

CancerWarrior – Kämpfer gegen den Krebs

(<http://www.pbs.org/wgbh/nova/cancer/program.html>)

Unter dieser URL können insgesamt acht aus dem Jahr 2001 stammende Videoclips von sechs bis neun Minuten Dauer über die Forschung von Dr. Judah Folkman und seinem Team zur Angiogenese, Anti-Angiogenese, Thalidomid und dem potenziellen Antikrebsmittel Endostatin betrachtet werden. Der Kommentar ist in Englisch. Die Clips können wahlweise im QuickTime- oder im RealVideo-Format betrachtet (aber nicht abgespeichert!) werden. Beim QuickTime-Format kann über die Schaltfläche „Captures ON“ (Untertitel EIN) die Transkription des Kommentars angezeigt und mitgelesen werden. Sie ist zu den einzelnen Clips nachstehend in der linken Spalte wiedergegeben. In der rechten Spalte ist die jeweilige deutsche Übersetzung zu finden.

<i>Original</i>	<i>Übersetzung</i>
Part I – The Experimental Drug	Teil I – Das experimentelle Medikament
<p>NARRATOR: Deep in this freezer is a drug of incalculable value. Years in development and millions of dollars spent on research, it is now being tested in human patients. It's an experimental cancer drug called Endostatin, and, if it works, it would profoundly change the way we treat cancer.</p> <p>John Matt is one of the chosen few selected to test Endostatin at the University of Wisconsin Comprehensive Cancer Center. He is part of what some have called the most anticipated clinical trial in medical history.</p> <p>John gets 12 vials of Endostatin every day. Unlike other cancer drugs, it's not a poison. So far, it's had fewer side effects than aspirin. Endostatin attacks cancer in a way that is so new, so radical that most experts laughed at the idea. when it was first proposed by Dr. Judah Folkman.</p> <p>40 years ago, he stumbled upon a clue – a hidden secret about how cancer really works. It would become his lifelong quest – to understand this relentless killer and find a better treatment for cancer patients.</p> <p>FOLKMAN: Patients going through these trials are in a desperate situation. Nothing else has worked and there's little time left and they have a fast clock running. We all have a clock, but theirs is very fast. And so they are very scared.</p> <p>JOHN MATT: I know I think... I think my tumor is still growing slightly right now.</p> <p>NARRATOR: John Matt has very advanced cancer. He has failed every other therapy he's tried. Endostatin may be his last, best hope. But will it work?</p> <p>JUMMY BUFFET: § Sometimes kind of get real ill... §</p> <p>NARRATOR: Seven days a week John Matt drives three hours back and forth to the hospital to get his Endostatin infusion. Fighting cancer has become his full-time job and it's the toughest battle of his life.</p>	<p>SPRECHER: Tief in dieser Gefriertruhe liegt ein Medikament von unschätzbarem Wert. Nach Jahren der Entwicklung und Millionen in die Forschung investierter Dollars wird es jetzt an menschlichen Patienten erprobt. Es ist ein Medikament im Versuchsstadium namens Endostatin, und wenn es wirkt, könnte es die Behandlung von Krebs tiefgreifend verändern.</p> <p>John Matt ist einer der wenigen Auserwählten, an denen am Krebs-Polyzentrum der Universität von Wisconsin Endostatin erprobt wird. Er nimmt an etwas teil, was einige die am sehnsüchtigsten erwarteten klinische Studie in der Geschichte der Medizin genannt haben.</p> <p>John bekommt täglich zwölf Ampullen Endostatin. Anders als andere Krebsmedikamente ist es kein Gift. Bisher hat es weniger Nebenwirkungen als Aspirin. Endostatin greift den Krebs auf eine so neue, so radikale Weise an, dass die meisten Experten über die Idee lachten, als sie von Dr. Judah Folkman erstmals vorgeschlagen wurde.</p> <p>Vor 40 Jahren stolperte er über einen Hinweis – ein verborgenes Geheimnis, wie Krebs tatsächlich funktioniert. Es sollte seine lebenslange Suche werden – diesen unermüdlichen Killer zu verstehen und für Krebspatienten eine bessere Behandlung zu finden.</p> <p>FOLKMAN: Patienten, die an diesen Versuchen teilnehmen, sind in einer verzweifelten Situation. Nichts sonst hat gewirkt, und es verbleibt nicht mehr viel Zeit, und ihre Uhr läuft schnell ab. Wir haben alle eine Uhr, aber ihre tickt sehr schnell. Und darum haben sie große Angst.</p> <p>JOHN MATT: Ich weiß, ich glaube... ich glaube, mein Tumor wächst immer noch langsam.</p> <p>SPRECHER: John Matt hat einen sehr weit fortgeschrittenen Krebs. Jeder andere Therapie, die er versuchte, hat bei ihm versagt. Endostatin könnte seine letzte, beste Hoffnung sein. Aber wird es wirken?</p> <p>JUMMY BUFFET (aus dem Autoradio): § Sometimes kind of get real ill... (Manchmal fühle ich mich richtig schlecht) §</p> <p>SPRECHER: An sieben Tagen in der Woche ist John Matt an hin und zurück drei Stunden unterwegs, um im Krankenhaus seine Endostatin-Infusion zu bekommen. Der Kampf mit dem Krebs ist seine Vollzeitbeschäftigung geworden, und es ist der schwerste Kampf seines Lebens.</p>

BUFFET: § Survive... § *Survive* §

MATT: I know I could die. I should have died a few years ago. So I already know that I'm living on, as they say, "borrowed time". I want it to work. And we're putting everything we can into making it work.

BUFFET: § Survive... § *Survive* §

NARRATOR: John is the 16th patient in Wisconsin to receive Endostatin. There are many more hoping to be number 17.

ANNOUNCER: Only on 12. Only at 10:00. Kathy and Jerry, this is more than just a story ...

NARRATOR: Duane Gay is a well known reporter in Milwaukee.

ANNOUNCER: It's really the inside story of two family farmers.

NARRATOR: In August of 1997, none of his viewers knew that Duane had just received the worst news of his life.

GAY: I was told "not only is there extensive cancer in your lungs, numerous tumors – but we've found a large tumor in your liver". You know, here we are, we were just married one year and planning a long life together, and now we're being told that I probably won't be around in six months.

NARRATOR: Duane and his wife, Teri, stopped building the house they had dreamed about for a decade and started on a long, difficult medical odyssey. He had extensive surgery, followed by months of chemotherapy.

GAY: Chemotherapy is a hard thing to partner with, because it's a poison. And you walk into the hospital to get your chemotherapy feeling a little bit okay and you leave feeling worse.

NARRATOR: Duane and Teri prayed every morning, but the news just got worse. His cancer was still growing and there was nothing more his doctors could do. 80 miles away, in Madison, Wisconsin, Jim Thomas was inundated with patients trying to get into the Endostatin clinical trial.

THOMAS: Over 4,000 patients were interested in

BUFFET (aus dem Autoradio): § Survive... § *Survive* § (Überleben, *überleben*)

MATT: Ich weiß, dass ich sterben kann. Ich hätte schon vor ein paar Jahren sterben sollen. Ich weiß schon, dass ich, wie man so sagt, "auf Pump" lebe. Ich möchte, dass es wirkt. Und wir geben alles was wir haben dafür, dass es wirkt.

BUFFET (aus dem Autoradio): § Survive... § *Survive* § (Überleben, *überleben*)

SPRECHER: John ist der 16. Patient, der in Wisconsin Endostatin bekommt. Es gibt noch viele andere, die hoffen, Nummer 17 zu sein.

NACHRICHTENSPRECHER (im Fernsehen): Nur am 12. Nur um 10 Uhr. Kathy und Jerry, das ist mehr als nur eine Geschichte...

SPRECHER: Duane Gay ist ein sehr bekannter Reporter in Milwaukee.

NACHRICHTENSPRECHER (im Fernsehen): Es ist die Insidestory zweier bäuerlicher Familienbetriebe.

SPRECHER: Im August 1997 wusste niemand von seinen Zuschauern, dass Duane gerade die schlimmste Nachricht seines Lebens erhalten hatte.

GAY: Mir wurde gesagt "sie haben nicht nur einen ausgedehnten Krebs in der Lunge, zahlreiche Tumore – sondern wir haben auch einen großen Tumor in Ihrer Leber gefunden". Wissen Sie, wir waren seit gerade einem Jahr verheiratet und wollten zusammen ein langes Leben führen, und jetzt wird uns gesagt, dass ich in einem halben Jahr wahrscheinlich nicht mehr da bin.

SPRECHER: Duane und seine Frau, Teri, stoppten den Bau ihres Hauses, von dem sie seit zehn Jahren geträumt hatten, und begaben sich auf eine lange, schwierige medizinische Odyssee. An ihm wurden umfangreiche Operationen vorgenommen, denen Monate mit Chemotherapie folgten.

GAY: Chemotherapie ist etwas, mit dem man sich schwer zusammen tut, denn es ist ein Gift. Man geht ins Krankenhaus um seine Chemotherapie zu bekommen und fühlt sich einigermaßen gut, und wenn man rauskommt, fühlt man sich schlechter.

SPRECHER: Duane und Teri beteten jeden Morgen, aber die Nachrichten wurden schlimmer. Sein Krebs wuchs immer noch, und seine Ärzte konnten nichts mehr tun. 80 Meilen weiter, in Madison, Wisconsin, wurde Jim Thomas von Patienten überschwemmt, die versuchten, in die klinische Studie mit Endostatin aufgenommen zu werden.

THOMAS: Mehr als 4.000 Patienten waren daran interes-

enrolling in the trial. The total number of patients is probably going to be in the low 20s, as far as how many patients will actually receive Endostatin here.

THOMAS: This is um... this is Mr. Gay. He's a 44-year-old gentleman...

NARRATOR: This is how the most important decision in Duane Gay's life will be made. His chances of getting into the study are slim. He has to have the right kind of tumors in places where they can be monitored and easily biopsied.

DOCTOR: Probably the best one would be to biopsy this lesion here. There's some very accessible tumor.

THOMAS: This gentleman is certainly an excellent candidate, so I think we'll approach him and ask him about entering into the study.

DOCTOR: Sounds great!

GAY: You have a good connection?

NARRATOR: In June of 2000, Duane Gay received his first infusion of Endostatin. From now on, he has to come to the hospital seven days a week. It's a full-time commitment.

GAY: That goes directly into the blood?

GAY: For the next couple of months, this is my job. And it's an 6½- to seven-hour day on the easy days. But I think it's a small price to pay when you think about it. I've worked a lot larder at things for less.

