



SEMINARARBEIT

VIROTHERAPIE

Albertus-Magnus-Gymnasium Rottweil
Seminar Kurs
Mikrobiologie und Projektmanagement
Klassenstufe 12
2006/2007

Seminararbeit von
Jennifer Jeck

12. Juni 2007

Einführung**Viren**

2.1 Strukturelemente, Form und Größe.....	2
2.2 Klassifikation der Viren.....	5
2.3 Vermehrung der Viren.....	5
2.4 Viren in der Krebstherapie.....	8
2.4.1 Gentherapie: Retroviren.....	8
2.4.2 Virotherapie: Onkolytische Viren.....	9

Krebs

3.1 Einführung: Was ist Krebs?.....	10
3.2 Entstehung einer Krebszelle.....	10
3.3 Risikofaktoren für Krebs.....	12
3.3.1 Alter.....	13
3.3.2 Veranlagung.....	13
3.3.3 Kanzerogene.....	13
3.3.4 Faktoren aus unserer Umwelt.....	14
3.4 Krebstherapie.....	15
3.4.1 Tumor zerstörende Therapien.....	16
3.4.1.1 Operative Tumorentfernung.....	16
3.4.1.2 Chemotherapie.....	16
3.4.1.3 Bestrahlung.....	17
3.4.2 Alternative Behandlungsmöglichkeiten.....	18
3.4.2.1 Gentherapie.....	18
3.4.2.2 Virotherapie.....	19

Virotherapie

4.1 Einleitung.....	20
4.2 Historischer Rückblick.....	20
4.3 Onkolytische Viren und deren anti-tumorale Wirkung.....	21
4.3.1 Das Newcastle Disease Virus.....	21
4.3.2 Das Adenovirus.....	22
4.3.3 Das Herpes-Simplex-Virus.....	23
4.4 Infektion und Zellyse einer Tumorzelle.....	24
4.5 Virotherapie am Beispiel des Newcastle Disease Virus.....	25
4.5.1 Klinische Studien mit dem Newcastle Disease Virus.....	25
4.5.2 Virotherapie mit dem Newcastle Disease Virus.....	25
4.6 Unterschiede zwischen Gentherapie und Virotherapie.....	26
4.7 Sicherheitsaspekte.....	27
4.8 Diskussion.....	27

Schlusswort

5.1 Resümee.....	28
5.2 Arbeitsversicherung.....	28
5.3 Quellenangaben.....	29
5.4 Abbildungsverzeichnis.....	31

Einführung

„Die Onkologie bedarf neuer Impulse hinsichtlich einer therapeutischen Erweiterung und eines am Patienten orientierten Handelns.“ Diese Prämisse eines Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Onkologie e.V. beruht auf der Erkenntnis, dass die Erfolge der klassischen Tumor zerstörenden Therapien bei der Behandlung von Karzinomen¹ weitgehend stagnieren, insbesondere bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen.

Obwohl in den vergangenen beiden Jahrzehnten die Behandlungsmethoden für menschliche Tumore entscheidend verbessert werden konnten, stellt Krebs in manchen Formen nach wie vor eine unheilbare Erkrankung dar, an deren Folgen jedes Jahr Millionen Menschen sterben. Deshalb ist die Entwicklung neuer, innovativer Strategien für die Tumorthherapie von wichtiger Bedeutung. In diesem Zusammenhang hat die komplementäre Medizin bei der Entwicklung alternativer Tumortherapieformen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Deswegen habe ich mich entschieden, in meiner Seminararbeit eine dieser alternativen Tumortherapieformen, die Virotherapie, zu behandeln. Sie erscheint mir sehr erfolgsversprechend und könnte meiner Meinung nach in naher Zukunft ein Mittel zur Bekämpfung von Krebs sein.

Um verstehen zu können, auf was diese Therapie basiert und wie sie funktioniert werde ich im Folgenden zunächst einige grundlegenden Themen erklären, um dann näher auf die Virotherapie einzugehen.

¹ Bösartige Geschwulst (= Bösartiger Tumor, Krebs), die aus Deckgewebe (Epithel) entsteht

Viren

Der Ausdruck „Virus“ kommt vom lateinischen Wort virus, -i = Schleim, Gift, Geifer und ist im Lateinischen Neutrum. Deshalb muss es heißen: Das Virus.

Viren sind kleine Partikel aus Protein und Nukleinsäure, die Zellen infizieren können. Als isolierte Strukturen sind Viren leblos wie andere chemische Verbindungen; kommen sie aber in Kontakt mit Zellen oder Lebewesen, führt dies zu ihrer Vermehrung oder zum permanenten Einbau der Virusgene in die Gene der Wirtszellen. Viren leben obligat parasitisch; sie brauchen lebende Zellen und Organismen für ihre Vermehrung.

Neben dem intrazellulären Lebenszyklus kann ein Virus als fertiges infektiöses Partikel auch ausserhalb einer Zelle vorliegen. In diesem Zustand wird es als Virion bezeichnet.

2.1 Strukturelemente, Form und Größe

Viren weisen eine Größe von nur 20 bis 100 nm auf. Ihre Form und ihr Aussehen kann sehr unterschiedlich sein.

Das reife Viruspartikel oder Virion ist relativ einfach aufgebaut. Das so genannte „nackte“ Virion besteht aus zwei, das „behüllte“ Virion aus drei Komponenten:

1. Nukleinsäure (DNA oder RNA)
2. Kapsid – Proteinen
3. eventuell einer Hülle (aus zellulären Membranen)

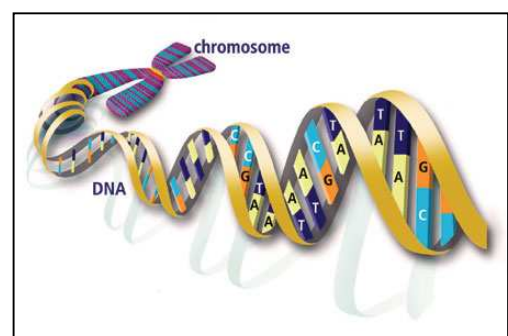


Abb. 2.1.1 Modell der DNA

1. Nukleinsäure:

In der Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist die genetische Information über den Bau und Funktion der Zelle niedergelegt.

Das Virusgenom besteht entweder aus RNA oder DNA, die einzelsträngig (ss, single stranded) oder doppelsträngig (ds, double stranded) vorliegen kann.

Die Nukleinsäure und die Kapsid-Proteine bilden zusammen das Nukleokapsid.

Die Nukleinsäure der meisten klinischen bedeutsamen DNA-Viren ist doppelsträngig, das Genom der RNA-Viren hingegen ist meistens einzelsträngig.

2. Kapsid – Proteine:

Außer der Nukleinsäure enthalten Viren eine Kapsid genannte Hülle aus Protein. Das Kapsid ist aus regelmäßig angeordneten Einheiten, den sogenannten Kapsomeren aufgebaut. Diese ordnen sich selbsttätig zu oft regelmäßigen geometrischen Strukturen an und umgeben die Nukleinsäure kapselartig.

Aufgrund der Kapsomer - Zusammenlagerung kann das Kapsid eine

- ◆ kubische: Das Kapsid hat die Form eines Ikosaeders (durch 20 gleichseitige Dreiecksflächen begrenzter Körper)
- ◆ helikale: Das Kapsid gleicht einem schraubenförmig gewundenen Stäbchen
- ◆ oder komplexe: Das Kapsid zeigt komplizierte Symmetrieverhältnisse

Symmetrie aufweisen.

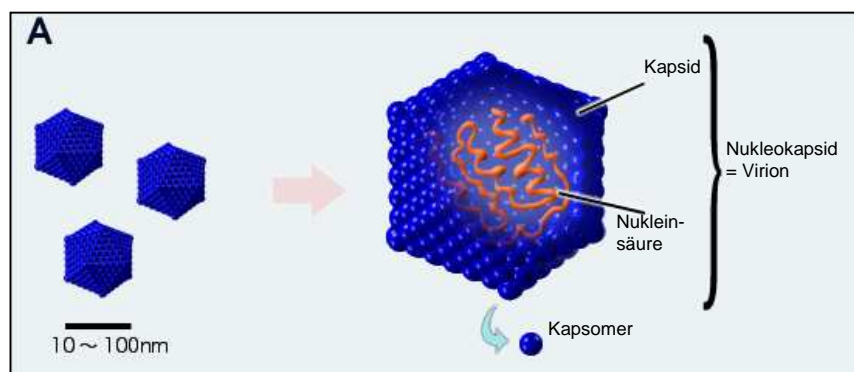


Abb. 2.1.2 „Nacktes“ Virion

Im Kapsid der „nackten“ Viren oder in der Hülle der „behüllten“ Viren befinden sich hochspezialisierte Virusproteine, die in der Zellmembran bestimmter Zellen ausgewählter Organismen ein oder wenige Proteine erkennen und sie als Rezeptoren² verwenden, um durch die Zellmembran in das Innere dieser Zelle einzudringen. Dabei passen die spezifischen Proteine der Virushülle an nur einen oder wenige spezifische Rezeptoren einer ganz bestimmten Zellart.

