

DIE RETTUNG ANGELINAS

...

Der Wettlauf um Angelina Jolies Leben begann vor ihrer Geburt. Die Forscher kämpften gegen die Zeit und gegeneinander. VON RETO U. SCHNEIDER

1974: Auf der Suche nach den Ursachen von Brustkrebs durchforstet die Genetikerin Mary-Claire King an der University of California in San Francisco Tausende von Fragebogen erkrankter Frauen nach Gemeinsamkeiten. Bei einer Gruppe von Frauen scheint es nur eine Übereinstimmung zu geben: Wenn eine Mutter an Brustkrebs erkrankte, dann häufig auch ihre Töchter und Enkelinnen. Kann Brustkrebs vererbt werden?

1974: Mark Skolnick beginnt an der University of Utah in Salt Lake City mit dem Aufbau einer umfangreichen elektronischen Ahnentafel von Tausenden von Mormonenfamilien. Für den Populationsgenetiker ist Utah ein Glücksfall: Die Mormonen, die dort in der Mehrheit sind, glauben, dass ihre Vorfahren auch nach dem Tod durch die Taufe gerettet werden können. Deshalb war es ihnen immer schon wichtig, die Geschichte jeder Familie aufzuzeichnen. Zudem haben Mormonen traditionellerweise viele Kinder, was Skolnicks Arbeit abermals erleichtert: In grossen Familien lassen sich die Vererbungsmuster von Krankheiten leichter erkennen.

1975: Am 4. Juni bekommt das Schauspielerpaar Marcheline Bertrand und Jon Voight in Los Angeles sein zweites Kind. Die Mutter vererbt dem Mädchen volle Lippen, grosse Augen und – ohne es zu ahnen – die Aussicht auf einen frühen Tod. Bertrands Mutter starb mit 45, ihre Urgrossmutter mit 53. Die Eltern taufen das Kind Angelina Jolie.

1976: Mary-Claire King wechselt an die Universität in Berkeley und setzt sich mit der Vererbung von Krebs auseinander. Ihre Kollegen halten die Suche nach einem Krebsgen für Zeitverschwendung. Jeder weiss, dass Krebs nicht erblich ist. Doch King lässt sich nicht beirren. Der stille Wettlauf um Angelina Jolies Leben beginnt

1977: Der Biochemiker Frederick Sanger entwickelt eine Methode, Gene direkt zu lesen. Seit 1953 weiss man, dass die Erbinformation DNA im Zellkern in einer langen Reihe aus vier Basen abgelegt ist, abgekürzt A, C, G und T. Beim Menschen besteht dieser Code aus einer Abfolge von über 3 Milliarden Basen (ACCTGGGTA...). Gene sind Stücke dieser Kette, die als Bauplan für den Körper dienen. Die Erbinformation des Menschen besteht aus knapp 24000 Genen. Darunter auch einige zum Schutz vor unkontrollierter Zellteilung, wie sie bei Krebs auftritt.

In dieser Zeit arbeiten Mary-Claire King und Mark Skolnick für kurze Zeit zusammen. Sie verkrachen sich aber bald und werden zu verbissenen Rivalen.

1980: King gibt bekannt, sie habe das Brustkrebsgen grob lokalisiert, doch ihre Kollegen sind skeptisch. An den Ursachen von Krebs haben sich schon die besten Geister versucht, ohne viel Erfolg.

Die Erbkrankheiten, mit denen man es bisher zu tun hatte, waren einfache Fälle: Wenn man in Stammbäumen markierte, bei wem die Krankheit ausgebrochen war und bei wem nicht, ergaben sich typische Vererbungsmuster, die zeigten, wie ein defektes Gen von einer Generation an die nächste weitergegeben wurde.

Doch beim Brustkrebs ist die Lage verwirrend: Viele, ja die meisten Brustkrebsfälle fügen sich in kein Muster, treten also offenbar spontan auf. Ein kleiner Teil, ist King jedoch überzeugt, muss vererbt sein, und im Erbgut dieser Frauen will sie das Gen finden. Die Schwierigkeit ist aber, dass man einer Frau nicht ansieht, ob ihr Brustkrebs zur spontanen oder zur vererbten Sorte gehört. Umgekehrt erkrankt offenbar nicht jede Frau mit dem Gen an Krebs. Das Gen bedeutet nicht immer Krebs, und Krebs bedeutet nicht immer das Gen. Ein Berg aus Ungewissheiten türmt sich vor King auf, zumal noch nicht sicher ist, ob es um ein einziges Gen geht. Die wenigen Wissenschaftler, die wie King an die Erblichkeit von Brustkrebs glauben, sind überzeugt, dass dabei viele Gene zusammenspielen. Und dafür sind die Nachweisverfahren nicht annähernd reif.