NARRATOR: This is a phase-one clinical trial and the dose starts out very low. The doctors are mainly looking for side effects, but the patients want Endostatin to stop or shrink their cancer.

DOCTOR: Patients that are going onto phase-one trials, they really are heroic in many aspects. We really can't advise them about whether something would make them very sick. We have no idea whether it's going to be effective or not.

GAY: That's good. Thanks.

VOICE: He had been praying so much.

GAY: I don't want to be overdramatic about it but I'll tell you the way I look at it. It's a war, and this is an enemy that has stolen too many lives and drained misery onto too many families. But I feel honored and humbled to be a soldier and hit that beach. And that's honestly the way I feel about it right now.

siert, in die Studie aufgenommen zu werden. Die Gesamtzahl an Patienten wird wahrscheinlich wenig über 20 sein, soweit es Patienten betrifft, die hier Endostatin bekommen werden.

THOMAS: Das hier ist äh... das ist Mr. Gay. Ein 44-jähriger Patient...

SPRECHER: So wird die wichtigste Entscheidung in Duane Gays Leben getroffen. Seine Chance, in die Studie zu kommen, ist gering. Er muss die richtige Sorte Tumore an Stellen haben, wo sie leicht zu beobachten und zu biopsieren sind.

ARZT: Am besten zu biopsieren ist wahrscheinlich diese Läsion hier. Da ist ein sehr gut zugänglicher Tumor.

THOMAS: Dieser Herr ist bestimmt ein hervorragender Kandidat. Ich glaube, ich werde an ihn herantreten und ihn fragen, ob er in die Studie will.

ARZT: Klingt gut!

GAY: Haben Sie eine gute Stelle?

SPRECHER: Im Juni 2000 bekam Gay seine erste Endostatin-Infusion. Von jetzt an muss er an sieben Tagen in der Woche ins Krankenhaus kommen. Es ist ein Vollzeit-Engagement.

GAY: Das geht direkt ins Blut?

GAY: Für die nächsten paar Monate ist dies mein Beruf. Und an leichten Tagen ist es ein 6½- bis Sieben-Stunden-Tag. Aber ich glaube, wenn man es sich recht überlegt, ist das ist ein geringer Preis. Ich habe für manches Andere viel schwerer und für weniger gearbeitet.

SPRECHER: Dies ist eine Phase-I-Studie, und die Dosis ist zu Anfang sehr niedrig. Die Ärzte achten hauptsächlich auf die Nebenwirkungen, aber die Patienten möchten, dass Endostatin ihren Krebs zum Stillstand oder zum Schrumpfen bringt.

ARZT: Patienten, die in Phase-I-Studien gehen, sind in vielerlei Hinsicht regelrecht heldenmütig. Wir können ihnen wirklich nicht sagen, ob etwas ihnen richtig schlecht bekommen wird. Wir haben keine Ahnung, ob es wirken wird oder nicht.

GAY: Das ist gut. Danke.

STIMME: Er hat so viel gebetet.

GAY: Ich will es nicht überdramatisieren, aber ich sage Ihnen, wie ich es sehe. Dies ist ein Krieg, und das ist ein Feind, der schon zu viele Leben gestohlen und Elend über zu viele Familien gebracht hat. Aber ich fühle mich geehrt und demütigt, ein Soldat zu sein und an diesem Strand zu landen. Und ehrlich, so fühle ich mich gerade.

Part II – Starving Cancer	Teil II – Den Krebs aushungern
<p>NARRATOR: This is Children's Hospital in Boston, an important battlefield in the war against cancer, and where Endostatin was discovered in the laboratory of Dr. Judah Folkman. It was a hard won discovery—40 years of complex science that has profoundly changed our understanding of how cancer works.</p>	<p>SPRECHER: Dies ist das Children's Hospital (Kinderkrankenhaus) in Boston, ein wichtiges Schlachtfeld im Krieg gegen den Krebs, und wo im Labor von Dr. Judah Folkman das Endostatin entdeckt wurde. Es war eine mühsam erkämpfte Entdeckung – 40 Jahre komplexer Wissenschaft, die unser Verständnis darüber, wie Krebs funktioniert, tiefgreifend verändert hat.</p>
<p>C. EVERETT KOOP (Children's Hospital of Philadelphia 1948-1981, United States Surgeon General 1981-1989): When the history of medicine is written, it will be a story of a tremendous impact that was, at the beginning, pooh-poohed by his colleagues, at the end, proven to be what he said it would be and to have real, honest-to-goodness, practical value in the lives of patients, which is what Judah started out to do.</p>	<p>C. EVERETT KOOP (1948-1981 am Children's Hospital of Philadelphia, Oberster beamteter Arzt der USA 1981-1989): Wenn einmal die Geschichte der Medizin geschrieben wird, dann wird es eine Geschichte von immenser Bedeutung sein, die anfänglich von seinen Kollegen ausgebuht wurde und sich schließlich als das erwies, was er angekündigt hatte, und richtigen, wahrhaftigen Wert für das Leben von Patienten haben würde, was Judah in Angriff nahm.</p>
<p>NARRATOR: Today, treating cancer often involves extreme measures and some of the most poisonous substances known.</p>	<p>SPRECHER: Heute ist Krebsbehandlung häufig mit extremen Maßnahmen und einigen der giftigsten bekannten Substanzen verbunden.</p>
<p>DON INGBER (Children's Hospital/Harvard Medical School): Conventional cancer drugs, most of which are still derivatives of, basically, the mustard gases used in warfare in World War I and are really toxic to any cell, have the known side effects of you losing your hair, losing your immune response, affecting your intestinal tract.</p>	<p>DON INGBER (Children's Hospital/Harvard Medical School): Herkömmliche Krebsmittel, von denen die meisten im Grunde immer noch Abkömmlinge des im Ersten Weltkrieg eingesetzten Senfgas sind, und die auf jede Zelle richtig giftig wirken, haben die bekannten Nebenwirkungen, dass Ihnen das Haar ausgeht, Sie Ihre Immunreaktion verlieren, Ihr Verdauungstrakt beeinträchtigt wird.</p>
<p>NARRATOR: Another problem with chemotherapy is drug resistance, which occurs when cancer cells mutate and become resistant to drugs that once worked on them. But Endostatin doesn't attack the cancer cells at all. It goes after normal cells, the ones that feed the tumor and allow it to grow.</p>	<p>SPRECHER: Ein anderes Problem bei der Chemotherapie ist die Medikamentenresistenz, die sich einstellt, wenn Krebszellen mutieren und gegen Mittel resistent werden, die einmal bei ihnen gewirkt haben. Aber Endostatin greift die Krebszellen überhaupt nicht an. Es macht sich über normale Zellen her, diejenigen, die den Tumor füttern und ihm erlauben zu wachsen.</p>
<p>Starving cancer by cutting off its food supply was Dr. Folkman's revolutionary idea, which arose almost by accident more than 40 years ago. In 1961 the U.S. Navy introduced the nuclear-powered aircraft carrier. It was designed to stay at sea for months at a time. But there was a problem. The blood supply could only be stored for about three weeks. To help find a long-lasting substitute for whole blood the Navy drafted young doctors, among them a surgeon named Judah Folkman.</p>	<p>Den Krebs durch Abschneiden der Nahrungszufuhr auszuhungern war Dr. Folkmans revolutionäre Idee, die ihm fast durch einen Unfall kam. 1961 führte die US Marine den ersten atomgetriebenen Flugzeugträger ein. Er war so konstruiert, dass er monatelang auf See bleiben konnte. Aber es gab ein Problem. Blutkonserven konnten nur etwa drei Wochen lang gelagert werden. Um einen lagerungsfähigen Ersatz für Frischblut zu finden, zog die Marine junge Ärzte ein, unter ihnen einen Chirurgen namens Judah Folkman.</p>
<p>JUDAH FOLKMAN: I was assigned to work on the problem of, "could you dry the hemoglobin part of blood, the red part, like you dry coffee, and then reconstitute it by adding salt water and have it all ready to go?"</p>	<p>JUDAH FOLKMAN: Ich wurde auf das folgende Problem angesetzt: "Können Sie den Hämoglobinanteil so trocknen wie Kaffee, und es dann durch Zugeben von Salzwasser wiederherstellen und fertig machen?"</p>
<p>NARRATOR: Dr. Folkman's job was to find out if reconstituted hemoglobin could keep tissue alive like real blood does. With his colleague Fred Becker, Judah Folkman built a crude imitation of a circulatory system</p>	<p>SPRECHER: Dr. Folkman sollte herausfinden, ob wiederhergestelltes Hämoglobin Gewebe am Leben halten kann, so wie richtiges Blut. Zusammen mit seinem Kollegen Fred Becker baute Judah Folkman eine grobe Nachbil-</p>

and attached a living organ, a rabbit thyroid. When the pump was turned on, the hemoglobin began to circulate and sure enough, the thyroid gland thrived.

Then Dr. Folkman tried something that would turn this blood experiment into a four-decade quest to understand cancer. To see if the hemoglobin solution could not only sustain an organ but support new growth, Dr. Folkman injected the fastest growing cells he knew—cancer cells, harvested from a mouse.

Before long, tiny dark tumors emerged on the thyroid gland. Then the tumors did something almost never seen before. They just stopped growing.

JUDAH FOLKMAN: We thought maybe they died. And so, to see if they died, we put them...took them out of the thyroid gland and put them back into the donor mice.

NARRATOR: To their amazement, the same cells, now in the mouse, came back to life. But why?

Why would the tumors grow so ferociously in the mouse but not in the living thyroid gland? Under the microscope, Judah Folkman could see only one difference.

JUDAH FOLKMAN: And the difference was that in the mouse we found many, many blood vessels had come into the tumor, and in the thyroid gland there seemed to be no vessels growing into the tumor.

NARRATOR: Had Dr. Folkman stumbled on one of cancer's hidden mysteries? Did blood vessels play some role in cancer growth?

JUDAH FOLKMAN: I had a feeling this was really something important. But I didn't have any idea that it would be some 30 years to try to understand the process by which tumors are able to recruit their own private blood supply and just keep going.

NARRATOR: After the Navy, Judah Folkman returned to his surgical training. His talent was legendary and his rise meteoric. Within five years, he became the youngest chief of surgery ever appointed at Children's Hospital. The only problem was, he had no formal training with children.

C. EVERETT KOOP: There he was, ensconced in that job without much knowledge about what it was all about. And so Harvard sent him to me for training...my training program...usually two years. And they gave me six whole months to do it. And they probably knew that Judah could do in six months what most people did in two years.