3. Virushülle (aus zellulären Membranen)

Bei so genannten „behüllten“ Viren ist das Nukleokapsid zusätzlich von einer Aussenhülle (Envelope) umgeben. Dabei handelt es sich um eine Membran, die aus der Cytoplasma - Membran oder Kern-Membran der Wirtszelle stammt, aus der das Virus hervorgegangen ist.

Bei „behüllten“ Viren ragen viruskodierte Proteine als so genannte „Spikes“ aus der Hülle heraus. Sie können dem Virus als Erkennungsmoleküle bei der Absorption (Anheftung) an neue Wirtszellen dienen.

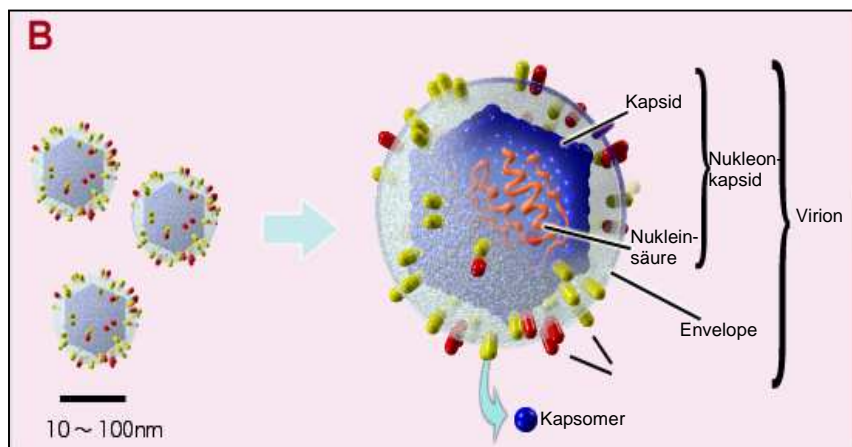


Abb. 2.1.3 „Behülltes“ Virion

² Andockstationen

2.2 Klassifikation der Viren

Viren werden nach verschiedenen Kriterien klassifiziert. Man unterscheidet nach folgenden Hauptkriterien:

- *Art des Genoms:* RNA Viren
DNA Viren
- *Wirt:* Pflanzenviren
Bakterienviren (Bakteriophagen)
Tierische Viren, etc.
- *Kapsidsymmetrie:* kubisch
helikal
komplex
- *Hülle:* Virion ohne Hülle („nackte“ Viren)
Virion mit Hülle („behüllte“ Viren)
- *Ort ihrer Vermehrung:* Nukleäre Viren
Cytoplasmatische Viren

2.3 Vermehrung der Viren

Da ein Virus selbst nicht zu Stoffwechselfvorgängen fähig ist, benötigt es Wirtszellen zur Vermehrung. Es kommen sowohl eukaryontische³ (z.B. Tiere, Menschen), als auch prokaryontische⁴ (Bakterien) Zellen als Wirt vor. Viren die Bakterien befallen nennt man Bakteriophagen oder Phagen.

³ einen Zellkern besitzend

⁴ keinen Zellkern besitzend

Obwohl die verschiedenen Viren eine Vielzahl unterschiedlicher Infektionsmechanismen entwickelt haben, kann man die Infektionszyklen von Viren nach einem allgemein gültigen Grundschema beschreiben. Der Gesamtvorgang der Virusreplikation⁵ kann als Abfolge verschiedener Ereignisse beschrieben werden:

1. Absorption:

Mit Hilfe von spezifischen Proteinen an der Oberfläche von Virionen erkennen Viren spezifische Rezeptoren an der Cytoplasmamembran ihrer Wirtszellen. Viren benutzen diese Oberflächenproteine der Wirtszelle, die ursprünglich eine für die Zelle wichtige Aufgabe haben, für das Anheften, die Absorption, an die Zelloberfläche und damit zum Eindringen in die lebenswichtigen Zellen.

2. Penetration:

Bei der Penetration, dem Eindringen des Virusteilchens durch die Cytoplasmamembran in das Cytoplasma der Zelle, kommt es häufig zur Einstülpung der Cytoplasmamembran. Das Virion gelangt so in ein Einschlusskörperchen im Cytoplasma, eine so genannte endoplasmatische Vakuole.

3. Uncoating:

Beim Uncoating wird die Nukleinsäure des Virus freigesetzt. Bei den meisten humanpathogenen⁶ Viren geschieht dies durch zelluläre Enzyme. Die meisten RNA- Viren bleiben im Cytoplasma der Zelle. Bei DNA Viren hingegen muss das Genom zur Replikation in den Zellkern freigesetzt werden.

⁵ Virusvermehrung

⁶ für den Menschen krankheitserregend

4. Replikation:

Die Vermehrung der Nukleinsäure kann bei den einzelnen Virusarten nach sehr unterschiedlichen Prinzipien verlaufen. Die meisten Viren mit einem DNA-Genom vermehren ihre Nukleinsäure im Kern der Zelle. Die meisten RNA-Viren vermehren sich im Cytoplasma, und dort wird auch das Virusgenom häufig über spezifische replikative Formen vermehrt.

5. Reifung und Zusammenbau:

Man nimmt an, dass der Zusammenbau neuer Virionen aufgrund des genauen Zusammenpassens der einzelnen Virushüllproteine zum großen Teil „von selbst“ in einem als *self assembly* bezeichneten Vorgang erfolgt. Es ist aber wahrscheinlich, dass im Cytoplasma oder im Zellkern bisher wenig bekannte Strukturen vorhanden sind, die diesen Zusammenbau fördern.

6. Freisetzung:

Die Tochterviren können je nach Virus-Spezies über zwei unterschiedliche Mechanismen freigesetzt werden:

- Knospung: Die „behüllten“ Viren verlassen die Zelle durch Knospung, d.h. die neu zusammgebauten Viren sammeln sich im Cytoplasma in bestimmten Arealen unter der Cytoplasma-membran an und stülpen diese nach außen.
- Freigabe durch Zell-Lyse: Die Freisetzung „nackter“ Viruspartikel erfolgt in der Regel durch Zell-Lyse, d.h. durch Zerstörung, bzw. Auflösung der Wirtszelle.

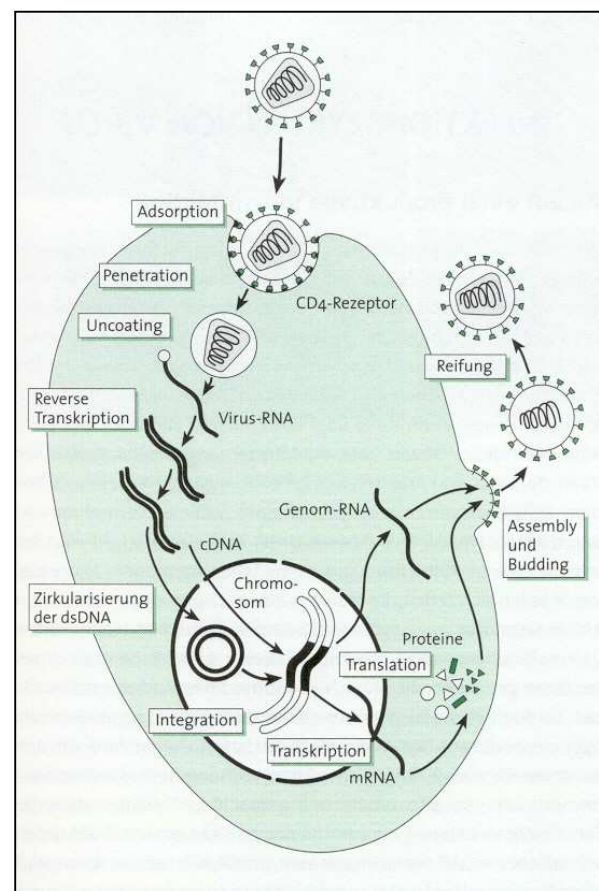


Abb. 2.3 Vermehrungszyklus von Retroviren

2.4 Viren in der Krebstherapie

Aktuell wird verstärkt an Therapien geforscht, bei denen Viren zur Heilung von Krankheiten eingesetzt werden. Diese Forschungen konzentrieren sich hierbei vor allem auf zwei Bereiche: Zum einen die Bekämpfung von Tumoren und zum anderen wird versucht, antibiotikaresistente Bakterien durch Viren abzutöten.

2.4.1 Gentherapie: Retroviren

Eine dritte Art, Viren in der Medizin nutzbringend einzusetzen, findet sich in der Gentherapie. Bei der Gentherapie werden meist Retroviren benutzt, um DNA-Abschnitte in die Körperzellen des Patienten zu schleusen.

Retroviren sind Viren, deren Genom aus RNA (Ribonukleinsäure) besteht. Die infektiösen Viruspartikel der Retroviren sind alle ähnlich aufgebaut und haben einen Durchmesser von etwa 100 nm. Sie besitzen ein Kapsid, das von einer Hüllmembran umgeben ist, sowie einen „Kern“ innerhalb des Kapsids aus weiteren Proteinen und einen Ribonukleinsäure-Komplex, in dem die beiden RNA-Einzelstränge liegen.

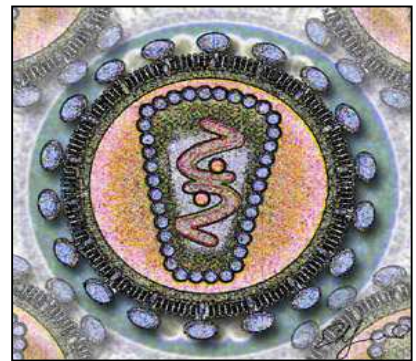


Abb. 2.4.1 Retrovirus(Graphik)

Sie werden in der Gentherapie als Vektoren verwendet, mit denen fremde Gene in Zellen geschleust werden. Dazu wird ihr Genom so verändert, dass sie sich nicht vermehren und im Körper ausbreiten können.

Das Ziel einer Gentherapie besteht darin, in die genetische Information einer Körperzelle Erbsubstanz künstlich einzuschleusen. Die neue Erbinformation soll den Bauplan der Krebszellen so verändern, dass sie absterben oder durch Medikamente oder das Immunsystem besser erkannt werden können.

2.4.2 Virotherapie: Onkolytische Viren

Onkolytische Viren werden experimentell, im Rahmen einer onkolytischen Virotherapie, (englisch: oncolytic cancer virotherapy) zur Therapie von Krebserkrankungen eingesetzt.

Onkolytische Viren sind darauf ausgerichtet, sich möglichst spezifisch nur in Tumorzellen zu vermehren und dadurch den Tumor zu zerstören (Onkolyse).

Zur Zeit werden ca. 20 verschiedenen Viren in klinischen Studien untersucht, darunter Adenoviren, die mit gentechnischen Mitteln spezifisch an Melanom⁷-Tumoren angepasst wurden, sowie z.B. Herpes-Simplex Viren.

⁷ Bösartiger (maligner) Tumor, der von den Pigmentzellen der Haut ausgeht

Krebs

3.1 Einführung: Was ist Krebs?

Krebs ist eine Erkrankung der Zelle. Das Krankheitsgeschehen spielt sich an und in der Zelle ab. Die Krebserkrankung ist eine ungesteuerte, schrankenlose Vermehrung abartiger, kranker Körperzellen.

Krebszellen reagieren nicht mehr auf Signale, die Teilung und Wachstum regulieren.

Was daraus entsteht, ist ein Tumor, eine Geschwulst. Bösartige Tumoren zeichnen sich dadurch aus, dass sie der normalen Wachstumskontrolle des Organismus entzogen sind. Die veränderten Zellen vermehren sich ungebremst. Sie wachsen in umliegendes Gewebe ein und zerstören es, dringen in Blutbahnen und Lymphgefäße ein und gelangen so unter Umständen in andere Körperorgane. Dort können sich die Zellen der so genannten soliden Tumoren ansiedeln und erneut vermehren - es entstehen Tochtergeschwülste, die Metastasen.

3.2 Entstehung einer Krebszelle

Bei Krebszellen ist die Abstimmung von Wachstum, Teilung und Zerstörung im Zellverband außer Kraft gesetzt. Regulierende Signale werden nicht erkannt oder nicht ausgeführt, da meistens der dafür benötigte genetische Code defekt ist.

In jeder Zelle gibt es Kontrollgene, die Onkogene und Tumorsuppressorgene, welche die korrekte Abfolge der Basenpaare in der DNA nach jeder Reduplikation⁸ überwachen, über die Notwendigkeit von Reparaturvorgängen entscheiden und den Zellzyklus anhalten, bis die Reparaturen ausgeführt sind.



Abb. 3.2.1 Krebszelle

⁸ Verdopplung der DNA

Gegebenenfalls veranlassen sie einen programmierten Zelltod (Apoptose), falls die Reparatur nicht zum Erfolg führt. Onkogene fördern in der Zelle das Wachstum und die Teilung der Zellen, Tumorsuppressorgene tun das Gegenteil: Sie unterdrücken oder supprimieren die Zellteilung.

Was bei der Krebsentstehung im Einzelnen geschieht ist noch nicht restlos geklärt. Vereinfacht und verkürzt dargestellt, scheint es in drei „Akten“ abzulaufen:

- 1. Akt:

Die Gene der gesunden Zellen werden durch Krebs fördernde Stoffe, die so genannten *Kanzerogene* geschädigt. Die meisten dieser Schäden sind zunächst harmlos und können meist auch durch das zelleigene Reparatursystem behoben werden. Für die Reparatur und notfalls das Abtöten der geschädigten Zelle sorgen eine Reihe von Kontrollgenen. Wenn diese jedoch geschädigt werden, wird die Situation ernster.

- 2. Akt:

Immer mehr solcher schadhafter Zellen sammeln sich im Körper an.

Diese können sich weiter teilen und die Genschäden auf die Tochterzellen übertragen. Es entstehen Präkanzerosen, Vorstufen zum Krebs.

Durch diese Gendefekte entstehen völlig neue Zelleigenschaften, z. B. die Fähigkeit, unter Sauerstoffmangel zu überleben, eine eigene Blutversorgung aufzubauen (Angiogenese) oder aus dem Verband auszuwandern und sich in fremden Geweben wie Knochen, Lunge oder Gehirn anzusiedeln (Metastasierung).

- 3. Akt:

Die präkanzeröse Zelle verändert sich jetzt schnell immer mehr zum „Bösen“. Wenn auch die letzte Kontrolle ausfällt, teilt sie sich ungehemmt. Dabei spielt das so genannte Selbstmordgen p53 eine Schlüsselrolle. Normalerweise veranlasst es, dass sich eine stark geschädigte Zelle selbst auflöst. Ist es selbst geschädigt, bleibt der Impuls zur Selbstzerstörung aus.

Weltweit wird erforscht, wie man es wieder aktivieren könnte.

Metastasen sind das große Problem der Krebsmedizin. Die Ursprungsgeschwulst, der Primärtumor, lässt sich meist gut operativ entfernen. Liegen jedoch schon winzige Absiedlungen als Mikrometastasen vor, wird der Operationserfolg nach kürzerer Zeit in Frage gestellt. Das Bemühen aller Krebsärzte ist es daher, Mittel zu finden, mit denen sich eine Metastasierung verhüten oder verzögern lässt.

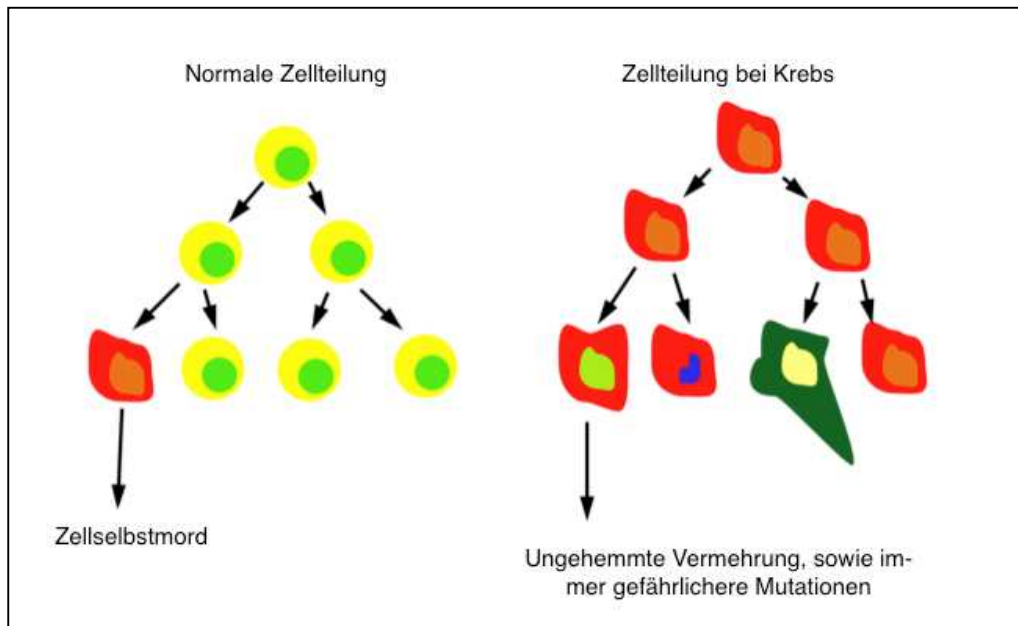


Abb. 3.2.2 Normale Zellteilung und die Zellteilung bei Krebs

3.3 Risikofaktoren für Krebs

Krebserkrankungen sind in ihrer Ursache ein sehr komplexer Vorgang und es müssen mehrere Faktoren zusammenkommen, um sie auszulösen.

Es ist kaum möglich für eine Krebserkrankung eine alleinige Ursache verantwortlich zu machen.

Prof. Schmähl vom Deutschen Krebsforschungszentrum hat vor einigen Jahren eine Formel aufgestellt die auch heute noch gilt:

Krebs = Alter + Veranlagung + Abwehrschwäche + Kanzerogenbelastung

3.3.1 Alter

In 90 Prozent aller Fälle tritt die Krankheit jenseits der Lebensmitte auf. Mit jedem Lebensjahrzehnt wird der Organismus anfälliger.

Bei der Zellteilung kommt es zu Störungen, die sich im Laufe der Jahre summieren. Der Organismus verliert an Fähigkeit, sich wechselnden Reizen anzupassen und Störungen aus eigener Kraft zu regulieren. Mit dem Altern zeigt auch das Immunsystem zunehmend Schwächen und die Widerstandskraft gegen Erkrankungen lässt nach.

3.3.2 Veranlagung

Vieles deutet daraufhin, dass z.B. Schäden an Kontrollgenen schon bei den Eltern oder Großeltern vorliegen und an die Kinder vererbt werden. Diese haben nun von Geburt an ein höheres Risiko, an Krebs zu erkranken. Solange dieses schadhafte Gen nur von einem Elternteil stammt, wird der Fehler durch das gesunde des anderen Elternteils ausgeglichen. Nun aber genügt ein Schaden an diesem Gen, um das Erkrankungsrisiko enorm zu erhöhen.

Nur bei wenigen Menschen ist die Veranlagung jedoch so stark, dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit *allein* aus diesem Grund zur Erkrankung kommt.

3.3.3 Kanzerogene

Zu den genannten „inneren“, nur wenig beeinflussbaren Faktoren kommen die „äußeren“, die so genannten Kanzerogene. Kanzerogene ist ein Sammelbegriff für Stoffe aller Art, die eine Zellentartung begünstigen können.

Kanzerogene kommen aus der Umwelt des Menschen oder aus seiner Innenwelt. Viele hundert sind inzwischen bekannt. So z.B. Insektizide, Pestizide, Benzoldämpfe, Benzpyrene, die beim Rauchen oder Grillen entstehen und viele andere Stoffe.

Alleinige Auslöser sind sie allerdings wohl äußerst selten.

3.3.4 Faktoren aus unserer Umwelt

Die häufigsten, an der Krebsentstehung beteiligten Faktoren sind:

- **Ernährung:** Fehler in der Ernährung sind zu 30 bis 50 Prozent an der Entstehung verschiedener Krebsarten beteiligt.
- **Genussmittel:** Vor allem Rauchen und hochprozentiger Alkohol fördern die Krebsentstehung mit einem Anteil von etwa 30 Prozent.
- **Viren und Bakterien:** Bei etwa 15 Prozent der Erkrankungen sind Viren mitbeteiligt.
- **Schadstoffe:** Schadstoffe in Luft, Wasser oder Nahrungsmitteln sind zu etwa 5 bis 10 Prozent an der Krankheitsentstehung beteiligt.
- **Strahlen:** Energiereiche Strahlen (z.B. UV Strahlen) gehören zu den wenigen Auslösern, die allein eine Zellentartung verursachen können. Sie dringen direkt bis in den Zellkern vor.

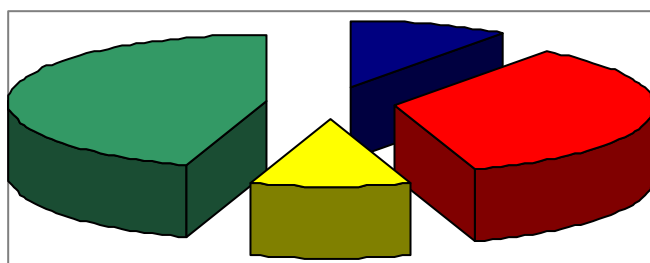
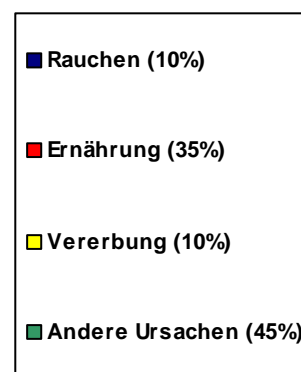


Abb. 3.3 Ursachen der Krebsentstehung



3.4 Krebstherapie

Eine Erfolg versprechende Krebsbehandlung ist fast immer eine Kombination verschiedener Therapien, die neben- oder nacheinander angewendet werden.

Grundsätzlich muss wegen ihrer unterschiedlichen Wirkungsweise zwischen zwei Behandlungsformen unterschieden werden. Das sind einmal direkt Tumor zerstörende Therapien, zu denen vor allem die Operation, die Chemotherapie und die Bestrahlung zählen. Dagegen wirken die biologischen Therapien in der Regel nicht direkt zerstörend auf die Krebszellen ein, sondern sollen deren Wachstum indirekt bremsen oder stoppen, so zum Beispiel die Hormonbehandlung.

Neben diesen beiden konventionellen Krebstherapien gibt es aber auch immer mehr alternative Behandlungsmöglichkeiten, so zum Beispiel die Gentherapie oder die Virotherapie.

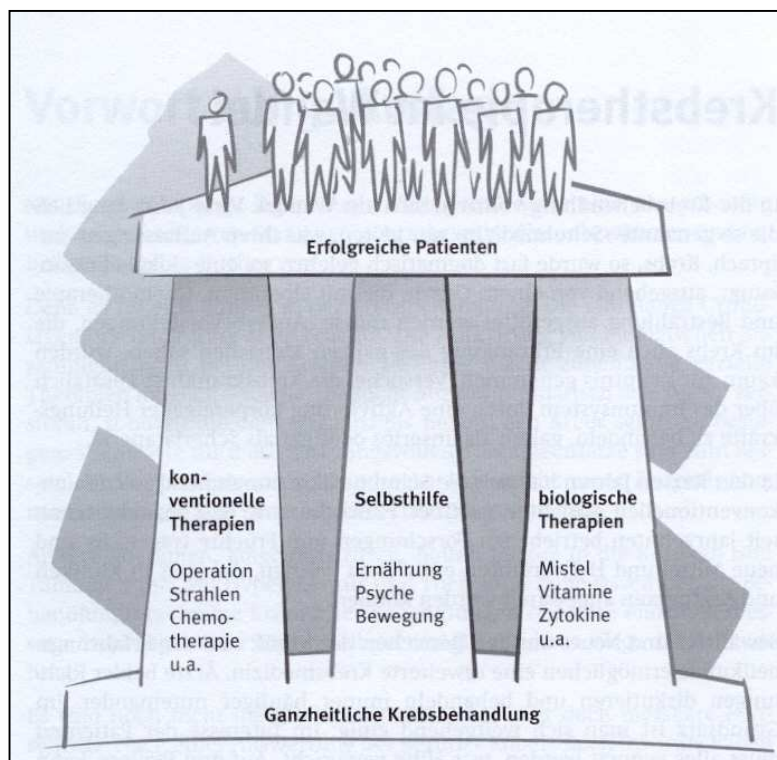


Abb. 3.4 Die drei Säulen der ganzheitlichen Krebsbehandlung

3.4.1 Tumor zerstörende Therapien

Die tragenden Säulen der Krebsbehandlung sind nach wie vor die Tumor zerstörenden Therapien, vor allem die Operation. Sie sind notwendig, um die Geschwülste rasch und möglichst vollständig zu beseitigen oder wenigstens zu verkleinern.

3.4.1.1 Operative Tumorentfernung

Bei einem chirurgischen Eingriff werden alle bösartigen Zellen aus dem Körper herausgeschnitten. Durch verbesserte medizinische Kenntnisse ist eine Operation für den Patienten weitaus weniger belastend als früher. Meistens ist der Krebs jedoch schon zu weit fortgeschritten, so dass er durch eine Operation nicht mehr beseitigt werden kann.

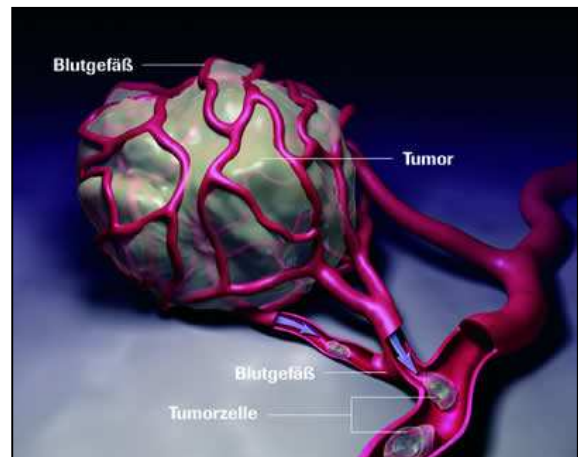


Abb. 3.4.1 Tumorzelle mit eigener Blutversorgung

Mit den modernen Operationstechniken ist ein Standard erreicht worden, der kaum noch gesteigert werden kann. So sind auch schwierige Operationen nur selten ein Wagnis. Allerdings lässt sich jedoch nie mit Gewissheit sagen, ob bei dem Eingriff alle Krebszellen entfernt werden konnten oder ob schon Tumorzellen ausgestreut wurden.

3.4.1.2 Chemotherapie

Bei der Chemotherapie werden Zytostatika eingesetzt. Diese Zellgifte sind aus chemischen, mineralischen oder pflanzlichen Substanzen entwickelt worden. Sie blockieren die Zellteilung und führen so zum Absterben der Zelle. Die Wirksamkeit bei Krebs kommt dadurch zustande, dass sich Krebszellen sehr viel öfter teilen als normale Zellen. Es werden daher bei dem Therapiezyklus mehr Tumorzellen als gesunde Zellen zerstört.

Da sich die Zellen einer Geschwulst nicht alle zur gleichen Zeit teilen, wird die Behandlung in mehreren Zyklen wiederholt.

Doch die Chemotherapie hat auch viele Nebenwirkungen. Da die Zytostatika sich auf den ganzen Körper auswirken, führt dies zu gravierenden, häufig langfristigen Schäden an den Blut bildenden Stammzellen im Knochenmark. Dies hat erhebliche Folgen:

- Es werden nicht mehr genug Abwehrzellen gebildet, dadurch erlahmt die körpereigene Abwehr
- Der Abfall der Blutplättchen vermindert die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, wodurch es zu Blutungen in Organen kommen kann
- Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall

Auf die Chemotherapie kann trotz mancher Bedenken nicht verzichtet werden. Nach Angaben in der Literatur trägt die Chemotherapie allein oder in Kombination mit Operation oder Bestrahlung bei fünf bis zehn Prozent der Krebserkrankungen zur Heilung bei.

3.4.1.3 Bestrahlung

Bei der Strahlentherapie werden sehr kurzweilige intensive Gammastrahlen und Röntgenstrahlen benutzt, um die kranken, entarteten Zellen zu zerstören. Tumoren reagieren jedoch auch unterschiedlich empfindlich auf diese Art von Strahlung. Strahlungsempfindliche Tumoren reagieren stärker als das umliegende Gewebe. Die Strahlentherapie kann als ein so genanntes Adjuvans (unterstützendes Hilfsmittel) vor einer Operation angewandt werden, um den Tumor zu deaktivieren oder um ihn zu verkleinern. Sie kann allerdings auch postoperativ verwendet werden.

Für die Strahlentherapie gibt es je nach Krebsart verschiedene Anwendungsformen. Am häufigsten erfolgt sie mit Großgeräten („Strahlenkanonen“). Die Strahlenquelle kreist ganz oder halbseitig um den Patienten herum. Die Strahlen treffen dabei immer genau den Tumor, durchdringen gesundes Gewebe aber von wechselnden Seiten, so dass dieses sehr wenig belastet wird.

So wird versucht die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Ganz vermeiden lassen sie sich jedoch nicht, da die hoch energetischen Strahlen fast immer auch gesundes Gewebe treffen.

3.4.2 Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Die mangelnde Empfindlichkeit solider Tumoren hinsichtlich konventioneller Therapieansätze fördert die fortlaufende Suche nach alternativen Strategien. Zwei dieser Ansätze stellen die Gentherapie und die Virotherapie dar.

3.4.2.1 Gentherapie

Die Gentherapie ist die jüngste unter den innovativen Krebstherapien und basiert auf dem zunehmenden Verständnis der molekularen Tumorbiologie. Das Prinzip der Gentherapie beruht auf der Einschleusung eines therapeutischen Gens in die Zielzelle, dessen Genprodukt den Krankheitsverlauf aufheben oder verlangsamen soll.

Bei der Gentherapie werden therapeutische Gene (z.B. Suizidgene oder Tumorsuppressorgene) unter Einsatz von Genfähren, den so genannten Vektoren, in Tumorzellen eingeschleust und mit dem Ziel einer effizienten Onkolyse⁹ zur Expression¹⁰ gebracht.

Für den ungezielten Transfer gibt es verschiedene Methoden, um ein therapeutisches Gen in eine Zelle zu transportieren:

- Transfektion (chemisch): Die therapeutischen Gene und eine elektrisch geladene Verbindung werden zu den Zellen gegeben. Die elektrisch geladene Verbindung stört die Struktur der Zellmembran, wodurch die neue DNA ins Zellinnere gelangen kann.
- Transfektion (physikalisch): Bei der Elektroporation macht ein Stromstoß die Zellmembran vorübergehend durchlässig, so dass die neue DNA in die Zelle eindringen kann.

⁹ Auflösung von Geschwulstzellen durch Injektionen spezifischer Substanzen

¹⁰ Umsetzung der genetischen Information in Proteine

- Transduktion: Hierbei bringt ein Virus das therapeutische Gen in die Zelle (in vivo). Aufgrund der hohen Effizienz, mit der Viren ihre Gene in Körperzellen einschleusen und dort zur Expression bringen, werden hierfür überwiegend gentechnologisch modifizierte Viren eingesetzt, so genannte virale Vektoren. Bei der Gentherapie werden diese ausschließlich in replikationsdefizienter Form verwendet, das heißt sie sind vermehrungsunfähig.

Der Nachteil dieser Behandlung ist allerdings, dass durch die geringe Effizienz des Gentransfers oft hohe Dosen des viralen Vektors notwendig sind. Das kann zu entzündlichen Reaktionen im Körper führen.



Abb. 3.4.2.1 Prinzip der somatischen Gentherapie

3.4.2.2 Virotherapie

Da trotz vielfältiger Anstrengungen in der Gentherapie bislang nicht gewährleistet werden konnte, dass die für eine effiziente Tumorthherapie erforderliche hochgradige Transduktionsrate solider Tumorknoten erzielt werden kann, wurde der bis dato zurückgestellte Einsatz von replikationskompetenten¹¹ viraler Vektoren für die Therapie solider Tumoren neu aufgegriffen.

In Abgrenzung zu klassischer Gentherapie bezeichnet man diese Therapie als Virotherapie.

Im folgenden Kapitel werde ich nun diese Therapieform näher erläutern.

¹¹ vermehrungsfähig

Virotherapie

4.1 Einleitung

Unter Einsatz der Gentherapie ist es jüngst gelungen, spezifische Regionen viraler Genome zu manipulieren und damit virale Vektoren herzustellen, die in normalen Zellen abgeschwächt sind, gleichzeitig aber die Fähigkeit besitzen, Tumorzellen zu lysieren.

Hierzu wurden jedoch immer nur replikationsdefiziente Viren verwendet und somit konnten nur die infizierten Zellen abgetötet werden, nicht aber das umliegende Tumorgewebe.

Um nun die Effizienz der klassischen Gentherapie zu steigern, verwendet man in der Virotherapie replikationskompetente Viren, wodurch eine unbegrenzte Ausbreitung der therapeutischen Gene – auch über große Tumormassen – möglich ist.

4.2 Historischer Rückblick

Die Vorstellung, Viren zur Krebstherapie einzusetzen, ist nicht neu: Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts wurde berichtet, dass Viren in der Lage sind, in murinen¹² Tumorzellen zu replizieren und diese dabei zu lysieren.

In den 60er-Jahren wurden an Patienten unter anderem erstmals so genannte „virale Onkolysate“ zur Tumorthherapie eingesetzt, die aus mit Newcastle Disease Virus (NDV) infizierten Tumorzellen stammten.

In den 70er und 80er-Jahren wurden dann vereinzelt Fallberichte über Tumorremissionen¹³ bei Patienten veröffentlicht, die in der Folge einer natürlich erworbenen Infektion mit Masernvirus beobachtet wurden.