Kings vermeintlicher Fund scheint den Zweiflern recht zu geben: Er stellt sich bald als falsch heraus.

1980: Angelina Jolie spielt in der Komödie «Lookin' to Get Out» die Tochter des Zockers Alex Kovac, der von ihrem Vater dargestellt wird. Es ist ihre erste Filmrolle, sie ist 5 Jahre alt.

1985: Mark Skolnick verliert an der Universität Utah den Machtkampf um die Kontrolle der Abteilung für Genetik. Obwohl er in den vergangenen Jahren wichtige Beiträge zur Methode der Genanalysen leistete, hat er Schwierigkeiten, Geld für seine Forschung zu bekommen. Sein Trumpf bleibt der Zugang zur Datenbank mit den Mormonenfamilien.

1986: Die ersten Gene für Erbkrankheiten werden entdeckt, jene für Duchenne-Muskelschwund und die Nervenkrankheit Chorea



Angelina Jolie als Lara Croft. Mit dieser Rolle schaffte die Schauspielerin 2001 den Durchbruch.

Huntington. In der Theorie klingt die Suche nach dem Gen für eine Erbkrankheit einfach. Man braucht bloss das Erbgut der kranken Mitglieder einer Familie mit jenem der gesunden zu vergleichen: Der Unterschied muss das beschädigte Gen sein, das die Krankheit auslöst. In der Praxis ist die Sache kompliziert. Natürlich unterscheiden sich kranke und gesunde Familienmitglieder durch mehr als ein Gen, was bedeutet, dass man viele und grosse Familien benötigt, um in den vielen Differenzen einen systematischen Unterschied zu erkennen. Zudem lassen sich Gene mit Sangers Technik nur in kleinen Abschnitten lesen, was das Verfahren langwierig und fehleranfällig macht.

1988: Aus der Verteilung von Brustkrebs in den Stammbäumen von 1500 Familien schliesst Mary-Claire King mittels eines komplizierten mathematischen Modells, dass ein einziges defektes Gen für die Krankheit verantwortlich ist. Die Analyse zeigt auch, dass nur etwa 4 von 100 Frauen mit Brustkrebs überhaupt Trägerinnen dieses Gens sind, bei den anderen spielt die Vererbung entweder keine Rolle, oder es sind andere Gene daran beteiligt. Doch bei diesen 4 Prozent sind die Folgen dramatisch. Ihr Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, liegt im Alter von 40 Jahren schon bei 39 Prozent und steigt mit dem

Alter auf über 80 Prozent. Wer das Gen nicht trägt, hat in jungen Jahren ein 100 Mal kleineres Risiko. Diesen Berechnungen liegen alleine die Vererbungsmuster zugrunde. Wo das Gen zu finden ist und was es tut, bleibt nach wie vor ein Rätsel.

1989: Die 14jährige Angelina Jolie fliegt aus ihrer Schauspielklasse. Als Berufswunsch gibt sie Leichenbestatterin an. Sie kleidet sich schwarz, fügt sich Schnittwunden zu und kommt mit Drogen in Kontakt.

1989: Das Breast Cancer Linkage Consortium wird gegründet, ein Netzwerk, das Brustkrebsforschern den Austausch von Daten erleichtern soll.

1990: Am 17. Oktober verkündet Mary-Claire King, ihre Forschungsgruppe habe die Position des Gens, das später BRCA 1 heissen wird, auf einen Abschnitt auf dem langen Arm von Chromosom 17 eingegrenzt. Ihre von vielen bezweifelte Ein-Gen-Theorie hat sich bestätigt. Eine Mitarbeiterin von King hatte die entscheidende Idee, wie sich die Patientinnen nach vererbtem und spontanem Brustkrebs aufteilen lassen – das wichtigste Kriterium ist das Alter. Je jünger

eine Frau erkrankt, desto wahrscheinlicher ist es, dass bei ihr Brustkrebs vererbt ist.

Was in den begeisterten Medienberichten über Kings Durchbruch oft untergeht: Das Gen selbst ist noch gar nicht gefunden, King hat nur herausbekommen, wo man nach ihm suchen muss.

Die Suche nach einem Gen verläuft normalerweise in drei Stufen. Zuerst wird seine Existenz aufgrund der Vererbungsmuster in Familien vermutet, dann seine Lage ungefähr bestimmt. Erst jetzt kann man sich daranmachen, das Gen selbst zu finden. Trotz Sangers Methode ist es nämlich technisch noch nicht möglich, die Abfolge der 3 Milliarden Basen des Erbguts aller Mitglieder von Kings Familien komplett zu lesen und darin nach Gemeinsamkeiten der an Brustkrebs erkrankten Frauen zu suchen.

Als ein französischer Forscher Kings Resultat überprüft, kommt es zu einer Überraschung. Die Analyse zeigt, dass Kings Gen nicht nur das Risiko für Brustkrebs stark erhöht, sondern auch das für Eierstockkrebs.

1991: Nach Kings Bekanntgabe der ungefähren Position des Gens kann jedes dafür ausgerüstete Labor ins Rennen einsteigen. So geschieht es auch: Ein halbes Dutzend Gruppen machen sich auf die Suche. Zu Beginn wenden sie dieselbe Methode an wie King, um den Bereich, in dem das Gen liegen muss, weiter zu verkleinern. Dazu benutzen sie sogenannte Marker, kleine DNA-Abschnitte, deren Positionen aus anderen Studien bekannt sind.

Die Idee, die dahintersteckt, ist einfach: Weil es zu kompliziert ist, das unbekannte Gen direkt zu bestimmen, sucht man bereits bekannte Marker in seiner Nähe. Und in der Nähe des Gens befindet sich ein Marker, wenn er dasselbe Vererbungsmuster zeigt wie die Krankheit. Marker, die weiter weg liegen, wurden nämlich mit hoher Wahrscheinlichkeit vom Krankheitsgen getrennt, weil vor der Fortpflanzung alle Chromosomenpaare zerhackt, gemischt und wieder zu zwei neuen Chromosomen zusammengesetzt werden – wie zwei Kartenspiele, die man mischt. Wie beim Mischen zwei aufeinanderfolgende Spielkarten oft nicht getrennt werden, bleibt die Abfolge zweier DNA-Abschnitte, die nahe beieinanderliegen, häufig erhalten.

Die von King bezeichnete Region ist immer noch furchterregende 10 Millionen Basen lang. Es stehen immer noch rund 600 Gene zur Auswahl.

1991: Angelina Jolie tritt in Musikvideos von Lenny Kravitz und Meat Loaf auf.

1991: Mit privatem und öffentlichem Geld hatte Mark Skolnick seine Suche nach Genen mittels seiner Familiendatenbank finanzieren können. Hin und wieder studierte er dabei auch die Erbllichkeit von Brustkrebs. Doch ausgerechnet als das Rennen um das Brustkrebsgen losgeht, wird er zum Verlierer bei der Vergabe der Forschungsgelder: Sein Finanzierungsgesuch bei den National Institutes of Health wird abgelehnt. Die übrigen Mittel hätten nur für bescheidene Forschungsprojekte gereicht. Das ist nicht nach seinem Sinn. Er gründet mit Kollegen die Firma Myriad Genetics, bekommt Startkapital vom Pharmakonzern Eli Lilly und steigt mit viel Personal ins Rennen um das Brustkrebsgen ein. Der Kampf bekommt einen unangenehmen Beigeschmack: Jetzt stehen sich Universität und Industrie gegenüber.

1992: Eine 36jährige Frau aus Michigan, Mutter zweier Kinder, plant, sich ihre beiden gesunden Brüste amputieren zu lassen. Seit 1978 waren ihre Mutter, ihre Tante, zwei ihrer Cousinsen und beide Schwestern an Brustkrebs erkrankt. Sie ist überzeugt, dass Krebs in ihrer Familie vererbt wird. Die Mediziner sind zunehmend mit Frauen konfrontiert, die sich präventiv die Brüste entfernen lassen wollen. Kurz vor der Operation erfährt zufälligerweise eine Forschungsgruppe, die nach dem BRCA 1-Gen sucht, vom Plan der Frau. Obwohl das Gen noch nicht gefunden ist, können die Wissenschaftler die Frau auf die Marker in der Nähe testen. Sie werden nicht gefunden. Die Frau trägt das Gen mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht. Sie sagt die Operation ab.

1993: Die Zusammenarbeit im Breast Cancer Linkage Consortium kommt fast zum Erliegen. Selbst Forscher, die vorher eng zusammengearbeitet haben, halten ihre Daten zurück und kämpfen alleine. Allen ist klar: Wer zuerst über die Ziellinie geht, wird Ruhm und Ehre ernten. Einige sprechen von einem Nobelpreis.

1993: In der Science-Fiction-Produktion «Cyborg 2» spielt Angelina Jolie ihre erste Hauptrolle: einen humanoiden Roboter.

1993: Die Zeitschrift «Glamour» wählt Mary-Claire King zu einer von «zwölf Frauen des Jahres». Viele halten sie für die einflussreichste Wissenschaftlerin der Welt. In einem Interview sagt sie, es stosse sie ab, dass die Suche nach dem Gen zum Wettstreit geworden sei. Gleichzeitig kritisiert sie das Gesundheitswesen der Vereinigten Staaten, in denen Frauen ohne Versicherung mangelhaft versorgt würden: «Die Genetik ist nur ein kleiner Teil des Brustkrebsproblems.»

1993: Den Entwicklern des Videospieles «Tomb Raider» passiert beim Entwerfen der Heldin Lara Croft ein Missgeschick. Aus Versehen vergrössern sie die Brüste der Abenteurerin auf 150 Prozent. Nach kurzer Diskussion scheinen sie mit dem Resultat jedoch zufrieden zu sein und belassen es bei der überdimensionierten Oberweite.

1994: Im Sommer kommen Gerüchte auf, Skolnicks Gruppe habe das Brustkrebsgen gefunden. Tatsächlich hat Skolnick in zwei Familien – eine davon mit 25 Brustkrebs- und 21 Eierstockkrebsfällen in sechs Generationen – bei den erkrankten Frauen Mutationen eines Gens gefunden, die bei den gesunden fehlten. Sein Plan, mit der Ankündigung zu warten, bis die Arbeit publiziert ist, scheitert jedoch. Die Medien bekommen Wind vom spektakulären Fund und machen ihn sofort bekannt. Das Rennen ist zu Ende, und ausgerechnet Mary-Claire Kings Rivale Mark Skolnick hat es gewonnen.

Myriad meldet sofort erste Patente auf das gefundene Gen und seine Mutationen an. Es ist mit 100 000 Basen ein sehr langes Gen und gehört zur Klasse der sogenannten Tumorunterdrücker, die Zellen vor ungebremster Vermehrung schützen.

Einen Monat nach der Entdeckung hält Mary-Claire King einen Vortrag über die Bedeutung des gefunden Gens: «Die Wahrheit ist, dass wir ein Gen haben, von dem wir nicht wissen, was es tut. Aber wir müssen uns bewusst werden, dass in den zwanzig Jahren, seit wir an diesem Projekt arbeiten, mehr als eine Million Frauen an Brustkrebs gestorben sind.» Der anhaltende Applaus der anwesenden Forscher zeigt, wie sehr sie ihr den Sieg gewünscht haben.

1996: Myriad lanciert einen Gentest für BRCA 1 und BRCA 2, ein

zweites Gen, das 1995 gefunden wurde. Die Firma rechtfertigt den Preis – 2400 Dollar damals, über 3000 Dollar heute – mit der Schulung der Ärzte und dem Aufbau eines Netzwerks an Beratern. Die tatsächlichen Kosten für den Test liegen laut Schätzungen von Experten heute weit unter 1000 Dollar. Kritiker stossen sich vor allem daran, dass Myriad den Test exklusiv anbietet und die Patente nicht an andere Firmen lizenziert. Das behindere die Entwicklung und mache es Frauen unmöglich, eine unabhängige Zweitmeinung einzuholen.

1999: Bei Angelina Jolies Mutter wird Eierstockkrebs diagnostiziert.

2001: Angelina Jolie spielt die Hauptrolle im Film «Lara Croft: Tomb Raider», die sie unter anderem wegen «ähnlicher körperlicher Eigenschaften wie Lara Croft» erhalten hat. Allerdings ist sie nicht der Meinung, dass der unrealistische Körperbau der Heldin aus dem Computerspiel im Film nachgeahmt werden soll: «Ich bin zufrieden mit meinen Brüsten. Ich glaube nicht, dass kleine Mädchen bei ihrem Anblick denken: «Ich sollte so sein und mir die Brüste vergrössern lassen.»»