NARRATOR: A rising star among surgeons, Judah Folkman would soon risk everything he had accomplished because he could not forget that experiment in the Navy.

dung eines Blutkreislaufs und schloss daran ein lebendes Organ an, die Schilddrüse eines Kaninchens. Als die Pumpe eingeschaltet wurde, begann das Hämoglobin zu zirkulieren und tatsächlich, die Schilddrüse lebte auf.

Dann probierte Dr. Folkman etwas, das aus seinem Blutexperiment ein vierzigjähriges Forschen zum Verständnis von Krebs machen sollte. Um zu sehen, ob die Hämoglobinlösung ein Organ nicht nur am Leben erhalten, sondern auch neues Wachstum fördern würde, injizierte Dr. Folkman die am schnellsten wachsenden Zellen, die er kannte – von einer Maus gewonnene Krebszellen. nach kurzer Zeit zeigten auf der Schilddrüse winzige dunkle Tumore. Dann machten die Krebszellen etwas, was fast noch nie vorher beobachtet worden war. Sie hörten einfach auf zu wachsen.

JUDAH FOLKMAN: Wir dachten, sie wären vielleicht abgestorben. Und um das zu prüfen, entnahmen wir sie aus der Schilddrüse und pflanzten sie der Spendermaus wieder ein.

SPRECHER: Zu ihrer Verblüffung erwachten dieselben Zellen, jetzt in der Maus, wieder zu Leben. Aber warum? Warum wuchsen die Tumore so wild in der Maus, aber nicht in der lebenden Schilddrüse? Unter dem Mikroskop konnte Judah Folkman nur einen Unterschied sehen.

JUDAH FOLKMAN: Und der Unterschied war, dass wir in der Maus sahen, dass viele, viele Blutgefäße in den Tumor gekommen waren, und in der Schilddrüse schienen keine Blutgefäße in den Tumor zu wachsen.

SPRECHER: War Dr. Folkman über eines der verborgenen Geheimnisse des Krebses gestolpert? Spielten Blutgefäße beim Krebswachstum eine Rolle?

JUDAH FOLKMAN: Ich hatte das Gefühl, das dies etwas wirklich Wichtiges war. Aber ich hatte keine Vorstellung davon, dass es über 30 Jahre dauern würde, den Vorgang zu verstehen, durch den Tumore imstande sind, ihre eigene private Blutversorgung anzuwerben und weiterzumachen.

SPRECHER: Nach der Marine kehrte Judah Folkman zu seiner chirurgischen Ausbildung zurück. Sein Talent war legendär und sein Aufstieg kometenhaft. Innerhalb von fünf Jahren wurde er der jüngste chirurgische Chefarzt, den es je am Children's Hospital gegeben hatte.

C. EVERETT KOOP: Da war er, saß auf seinem Posten ohne viel darüber zu wissen, um was es eigentlich ging. Also schickte Harvard ihn zu einem Lehrgang zu mir... meinem Ausbildungsprogramm, üblicherweise zwei Jahre. Und sie gaben mir ganze sechs Monate dafür. Und wahrscheinlich wussten sie, dass Judah in sechs Monaten das schaffen würde, wofür andere zwei Jahre brauchen.

SPRECHER: Ein aufgehender Stern unter Chirurgen, setzte Judah Folkman bald alles aufs Spiel, was er erreicht hatte, denn er konnte dieses Experiment bei der Marine

Every time he removed a tumor, he would see blood vessels and wonder if they held the key to cancer growth. By the late 1960s, Dr. Folkman began spending nights and weekends in the laboratory. He was developing a new theory about cancer. He called it angiogenesis, an old-fashioned term which means new blood vessel growth. A tumor, he believed, could not grow larger than the head of a pin without a blood supply. And, he suggested, the tumor secretes some "mystery factor" that stimulates angiogenesis, the growth of new blood vessels, which nourish the tumor and allow it to grow.

BRUCE ZETTER (Children's Hospital/Harvard Medical School): Some of the scientific establishment said, "Who is this guy? He's a surgeon. He's trained to take tumors out but he's not trained to understand the cell biology or the molecular biology or the biochemistry. Where did he get that training to be able to do that?"

NARRATOR: At a time when everyone else thought the secret to understanding cancer lay deep within the cancer cell itself, only Judah Folkman was looking at blood vessels.

C. EVERETT KOOP: He came onto the scene when molecular biology was just getting going. And if you weren't working in a cell, working on a chromosome, or scratching a gene, you really weren't in the mainstream of bench research. And I think they thought, "What's he talking about, blood vessels?"

NARRATOR: Blood vessels were seen as mere plumbing that brought oxygen and nutrients in and took waste products out.

What's more, everyone believed that angiogenesis, or new blood vessel growth, only occurred under very specific circumstances—in the developing embryo, during menstruation and to heal wounds. The idea that tumors recruited their own supply of new blood vessels seemed ludicrous to most scientists.

JUDAH FOLKMAN: One very distinguished pathologist said, "Angiogenesis is just inflammation. These are inflammatory products." Which means they're non-specific dirt. And he said, "He's working on dirt."

NARRATOR: But the idea that met with the most resistance was his stunning speculation that if new blood vessel growth to the tumor could be blocked the tumor could not grow. Judah Folkman was suggesting an entirely new way to treat cancer.

The criticism was swift and severe. When he spoke at meetings some fellow researchers walked out of the room. He had trouble getting published. And post-doctoral students, the lifeblood of any laboratory, were advised to stay away from Judah Folkman.

nicht vergessen. Jedesmal, wenn er einen Tumor entfernte, konnte er Blutgefäße sehen und sich fragen, ob er den Schlüssel zum Krebswachstum in Händen hielt. Ende der 1960er begann Dr. Folkman, Nächte und Wochenenden im Labor zu verbringen. Er entwickelte eine neue Theorie zum Krebs. Er nannte es Angiogenese, einen altmodischen Ausdruck, der Wachstum neuer Blutgefäße bedeutet. Ein Tumor, glaubte er, kann ohne Blutversorgung nicht größer werden als ein Stecknadelkopf. Und er behauptete, dass ein Tumor irgendeinen mysteriösen Faktor absondert, der Angiogenese, das Wachsen neuer Blutgefäße, stimuliert, die den Tumor ernähren und ihm erlauben zu wachsen.

BRUCE ZETTER (Children's Hospital/Harvard Medical School): Einige im wissenschaftlichen Establishment sagten: "Wer ist der Kerl? Ein Chirurg. ER gelernt, den Tumor herauszunehmen, aber er hat nicht gelernt, die Biologie der Zelle oder Molekularbiologie oder Biochemie zu verstehen. Wo hat er die Ausbildung dafür her?"

SPRECHER: Zu einer Zeit, als jeder sonst glaubte, das Geheimnis zum Verständnis von Krebs läge tief im Inneren der Krebszelle selbst, hielt nur Judah Folkman nach Blutgefäßen Ausschau.

C. EVERETT KOOP: Er betrat die Szene gerade, als die Molekularbiologie in Schwung kam. Und wenn man nicht an einer Zelle oder einem Chromosom zugange war oder an einem Gen herumkratzte, dann war man bei der Laborforschung nicht in. Und ich glaube, die dachten "wovon spricht der eigentlich, Blutgefäße?"

SPRECHER: Blutgefäße wurden als simples Leitungsnetz betrachtet, das Sauerstoff und Nährstoffe heranschafft und Abfallprodukte mitnimmt.

Mehr noch, jeder glaubte, dass Angiogenese, oder Wachsen neuer Blutgefäße, nur unter sehr speziellen Umständen auftritt – im sich entwickelnden Embryo, während der Menstruation und bei der Wundheilung. Der Gedanke, dass Tumore ihre eigene Versorgung mit neuen Blutgefäßen rekrutieren, erschien den meisten Wissenschaftlern albern.

JUDAH FOLKMAN: Eine sehr bedeutender Pathologe sagte: "Angiogenese ist bloß Entzündung. Das sind Entzündungsprodukte." Was heißt, dass sie unspezifischer Schmutz sind. Und er sagte, "er arbeitet über Dreck."

SPRECHER: Aber der Gedanke, der auf den größten Widerstand stieß, war seine fantastische Spekulation, dass, wenn man das Wachsen neuer Blutgefäße stoppen könnte, der Tumor nicht wachsen könnte. Judah Folkman schlug einen völlig neuen Weg der Krebsbehandlung vor.

Die Kritik kam prompt und war schwerwiegend. Wenn er auf Tagungen sprach, verließen einige andere Forscher den Raum. Er hatte Mühe, etwas zu veröffentlichen. Und Studenten nach der Promotion, dem Lebensnerv jedes Labors, wurde geraten, sich von Judah Folkman fernzuhalten.

<p>DON INGBER: I remember more than one saying, "I've never met him. I know nothing about him. But I worry about you and I just want you to know. I've heard he's a charlatan from a lot of people, and I'd be very careful."</p>	<p>DON INGBER: Ich kann mich an mehr als einen erinnern, der sagte, "Ich bin ihm nie begegnet. Ich weiß nichts über ihn. Aber ich mache mir Ihretwegen Sorgen, und Sie sollten es wissen. Ich habe von Vielen gehört, dass er ein Scharlatan ist, und ich wäre sehr vorsichtig".</p>
<p>Part III – Angiogenesis in Action</p>	<p>Teil III – Angiogenese in Aktion</p>
<p>NARRATOR: But Judah Folkman was a man full of confidence. Even as a boy he was drawn to medicine instead of the "family business".</p>	<p>SPRECHER: Aber Judah Folkman war ein Mensch voller Zuversicht. Schon als Junge fühlte er sich zur Medizin hingezogen, statt zum "Familienerwerb".</p>
<p>KOOP: Judah was the son of a rabbi in Ohio, and that rabbi used to take his son to the hospital to visit patients in his congregation. And after a year of this, Judah went to his father and said, "You know, Pop, I can do what you're doing much better if I'm a doctor." And from that time on, Judah had a passion for medicine.</p>	<p>KOOP: Judah war der Sohn eines Rabbiners in Ohio, und dieser Rabbiner nahm seinen Sohn immer mit ins Krankenhaus, wo er Patienten aus seiner Gemeinde besuchte. Und nachdem er ein Jahr lang dagegewesen war, ging Judah zu seinem Vater und sagte, "Weißt du, Paps, das, was du tust, könnte ich viel besser, wenn ich Arzt wäre". Und seit dieser Zeit hatte Judah eine Leidenschaft für die Medizin.</p>
<p>NARRATOR: Mostly, it was his experience as a surgeon that convinced him his theory about blood vessels was right. Unlike other researchers, he had seen cancer <i>inside</i> the body.</p>	<p>SPRECHER: Es war hauptsächlich seine Erfahrung als Chirurg, die ihn davon überzeugte, dass seine Theorie über Blutgefäße richtig war. Anders als andere Forscher hatte er Krebs <i>im Inneren</i> des Körpers gesehen.</p>
<p>FOLKMAN: I had seen and handled cancers , and they were hot and red and bloody. And so, when critics would say "Well, we don't see any blood vessels in these tumors" I knew they were looking at tumors that had been taken out. All the blood was drained. They were specimens.</p>	<p>FOLKMAN: Ich hatte Krebse gesehen und behandelt, und sie waren heiß, rot und blutig. Wenn also Kritiker sagten "Also, wir sehen in den Tumoren keine Blutgefäße", dann wusste ich, dass sie sich Tumore ansahen, die entnommen worden waren. Das ganze Blut war rausgelaufen. Das waren Gewebeproben.</p>
<p>NARRATOR: Dr. Folkman knew there was only one way to quiet his doubtful colleagues. He started devising experiments to prove that tumor angiogenesis was real. This was the experiment that began changing some minds.</p>	<p>SPRECHER: Dr. Folkman wusste, dass es nur einen Weg gab, seine zweifelnden Kollegen zum Schweigen zu bringen. Er begann, sich Experimente auszudenken um zu beweisen, dass Tumor-Angiogenese eine Realität ist. Dies war das Experiment, das Einige zum Umdenken veranlasste.</p>
<p>The cornea is a crystal-clear dome that covers the eye. There are no blood vessels in the cornea and there never should be. With his colleague Michael Gimbrone, Dr. Folman sandwiched a tiny piece of tumor in the middle of a rabbit cornea. After a couple of days, new blood vessels emerged from the limbus that rings the eye. They headed straight toward the tumor as if drawn to it by a magnet. This was angiogenesis in action.</p>	<p>Die Hornhaut (cornea) ist eine kristallklare Kuppel, die das Auge bedeckt. Es gibt keine Blutgefäße in ihr, und es sollten auch nie welche da sein. Zusammen mit seinem Kollegen Michael Gimbrone pflanzte Dr. Folkman ein winziges Stück Tumor mitten in die Hornhaut eines Kaninchens ein. Nach ein paar Tagen tauchten aus dem Limbus, der das Auge umgibt, neue Blutgefäße auf. Sie hielten, wie von einem Magneten angezogen, geradewegs auf den Tumor zu. Das war Angiogenese in Aktion.</p>
<p>FOLKMAN: Blood vessels would shoot in, and when they got to the tumor, the tumor cells would grow around and suddenly this big tumor would grow. In two weeks, it would grow 16,000 times its original size.</p>	<p>FOLKMAN: Blutgefäße schossen heran, und als sie den Tumor erreichten, breiteten sich die Tumorzellen aus, und plötzlich wuchs dieser große Tumor. Innerhalb von zwei Wochen wuchs er auf das 16.000-fache seiner ursprünglichen Größe.</p>
<p>NARRATOR: When they removed the tumor, the blood vessels would regress and disappear. But to the scientific community, seeing is not always believing.</p>	<p>SPRECHER: Als sie den Tumor entfernten, bildeten sich die Blutgefäße zurück und verschwanden. Aber in der wissenschaftlichen Welt heißt sehen nicht immer glauben.</p>

ZETTER: If you say "I found angiogenesis", your scientific colleagues are saying, "what's the mechanism?". Well, part of the answer to "What's the mechanism of angiogenesis, of tumor angiogenesis?" is "What factor is the tumor making that brings in those blood vessels?"

NARRATOR: The search for that factor – the mystery molecule that stimulates new vessel growth – began in the tumor. This one came from a laboratory rat. The molecule they were seeking was probably a protein, but finding it would test the mettle of two researchers in Dr. Folkman's department: Yuen Shing and Michael Klagsbrun.

KLAGSBRUN: Well, the body has thousands and thousands of proteins and the challenge was to be able to separate one molecule out of these thousands.

NARRATOR: Purifying – or separating molecules – is one of the most tedious processes in science. The liquified tumor is put through a glass column packed with substances that capture certain molecules.

KLAGSBRUN: So, you have this column. You throw your tissue extract over that, and then you watch the material come out of the column drip, drip, drip, drop by drop, the big proteins come out first; the little proteins get stuck and they come out later; the tiniest proteins come out the latest.

NARRATOR: Each test tube now holds a few dozen drops of liquid made up of hundreds of different proteins. Some of these solutions will have the molecules they're looking for; some won't. The only way to know is to test each one to see if it stimulates blood vessel growth and then pour that sample into other columns to separate the molecules even more. They purified by every biochemical property they could think of: molecular size and weight, positive and negative charges and their affinity to other molecules. It was a drop-by-drop process that went on for weeks, then months, then years.

ZETTER: There are some molecules that are very hard to purify. A classic example is interferon, an extremely important molecule. It took 17 years to purify.

NARRATOR: When the search reached ten years, even Dr. Folkman was discouraged.

FOLKMAN: In research there's a very fine line between persistence and obstinacy. You do not know whether if you're persistent a little while longer, you'll make it or whether you're just being obstinate, it doesn't exist. And of course you can keep on going – stay with an idea too long, called pigheadedness.

ZETTER: Wenn man sagt "ich hab' Angiogenese gefunden", dann sagen die wissenschaftlichen Kollegen "was ist der Mechanismus?". Nun, ein Teil der Antwort auf "was ist der Mechanismus der Angiogenese, der Tumoriangiogenese?" ist "welchen Faktor produziert der Tumor, das solche Blutgefäße entstehen lässt?".

SPRECHER: Die Suche nach diesem Faktor – dem geheimnisvollen Molekül, das das Wachsen neuer Gefäße stimuliert – begann im Tumor. Dieser hier kam von einer Laborratte. Das Molekül, das sie suchten, war wahrscheinlich ein Protein, ein Eiweißstoff, aber ihn zu finden sollte das Durchhaltevermögen zweier Forscher in Dr. Folkmans Abteilung auf die Probe stellen: Yuen Shing und Michael Klagsbrun.

KLAGSBRUN: Nun, der Körper hat tausende und aber-tausende von Proteinen, und die Herausforderung war, ein Molekül von diesen tausenden zu trennen.

SPRECHER: Das Purifizieren – oder Trennen von Molekülen – ist einer der ödesten Prozesse in der Wissenschaft. Der verflüssigte Tumor wird durch einen Zylinder geleitet, der mit Substanzen vollgepackt ist, die bestimmte Moleküle herausfischen.

KLAGSBRUN: Man hat also diesen Glaszylinder. Man gießt seinen Gewebeextrakt drauf, und dann guckt man zu, wie der Stoff unten rauskommt, tropf, tropf, tropf, Tropfen für Tropfen; die großen Proteine kommen zuerst, die kleinen Moleküle bleiben stecken und kommen später raus, und die winzigsten Moleküle kommen als letzte.

SPRECHER: In jedem Reagenzglas sind ein paar Tropfen einer Flüssigkeit, die aus hunderten verschiedener Proteine besteht. Einige dieser Lösungen enthalten dieses gesuchte Molekül, andere nicht. Der einzige Weg es herauszufinden ist, jedes einzelne zu testen, ob es das Wachsen von Blutgefäßen stimuliert, und dann die Probe in andere Zylinder zu gießen, um die Moleküle noch weiter zu trennen. Sie purifizierten um jede biochemische Eigenschaft, die sie denken konnten: Molekulargewicht und -größe, positive und negative Ladungen und ihre Affinität zu anderen Molekülen. Es war ein Tropfen-um-Tropfen-Prozess, der erst wochenlang ging, dann monatelang, dann jahrelang.

ZETTER: Es gibt Moleküle, die sich sehr schwer trennen lassen. Ein klassisches Beispiel ist Interferon, ein extrem wichtiges Molekül. Es dauerte 17 Jahre, es zu purifizieren.

SPRECHER: Als die Suche zehn Jahre erreichte, war selbst Dr. Folkman entmutigt.

FOLKMAN: In der Forschung gibt es eine dünne Trennlinie zwischen Beharrlichkeit und Halsstarrigkeit. Man weiß nicht ob, wenn man nur noch ein bisschen länger beharrlich ist, man Erfolg hat, oder ob man nur stur ist und es nicht existiert. Und natürlich kann man immer weitermachen – zu lange auf einem Gedanken beharren,

<p>NARRATOR: Then one day Klagsbrun and Shing tried a new column. It was packed with a substance called heparin. When they poured in the sample, one protein stuck to the heparin like glue. Could this be the molecule they were looking for? They filled a slow-release pellet with the protein and put it in the cornea. In short order, the blood vessels rushed in. There it was – chemical proof that tumors put out a molecule that calls blood vessels in.</p> <p>FOLKMAN: Almost overnight, many, many, many critics were transformed to competitors, because people began to see that there was a molecule in this field. That was the first. There are now 17.</p> <p>NARRATOR: Finding molecules that stimulate new blood vessels to grow proved that angiogenesis was real. But Dr. Folkman wasn't satisfied. He wanted to find a molecule that did the opposite – inhibited new blood vessel growth – because that might lead to an entirely new way to treat cancer.</p>	<p>das nennt man Starrköpfigkeit.</p> <p>SPRECHER: Dann probierten Klagsbrun und Shing eines Tages einen neuen Zylinder. Er enthielt eine Substanz namens Heparin. Als sie die Probe hineingossen, blieb ein Molekül wie Klebstoff an dem Heparin hängen. Könnte dies das gesuchte Molekül sein? Sie füllten ein langsam freisetzendes Pellet mit dem Protein und pflanzten es in die Hornhaut. Kurz darauf bildeten sich die Blutgefäße. Da war er – der chemische Beweis, dass Tumore ein Molekül ausstoßen, das Blutgefäße anfordert.</p> <p>FOLKMAN: Fast über Nacht wurden viele, viele, viele Kritiker zu Wettwerbern, weil die Leute anfangen zu begreifen, dass es auf dem Gebiet ein Molekül gab. Das war das erste. Jetzt gibt es 17.</p> <p>SPRECHER: Die Entdeckung von Molekülen, die das Wachsen neuer Blutgefäße stimulieren, bewies, dass die Angiogenese Realität ist. Aber Dr. Folkman war nicht zufrieden. Er wollte ein Molekül finden, das das Gegenteil bewirkte – das Wachsen neuer Blutgefäße hemmen – denn das könnte zu einer völlig neuen Form der Krebsbehandlung führen.</p>
<p>Part IV – Preventing Angiogenesis</p>	<p>Teil IV – Der Angiogenese vorbeugen</p>
<p>JUDAH FOLKMAN: I said, "We've got to begin to try to find something that will stop blood vessels from growing." But we didn't know how to find anything like that. And we called these "angiogenesis inhibitors," but they didn't exist.</p> <p>NARRATOR: This is how the first search for an angiogenesis inhibitor began in the mid-1970s. Scores of post-doctoral students scraped out cartilage from hundreds of pounds of cow bones. It was Dr. Folkman's idea that cartilage might contain the molecule they were looking for. It was Bob Langer's job to find it.</p> <p>ROBERT LANGER (Massachusetts Institute of Technology): If you look at cartilage in the embryonic state it actually does have blood vessels. But when you get to a newborn it doesn't. So the thinking was that maybe cartilage or cartilage cells make something that causes the blood vessels to go away.</p> <p>NARRATOR: Bob Langer used chemicals to break down the cartilage, releasing the protein molecules. In this liquid the search began for an inhibitor of angiogenesis—a single molecule that could block blood vessels and maybe stop tumors from growing.</p> <p>ROBERT LANGER: Once I got those chemicals out I could put it over what are called different columns that help purify out different molecules.</p>	<p>JUDAH FOLKMAN: Ich sagte: "Wir müssen versuchen etwas zu finden, das das Wachsen von Blutgefäßen stoppt." Aber wir wussten nicht, wie wir so etwas finden sollten. Wir nannten sie "Angiogenese-Inhibitoren", aber es gab sie nicht.</p> <p>SPRECHER: So begann Mitte der 1970-er die erste Suche nach einem Angiogenese-Hemmer. Dutzende von wissenschaftlichen Mitarbeitern kratzten aus hunderten Pfund Rinderknochen Knorpel heraus. Es war Dr. Folkmans Idee, dass Knorpel das Molekül enthalten könnte, das sie suchten. Es war Bob Langers Aufgabe, es zu finden.</p> <p>ROBERT LANGER (Massachusetts Institute of Technology): Wenn man sich Knorpel im embryonalen Stadium anschaut, dann hat er tatsächlich Blutgefäße. Bei einem Neugeborenen aber nicht. Die Überlegung war also, dass vielleicht Knorpel oder Knorpelzellen etwas produzieren, das Blutgefäße zum Verschwinden bringt.</p> <p>SPRECHER: Bob Langer benutzte Chemikalien, um den Knorpel aufzulösen und die Proteinmoleküle freizusetzen. In dieser Flüssigkeit begann die Suche nach einem Angiogenese-Hemmer – ein einzelnes Molekül, das Blutgefäße blockieren und vielleicht Tumore am Wachsen hindern könnte.</p> <p>ROBERT LANGER: Als ich erstmal diese Chemikalien draußen hatte, konnte ich es über etwas gießen, was verschiedene Zylinder zum Purifizieren unterschiedlicher Moleküle bezeichnet wird.</p>

NARRATOR: Once again it was like looking for a needle in a haystack, a seemingly endless process of reducing the number of molecules and testing them. But this time it was to see if they could block angiogenesis.

The testing began the same way. A slow-release pellet filled with the blood vessel stimulator was placed in the cornea. Then a pellet filled with extract from the cartilage was placed between the stimulator and the nearest blood vessel. If the new blood vessels grew right through the pellet, Bob Langer knew there was no inhibitor in that sample from the cartilage. But if the pellet contained an inhibitor the blood vessels would be blocked.

ROBERT LANGER: What we found is that we had an extract that stopped blood vessels from growing. But what we had to do was now take this extract, which had literally thousands of molecules in it, and bring it down to one.

NARRATOR: Bringing it down to one molecule would take many years, so the search for more blood vessel inhibitors continued on the tenth floor of Children's Hospital.

But where would the next one come from?

BRUCE ZETTER: Some people who don't do science think that everything comes as the result of a well-thought-out plan. But there is a place in every enterprise for good luck, and there is a place in science for it.

NARRATOR: If luck favors the prepared mind, then Don Ingber was ready. In 1984 he joined Folkman's lab to study the role that shape plays in blood vessel cells. Working under sterile conditions, Don was surprised one Saturday, to find a strange growth in one of the wells of his cell culture—a fungus contamination.

DON INGBER: The way you know contamination is that you see these tendrils, or filamented structures, that look like blades of grass coming out of what are normally an even layer of cells that are anchored on the dish.

NARRATOR: Blood vessel cells have to lie flat to grow. But this is what happened in Don Ingber's fungal contamination: the cells popped off the dish, rounded up and died.

But strangely, not all of them. Only the cells nearest to the fungus were affected. Looking further away, the shape of the cells gradually became flatter and more normal.

DON INGBER: The idea went through my head that maybe this fungus was secreting something that could control shape. If it could control shape—these are capillary cells—maybe it can control capillary growth.

NARRATOR: It was almost impossible to believe that a

SPRECHER: Es war wieder einmal die Suche nach einer Nadel in einem Heuhaufen, ein scheinbar endloser Prozess des Verringerns der Anzahl von Molekülen und deren Testen. Aber diesmal ging es darum, ob sie Angiogenese blockieren könnten.

Das Testen begann auf dieselbe Weise. Ein mit dem Blutgefäß-Stimulator gefülltes langsam freisetzendes Pellet wurde in die Cornea eingebracht. Dann wurde ein mit dem Knorpelextrakt gefülltes Pellet zwischen den Stimulator und das nächstgelegene Blutgefäß platziert. Wenn die neuen Blutgefäße mitten durch das Pellet wuchsen, wusste Bob Langner, dass sich in dieser Knorpelprobe kein Hemmstoff befand. Wenn das Pellet aber einen Hemmstoff enthielt, würde das Blutgefäß blockiert werden.

ROBERT LANGER: Was wir fanden war, dass wir einen Extrakt hatten, der Blutgefäße vom Wachsen abhielt. Was wir jetzt aber zu tun hatten war, diesen Extrakt zu nehmen, der buchstäblich tausende von Molekülen enthielt, und sie auf eins herunterzubrechen.

SPRECHER: Es auf eins herunterzubrechen würde viele Jahre dauern, also ging im zehnten Stockwerk des Children's Hospital die Suche nach mehr Blutgefäß-Inhibitoren weiter.

Aber woher würde der nächste kommen?

BRUCE ZETTER: Manche Leute, die nicht wissenschaftlich tätig sind, glauben, dass alles einem wohlgedachten Plan entspringt. Aber zu jeder Unternehmung gehört Glück, und ebenso zu jeder Wissenschaft.

SPRECHER: Wenn Glück mit dem vorbereiteten Geist ist, dann war Don Ingber vorbereitet. Er stieß 1984 zu Folkmans Labor, um die Rolle zu untersuchen, die die Form in den Zellen von Blutgefäßen spielt. Beim Arbeiten unter sterilen Bedingungen war Don eines Samstags überrascht, in einer seiner Schalen mit Zellkulturen ein merkwürdiges Wachstum zu finden – eine Pilzkontamination.

DON INGBER: Woran man Kontamination erkennt ist, dass man diese Ranken oder fadenförmigen Strukturen sieht, die wie Grashalme aussehen, die aus der normalerweise ebenen Zellkultur austreten, die an der Schale festsitzen.

SPRECHER: Die Zellen von Blutgefäßen müssen flach liegen, um zu wachsen. Aber bei Don Ingbers Pilzkontamination geschah dies: Die Zellen kamen aus der Schale geschossen, krümmten sich und starben ab.

Merkwürdigerweise aber nicht alle. Nur die dem Pilz nächstgelegenen Zellen waren betroffen. Weiter entfernt wurden die Zellen nach und nach flacher und normaler.

DON INGBER: Mir kam der Gedanke, dass vielleicht dieser Pilz etwas absonderte, das die Form steuern konnte. Wenn es die Form bestimmen konnte – das sind Kapillarzellen – dann kann es vielleicht das kapillare Wachstum steuern.

fungus that could block blood vessel growth would just appear in Don Ingber's experiment.

DON INGBER: There was actually another post-doc on that Saturday. And I showed this to her, and I said, "What do you think?" She said, "Throw it away." Because it seemed ridiculous.

JUDAH FOLKMAN: Anyone else in the lab would have thrown that out. There were signs all over the lab that said, "If your cell culture becomes contaminated with a fungus you must throw it out."

NARRATOR: Breaking all the rules, Don cultured the fungus, thinking maybe someday he'd get back to it. It would be months before he told Dr. Folkman.

DON INGBER: I remember where we stood. And I remember telling him. He said, "Let's go see it."

NARRATOR: They would soon find out the fungus that blew into Don Ingber's dish did indeed inhibit angiogenesis. Ultimately, it became an experimental drug called TNP-470.

JUDAH FOLKMAN: When it was finally tested it could inhibit mouse tumors by about 67 percent...slow them down by that much. And at the time we thought it was very good. But I continued to ask, "Can we find a better one or is this it?"

SPRECHER: Es war fast unmöglich zu glauben, dass ein Pilz, der das Wachsen von Blutgefäßen blockieren kann, genau in Don Ingbers Experiment auftreten würde.

DON INGBER: An jenem Samstag war noch eine Wissenschaftliche Mitarbeiterin dabei. Ich zeigte ihr das und sagte, "was meinst du?" Sie sagte, "schmeiß es weg". Weil es lächerlich erschien.

JUDAH FOLKMAN: Jeder andere im Labor hätte das weggeworfen. Überall im Labor waren Schilder, auf denen es hieß "Wenn Ihre Zellkultur mit einem Pilz kontaminiert ist, haben Sie sie wegzuzwerfen".

SPRECHER: Don brach alle Regeln und legte von dem Pilz eine Kultur an. Vielleicht würde er eines Tages darauf zurückkommen. Erst nach Monaten erzählte er Dr. Folkman davon.

DON INGBER: Ich weiß noch, wo wir standen. Und ich weiß noch, wie ich es ihm erzählte. Er sagte, "schauen wir uns das mal an."

SPRECHER: Sie sollten bald feststellen, dass der Pilz, der Don Ingbers Kulturschale verdorben hatte, tatsächlich Angiogenese hemmt. Es wurde schließlich ein Versuchsmedikament mit der Bezeichnung TNP-470.

JUDAH FOLKMAN: Als es schließlich getestet wurde, konnte es Tumore bei Mäusen um etwa 67 Prozent hemmen... sie um soviel verlangsamen. Und damals dachten wir, das wäre sehr gut. Aber ich fragte weiter: "Können wir noch etwas Besseres finden, oder war's das?"

Part V – New Use for an Old Drug

Teil V – Neue Verwendung für ein altes Medikament

NARRATOR: The search for a better blood vessel inhibitor continued on, but still without any real theory to guide them or logical place to look. Then, Robert D'Amato, a new post-doctoral fellow, decided to try a different approach. Instead of searching for a brand new substance he began looking at existing ones. Maybe there was a drug already in use for some other purpose, which blocked blood vessel growth as an unwanted side effect.

ROBERT D'AMATO (Children's Hospital/Harvard Medical School): I started thinking "Now, what side effects could drugs have?" Starting at the top of my head I went down my body and said, "What things in my body need blood vessels?"

NARRATOR: His first thought was baldness, or alopecia, which can result from a loss of blood vessels in the hair follicles. But many drugs cause hair loss and most of them have nothing to do with angiogenesis. He considered the rest of his body without much luck. Then he had a startling thought.

SPRECHER: Die Suche nach einem besseren Blutgefäßhemmer ging weiter, aber immer noch ohne eine richtige Leittheorie oder einem logischen Ort. Dann beschloss Robert D'Amato, ein neuer Wissenschaftlicher Mitarbeiter einen neuen Ansatz zu versuchen. Statt einer einer ganz neuen Substanz zu suchen, begann er, sich vorhandene anzuschauen. Vielleicht gab es für eine andere Anwendung schon eine Substanz, die als unerwünschte Nebenwirkung das Wachsen von Blutgefäßen hemmte.

ROBERT D'AMATO (Children's Hospital/Harvard Medical School): Ich fing an zu überlegen, "Welche Nebenwirkungen könnten Medikamente haben?" Angefangen beim Kopf ging ich meinen Körper durch und sagte, "was in meinem Körper braucht Blutgefäße?"

SPRECHER: Sein erster Gedanke war Kahlköpfigkeit oder Alopezie, die von einem Verlust der Blutgefäße in den Haarfollikeln rühren kann. Aber viele Medikamente bewirken Haarausfall, und die meisten davon haben mit Angiogenese nichts zu tun. Dann kam ihm ein überraschender Gedanke.

ROBERT D'AMATO: I said, "Wait a minute. I'm thinking about this totally from a man's perspective. If I were a woman scientist thinking about this process, I'd immediately say, 'Geez, my menstrual cycles would stop.'"

NARRATOR: He also remembered another time in a woman's life when angiogenesis is crucial—pregnancy. If a pregnant woman takes a drug that blocks new blood vessel growth, surely the baby would be born with terrible birth defects.

So, he typed in the two side effects, amenorrhea and teratogens, or poisons that cause birth defects. Six drugs came up, and the second one stopped him cold—thalidomide.

In the 1960s thalidomide was prescribed liberally in Europe to ease morning sickness. The results were horrendous—many thousands of children with severe birth defects. Could this dreadful drug now have a use in treating cancer? Robert D'Amato sent away for some to test it.

By now Dr. Folkman's lab had developed a new test for angiogenesis—fertilized chick eggs. They were cheap, abundant and fast. The egg is carefully cracked to avoid harming the embryo inside. At this point the chick embryo is little more than a crude circulatory system.

After two days in an incubator, the chick egg is ready for the test. A pellet impregnated with thalidomide was carefully placed on the egg.

ROBERT D'AMATO: Two days later we take the chicken egg out, we look at the thalidomide, and the blood vessel grew right threw the thalidomide.

NARRATOR: It didn't inhibit blood vessels at all. But then Robert remembered something important. For thalidomide to be active it had to be broken down by the body. He tried the test again with the metabolized version.

ROBERT D'AMATO: And this time, instead of no effect, we saw that the blood vessels were avoiding the pellet and growing around it.

NARRATOR: The faint outline of the pellet can still be seen in the middle of a zone of blood vessel inhibition. Thalidomide did indeed block blood vessel growth. And because it was an existing drug it would go quickly into clinical trial.

In 1997 at the Arkansas Cancer Research Center, Dr. Bart Barlogie became one of the first physicians to try thalidomide with cancer patients. He specializes in one cancer, multiple myeloma. It's a disease with very few treatments.

And Tim Dawson had tried them all. At 40-years-old, with a young family, Tim had failed the only two known

ROBERT D'AMATO: Ich sagte, "Moment mal. Ich sehe das vollkommen aus einem männlichen Blickwinkel. Wenn ich eine Wissenschaftlerin wäre, die darüber nachdenkt, würde ich sofort sagen, "Himmel, meine Periode würde aufhören."

SPRECHER: Ihm fiel auch eine andere Zeit im Leben einer Frau ein, wenn Angiogenese kritisch ist – Schwangerschaft. Wenn eine schwangere Frau ein Medikament einnimmt, das das Wachstum neuer Blutgefäße stoppt, würde das Baby bestimmt mit schrecklichen Defekten geboren werden.

Er tippte also die beiden Nebenwirkungen ein, Amenorrhoe und Teratogene, das sind Gifte, die zu Missbildungen bei der Geburt führen. Sechs Medikamente wurden angezeigt, und das zweite ließ ihn erstarren – Thalidomid.

In den 1960ern wurde Thalidomid in Europa freizügig verschrieben, um morgendliche Übelkeit zu mildern. Die Ergebnisse waren entsetzlich – viele tausend Kinder mit schweren Missbildungen. Könnte dieses furchtbare Medikament jetzt bei der Krebsbehandlung angewendet werden? Robert D'Amato schickte jemanden danach los, um es zu testen.

Zu der Zeit hatte Dr. Folkmans Labor einen neuen Test für Angiogenese entwickelt – befruchtete Hühnereier. Sie waren billig, im Überfluss vorhanden und schnell. Das Ei wird behutsam geöffnet, um nicht den Embryo im Inneren zu beschädigen. Zu diesem Zeitpunkt ist der Hühnerembryo wenig mehr als ein simples Kreislaufsystem. Nach zwei Tagen im Inkubator ist das Ei für den Test bereit. Ein mit Thalidomid getränkter Pellet wurde sorgfältig im Ei platziert.

ROBERT D'AMATO: Zwei Tage später nehmen wir das Ei raus, schauen uns das Thalidomid an, und das Blutgefäß ist mitten durch gewachsen.

SPRECHER: Es hemmte Blutgefäße überhaupt nicht. Aber dann fiel Robert etwas Wichtiges ein. Damit Thalidomid aktiv ist, muss es vom Körper aufgespalten werden. Er wiederholte den Test mit der methabolisierten Version.

ROBERT D'AMATO: Und diesmal sahen wir statt keiner Wirkung, dass das Blutgefäß das Thalidomid vermied und darum herum wuchs.

SPRECHER: Der schwache Umriss des Pellets ist immer noch im Zentrum einer Zone mit Blutgefäßhemmung sichtbar. Thalidomid hemmte tatsächlich das Wachsen von Blutgefäßen. Und weil es ein existierendes Medikament war, konnte es schnell in eine klinische Studie gehen.

1997 war Dr. Bart Barlogie vom Arkansas Cancer Research Center einer der ersten Ärzte, die Thalidomid an Krebspatienten erprobten. Er hat sich auf einen Krebs spezialisiert, das Multiple Myelom. Es ist eine Krankheit, für die es sehr wenige Behandlungen gibt.

Und Tim Dawson hatte sie alle durchprobiert. 40 Jahren alt und mit einer jungen Familie hatten bei Tim die beiden

<p>treatments for myeloma—chemotherapy and bone marrow transplant. Then Dr. Barlogie suggested thalidomide.</p> <p>TIM DAWSON (Thalidomide Recipient): When I first heard the name thalidomide, I didn't realize it was the drug that caused all the problems, all the birth defects. And I couldn't figure out how that was going to work.</p> <p>With no other options, Tim started on the highest dose—16 capsules of thalidomide every day.</p> <p>BART BARLOGIE (Arkansas Cancer Research Center): Four weeks later, he showed up, and he didn't look so bad. And we did our blood tests. The hemoglobin was high, so I suspected he had just been transfused. No. Platelets were almost normal. That was absolutely startling for somebody who had been trying to wear on myeloma with all the tricks. And here was a silly pill with a bad reputation and without substantial side effects, and the patient ended up in a remission.</p> <p>NARRATOR: Tim has been in remission for more than one year. He still takes thalidomide and it does have some side effects. He gets tired easily and his fingers and toes are numb and tingle. And it doesn't work for everyone.</p> <p>TIM DAWSON: I'm just so happy to be in remission. I can still do things that are normal, and probably without thalidomide I couldn't do that. I don't know where I'd be if I didn't have it.</p>	<p>einzigsten Behandlungen für das Myelom versagt – Chemotherapie und Knochenmarkstransplantation. Dann schlug Dr. Barlogie Thalidomid vor.</p> <p>TIM DAWSON (Thalidomidempfänger): Als ich das erste Mal den Namen Thalidomid hörte, war mir nicht klar, dass es das Medikament war, dass all diese Probleme verursacht hatte, all diese Missbildungen. Und ich konnte mir nicht vorstellen, wie das wirken sollte.</p> <p>Ohne andere Option begann Tim mit der höchsten Dosis – 16 Kapseln Thalidomid täglich.</p> <p>BART BARLOGIE (Arkansas Cancer Research Center): Vier Wochen später kam er wieder, und er sah gar nicht so schlecht aus. Und wir machten unseren Bluttest. Das Hämoglobin war hoch, darum hatte ich den Verdacht, dass er gerade eine Bluttransfusion bekommen hatte. Nein. Die Thrombozyten waren fast normal. Das war absolut erstaunlich für jemanden, der mit allen Tricks versucht hatte, sich mit Myelom dahinzuschleppen. Und hier war so eine alberne Pille mit einem miesen Ruf und ohne wesentliche Nebenwirkungen, und der Patient kam in Remission.</p> <p>SPRECHER: Tim ist seit mehr als einem Jahr in Remission. Er nimmt immer noch Thalidomid, und es hat einige Nebenwirkungen. Er wird leicht müde, und seine Finger und Zehen sind taub und kribbeln. Und es wirkt nicht bei jedem.</p> <p>TIM DAWSON: Ich bin nur einfach froh, dass ich in Remission bin. Ich kann immer noch normale Dinge tun, und ohne Thalidomid wäre das wahrscheinlich nicht möglich. Ich weiß nicht, wo ich wäre, wenn ich es nicht hätte.</p>
--	---

Part VI – How Cancer Spreads	Teil VI – Wie Krebs sich ausbreitet
<p>NARRATOR: Long before promising results like thalidomide Judah Folkman was forced to make a difficult decision between surgery and research. He chose research. But his surgical background continued to prove invaluable especially with a very dangerous aspect of cancer called metastases.</p> <p>FOLKMAN: Cancer cells don't stay at home. Thyroid cells never wander around the body to other organs and liver cells don't wander around. As soon as they would enter the blood supply and start to circulate, they die.</p> <p>NARRATOR: But cancer cells do travel. A marble-sized tumor can release about a million cancer cells every day. And some of them survive very long journeys: from the breast to the lung, or the colon to the liver.</p> <p>FOLKMAN: Cancer cells can enter the bloodstream, stay alive and come out some other place like the brain or the lung, and grow again.</p>	<p>SPRECHER: Lange vor vielversprechenden Ergebnissen wie Thalidomid musste Judah Folkman eine schwierige Entscheidung zwischen Chirurgie und Forschung treffen. Er wählte die Forschung, aber sein chirurgischer Hintergrund erwies sich weiterhin als unbezahlbar, insbesondere bezüglich eines sehr gefährlichen Aspekts des Krebses, genannt Metastasen.</p> <p>FOLKMAN: Krebszellen bleiben nicht zu Hause. Schilddrüsenzellen wandern nie im Körper herum zu anderen Organen, und Leberzellen wandern auch nicht herum. So bald sie in den Blutkreislauf eintreten und sich mit ihm verbreiten würden, würden sie sterben.</p> <p>SPRECHER: Aber Krebszellen reisen. Ein murmelgroßer Tumor kann an jedem Tag etwa eine Million Krebszellen freisetzen. Und einige davon überleben sehr lange Reisen: Von der Brust zur Lunge oder vom Dickdarm zur Leber.</p> <p>FOLKMAN: Krebszellen können in den Blutstrom gelangen, am Leben bleiben und an einer anderen Stelle wieder zum Vorschein kommen, wie dem Gehirn oder der Lunge, und wieder wachsen.</p>

ZETTER: Now what you have are hundreds or even thousands of tumors in the liver, and as each one of those tumors grows up, what happens is that the whole liver becomes replaced with cancer, and can no longer function.

NARRATOR: Sometimes the metastases will settle in a new location, but they don't call in new blood vessels, and they don't grow. They're not dead, they're just dormant. When they'll wake up is not known except in one unusual circumstance. **Sometimes, when the primary tumor is removed, the metastases suddenly come to live. New blood vessels appear, and the metastases grow rapidly. It only happens to a small percentage of patients, but it has troubled surgeons for more than a century.**

FOLKMAN: Always that had been thought to be blamed on the surgeon: It must have come from the wound that he made, some factors.

NARRATOR: But was it the surgeon? Or was something else at play, keeping the metastases dormant until the primary tumor was removed? It was a medical mystery that would unravel in a most unusual way, and the answer would ultimately provide Dr. Folkman with one of the most important insights of his life (*footsteps approaching*). It all started when Noël Bouck wore a new pair of shoes to a cancer meeting.

BOUCK: My shoes were killing me, so I found a room where nothing was going on, and I just went in and sat down. And then people started coming in just slowly and then my row started to fill in and I just couldn't gracefully get out of it.

NARRATOR: Dr. Judah Folkman was giving the next presentation. Noël had never heard of him.

BOUCK: I had never heard the word "angiogenesis" before. I had never considered the fact that tumors needed new blood vessels. By the time he got through, I thought "this guy is right. He's absolutely right – I believe it."

NARRATOR: Noël was so impressed, she changed the focus of her research from cancer genes to angiogenesis. Two years later, Dr. Folkman was at home reading with his wife when he came upon a paper that astounded him. It was from the lab of Noël Bouck.

[Regulation of the Activity of a New Inhibitor of Angiogenesis by a Cancer Suppressor Gene
Cells 1989;56:345-355

Farzan Rastinejad, Peter J. Polverini, and Noël P. Bouck, Department of Microbiology-Immunology and Cancer Center, Department of Pathology, Northwestern

ZETTER: Was Sie jetzt haben sind hunderte oder sogar tausende von Tumoren in der Leber, und was beim Größerwerden jedes dieser Tumore geschieht, ist, dass die gesamte Leber durch Krebs ersetzt wird und nicht mehr funktionieren kann.

SPRECHER: Manchmal lassen sich die Krebszellen an einer anderen Stelle nieder, aber sie fordern keine neuen Blutgefäße an, und sie wachsen nicht. Sie sind nicht tot, sie ruhen nur. Man weiß nicht, wann sie aufwachen werden, außer durch einen ungewöhnlichen Umstand. **Manchmal, wenn der Primärtumor entfernt wird, erwachen die Metastasen plötzlich zum Leben. Neue Blutgefäße erscheinen, und die Metastasen wachsen schnell. Es geschieht nur bei einem geringen Prozentsatz von Patienten, aber es beunruhigt die Chirurgen seit mehr als hundert Jahren.**

FOLKMAN: Man hat immer gedacht, dass der Chirurg daran schuld ist. Es muss von der Wunde herrühren, die er gemacht hat, irgendwelche Faktoren.

SPRECHER: Aber war es der Chirurg? Oder war etwas anderes mit im Spiel, das die Metastasen ruhen ließ, bis der Primärtumor entfernt wurde? Es war ein medizinisches Rätsel, das auf höchst ungewöhnliche Weise gelöst wurde, und die Antwort sollte Dr. Folkman schließlich eine der wichtigsten Erkenntnisse seines Lebens liefern (*Schritte kommen näher*). Es fing alles damit an, dass Noël Bouck zu einer Krebsstaging ein Paar neuer Schuhe trug.

BOUCK: Meine Schuhe brachten mich um. Ich fand einen Raum, in dem nichts los war, und ich ging einfach rein und setzte mich hin. Und dann kamen einfach langsam Leute herein, und meine Reihe fing an voll zu werden, und ich konnte da einfach nicht mehr würdevoll rauskommen.

SPRECHER: Dr. Judah Folkman hielt den nächsten Vortrag. Noël hatte noch nie von ihm gehört.

BOUCK: Ich hatte das Wort "Angiogenese" vorher noch nie gehört. Ich hatte noch nie darüber nachgedacht, dass Tumore neue Blutgefäße brauchen. Als er fertig war, dachte ich "der Mann hat Recht. Er hat vollkommen Recht – ich glaube ihm das".

SPRECHER: Noël war so beeindruckt, dass sie den Schwerpunkt ihrer Forschung von Krebsgenen auf Angiogenese verlagerte. Zwei Jahre später saß Dr. Folkman mit seiner Frau lesend zu Hause, als er auf einen Artikel stieß, der ihn erstaunte. Er stammte aus aus Noël Boucks Labor.

[Regulierung der Aktivität eines neuen Angiogenese-Inhibitors durch ein krebsunterdrückendes Gen,
Cells 1989;56:345-355

Farzan Rastinejad, Peter J. Polverini, and Noël P. Bouck, Department of Microbiology-Immunology and Cancer Center, Department of Pathology, Northwestern

<p>University Medical and Dental Schools, Chicago, Illinois 60611]</p> <p>She had discovered something remarkable. There are some normal cells that secrete angiogenic inhibitors all the time. Shown here in yellow, the inhibitors are part of the body's natural defense against disease. They keep our blood vessels quiet. But when normal cells switch to cancer cells, two things happen. First, they start producing blood vessel stimulators – the blue molecules. At the same time, they drastically reduce the inhibitor they were previously making. It is a delicate balance of chemicals in which the stimulator must overwhelm the inhibitor before blood vessels can emerge. But why would a tumor cell continue to make a blood vessel inhibitor at all? Dr. Folkman would think about that question every day for the next several months... until one September morning on the Jewish holiday of Yom Kippur:</p> <p>CANTOR: Barukh atah Adonai...</p> <p>NARRATOR: And suddenly, everything made sense.</p> <p>FOLKMAN: It was exactly 10:00 in the morning. I can remember exactly. We were in the corner – I can remember the seat we were in. Because suddenly it explains everything.</p> <p>NARRATOR: In the back of a Boston synagogue Dr. Folkman finally understood that century-old mystery about metastases. When the primary tumor is in place, it makes a small amount of inhibitor, the "yellow" substance. It's not enough to overwhelm the much more abundant "blue" stimulator. But the inhibitor is very stable. It can survive the long journey through the bloodstream to the distant and much smaller metastases, preventing them from calling in new blood vessels. But when the primary tumor is removed, the source of the inhibitor is also taken away. Now the metastases are able to call in their own blood supply and grow.</p> <p>Suddenly, it was crystal clear to Dr. Folkman that the powerful blood vessel inhibitor he'd been seeking for decades could be found in the primary tumor itself. Now all he had to do was inspire one of his students or colleagues to look for it.</p> <p>FOLKMAN: Nobody would do the experiment 1989 nor 1990 and kept saying: "this is a great experiment". And 1991, no one would do it. And Michael U'Reilly came to the lab in July of 1991.</p>	<p>University Medical and Dental Schools, Chicago, Illinois 60611]</p> <p>Sie hatte etwas Bemerkenswertes entdeckt. Es gibt einige normale Zellen, die ständig angiogene Inhibitoren (Hemmstoffe) sekretieren. Diese Inhibitoren – hier gelb dargestellt – sind Teil der natürlichen Verteidigung des Körpers gegen Erkrankungen. Sie halten unsere Blutgefäße in Ruhe. Aber wenn aus normalen Zellen Krebszellen werden, geschieht zweierlei. Erstens fangen sie an, Blutgefäßstimulatoren zu produzieren – die blauen Moleküle. Gleichzeitig verringern sie drastisch die Produktion des Inhibitors, den sie bis dahin hergestellt haben. Es ist ein empfindliches Gleichgewicht unter chemischen Stoffen, wobei der Stimulator den Inhibitor überwinden muss, bevor Blutgefäße entstehen können. Aber warum sollte eine Tumorzelle überhaupt noch weiter einen Blutgefäßinhibitor produzieren? Während der nächsten paar Monate dachte Dr. Folkman jeden Tag über diese Frage nach... bis zu einem Morgen im September an dem jüdischen Feiertag Jom Kippur:</p> <p>KANTOR: Baruch atah Adonai...</p> <p>SPRECHER: Und plötzlich ergab alles einen Sinn.</p> <p>FOLKMAN: Es war genau um zehn Uhr Vormittags. Ich weiß es noch genau. Wir saßen in der Ecke – ich kann mich noch erinnern, auf welchem Platz wir saßen. Denn plötzlich erklärte es alles.</p> <p>SPRECHER: In einer hinteren Reihe in einer Synagoge in Boston verstand Dr. Folkman plötzlich das jahrhundertalte Rätsel der Metastasen. Wenn der Primärtumor vorhanden ist, produziert er eine geringe Menge Inhibitor, den "gelben" Stoff. Es reicht nicht, um den in viel größerer Menge vorhandenen "blauen" Stimulator zu bezwingen. Aber der Inhibitor ist sehr stabil. Er kann die lange Reise durch den Blutkreislauf bis zu den fernen und viel kleineren Metastasen überleben und sie davon abhalten, neue Blutgefäße anzufordern. Wenn aber der Primärtumor entfernt wird, wird auch die Quelle des Inhibitors entfernt. Jetzt können die Metastasen ihre eigene Blutversorgung anfordern und wachsen.</p> <p>Plötzlich war es Dr. Folkman sonnenklar, dass der mächtige Blutgefäßinhibitor, den er seit Jahrzehnten gesucht hatte, im Primärtumor selbst zu finden war. Was er jetzt noch zu tun hatte war, einen seiner Studenten oder Kollegen dazu zu bewegen, danach zu suchen.</p> <p>FOLKMAN: Niemand hätte 1989 oder 1990 das Experiment machen wollen und hätte gesagt: "das ist ein großartiges Experiment". Und auch 1991 nicht. Und im Juli 1991 kam Michael O'Reilly ins Labor.</p>
Part VII – Finding New Inhibitors	Teil VII – Neue Hemmstoffe finden
<p>NARRATOR: Michael O'Reilly had no idea what he was in for. He started looking for the inhibitor in a mouse</p>	<p>SPRECHER: Michael O'Reilly hatte keine Ahnung, was ihn erwartete. Er begann, in einem Maustumor nach dem</p>

tumor.

MICHAEL O'REILLY (Children's Hospital/Harvard 1991-2000): When we ground it up, it was very easy to see the simulators because the tumors were making so many of them. But there were just so many proteins that we couldn't tease out the one that was responsible for inhibiting angiogenesis.

NARRATOR: If Michael couldn't find the inhibitor in the tumor maybe he could find it in a place where there are fewer proteins. Since substances that don't get used by the body often end up in the urine, that's where he decided to look next, in the urine of mice with large primary tumors.

MICHAEL O'REILLY: What seemed like a great solution at the time, in retrospect, made it much more difficult, because I then had to work with mouse urine, which smelled pretty bad.

NARRATOR: Not only did it smell but he needed gallons of it. So Michael designed a high speed collection system. He strung three mouse cages together (later it would be 6 and then 12). The cages had open mesh bottoms. The urine ran down the funnel, went through the tubes and into a collection jar below.

JUDAH FOLKMAN: The problem was he had to collect urine from a mouse. Now a mouse urinates only one cc a day. A little...that's a thimble-full.

MICHAEL O'REILLY: So the solution was to give the mice sugar water and they enjoyed it quite a bit.

JUDAH FOLKMAN: They drank all day and they urinated all day. So we got huge volumes of urine from one mouse. The total body weight of the mouse was in urine.

NARRATOR: After processing the urine, it was time to purify it—separate the protein molecules to find the one that inhibited new blood vessel growth. The tedious process began. Column after column, drip after drip, egg after egg. The search lasted for more than two years, until finally he found the molecule he was looking for.

They called it angiostatin. Angio for blood vessels, statin for stop. With the molecule identified, it was time for the ultimate test—treating cancer. Would this protein keep the metastases dormant?

Michael used 20 mice with a special cancer on their back, which he knew sent many metastases to their lungs. But while the primary tumor was in place the metastases stayed quiet.

MICHAEL O'REILLY: I removed the original tumor and then divided the mice into two groups. One group of mice had no treatment. The other group of mice were (sic)

Hemmstoff zu suchen.

MICHAEL O'REILLY (Children's Hospital/Harvard 1991-2000): Als wir es zermahlten, waren die Simulatoren sehr leicht zu erkennen, weil die Tumore so viel davon machten. Aber es gab da einfach so viele Proteine, dass wir den einen, der für das Hemmen der Angiogenese verantwortlich war, nicht herauskitzeln konnten.

SPRECHER: Wenn Michael den Hemmstoff nicht im Tumor finden konnte, dann vielleicht dort, wo weniger Proteine waren. Weil Substanzen, die der Körper nicht braucht, häufig im Urin enden, war es das, wo er als nächstes suchen wollte, im Urin von Mäusen mit großen Tumoren.

MICHAEL O'REILLY: Was damals wie eine großartige Lösung aussah, machte es rückblickend viel schwieriger, weil ich dann mit Mäuse-Urin arbeiten musste, der ziemlich übel riecht.

SPRECHER: Es roch nicht nur, sondern er brauchte Gallonen davon. Also entwarf Michael ein Hochgeschwindigkeitssammelsystem. Er band drei Mäusekäfige zusammen (später sollten es sechs und dann zwölf sein). Die Käfige hatten offene Maschendrahtböden. Der Urin lief in einen Trichter, durch die Röhren und darunter in in einen Sammelbecher.

JUDAH FOLKMAN: Das Problem war, dass er Urin von einer Maus sammeln musste. Nun pinkelt eine Maus nur einen Kubikzentimeter am Tag, das ist ein Fingerhut voll.

MICHAEL O'REILLY: Die Lösung war, den Mäusen Zuckerwasser zu geben, und das gefiel ihnen ganz gut.

JUDAH FOLKMAN: Sie tranken den ganzen Tag und sie pinkelten den ganzen Tag lang. Wir bekamen dadurch von einer Maus riesige Mengen Urin. Das gesamte Körpergewicht einer Maus in Urin.

SPRECHER: Nach dem Aufbereiten des Urins war es Zeit, ihn zu purifizieren – die Proteinmoleküle zu trennen, um das eine zu finden, das das Wachsen neuer Blutgefäße hemmte. Der langweilige Prozess begann. Zylinder auf Zylinder, Tropfen auf Tropfen, ein Ei nach dem anderen. Die Suche dauerte über zwei Jahre, bis er schließlich das Molekül fand, das er suchte.

Sie nannten es Angiostatin. Angio für Blutgefäß, statin für Stopp. Da sie das Molekül identifiziert hatten, war es an der Zeit für den endgültigen Test – Behandeln eines Krebses. Würde dieses Molekül die Metastasen untätig halten? Michael verwendete 20 Mäuse mit einem speziellen Krebs auf dem Rücken, von dem er wusste, dass er in die Lunge metastasieren würde. Aber solange der Primärtumor an Ort und Stelle war, bleiben die Metastasen ruhig.

MICHAEL O'REILLY: Ich entfernte den ursprünglichen Tumor und teilte dann die Mäuse in zwei Gruppen auf. Eine Gruppe bekam keine Behandlung. Die andere Grup-

treated with angiostatin. And we gave the angiostatin every day and then just waited and saw what happened to the mice.

NARRATOR: When some of the mice started to look sick it was time to end the experiment. Dr. Folkman rushed through the lab gathering people to witness the moment.

JUDAH FOLKMAN: In a few minutes Michael's going to open the angiostatin mice. If you can join us as a witness it would be good.

KEVIN CAMPHOAUSEN: I'll come down.

JUDAH FOLKMAN: Okay, thank you.

In a few minutes Michael's going to open the angiostatin mice.

I knew that if we had a good result no one would believe it. So we invited everyone in the lab who was there that day. And this is probably the high point in the history of the laboratory.

MICHAEL O'REILLY: Opening the abdominal cavity...

NARRATOR: Nervously, Michael operated on the first mouse. It was treated with Angiostatin.

MICHAEL O'REILLY: The lungs look very good. I really don't see any metastasis here.

NARRATOR: The lungs were clear. No metastases.

MICHAEL O'REILLY: Okay, now we're going to open up one of the untreated mice.

NARRATOR: The second mouse had no treatment at all. The difference was stunning. The lungs were heavy, bloody and fully burdened with tumors. Michael would operate on all 20 mice. The correlation was perfect. The 10 mice who were not treated had extensive lung cancer. The 10 mice that got angiostatin had none. After decades of searching, angiostatin was the most potent inhibitor of new blood vessel growth yet found.

MICHAEL O'REILLY: Oh, that looks really great. I don't see any metastasis at all.

NARRATOR: One year later Michael found another angiogenic inhibitor in the same way. They called it Endostatin.

JUDAH FOLKMAN: Most research is failure. You go years and years and years and then every once in a while there is a tremendous finding and you realize for the first time in your life that you know something that hour or that day that nobody else in history has ever known. And you can understand something about how nature works. That doesn't happen to most...many scientists. And if it does it's a blessing. And if it happens more than twice it's...it's a

pe wurde (sic) mit Angiostatin behandelt. Und wir verabreichten das Angiostatin täglich und warteten dann einfach ab, was mit den Mäusen passieren würde.

SPRECHER: Als einige der Mäuse anfangen krank auszu-sehen, war es Zeit, das Experiment zu beenden. Dr. Folkman eilte durch das Labor und sammelte Leute, um Zeugen des Augenblicks zu sein.

JUDAH FOLKMAN: In ein paar Minuten wird Michael die Angiostatin-Mäuse sezieren. Es wäre gut, wenn Sie als Zeuge dabei wären.

KEVIN CAMPHOAUSEN: Ich komm' runter.

JUDAH FOLKMAN: Okay, danke.

In ein paar Minuten wird Michael die Angiostatin-Mäuse sezieren.

Ich wusste, wenn wir ein gutes Ergebnis haben würden, würde niemand es glauben. Wir baten also jeden im Labor dazu, der an dem Tag da war. Und das ist wahrscheinlich der Höhepunkt in der Geschichte des Labors.

MICHAEL O'REILLY: Ich öffne die Bauchhöhle...

SPRECHER: Michael operierte nervös an der ersten Maus. Sie war mit Angiostatin behandelt worden.

MICHAEL O'REILLY: Die Lungenflügel sehen sehr gut aus. Ich sehe hier keinerlei Metastasen.

SPRECHER: Die Lungen waren frei. keine Metastasen.

MICHAEL O'REILLY: Okay, jetzt öffnen wir eine der unbehandelten Mäuse.

SPRECHER: Die zweite Maus hatte keinerlei Behandlung gehabt. Der Unterschied war verblüffend. Die Lungenflügel waren schwer, blutig und voller Tumore. Michael seziierte alle 20 Mäuse. Die Korrelation war perfekt. Die zehn unbehandelten Mäuse hatten ausgedehnten Lungenkrebs. Die zehn mit Angiostatin behandelten Mäuse hatten keinen. Nach Jahrzehnten der Suche war Angiostatin der potenteste bis dahin gefundene Hemmstoff gegen das Wachsen von Blutgefäßen.

MICHAEL O'REILLY: Oh, das sieht ganz großartig aus. