig. Gemeinsame Forschungsprogramme und Kostenteilung erhöhen Israels limitiertes Forschungsbudget. Stetige Wechselwirkung und Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern im Ausland führt zur gemeinsamen Lösung von intellektuellen Aufgaben mit einem großen Fundus an internationalen Talenten und verbessert die wissenschaftliche Leistung.

Durch das Fehlen von Beziehungen zu direkten geographischen Nachbarn während der ersten Jahrzehnte nach Gründung des Staates war die natürlichste Wahl zur Zusammenarbeit die relativ nahe wissenschaftliche Gemeinschaft von Europa, mit der viele Israelis einen gemeinsamen kulturellen und historischen Hintergrund teilten. Deutschland war immer eine wesentliche wissenschaftliche Macht Europas gewesen. Deutschlands wissenschaftliche Forschung hat sich dank der hohen Forschungsinvestitionen der deutschen Regierung enorm erweitert. Deutschland spielte auch in vielen internationalen Europäischen Organisationen, denen Israel beitreten wollte, eine zentrale Rolle.

Die Bereitschaft Deutschlands mit Israel in Wissenschaft und Technologie zusammenzuarbeiten, wurde von Israels Nationalem Komitee für Forschung und Entwicklung (National Council for Research and Development, NCRD) und anderen führenden Wissenschaftlern der israelischen "scientific community" begrüßt. Das deutsch-israelische Kooperationsprogramm in medizinischer Forschung, an dem Krebsforschung einen hauptsächlichen Anteil darstellt, war für Israel von besonderer Bedeutung. Medizinische Forschung stellt universelle Werte dar, die das Leben eines jeden menschlichen Wesens beeinflussen. Krankheiten und Todesfälle kennen keine nationalen, politischen oder geographischen Grenzen, und alle Nationen versuchen die Gesundheit ihrer Bürger zu verbessern. So könnte kein anderes Gebiet wissenschaftlicher Aktivitäten passender sein für internationale Kooperationen.

Wie haben sich die Strukturen der Kooperation entwickelt?

Hecker:

Eine fruchtbare Zusammenarbeit in der multidisziplinären Krebsforschung kommt nur zustande, wenn Einzelprojekte durchgeführt und einzelne Wissenschaftler zusammengebracht werden. Die ersten sechs Projekte wurden sozusagen aus dem Boden gestampft, ohne besondere Infrastruktur. Wir hatten die Verträge aus dem Jahre 1976, abgeschlossen zwischen Bundesforschungsministerium, heute BMBF, und dem Deutschen Krebsforschungszentrum auf der einen Seite und dem Nationalen Rat für Forschung und Entwicklung, heute MOS, auf der anderen Seite. Wie die Zusammenarbeit im einzelnen strukturiert werden sollte, ist der Initiative der Partner überlassen worden.

Weil ich mich im Rahmen der Arbeit des Wissenschaftlichen Rats schon lange für die Probleme und die Machbarkeit erfolgreicher internationaler Kooperationen interessiert hatte - Israel hat mich dabei besonders gefesselt - war ich bereit, nach Israel zu fahren, um gemeinsam mit den israelischen Partnern zu überlegen, wie man diese Kooperation organisieren könnte. Das war 1978 und nach einschlägigen Erfahrungen in Kooperationsprojekten mit Thailand und Ägypten



Professor Erich Hecker (links) ist seit Programmbeginn Stellvertretender Vorsitzender des Programmkomitees und koordiniert im Deutschen Krebsforschungszentrum die Kooperation. Der heute emeritierte Ordinarius für Biochemie war von 1970 bis 1971 Vorsitzender des Direktoriums und von 1973 bis 1977 Vorsitzender des Wissenschaftlichen Rates des Deutschen Krebsforschungszentrums.

Dr. Yair Degani (rechts) koordiniert seit vielen Jahren das Programm in Israel. Der Biochemiker ist Leiter der Abteilung Lebenswissenschaften im israelischen Wissenschaftsministerium, MOS. Zuvor war er Senior Scientist im Weizmann Institut in Rehovot.

Was passierte damals?

Hecker:

In der Besprechung hat man die Zurückhaltung der Israelis deutlich gespürt. Es ging unter anderem darum, daß auf beiden Seiten sehr gute Forscher an der Kooperation teilnehmen sollten und daher Qualitätskriterien anzulegen waren. Israel ist jedoch ein kleines Land, und die israelischen Wissenschaftler waren äußerst zurückhaltend damit, andere Kollegen, die auch Anträge stellen, zu bewerten.

Ich hatte in dieser Besprechung, die man die erste Sitzung eines Programmkomitees nennen könnte, das Gefühl, man könne die Kooperation nur dadurch zum Funktionieren bringen, daß beide Seiten mit voller Gleichberechtigung beteiligt werden und nicht, indem einer nur als Geldgeber mit der Devise kommt "wer zahlt, schafft an". Bald wurde auch klar, daß wir ein Programmkomitee brauchten. Ich hielt es für sinnvoll, daß das Komitee aus gleich vielen israelischen und deutschen (oder anderen europäischen) Wissenschaftlern einschließlich je eines Koordinators besteht und sich jedes Jahr einmal trifft, abwechselnd in Israel und in Deutsch-

land. Der Vorsitzende sollte aus den Mitgliedern des Komitees für jeweils ein Jahr gewählt werden.

Die Programm- und Kooperationsstrukturen.

Hecker:

Die wurden mit der Zeit Schritt für Schritt entwickelt. In der nächsten Sitzung, in Deutschland, haben wir ein erstes Papier entworfen, aus dem hervorgeht, wie man zum Beispiel Projekte generiert und auswählt. Die israelischen Partner gaben zu bedenken, daß sich eine Kooperation ständig weiterentwickelt. Daher heißt das Werk auch heute noch "Temporary Procedures to Generate Common Projects". Wir haben etwa zehn Jahre gebraucht, um die Temporary Procedures zufriedenstellend zu entwickeln. Sie wurden aufgrund der Erfahrungen immer weiter verfeinert.

Degani:

Zum Beispiel hatten wir zu Beginn der Kooperation keinen gemeinsamen Abschlußbericht, nur die Standard-Jahresberichte für jeden Partner. Später beschlossen wir, einen formellen gemeinsamen Abschlußbericht zu fordern, gemeinsam erstellt und unterzeichnet von den israelischen und deutschen Partnern, jedoch ohne sein Format festzulegen. Das erwies sich als unzulänglich, und wir erkannten letztendlich, daß es zweckmäßig wäre, ein spezielles Formular für den Bericht zu erarbeiten, um sicherzustellen daß alle benötigten Informationen enthalten sein würden. In dem endgültigen Formular ist genau vorgesehen, was auf welcher Seite geschrieben werden soll und in welchen Abschnitten. Wir beraten die Wissenschaftler beider Partnerorganisationen sehr intensiv und können ihnen, zu einem früheren Stadium, sogar helfen, zukünftige Partner zu finden.

Was ist das Erfolgsrezept der Kooperation, die vorgeschriebene persönliche Zusammenarbeit zwischen den Wissenschaftlern?

Hecker:

Freundschaft kann man nicht vorschreiben. Wir können die Forscher lediglich daran erinnern, daß eine fruchtbare wissenschaftliche Kooperation persönlichen Gedankenaustausch in Gesprächen voraussetzt, daß man sich gegenseitig besucht und zusammen Experimente macht. Das Programmkomitee hat daher großen Wert darauf gelegt, daß

für jedes Subprojekt zweckgebundene Mittel für Reisen zur Verfügung stehen. Die Erfahrung zeigt immer wieder, daß die fruchtbarsten Ideen, die zu weiterführenden Experimenten Anlaß geben, oft zufällig entstehen, zum Beispiel, wenn man bei einer Tasse Kaffee oder abends nach dem Essen zusammensitzt.

Mindestens einmal in den drei Jahren, auf die ein Projekt begrenzt ist, müssen die Projektpartner gemeinsam an einem Workshop teilnehmen. Auf diesen "Statusseminaren" werden dem Programmkomitee vor einem ausgewählten Auditorium von Wissenschaftlern die Ergebnisse aller laufenden Projekte vorgestellt. Darüber hinaus wird das Programmkomitee auf seiner jährlichen Sitzung über den Fortschritt jedes Projektes informiert. Einmal trägt der israelische Partner vor dem Komitee die Fortschritte des Projektes vor (wenn das Treffen in Israel stattfindet); das nächste Jahr berichtet der deutsche Partner dem Komitee (wenn das Treffen in Deutschland ist). Dabei kommt durchaus nicht immer heraus, daß die Partner so eng zusammenarbeiten, wie wir das am liebsten hätten.

Was ist in solchen Fällen schiefgegangen?

Degani:

Zum Beispiel hatte ein bestimmtes Projekt keine Publikationen. Ich fragte den Forscher, was passiert war. Da gab es ein Problem mit bestimmten Zellen, die ein Partner zu liefern hatte. Es waren nicht die richtigen gewesen, etwas war mit ihnen nicht in Ordnung, und publizierbare Ergebnisse waren nicht erreicht worden. Das kann manchmal passieren, es gibt keine hundertprozentige Erfolgsgarantie.

In einem weiteren Spektrum schlossen wir einige epidemiologische Themen in unsere Schwerpunktgebiete ein. Wir mußten letztendlich feststellen, daß epidemiologische Projekte für diese Art von Programm nicht sehr gut geeignet sind. So benötigen solche Projekte oft viel mehr als drei Jahre, um bedeutende Ergebnisse zu erzielen, während unsere Projekte auf eine Dauer von drei Jahren begrenzt sind. Das ist eine ernstzunehmende Begrenzung, da, entsprechend unseren "Vorläufigen Prozeduren" ein israelischer Wissenschaftler keine neue Förderung erhalten kann, bevor er für drei Jahre pausiert hat (diese Einschränkung gilt nicht für die deutschen Projektnehmer).

Jedoch waren diese epidemiologischen Projekte nicht unbedingt Mißerfolge. Als wir 1996 die Publikationsliste für das zwanzigjährige Jubiläum und 1997 für die internationale Begutachtung auf den laufenden Stand brachten, haben wir viele neue Publikationen gefunden, die aus diesen Projekten - die schon vor fast fünf Jahren beendet worden waren - hervorgegangen sind. So reifen in einigen Fällen die Früchte aus solchen epidemiologischen Projekten ziemlich spät

Welchen Stellenwert hat dieses Kooperationsprogramm?

Degani:

In Israel ist das Kooperationsprogramm wohl bekannt und hochgeschätzt, gleichermaßen für seine Forschungsergebnisse und für die wissenschaftliche Leitung durch das Programmkomitee und seine Koordinatoren. Vor etwa fünf Jahren wurde das Finanzvolumen des Programms durch zusätzliche Zuwendungen des DKFZ-Stiftungsvorstands über die BMBF-Mittel hinaus um fast 40 Prozent erhöht. Diese Tatsache zeigt die weit verbreitete Anerkennung des Erfolges dieses Programms innerhalb des DKFZ, besonders zu einer Zeit, in der Forschungsmittel knapper werden.

Wie stellt sich die Zusammenarbeit in der Krebsforschung verglichen mit anderen deutsch-israelischen Programmen dar?

Degani:

Verschiedene Aspekte der Kooperation zwischen Wissenschaftlern im Krebsforschungsprogramm sind besser entwickelt, als die in anderen Gebieten der wissenschaftlichen Kooperationsprogramme zwischen BMBF und MOS. Dazu zählen Struktur, Verfahrensweisen und Leitung dieses Programms, speziell die Art, wie Fortschritte und Zusammenarbeit durch das Programmkomitee immer wieder überprüft werden. Ein grundlegender Unterschied ist, daß in diesem Programm auch deutsche Wissenschaftler gefördert werden. In den meisten anderen BMBF-MOS-Teilprogrammen erhalten deutsche Wissenschaftler nur Reisemittel, wodurch die Zusammenarbeit für die Partner erschwert wird. Dies wird nun geändert, auch andere Teilprogramme beginnen mit der Förderung der deutschen Seite. Das ist eine positive Entwicklung, eine, die wir schon vor Jahren zu ermutigen suchten.



Ilana Lowi (Mitte) war im Israelischen Ministerium für Wissenschaft bis 1996 Stellvertretende Direktorin in der Abteilung für internationale wissenschaftliche Beziehungen (MOS/ISR), Nurit Topaz (rechts) leitet die MOS/ISR-Sektion für wissenschaftliche Beziehungen mit Deutschland

Die Krebsforscher als Vorbild?

Hecker:

Im Jahre 1997 ließen BMBF und MOS internationale Gutachter analysieren, wie gut die Kooperationsprojekte aller gemeinsamen Programme mit Israel funktionieren. Bislang war es den einzelnen Programmkomitees überlassen, wie sie die Zusammenarbeit strukturierten und kontrollierten. Im Regelfall findet man eine solch intensive Wechselwirkung wie unter den Krebsforschern bei den anderen BMBF-MOS-Kooperationsprogrammen nicht. Bei uns spielt das Programmkomitee eine ganz wichtige Rolle, es ist sozusagen der "Sittenwächter" für die Projekte.

Lowi:

Die internationalen Forschungsprogramme von MOS haben einige der Verfahrensweisen übernommen, die im Kooperationsprogramm der Krebsforscher entstanden sind. Ein Beispiel ist das "2n Auswahlverfahren", in dem das Programmkomitee bis zu zweimal so viele Vorschläge zur endgültigen Bewertung und Auswahl erhält, als finanziert werden können.

Topaz:

Alle BMBF-MOS-Teilprogramme haben entweder ein Programmkomitee oder ein beratendes Komitee. Der Unterschied liegt darin, daß ein Programmkomitee Entscheidungen fällt, während das beratende Komitee nur Ratschläge erteilt und die endgültigen Entscheidungen den zuständigen Ministe-

rien überläßt. Das starke Programmkomitee der Krebsforschungs Kooperation gibt diesem einen eindeutigen Vorteil.

Welche Motivation steht hinter dem Engagement für die deutsch-israelische Kooperation - Völkerverständnis?

Hecker:

Politisch hat das zweifellos eine wichtige Rolle gespielt, insbesondere für die Finanzierung. Maßgeblich auf wissenschaftlicher Ebene war für mich aber, daß man die Zusammenarbeit mit Israel besonders gut dazu nutzen könnte, die Multidisziplinarität der wissenschaftlichen Ansätze, die im Krebsforschungszentrum gepflegt werden, auch international augenfällig zu demonstrieren.

Degani:

Die Entwicklung der deutsch-israelischen Beziehungen ist eine sehr empfindliche Angelegenheit gewesen. In den frühen Jahren des deutsch-israelischen Kooperationsprogrammes gab es einige israelische Wissenschaftler, die sich aus gefühlsmäßigen Gründen weigerten, an dem Programm teilzunehmen, sei es als Bewerber um Forschungsmittel oder als Gutachter für Bewerbungen anderer. Über die Jahre sind solche Fälle zunehmend seltener geworden. Viele von uns merken, daß die gemeinsamen Aktivitäten des Programms stark dazu beigetragen haben, eine Brücke über den Abgrund von Haß und Leid zu bauen. Vom wissenschaftlichen Standpunkt aus haben sich die Kontakte, die durch dieses Programm geschaffen wurden, über viele Jahre, als sehr produktiv und von gegenseitigem Nutzen für beide Seiten erwiesen. Dies hat das Fundament für eine dauerhafte fachliche Zusammenarbeit gelegt.

Merkt man in der Kooperation, daß das Verhältnis zwischen beiden Ländern ein besonderes ist?

Hecker:

Heute eigentlich fast nicht mehr. Es ist auch emotional beinahe normal. 1976, das sagte ich, hatte es bei den Israelis große Zurückhaltung gegeben. Man sollte das aber primär nicht als eine Zurückhaltung gegenüber den deutschen Forschern verstehen, sondern vor allem gegenüber der Art der Zusammenarbeit in diesem Programm. Hier war gefordert, wirklich zusammenzuarbeiten, nicht ähnliche

Projekte parallel zu betreiben, also in einen viel persönlicheren Kontakt zu treten. Da muß man schon ein bißchen aus sich herausgehen. Gerade mit deutschen Wissenschaftlern zusammenzuarbeiten, das war am Anfang natürlich eine besondere Komponente, zweifellos, aber das ist sie heute eigentlich nicht mehr.



Das Programm

Flexible Regularien

Das "Vorläufige Verfahren für die Generierung Gemeinsamer Projekte" ist immer offen für Veränderungen

Vor jeder neuen Ausschreibung von prioritären Themen für das Kooperationsprogramm diskutiert zunächst der Wissenschaftliche Rat des Deutschen Krebsforschungszentrums mit dem Stiftungsvorstand neue Themen und schlägt sie der israelischen Seite vor. MOS und die israelischen Mitglieder des Programmkomitees diskutieren diese und machen gegebenenfalls ihrerseits Empfehlungen, um die Themen an die Situation der israelischen Krebsforschung optimal anzupassen.

Das Ergebnis diskutiert und beschließt dann das Programmkomitee gemeinsam. Es besteht zu gleichen Teilen aus deutschen und israelischen Wissenschaftlern und trifft sich jährlich. Prioritäre Themen werden etwa ein Jahr vor dem beabsichtigten Beginn der Arbeiten parallel im Deutschen Krebsforschungszentrum und in den israelischen Forschungseinrichtungen ausgeschrieben. Das israelische Wissenschaftsministerium verteilt darüber hinaus Informationen über das Deutsche Krebsforschungszentrum wie Forschungsberichte und Publikationsverzeichnisse.

Zum Beispiel sind die drei prioritären Themen für den seit 1. Januar 1998 laufenden Förderabschnitt: "Regulation der Zellproliferation und Differenzierung in normalen und neoplastischen Zellen", "Rolle der Viren in der Kontrolle der Malignität menschlicher Zellen" und "Mechanismen verstärkter und/oder selektiver Toxizität für Krebszellen durch Apoptose". Aufgrund der Veröffentlichung der prioritären Themen der nächsten Förderphase reichen zahlreiche Wissenschaftler Projektanträge ein. Jeder Projektvorschlag muß ein deutsches und ein israelisches Teilprojekt beinhalten. Oft kennen sich die Forscher von Kongressen oder über gemeinsame Kollegen. Falls nicht, dann helfen die erfahrungsgewandten Programmkoordinatoren bei der Suche nach potentiellen wissenschaftlichen Partnern.

In Israel werden durchschnittlich 25 bis 30 Projektvorschläge eingereicht, die an europäische und amerikanische Gutachter geschickt werden. Auf der Grundlage der schriftlichen Beurteilungen wählen



Sie kennen die "Temporary Procedure" wie sonst niemand: die beiden Programmkoordinatoren Yair Degani (links) und Erich Hecker

die israelischen Mitglieder des Programmkomitees zweimal so viele ("2n") Projektvorschläge aus, wie finanziert werden können. Die entsprechenden deutschen Teilprojekte bewertet der Wissenschaftliche Rat des Krebsforschungszentrums.

Die "2n-kooordinierten" Vorschläge, in der Regel zwölf bis höchstens vierzehn, diskutiert und bewertet das Programmkomitee nach einem Punktesystem. Eines der wichtigsten Auswahlkriterien ist die Wahrscheinlichkeit einer fruchtbaren Zusammenarbeit. Andere Prüfsteine sind Originalität und Qualität des wissenschaftlichen Ansatzes, die Bedeutung für die Krebsforschung, die Verlässlichkeit der vorgeschlagenen Methoden und das Verhältnis von Kosten und Nutzen. Schließlich werden sechs bis sieben Projekte ("n") für die dreijährige Unterstützung ausgewählt.



Die Forschungsgebiete

Das DKFZ-MOS-Kooperationsprogramm hat in den ersten zwei Jahrzehnten 61 Kooperationsprojekte unterstützt. Ungeachtet ihrer Vielfalt verteilen sie sich auf sechs Forschungsgebiete, die weitgehend Forschungsschwerpunkten des Deutschen Krebsforschungszentrums entsprechen.

Zelle an Zelle

Dreizehn Projekte zu "Krebsentstehung und Differenzierung"

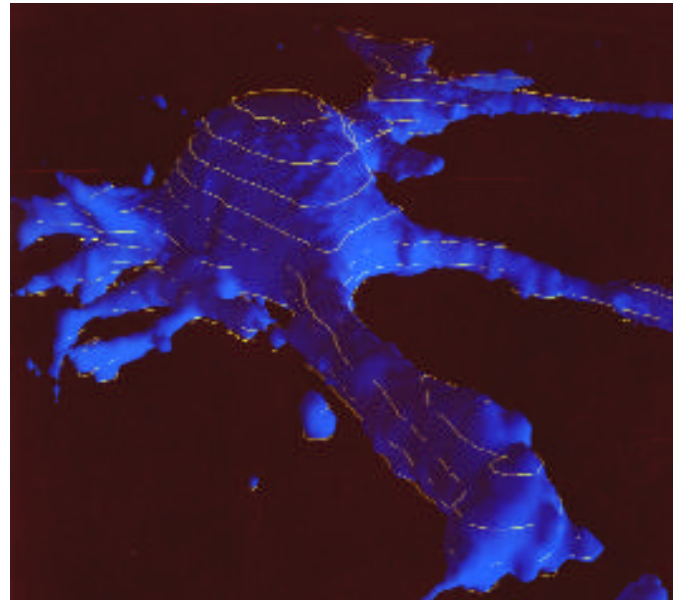
Differenzierung ist der Prozeß der Spezialisierung von Zellen auf bestimmte Aufgaben. Krebszellen dagegen nehmen die für ihre gesunden Vorläufer vorgesehenen Aufgaben häufig nicht mehr wahr. Am Anfang eines Entartungsprozesses stehen Veränderungen in der Erbsubstanz DNS. Solche Mutationen, entweder aufgrund äußerer Einflüsse oder auch zufällig entstanden, können zweierlei zur Folge haben. Entweder werden bestimmte Erbanlagen, Krebsgene (Onkogene), zur Unzeit angeschaltet oder andererseits wichtige Kontrollgene abgeschaltet, Krebsunterdrückungs-Gene (Tumorsuppressor-Gene) inbegriffen.

Wo solche Gene auf den Chromosomen liegen, welche Signalketten sie an- oder abschalten und mit welchen Mechanismen sie die fein ausbalancierte ererbte Wachstumskontrolle außer Kraft setzen, untersuchen die Forscher mit zellbiologischen und gentechnologischen Methoden. Dabei analysieren sie auch die Eiweißstoffe, deren Bauanleitung in diesen Genen verschlüsselt ist, und ihr Vorkommen in den verschiedenen Zelltypen.

Die meisten Zellen sind in Zellverbänden, den Geweben, organisiert. Bei Krebszellen sind die zeitlich und räumlich fein regulierten Kontaktstellen, die die Zellen untereinander und mit ihrer Umgebung verklammern, oft verändert oder beschädigt. Daher können sie schließlich aus ihrem Gewebeverband ausbrechen und an anderer Stelle Tochtergeschwülste, Metastasen, bilden.

Die Kenntnis von den molekularen Komponenten der Zell-Zellverbindungen - wichtiger Baustein im Verständnis von Krebsentstehung und Metastasierung - hat das 1993 abgeschlossene Projekt von Professor Werner Franke und Professor Benjamin Geiger erweitert. Das gemeinsame Vorhaben trug den Titel "Structure-Function Relationships in

Adhering Cell Junctions of Normal and Transformed Cells". Werner Franke, Leiter der Abteilung Zellbiologie im Krebsforschungszentrum und Benjamin Geiger, Abteilung Chemische Immunologie des Weizmann-Instituts, entdeckten dabei unter anderem bei Endothelzellen, die Blut- und Lymphgefäße auskleiden, einen neuen Typ von interzellulären Kontaktstellen (Complexus adherentes). Die Rolle endothelialer Zellen beim Aufbau der Blutversorgung einer wachsenden Geschwulst untersuchte Eli Keshet, Abteilung Molekularbiologie der Hadassah Medical School, Hebräische Universität Jerusalem. Sein wissenschaftlicher Partner in diesem Mitte 1996 abgeschlossenen Projekt



Eine Tumorzelle hat Ausläufer gebildet, um in umgebendes gesundes Gewebe einzudringen. Das dreidimensionale Bild hat ein Computerprogramm aus aufeinanderfolgenden Schnitzaufnahmen zusammengefügt

(Regulation of Proteases and their Respective Inhibitors Mediating Cell Invasiveness During Angiogenesis and Metastasis) war Professor Eberhard Spiess. Der Heidelberger Krebsforscher, Leiter der Arbeitsgruppe Biomedizinische Strukturforchung im Krebsforschungszentrum, beobachtete mit ausgefeilten lichtmikroskopischen Verfahren wie dem "konfokalen Laserscanning" Lungenkrebszellen, die in benachbarte Kollagenstrukturen eindringen, ihr erster Schritt beim Verlassen des Tumors. Dabei gelang es dem Heidelberger, erstmals "Waffen" der Krebszellen, sogenannte Proteasen, während der Invasion sichtbar zu machen. Die Visualisierungsverfahren aus dem Heidelberger Labor nutzend,

belegte Keshet die Schlüsselrolle bestimmter Protease-Aktivatoren und ihrer (konjugierten) Hemmfaktoren bei der Kontrolle von Blutgefäßen, die sich in wachsende Geschwulsten entwickeln

Schalter des Lebens

Elf Projekte zur "Tumorzellregulation"

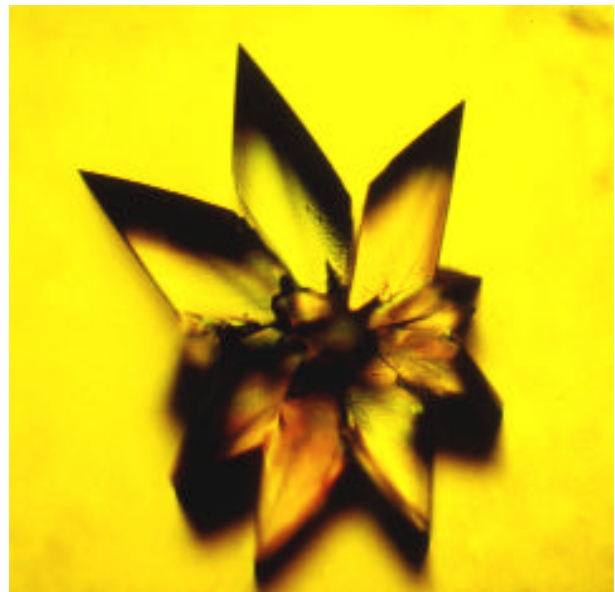
Eine Vielzahl der genetischen Veränderungen, die zu Krebs führen, beeinträchtigt die Kommunikation zwischen Zellen, zwischen Geweben und Gesamtorganismus. Kommunikation ist notwendig für den Erhalt der fein austarierten Aufgabenverteilung im Körper. Sie beruht im wesentlichen auf dem Austausch von chemischen Signalstoffen wie Hormone, Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, Zytokine und anderen Mediatoren.

Die Zielzelle muß ein Signal, das sie mit exakt passenden Empfänger-molekülen (Rezeptoren) auf ihrer Oberfläche empfängt, ins Innere übertragen, interpretieren und umsetzen. Zum Beispiel kann sie Biokatalysatoren oder Erbanlagen an- oder abschalten, das Zytoskelett modulieren, die Durchlässigkeit der Zellmembran verändern, die Zellvermehrung ankurbeln oder blockieren.