Da aber die ersten klinischen Studien an Menschen keine eindeutigen Ergebnisse erbrachten und die heute weit fortentwickelten Möglichkeiten der molekularen Virologie und der Molekularbiologie noch nicht zur Verfügung standen, wurde die Virotherapie nicht mehr weiter angewendet.

¹² die Maus bzw. Ratte [Murinae] betreffend

¹³ Tumorrückbildung/-verringering

4.3 Onkolytische Viren und deren anti-tumorale Wirkung

Einen besonders erfolgversprechenden Weg stellt die Tumorthherapie mit Replikationsselektiven Viren dar, die auch als onkolytische Viren bezeichnet werden und sich ausschließlich in Tumorzellen vermehren.

Nach heutigem Stand der Wissenschaft sollte ein onkolytisches Virus die folgenden Eigenschaften aufweisen:

- Das Virus sollte eine ausgeprägte Tumorselektivität besitzen.
- Das Virus sollte nach Infektion eine Rückbildung des Tumors bewirken.
- Das Virus sollte keine ausgeprägten Nebenwirkungen induzieren.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass insbesondere Viren, die als genetische Information RNA besitzen, sehr aussichtsreiche Kandidaten unter den onkolytischen Viren repräsentieren. Bestimmte RNA-Viren, und dies trifft insbesondere für das Newcastle Disease Virus zu, besitzen eine ausgeprägte, natürliche Tumorselektivität.

4.3.1 Newcastle Disease Virus

Das Newcastle Disease Virus (NDV) ist Erreger der Geflügelpest, die auch als atypische Geflügelpest bezeichnet wird. Es stellt aber einen der aussichtreichsten Kandidaten unter den onkolytischen Viren dar.

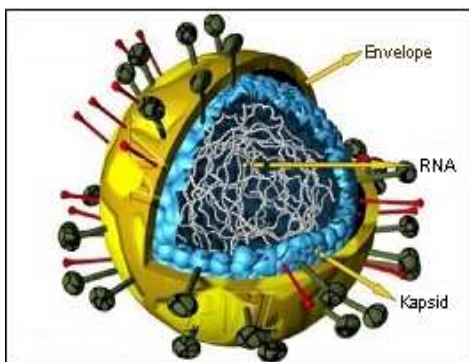


Abb. 4.3.1. Newcastle Disease Virus

Das NDV gehört zu der Virusfamilie der Paramyxoviren. Es ist für den Menschen absolut apathogen¹⁴. Beim NDV handelt es sich um ein umhülltes Virus mit einem Durchmesser von 150 bis 300 nm. Als genetische Information besitzt das Virus eine einzelsträngige RNA, die zusammen mit dem Nukleokapsidprotein und dem Polymerasekomplex das helikale Nukleokapsid bilden.

¹⁴ nicht krankheitserregend

Der Replikationszyklus von NDV beginnt mit der Bindung eines spezifischen Proteins an den zellulären Rezeptor, gefolgt von der Fusion des viralen Envelopes (Umhüllung) mit der Cytoplasmamembran der Zielzelle. Dies bewirkt die Aufnahme des Nukleokapsids in das Cytoplasma der Zielzelle, in dem dann neue Nukleokapside synthetisiert werden. Die neu gebildeten Nukleokapside verlassen dann die Zelle mittels eines Knospungsprozesses, sodass neue Viren entstehen.

Das NDV repliziert in humanen Tumorzelllinien sehr effizient, was zu einer nahezu kompletten Zellyse innerhalb kurzer Zeit führt.

4.3.2 Adenoviren

Die humanpathogenen Adenoviren gehören zu den unbehüllten Viren, daher zeichnen sie sich durch eine hohe Stabilität gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen aus. Das Kapsid der Adenoviren besteht nur aus Proteinen und ist kubisch.

Sie sind rund 70 - 90 nm im Durchmesser groß, als Genom besitzen sie eine doppelsträngige DNA.

Es gibt über 50 verschiedene Typen von menschlichen Adenoviren und weitere Typen bei anderen Wirbeltieren.

Beim Menschen verursachen sie im Allgemeinen leichtere Erkrankungen der oberen Luftwege, Halsentzündungen und Bindehautentzündungen. Außerdem konnte 1962 nachgewiesen werden, dass Adenovirus Typ 12 in neugeborenen Syrischen Hamstern primitive Tumoren hervorrufen kann. Damit sind Adenoviren auch als Modelle in der Grundlagenforschung zur viralen Onkogenese (Tumorentstehung) sehr interessant geworden.

Weiterhin haben Adenoviren als mögliche Vektoren für die Gentherapie und Virotherapie zusätzliches Interesse gefunden. Wegen ihrer sehr guten Biologie und Genetik und weil man das Genom der Adenoviren in verschiedener Weise so verändern kann, dass möglicherweise für den Menschen gefährliche virale Gene entfernt und durch Gene ersetzt werden können, die man zu therapeutischen Zwecken verwenden möchte, eignen diese Viren sich sehr gut zur Therapie.

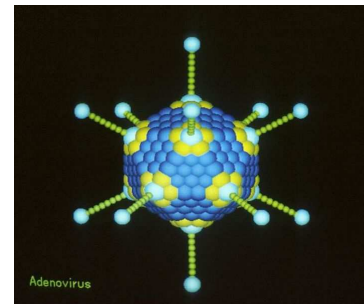


Abb. 4.3.2. Virion eines Adenovirus

4.3.3 Herpes-Simplex-Viren

Die menschlichen Herpesviren haben doppelsträngige DNA-Genome. Die virale DNA ist in ein inneres Kapsid eingebaut, einem regulären Ikosaeder aus verschiedenen Proteinen. Diese Struktur wird von einer Hülle umgeben, die zum Teil von der Cytoplasmamembran der Zelle stammt. Zwischen Hülle und Kapsid liegt bei den Herpesviren das sogenannte Integument, eine Ansammlung zahlreicher Proteine.

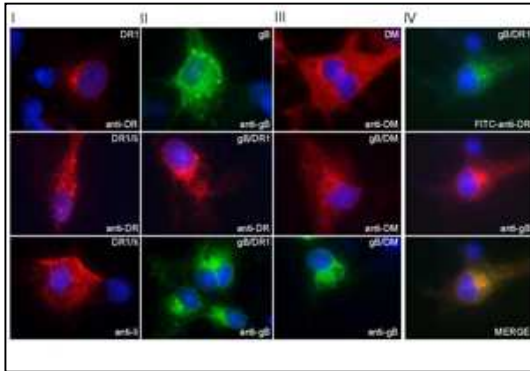


Abb. 4.3.3.1. Herpes-Simplex-Viren

Zu den bekanntesten Herpesviren gehört das Herpes-Simplex-Virus Typ 1 (HSV₁), das der Erreger der periodisch wiederkehrenden Fieberbläschen am Mund ist.

Herpesviren sind bei Wirbeltieren und beim Menschen weit verbreitet. Virologen gehen davon aus, dass etwa 85 % der Bevölkerung weltweit mit HSV₁ und 15 % (5–50 %) mit HSV₂ infiziert sind.

Herpes Simplex tritt in verschiedenen Unterformen auf:

- Herpes labialis, auch als Fieberbläschen oder Lippenbläschen bezeichnet
- Herpes genitalis, eine Herpesinfektion im Bereich der Geschlechtsorgane
- Keratoconjunctivitis herpetica in der Augenbindehaut
- Stomatitis herpetica, eine Infektion der Mundschleimhaut
- Herpes facialis und Herpes buccalis im Gesicht bzw. an den Wangen

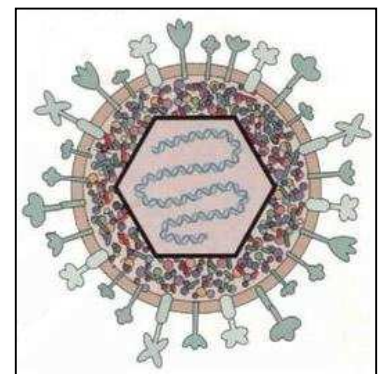


Abb. 4.3.3.2 Herpes Simplex Virus, schematisch

Auch bei diesem Virus wurde eine gute onkolytische Aktivität gefunden und ist deshalb zur Virotherapie geeignet.

4.4 Infektion und Zellyse einer Tumorzelle

Zum größten Teil wurde dieser Vorgang schon in Kapitel 2.3 Vermehrung eines Virus erklärt. Deshalb werde ich ihn mit Hilfe dieser Darstellung nur kurz wiederholen.