2004: Bei Angelina Jolies Tante wird Brustkrebs diagnostiziert.

2007: Myriad startet eine Werbekampagne, die sich direkt an Frauen richtet: «Wenn in Ihren Familien Brust- oder Eierstockkrebs gehäuft vorkommen, kann BRCA-Analyse Ihnen helfen, damit Sie Schritte unternehmen können, Ihr Risiko zu vermindern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, oder rufen Sie 1-866-BRCA-NOW an.»

Etwa um diese Zeit hat wahrscheinlich auch Angelina Jolie den Test gemacht und erfahren, dass sie Trägerin des BRCA 1-Gens ist.

2007: Am 27. Januar stirbt Angelina Jolies Mutter im Alter von 56 Jahren an Eierstockkrebs.

2009: Medizinische Standesorganisationen, Patientenvereinigungen und Einzelpersonen klagen gegen Myriad. Sie verlangen, dass die Patente auf BRCA 1 und BRCA 2 ungültig erklärt werden, da diese Gene «Produkte der Natur» und damit nicht patentierbar seien.

2013: Am 14. Mai veröffentlicht die «New York Times» einen Artikel von Angelina Jolie. Darin schreibt sie, dass sie Trägerin des Brustkrebsgens BRCA 1 sei und sich deshalb beide Brüste habe entfernen

und mit Implantaten wieder aufbauen lassen. Ihr Brustkrebsrisiko sei damit von 87 Prozent auf 5 Prozent gesunken. «Ich kann meinen Kindern sagen, dass sie nicht zu befürchten brauchen, mich an den Brustkrebs zu verlieren.»

Jolies Bekenntnis erregt weltweit Aufsehen und wird von Fachleuten positiv aufgenommen. Die Zahl der Frauen, die sich testen lassen wollen, steigt sprunghaft an. Myriad rechnet mit 7 bis 9 Millionen Dollar Mehreinnahmen im kommenden Vierteljahr.

2013: Angelina Jolies Tante Debbie Martin stirbt am 26. Mai an Brustkrebs. Sie wurde 62 Jahre alt.

2013: Das oberste Gericht der Vereinigten Staaten erklärt die Patente auf die Brustkrebsgene BRCA 1 und BRCA 2 am 13. Juli für ungültig. Kurze Zeit später bringen andere Biotechfirmen eigene Gentests für Brustkrebs auf den Markt, werden jedoch von Myriad sofort verklagt wegen angeblicher Verletzung anderer Patente.

Mary-Claire King zeigt sich erfreut über die Aberkennung der Patente. Sie hat sich immer gegen exklusive Patente für Gene eingesetzt. Andere Fachleute halten den Entscheid für einen Pyrrhussieg, einerseits weil die Gültigkeit der betroffenen Patente 2014 ohnehin ausgelaufen wäre, andererseits weil für Myriad die Patente mittlerweile weniger wichtig sind als die Daten über die Krankheitsverläufe, die die Firma in den vergangenen 18 Jahren bei über einer Million getesteter Frauen gesammelt hat. Diese Daten erlauben es, gefundenen Mutationen ein bestimmtes Krebsrisiko zuzuordnen.

2013: Der Regisseur Steven Bernstein erhält im Oktober den «Alfred P. Sloan»-Filmpreis für «Decoding Annie Parker» über eine Frau, die an Brustkrebs leidet, und die Suche von Mary-Claire King nach dem Brustkrebsgen. King wird von Helen Hunt gespielt.

Myriads Genscreening heisst im Volksmund mittlerweile nur noch der «Jolie-Test».

Auch in diesem Jahr werden weltweit über 400 000 Frauen an Brustkrebs sterben, der häufigsten Krebsart bei Frauen. Nur zwischen 5 und 10 Prozent davon sind vererbt. Dass eine Behandlungsoption immer noch darin besteht, die Brust einfach zu entfernen, zeigt, wie schwierig es ist, aus dem Wissen über beschädigte Gene Wissen über sanftere Heilverfahren zu ziehen.

RETO U. SCHNEIDER ist stv. Redaktionsleiter von Folio.



Hotel Pilatus, Luzern, Region Luzern-Vierwaldstättersee



Noch keine Idee
für Ihr nächstes
Geschäftsmeeting?

MySwitzerland.com/inspiration