Die zentrale Rolle bei der Signalverarbeitung nehmen Enzyme ein, die Phosphatgruppen auf Eiweiße übertragen (Kinasen) oder abspalten (Phosphatasen). Störungen an diesem universellen biochemischen Schalter können fatale Folgen für die Zelle haben. So enthalten viele Protoonkogene, die unbeschädigten Vorläufer von Krebsgenen, die Bauanleitung für eine bestimmte Kinase. Die vielfältigen Wege der zellulären Signalübertragung sind untereinander vernetzt und in sich rückgekoppelt, da die gesunde Zelle ein Signal auch wieder abschalten muß.

Die übermäßige Phosphorylierung eines wichtigen Steuerproteins ist auch daran beteiligt, daß entartete Keratinozyten, das sind bestimmte Hauttumorzellen, auf ein Haltesignal (TGF-beta) nicht mehr reagieren und sich unkontrolliert vermehren. Das beobachteten Professor Adi Kimchi vom Weizmann Institut und Professor Norbert Fusenig, im Krebsforschungszentrum Leiter der Abteilung "Differenzierung und Carcinogenese in vitro". Ihr Projekt "Negative Regulating Growth Factors and the Significance of their Abrogation in Carcinogenesis"

schlossen sie 1996 ab. Die Kenntnis der molekularen Mechanismen solcher in Krebszellen veränderten Signalreaktionen könnte einmal eine Beeinflussung der Tumorentwicklung ermöglichen.



Kristalle der Proteinkinase A, Schlüsselenzym der Zelle

Früh erkennen und vorbeugen

Vier Projekte zu "Krebsrisikofaktoren und Krebsprävention"

Bei der Mehrzahl der Krebserkrankungen sind äußere Faktoren ursächlich beteiligt: nach Risikoabschätzungen lassen sich auf Rauchen und fehlerhafte Ernährung jeweils rund ein Drittel der Erkrankungen zurückzuführen, auf Belastungen am Arbeitsplatz bis zu acht Prozent, auf Umweltschadstoffe wie das ultraviolette Licht der Sonne zwei Prozent.

Krebsvorbeugung läßt sich einerseits durch Ausschalten oder Verringern der Risikofaktoren erreichen (primäre Prävention), andererseits durch Früherkennung und Unterbrechung der Krankheitsentwicklung. Voraussetzung dafür ist das Wissen um Risikofaktoren, deren Gefahrenpotential und Wirkungsweise.

Informationen über die Bedeutung von Umwelteinflüssen für die Krebshäufigkeit stammen aus epidemiologischen Studien. Diese zeigen Unterschiede im Vorkommen einzelner Krebsformen



Alliumpflanzen wie Knoblauch oder Zwiebeln enthalten zellschützende Substanzen

abhängig von Ort, Zeit, Geschlecht, Gewohnheiten und der Zugehörigkeit zu bestimmten Bevölkerungsgruppen. Die Forscher können daraus die Krebsrisiken durch Substanzen oder Stoffgruppen abschätzen, denen zum Beispiel die Menschen in bestimmten Berufen ausgesetzt sind, oder bei bestimmten Lebensgewohnheiten wie Rauchen und Ernährungsweise.

Mit molekularbiologischen, toxikologischen und pathologischen Methoden untersuchen die Forscher die Tumorentwicklung vor dem Hintergrund endogener Einflüsse. Fehler in der Erbsubstanz DNS können auch während der normalen DNS-Verdopplung vor der Zellteilung hineingeraten oder als genetische Veranlagung für Krebs vererbt sein. Informationen über Krebsvorstufen und Mechanismen der Entartung sind notwendig für die Entwicklung besser wirksamerer Therapien.

Nutzen für Patienten

Fünf Projekte zu “Diagnostik und Experimentelle Therapie”

“Es wird die mühsame, aber nicht aussichtslose Aufgabe der experimentellen Therapie bleiben, für die Praxis immer neue Typen wirkungskräftiger Substanzen ausfindig zu machen”, schrieb Paul Ehrlich Anfang des Jahrhunderts. Während der Mediziner durch systematische naturwissenschaftliche Versuche ein Chemotherapeutikum gegen Syphilis entwickelt hatte, ist bei Krebs die Suche nach neuen Therapieverfahren wesentlich komplexer. Ein Tumor entsteht aus veränderten Körperzellen, die sich ungeordnet und ungebremst vermehren, ist also kein körperfremdes Gewebe. Je nachdem, welche Körperzellen sich zu Tumorzellen verändern, entstehen sehr unterschiedliche Krebskrankheiten mit sehr unterschiedlichem Verlauf und ganz unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten.

Neues Wissen aus den Laboratorien in greifbare Nutzen für die Patienten umzusetzen erfordert daher neben der engen Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und klinischer Medizin viele kleine (Fort-)Schritte. In Projekten zu “Diagnostik und Experimentelle Therapie” des Kooperationsprogramms haben Naturwissenschaftler und Mediziner an Konzepten zur adjuvanten Radio-, Chemo- und Immuntherapie gearbeitet, sie suchten nach der biologischen Aktivität bestimmter Immunkomplexe bei Brustkrebspatientinnen, sie sensibilisierten Abwehrzellen gegen Krebszellen, oder sie machten sich, wie die Molekularbiologen Manfred Schwab und Moshe Oren (siehe Seite 30) daran, einen der Wirkungsmechanismen des Krebsunterdrückungsgens p53 aufzuklären. Die Ergebnisse ihrer Zusammenarbeit könnte sich einmal für eine wirkungsvollere Strahlentherapie ausnutzen lassen.

Geliebtes Leben

Elf Projekte aus der “Angewandten Tumorstudiologie”

Als “eine biologische Kuriosität ohne weitreichende Bedeutung”, so beurteilte die wissenschaftliche Welt die Ergebnisse von Peyton Rous lange Zeit. Der amerikanische Pathologe hatte 1911, nach

Experimenten mit Hühnern, auf eine mögliche Beteiligung von Viren bei der Entstehung von Krebs hingewiesen - und 1966 für seine bahnbrechenden Ergebnisse den Nobelpreis für Medizin erhalten.

Mittlerweile sind Vertreter aus vier Virusgruppen bekannt, die ursächlich zu bestimmten bösartigen Tumorerkrankungen beitragen. Neben dem Hepatitis B-Virus ist dies ein Herpes-Virus (Epstein Barr-Virus), zwei Gebärmutterhalskrebs verursachende Papillomviren sowie bestimmte Retroviren.

Ein Virus, etwa ein Zehntausendstel Millimeter groß, besteht lediglich aus Erbgut und einer Eiweißhülle. Weil es keinen eigenen Stoffwechsel hat, kann es sich nur in lebenden Zellen vermehren. Dabei überlistet das Virus den Wirt und bringt ihn dazu, Material und "Technologie" für die Vermehrung des ungebetenen Gastes zur Verfügung zu stellen. Häufig nimmt die Zelle dabei keinen größeren Schaden. Wenn allerdings das Virus seine Erbinformation in das Erbgut der Zelle einbaut, kann sich Krebs entwickeln. Die Art und Weise, wie die viralen Erbanlagen die Wachstumskontrolle der Zelle derart stören, daß sie entartet, sind sehr vielfältig. In der Regel reicht die Infektion mit einem Tumovirus alleine nicht aus, um die Tumorentwicklung anzustoßen. "Sekundäre Trigger" wie chemische Stoffe, radioaktive Strahlen oder besondere genetische Strukturen in der Wirtszelle müssen hinzukommen. Wie solche zusätzlichen Faktoren wirken können, hat das deutsch-israelische Virologenteam Rolf Flügel und Mordechai Aboud in einem Ende 1994 abgeschlossenen Projekt herausgefunden (siehe Seite 36).

Die Identifizierung viraler Krebsrisikofaktoren ist verbunden mit der Suche nach neuen diagnostischen und therapeutischen Verfahren und mit der Hoffnung, die schon jetzt mögliche Krebsvorbeugung durch eine Impfung gegen Hepatitisviren auch auf andere Tumoviren auszudehnen. Auch für die Grundlagenforscher haben sich Krebsviren als überaus hilfreich erwiesen, um die Umwandlung einer normalen in eine Krebszelle zu untersuchen. Außerdem versuchen Wissenschaftler, die Fähigkeit der Viren, Erbgut in menschliche Zellen einzuschleusen, für verschiedene Ansätze der Gentherapie zu nutzen.

Die Abwehr einspannen

Siebzehn Projekte zur "Tumorimmunologie"

Wie "Butter in der Sonne" schmolz eine Krebszellkultur dahin, wenn ein kleines Protein im Reagenzglas zugefügt wurde. Diese bemerkenswerte Eigenschaft, 1975 von einem amerikanischen Immunologen entdeckt, gab dem körpereigenen Eiweiß den Namen, der es weltberühmt machen sollte: Tumornekrosefaktor, vom griechischen Wort nekrosis für absterben.



Eine einfache "Schluckimpfung gegen Krebs" bleibt Utopie

Inzwischen haben Biologen und Mediziner gezeigt, daß sich das Abtöten der Tumorzellen in der Kulturschale nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen läßt. Im Organismus sind Wirkungsweise und Kommunikationswege des Botenstoffs viel komplexer und teilweise gegensinnig. Zur detaillierten molekularen Analyse der zellulären Antworten auf TNF hat das Kooperationsprojekt "Mechanisms Controlling the Response to Tumor Necrosis Factor" in erheblichem Maß beigetragen. Drei Forscher haben von 1989 bis 1991 in enger Zusammenarbeit ihre wissenschaftlichen Erfahrungen und methodischen Ansätze zum Vorteil aller eingebracht: David Wallach vom Weizmann Institut in Rehovot, Daniela Männel, damals in der Abteilung Immunchemie des Krebsforschungszentrums, und - ungewöhnlich für das Kooperationsprogramm - ein "Externer", Helmut Holtmann von der Medizinischen Hochschule in Hannover.

Die Ansätze von Krebsforschern sind so vielfältig wie die Merkmale, in denen sich Tumorzellen von ihrem gesunden Gegenstück unterscheiden und die Wege, mit denen sie sich vor den "Spürhunden" der Körperabwehr verbergen. In den letzten Jahrzehnten entdeckten die Immunologen, daß Abwehrzellen nicht nur Antikörper herstellen können, die Fremdartiges markieren und damit das Immunsystem anlocken. Vielmehr setzten die verschiedenen Abwehrzellen Gewebshormone und Botenstoffe frei, die Immunreaktionen und andere Zellfunktionen sehr komplex steuern.

Mittlerweile kennt man auch einige Möglichkeiten der "Abwehrpolizei", entartete Zellen zu erkennen und zu vernichten. Mit einer sich entwickelnden Geschwulst ist das Abwehrsystem aber oft überfordert. Mit vereinzelt Krebszellen scheint die Immunabwehr eher fertig zu werden. Daher konzentrieren sich einige neuere Ansätze der Immuntherapie auf die Bekämpfung von Metastasen, Tochtergeschwülsten, die aus vagabundierenden Krebszellen entstehen. Das grundlegende Wissen darüber, wie die Abwehrzellen aus dem Blutstrom in andere Gewebe gelangen können, hat vor allem das gemeinsame Vorhaben von Israel Vlodawski und Volker Schirmacher Mitte der achtziger Jahre (siehe Seite 33) erheblich vorangebracht.



Forschungsergebnisse

Aus den 61 gemeinsamen Projekten, die bis 1996 abgeschlossen waren, wählte das wissenschaftliche Programmkomitee sieben "Highlight-Projekte" aus. Die Urkunden für die Projekte Ca 24, Ca 41, Ca 49, Ca 50, Ca 51, Ca 58 and Ca 59 (siehe Anhang) wurden den Wissenschaftlern im März 1997 übergeben, als das zwanzigjährige Bestehen der Kooperation in Heidelberg gefeiert wurde, in Verbindung mit dem siebten Workshop des Programms. Drei Highlight-Projekte werden hier vorgestellt.

Die Invasion sichtbar machen

Projekt Ca 24 zeigte erstmals, wie metastasierende Zellen die Blutgefäße verlassen.

Im Jahr 1972 reist Volker Schirmacher zu einem Kurs der Summer School des Weizmann Instituts nach Israel. Für den Professor der Biochemie begründen die Wochen in Rehovot eine bis heute andauernde Verbundenheit mit Land und Leuten. Weitere Besuche und Kontakte mit den "pragmatischen und innovativen Forschern" Israels schließen sich an. Folgerichtig wird der Leiter der Abteilung Zelluläre Immunologie des Deutschen Krebsforschungszentrums auch Stammgast bei der 1976 begonnenen Kooperation des Zentrums mit Israel.

Sechs gemeinsame Projekte hat Volker Schirmacher mittlerweile abgeschlossen, eines davon ist "Ca 24". Die Zusammenarbeit mit Professor Israel Vlodavski, am 1. Januar 1983 begonnen, lieferte wegweisendes Wissen zur Metastasierung, der Absiedlung von Tumorzellen und Begründung einer Tochtergeschwulst jenseits (griechisch "meta") des Ausgangstumors.

Die ursprüngliche Geschwulst läßt sich in sehr vielen Fällen operativ entfernen, beziehungsweise mit Chemotherapie oder Bestrahlung erfolgreich behandeln. Tochterkolonien in anderen Organen werden jedoch häufig erst entdeckt, wenn ihre Zahl zu groß und die Krankheit so weit fortgeschritten ist, daß eine Heilung nicht mehr erreichbar ist. Da neue Kenntnisse neue wichtige Ansätze zur Entwicklung wirksamerer Krebstherapien ermöglichen, untersuchen die Forscher den Mehrschrittprozess der Metastasierung intensiv. Die Ergebnisse dieses erfolgreichen Projektes hat das Wissen darüber erheblich verbessert, wie Krebszellen Blutgefäße verlassen können, um in gesunde Gewebe einzudringen.

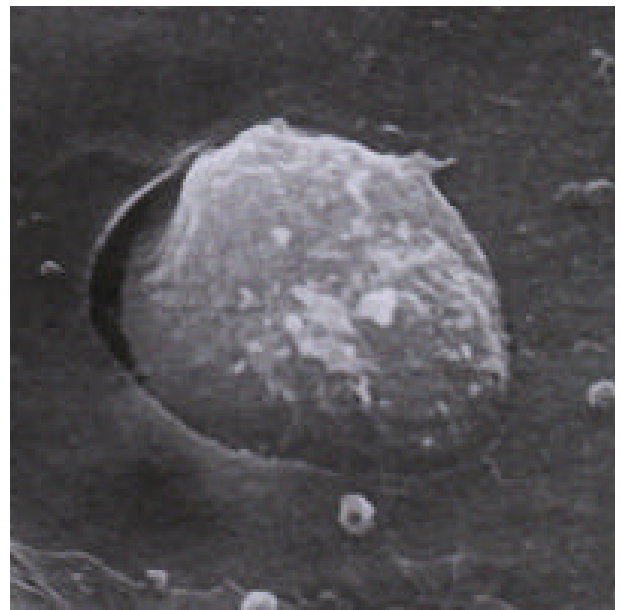
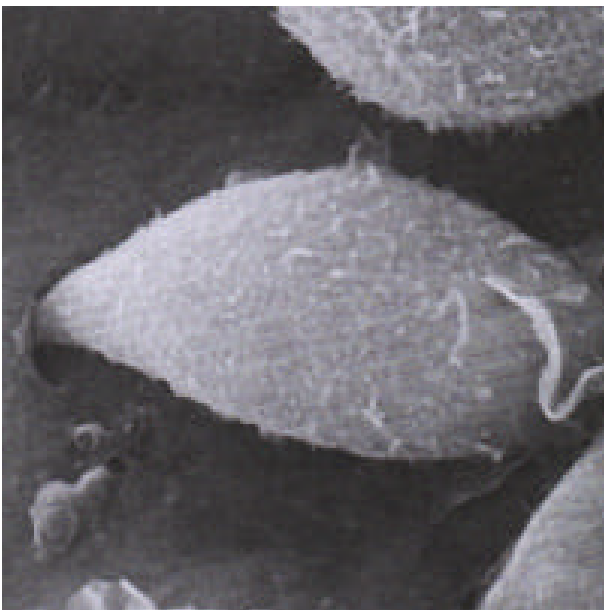
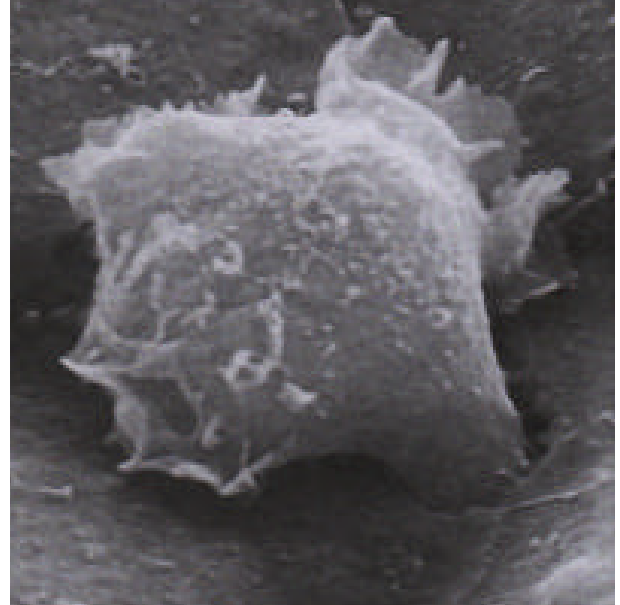


Israel Vlodavski (links), Hebräische Universität, mit Studenten

Die Geschichte von Projekt Ca 24 beginnt, als der aufstrebende Biologe Israel Vlodavski 1980 nach drei Postdoc-Jahren in den USA in seine Heimat Israel zurückkommt. Im Hadassah University Hospital in Jerusalem baut er eine tumorbiologische Forschungseinheit auf. Vlodavski, Experte für Endothelzellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden, sucht jemanden, der sich mit der Ausbreitung von Krebszellen durch die Blutgefäße auskennt. Sein israelischer Mentor in Amerika, Zvi Fuks, weist den Weg zu Volker Schirmacher, der "ein exzellentes System" entwickelt hat, bestehend aus stark metastasierenden Lymphomzellen (entartete Abwehrzellen) und der zugehörigen "Elternlinie", die nur einen geringen Drang zur Ausbreitung aufwies.

"Es war eine gute Sache, dieses System zu nehmen und in unserem System einzusetzen", erinnert sich Vlodavski. Und so konnten die beiden in packenden elektronenmikroskopischen Aufnahmen erstmals festhalten, wie eine Tumorzelle die engen Kontakte zwischen den Endothelzellen lockert, sich - ihre Gestalt extrem verformend - dazwischen zwängt und die (zwar nur einschichtige aber trotzdem stabile) Barriere der Blutgefäßwand schließlich überwindet.

Weitere Laborexperimente mit den Gefäßzellen aus der Aorta eines Rindes erhellten die Rolle der "subendothelialen extrazellulären Matrix", abgekürzt ECM nach der englischen Bezeichnung extracellular Matrix. Das ist ein undurchdringliches Geflecht von Eiweißfäden, darunter Kollagen, und komplexen Eiweiß-Kohlenhydrat-Gebilden, das im Organismus den Übergang zum Bindegewebe darstellt. Die Gefäßzellen in den handtellergrößen Kulturschalen



Im Projekt Ca 24 elektronenmikroskopisch sichtbar gemacht: Eine Tumorzelle zwingt sich - ihre Gestalt extrem verformend - zwischen die Endothelzellen und überwindet schließlich die Barriere der Blutgefäßwand

aus Plastik teilten sich, bis die Schale mit einer Zellschicht bedeckt war und bildeten an ihrer Unterseite - unter dem Einfluß eines ausgeklügelten Cocktails an Wachstumsstoffen eine Matrix, die der in Blutgefäßwänden ähnelt.

Zu Beginn des Projektes reiste Vlodavski für zwei Wochen nach Heidelberg, um mehr zu lernen über Schirmachers Forschungsarbeiten zur Metastasie-

rung. Diesem Besuch sollten viele weitere, auch in umgekehrter Richtung, folgen. Die beiden erkannten sehr schnell das riesige Potential dieses Modellsystems. Es zeigte sich, daß die Krebszellen sehr viel besser an der Matrix haften blieben als an der zellulären Oberfläche. Dieser Unterschied war auffallender, wenn ein sanftes Schütteln der Versuchsgefäße den Blutstrom im intakten Gefäß nachahmte.

Aber wie gelingt es einer Tumorzelle, die Matrix zu durchdringen? Vlodavski und Schirmacher ließen sich einen Versuchsansatz einfallen, der nach wie

vor Anwendung findet. Die Forscher fütterten die Endothelzellen mit schwach radioaktiv markierten Stoffen, die die Zellen in die für die Matrix vorgesehenen Bestandteile einbauten. Mit einem Detergens ließen sich die endothelialen Zellen einfach abwaschen und die ECM freilegen. Intakte Tumorzellen oder gereinigte Tumorzell-Extrakte, die Schirmacher und Vlodavski auf die Matrix einwirken ließen, waren in der Lage, die radioaktiv markierten Komponenten aus der ECM zu schneiden (weniger aggressiv wachsende Tumorzellen waren hierzu nicht in der Lage). Die freigewordenen, markierten Bruchstücke wurden dann in einer sogenannten Gelfiltration nach ihrer Größe aufgetrennt. Die herausgeschnittenen Bruchstücke waren das Produkt eines wichtigen Enzyms, der Heparanase, die mit dem langkettigen Zucker Heparansulfat einen Grundbestandteil der Matrix kleinschneidet. Heparansulfat interagiert mit verschiedenen Bestandteilen der Matrix und stabilisiert ihre Netzwerkstruktur sowie die Barrierenfunktion. Die Aktivität des Biokatalysators stieg noch weiter an, wenn eiweißverdauende Enzyme (wie der Plasminogenaktivator und Plasmin) zugegeben wurden. Diese Proteasen zerkleinerten die Matrix grob und erleichterten so den Zugang der Heparanase zu ihrem Substrat.

Während Volker Schirmacher seinen Arbeitsschwerpunkt über die Invasionsforschung zur Erforschung der Immunbiologie und Immuntherapie von Metastasen hin entwickelte, ließen Israel Vlodavski und seine Kollegen Atzmon, Bar-Ner und Ishai-Michaeli die Heparanase nicht mehr los. Dabei verfolgten sie zwei Strategien. Ein Weg war und ist das Design und die Herstellung von Substanzen, die das Enzym hemmen und damit die Ansiedlung von Krebszellen in anderen Geweben stark erschweren. Parallel dazu versuchte das israelische Team, das Heparanaseprotein zu reinigen, zu klonieren, zu untersuchen, wie seine Biosynthese reguliert wird und wie die Verteilung in den Geweben aussieht.

Diese langwierigen Experimente bestätigten erst kürzlich, was Israel Vlodavski und Volker Schirmacher mit ihren eindrucksvollen elektronenmikroskopischen Beobachtungen in den achtziger Jahren als erste gezeigt hatten: Die Art und Weise, wie Krebszellen durch die Gefäßwand dringen, gleicht im Grundsatz der von Abwehrzellen, zum Beispiel weißen Blutzellen, die in anderen Geweben nach körperfremden Stoffen suchen und dazu die Blut-

bahn verlassen müssen. Darüber hinaus konnte bei experimentellen Tiermodellen gezeigt werden, daß heparinähnliche Substanzen (die das Heparanase-Enzym hemmen) Melanom- und Brustkrebszellen daran hinderten, sich in der Lunge niederzulassen und Metastasen zu bilden.

In nachfolgenden Studien identifizierte Vlodavski 1986 zusammen mit den Professoren Folkman und Klagsburn von der Harvard Medical School eine neue Rolle der Heparanase in der Tumorentwicklung. Am Heparansulfat der Matrix ist normalerweise ein Wachstumsfaktor fest gebunden. Dieser Faktor kann die Angiogenese, das Wachstum von neuen Blutgefäßen, anregen und so eine wachsende Geschwulst, ob Primärtumor oder Metastase, mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgen. Der Wachstumsfaktor kann die Gefäßneubildung am besten herbeiführen, wenn er aus seinem Speicher in der Matrix als Komplex mit Heparansulfat freigesetzt wird. Die Heparanase metastasierender Zellen kann genau dieses tun. Auch hier also ahmen Krebszellen - zur falschen Zeit, am falschen Ort und im falschen Ausmaß - eine natürliche Aktivität, die Angiogenese, nach und nutzen sie zu ihrem eigenen Vorteil.

Israel Vlodavski denkt einstweilen über ein neues israelisch-deutsches Projekt nach. Der Biologe würde gern wieder mit seinem langjährigen wissenschaftlichen Weggefährten Volker Schirmacher zusammenarbeiten. Aber die Forschungsrichtungen, die beide nach den drei offiziellen und etwa fünf "inoffiziellen" gemeinsamen Jahren einschließen, passen vielleicht nicht mehr so recht zusammen. "Mit jemand anderem kooperieren?" fragt der bescheidene Wissenschaftler, zögert und sagt dann entschlossen, "die Chemie muß stimmen, sonst kann ich nicht arbeiten".

Kontrolle aus den Fugen

Wie Virusinfektionen eine Zelle zur Entartung treiben können: das Projekt Ca 50

"Was immer ich brauchte", sagt Mordechai Aboud, "ich wußte, ich kann Rolf fragen und er würde es für mich besorgen, egal woher". Professor Rolf Flügel, Virologe und Leiter der Abteilung Retrovirale Genexpression im Deutschen Krebsforschungszentrum, war der wissenschaftliche Partner des Zellbiologen Aboud, Professor an der Ben Gurion University of the Negev in Beer Sheva, in dem 1995 abgeschlossenen deutsch-israelischen Projekt.



Forscherkollegen und Freunde: Die Virologen Rolf Flügel (links) vom Deutschen Krebsforschungszentrum und Mordechai Aboud von der Ben-Gurion-Universität im Negev

Meistens kennen sich die Wissenschaftler von Kongressen oder über gemeinsame Kollegen, bevor sie ein Kooperationsprojekt beantragen. Mordechai Aboud hatte dagegen von Rolf Flügel "noch nie etwas gehört", als er sich 1991 für eine Zusammenarbeit mit einem Wissenschaftler vom Krebsforschungszentrum interessierte. Er suchte im wissenschaftlichen Ergebnisbericht, den das Zentrum alle zwei Jahre herausgibt, nach einem Biologen, dessen Arbeiten zu seinem eigenen vorgeschlagenen Projekt passten. Der Israeli schickte seinen Projektvorschlag Rolf Flügel. Dieser hatte "gleich ein gutes Gefühl" und schrieb sofort an Aboud, der gerade in der School of Medicine der University of California in Los Angeles seine "summer vacation" verbrachte. Das eingereichte Forschungsvorhaben wurde angenommen und für drei Jahre, wie die übrigen deutsch-israelischen Projekte, jährlich mit zusammen etwa 130 000 Mark unterstützt.

"Etwa fünfzehn Prozent der weltweit auftretenden Krebserkrankungen" lassen sich, schätzt Harald zur Hausen, Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des Krebsforschungszentrums, "mit Virusinfektionen in Verbindung bringen". Viren, etwa ein Zehntausendstel Millimeter groß, können sich nur in lebenden Zellen vermehren. Allerdings erkrankt nur ein Bruchteil der Menschen, die sich mit einem Tumovirus angesteckt haben, an Krebs, oft erst Jahrzehnte später. Andere Faktoren wie chemische Stoffe, radioaktive Strahlung oder besondere genetische Strukturen in der Wirtszelle müssen hinzukommen - welche und wie sie funktionieren, das interessiert das israelisch-deutsche Virologenteam. Mordechai Aboud will herausfinden, wie ein bestimmtes Leukämie-Virus (HTLV-1) das genetische Programm der infizierten Zelle derart stören kann, daß die ererbten Mechanismen der Wachstumskontrolle aus den Fugen geraten. Das Humane T-Zell-Leukämievirus 1 tritt vor allem in Japan, Westafrika und der Karibik auf.

Rolf Flügel dagegen spürt dem Spumavirus nach, dessen Auswirkungen auf die Gesundheit und möglicherweise die Krebsentstehung noch weitgehend unklar sind. Beide Virustypen sind Retroviren. Typisch für diese Gruppe ist, daß ihr Bauplan nicht in DNS festgeschrieben ist, wie überall sonst, sondern in einer Kopie des Bauplans namens Ribonukleinsäure, abgekürzt RNS. Wenn ein Retrovirus in eine Zelle eingedrungen ist, kopiert es seine RNS in DNS zurück, die dann als sogenanntes Provirus in das Erbgut der Wirtszelle eingebaut wird. Der betroffene Mensch merkt nichts von der Infektion, bis das "schlafende" Viruserbgut irgendwie aktiviert, in Boten-RNS (mRNS) abgeschrieben und in Eiweißstoffe übersetzt wird und das Virus beginnt, den zellulären Stoffwechsel für sich auszubeuten. Mehr und mehr virale Proteine und Viren werden hergestellt, und die Infektion greift schließlich auf benachbarte Zellen über.

Bekannt ist, daß Substanzen, die die Erbsubstanz Desoxyribonukleinsäure, abgekürzt DNS, schädigen, die Aktivierung des Provirus auslösen können. Das ist auch für das ebenfalls zu den Retroviren zählende Aidsvirus bekannt.

Kennte man die Signalwege, die das Leukämievirus (und vielleicht auch andere Retroviren) aufwecken, ermöglichte das vielleicht einmal den Medizinern, die Krankheitsentstehung von vornherein zu blockieren. Der infizierte - aber beschwerdefreie -

Betroffene müßte dann lediglich Sorge tragen, das Virus nicht weiterzugeben. HTLV-1 wird, ähnlich wie das Aidsvirus, durch Geschlechtsverkehr, Blut oder von der Mutter auf ihr noch ungeborenes Kind übertragen.

Für seine Experimente konnte Mordechai Aboud dank des Kooperationsprojektes auf das Know-how der Flügel'schen Laboratorien zurückgreifen. Aboud bekam von dem Heidelberger ein DNS-Konstrukt aus einem Reporter-Gen (CAT) und einem regulatorischen Virusabschnitt (LTR). Dieses DNS-Konstrukt schleuste er in eine gesunde, nicht virusinfizierte Zelllinie ein, die der Biologe dann dem (auch in Tabakrauch enthaltenen) 3-Methylcholanthren aussetzte. Dieser krebserzeugende Stoff schädigt die zelluläre DNS. Wenn er an das LTR-Stückchen bindet, wird die Information des Reporter-Gens in ein Eiweißenzym umgesetzt, dessen Aktivität sich leicht messen läßt.

Die mit dem Leukämievirus in Zusammenhang stehende Entartung der Blutzellen schreiben die Wissenschaftler vor allem dem Tax-Eiweiß zu, des Virus' wichtigstes Aktivatorprodukt. Dieses Protein schaltet nicht nur (über den LTR-Abschnitt) die viralen Gene an. Vielmehr aktiviert Tax auch eine Reihe von Erbanlagen der Wirtszelle, deren Geneprodukte wie Interleukin-2 und GM-CSF die zelluläre Vermehrung kontrollieren. Bislang konnten sich die Forscher aber nicht erklären, wo das virale Protein Tax herkommen soll, wenn das Provirus in der Zelle noch in seinem inaktiven (latenten) Zustand ausharrt. Mordechai Aboud zeigte, daß Tax für den initialen Schritt gar nicht notwendig ist. In den Zellen, die kein Tax enthalten konnten, beobachtete er eine "bemerkenswerte Stimulation der CAT-Aktivität" durch 3-Methylcholanthren. Das Karzinogen scheint die eingebauten Virusgene über einen anderen Weg zu aktivieren, bei dem das Tax-Protein nicht gebraucht wird.

Welche Abschnitte im viralen Erbgut diese Wirkung beeinflussen, danach suchte Nirit Mor-Vaknin, Abouds Doktorandin. Bei solchen Fragestellungen schalten Molekularbiologen üblicherweise nacheinander Stückchen in der DNS aus und überprüfen, ob das die gesuchte Funktion beeinträchtigt. Solche Deletionsmutanten herzustellen lernte die israelische Wissenschaftlerin bei Flügels Mitarbeiter Dr. Martin Löchelt in Heidelberg.

Martin Löchelt seinerseits profitierte bei seinen Untersuchungen, auf welchen Wegen das Spumavirus aktiviert wird, von den Erfahrungen der israelischen Kollegen mit dem Tax-Protein. Dessen Aktivierungsfunktion übernimmt beim Spumavirus ein Bel-1 genanntes Eiweiß. Martin Löchelt fand neben dem schon bekannten Abschnitt im LTR-Bereich einen weiteren Ort, an den Bel-1 binden kann - innerhalb des viralen "env"-Gens. Damit hatte er ein bei der Gruppe der Retroviren bislang unbekanntes regulatorisches Prinzip entdeckt, einen sogenannten internen (genomischen) Promotor.

Eine zentrale Rolle bei der Vermehrung des Eindringlings spielen einige Virusproteine, deren Bauanleitung in einer komplexen Erbanlage namens pol verschlüsselt ist. Donat Kögel, Doktorand bei Flügel und 1994 für einige Wochen bei Mordechai Aboud in Beer Sheva, gelang es, die Eiweiße erstmals in virusinfizierten Zellen direkt nachzuweisen. Die von Kögel hergestellten Antikörper erkennen spezifisch die einzelnen Eiweißprodukte des pol-Gens, und sie sind begehrt bei Forscherkollegen, die ebenfalls die Auswirkungen des Spumavirus auf die Gesundheit untersuchen.

Bei Projekt Ca 50 ergänzten sich nicht nur die wissenschaftlichen Fähigkeiten der erfahrenen, fast gleichaltrigen Forscher Rolf Flügel und Mordechai Aboud. Die beiden sind sich - das gilt ebenso für die Mitarbeiter - auch persönlich sehr zugetan. Für den Deutschen ist es "eine Ehre, daß Mordechai bei mir zuhause wohnt", und der israelische Zellbiologe käme "nicht einmal auf die Idee, sich ein Hotel zu suchen".

Aus der Zusammenarbeit entstanden elf wissenschaftliche Veröffentlichungen, darunter neun gemeinsame. Der andere wichtige Erfolg des Projektes, eine kleine Brücke mehr zwischen den beiden Nationen zu schlagen, läßt sich aber nicht an Zahlen festmachen. Rolf Flügel und Mordechai Aboud, die bereits die nächsten gemeinsamen drei (Forschungs-) Jahre geplant haben, "profitieren jeden Tag" von ihrer Kooperation. Und meinen damit nicht nur den wissenschaftlichen Part.

Ausfall des Wächters

Projekt Ca 51: Wie das p53-Protein bei einem Teil der Neuroblastom-Patienten ausgeschaltet wird.

Das molekularbiologische Projekt Ca 51 hat das Verständnis der krebsunterdrückenden Wirkung von p53 erweitert und neue Erkenntnisse zur Entstehung des häufigsten soliden Krebses bei Kindern, dem Neuroblastom, erbracht. Die Resultate könnten einmal zu wirkungsvolleren Krebstherapien führen.



p53-Experte Moshe Oren, Weizmann Institut, Rehovot

Zum "Molekül des Jahres" kürten 1993 die Herausgeber des berühmten Wissenschaftsmagazins Science das Eiweiß mit dem spröden Namen p53. Das immense Interesse der Forscher an dem Protein mit dem Molekulargewicht 53 Kilodalton gründet in seiner entscheidenden Rolle bei der Krebsverhütung (Tumorsuppression) und - wenn seine Funktion beeinträchtigt ist - in der Entstehung bösartiger Geschwülste. In der Erbanlage, in der die Bauanleitung für das p53-Eiweiß verschlüsselt ist, finden sich bei vielen Krebspatienten Fehler, sogenannte Mutationen: bei mehr als siebenzig Prozent aller Darmtumoren (Colon), bei der Hälfte aller Lungentumoren und bei dreißig bis vierzig Prozent der Brusttumoren.

Bei einigen Krebsformen allerdings finden die Biologen praktisch keine Mutationen im p53-Gen, und dennoch kann das Protein seine schützende Wirkung nicht entfalten. Ein Beispiel ist das Neuroblastom, ein vor allem bei Kleinkindern vorkommender Nervenzelltumor und mit etwa 150

Erkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste solide Krebsform bei Kindern. Die genetischen Besonderheiten von Neuroblastomen untersucht Professor Manfred Schwab, im Deutschen Krebsforschungszentrum Leiter der Abteilung Zytogenetik, seit mehr als fünfzehn Jahren. Zusammen mit dem p53-Experten Dr. Moshe Oren vom Weizmann-Institut in Rehovot hat der Molekularbiologe in dem 1994 abgeschlossenen Projekt Ca 51 herausgefunden, wie das Tumorsuppressor-Eiweiß p53 zumindest bei einem Teil der Neuroblastompatienten ausgeschaltet wird. Dieses Wissen könnte sich einmal nutzen lassen, um die Wirksamkeit der Krebstherapie zu steigern. In den achtziger Jahren, in den USA, hat Manfred Schwab erstmals nachgewiesen, daß beim Neuroblastom ein Krebsgen (*N-MYC*) zwischen zehn- und hundertfach vermehrt (amplifiziert) sein kann und dieses Merkmal mit einer schlechteren Heilungschance einhergeht. Weltweit werden daher heute Kinder mit Tumoren positiv für *N-MYC*-Amplifikation einer intensiveren Therapie unterzogen.

An dem Projekt mit Moshe Oren, den Schwab seit seiner Zeit in Amerika kennt, suchte der Biologe mit Hilfe der "reversen in situ Hybridisierung" nach weiteren genetischen Veränderungen in dem Nervenzellkrebs. Zunächst isolierte er in seinem Laboratorium in Heidelberg zusammen mit seiner Mitarbeiterin Dr. Raffaella Corvi die Erbsubstanz Desoxyribonukleinsäure, kurz DNS, aus Tumoren und Neuroblastom-Zelllinien, die man in Kulturschalen vermehrt. Die DNS, mit speziellen biologischen Reagentien (Restriktionsendonukleasen) in kleine Stücke geschnitten, verknüpften sie mit leuchtenden (fluoreszierenden) Farbstoffen. Die so vorbehandelte Erbsubstanz versetzten die Biologen mit DNS von normalen Blutzellen, die sich sehr leicht gewinnen läßt. Die DNS-Moleküle, Doppelspiralen aus zwei spiegelbildlichen (komplementären) Strängen, werden in die zwei Einzelstränge aufgetrennt. Die fluoreszenzmarkierten DNS-Sonden können dann an ihr spiegelbildliches Gegenstück in den Chromosomen der Tumorzelle binden. Sind Teile der Erbsubstanz der Krebszellen an manchen Stellen vermehrt, amplifiziert, so lagert sich dort mehr DNS an, und dieser Chromosomenabschnitt leuchtet stärker.

Bei drei Neuroblastom-Zelllinien und einer Probe aus dem Tumor eines Krebspatienten beobachtete Raffaella Corvi ein auffälliges Signal, eine Amplifikation, auf dem Chromosom 12. Der Vergleich mit

der Karte bereits bekannter Erbanlagen ergab, daß dort der Ort eines Krebsgens, *MDM2*, liegt. Von diesem Onkogen ist seit 1992 bekannt, daß es bei Sarkomen, Tumoren des Bindegewebes, in mehr als den üblichen zwei Kopien auftreten kann. Die Vermehrung von *MDM2* in den Neuroblastomlinien beobachtete Schwab immer nur dann, wenn gleichzeitig auch *N-MYC* amplifiziert war.

Mit von Moshe Oren zur Verfügung gestellten Antikörpern, die sehr spezifisch an das Mdm2-Protein binden, wiesen der Heidelberger Forscher und seine Kollegen nach, daß das Mdm2-Eiweiß in Neuroblastomzellen im Übermaß produziert wird. Wie aber verschafft diese Überproduktion der entartenden Zelle einen Wachstumsvorteil? Bekannt ist, daß das Mdm2-Protein mit dem p53-Eiweiß Komplexe bilden kann. Mit Hilfe von Antikörpern, die Mdm2- und p53-Proteine binden können (Co-Immünpräzipitation) wiesen Schwab und seine Mitarbeiter auch in dem Nervenzellkrebs solche Komplexe nach.

Im Weizmann-Institut zeigte Moshe Oren, daß auch das *MDM2*-Gen selbst ein Ziel des Erbgutwächter p53 ist. Innerhalb des *MDM2*-Onkogens fand der israelische Molekularbiologe einen bis dahin unbekannt regulatorischen Abschnitt, einen internen Promotor, an den sich p53 anheften kann. Diese Bindung aktiviert das *MDM2*-Gen. Sie bewirkt, daß die DNS-Information, zu der das regulatorische Stückchen gehört, in das Botenmolekül mRNA umgeschrieben und daraus schließlich das Mdm2-Protein gebildet wird.

“In der Molekularbiologie”, sagt Manfred Schwab, “kommt es sehr auf die glaubwürdige Interpretation der Ergebnisse an”. Und so skizziert sein israelischer Partner Oren als ausgewiesener p53-Experte ein Modell, in dem “die Aktivierung des *MDM2*-Gens durch p53 als negative Rückkopplungs-(feedback) Schleife dient, um das p53-Signal zu beenden”. Schließlich muß jedes Signal in der Zelle auch wieder abgeschaltet werden, wenn es nicht mehr gebraucht wird. Die fein austarierte Wachstumskontrolle unter der Regie von p53 gerät erst dann aus den Fugen, wenn durch eine Amplifikation zuviel Mdm2 in der Zelle ist. In Maßen dagegen ist das Protein sogar lebensnotwendig: sogenannten Knockout-Mäuse, deren *MDM2*-Gen künstlich ausgeschaltet wurde, sterben als winzige Embryonen, anscheinend weil p53 unbegrenzt aktiv ist und die Zellen in den Selbstmord treibt, wie Oren vermutet.

Das Eiweiß p53 steuert hauptsächlich zwei schützende, einander ergänzende Signalwege. Wenn das Erbgut zum Beispiel durch radioaktive Strahlen oder chemische Substanzen geschädigt wird, hält das Wächterprotein die Vermehrung der Zelle solange an, bis Reparaturenzyme die Schäden ausbessern konnten. Ist aber quasi ein “Totalschaden” aufgetreten, so daß eine Reparatur nicht mehr möglich ist, dann startet p53 ein Selbstmordprogramm, bekannt als programmierter Zelltod oder Apoptose. Die Folgen von Apoptose sind zum Beispiel bei jedem stärkeren Sonnenbrand sichtbar, wenn sich Schichten abgestorbener Hautzellen abschälen. Überlebte die schwer beschädigte Zelle dagegen, dann ließen die Erbfehler möglicherweise die sorgsam ausbalancierte Wachstumskontrolle entgleisen und die Zelle entarten. Deshalb hat der Ausfall des p53-Wächters (den auch bestimmte virale Proteine bewirken können) so häufig fatale Folgen, zum Beispiel bei Gebärmutterhalskrebs.

Warum aber, so fragt Moshe Oren, findet sich bei den meisten Neuroblastomen kein funktionsfähiges Wächterprotein, obwohl das p53-Gen unbeschädigt ist? Um dieses Rätsel aufzuklären, hat er von Manfred Schwab Neuroblastom-Zelllinien bekommen. Möglicherweise, so die Arbeitshypothese der israelischen Gruppe, hält irgend etwas das p53-Eiweiß im Zytoplasma fest, wo es hergestellt wird, und verhindert damit, daß es in den Zellkern zur DNS gelangt, wo es gebraucht würde. Sie fanden heraus, daß dies in der Tat in Neuroblastomen mit *MDM2*-Amplifikation der Fall ist, die allerdings nur einen Bruchteil aller Neuroblastome umfassen.

Orens Ergebnisse könnten einmal klinische Bedeutung haben. Gelingt es irgendwie, vor einer Strahlentherapie die Blockade zu lösen, dann könnte das p53 in den Zellkern gelangen und dort - infolge der schweren Strahlenschäden - das Apoptoseprogramm starten und den Tod der Tumorzellen beschleunigen. Ein ähnlicher Ansatz wurde bereits bei der Behandlung von Hodenkrebs genutzt, indem man Substanzen gab, die Differenzierung auslösen, und p53 aktivieren können. Moshe Oren, der p53-Spezialist, und Manfred Schwab, der ausgewiesenen Neuroblastom-Experte, überlegen nun, ob sie ein neues gemeinsames Projekt beginnen, um diese Hypothese bei den schwierigeren Neuroblastom-Zelllinien zu untersuchen.



Die Wurzeln

Krebsforschung - weltweite Herausforderung der Biomedizin

Bei aller Verschiedenheit der klinischen Krankheitsbilder ist sämtlichen Krebskrankheiten gemeinsam, daß sie, wenn nicht therapeutisch eingegriffen wird, zum Tode führen. In den industrialisierten Ländern der Welt steht Krebs, hinter den Herz-Kreislaufkrankheiten, an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Todesursachen, mit ansteigender Tendenz. In der öffentlichen Gesundheitsfürsorge aller Kulturnationen wird der biomedizinischen Erforschung der Krebskrankheiten mit dem Ziel ihrer vorsorglichen Verhütung oder erfolgreichen Therapie hohe Priorität zugewiesen. Die biomedizinische Forschung auf diesem schwierigen Gebiet wird in besonderer Weise von herausragenden wissenschaftlichen Entdeckungen - Meilensteinen wissenschaftlicher Erkenntnis weltweit - getragen. Daran haben deutsche Forscher, teilweise jüdischer Abstammung, und israelische Wissenschaftler aktiven Anteil.

Der Fortschritt in der Krebsforschung war und ist stets auf das engste verknüpft mit kontemporären Neuerungen methodisch-experimenteller Ansätze biomedizinischer Forschung, daraus resultierenden neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und deren unverzügliche Umsetzung zum Nutzen des Patienten.

Im nachstehenden Text werden nur einige Schlüsselreferenzen angeführt [gekennzeichnet]. Deren komplette Zitate finden sich im Appendix des Bandes unter "Selected References".

Krebsentstehung - klassische Paradigmen
Unzählige histopathologische Untersuchungen an Gewebematerial von Krebspatienten führten etwa Mitte des letzten Jahrhunderts den deutschen Pathologen R. Virchow zu dem Schluß, daß chronische Entzündungen der gemeinsame Nenner der Krebsentstehung sein könnten ("Reiztheorie") [Virchow 1858]. Virchow postulierte, entgegen kontemporären, teilweise ganz andersartigen Vorstellungen, daß Krebsgeschwulste des Organismus generell von vorgeschädigten Zellen in deren Geweben abstammen, und diese zu Neubildungen (Neoplasmen) mit unkontrolliertem Wachstum führen. Dieses klassische Paradigma der Krebsätiologie - Zellularpathologie (vgl. Kasten) - gab erste Hinweise darauf, daß das wissenschaftliche Verständnis der Krebsentstehung - über die medizinische Betrachtungs-

ungsweise hinaus - ein Problem der Zellbiologie sein muß. Dorthin also sollte die Erforschung der Grundlagen der Krebskrankheiten zielen, um, mit Goethes Dr. Faustus, "zu erkennen, was die Welt im Innersten zusammenhält".

Durch sorgfältige Beobachtungen bei krebserkrankten Arbeitern - vor allem von Klinikern wie P. Pott (1775), R. von Volkmann (1875), L. Rehn (1895) und anderen - wurden Ruß, Steinkohlenteer oder Anilin als berufsbedingte Ursachen für die Krebsentstehung auf der Haut oder in der Blase - als chemische Krebsrisikofaktoren - erkannt. Bald nach Einführung der Röntgenstrahlen in die diagnostische Medizin mußte die Kenntnis chemischer Krebsrisikofaktoren um einen physikalischen Krebsrisikofaktor erweitert werden: langjährige berufliche Einwirkung der sonst so segensreichen Strahlen rief bei ärztlichem Personal oder den Ärzten selbst das sogenannte Röntgen-Karzinom hervor [Halberstädter 1923]. Etwa um dieselbe Zeit fand der amerikanische Pathologe F. P. Rous bei Hühnern einen filtrierbaren Faktor, der bei gesunden Tieren Bindegewebskrebs (Sarkome) hervorruft [Rous 1911]. Dies war ein erster biologischer Krebsrisikofaktor der Umwelt, der später als ein Tumovirus erkannt wurde (Rous Sarkom-Virus). Für seine Entdeckung ist Rous 1966 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet worden (zusammen mit C.B. Huggins, für dessen Entdeckung hormonabhängiger Tumoren). Die Aufdeckung zahlreicher weiterer chemischer, physikalischer und biologischer Krebsrisikofaktoren in der Umwelt des Menschen führt zum Paradigma der Umweltätiologie der Krebsentstehung (vgl. Kasten).

Paradigmen der Krebsätiologie

Zellularpathologie

Umweltätiologie der Krebsentstehung

Paradigmen der Zellbiologie

Chromosomenmutation

Somatische Genmutation

Plasmagenmutation

Nach einer ersten, etwas problematischen, experimentellen Erzeugung von Plattenepithelkarzinomen im Vormagen der Ratte [Fibiger 1912] konnten japanische Forscher mit Steinkohlenteer am Kaninchenohr zweifelsfrei Krebs experimentell erzeugen [Yamagiwa und Ichikawa 1914]. Fibiger wurde für die erstmalige experimentelle Erzeugung von Krebs 1926 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Im Laufe der Jahre gelang es bei fast allen vielzelligen Tierarten - von Säugetieren bis zu Insekten - sowie in fast allen ihren Organen oder Geweben typische Krebsgeschwulste durch Einwirkung von Krebsrisikofaktoren der Umwelt experimentell hervorzurufen. Diese Meilensteine der Krebsforschung machen, nach den ungewollten beruflichen Einwirkungen von Krebsrisikofaktoren auf Menschen, Kanzerogenese in Tiermodellen verfügbar. Sie erst lassen die wissenschaftlichen Fragen nach den Ursachen von Krebskrankheiten in geeigneter Weise stellen und erforschen.

Das Spektrum kontemporärer experimenteller Methoden der Biologie, Biochemie und Toxikologie und deren Anwendung auf Probleme der Krebsentstehung wurde in der ersten Hälfte des Jahrhunderts ständig erweitert und vertieft. An dessen Anfang führten, durch die vorausgehende Entdeckung der Mendel'schen Gesetze angeregt, frühe zellbiologische Beobachtungen von T. Boveri (1914), H.J. Muller (1927) und K.H. Bauer [Bauer 1928], sowie später von A. Graffi (1939) und C.D. Darlington (1944) zu drei unterschiedlichen Paradigmen der Zellbiologie für Kanzerogenese (siehe Kasten). Diese frühen Paradigmen mußten allerdings für Jahrzehnte spekulativ bleiben, weil in Biologie und Biochemie noch für lange Zeit keine experimentellen Ansätze oder Methoden verfügbar waren, mit denen sie sich auf zellulärer oder subzellulärer Ebene hätten näher untersuchen lassen.

Viel früher verfügbar waren analytisch-enzymologische Methoden der Biochemie, etwa Messungen der Zellatmung an Ehrlich Ascites Tumorzellen, für die O. Warburg (1926) mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Ihr Ergebnis läßt sich im Paradigma der Schädigung der Zellatmung - dem ersten Paradigma der Biochemie zur Krebsentstehung - zusammenfassen (siehe Kasten). Im Anschluß an Warburg wurden die biochemischen enzymologische Methoden auf zahlreiche Organe und Gewebe ausgedehnt; sie konnten ferner durch die völlig neuartige Möglichkeit der radioaktiven Markierung von Biomolekülen wirkungsvoll ergänzt und erweitert werden. Diese kombinierten Techniken führten, vor allem mit den Ergebnissen von H.P. Greenstein (1956), V.R. Potter (1964) sowie J.A. und E.C. Miller (1947), bezüglich der Ursachen von Krebskrankheiten zu neuen Meilensteinen. Sie finden ihren Niederschlag in den Paradigmen der Konvergenz von zytoplasmatischen Enzymmustern sowie des Verlustes von Enzymen oder regulatorischen Proteinen (siehe Kasten).

Paradigmen der Biochemie

*Schädigung der Zellatmung
Konvergenz zytoplasmatischer Enzymmuster
Verlust von Enzymen oder regulatorischen
Proteinen*

Nach langen Jahren reiner Empirie in der Chemo- bzw. Strahlentherapie der Krebskrankheiten lieferten die Paradigmen der Biochemie in Form der Unterschiede zwischen normalen Zellen und korrespondierenden Tumorzellen erstmals anscheinend rationale therapeutische Ansätze. In Analogie zur Therapie von Infektionen mit antibakteriellen Wirkstoffen (zum Beispiel Sulfonamiden) war dabei die Zielvorstellung, im Verband einer Krebsgeschwulst vorhandene Tumorzellen selektiv abzutöten, ohne dabei die normalen Zellen zu schädigen. Dies konnte in der Krebsbehandlung jedoch bis heute nur mit eingeschränktem Erfolg erreicht werden. Der hauptsächliche Grund für diese bescheidenen Ergebnisse ist die Tatsache, daß die biochemischen Unterschiede zwischen Tumor- und normalen Zellen meist nur quantitativer Natur sind, nicht aber qualitativen Charakter haben, so wie es etwa den Unterschieden zwischen Bakterien und normalen Gewebezellen zukommt. Diesen Gesichtspunkt brachte Potter 1964 in der Einleitung zu einem Symposiumsvortrag auf den Punkt: "Recent developments in the field of biochemistry have given us all renewed hope that definitive chemical differences between tumor cells and the normal cells from which they are derived will soon be discovered." Die bis dahin nachgewiesenen biochemischen Unterschiede sind daher eher als sekundäre Folgen noch unbekannter primärer zellulärer Ursachen der Krebsentstehung zu verstehen.

Aus Gründen des Fehlens qualitativer Unterschiede zwischen Krebs- und normalen Zellen, war auch Ansätzen zu einer Immunotherapie der Krebskrankheiten lange Zeit kein Erfolg beschieden. Die bis dahin unbefriedigenden Ergebnisse der Krebstherapie lenkten umso größere Aufmerksamkeit auf das Bestreben, die Entstehung von Krebskrankheiten durch vorbeugende Maßnahmen zu vermeiden, also das Übel gar nicht erst entstehen zu lassen (Krebsverhütung). Die Bedeutung dieses Ansatzes wird durch Berichte unterstrichen, wonach zum Beispiel in den USA mehr als 75 bis 80 Prozent aller tödlichen Krebsfälle auf Risikofaktoren der Umwelt zurückgehen und daher grundsätzlich vermeidbar wären.