- A) Mit Hilfe von spezifischen Proteinen an ihrer Oberfläche erkennen Viren spezifische Rezeptoren an der Cytoplasmamembran ihrer Wirtszellen. Viren benutzen diese Oberflächenproteine der Wirtszelle für die Absorption .
- B) Im Folgenden dringt das Virus durch die Cytoplasmamembran in das Zellinnere ein und sein Genom wird in das Zellplasma freigesetzt. Je nach Virusart, findet die Replikation und Expression entweder im Cytoplasma oder im Zellkern statt. In beiden Fällen kommt es zur Freisetzung der zuvor injizierten Gene (z.B. Suizidgene) die zum Zelltod der Tumorzelle führen können nachdem sich das Virus vermehrt hat.

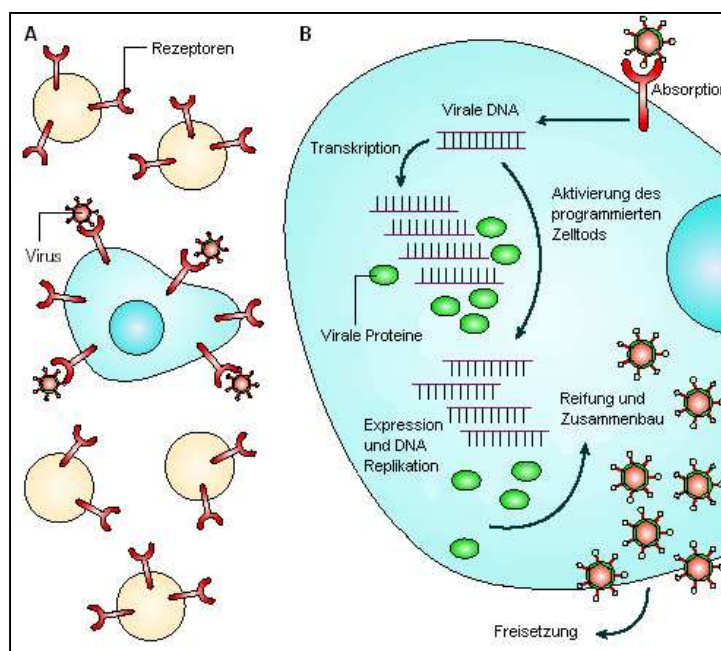


Abb. 4.4. Infektion und Zellyse einer Tumorzelle

4.5 Virotherapie am Beispiel des Newcastle Disease Virus (NDV)

4.5.1 Klinische Studien mit dem Newcastle Disease Virus

Mitte der 1960iger Jahre wurde erstmals klinisch bei einem Tumorpatienten anti-tumorale Aktivität für das NDV dokumentiert. Nach Injektion von mehr als 10¹² infektiösen Partikeln in ein Karzinom konnte eine bemerkenswerte Tumorregression beobachtet werden. Die weitere Entwicklung konzentrierte sich aber dann auf die Herstellung von Tumorimpfstoffen in Form von Onkolysaten.

Mit den Impfstofftypen konnten Erfolge erzielt werden. Die Impfstofftypen haben aber den wesentlichen Nachteil, dass zu ihrer Herstellung Tumormaterial verfügbar sein muss. Da dies in sehr vielen Fällen nicht möglich ist, stellt eine aussichtsreiche Alternative hierzu die direkte Infektion von Patienten mit freiem NDV dar.

In allen Untersuchungen wurde ein anti-tumoraler Effekt gezeigt, der durch eine partielle Tumorregression oder eine erhöhte Überlebensrate charakterisiert war. Wesentliche Nebenwirkungen wurden in diesen Studien nicht beobachtet. Der größte Nachteil dieser Studien lag aber darin, dass das NDV benutzt wurde, welches in angebrüteten Hühnereiern produziert wurde und der Reinheitsgrad der verwendeten NDV-Präparationen offensichtlich nicht besonders hoch war.

4.5.2 Virotherapie mit dem Newcastle Disease Virus

Untersuchungen haben gezeigt, dass die Behandlung mit NDV zur Stabilisierung oder Tumorregression führte und in einer deutlichen Erhöhung der Überlebensrate resultierte.

Um die Tumorselektivität und die Replikationskompetenz von NDV für humane Tumoren zu erhöhen, wurde ein neuer Weg beschritten. Es wurde eine Methode entwickelt, die es erlaubt, NDV unter kontrollierten Bedingungen und in großen Mengen auf humanen Tumorzelllinien zu produzieren. Weiterhin wurde eine vollkommen neue Reinigungsmethode erarbeitet, die es erlaubt, das Virus in hochgereinigter und hochinfektiöser Form zu erhalten.

4.6 Unterschiede zwischen Gentherapie und Virotherapie

- A Die klassische Tumorgentherapie wird limitiert durch eine unzureichende primäre Transduktionseffizienz des Tumorgewebes: Nur vereinzelte Tumorzellen lassen sich unter Einsatz replikationsdefizienter viraler Vektoren genetisch manipulieren.
- B Bei einer nachfolgenden Suizidgentherapie unter Zugabe ungiftiger Substrate kommt es nicht nur zur Abtötung primär transduzierter Tumorzellen, sondern auch zur Abtötung direkt benachbarter Tumorzellen.
- C Die niedrige primäre Tumortransduktionsrate kann „nachgebessert“ werden, indem man z.B. Suizidgene mit gesteigerter enzymatischer Effizienz eingesetzt werden; trotzdem kann nach wie vor nur ein unzureichender Anteil der Tumormasse abgetötet werden.
- D Durch den Einsatz replikationskompetenter viraler Vektoren, der die neuartige Virotherapie definiert, kann prinzipiell die gesamte Tumormasse gentherapeutisch manipuliert und nachfolgend abgetötet werden. Aufgrund der kontinuierlichen Vermehrung der viralen Vektoren ergeben sich jedoch erhöhte Sicherheitsanforderungen.

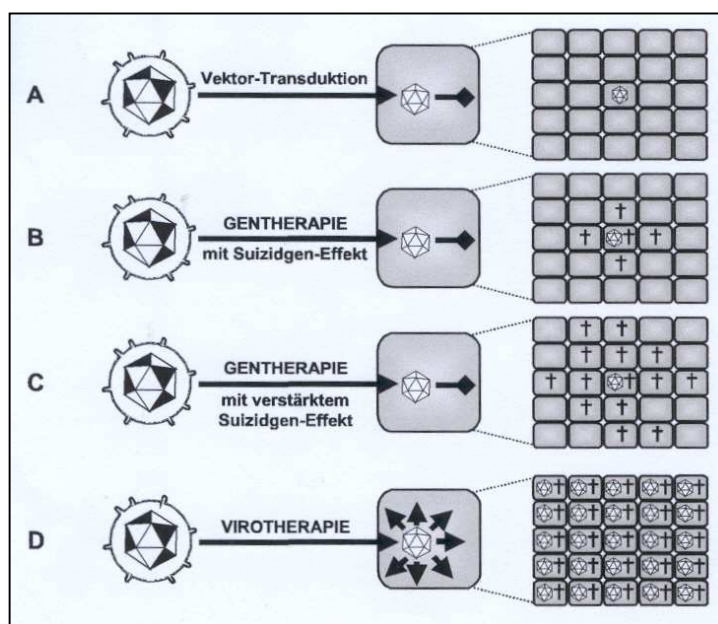


Abb. 4.6. Unterschiede zwischen Gentherapie und Virotherapie

4.7 Sicherheitsaspekte

Grundsätzlich sollten für eine Virotherapie nur solche Viren eingesetzt werden, die nach bisherigem Kenntnisstand nur begrenzt humanpathogen sind (wie z.B. NDV).

Darüber hinaus sollten die gewählten Virusspezies nicht über die Fähigkeit zur Integration in das Genom ihrer Wirtszelle verfügen, so dass von vornherein die Möglichkeit chromosomaler Schädigungen ausgeschlossen ist.

Erfahrungsgemäß kann jede Manipulation eines Virus zu bislang nicht bekannten Krankheitsmanifestationen führen. Umfangreiche Sicherheitsstudien sind für jeden neuen Virustyp erforderlich. Zusätzliche Sicherheitskomponenten sollten die Möglichkeit einer jederzeitigen effizienten Abschaltung der Vektorreplikation offen halten (z.B. über den Einbau von Suizidgenen).

Vor diesen Hintergründen sind bei allen Ansätzen zur Virotherapie nicht nur die Sicherheitsbelange der behandelten Patienten, sondern auch die des medizinischen Personals zu berücksichtigen.

4.8 Diskussion

Ungefähr 15% aller menschlichen Krebserkrankungen werden verdächtigt, in Assoziation mit Virusinfektionen zu stehen. Unter diesem Aspekt stellt der Einsatz onkolytischer Viren gewissermaßen einen Versuch dar, den Feind mit seinen eigenen Waffen zu schlagen. Um ein optimales und entsprechend bislang nicht verfügbares onkolytisches Virus zu erstellen, müssen noch zahlreiche biotechnologische Fragestellungen gelöst werden.

In den bisherigen präklinischen und klinischen Versuchen hat sich gezeigt, dass den vielen Fortschritten auch zahlreiche Erschwernisse entgegenstehen: Gewebefibrosen/-zirrrosen; nekrotische¹⁵ Tumorregionen und vieles mehr.

Weiterhin weisen Ergebnisse der präklinischen/klinischen Studien darauf hin, dass der Einsatz onkolytischer Viren zur Expression therapeutischer Gene (Suizidgene etc.) in Kombination mit konventionellen Therapieansätzen, wie Chemo- und Radiotherapie wirkungsverstärkende Effekte zeigen kann.

¹⁵ abgestorben

Schlusswort

5.1 Resümee

Meiner Meinung nach stellt die, derzeitig auf der Grundlage gentechnologisch modifizierter onkolytischer Viren, systematisch fortschreitende Entwicklung der Virotherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit eine wertvolle Ergänzung onkologischer Konzepte dar.

Wenn weitere Untersuchungen die gegenwärtigen Ergebnisse bestätigen würden, wäre die Virotherapie ein idealer Kandidat für eine neue und gut verträgliche Therapie gegen Krebs.

5.2 Arbeitsversicherung

„Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Heranziehung der angegebenen Hilfsmittel verfasst habe. Es ist mir bekannt, dass eine Zuwiderhandlung als Betrug gewertet wird.“

Rottweil, den 11. Juni 2007

Jennifer Jeck

5.3 Quellenangaben

Alberts, Bruce; Bray, Dennis; Lewis, Julian; Raff, Martin; Roberts, Keith; Watson, James D. (1990): Molekularbiologie der Zelle, 2. Auflage. Wiley-VCH.

Beyersdorff, Dietrich (2002): Der große TRIAS – Ratgeber: Ganzheitliche Krebs-Behandlung. TRIAS Verlag in Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co.

Der Gesundheits-Brockhaus(2001): Kursbuch Mensch. F.A. Brockhaus Mannheim

Corazza, Verena; Daimler, Renate; Ernst, Andrea; Federspiel Krista; Herbst, Vera; Langbein, Kurt; Martin, Hans-Peter; Weiss, Hans (2001): Kursbuch Gesundheit. Augsburg, Weltbild Verlag.

Cypionka, Heribert (2006): Grundlagen der Mikrobiologie, 3. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Doerfler, Walter (2002): Viren. Frankfurt am Main, Fischer Verlag.

Bell, John C.; Forsyth, Peter A.J.; Parato, Kelley A.; Senger, Donna (Hrsg.) (2005): Recent progress in the battle between oncolytic viruses and tumours. Werk: Centre for Cancer Therapeutics; Department of Medicine. Nature Publishing Group

Bitzer, Michael; Lauer, Ulrich (Hrsg.) (2002): Onkolytische Viren als innovativer Ansatz in der Therapie gastrointestinaler Tumoren. Werk: Abteilung Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen. Georg Thieme Verlag Stuttgart.

Internetquellen:

http://www.dzmf.de/heft/2004_11-12/04.pdf

http://deposit.ddb.de/cgi-in/dokserv?idn=981592260&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=981592260.pdf

http://www.nugi-zentrum.de/pdf_Dateien/Wissenschaft/Viren_Aufbau_und_Replikation2.pdf

<http://www.phy.ntnu.edu.tw/~cchen/class/scitran/tumor.pdf>
<http://www.entelechon.com/index.php?lang=ger&id=biotechheadlines&blogid=2005-07-18>
<http://medicalcenter.osu.edu/>
<http://www.wissenschaft.de/wissenschaft/news/148889.html>
<http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=685>
<http://www.zytologie-online.net/viren-virus.php>
<http://www.vu-wien.ac.at/i123/SPEZVIR/ADENOGEN1.HTML>
<http://de.wikipedia.org/wiki/Retroviren>
http://en.wikipedia.org/wiki/Oncolytic_virus
<http://de.wikipedia.org/wiki/Adenovirus>
<http://de.wikipedia.org/wiki/Virusklassifikation>
<http://www.gastro-1.de/forschung/molekulareonkologie/index.html>
<http://gripsdb.dimdi.de/rochelexikon/ro25000/r25580.html>
<http://www.textlog.de/36875.html>
http://www.allergien-ratgeber.de/lex_links/synergistisch.php
<http://www.tripdatabase.com/index.cfm>
<http://www.visuallibrary.net/>
<http://sumsearch.uthscsa.edu/searchform45.htm>
<http://evidence.de>
<http://www.mayoclinic.org/spotlight/measles-cancer.html>
<http://www.krebswegweiser.de>
<http://www.biokrebs.de>
http://www.krebsinformation.de/Fragen_und_Antworten/gentherapie.html
<http://www.krebshilfe.de>
<http://www.onkologie.de/>
<http://www.krebs-kompass.de/>
<http://www.onmeda.de/krankheiten/krebs.html>
<http://www.phoenix-laboratorium.de/xthema08.htm>
<http://www.krebsgesellschaft.de/krebsentstehung,11266.html>
<http://www.1-krebs.de/krebsentstehung/>
<http://www.dkfz.-heidelberg.de/patienteninfo/index.html>
<http://www.ukl.uni-freiburg.de/zentral/tumoren/homede.html>
<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/deutsch/index.html>

http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=450964

<http://www.asgt.org>

http://www.isracast.com/Articles/Link_Page.aspx?link=http://researchnews.osu.edu/archiv/e/oncovirus.htm

<http://www.isracast.com/Articles/Article.aspx?ID=15>

<http://www.uni-tuebingen.de/uni/qvo/Tun/tun127/tun127-fakultaeten-3.html>

<http://www.phy.ntnu.edu.tw/~cchen/class/scitran/tumor.pdf>

http://www.koelner-modell.de/iozWeb/app/website/content/content_print.jsf;jsessionid=8FB40A73001E2222A8E08AFF2025AB9B.node1?pageid=55

<http://www.krebstherapien.de/html/therapien.html>

<http://www.biosicherheit.de/de/lexikon/>

<http://www.duden.de/duden-suche/werke/dgfw/000/046/Onkolyse.46002.html>

<http://www.brustkrebs-info.de/brustkrebs-lexikon/lexikon.php?buchstabe=k>

<http://www.onmeda.de/krankheiten/melanom.html>

<http://www.alitec.de/d3531110201.htm>

5.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1.1: http://sina.eetezadi.de/01_arbeiten/02_dna/99_gfx/01_chromosom_zu_dna_G.jpg

Abb. 2.1.2: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/30/Virion.png>
(nachbearbeitet)

Abb. 2.1.3: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/30/Virion.png>
(nachbearbeitet)

Abb. 2.3: Doerfler, Walter (2002): Viren. Frankfurt am Main, Fischer Verlag. (S.51)

Abb.2.4.1: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/54/Aids_virus.jpg

Abb. 3.2.1: <http://3quarksdaily.blogs.com/3quarksdaily/images/cancercell.jpg>

Abb. 3.2.2: http://lexikon.freenet.de/images/de/8/8b/Bild_6.png

Abb. 3.3: <http://www.med.uni-jena.de/klinikmagazin/archiv/km301/kmonline/krebs1.jpg>
(nachbearbeitet)

Abb. 3.4: Beyersdorff, Dietrich (2002): Der große TRIAS – Ratgeber: Ganzheitliche Krebs-Behandlung. TRIAS Verlag in Medizinverlage, Stuttgart. (S. 16)

Abb. 3.4.1: <http://www.roche.de/pharma/indikation/onkologie/darmkrebs/images/gefaessversorgung.jpg>

Abb. 3.4.2.1: <http://www.dhgp.de/pics/gentherapie.gif>

Abb. 4.3.1: http://www.isracast.com/images/TechImages/260106_main.jpg
(nachbearbeitet)

Abb. 4.3.2: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0b/Adenovirus.jpg>

Abb. 4.3.3.1: <http://www.immunbiologie.uni-bonn.de/Grafiken/figure%203C%20new.jpg>

Abb. 4.3.3.2: <http://www.bact.wisc.edu/themicrobialworld/hsv1struc.jpg> (nachbearbeitet)

Abb. 4.4: Lauer, Ulrich; Bitzer, Michael (Hrsg.) (2002): Onkolytische Viren als innovativer Ansatz in der Therapie gastrointestinaler Tumoren. Werk: Abteilung Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen. Georg Thieme Verlag Stuttgart. (nachbearbeitet)

Abb. 4.6: Lauer, Ulrich; Bitzer, Michael (Hrsg.) (2002): Onkolytische Viren als innovativer Ansatz in der Therapie gastrointestinaler Tumoren. Werk: Abteilung Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik, Tübingen. Georg Thieme Verlag Stuttgart.