Paradigmen der Toxikologie

Solitärkanzerogene (Tumorinitiatoren) zeigen in Zielgeweben keine Dosischwelle kanzerogener Wirkung. Ihre wesentlichen Primärnoxen in Zielzellen sind irreversibel

Kanzerogenese ist ein pathogener Vielstufenprozess, der von einem oder mehreren Risikofaktoren (Kanzerogenen) verursacht sein kann

Konditionalkanzerogene (Tumorpromotoren) zeigen in initiierten Zielgeweben Dosischwellen kanzerogener Wirkung. Ihre wesentlichen Primärnoxen in Zielzellen sind reversibel

Um vorbeugende Maßnahmen der Krebsverhütung (Krebsprophylaxe) zu entwickeln ist toxikologische Ursachenforschung der Krebsentstehung gefordert. Ihr erster Meilenstein war die Bestimmung der quantitativen Beziehungen zwischen Dosis, Zeit und Wirkung bei chronischer Einwirkung von chemischen Kanzerogenen. Entsprechende erste Untersuchungen gelangen M.R. Bryan und M.B. Shimkin (1943) sowie H. Druckrey und seiner Schule [Druckrey und Küpfmüller 1948]. Sie etablierten das Wirkprinzip der "kompletten Kanzerogene" - das toxikologische Paradigma nach heutiger Lesart [Arcos et al. 1995, Appel et al. 1990] Solitärkanzerogene (oder Tumorinitiatoren) (vgl. Kasten). Die Organotropie der Wirkung von Solitärkanzerogenen wurde in eingehenden Untersuchungen am Beispiel kanzerogener Nitroso-Verbindungen aufgedeckt.

Die quantitativen Beziehungen zwischen Dosis/Zeit und Wirkung der Solitärkanzerogene sind typisch für Risikofaktoren, die in Zielzellen im wesentlichen irreversible Primärnoxen setzen. Im Blick auf das frühe Paradigma der somatischen Genmutation hat H. Druckrey solche Krebsrisikofaktoren erstmals als "gentoxisch" bezeichnet [Druckrey 1972, zitiert nach Ramel 1990]. Für die gentoxischen Primärnoxen von Solitärkanzerogenen wurde später am Tier hereditäre Persistenz durch perinatale Kanzerogenese sowie in Multigenerationen-Kanzerogenese eindrucksvoll nachgewiesen. Nach Druckrey prägte B.N. Ames (1973) den etwas provokanten Slogan "Karzinogene sind Mutagene". Er nahm Bezug auf die von ihm als Surrogate chronischer Einwirkung vorgeschlagenen Kurzzeit-Mutagenitätsteste an Bakterien (Ames-Teste), die dem einfachen Nachweis solitärkanzerogener Wirkung von

Umweltmaterialien dienen. In den sorgfältigen Nachuntersuchungen der Tests im Rahmen des U.S. National Toxicology Programs erwies sich aber der Slogan, zumindest für die Testung an Bakterien, als keineswegs streng gültig. Molekularbiologische Untersuchungen an den eigentlichen Zielzellen von Solitärkanzerogenen haben später zu einer Verfeinerung des Slogans zu "Solitärkanzerogene sind Mutagene" geführt.

Als ein weiterer Meilenstein toxikologischer Ursachenforschung gilt das sogenannte "Berenblum-Experiment", das auf die "Reiztheorie" (Virchow) zurückgeht. Die - nach den Ansätzen von M.J. Shear (1938) und J. F. Mottram (1944) - schließlich von Isaak Berenblum vorgeschlagene experimentelle Anordnung gab erste Hinweise darauf, daß Prozesse der chemischen Kanzerogenese in Stufen ablaufen können [Berenblum und Shubik 1947, Berenblum 1974]. In dieser heute anerkannten Auffassung können die Stufen uni- oder multifaktoriell verursacht sein. Dies begründet das toxikologische Paradigma von der Kanzerogenese als einem pathogenen Vielstufenprozess (vgl. Kasten).



Für seine klare Formulierung der stufenweisen Entstehung von Krebs erhielt Isaak Berenblum (rechts) weltweite Anerkennung

Wie aber ist das Berenblum-Experiment gestaltet? Es gelang Berenblum, an der Rückenhaut der Maus als Modell auf besonders elegante Weise, in einem einfachen Protokoll mit dem Reizstoff Crotonöl Kanzerogenese zu erzielen. Sie läuft in zwei operational definierten Stufen ab. Er nannte diese Stufen "Tumorinitiation" und "Tumorpromotion". Man spricht vom Berenblum-Experiment auch als dem "Initiations/Promotions-Protokoll" (I/P-Protokoll) an der Mäusehaut, oder dem Zweistufenmodell der Kanzerogenese. Die beiden Stufen des Protokolls

können oft sinngemäß durch eine dritte Stufe "Tumorprogression" ergänzt werden, so daß ein Dreistufenmodell für den Gesamtprozeß der Kanzerogenese vorliegt. Mit Crotonöl war zum ersten Mal ein "tumorpromovierender" Krebsrisikofaktor entdeckt, den man sinngemäß auch als "Konditionalkanzerogen" bezeichnen kann.

Etwa um dieselbe Zeit erkannten A. Butenandt und Mitarbeiter - im Gefolge der Entdeckung der Östrogene - an Brustdrüsen von Mäusen die "bedingt krebsauslösende" oder konditionalkanzerogene Wirkung dieser nicht irritierenden, proliferationsstimulierenden Hormone. Gleichzeitig konnte eine per se kanzerogene Wirkung der Hormone mit überzeugenden experimentellen Befunden ausgeschlossen werden [Butenandt 1950].

Die Existenz von krebsfördernden oder krebsverstärkenden, aber selbst nicht krebszeugenden Risikofaktoren - entsprechend dem Crotonöl oder den Östrogenen - war aufgrund zahlreicher klinischer Erfahrungen am Menschen schon immer vermutet worden [Bauer 1963]. Eine Reihe von Forschern neigte trotzdem eher dazu, dem Crotonöl und den östrogenen Hormonen jeweils (schwache) solitärkanzerogene Wirkung zuzuschreiben. Dieser grundlegende Dissens nährte eine jahrzehntelange wissenschaftliche Kontroverse über die Existenz oder Nichtexistenz von Tumorpromotoren (oder Konditionalkanzerogenen), das heißt letztlich von Krebsrisikofaktoren mit einer anderen, (alternativen) kanzerogenen Wirkungsqualität als Tumorinitiatoren (oder Solitärkanzerogene).

Die wissenschaftliche Kontroverse veranlaßte Berenblum und andere Forscher dazu, die aktiven Wirk- oder Schadstoffe des Crotonöls - dessen Tumorpromotoren - näher zu charakterisieren. Dies gelang schließlich Anfang der sechziger Jahre E. Hecker und Mitarbeitern in Heidelberg, sowie etwa gleichzeitig und unabhängig davon B. van Duuren und Mitarbeitern in New York. Die Tumorpromotoren des Crotonöls erwiesen sich als Ester des neuartigen tetrazyklischen Diterpens Phorbol. Ihr Prototyp, das 12-O-Tetradekanoylphorbol-13-acetat (TPA, manchmal auch PMA genannt) ist heute weltweit als ein wichtiges Werkzeug biochemischer und zellbiologischer Forschung bekannt [Hecker 1976, 1985].

Um das oben angesprochene grundlegende Problem zu entscheiden wurde das I/P-Protokoll an

NMRI-Mäusen perfekt standardisiert, um statistisch bewertbare quantitative biologische Daten für kanzerogene Wirkung durch Tumorpromotoren zu erzielen. Die quantitativen Dosis/Zeit/Wirkungsbeziehungen zeigten für TPA - im Gegensatz zu Tumorinitiatoren (Solitärkanzerogenen) - wohldefinierte Schwellendosen, bei deren Unterschreitung keine tumorpromovierende Wirkung eintrat [Hecker und Rippmann 1990]. Analoge Dosis/Zeit/Wirkungsbeziehungen wurden für viele andere Diterpenester-Tumorpromotoren ermittelt, ebenso später für Alkaloid- und Polyazetat-Strukturen. Diese Erkenntnis begründet - in heutiger Lesart [Arcos et al. 1995, Appel et al. 1990] - das toxikologische Paradigma der Konditionalkanzerogene (oder Tumorpromotoren) (vgl. Kasten).

Quantitative Dosis/Zeit/Wirkungsbeziehungen mit Schwellendosen sind charakteristisch für chronische Einwirkung von Risikofaktoren, die in Zielzellen im wesentlichen reversible, nämlich nicht-gentoxische Primärnoxen verursachen. Im Gegensatz zu denen der Tumorinitiatoren sind sie vermutlich epigenetischer Natur: in der Tat werden TPA und andere Diterpenester nicht kovalent, zum Beispiel an Proteine der Mäusehaut, gebunden. Auch geben qualitative Struktur-Wirkungsbeziehungen des TPA starke Hinweise darauf, daß in ihrem Zielgewebe Rezeptoren vorliegen [Hecker 1978].

Heute, etwa 20 Jahre später, sind für die verschiedensten Gewebe und Organe (Leber, Blase, Darm, Oesophagus etc.) zahlreiche Kanzerogene bekannt, denen die Wirkungsqualität von Tumorpromotoren zuzuschreiben ist ("nicht-gentoxische Kanzerogene"). Konditionalkanzerogene (oder Tumorpromotoren) stellen somit eine zweite Kategorie definierter Krebsrisikofaktoren der Umwelt dar, es sind per se nicht-kanzerogene Verstärker der Kanzerogenese. Wie in ihren quantitativen Dosis/Zeit/Wirkungsbeziehungen zum Ausdruck kommt, unterscheiden sie sich toxikologisch grundlegend von Solitärkanzerogenen. Sie stellen unterschiedliche Krebsrisikopotentiale dar. Daher wurde vorgeschlagen, Solitärkanzerogene (Tumorinitiatoren) als Krebsrisikofaktoren erster Ordnung bzw. Konditionalkanzerogene (Tumorpromotoren) als solche zweiter Ordnung zu klassifizieren [Hecker 1985, 1990].

Maßnahmen der Krebsprävention können auf zwei Schlüsselaussagen gestützt werden: (1) Die Einwirkung von Solitärkanzerogenen (Tumorinitiatoren) - Krebsrisikofaktoren erster Ordnung - ist be-

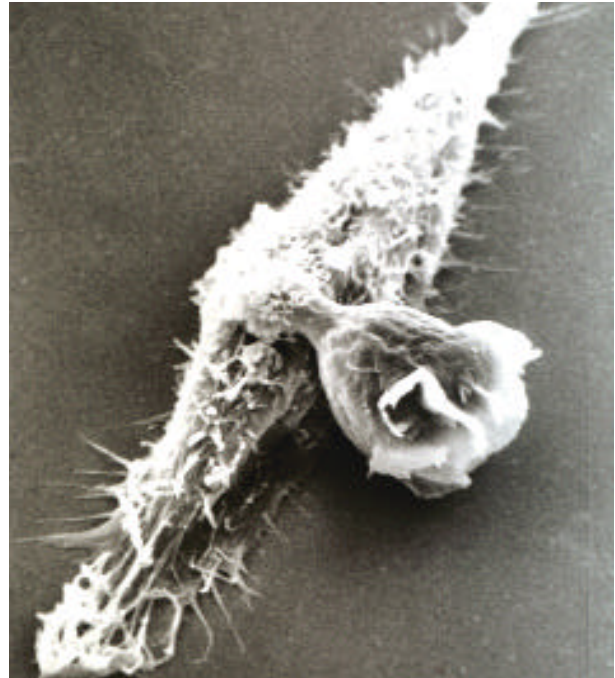
züglich Dosen und Zeiten der Einwirkung grundsätzlich zu vermeiden. (2) Die Einwirkung von Konditionalkarzinogenen (Tumorpromotoren) - Krebsrisikofaktoren zweiter Ordnung - ist bezüglich Dosen und Zeiten der Einwirkung grundsätzlich einzuschränken. Der Grad der Einschränkung hängt von den besonderen Umständen der Einwirkung ab [Hecker 1990].

Diese beiden Schlüsselaussagen zusammen lassen das Krebsrisiko durch Kanzerogene der Umwelt, welcher Herkunft und welcher Natur auch immer, auf differenziertere Weise als bisher einschätzen und zum Beispiel in Risiko/Nutzen-Abwägungen eingehen. Sie können damit zu besser angepaßten Maßnahmen der Krebsverhütung beitragen, zum Beispiel durch dafür zuständige nationale Behörden für Umweltsicherheit und Gesundheitsfürsorge [Hecker 1990]. Es bleibt das Problem, geeignete Methoden zur Aufdeckung, Identifizierung und Klassifizierung vermutlicher Krebsrisiken durch Umweltmaterialien aufzuzeigen. Dies gilt in besonderer Weise für nicht-genotoxische, tumorpromovierende Materialien (siehe unten).

Als sich die Paradigmen der Toxikologie für chemische (und physikalische) Krebsrisikofaktoren bereits abzeichnen begannen, lehnten viele Pathologen und Kliniker biologische Krebsrisikofaktoren, insbesondere Viren, als Ursachen von Krebskrankheiten des Menschen noch ab: sie waren als Infektionskrankheiten klinisch nie auffällig geworden [vgl. zum Beispiel Bauer 1963]. Ein erster Durchbruch hinsichtlich der Klärung der ursächlichen Bedeutung von Viren als Krebsrisikofaktoren des Menschen war die Entdeckung zahlreicher DNA- und RNA-Tumorviren und deren Möglichkeiten zu zellulärer Latenz [zur Hausen 1985, vgl. unten].

Krebsforschung in Deutschland

Traditionell wurde Krebsforschung in Deutschland von Chirurgen und Pathologen an Universitäten ausgeübt. Zusätzlich befaßten sich auch einzelne der Anfang des Jahrhunderts gegründeten Kaiser-Wilhelm-Institute (später Max-Planck-Institute) experimentell mit Problemen der Krebsforschung. Ferner wurden an vier Stellen in Deutschland spezielle Abteilungen oder Institute für Krebsforschung errichtet. Diese hatten, außer mit finanziellen Schwierigkeiten, mit erheblichen Widerständen der ärztlichen Kollegen zu kämpfen. Sie sahen solche Einrichtungen vielfach als Konkurrenz der medizinischen Fakultäten an Universitäten, die sich



Eine Abwehrzelle greift die langgestreckte Krebszelle an

traditionell mit der Behandlung und Versorgung von Krebspatienten befaßten. Eine weitere Entwicklungslinie krebsspezifischer Forschung ging in Deutschland von regionalen Organisationsformen für "Krebsforschung und Krebsbekämpfung" aus. Bereits Ende des letzten Jahrhunderts wurden in einer Initiative von Ärzten und Wissenschaftlern aus diesem Umfeld für den Kampf gegen den Krebs gezielte Aktivitäten gefordert. Dies führte im Jahr 1900 zur Gründung des "Comité für Krebsforschung", einem frühen Vorläufer der heutigen Deutschen Krebsgesellschaft e.V.. Das Comité gründete und publizierte ab 1903 die weltweit älteste "Zeitschrift für Krebsforschung". Sie erscheint heute als *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* im Springer-Verlag, Heidelberg und dient außerdem als ein Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V..

Die Entwicklung des wissenschaftlichen Erkenntnisstands bezüglich der Krebskrankheiten und die zunehmende Komplexität diesbezüglicher biomedizinischer Forschung verlangte etwa ab Anfang der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts nach einer Kooperation klassischer Fachgebiete in Problemen der Krebsforschung. Daher wurde, im Anschluß an den Wiederaufbau der Forschungsorganisationen in Deutschland nach 1950, die Schaffung eines hierzulande neuen Organisationstyps der Krebsfor-

schaft, eines multidisziplinären Krebsforschungszentrums, angestrebt. Grundlagenbezogene und angewandte biomedizinische Forschung über die Krebskrankheiten sollten darin auf nationaler Ebene zentralisiert werden ("unter einem Dach"-Prinzip relevanter klassischer Disziplinen).

Ein erster Versuch der Max-Planck-Gesellschaft (MPG), ein derartiges Zentrum als eines seiner Institute zu etablieren, scheiterte 1956. Die Initiative wurde dann von der Deutschen Forschungsgemeinschaft übernommen. Damals pflegte sie den größeren Teil des Sachverständigenkreises der Krebsforschung in Deutschland in ihrem sogenannten "Hinterartener Kreis" um Nobelpreisträger Professor Adolf Butenandt (1960-1972 Präsident, danach Ehrenpräsident der Max-Planck-Gesellschaft). Der "Kreis" hielt einmal im Jahr einen Workshop über biomedizinische und klinische Themen der Krebsforschung ab. Butenandt und andere Mitglieder des Kreises - unter anderen Nobelpreisträger Professor Richard Kuhn, Direktor des Max-Planck-Instituts für Medizinische Forschung in Heidelberg - konnten den Senat der Universität Heidelberg dafür gewinnen, das Konzept eines nationalen Krebsforschungszentrums zu unterstützen. Von den Mitgliedern des Kreises war insbesondere Professor Karl Heinrich Bauer, Emeritus und ehemaliger Chirurg und Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität Heidelberg, an der Entwicklung der Krebsforschung in Deutschland aktiv engagiert, in besonderer Weise als Begründer der von ihm sogenannten "Mutationstheorie der Geschwulstentstehung" [Bauer 1928]. Er hat ein Deutsches Krebsforschungszentrum in Heidelberg - gestaltet nach dem damals neuartigen "unter einem Dach"-Prinzip - nachhaltig vertreten.

Als Ergebnis langwieriger und schwieriger Verhandlungen mit dem Land Baden-Württemberg konnte schließlich in Heidelberg das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) gegründet und 1964 eröffnet werden. Es wurde von einem Direktorium geleitet, das aus den Direktoren der sieben Gründungsinstitute der Biomedizin bestand. In provisorischen Bauten auf dem Campusgelände der Universität an der Peripherie Heidelbergs wurden fünf der klassischen Institute (Biochemie; Experimentelle Pathologie; Information, Dokumentation und Statistik; Nuklearmedizin; Toxikologie und Chemotherapie) angesiedelt. Zwei weitere Institute (Experimentelle Krebsforschung, Virusforschung) blieben zunächst in Gebäuden der Universität in

der Nähe des Stadtzentrums.

Die Wissenschaft am Deutschen Krebsforschungszentrum wurde intern durch das Direktorium und einen Wissenschaftlichen Rat geleitet. Sie wurde, über die fachwissenschaftlichen Grenzen der Institute hinweg, in sechs multidisziplinären Forschungsschwerpunkten mit krebsbezogener Thematik koordiniert. Die interne Zusammenarbeit der Abteilungen der klassischen Institute wurde auf diese Weise in eine Art interdisziplinäre "Forschungsmatrix" eingebunden. Der in gemeinsamer Planung errichtete große Bau des Deutschen Krebsforschungszentrums im Neuenheimer Feld wurde von den sieben Instituten im September 1972 bezogen. Diesem Ensemble wurde alsbald ein Institut für Immunologie als achtes Institut zugefügt.

In finanzieller Hinsicht und administrativ wurde das DKFZ zunächst von der Regierung des Bundeslandes Baden-Württemberg und der Bundesregierung als einer Einrichtung des sogenannten "Königsteiner Staatsabkommens" getragen. 1976 wurde es Großforschungseinrichtung der Bundesrepublik ("Nationales Forschungszentrum") und dem heutigen Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zugewiesen. Es erhielt den Status einer Stiftung des öffentlichen Rechts. Als Leitungsgremium sieht seine Satzung den Stiftungsvorstand (Management Board) und als Beratungsgremium den Wissenschaftlichen Rat (Scientific Council) vor. Aufsichtsgremium des Bundesministeriums für Bildung und Forschung ist das Kuratorium (Board of Trustees).

Durch Initiativen des DKFZ und bedeutender deutscher Universitätskliniken sowie der Deutschen Krebsgesellschaft entstanden ab Mitte der Siebziger Jahre in Deutschland auf der Ebene der Bundesländer sogenannte Onkologische (klinische) Zentren; so unter der Mitwirkung des Deutschen Krebsforschungszentrums das lokale Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim.

Bereits das Direktorium (Vorsitzender: Professor Klaus Munk) und sein Wissenschaftlicher Rat (Vorsitzender: Professor Erich Hecker) begannen, internationale Kooperationen zu entwickeln, zuallererst das Kooperationsprogramm mit Israel. Es wurde 1976 mit dem damaligen israelischen National Council for Research and Development (NCRD), Jerusalem, vertraglich vereinbart (siehe Seite 13).

Mit der Berufung des Virologen Professor Harald zur Hausen zum Vorsitzenden und Wissenschaftlichen Mitglied des Stiftungsvorstands 1983 kam als eine weitere wichtige Erweiterung des Deutschen Krebsforschungszentrums das Institut für Angewandte Tumorstudiologie hinzu. So konnte das Deutsche Krebsforschungszentrum 1989 mit einem Ensemble von neun Instituten das fünfundsiebenzigjährige Jubiläum seiner Gründung feiern [vgl. Current Cancer Research, 1989; Michaelis 1989].

Heute umfaßt das Szenario von Krebsforschung und Krebsbekämpfung in der Bundesrepublik Deutschland das Deutsche Krebsforschungszentrum als dem nationalen Zentrum der Grundlagenforschung um das Krebsproblem, die universitären Onkologischen Zentren als Einrichtungen der Patientenbehandlung und klinischer Krebsforschung sowie die Deutsche Krebsgesellschaft als wissenschaftliche Fachgesellschaft. Eine Reihe von krebsbezogenen wissenschaftlichen Fachzeitschriften rundet das aktuelle Szenario ab. Ein kritischer Überblick über die gegenwärtige Situation der Krebsforschung in Deutschland wurde vor kurzem gegeben [vgl. zur Hausen 1998].

Krebsforschung in Israel

Die Einrichtung erster Einheiten für die experimentelle Erforschung der Krebskrankheiten und für klinische Onkologie fällt in Israel in die Zeit der dreißiger Jahre. Sie war direkt mit dem Exodus jüdischer Ärzte und Wissenschaftler aus Deutschland verbunden. Die erste Abteilung für Onkologie und Radiotherapie wurde 1933 am Hadassah-Krankenhaus in Jerusalem gegründet. Der Gründungsdirektor dieser Abteilung war Professor Ludwig Halberstädter, der vor seiner Emigration aus Deutschland Direktor der Abteilung für Radiotherapie am Krebsforschungsinstitut in Berlin-Dahlem war. Er war bekannt für die Einführung von Methoden der Radiotherapie mit definierten Radiumdosen und für seine Entdeckung des Trachoma-Virus-Korpuskels. Er führte die Technik der Radiotherapie mit radioaktiven Radiumnadeln ein. Zwei Kollegen Halberstädters in Berlin, Dr. Tigendreich und Dr. Simons, emigrierten 1934 beziehungsweise 1938 ebenfalls von Deutschland nach Palästina und etablierten eine Radiotherapie-Abteilung für Krebskrankheiten in Tel Aviv.

Die experimentelle Krebsforschung in Palästina (Israel) begann mit der Ankunft von Professor Leonid Doljanski, einem bekannten deutschen Wis-

senschaftler aus Berlin-Dahlem. Doljanski wurde von der Universität Berlin zum "medical doctor" (M.D.) promoviert. Er hatte zwei Jahre am Pasteur-Institut in Paris gearbeitet und ging dann nach Berlin zurück. Ab 1930 arbeitete er in Berlin-Dahlem am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie, bis ihn die Machtergreifung durch die Nationalsozialisten zwang, Deutschland 1934 abrupt zu verlassen. Ein Jahr lang arbeitete er in Kopenhagen, bei Dr. Albert Fisher, und kam 1935 in Israel an.

Professor Doljanski war ein Pionier auf dem Gebiet der Gewebekultur. Er benutzte fortschrittliche Methoden der Zellkultur, um Studien zur Identifizierung von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren durchzuführen. Seine Arbeiten über den Einfluß des Rous Sarkom-Virus auf die in vitro-Transformation von Hühner-Fibroblasten waren die ersten, die eine direkte onkogene Kapazität dieses Virus in vitro aufzeigten.

Doljanski war verantwortlich für die Eröffnung der Krebsforschungslaboratorien der Hebräischen Universität in Jerusalem im Jahre 1935. In einer zeitgenössischen Publikation werden die Krebsforschungslaboratorien der Hebräischen Universität "als die ersten derartigen Laboratorien im Nahen und Mittleren Osten" bezeichnet.

Die Krebsforschungslaboratorien der Hebräischen Universität von Jerusalem wurden im August 1940 auf den Mount Scopus in das dortige Nathan-Ratnoff-Gebäude der Universität verlegt. Diese Laboratorien bestanden aus drei Abteilungen: der Abteilung für experimentelle Pathologie, die von Doljanski geleitet wurde, der Abteilung für Radiologie, geleitet von Halberstaedter und der Abteilung für Krebschemie unter der Leitung von Professor Yeshaya Leibowitz. Ähnlich wie die Leiter der anderen beiden Abteilungen für Krebsforschung hatte auch Leibowitz eine hochrangige akademische Karriere in Deutschland aufgeben müssen, als er nach Palästina ging. Er war 1924 in Berlin zum M.D. promoviert worden. Danach war er unter anderem als wissenschaftlicher Assistent am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie in Berlin-Dahlem und im Institut für physiologische Chemie der Universität Köln tätig.

Die Abteilung für experimentelle Pathologie der Krebsforschungslaboratorien wurde unter der wissenschaftlichen Leitung von Leonid Doljanski zu einem sehr aktiven Zentrum für Krebsforschung,

das viele Wissenschaftler anzog, die später in Israel selbst prominente Forscher wurden. Die hohe Wertschätzung Doljanskis durch seine Kollegen zeigte sich in seiner Bestellung als gewählter Dekan der Medical School der Hebräischen Universität, die eröffnet werden sollte.

Die Aktivität der Abteilung für Experimentelle Pathologie kam jedoch zu einem abrupten Stillstand, als im April 1948 - dem Gründungsjahr des Staates Israel - ein Konvoi von Wissenschaftlern der Universität und Personal des Hadassah Hospitals auf dem Wege zum Mount Scopus von arabischen Heckenschützen brutal überfallen wurde, wobei 77 Personen den Tod fanden. Unter den Ermordeten befand sich Leonid Doljanski, der zu dieser Zeit erst 48 Jahre alt war.

Es dauerte einige Zeit, bis sich die überlebenden Wissenschaftler, die unter der Leitung von Doljanski gearbeitet hatten, neu gruppieren konnten. Sie errichteten die Abteilung für experimentelle Medizin im sogenannten "Bible-House", einem Gebäudekomplex auf dem Mount Scopus, der später die ganze Medizinische Fakultät der Hebräischen Universität aufnahm. An dieser Aufgabe beteiligt waren unter anderem Professor Annah Rosin, eine bekannte Pathologin, die bei Professor Ludwig Aschoff in Freiburg ausgebildet worden war, Dr. Esther Taennenbaum, eine hervorragende Gewebekulturspezialistin und Dr. Leah Bloch-Frankental, eine erfahrene Biochemikerin. Dr. Maria Pikovski leistete Pionierarbeit auf dem Gebiet des Brustkrebses bei Mäusen und auf dem Gebiet der Immuntoleranz. Unter ihren Studenten waren Michael Schlesinger (siehe auch Seite 52) und Isaac Witz, die beide Untersuchungen über das Immunsystem mit besonderem Bezug zu Krebs durchführten [Schlesinger 1972, Witz 1996]. Fanny Doljanski-Ettinger, die Tochter von Leonid Doljanski, die mit ihrem Vater im Labor gearbeitet hatte, widmete ihre Forschungsstudien der Dynamik der Zellmembran. Für einige Zeit war Dr. Emanuel Margoliash Leiter der Abteilung. 1957 wurde Professor Jack Gross aus Montreal, Kanada, zum Leiter der Abteilung gewählt, die als Abteilung für experimentelle Medizin und Krebsforschung bekannt wurde.

Eine wichtige Entwicklung der wissenschaftlichen Szene der Krebsforschung in Israel brachte die Einwanderung Isaac Berenblums aus England. 1955 wurde er Professor und Leiter der Abteilung für Experimentelle Biologie am Weizmann Institut der

Wissenschaften in Rehovot. Berenblum erreichte internationale Anerkennung für seine klare Formulierung der stufenweisen Entstehung von Krebs, die er als operationale Stufen, Tumorinitiation und Tumorpromotion, experimentell verifizieren konnte (siehe Seite 42). Er gewann Wissenschaftler wie Leo Sachs für seine neue Abteilung, der später die Faktoren charakterisierte, die die Differenzierung von Neutrophilen und Monozyten regulieren [Sachs 1986], was schließlich zur Entdeckung von Interleukin-6 führte. Unter den bekannten Mitarbeitern Berenblums war Professor Nathan Trainin, dem es gelang, eines der Hormone der Thymusdrüse (THF) zu isolieren - ein Faktor der sich als wichtiger Regulator des Immunsystems herausstellte. Der anfänglich ebenfalls in Berenblums Abteilung arbeitende spätere Professor Michael Feldmann wurde durch wichtige Untersuchungen zur Immunogenetik von Tumoren und zur Tumormetastasierung international bekannt [Feldmann 1995]. Professor Nechama Haran-Ghera, wurde eine Expertin für die Entstehung von Leukämie. Unter den Wissenschaftlern, die sich mit biotechnologischen Aspekten von Krebsforschung befaßten, war Professor Michel Revel, der die Pionierstudien zu Interferonen durchführte und ihre Herstellung im Großmaßstab und die klinische Anwendung in der Krebstherapie initiierte [Revel 1995].

Danach wurden Laboratorien für Krebsforschung in allen Universitäten in Israel eingerichtet. Viele der heute treibenden Kräfte und Leiter von Abteilungen in Israel waren Schüler jener Wissenschaftler, die an der Entwicklung von Meilensteinen zu den frühen Paradigmen der Krebsentstehung beteiligt waren. Viele der jungen Wissenschaftler, die in der Krebsforschung in zahlreichen Instituten und Krankenhäusern in Israel engagiert tätig sind, haben ihre Ausbildung als Post-Doktoranden in wissenschaftlichen Zentren im Ausland, besonders in den USA erhalten. Sie alle stellen ein enormes Potential an biomedizinischem Wissen dar, das sich für die so notwendige multidisziplinäre Kooperation in der Krebsforschung anbietet.

Zahlreiche Zentren für medizinische Onkologie wurden in den folgenden Jahren zur Behandlung und zur Betreuung von Krebspatienten in ganz Israel etabliert. Die "Israel Cancer Association", die eine freiwillige Organisation über ganz Israel hinweg darstellt, spielt eine vitale Rolle in der Unterstützung der medizinischen Behandlung und der psychosozialen Hilfe für Krebspatienten, in der Bereit-

stellung von Information über Krebs für die Bevölkerung und in der Bereitstellung von Startkapital für Krebsforschung. Einer der Präsidenten der Israel Cancer Association war über Jahre hinweg Nathan Trainin. Die besondere internationale Wertschätzung der biomedizinischen Wissenschaften Israels in Krebsforschung und Krebsbekämpfung fand kürzlich (1998) ihren Niederschlag in der Wahl des verdienten onkologischen Klinikers aus Haifa, Professor Eliezer Robinson, zum Präsidenten der Internationalen Union gegen den Krebs (UICC, Genf). Robinson und Trainin waren, Revel, Schlesinger und Witz sind Mitglieder des wissenschaftlichen Programmkomitees der Kooperation (siehe Anhang, Seite 108)

Ein Jahrhundertdogma wird abgelöst
Etwa mit dem Beginn der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts setzten enorme methodische Fortschritte in Biochemie und Biologie ein. Sie schlugen sich, im Anschluß an frühe zellbiologische Beobachtungen, in grundlegend neuen molekularbiologischen Erkenntnissen über die biologischen Funktionen von Zellen nieder. Die bis dahin erzielten überwiegend deskriptiven Ergebnisse und Erkenntnisse der Zellbiologie wurden dadurch beträchtlich erweitert.

Die Bedeutung der neuen Methoden und der resultierenden Erkenntnisse - Meilensteinen der Zellbiologie - geht bereits daraus hervor, daß sie fast immer mit dem Nobelpreis, meist für Physiologie oder Medizin, ausgezeichnet wurden. Selbst von diesen können in dem vorgegebenen Rahmen nur diejenigen kurz erwähnt werden, die für das Verständnis der molekularbiologischen Entwicklungen hinsichtlich des Krebsproblems am allerwichtigsten erscheinen.

Die Aufdeckung der molekularen Struktur der DNS als einer Doppelhelix aufgrund verfeinerter Röntgenstrukturanalysen (Watson-Crick-Modell der DNS 1953) war ein erster der neuen Meilensteine (Nobelpreis Watson, Crick, Wilkins 1962). Von entscheidender Bedeutung für die Krebsforschung schlechthin war die überraschende Entdeckung, daß die genetische Information, die zur Transformation von Zellen durch Tumoviren führt, auch in normalen Zellen des Gewebes latent vorhanden ist und zwar bereits vor einer Virusinfektion. Anders ausgedrückt enthält das Genom der normalen Zelle in bestimmten Nukleotidsequenzen "zelluläre Onkogene" (c-onc), oft auch "Protoonkogene" genannt.

Weite Teile ihrer Nukleotidsequenzen sind homolog mit Nukleotidsequenzen von Tumoviren (v-onc), die unabhängig identifiziert wurden (Nobelpreis Varmus und Bishop 1989). Darüber hinaus enthält das Genom normaler Zellen sogenannte Tumorsuppressor-Gene, die eine unkontrollierte Zellvermehrung unterdrücken können.

Die zahlreichen neuen Erkenntnisse über das Genom der Zelle und seine Funktionen erweisen das Jahrhundertdogma der klassischen Biologie als obsolet: fast 100 Jahre lang - von der Entdeckung der Vererbungsgesetze durch Gregor Mendel (1865) bis zur Identifizierung von Struktur und Funktion der DNA 1953 - war das Genom der Zelle fast selbstverständlich als eine rein statische, ja rigide Struktur angesehen worden. Tatsächlich erwies sich das Genom der Zelle molekularbiologisch als eine unerwartet dynamische DNS-Struktur, die aber funktionell genau kontrolliert ist.

Die Ablösung des zentralen Dogmas der klassischen Biologie ist jedoch nur ein Teil der Konsequenzen, die aus der kontemporären molekularbiologischen Forschung resultieren. Es wurde bald offenbar, daß es nicht ausreicht, das Genom einer Zelle allein zu entschlüsseln. Um das komplexe Netzwerk der physiologischen Funktionen in der Gesamtheit einer Zelle zu verstehen, müssen darüberhinaus die Proteine der Zelle als eine eigene Entität, ihr sogenanntes Proteom, erfaßt und analysiert werden. Dies ist durch aktuelle methodische Fortschritte möglich geworden. Erst die Analyse des Proteoms unter jeweils genau definierten Bedingungen läßt feststellen, welche Bereiche des Genoms in welcher Quantität exprimiert und wie die resultierenden Genprodukte postranslational modifiziert werden.

Die kontemporären, molekularbiologischen Erkenntnisse tragen entscheidend bei zu einem vertieften Verständnis der Krebsentstehung auf zellulärer und subzellulärer Ebene - zu unserer Kenntnis der molekularen Natur krankhafter Abweichungen von der Norm. Sie finden ihren Niederschlag zum Beispiel in der Krebsdiagnostik, aber auch in der Krebsverhütung sowie der Krebstherapie. So ließ die neue Möglichkeit, sogenannte monoklonale Antikörper herzustellen, die klassische histopathologische Tumordiagnostik im Sinne einer modernen Immunohistopathologie aktualisieren und wesentlich verbessern [Franke 1993]. Die letztere ermöglicht eine immense Verfeinerung in der Erkennung

neoplastisch veränderter Zellen in menschlichen Krebsgeweben.

Paradigmenwechsel sind fällig

Das toxikologische Paradigma der Solitärkanzerogene (oder Tumorinitiatoren) legte irreversible Primärnoxen dieser Krebsrisikofaktoren in Zielzellen nahe, konnte ihre genotoxische Natur nur vermuten, aber nicht beweisen. Dies blieb der Anwendung aktueller Methoden der Molekularbiologie, Gentechnologie und Bioinformatik vorbehalten. Sie ergaben, daß Einwirkung chemischer Tumorinitiatoren (oder Solitärkanzerogene) zu persistierenden Mutationen von Protoonkogenen oder Tumorsuppressorgen führt. Diese finden ihren meßbaren Ausdruck in veränderten Nukleotidsequenzen der geschädigten Gene. Damit kann ein Paradigmenwechsel zur Molekulartoxikologie erfolgen: Tumorinitiatoren (Solitärkanzerogene) verursachen als molekulare Primärnoxen persistierende Mutationen im Genom (bei Protoonkogenen oder Tumorsuppressorgen) von Zielzellen (vgl. Kasten). In der Initiationsstufe des Berenblum-Experiments (Modell I/P Protokoll) verursacht beispielsweise der Tumorinitiator DMBA in Keratinozyten der Mäusehaut als molekulare Primärnoxe eine Mutation des H-ras Protoonkogens in Codon 61: die normale Basenfolge CAA des Protoonkogens wird in die Basenfolge CTA überführt. Singuläre oder multiple persistierende Mutationen von Protoonkogenen oder Suppressorgen durch Tumorinitiatoren (oder Solitärkanzerogene) sind heute für zahlreiche Zielzellen nachgewiesen. Die mutierten Gene exprimieren als Genprodukte veränderte Proteine, die auf irreguläre Weise in die para- und/oder autokrinen Regulationsnetze der Zelle eingreifen.

Paradigmen der Molekulartoxikologie

Tumorinitiatoren (Solitärkanzerogene) verursachen als molekulare Primärnoxen im Genom von Zielzellen persistierende Mutationen

Tumorpromotoren (Konditionalkanzerogene) verursachen als molekulare Primärnoxen im Proteom von Zielzellen nicht-kovalente Interaktionen mit Elementen der Wachstumskontrolle

Das toxikologische Paradigma der Konditionalkanzerogene (oder Tumorpromotoren) beinhaltet reversible Primärnoxen in Zielzellen durch diese Krebsrisikofaktoren, jedoch ohne Beweis für deren epigenetische Natur. Für die bisher untersuchten

Tumorpromotoren konnte die Anwendung moderner Methodik zeigen, daß sie mit verschiedenartigen Rezeptoren und/oder regulatorischen Proteinen der Wachstumskontrolle des Proteoms in nicht-kovalente, zum Beispiel agonistenartige Wechselwirkung treten. Auf diese Weise aktivieren sie die Funktionen dieser Rezeptoren und/oder regulatorischen Proteine der Zielzellen in irregulärer nicht-physiologischer Weise. Damit kann ein weiterer Paradigmenwechsel vollzogen werden: Tumorpromotoren (Konditionalkanzerogene) verursachen als molekulare Primärnoxen im Proteom von Zielzellen nicht-kovalente Interaktionen mit Elementen der Wachstumskontrolle (Rezeptoren, regulatorische Proteine) (vgl. Kasten). In der Promotionsstufe des Berenblum-Experiments (Modell I/P-Protokoll) beispielsweise binden Promotoren des TPA-Wirktyps agonistenartig an membranständige beziehungsweise zytoplasmatische Proteinkinase C (PKC) der Keratinozyten der Mäusehaut [Krauter et. al. 1996]. Dies aktiviert die Phosphorylierungsfähigkeit der Rezeptoren. Tumorpromotoren des alternativen Okadasäure-Wirktyps binden in demselben Modell an bestimmte zytoplasmatische oder membranständige Proteinphosphatasen als Rezeptoren. Die agonistenartige Bindung hemmt die dephosphorylierende Fähigkeit der Rezeptoren [Fujiki und Suganuma 1993].

Die postulierten, neuen Paradigmen der molekularen Toxikologie beruhen im wesentlichen auf Untersuchungen im Mäusehautmodell des I/P-Protokolls. Sie werden in naher Zukunft an den Zielzellen anderer bekannter Modelle des I/P-Protokolls (Leber, Blase, Darm, Oesophagus etc.) zu überprüfen und gegebenenfalls zu modifizieren sein.

Bei Östrogenen wird angenommen, daß sie als Tumorpromotoren auf initiierte Zellen einwirken, die Mutationen von hormonell regulierten Protoonkogenen oder Tumorsuppressorgen, oder auch anderweitig veränderte Genarchitekturen enthalten. Derartige initiierte Zellen können durch den zytoplasmatischen Östrogenrezeptorkomplex zu nicht-physiologischem (potentiell neoplastischem) Wachstum stimuliert werden.

Die neuen Paradigmen der Molekulartoxikologie zeigen, daß Tumorinitiatoren (oder Solitärkanzerogene) im Genom ihrer Zielzellen molekularbiologisch relativ einheitliche irreversible Primärnoxen verursachen. Hingegen betreffen die reversiblen, molekularen Primärnoxen der bisher näher unter-

suchten Tumorpromotoren (oder Konditionalkanzerogene) das Proteom initiiertes Zielzellen. Je nach Art der Zielzelle (Haut, Leber, Blase etc.) können sie dort molekularbiologisch unterschiedliche reversible Primärnoxen verursachen. Sie sind bei Rezeptoren oder bei anderen regulatorischen Proteinen von para- und/oder autokrinen Regulationsnetzen der Wachstumskontrolle zu suchen.

Im Hinblick auf Krebsprävention läßt sich die detaillierte molekulare Kenntnis der unterschiedlichen Wirkmechanismen von Solitär- und Konditionalkanzerogenen mit großem Gewinn nutzen: sie geben wertvolle Hinweise auf spezifische Kurzzeitteste, die sich als Surrogate chronischer Einwirkung verwenden lassen. Damit können Umweltmaterialien in einfacher und kostengünstiger Weise sowohl auf solitärkanzerogene als auch konditionalkanzerogene Wirkung geprüft und somit hinsichtlich ihres Krebsrisikopotentials kategorisiert werden (Krebsrisikofaktoren erster und zweiter Ordnung; siehe Seite 43). Aufwendige und ethisch bedenkliche Experimente mit Tieren entfallen dabei. "Gentoxische" beziehungsweise "nicht-gentoxische" Krebsrisikofaktoren der Umwelt des Menschen lassen sich auf diese Weise wesentlich beschleunigt und ohne großen Kostenaufwand identifizieren. Die Kenntnis der Wirkmechanismen von Tumorpromotoren kann außerdem genutzt werden, um geeignete Ansätze zur Chemoprävention der Krebsentstehung oder auch zur Chemotherapie von Krebskrankheiten, etwa durch Anwendung von Inhibitoren der Promotionsstufe, zu entwickeln.

Krebsbehandlung und molekulare Medizin

In den Untersuchungen zur Aufklärung der Krebsursachen stand im Vordergrund des Interesses die Aufdeckung von Krebsrisikofaktoren. Dabei wird eine mögliche "Krebsvorbelastung" (Prädisposition) des betroffenen Organismus selbst, etwa des Versuchstieres (meist als "Wirt" bezeichnet), als eine konstante, wenn auch keineswegs vernachlässigbare Größe betrachtet. Man erkannte schon früh, daß Krebs bei Versuchstieren auch spontan, das heißt ohne gezielte Einwirkung von Umweltrisikofaktoren, auftreten können. Diese "Spontanumorraten" kann bei verschiedenen Stämmen ein- und desselben Versuchstieres ganz unterschiedlich sein.

Auch klinische Erfahrungen bei Krebspatienten wiesen immer wieder darauf hin, daß ein Mensch für ganz bestimmte Krebskrankheiten erblich (hereitär) belastet sein kann. Dies findet seinen Nieder-

schlag in sogenannten Familiengeschichten der jeweiligen Krebskrankheit [Bauer 1963]. Aufgrund aktueller molekularbiologischer Forschung enthalten derart vorbelastete Menschen (oder Tiere) im Genom ihrer Zellen schadhafte Gene - genauer Mutationen in Protoonkogenen oder Suppressorgen. Tatsächlich kann im Genom des Menschen, etwa beim Retinoblastom - einer seltenen erblichen Krebskrankheit des Auges - bereits eine einzige Mutation, das heißt ein einzelner Basenaustausch in der DNS einer Retinazelle, maligne Transformation bedeuten. Das Genom eines Menschen kann aber auch durch eine mehr oder weniger große Vielfalt von speziellen Mutationen geschädigt sein, etwa bei gewissen erblichen Formen von Darmkrebs. Theoretisch sollten sich angeborene oder durch Einwirkung von Krebsrisikofaktoren erworbene Genomschäden durch sogenannte Gentherapie beheben lassen. Dabei kann zum Beispiel versucht werden, den schadhafte Genabschnitt durch einen intakten zu ersetzen.

Andere Therapieansätze der molekularen Medizin versuchen, normale zelluläre Funktionen, die in den "entdifferenzierten" Krebszellen ausgefallen sind, zu reaktivieren, um sie in eine Art von Normalzustand zurückzuführen, das heißt sie in gewisser Weise zu redifferenzieren [Sachs 1986]. In Zellkultur gelingt dies mit bestimmten Wirkstoffen bei einigen Zellarten recht gut, zum Beispiel mit bestimmten Phorbolderivaten bei Hamsterzellen oder bei Erythroleukämiezellen (HL-60 Zellen). Die Übertragung des Ansatzes auf die Behandlung von Krebskrankheiten des Menschen wird gegenwärtig eingehend untersucht. Auch eine Reihe weiterer Therapieansätze befindet sich im Experimentierstadium, darunter Versuche, in Krebszellen das "Selbstmordprogramm" (Apoptose) auszulösen [Krammer 1996], um sie so zu eliminieren. Weitere therapeutische Konzepte zielen darauf ab, Krebszellen für das Immunabwehrsystem des Patienten erkennbar zu machen (aktive spezifische Immuntherapie, ASI, und adoptive Immuntherapie, ADI) [Schirmmayer 1995]. An Impfungen, etwa gegen Pigmentkrebs der Haut (Melanom) oder gegen frühe Stadien des Gebärmutterhalskrebses, wird gegenwärtig ebenfalls intensiv gearbeitet [zur Hausen 1996].

Auf eine "Molekulare Medizin" wird gegenwärtig viel Hoffnung gesetzt. Insgesamt ist absehbar, daß es die enorme Komplexität der zellulären Vorgänge auf molekularer Ebene zunehmend erforderlich

machen wird, von den über 100 Krebskrankheiten, die man beim Menschen kennt, jede einzelne für sich und bis ins molekulare Detail zu erforschen, um wirkungsvolle neue Präventions- oder Therapieansätze zu entwickeln. Das bedeutet für die Krebsforschung der Zukunft ganz allgemein eine deutlich weitergehende Spezialisierung in den Forschungsprogrammen und weiter zunehmenden Aufwand für deren Finanzierung [vgl. Puchta 1998].

Neue Organisationsstrukturen

Die dramatischen Entwicklungen in molekularbiologischer und gentechnologischer Methodik und die daraus resultierenden Paradigmenwechsel in der Krebsforschung hatten naturgemäß Auswirkungen auf die Organisationsstrukturen der Krebsforschung, sowohl im Deutschen Krebsforschungszentrum, als auch bei den Partnerorganisationen in Israel: es wurde jeweils mit zweckentsprechenden Umstrukturierungen reagiert.

Im Deutschen Krebsforschungszentrum gab man bald nach dem fünfundzwanzigjährigen Jubiläum (1989) die klassischen "Gründungsinstitute" als Einheiten der Forschung auf und löste sie durch Abteilungen ab [vgl. zur Hausen 1992]. Die früheren integrierenden Forschungsschwerpunkte wurden durch neu strukturierte Forschungsprogramme ersetzt. Deren Thematik ist direkt auf biomedizinische Grundprobleme der Krebskrankheiten bezogen und wird, wo passend, durch sogenannte "klinische Kooperationseinheiten" erweitert (siehe Seite 14). Alle Forschungsprogramme des DKFZ sind multidisziplinär angelegt; in ihrem Rahmen arbeiten jeweils Abteilungen oder Projektgruppen zusammen, die jeweils zweckmäßige spezifische Methoden und Ansätze aus den verschiedenen biomedizinischen Disziplinen einbringen, die dem Ziel des gemeinsamen Forschungsprogramms dienen (siehe Seite 14, 51). Diese Struktur trägt in besonderer Weise zu einer raschen Umsetzung der Ergebnisse der Grundlagenforschung in praktische Maßnahmen der Krebsverhütung und/oder der Krebsbehandlung bei.

Die Reorganisation der Forschungsaktivitäten des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Forschungseinrichtungen in Israel findet naturgemäß auch im gemeinsamen Kooperationsprogramm ihren Niederschlag. Das zeigt sich am besten an den Forschungsthemen der jeweils sieben neuen Kooperationsprojekte, die - nach dem zwanzigjährigen Jubiläum - im Sommer 1996 beziehungsweise im

Januar 1998 die Arbeit aufnahmen. Die neue Schwerpunktsetzung ist ebenfalls leicht aus den neuesten drei Priority Topics zu erkennen (siehe Kasten), die im Sommer 1998 ausgeschrieben wurden.

Priority Topics Ausschreibung 1998

- 1. Molekulare Aspekte der Apoptose bei der Kontrolle von malignen Krebserkrankungen*
- 2. Neue Einblicke in spezielle genomische Umlagerungen, die in neoplastischen Zellen vorkommen*
- 3. Neue Ansätze der Krebstherapie auf der Grundlage von spezifischen Zielmolekülen*

Global betrachtet wurde bisher viel erreicht, um bezüglich der Krebskrankheiten "zu erkennen, was die Welt im Innersten zusammenhält". Dazu haben in besonderer Weise auch die ersten zwanzig Jahre der Zusammenarbeit im Kooperationsprogramm des Deutschen Krebsforschungszentrums mit israelischen Forschungseinrichtungen beigetragen. Noch viel mehr bleibt in der Zukunft zu tun, um möglichst viele der Krebskrankheiten unter Kontrolle zu bringen, das heißt letztlich um Krebsverhütung und Krebsbehandlung - zum Wohle der Menschheit - mit noch mehr Erfolg ausüben zu können.

Brücken der Verständigung

(K)ein Partner wie jeder andere - was deutsche und israelische Forscher über die Kooperation denken

Zunächst ist die Kooperation zwischen dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Nationalen Rat für Forschung und Entwicklung, der Vorgänger des israelischen Wissenschaftsministeriums, eher ein Zweckbündnis gewesen. Die Israeli hatten Mitte der siebziger Jahre vor dem Hintergrund des ständig notwendigen Einwerbens von Finanzmitteln ("Fundraising") nach erweiterter Möglichkeit gesucht, wichtige Forschungsvorhaben zu finanzieren. Auf der anderen Seite erhofften sich die deutschen Krebsforscher von Israel in erster Linie Kontakte zu ausgezeichneten Wissenschaftlern. Auch wenn dieses Programm aufgeblüht ist zu weit mehr als einer trockenen, formalen Partnerschaft, so waren doch auf beiden Seiten beträchtliche persönliche Hindernisse und Mißtrauen zu überwinden.

Michael Schlesinger von der Hebräischen Universität in Jerusalem war einer der ersten Teilnehmer des Kooperationsprogramms. Im Jahre 1976 hatte die "Authority for Research and Development" (ein Büro, das in jeder israelischen Universität existiert und die Wissenschaftler beim Fundraising unterstützt) die Möglichkeit veröffentlicht, sich um deutsche Forschungsmittel und -partner zu bewerben. Schlesinger, ein renommierter Immunologe (dessen bahnbrechende Arbeiten zur Charakterisierung von Abwehrzellen die Zeitschrift *Cancer Research* 1995 in einer Titelgeschichte würdigte), hatte ein besonderes Interesse an einer Zusammenarbeit mit Deutschen. 1932 in der rheinland-pfälzischen Stadt Worms (etwa hundert Kilometer südwestlich von Frankfurt) geboren, waren die Eltern direkt nach der Machtergreifung der Nationalsozialisten nach Palästina geflohen.

Viele Jahre lang wollte der junge Mediziner, wie so viele seiner Generation in Israel, nichts mit Deutschland zu tun haben, weder auf privater noch auf wissenschaftliche Ebene. "Da war immer die Frage, was wissen wir, was jemand gemacht hat während des Weltkrieges", erklärt Michael Schlesinger. Für ihn änderte sich daran erst etwas, als eines Tages, vor mehr als zwei Jahrzehnten, eine Abgeordnete des rheinland-pfälzischen Landtages vor der Tür stand, die ihn nach Worms

einlud. Die deutsche Besucherin und ihr Mann wollten ihm zeigen, wo er geboren war. "Sie waren die ersten deutschen Besucher in Israel, die meine Familie kannten", erinnert sich Michael Schlesinger.

Seine Mutter, aus der alteingesessenen Wormser Familie Loeb stammend, hatte in Freiburg und Heidelberg Medizin studiert und in Worms eine Praxis für Hautkrankheiten betrieben. Schlesingers Vater hatte "im Ersten Weltkrieg das Eisener Kreuz bekommen, und die Großmutter war eine deutsche Dichterin". Die deutsche Kultur blieb für die Familie auch im Nahen Osten "die wichtigste ihres Lebens". Obwohl die deutsche Sprache nach dem Krieg in Israel verpönt war, hat Schlesinger sie als Heranwachsender bei einem ebenfalls nach Palästina geflüchteten Lehrer gelernt.

Als die Einladung nach Worms kam, "wollte ich eigentlich nicht hingehen" Aber Gespräche mit seinen Besuchern und ihre untadelige Vergangenheit überzeugten ihn schließlich, und seither kommt er so oft er kann in seine Geburtsstadt, wo ihn sogar einmal eine alte Dame als "Sohn von der Frau Loeb" erkannte und ansprach. Die vorsichtige Freundlichkeit der Israeli gegenüber den älteren Deutschen und die vorbehaltlose Herzlichkeit gegenüber den jüngeren "ist für viele meiner deutschen Freunde verblüffend", hat Michael Schlesinger beobachtet. Die Deutschen wüßten nicht, wie sie in Israel empfangen würden und seien meist "ganz still, daß sie Deutsche sind".



Sechs Kooperationsprojekte und "fast immer auch persönliche Freundschaften". Der Heidelberger Immunologe Volker Schirmmayer (rechts, mit seiner Familie) ist häufig in Israel

An diese Zurückhaltung erinnert sich auch Volker Schirmmayer, der bei seinem ersten Besuch, im Jahr 1972, überrascht war, daß ein Zeitungsverkäufer seiner englischsprachigen Frage nach einem

deutschen Nachrichtenmagazins auf Deutsch begegnete. Noch überraschter war er, als sein Partner aus Projekt Ca 24, Israel Vlodavski vom Hadassah University Hospital in Jerusalem, den Deutschen zum Pesachfest in einen in Israel berühmten Kibbuz einlud, wo seine Schwester und seine Mutter leben. Der Immunologe vom Deutschen Krebsforschungszentrum hat mittlerweile die meisten seiner wissenschaftlichen Kontakte mit israelischen Forschern, allein sechs Projekte im Rahmen der Kooperation, und fast immer auch "persönliche Freundschaften".

Michael Schlesinger war viele Jahre Mitglied des Programmkomitees, und 1997 wurde er von der Wilhelm und Maria Meyenburg-Stiftung und vom Deutschen Krebsforschungszentrum durch die Meyenburg Lecture des DKFZ "für seinen herausragenden Beitrag zum Erfolg des deutsch-israelischen Kooperationsprogramms" ausgezeichnet. Schlesinger sprach einmal auf einer Sitzung des Gremiums in Jerusalem Erich Hecker an, den Koordinator der Zusammenarbeit im Deutschen Krebsforschungszentrum, und lud ihn ebenfalls zu Pesach in seine Familie in Jerusalem ein. Zu diesem wichtigsten jährlichen Familienfest waren alle Kinder, die in den USA leben, gekommen, erinnert sich Erich Hecker. Auch eine zum ersten Mal nach Israel gereiste Journalistin machte schnell Bekanntschaft mit der israelischen Gastfreundschaft: der Reiseführer, der sie vom Interview abholt, nimmt sie ohne Zögern auf eine Familienfeier mit.

Die Naturwissenschaften eignen sich, das hat auch der Biochemiker Erich Hecker erfahren, ganz besonders gut dazu, Leute zusammenzubringen, die politisch durchaus verschiedene Ansichten haben können. Die Naturwissenschaftler verständigen sich fast überall auf der Welt im Laboratorium nicht in ihrer Muttersprache, sondern in Englisch, und sie reden, sagt Schlesinger, über "eine andere Materie". So haben mit Otto Hahn, Wolfgang Gentner und Feodor Lynen ein Chemiker, ein Physiker und ein Biochemiker nach dem Krieg die so fruchtbaren deutsch-jüdischen Wissenschaftsbeziehungen in Gang gebracht. Die Einladung an die drei Wissenschaftler von der Max-Planck-Gesellschaft hatte damals, im Jahr 1959, das Weizmann Institut ausgesprochen.

Nach wie vor sei die Situation auf beiden Seiten nicht immer einfach, bemerkt Michael Schlesinger, von 1977 bis 1982 Vizepräsident der Hebrew



Für seinen "herausragenden Beitrag zum Erfolg des deutsch-israelischen Kooperationsprogramms" wurde Michael Schlesinger (links) mit der Meyenburg-Lecture ausgezeichnet. In der Mitte Hermine Hecker, daneben Erich Hecker, Koordinator des Kooperationsprogramms, in der zweiten Reihe Nurit Topaz (links), MOS, und Max Burger, Mitglied des Programmkomitees

University. Manche Akademiker in der geisteswissenschaftlichen Fakultäten der Hebräischen Universität "haben bis heute Schwierigkeiten mit Deutschland". Michael Schlesinger erinnert sich an ein zwanzig Jahre zurückliegendes großes Vorhaben der Hebräischen Universität, eine besondere Bibelausgabe herauszubringen. Dabei hatte der verantwortliche israelische Forscher die anteilig aus Deutschland zur Verfügung stehenden Mittel abgelehnt. Umgekehrt fürchtete einmal ein Archäologe einer deutschen Universität, daß ihn ein Projekt in Israel um die begehrten Grabungsrechte in Iran und Irak bringen könnte. "Langsam, allmählich geht es vorbei", meint Michael Schlesinger.

Für die neue Generation ist eine wissenschaftliche Kooperation mit Israel oder Deutschland nichts besonderes mehr. Auch für seine Kinder, sagt der Mediziner, sei es einerlei, ob sie nach England, nach Frankreich oder nach Deutschland fahren. Aber noch immer gibt es auf beiden Seiten Empfindlichkeiten und Unwissen über den anderen. Israelis mit deutschen Wurzeln hätten "besonders große Verantwortung, Brücken der Verständigung zwischen Deutschland und Israel zu bauen".

Freundschaft kann man nicht vorschreiben. In der Zusammenarbeit zwischen israelischen und deutschen Krebsforschern wäre das auch nicht notwendig. Obwohl die Kooperation zunächst eher ein Zweckbündnis war: der Zugewinn an allgemeiner Erkenntnis in der Wissenschaft ist fast immer Hand in Hand mit persönlicher Freundschaft gegangen.



Die Zukunft

Multinationale Krebsforschung

Die internationale Zusammenarbeit aus Sicht des Deutschen Krebsforschungszentrums

Krebsforschung hat so viele Gesichter, wie es Ursachen für Tumorzellwachstum gibt, wie es Merkmale gibt, in denen sich Tumorzellen von ihrem gesunden Gegenstück unterscheiden, und zelluläre Tricks, um sich der Immunabwehr zu entziehen. Heute kann selbst ein wissenschaftliches Zentrum erheblicher Größe nur noch bedingt die immensen Anforderungen multidisziplinärer Krebsforschung leisten.

Die eigenen Kompetenzen bezüglich rascher Prüfung neuer Errungenschaften und deren unverzüglicher Transfer in die klinische Praxis müssen durch vielfältige externe wissenschaftliche Zusammenarbeit mit gleichermaßen kompetenten Partnern zweckmäßig ergänzt werden. Das Forschungsprogramm des Deutschen Krebsforschungszentrums weist derzeit insgesamt 800 Kooperationen mit Forschern im In- und Ausland auf.

Auf nationaler Ebene ist das Deutsche Krebsforschungszentrum Mitglied des Verbundes Klinisch-Biomedizinische Forschung, in dem sich deutsche Großforschungseinrichtungen zu engerer Kooperation zusammengefunden haben. Hauptsächlich klinische Aspekte der Krebskrankheiten werden durch multidisziplinäre Zusammenarbeit mit den Onkologischen Zentren in Deutschland abgedeckt, allen voran mit dem benachbarten Tumorzentrum der Universität Heidelberg/Mannheim. Dort haben fünf klinische Kooperationseinheiten, das sind interaktive Strukturen zwischen universitärer und außeruniversitärer klinischer Forschung, die Basis der bestehenden klinischen Orientierung des Deutschen Krebsforschungszentrums erheblich erweitert. Darüber hinaus ist das Zentrum Teil des BioRegio-Verbundes. Im Rahmen des Deutschen Human-Genom-Projekts entstand im Krebsforschungszentrum (und im Max Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin) ein Ressourcenzentrum als zentrale Serviceeinheit für das Human-Genom-Projekt.



Auf internationaler Ebene bestehen Arbeitskontakte zu rund 300 Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen. Neben renommierten israelischen Forschungsstätten sind an erster Stelle das Institute Nationale de la Santé de la Recherche

Medical (INSERM) in Paris, Frankreich, und das National Cancer Institute in Bethesda, USA, zu nennen. Außerdem wurden im Deutschen Krebsforschungszentrum zwei "WHO-Kollaborationszentren" (für Nuklearmedizin und für humane Papillomaviren) eingerichtet, die eine Vielzahl nationaler und internationaler Kontakte mit sich bringen.

Die internationale Zusammenarbeit ist wichtiges Standbein erfolgreicher Krebsforschung

Die institutionalisierte wissenschaftliche Kooperation mit Israel hat einen besonderen Stellenwert für das Krebsforschungszentrum. Zum einen aufgrund der wissenschaftlichen Exzellenz der rund 60 Kooperationsprojekte und ihren mehr als 500 wissenschaftlichen Veröffentlichungen (vgl. vollständige Bibliographie im Supplement-Band dieser Broschüre). Zum anderen, weil sich - bei aller anfänglichen Zurückhaltung der israelischen Forscher - im Laufe des gemeinsamen Forschungsprogramms langsam viele persönliche Beziehungen und Freundschaften entwickelten. Sie vermitteln durchaus den Eindruck, daß der Brückenschlag über die tiefen Gräben der Vergangenheit im Prinzip als gelungen gelten kann (siehe auch Seite 52).

Durch die Reorganisation der wissenschaftlichen Infrastruktur des Krebsforschungszentrums - von klassischen starren Institutsstrukturen zu flexiblen krebsbezogenen Forschungsschwerpunkten - hat das Zentrum seit Anfang der neunziger Jahre zusätzliche Möglichkeiten auch für das Kooperationsprogramm mit Israel gewonnen.

Die gegenwärtig acht Forschungsschwerpunkte des Zentrums (siehe Seite 14, 51) belegen die weitgehend vollzogene Entwicklung des Forschungsprogramms zur molekularbiologisch orientierten

Krebsforschung. Umso mehr sind Kooperationspartner auf diesen Gebieten unverzichtbar. Zum Beispiel werden bei zunehmend engerer Verknüpfung von Genomforschung, Proteinanalysen und Funktionsbestimmungen Israelis und Deutsche jeweils erheblich von fähigen Kooperationspartnern im anderen Land profitieren. Auch bei der vom Deutschen Krebsforschungszentrum geplanten organbezogenen Erforschung bedeutender Krebserkrankungen bietet sich die engere Einbindung einer Reihe von klinisch-onkologischen Zentren in Israel an.

Nach wie vor kann eine wissenschaftliche Kooperation mit Israel, sechzig Jahre nach dem Holocaust, nicht allein auf Kosten-Nutzen-Erwägungen beruhen. Die heute existierende, lebendige Kooperation mit Israel wurde nicht allein auf wissenschaftlicher Exzellenz, sondern auch auf dem enormen persönlichen Engagement vieler Menschen gegründet (siehe Gratias). Sie kann aber auch unter normalen Wettbewerbsbedingungen bestehen, wie sie heute international üblich sind.

Fortsetzung empfohlen

Das deutsch-israelische Kooperationsprogramm in der Krebsforschung gilt weltweit als hochangesehenes Modell wissenschaftlicher Zusammenarbeit. Das wurde 1997 als Ergebnis einer internationalen Begutachtung der ersten 20 Jahre des Programms zum Ausdruck gebracht [Mann 1998]. Sie war von den beteiligten nationalen Ministerien in Bonn (BMBF) und Jerusalem (MOS) angeregt worden und wurde geleitet von der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, Frankreich, der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die angesehenen Wissenschaftler des Evaluierungs-Komitees haben die vollständige Fortführung des Programms empfohlen, wenn möglich unter Erweiterung der Zahl der Projekte (siehe nebenstehenden Kasten).

Das Deutsche Krebsforschungszentrum wird die Kooperation mit Israel in Zukunft, trotz begrenzter finanzieller Ressourcen, weiterentwickeln. In dieser Hinsicht hat die Zukunft bereits begonnen: Mitte 1996 und zum 1. Januar 1998 nahmen zusammen 14 neue Kooperationsprojekte die Arbeit auf. Die Projekte zu den Themen der nächsten Kooperationsphase, die im Sommer 1998 ausgeschrieben waren (vergl. Kasten Seite 51), werden ab 1. Juli 1999 bearbeitet.

Die internationale Begutachtung

1. Das Begutachtungskomitee kommt einstimmig zu dem Schluß, daß dies insgesamt eine sehr erfolgreiche Kooperation ist, die über die letzten 20 Jahre nicht nur an Umfang und Ausmaß der Förderung, sondern auch in der Qualität der wissenschaftlichen Ergebnisse gewachsen ist. Das Programm trägt ein breites Spektrum von wichtigen Themen der Krebsforschung, das von grundlegenden Aspekten der malignen Transformation bis zu klinischen Aspekten und Epidemiologie reicht. Die Mitglieder der Kommission empfehlen daher nachdrücklich, das Programm fortzusetzen und, wenn immer möglich, es zu erweitern.
2. Das Komitee empfiehlt, das gegenwärtige Modell einer dreijährigen Förderungsperiode beizubehalten, ebenso den Beginn einer neuen Runde von Anträgen jeweils alle 18 Monate. Dies ermöglicht eine ausreichende Anpassung an neue Forschungsthemen, ohne die mit Anträgen auf jährlicher Basis verbundene administrative Arbeitslast zu erhöhen. Jedoch empfiehlt das Komitee, in jeder Antragsrunde maximal zwei Projekten eine Verlängerung allein auf der Grundlage wissenschaftlicher Exzellenz zu ermöglichen.
3. Es wird empfohlen, das System der Priority Topics (Schwerpunkthemen) beizubehalten, aber diese umfassender zu formulieren, um jeder exzellenten Arbeitsgruppe der Grundlagenforschung zum Krebsproblem die Möglichkeit zu geben, sich zu bewerben.
4. Das Auswahlkomitee (wissenschaftliches Programmkomitee) sollte dafür sorgen, daß zusätzlich zu etablierten Arbeitsgruppen auch junge Forscher eine gute Chance der Förderung erhalten.
5. Das Komitee war beeindruckt von der effizienten administrativen Handhabung dieses Programms und sieht keine Notwendigkeit zu Änderungen der administrativen oder finanziellen Regularien, die sich über die zwei Jahrzehnte gefestigt haben."

Professor Bernhard Fleckenstein
Erlangen, 6. Januar 1997

Professor Paul Kleihues
Lyon, 6. Januar 1997

Professor Leo Sachs
Rehovot, 6. Januar 1997

DKFZ-MOS-Kooperation - Die israelische Sicht

Die israelischen Wissenschaftler und die Koordinatoren des DKFZ-MOS-Forschungsprogramms erwarten eine kontinuierliche, beiden Seiten zum Vorteil gereichende Kooperation, die auf dem Fundament des bisherigen Erfolges gründet. Über die Jahre ist das DKFZ-MOS-Programm zu einem wichtigen Instrument für Spitzenleistungen in der Krebsforschung geworden. Das Programm leistete maßgebliche Beiträge zur Stärkung der wissenschaftlichen Infrastruktur Israels auf eminent wichtigen Gebieten, einschließlich Tumor-Molekulargenetik und Zellbiologie, Tumorstudiologie, Tumormunologie, Krebsentstehung und Metastasierung.

In den kommenden Jahren sollten die Ressourcen des Programms auf Themen konzentriert werden, die zweckmäßig sind, den Weg zu weisen bei der Erforschung der Ursachen von Krebs, seiner Prävention und Therapie. Unter den prioritären Themen, die besonders geeignet sind für die Aufnahme in das DKFZ-MOS-Programm, sind Kontrolle und Regulation der Genexpression, Tumor-Impfstoffe und zytokinvermittelte Krebstherapie.

Krebsforschung ist natürlich nicht nur eine Angelegenheit von wissenschaftlich-professioneller Bedeutung. Es ist auch ein Ausdruck des allgemeinen moralischen Anspruchs, Leiden zu vermindern und das allgemeine Wohl der Menschheit zu fördern. Daher hat die Zusammenarbeit zwischen deutschen und israelischen Wissenschaftlern auf einem Gebiet wie der Krebsforschung eine besondere Bedeutung, und es ist sehr erfreulich, daß Ergebnisse aus DKFZ-MOS-Projekten schon ihren Niederschlag gefunden haben in krebsbezogenen Maßnahmen der Gesundheitsvorsorge und in der klinischen Praxis in Israel, Deutschland und anderswo. Um den Beitrag der gemeinsamen Anstrengungen von israelischen und deutschen Wissenschaftlern zur Verbesserung der Gesundheitsstandards zu gewährleisten, sollte in Zukunft mehr Gewicht auf die Verbreitung und Anwendung der Forschungsergebnisse gelegt werden. Letztendlich hat, über die Jahre hin, die unterstützende Haltung der deutschen Partnerorganisationen und Wissenschaftler sich nicht nur auf bilateraler Ebene ausgedrückt, sondern auch in der Bereitschaft zu helfen, die Türen des europäischen Forschungsnetzwerks für israelische Wissenschaftler zu öffnen. Das ist auf

dem Feld der Krebsforschung gelungen, und seit kürzerer Zeit auch im breiteren Zusammenhang des israelischen Zugangs zum Forschungs- und Technologierahmenprogramm der Europäischen Union. Da der Prozess der europäischen Einigung fortschreitet und Israels Integration in das europäische Rahmenprogramm zunimmt, ist es wichtig, daß beide Seiten bewußt Anstrengungen unternehmen, um ihre starken bilateralen Verbindungen in der Krebsforschung als Basis für ergänzende multilaterale Aktivitäten zu nutzen.

Deutsch-israelische bilaterale Verbindungen in der Krebsforschung haben auch eine wichtige Rolle zu spielen als Fundament einer wissenschaftlichen Kooperation, die darauf zielt, die Bande des Friedens zwischen Israel und seinen arabischen Nachbarn zu festigen und zu stärken. Als geachtete Kollegen sowohl von israelischen als auch von arabischen Forschern können deutsche Wissenschaftler bei Projekten zu Forschungsthemen der Region des Mittleren Ostens und bei Vorhaben allgemeiner wissenschaftlicher Bedeutung eine wichtige vermittelnde Rolle spielen.



Gratias

Den Wissenschaftlern, die an den Kooperationsprojekten teilgenommen haben (siehe Anhang, Seite 112) oder derzeit teilnehmen, sowie dem Wissenschaftlichen Programmkomitee (derzeitige und ehemalige Mitglieder siehe Anhang, Seite 108), gebührt nachdrücklicher Dank für ihr Engagement im Vorfeld und während der Realisierung der Projekte.

Dank gebührt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, dem israelischen Ministerium für Wissenschaft, dem Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums und insbesondere denen, die zum Gelingen des Kooperationsprogramms, eher "hinter der Bühne", unschätzbare Beiträge geleistet haben und weiter beitragen (in alphabetischer Reihenfolge):

Elfriede Egenlauf
Leiterin der Abteilung Administratives
Projekt-Management/Gremien im
Deutschen Krebsforschungszentrum

Dr. Wolfgang Henkel
Leiter der Verwaltung des
Deutschen Krebsforschungszentrums

Ilana Lowi
ehemals Stellvertretende Direktorin
in der MOS-Abteilung für internationale
wissenschaftliche Beziehungen

Elfriede Mang
Fremdsprachenassistentin und Chefsekretärin
im Büro des Programmkoordinators im
Deutschen Krebsforschungszentrum

Nurit Topaz
Leiterin der MOS/ISR-Sektion für
wissenschaftliche Beziehungen mit Deutschland



Stützen des Kooperationsprogramms: Elfriede Mang, Erich Hecker und Elfriede Egenlauf (von links)



Appendix

Selected References

- Altenmüller, G.H., Federal Ministry of Education and Research: German-Israel Scientific Cooperation: Impressions and Experiences, Bonn 1995, 55-57
- Appel, K.E., Fürstenberger, G., Hapke, H.G., Hecker, E., Hildebrandt, A.G. Koransky, W., Marks, F., Neumann, H.G., Ohnesorg, F.K. and Schulte-Hermann, R.: Chemical carcinogenesis: definitions of frequently used terms, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 116, 232-236 (1990)
- Arcos, J. Argus, M. and Woo Yin-Tak (Eds.): *Chemical Induction of Cancer, Modulation and Combination Effects*, Boston, Basel: Birkhäuser 1995, 227-233
- Bauer, K.H.: *Mutationstheorie der Geschwulstentstehung, Übergang von Körperzellen in Geschwulstzellen durch Gen-Änderung*, Julius Springer-Verlag Berlin 1928
- Bauer, K.H.: *Das Krebsproblem*, 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin 1963
- Berenblum, I.: Carcinogenesis as a biological Problem, in: Vol. 34, North-Holland Monographs, *Frontiers of Biology*, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, Oxford, and American Elsevier Publishing Company Inc., New York, 1974
- Berenblum, I., Shubik, P: A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse skin, *Brit. J. Cancer* 1, 383-391 (1947)
- Butenandt, A.: Zur physiologischen Bedeutung des Follikelhormons und der östrogenen Wirkstoffe für die Genese des Brustdrüsenkrebses und die Therapie des Prostate-Karzinoms, *Dtsch.med. Wschr.* 75, 5-7 (1950)
- Current Cancer Research 1977-1998 - Series of bi- or triennial reports on the research on cancer at the Deutsches Krebsforschungszentrum, ed. by Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Head: Hilke Stamatiadis-Smidt MA, Steinkopff Darmstadt 1977-1981, Steinkopff Darmstadt and Springer New York 1983-1998
- Druckrey, H. (1972) zitiert nach Ramel, C. (ed): *Evaluation of genetic risks of environmental chemicals. Report of a symposium held at Skokloster, Sweden, Ambio Special Report 3, Skokloster*
- Druckrey, H., Küpfmüller, K.: *Dosis und Wirkung*, Editio Cantor, Aulendorf 1948
- Feldmann, M.: From Aristotle through Spemann to tumor immunology: a personal experience, *Adv. Cancer Research* 66, 41-70, 1995
- Fibiger, J.: Untersuchungen über eine Nematode (*Spiroptera* sp.n.) und deren Fähigkeit, papillomatöse und carcinomatöse Geschwulstbildungen im Magen hervorzurufen. *Z. Krebsforsch* 13, 217-280 (1913), 17, 1-79 (1920)
- Fujiki, H., Suganuma, M.: Tumor promotion by inhibitors of protein phosphatases 1 and 2A: the okadaic acid class of compounds. *Adv. Cancer Res.* 61, 143-194 (1993)
- Franke, W.W.: The intermediate filaments and associated proteins. in: Kreis T, Vale R (eds.). *Guidebook to the cytoskeletal and motor proteins*. Oxford University Press Oxford, New York, Tokyo 1993; 137-143
- Halberstädter, L: Über das Röntgenkarzinom, *Zeitschr. f. Krebsf.* 19, 105-114 (1923)
- Hecker, E.: Aspects of cocarcinogenesis, in: *Scientific Foundations of Oncology*, T. Symington and R.L. Carter (eds.), William Heinemann Medical Books Ltd London 1976, 310-318
- Hecker, E.: Structure-Activity Relationships in Diterpene Esters Irritant and Cocarcinogenic to Mouse Skin, in: Slaga T.S., Sivak A., and Boutwell R.K. (eds.), *Cocarcinogenesis - A comprehensive Survey. Vol. 2: Mechanism of tumor promotion and co-carcinogenesis*, New York Raven Press, 1978, 11-45
- Hecker, E.: Chemische Karzinogenese, in: Rudolf Gross and Carl Gottfried Schmidt (Hersg.) *Klinische Onkologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1985, 5.1 - 5.17

- Hecker, E.: Tumorpromotoren als Krebsrisikofaktoren - eine neuartige Kategorie definierter Kanzerogene der Umwelt. *Archiv Geschwulstforsch.* 60, 409-422 (1990)
- Hecker, E. and Rippman, F.: Outline of a descriptive general theory of environmental chemical carcinogenesis - experimental threshold doses for tumor promoters, in: *Mechanisms of environmental mutagenesis - carcinogenesis*, A. Kappas (ed.), Plenum Press New York and London, 1990, 167-173
- Hecker, E.: Twenty years of successful German-Israeli cooperation in cancer research. in: *Current Cancer Research 1995*, Steinkopff Darmstadt, Springer New York, 198-199
- Hecker, E.: Cooperation Program with Israel - 20 years of successful research work, in: *Current Cancer Research 1998*, Steinkopff Darmstadt, Springer New York, 223-225
- Krammer, P.H.: The CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system: Death signals and diseases. Editorial, *Cell Death and Differentiation* 3, 159-160 (1996)
- Krauter, G., v.d. Lieth, C-W., Schmidt, R. and Hecker, E.: Structure/activity relationships of polyfunctional diterpenes of the tagliane type, VIII. A pharmacophore model for protein-kinase-C activators based on structure/activity studies and molecular modeling of the tumor promoters 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and 3-O-tetradecanoyl-ingenol, *Eur. J. Biochem.* 242, 417-427 (1996)
- Mann, P.: BMBF-MOS Interner Abschlußbericht Koordinierung der Evaluierung der deutsch-israelischen Kooperation, Forschungszentrum Jülich GmbH, Projektträger BEO des BMBF, Jülich 1998, Anhang D, 11-12
- Michaelis, A.R. (ed.): 25 years of German Cancer Research Centre, *Interdisciplinary Science Reviews* 14, No. 3 (1989)
- Puchta, J.: Conditions and Structures of Research, in: *Current Cancer Research 1998*, Steinkopff Darmstadt, Springer New York, 21-25
- Research Reports 1975-1998 by Deutsches Krebsforschungszentrum, Series of bi- or triennial reports, ed. by Deutsches Krebsforschungszentrum, Managing Editor Dr. H. Metzler, Heidelberg 1975-1998
- Revel, M., Katz, A., Eisenbach, L., Feldman, M., Haran-Ghera, N., Harroch, S. and Chebath, J.: Interleukin-6: Effects on tumor models in mice and on the cellular regulation of transcription factor IRF-1, *Ann. NY Acad. Sci.* 762, 342-356 (1995)
- Rous, P.: Transmissible Avian Neoplasm: Sarcoma of the common fowl. *J. expt. Med.* 12, 696-708 (1910); *Journal American Medical Association (JAMA)* 56, 198 (1911)
- Sachs, L.: Growth, Differentiation and the Reversal of Malignancy, *Scientific American* 254, 40-47 (1986)
- Schirmacher, V.: Biotherapy of Cancer - Perspectives of immunotherapy and gene therapy, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 121, 443-451 (1995)
- Schlesinger, M.: Antigens of the thymus, *Progress in Allergy* 16, 213-298 (1972)
- Science in Israel: A Practical Guide 1996/7, Ministry of Science, Jerusalem
- Scientific Research in Israel, Ninth Edition, 1992, Ministry of Science and Technology, Jerusalem
- Veröffentlichungen Deutsches Krebsforschungszentrum (List of Publications), annual series, ed. by Deutsches Krebsforschungszentrum, Managing editor U. Klein, Heidelberg 1976-1998
- Virchow, R.: Reizung und Reizbarkeit, *Arch. pathol. Anat. u. Physiol. u. klin. Medizin* 14, 1-63 (1858)
- Wagner, G., Mauerberger, A.: Krebsforschung in Deutschland, Vorgeschichte und Geschichte des Deutschen Krebsforschungszentrums, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 1989
- Witz, I.P., Sagi-Assif, O. and Ran, M.: The shaping of the malignancy phenotype - An interplay between cellular characteristics and microenvironmental factors, in: *Premalignancy and Tumor Dormancy* (E. Yefenof and R.H. Scheuermann, Eds.), Medical Intelligence Unit, R.G. Landes Co., 147-156 (1996)

Yamagiwa, K., Ichikawa, K.: Über die atypische Epithelwirkung, Gann 8, 11-15 (1914)

zur Hausen, H.: Onkoviren, in: Rudolf Gross und Carl Gottfried Schmidt (Hrsg.), Klinische Onkologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1985, 4.1-4.7

zur Hausen, H.: New Approaches in Cancer Research, in: Current Cancer Research 1992, Steinkopff Darmstadt, Springer New York, 11-20

zur Hausen, H.: Papillomavirus infection - a major cause of human cancers, Biochimica et Biophysica Acta 1288, F55-F78 (1996)

zur Hausen, H.: The fight against cancer in Germany, a critical review, in: Current Cancer Research 1998, Steinkopff Darmstadt, Springer New York, 11-20

Members of the Program Committee

Membership of the DKFZ/MOS Program Committee for Cooperation in Cancer Research from 1976 to the Present, in Alphabetical Order

Israeli Members (including MOS-Coordinator):

Prof. Dr. Jacob Bar-Tana,
Department of Medical Biochemistry, the Hebrew University - Hadassah Medical School, Jerusalem: 1979 - 1980

Dr. Yair Degani,
Ministry of Science, Head, Life Sciences Division, Jerusalem, MOS-Coordinator of the Cooperation Program: since 1983

Prof. Dr. Zvi Fuks,
Department of Radiation and Clinical Oncology, Hadassah University Hospital, Jerusalem: 1978 - 1983

Prof. Dr. Nechama Haran-Ghera,
Department of Chemical Immunology, the Weizmann Institute of Science, Rehovot: 1981 - 1987

Prof. Dr. Iafa Keydar,
Department of Cell Research and Immunology, Faculty of Life Sciences, Tel-Aviv University: 1986 - 1993, 1996 - 1997

Prof. Dr. Michel Revel,
Department of Molecular Genetics, the Weizmann Institute of Science, Rehovot: since 1993

Prof. Dr. Eliezer Robinson,
Department of Oncology, Rambam Hospital and the Technion Faculty of Medicine, Haifa: 1978

Prof. Dr. Michael Schlesinger,
Department of Experimental Medicine and Cancer Research, the Hebrew University - Hadassah Medical School, Jerusalem: since 1988

Prof. Dr. Dov Sulitzeanu,
Department of Immunology, the Hebrew University - Hadassah Medical School, Jerusalem: 1984 - 1987

Prof. Dr. Nathan Trainin,
Department of Cell Biology, the Weizmann Institute of Science, Rehovot: 1978 - 1985

Prof. Dr. Ernest Winocour,
Department of Molecular Genetics and Virology, the Weizmann Institute of Science, Rehovot: 1988 - 1992

Prof. Dr. Isaac P. Witz,
Department of Cell Research and Immunology, Tel-Aviv University, Tel Aviv: since 1998

Prof. Dr. Avraham Yaniv,
Department of Human Microbiology, Tel-Aviv University: 1994 - 1995

European Members (including DKFZ-Coordinator):

Prof. Dr. Max Burger,
Director, Friedrich-Miescher-Inst. Basel, Switzerland: since 1976

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein,
Director, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Univ. Erlangen: 1984 - 1987

Prof. Dr. Dres. h.c. Harald zur Hausen,
Chairman of the Management Board, DKFZ Heidelberg: 1979 - 1983

Prof. Dr. Erich Hecker,
Director em. at the DKFZ, DKFZ-Coordinator of the Cooperation Program: since 1976

Prof. Dr. Rolf Knippers,
Universität Konstanz, Fakultät für Biologie, Lehrstuhl für Molekulare Genetik: since 1989

Prof. Dr. H.G. Rammensee,
Abt. Immunologie, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen: since 1998

Prof. Dr. Erwin Rüde,
Director, Institut für Immunologie, Univ. Mainz: 1976 - 1997

Temporary Procedure To Generate Common Projects

Cooperation Program in Cancer Research between
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Heidelberg and Ministry of Science (MOS)

Version 1996

1. General

Within the time period covered by the contract between DKFZ(BMFT, now BMBF) and NCRD (National Council for Research and Development, now MOS) a "DKFZ-MOS Joint Program in Cancer Research" will be materialized in "Common Projects" which fit in with the Research Program of the DKFZ. The joint program will be governed by a "Program Committee" (see contract by DKFZ and NCRD, now MOS). Each common project comprises at least one "Subproject" from each of the partner organizations, the DKFZ and the MOS. Common projects will be defined by a descriptive title covering its principal research topic, supplemented by subtitles to characterize the cooperating individual subprojects. Whenever feasible, for administrative convenience, the cooperation is performed in "Phases of Cooperation", each comprising several common projects.

2. Generation of Common Projects and Program Coordination

To generate common projects, Israeli and German subproject proposals are called for by the MOS and the DKFZ, respectively. Within the amount of funds forecasted to be available by the DKFZ, the financial ceiling and deadlines for subproject proposals will be defined by the Program Committee (for detailed mechanism, see below). Coordination of subproject proposals to form proposed common projects is assisted by the partner organizations through "Program Coordinators". Simultaneously they are members and may be Vice-Chairpersons of the Committee with a certain limitation in voting (see below). Presently the Program Coordinators are Dr. Yair Degani, MOS, and Professor Dr. Erich Hecker, DKFZ.

3. Raising of Subproject Proposals and their Matching to Form Proposed Common Projects

3.1 Call for cooperative subprojects: for any phase of the cooperation program, upon proposal by the DKFZ and after coordination with the MOS, the Program Committee will discuss and approve Priority Topics for common projects. On such topics calls for proposals of collaborative subprojects will be issued by the MOS and DKFZ within their respective scientific communities.

Whenever possible, partnerships should be arranged by direct communication and interaction between Israeli and DKFZ principal investigators prior to submission of fully written subproject proposals to their research organization. The rules according to which fully written subproject proposals are to be submitted are defined by the respective partner organization. Israeli grantees from previous phases of the cooperation program, but not DKFZ grantees, are excluded from participation for one phase (period of three years). Generally, in each phase of the cooperation program, a DKFZ grantee can have only one cooperative subproject. In extraordinary cases, after appropriate consideration by the DKFZ (e.g. capacity of DKFZ grantee involved) at the earliest possible stage of the procedure and as an exception, he may be approved by the committee to have two subprojects.

To identify potential partners the program coordinators may assist applicants from either partner organization. To do so the coordinators require the following preliminary materials (1-2 pages) at the earliest possible date relative to the closing date of the call:

- 1) Name and address (affiliation) of Israeli principal investigator
- 2) title of the subproject to be proposed
- 3) Short summary of the applicant's subproject proposal
- 4) specific aspects of the common research project for which the applicant is seeking a cooperating partner, including the expected contribution of the partner and the mode of cooperation envisaged.

If, for any given Israeli subproject proposal, a partner from within the DKFZ is not available, as notified by the DKFZ Coordinator on the basis of the

preliminary materials, the proposal may be rejected by the MOS after notifying the DKFZ. Alternatively, the Israeli applicant may search for a competent partner, preferably from the University of Heidelberg, but possibly also from another university in Germany. The eligibility as a potential partner of any specific German non-DKFZ scientist requires individual special approval by the DKFZ. To apply for it requires nomination of a "sponsor" from within the senior scientists of the DKFZ who, upon request by the Scientific Council and/or by the Management Board of the DKFZ, verbally presents the intended common project to these scientific bodies of the DKFZ. Such sponsor may or may not participate actively in the joint project by means of a subproject. Applications for the special approval by the DKFZ are to be submitted to its program coordinator by either the Israeli or the putative German subproject partner(s). Such applications must cover the following preliminary items and shall be received no later than 60 days prior to the closing date for submission of fully written proposals:

- 1) Names and addresses (affiliations) of the Israeli and the German applicants.
- 2) Title of the common project to be proposed, integrating the topics of the cooperating subprojects.
- 3) Titles of the Israeli and German subproject proposals.
- 4) Short summaries of each of the subproject proposals, indicating their mutual crosslinks to make them a true cooperation of the partners involved.

Decisions of the DKFZ regarding such applications will be made no later than 30 days prior to the closing date for submission of fully written proposals. If permission is granted by the DKFZ, the principal investigators submit fully written subproject proposals to the respective partner organization by the closing date of the call for fully written proposals.

3.2 Matching of subproject proposals is based upon exchange of lists between the partner organizations, covering subproject proposals by title and name of the principal investigator proposing the subproject. The exchange takes place no later than 14 days after the closing date of submission of fully written subproject applications.

3.3 Count down of proposals of common projects.

After the deadline for submission of fully written subproject applications, the MOS will select at most twice as many matched subprojects as can be financed. The MOS will provide to the DKFZ fully written proposals of matched subprojects including a financial plan and nomination of the title and partner of the matching DKFZ subproject. Confidential priority ratings (I high, II - less high) may be stated. This information shall be conveyed to the DKFZ for evaluation no later than three months before the next Program Committee Meeting. Once the MOS has submitted the fully written proposals to the DKFZ no other Israeli subproject proposals will be considered.

In turn, but no later than one month before the next Program Committee Meeting, the DKFZ will provide to the MOS fully written proposals of its subprojects, with nomination of the title and partner of the matching MOS subproject proposal.

Proposed subprojects, their matching and priority ratings are not binding for either partner organization. Decisions of the partner organizations on nomination of subprojects and ratings are to be kept confidential.

3.4 Evaluation of common projects by Program Committee. No later than two weeks prior to the next Program Committee Meeting the DKFZ will submit to the Program Committee the proposed common projects by common title, supplemented by the subtitles and the descriptions defining the subprojects. The Program Committee will evaluate the scientific merits of the subproject proposals submitted to the partner organizations as well as their matching to form proposed common projects.

4. Decision(s) on proposed common projects

In a first round, the Program Committee will discuss and evaluate all common projects proposed by the DKFZ/MOS.

In a second round, the Program Committee by simple majority vote of the members present, excepting both coordinators, will decide on approvals. For competitive evaluation the criteria 1-5 below, with or without formal rating, are to be applied:

- | | | |
|---|--------------------------------------|---------|
| 1 | Originality and scientific quality | 0-1-2-3 |
| 2 | Relevance to cancer | 0-1-2-3 |
| 3 | Probability of fruitful interactions | 0-1-2 |

- | | |
|-----------------------------------|-------|
| 4 Reliability of methods proposed | 0-1-2 |
| 5 Cost/Benefit ratios | 0-1 |

Highest priority proposal(s) reach a total of 11 points from criteria 1-5. Zero at any single criterion means rejection of the entire subproject proposal. Subprojects rated identically may be subrated further according to any one or all of the following criteria:

- I Preferably young Israeli or DKFZ investigators
- II Preferably balanced geographic distribution of participating Israeli institutions
- III Preferably diversification of the proposed subprojects within the priority topics advertised.

A proposed common project may be rejected either totally (all subprojects together) or partially (any of the component subprojects). In case of a partial rejection, the Program Committee may consider alternative proposals and suggestions by the partner organization.

All ratings of the Committee have to be kept strictly confidential.

5. Release of Decision on Common Projects

The decision of the Program Committee on approval of a proposed common project will be communicated in writing through each of the partner organizations to the applicants of the relevant subprojects as soon as possible. To give such information to the applicants, by either partner organization the standard text, as found in the Operational Appendix (p. 2) of this Procedure, must be used.

By now this Procedure and its Operational Appendix are based upon experience collected in 19 years of the DKFZ/MOS cooperation program. It is proposed herewith by the Program Committee to the partner organizations for exploratory implementation.

Dr. Y. Degani	Prof. Dr. E. Hecker
Program Coordinator MOS	Program Coordinator DKFZ

Projects Concluded

61 Projects were concluded in the first 20 years
(Projects Ca 1 - Ca 62, 01.01.76 - 30.06.96)

The Projects are arranged according to their affiliation to Research Areas (RA). Mostly, but not necessarily, their affiliation to RA is identical with affiliation to one of the Research Programs of the Deutsches Krebsforschungszentrum

Cell Differentiation and Carcinogenesis

Ca 2

L. Sachs, Weizmann Inst.

W. Franke, DKFZ

Membrane organisation in leukemic cells - kinetics of formation and heterogeneity of surface membrane components and mosaics and its interference with membranotropic drugs

01.01.76 - 31.12.79

Ca 7

E. Shaaya,

E. Sekeris, DKFZ

Regulation of synthesis of HnRNA in epidermis cells of insects and its post transcriptional modification

01.01.76 - 31.12.79

Ca 22

B. Geiger, Weizmann Inst.

W. Franke, DKFZ

Biochemical and immunochemical characterization of type-specific intermediate filaments and their attachment sites in normal and in transformed cells

01.01.83 - 13.12.85

Ca 30

V. Rotter, Weizmann Inst.

V. Schirmacher, DKFZ

P53 expression in tumor cells of different metastatic capacity

01.01.86 - 31.12.88

Ca 33

Y. Milner, Hebrew Univ

M. Hergenhahn (E. Hecker), DKFZ

The role of plasma membrane physical organization in control of human epidermal cells

01.01.86 - 31.12.88

Ca 36

B. Czernobilsky, Kaplan Hosp.

W. Franke, DKFZ

Intermediate filaments in germ cell tumors

01.07.87 - 30.06.90

Ca 46

A. Ben-Ze'ev, Weizmann Inst.

J. Kartenbeck (W. Franke), DKFZ

Regulation of synthesis of intermediate filament and desmosomal proteins in attached filament and desmosomal proteins in attached and unattached states of normal and transformed cells

01.01.91 - 31.12.93

Ca 47

Y. Shiloh, Tel-Aviv Univ.

A. Weith (M. Schwab), DKFZ

Amplification in human solid tumors: search for new oncogenes

01.07.90 - 30.06.93

Ca 49

B. Geiger, Weizmann, Inst.

M. Schmelz (W. Franke), DKFZ

Structure-function relationships in adhering cell junctions of normal and transformed cells

01.07.90 - 30.06.93

Ca 58

E. Keshet, Hebrew Univ. -

Hadassah Med. School

E. Spiess, DKFZ

Regulation of proteases and their respective inhibitors mediating cell invasiveness during angiogenesis and metastasis

01.07.93 - 30.06.96

Ca 61

V. Rotter, Weizmann Inst.

K.H. Richter (F. Marks), DKFZ

The involvement of tumor suppressor p53 in differentiation

01.07.93 - 30.06.96

Ca 62

B. Shilo, Weizmann Inst.

B. Mechler, DKFZ

Signalling pathways of Drosophila receptors and tumor suppressor gene products

01.07.93 - 30.06.96

Tumor Cell Regulation

Ca 5

F. Doljanski, Hebrew Univ.

V. Kinzel, DKFZ

Cell surface shedding in normal and neoplastic cells

01.01.77 - 31.12.80

Ca 17

R. Simantov, Weizmann Inst.

F. Marks, DKFZ

Biochemical dissection of early promotion specific and pleiotropic effects evoked by phorbol ester tumor promoters and related compounds

01.07.81 - 30.06.84

Ca 21

J. Kapitulnik, R. Koren, Hebrew Univ.

F. Kolar, N. Fusenig, DKFZ

Alteration of growth regulation in chemical carcinogenesis

01.07.82 - 30.06.85

Ca 25

S. Shaltiel, Weizmann Inst.

M. Gagelmann (V. Kinzel), DKFZ

Structure of cAMP-dependent kinases as bioregulatory enzymes

01.01.83 - 31.12.85

Ca 34

J. Schlessinger, Weizmann Inst.

V. Kinzel, F. Marks, DKFZ

The role of polypeptide growth factors in multistage tumorigenesis

01.01.86 - 31.12.88

Ca 37

I. Friedberg, Tel Aviv Univ.

D. Kübler (W. Pyerin), DKFZ

Role of cell surface-mediated utilization of extracellular nucleotides in normal and transformed cells

01.07.87 - 30.06.90

Ca 52

H. Degani, Y. Salomon, Weizmann

Inst., W. Lehmann (W.E. Hull), DKFZ

Development of NMR and mass spectroscopic techniques and their application in the investigation of fatty acid and phospholipid metabolism and alterations involved in cellular transduction and malignant growth

01.01.92 - 31.12.94

Ca 53

S.A. Lamprecht, Ben-Gurion Univ.

P. Krieg (F. Marks), DKFZ

Transforming growth factor-beta in epithelial growth control, differentiation and neoplasia

01.01.92 - 31.12.94

Ca 54

M. Liscovitch, Weizmann Inst.

V. Kinzel, DKFZ

Role of phospholipase C and D in cell signaling and growth control

01.01.92 - 31.12.94

Ca 55

J. Bar-Tana, Hebrew Univ

D. Keppler, DKFZ

Cell signaling and growth control induced by amphipathic carboxylates - an unifying theory

01.01.92 - 31.12.94

Ca 56

I. Ginzburg, Weizmann Inst.

H. Ponstingl, DKFZ

Arrest of cell division in tumor cells by inducing expression of control proteins: (A) Cytoskeletal Tau MAP (Israel), (B) Mitotic Control Proteins (Germany)

01.07.93 - 30.06.96

Ca 59

A. Kimchi, Weizmann Inst.

N. Fusenig, DKFZ

Negative regulating growth factors and the significance of their abrogation in carcinogenesis

01.07.93 - 30.06.96

Cancer Risk Factors and Prevention

Ca 16

R. Ben-Ishai, Technion

H.W. Thielmann, DKFZ

A study of the mechanism of environmental carcinogenesis

01.01.80 - 31.12.82

Ca 20

M. Herzberg, Tel-Aviv Univ.

D. Werner, K. Munk, DKFZ

Nucleic acid binding activities and nucleolytic activities associated to the nuclear matrix in mammalian cells

01.07.82 - 30.06.85

Ca 40

J. Kark, Hebrew Univ

J. Wahrendorf, DKFZ

Biochemical predictors of 20 year cancer incidence in the Israeli civil servant cohort

01.01.89 - 31.12.91

Ca 45

P. Rozen, Ichilov Hosp.

H. Boeing (J. Wahrendorf), DKFZ

Dietary factors in the recurrence and progression of colorectal adenomas; A calcium intervention study

01.01.89 - 31.12.91

Diagnostics and Experimental Therapy

Ca 11

T. Mekori, E. Robinson, Haifa Technion

H. Kirchner, E. Storch, DKFZ

Mechanisms of immunosuppression in cancer patients and experimental models. The role of adjuvant radio-chemo- and immunotherapy

01.07.79 - 30.06.82

Ca 12

D. Sulitzeanu, Hadassah Med School

M. Zöller, S. Matzku, DKFZ

Identification and biological activity of antigens in immune complexes of patients with breast cancer

01.07.79 - 30.06.82

Ca 13

J. Treves, S. Biran, Hadassah Univ. Hosp.

W. Dröge, V. Schirmacher, DKFZ

Specific adoptive immunotherapy of human and experimental tumors by lymphocytes sensitized in vitro against autologous tumor cells

01.07.79 - 30.06.82

Ca 23

U.Z. Littauer, I. Ginzburg, Weizmann Inst.

H. Ponstingl, DKFZ

Cytostatic binding sites in normal and corresponding tumor cells

01.01.83 - 31.12.85

Ca 51

M. Oren, Weizmann Inst.

R. Corvi (M. Schwab), DKFZ

Analysis of tumor suppressor genes in human cancers

01.01.92 - 31.12.94

Applied Tumor Virology

Ca 1

E. Winocour, Weizmann Inst.

G. Sauer, DKFZ

Integration of SV40 into the cellular genome

01.01.76 - 31.12.79

Ca 9

S. Lavi, E. Winocour, Weizmann Inst.

G. Sauer, DKFZ

Synergistic carcinogenic effects of viral and chemical agents and DNA mutagenesis in primates

01.07.79 - 30.06.82

Ca 10

J. Witz, Tel Aviv Univ.

K. Munk, DKFZ

Systemic and in-situ tumoral immunity in rats inoculated with Herpes-Simplex Virus (HSV) transformed cells and bearing metastasizing tumors

01.07.79 - 30.06.82

Ca 19

E. Canaani, Weizmann Inst.

T. Graf, DKFZ

Virus-mediated genetic rearrangements

01.07.82 - 30.06.85

Ca 26

A. Panet, Hebrew Univ.
H. Kirchner, H. Jacobsen, DKFZ
Inhibition by interferon of Herpes Simplex Virus or
regulation of other viruses in murine cells
01.07.84 - 30.06.87

Ca 31

S. Mitrani-Rosenbaum, Hebrew. Univ.
L. Gissmann, DKFZ
Detection and characterization of human papilloma
viruses in genital lesions from Israeli patients
01.01.86 - 31.12.88

Ca 32

S. Lavi, Tel-Aviv Univ.
J. Schlehofer (J. Rommelaere), DKFZ
The role of DNA-amplification in tumor initiation
01.01.86 - 31.12.88

Ca 35

H. Manor, Technion-Inst.
M. Pawlita (L. Gissmann), DKFZ
Carcinogen-induced replication and recombination
of polyoma and lymphotropic papovavirus DNA
01.01.86 - 31.12.88

Ca 48

J. Tal, Ben-Gurion Univ.
J. Schlehofer (J. Rommelaere), DKFZ
Involvement of the NS genes in the antitumor
activity of parvoviruses
01.07.90 - 30.06.93

Ca 50

M. Aboud, Ben-Gurion Univ.
M. Löchelt (R. Flügel), DKFZ
Tumorigenic cooperation between human retrovi-
ruses, oncogenes and other carcinogens
01.01.92 - 31.12.94

Ca 60

S. Lavi, Tel-Aviv Univ
R. Heilbronn, M.P.I. für Biochemie, München
J. Kleinschmidt (J. Rommelaere), DKFZ
Onco suppression by adeno-associated viruses
01.07.93 - 30.06.96

Tumor Immunology

Ca 3

M. Schlesinger, Hebrew Univ.
W. Dröge, DKFZ
Analysis of lymphocyte subpopulations with a
combination of physical and serological techniques
01.01.77 - 31.12.80

Ca 4

R. Laskov, Hebrew Univ.
K. Eichmann, DKFZ
Control mechanisms of immunoglobulin synthesis
in myeloma cells
01.01.77 - 31.12.80

Ca 8

J. Haimovich, Tel-Aviv Univ.
P. Krammer, DKFZ
Differentiation of normal and malignant T and B
lymphocytes
01.07.79 - 30.06.82

Ca 14

E. Pick, Tel-Aviv Univ
D. Gemsa, H. Kirchner, DKFZ
Macrophage activation induction and effects on
cell cooperation
01.10.79 - 30.09.82

Ca 15

D. Givol, P. Lonai, Weizmann Inst.
K. Eichmann, DKFZ
Expression of Immunoglobulin variable region
determinants on functionally defined T lymphocyte
populations
01.10.79 - 30.09.82

Ca 18

S. Segal, E. Gorelik, Ben-Gurion Univ.
G. Hämmerling, V. Schirmacher, DKFZ
The Immunobiology of tumor metastases
01.07.81 - 30.06.84

Ca 24

I. Vlodavsky, Hadassah Univ. Hosp.
V. Schirmacher, DKFZ
Interaction of metastasizing and non-metastasizing
tumors with cultured vascular endothelial cells
and their underlying lamina
01.01.83 - 31.12.85

Ca 27

M. Bar-Eli, Ben-Gurion Univ.
G. Hämmerling, DKFZ
The molecular genetics of tumor growth
01.07.84 - 30.06.87

Ca 28

R. Kaempfer, Hebrew Univ
P. Krammer, DKFZ
Lymphokine receptors on murine
B- and T-cell tumors
01.07.84 - 30.06.87

Ca 29

A. Raz, A. Ben-Ze'ev, Weizmann Inst.
M. Zöller, DKFZ
Escape mechanisms of metastatic tumor variants
01.07.84 - 30.06.87

Ca 38

Y. Kaufmann, The Chaim Sheba Med. Center
W. Falk (P. Krammer), DKFZ
Induction of cytolytic lymphocytes by cytokines
01.07.87 - 30.06.90

Ca 39

M. Revel, Weizmann Inst.
R. Zawatzky (H. Kirchner), DKFZ
Agents controlling the growth and differentiation
of primitive blood lymphomyeloid/erythroid stem
cells
01.07.87 - 30.06.90

Ca 41

D. Wallach, Weizmann Inst.
H. Holtmann, Med. Hochschule Hannover
D. Männel (W. Dröge), DKFZ
Mechanisms controlling the response to tumor
necrosis factor
01.01.89 - 31.12.91

Ca 42

G. Berke, Weizmann Inst.
W. Dröge, DKFZ
Immunotherapy by tumor infiltration lymphocytes
(TIL) activated by IL-2: The development of large
granular cytolytic T lymphocytes (LGCTL) and the
function of lytic granules and perforin(s) in
inducing tumor regression
01.01.89 - 31.12.91

Ca 43

E. Kedar, Hebrew Univ.
V. Schirmacher, DKFZ
Application of human cytokine and effector cells
for immunotherapy of human tumors in nude mice
01.01.89 - 31.12.91

V Ca 44

R.N. Apte, Ben-Gurion Univ.
M. Zöller, DKFZ
Cytokine secretion of tumor cells influence on
tumor initiation progression and interaction with
the immune system
01.01.89 - 31.12.91

VI Ca 57

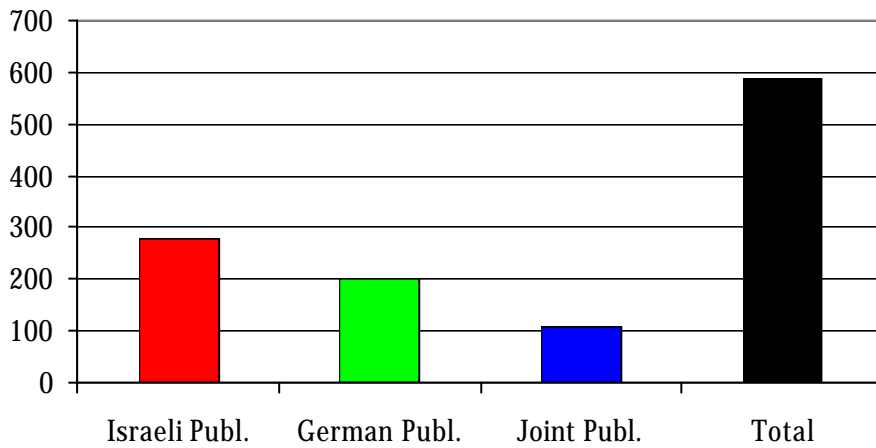
G. Neufeld, Technion
R. Schwartz-Albiez (V. Schirmacher), DKFZ
Growth factor regulated interaction between leu-
kemias/lymphomas and endothelium
01.07.93 - 30.06.96

Overview of Publications Resulting from 20 Years of DKFZ-MOS Cooperation in Cancer Research

A. Total Number of Publications
 B. Publications According to Research Areas
 For Corresponding List of Publications: see Supplement

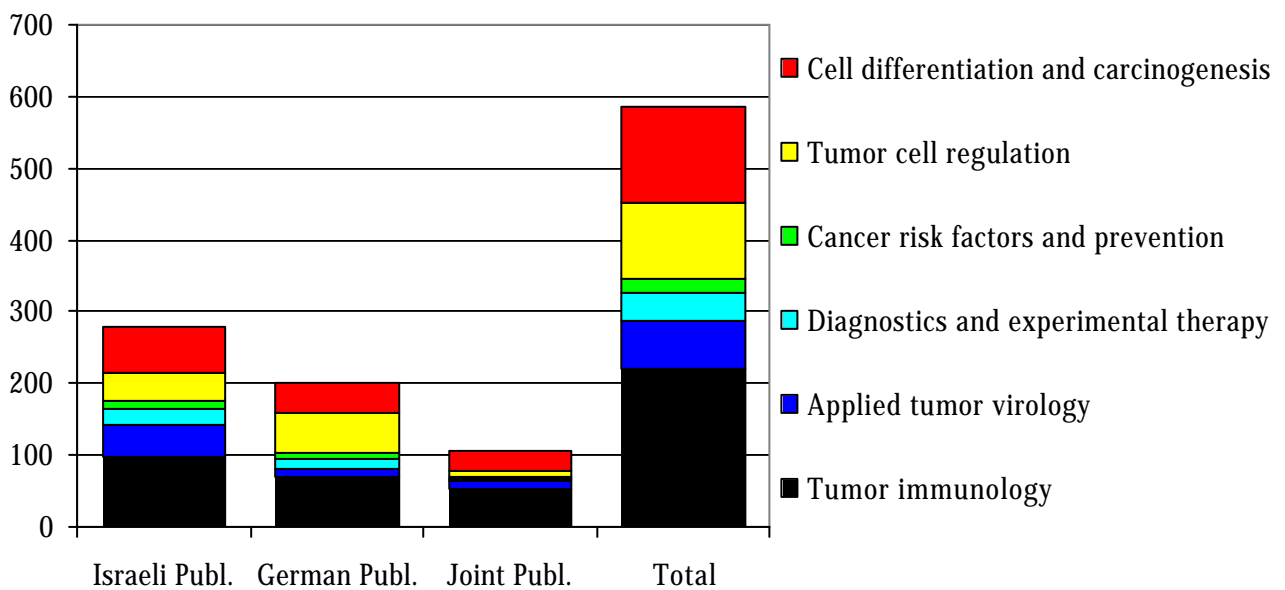
A

Number of Publications



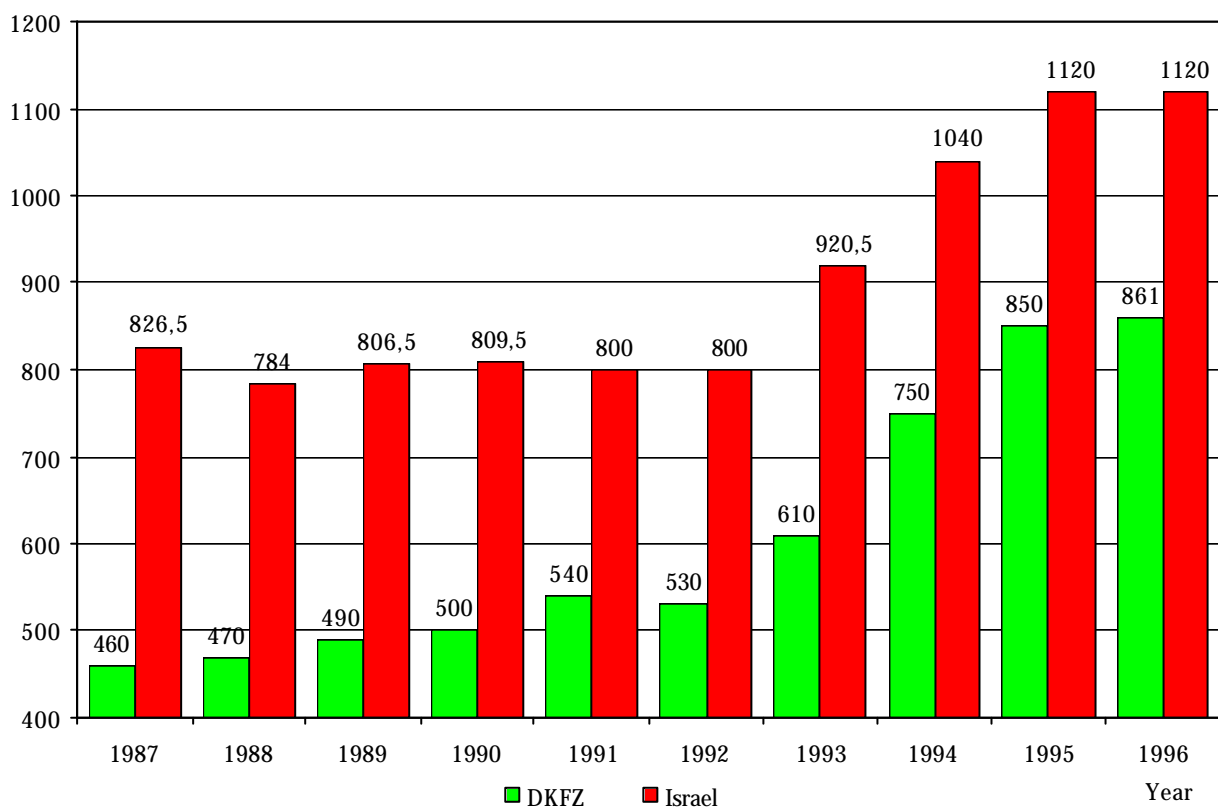
B

Number of Publications



Overview of Annual DKFZ-Budgets for DKFZ-MOS Cooperation in Cancer Research 01.01.1987 - 31.12.1996

TDM
(thousands DM)



Anniversary Symposium 1997

Symposium on the Occasion of the 20th Anniversary of the German-Israeli Cooperation Program in Cancer Research

held by
the Deutsches Krebsforschungszentrum
and the Israeli Ministry of Science

on Monday, March 17, 1997

Deutsches Krebsforschungszentrum,
Communication Center, Auditorium

PROGRAM

14.00 - 14.10

Welcome
Prof. Dr. Dr. h.c.mult. Harald zur Hausen
Chairman and Scientific Member of the
Management Board
Deutsches Krebsforschungszentrum

14.10-14.25

String Quartet "Petit Versailles"

14.20-14.25

Greetings
Ministerialdirigent Dr. Hans Eschelbacher
Ministry of Education and Research, Bonn

14.25-14.30

Greetings
Naftali Arnon
Deputy Director-General, Ministry of
Science, Jerusalem

14.30-15.00

20 Years of Cooperation in Cancer
Research with Israel
- a Multidisciplinary Challenge
Prof. Dr. Erich Hecker
Coordinator of the Cooperation Program
and Vice-Chairman of the Program
Committee
Deutsches Krebsforschungszentrum

15.00 - 15.30

Adhering Cell Junctions of Normal and
Transformed Cells
Prof. Dr. Benjamin Geiger
The Weizmann Institute of Science,
Rehovot
Prof. Dr. Werner W. Franke
Deutsches Krebsforschungszentrum

15.30 - 16.00

Coffee Break

16.00 - 16.30

Molecular Genetics of an Oncogene
(Mdm2) and its Chromosomal Alteration
in Pediatric Cancers
Prof. Dr. Moshe Oren
The Weizmann Institute of Science
Prof. Dr. Manfred Schwab
Deutsches Krebsforschungszentrum

16.30 - 16.50

Interferon and Other Cytokines:
Results and Challenges in Cancer Therapy
Prof. Dr. Michel Revel
Israeli Member of the Program Committee

16.50 - 17.05

Outstanding Activities in the 20 Years of
Cooperation
Prof. Dr. Dr. h.c.mult. Harald zur Hausen
awards

- 1. Prof. M. Schlesinger,
Hebrew University, Jerusalem,
Senior Member of the Scientific Program
Committee
for his outstanding contributions to the
cooperation program
the First "Wilhelm and Maria-Meyenburg-
Lecture" of the DKFZ
- 2. Principal investigators of seven
cooperation projects recognition as
Highlight Projects by the scientific program
committee

17.05 - 17.15

String Quartet "Petit Versailles"

17.15 Reception

האיוון העדין יכול להביא למצב של מעט מדי חלבון p53 ולהתחוות סרטן. פרופי אורן גם גילה שהחלבון p53, הנמצא בתאים של נירובלסטומה, כנראה נתקע בציטופלזמה ונטר מחוץ לגרעין, שבו הוא היה יכול להיות מועיל ביותר.

פרק מיוחד מוקדש למאמר על אבני-דרך בהתפתחות המחקר הביו-רפואי בתחום הסרטן ולסקירה על תולדות חקר הסרטן בגרמניה ובישראל. מנקודת מבט יותר אישית, פרופי מיכאל שלזינגר מתאונברסיטה העברית, פרופי אריך הקר מה-DKFZ ואחרים משוחחים על החיסוסים ההתחלתיים ועל ההתפתחות ההדרגתית של קשרי הידידות האישיים שהלכו והתהדקו בין החוקרים משני הצדדים. הם מגיעים להסכמה הכללית הבאה:

ידידות לא ניתן להכתוב, ובמקרה שלפנינו של שיתוף המעולה בין חוקרי הסרטן הישראליים והגרמניים, היא צמחה מעצמה. אם כי התבנית מוקדשת למטרה מדעית ומקצועית מובהקת, התקדמות בחבנה המדעית כרוכה כמעט תמיד בהתפתחות החבנה וקשרי הידידות ברמה הבין-אישית.

על-פי בקשת משרדי המדע של גרמניה וישראל נעשתה בפברואר 1997 הערכה של תכנית זו על-ידי צוות מומחים בינלאומיים, בראשות מנהל הסוכנות הבינלאומית לחקר הסרטן (IARC) של ארגון חבריאות העולמי (WHO). בדו"ח הסופי שלהם סיכמו חברי הצוות פה אחד את מסקנותיהם בדברים האלה:

זוהי מסגרת מוצלחת מאד של שיתוף פעולה, אשר צמחה מעשרים השנים האחרונות לא רק במסגרת הסריקטים ובהיקף המימון, אלא גם באיכות התפקוד המדעית. התבנית כוללת תחום רחב של נושאים חשובים בחקר הסרטן, החל מהיבטים בסיסיים של טרנספורמציה ממאירה ועד לחיבטים קליניים ואפידמיולוגיה. למיכך חברי הוועדה ממליצים מאד שתבנית זו תימשך ובמידת האפשר תתרחב... הוועדה התרשמה [גם] מן הטיפול המינהלי היעיל של תבנית זו, ואינה מוצאת סיבה לשנות את הנהלים האדמיניסטרטיביים או הכספיים שהתבשו במהלך שני העשורים שחלפו...

הפרק האחרון של הספר מביא הערכות לגבי עתידה של תכנית מוצלחת זו, מנקודת מבט גרמנית וישראלית.

דרכים למעקב ולבקרה. המסמך הבסיסי "נהלים זמניים ליצירת פרויקטים משותפים" פותח במהלך התכנית במשך תקופה של עשר שנים, ושמו נשמר כדי לציין את מחויבותה של התכנית לבצע באופן תמידי הערכה מחדש, שיפורים ושינויים. מראשיתה עודדה התכנית והמריצה את המשתתפים לקיים ביקורים חדישים ולבצע במשותף ניסויים מדעיים, מתוך אמונה שחריעות הטובים ביותר והידידות הרבה ביותר מתפתחים מתוך מגע אישי חדוק.

החצלה המדעית חבלתי רגילה של התכנית זכתה להכרה באופנים שונים. לדוגמה, לפני ארבע שנים החליט הוועד המנהל של ה-DKFZ להשתמש במשאבים העצמיים של המרכז כדי להגדיל את תקציב התכנית המשותפת לרמה של 40% מעל למימון הרגיל שהוקצה מטעם ה-BMBF. רבים מן ההליכים החדשניים של תכנית חקר חסרן שימשו כדגם לחלקים אחרים של התכנית הכוללת של ה-BMBF ומשרד המדע. הקול-קורא להגשת הצעות מחקר לשנת 1999 משקף את נושאי-העדיפות הנוכחיים של התכנית, כדלהלן:

- חיבטים מולקולריים של אפופטוזה בבקרת ממאירויות
- תובנות חדשות בריאורגניזציות גנומיות ייחודיות בתאים סרטניים
- גישות חדשניות לריפוי חסרן, המבוססות על מטרות מולקולריות ספציפיות

לאחר סקירה מקצועית של הצעות המחקר על-ידי מומחים בעלי שם עולמי באירופה, בארצות הברית ובארה"ב, החברים הישראליים של ועדת התכנית בוחרים מבין הצעות מספר כפול של תכניות מהמספר שניתן לממן ומעבירים אותן ל-DKFZ לבחינה נוספת. לאחר מכן, ועדת התכנית כולה דנה בהצעות הללו ומקבלת את ההחלטה הסופית.

בשני העשורים האחרונים מומנו למעלה מ-60 פרויקטים של חקר חסרן, וזאת בשישה תחומים רחבים, אשר במידה רבה גם משקפים את הקדימויות המחקריות של ה-DKFZ:

- התמיינות של תאים וחתחות גידולים ממאירים (13 מחקרים)
- בקרה של תאי גידולים (11 מחקרים)
- גורמי סיכון לסרטן, גילוי מוקדם ומניעה (4 מחקרים)
- דיאגנוסטיקה וריפוי ניסויי (5 מחקרים)

- וירולוגיה יישומית של גידולים (11 מחקרים)
- אימונולוגיה של גידולים (17 מחקרים)

סקירה של אחדים מהפרויקטים מסייעת בהארת מלא משמעותו של מבצע משותף זה, אשר חוכתר בהצלחה בלתי רגילה. לדוגמה, המענק הגרמני-ישראלי של פרופ' פולקר שירמאכר בשנת 1976 הביא לידי סדרה של מחקרים משותפים שנמשכה למעלה משני עשורים, והפכה אותו לכעין "מדען אורח קבוע" בישראל. חוקר מפורסם זה של ה-DKFZ חשתף בשישה פרויקטי מחקר משותפים. אחד מהם, שבוצע בשיתוף פעולה עם פרופ' ישראל ולדבסקי מן האוניברסיטה העברית, היווה ציון-דרך כמחקר חלוץ בתחום הגוררות. החוקרים הבחירו בחצלה כיצד תאי סרטן יכולים לחמס ולחדור דרך דפנות של כלי דם ולפלשו לרקמה בריאה. בפרויקט משותף אחר, קבוצת מחקר בראשות פרופ' רולף פלינג מה-DKFZ ופרופ' מרדכי עבד מאוניברסיטת בן-גוריון חקרו ברמה הגנטית המולקולרית את תגורמים המפעילים את שכפול הרטרו-וירוסים מחוללי הסרטן. את החתמרה חסרנית הנגרמת בתאי דם על-ידי נגיף ליקמיה (HTLV-1), מייחסים החוקרים במידה רבה לחלבון Tax-protein שהוא תוצר של הנגיף, ואשר מפעיל מספר גנים חיוניים לו; אבל הם מצאו שחמפעיל הראשוני, שאינו תלוי ב-Tax-protein, נמצא במקום מוקדם יותר בשרשרת השינויים. הם גילו גם מבנה מווסת של רטרו-וירוסים, שלא היה ידוע לפני כן, ואשר מהווה מעורר (פרומוטור) פנימי בנגיף ה-Spuma. שני החוקרים לא רק משלימים זה את זה בכישוריהם המדעיים, אלא הם גם הפכו לחיות ידידים טובים המארחים זה את זה בבתיהם ומשלבים תועלת והנאה משיתוף הפעולה ומיחסי הידידות החדוקים.

פרופ' מנפרד שוואב מה-DKFZ, מומחה לנוירובלסטומות (מחלות סרטן של תאי העצבים), ופרופ' משה אורן ממכון ויצמן, מומחה לגן המעכב סרטן p53, חברו יחדיו כדי להראות שהגן הקשור בסרטן mdm2 גורם בתאים אלה לייצור-יתר של חלבוני mdm2, הנקשרים לחלבוני ההגנה p53 ומוציאים אותם מכלל פעולה. מה שגורע יותר, החלבון p53 מסוגל להתקשר בעצמו ישירות לגן mdm2 ולהגביר את הייצור של חלבון mdm2 על-ידו. המערכת הזו של משוב שלילי היא קריטית, כיוון שפעילות נמוכה מדי של mdm2 עלולה להוביל ליותר מדי חלבון p53 ול"יחאתאבות" (אפופטוזה) של התאים, ומצד שני ערעור



תקציר

ניכר מפעילותו לקידום מחקר תשתית-אסטרונומי, דהיינו מחקר מדעי מכוון בעל חיתכנות יישומית ופוטנציאל כלכלי. המשרד פועל לחידוק קשר שבין קהילות המחקר הבסיסי, הרפואי והתעשייתי של ישראל, וזאת במטרה לקדם את זמן ההבשלה של רעיונות מדעיים משלב המחקר העיוני ועד להעברתם לשלבי המייפ היישומי. במקביל מקיים משרד המדע קשרי מדע בינלאומיים עם למעלה משלושים ארצות וארגונים, כולל BMBF ו-DKFZ הגרמניים. האגף לקשרי חוץ מדעיים של משרד המדע מנחל חן את התכנית הכוללת לשיתוף פעולה עם ה-BMBF במדע ובטכנולוגיה והן את תכנית שיתוף הפעולה המוצלחת מאד עם ה-DKFZ, וזאת ביחד עם המוסדות הגרמניים המקבילים. המוסדות הישראליים העיקריים אשר נטלו עד כה חלק בתכנית שיתוף הפעולה עם גרמניה בחקר הסרטן כוללים את מכון ויצמן למדע, האוניברסיטה העברית בירושלים, החסתדרות המדיצינית הזדה, אוניברסיטת תל-אביב, המרכזים הרפואיים סוראסקי ושיבא, הטכניון ואוניברסיטת בן-גוריון.

בסקירה הרטרוספקטיבית הזו של עשרים שנות שיתוף פעולה מוצלח, פרופי אריך חקר, לשעבר יושב ראש מועצת המנחלים של ה-DKFZ, דר' יאיר דגני, ראש האגף למדעי החיים במשרד המדע ואחרים שהיו מעורבים בסיפור יוצא-דופן זה, מוזכרים את מקורות התכנית והתפתחותה, המשוכות בהן נתקלה, הצלחותיה ועתידה – חן במישור האישי והן במישור המדעי. בעוד שבתחילה נראתה התכנית כחלק ממאמץ גרמני נרחב להביא ליחסים נורמליים בין גרמניה לישראל לאחר מוראות מלחמת העולם השנייה, ומאידך – כחלק ממגמה ישראלית להרחיב ולבסס את מעמדה המדעי הבינלאומי, הרי שעד מהרה הפכה התכנית לשיתוף פעולה פעיל ואמיתי, שבו משתתפים השילו מעליהם את הסטריאוטיפים הקודמים ויצרו יחסים מתמשכים של שותפות וידידות. כיוון שמחלת הסרטן היא בעיה אנושית אוניברסלית, שאינה מכירה בגבולות מדיניים או גיאוגרפיים, היא מהווה תחום מחקרי המתאים במיוחד לשיתוף פעולה מעין זה.

התכנית יצאה לדרך בשנת 1976 ובהדרגה צברה תנופה. לאחר ביקורו של פרופי חקר בישראל בשנת 1978 הוקמה ועדת תכנית משותפת, אשר פיתחה, פרטמה ומימשה את הנהלים ואת הקווים המנחים של התכנית, ואף גיבשה

התכנית הגרמנית-ישראלית לשיתוף פעולה בחקר הסרטן נוסדה בשנת 1976 על-ידי המרכז הגרמני לחקר הסרטן (DKFZ) והמועצה הלאומית הישראלית למחקר ופיתוח – כיום משרד המדע. תכנית זו מהווה חלק מתכנית נרחבת יותר לשיתוף פעולה במדע ובטכנולוגיה בין משרד המדע לבין המשרד הפדרלי למחקר ולחינוך (BMBF), תכנית אשר הפעילה עד כה למעלה מ-500 מחקרים גרמניים-ישראליים משותפים, המסתכמים בכ-150 מיליון מרקים גרמניים, מימון שהוענק בעיקר על-ידי ה-BMBF הגרמני. פרויקטים אופייניים מקבלים כ-130,000 מרקים גרמניים בשנה למשך שלוש שנים, והם כוללים מחקר משותף, דו"חות התקדמות, סדנאות ודו"ח סופי משותף. למעלה משישים פרויקטים משותפים המוקדשים לחקר הסרטן, בסכום כולל של יותר מ-20 מיליון מרקים גרמניים, היו מוצלחים במיוחד, חן ברמה המדעית והן ברמה האישית. פעילות מצטיינת זו הניבה למעלה מ-500 מאמרים מדעיים בתחום חקר הסרטן, מהם יותר מ-100 אשר חוברו במשותף על-ידי שני הצדדים. פחות ידועים, אך לא פחות חשובים, הם הקשרים האישיים והמדעיים הממושכים הרבים שנקשרו בין הצדדים המעורבים בנושא.

חדו"ח דלחל, המתפרסם לציון מלאת עשרים שנה לתכנית חשובה זו, מתחיל בתאור של הארגונים המכובדים המשתתפים בתכנית משני הצדדים. המרכז הגרמני לחקר הסרטן (DKFZ) נוסד בשנת 1964 כמוסד ציבורי ומאז 1975 הוא מוכר כאחד ממרכזי המחקר הראשיים בגרמניה. ה-DKFZ התקדם במקביל להזנתחוויות המחירות בביולוגיה המולקולרית, בטכנולוגיית הננים ובאימוטולוגיה, והוא חלק וחתרחב תחת פיקוחם של המועצה המדעית, הוועד המנחל וחבר הנאמנים של המוסד. המרכז כולל עתה 45 חטיבות ויחידות מחקר, המתמקדות בשמונה תחומים עיקריים ובעלי קדימות בתחום חקר הסרטן, החל מבקרה על תאים בגידולים ממאירים ווירולוגיה יישומית של גידולים ועד לביו-אינפורמטיקה. 1600 העובדים של ה-DKFZ כוללים 650 מדענים, העוסקים במגוון רחב של תחומי מחקר. כדי להבטיח הפצה מהירה ויישום קליני של תוצאות המחקרים, ה-DKFZ מקיים גם מספר יחידות של שיתוף פעולה רפואי.

משרד המדע הישראלי, שהוקם בשנת 1982, מקדיש חלק

דברי ברכה



שכיום ההישגים המדעיים שהושגו לתועלת שני הצדדים מצדיקים בהחלט המשך והגברה של מאמצינו המשותפים, על בסיס של שיקולים מקצועיים בלבד.

הישגי התכנית המשותפת של ה-DKFZ ומשרד המדע בחקר הסרטן מהווים דוגמה מצוינת ליתרונות המדעיים ההדדיים ששיתוף הפעולה הגרמני-ישראלי יכול להניב. למעלה מ-500 פרסומים מדעיים המבוססים על פרויקטים שבוצעו במסגרת תכנית זו, כולל כמאה מאמרים שחוברו במשותף על-ידי מדענים ישראליים וגרמניים, מעידים על הרמה המדעית הגבוהה שהושגה על-ידי המדענים שמחקריהם נתמכו על-ידי התכנית. במחקרים אלה הושגו פריצות דרך חשובות, אשר יטיעו בפיתוחם של אמצעים יעילים למניעה ולטיפול של מחלת הסרטן, ועל-ידי כך חן יתרמו לבריאותה ולרווחתה של האנושות כולה.

אני מברך את המדענים חרבים ואת אנשי המינהל, אשר תרמו מכשרונותיהם ולא חסכו מאמצים כדי שהתכנית תזכה להצלחה כה גדולה. משרד המדע מקווה ומאמין ששני העשורים הבאים של שיתוף הפעולה הגרמני-ישראלי בחקר הסרטן יניבו גם הם תוצאות כה פוריות וכח מועילות לשני הצדדים.

סילבן שלום
שר המדע, ישראל

מזה 25 שנים, החל משנת 1973, מנחלים משרדי המדע של מדינת ישראל ושל הרפובליקה הפדרלית הגרמנית תכנית נרחבת ורב-תחומית של שיתוף פעולה דו-לאומי בתחום המחקר המדעי. הפרסום הנוכחי מציין מלאת עשרים שנה לשיתוף הפעולה בחקר הסרטן, המחווה את אחת התכניות הדיסציפלינריות המצטיינות בתוך המסגרת הגרמנית-ישראלית הכוללת.

במהלך עשרים שנות שיתוף הפעולה בחקר הסרטן, הקציב משרד החינוך והמחקר (BMBF) של הרפובליקה הפדרלית הגרמנית למעלה מ-16 מיליון מרקים גרמניים כמענקים למדענים ישראליים, אשר השתתפו ביותר מ-60 פרויקטים בילטרליים. מימון נוסף לחוקרים גרמניים וישראליים חתקבל מן התקציב העצמי של המרכז הגרמני לחקר הסרטן (DKFZ), האחראי להפעלת התכנית המשותפת בחקר הסרטן מטעם ה-BMBF. משרד המדע הישראלי מביע את תודתו העמוקה למוסדות השותפים בגרמניה על תמיכתם הכספית החשובה.

שיתוף הפעולה המדעי בין גרמניה לישראל התפתח בצל המאורעות הרצחניים של השואה ותחת השפעתם. אף על פי כן, עובדה אובייקטיבית היא שעם הזמן, חדגש בקשרים המדעיים שלנו נע יותר ויותר מתמיכה חד-צדדית לשותפות אמיתית בעלת תועלת הדדית לשני הצדדים. כך, בעוד שאסור יהיה לשכוח לעולם את שורשיו ההיסטוריים של שיתוף הפעולה בינינו, אני סמוך ובטוח

דברי ברכה



הושגו גם בהבנת פעולת הגומלין בין תאים סרטניים לבין התאים הסמוכים, וכן בהבנת החתופשטות שלהם.

אני בטוחה שפרויקטים המשותפים יוסיפו לחניב תוצאות מצוינות, בעלות חשיבות לא רק למחקר הבסיסי, אלא גם במעבר ליישום הרפואי המעשי. אני מאמינה ששיתוף הפעולה המדעי הגרמני-ישראלי, המאופיין על-ידי רמה גבוהה של ידע מקצועי, יוסיף לחתפתח בהצלחה בשנים הבאות.

כתוצאה משיתוף הפעולה רב-חשנים, התפתח מארג הנשען על קשרים אישיים רבים מעבר למישור המקצועי. היחסים הידידותיים האלה תורמים לחגורת ההבנה החדידת ולחסרת המחיצות בין שתי התרבויות ובין שתי האומות. אני מאמינה שדבר זה אינו נופל בחשיבותו מן ההצלחות המדעיות המשותפות.

אדלנארד בולמן

השרה הפדרלית לחינוך ולמחקר, גרמניה

שיתוף פעולה מדעי וטכנולוגי במישור הבינלאומי חשוב כיום יותר מתמיד כדי לשמור על השלום או כדי לחשיגו, כדי לשפר את חייהם של בני אדם וכדי לקדם התפתחות מתמדת.

שיתוף הפעולה בין הרפובליקה הפדרלית הגרמנית לבין ישראל בתחומי המחקר הבסיסי והיישומי, המתקיים כבר כ-40 שנה, מהווה מרכיב חשוב במיוחד ביחסים הבינלאומיים של גרמניה. הממשלה הפדרלית תומכת בשיתוף פעולה זה ומקציבה לו אמצעי מימון. דוגמה לכך היא התכנית לשיתוף פעולה בין המרכז הגרמני לחקר הסרטן (DKFZ) לבין משרד המדע הישראלי. למטרת שיתוף פעולה זה העניקה הממשלה הפדרלית ל-DKFZ בחיידלברג כמיליון מרקים גרמניים לשנה מאז 1976, והיא מימנה מספר כולל של יותר מ-80 פרויקטים משותפים. ב-20 השנים הראשונות של שיתוף הפעולה הושלמו בהצלחה 61 פרויקטים משותפים. העבודה חניבה פרסומי שזכו לחערכה בקנה מידה עולמי, וזו עדות לאיכותן המדעית של תוצאות המחקרים. התקדמות הראויה לציון מיוחד הושגה בזקירת הבסיס הגנטי-מולקולרי של התחוות הסרטן. הישגים חשובים

שיתוף פעולה גרמניה-ישראל
בחקר הסרטן
20 השנים הראשונות



המרכז הגרמני לחקר הסרטן
היידלברג

משרד המדע
ישראל

1999

שיתוף פעולה בחקר הסרטן



מדינת ישראל
משרד המדע
ירושלים

המרכז הגרמני
לחקר הסרטן
היידלברג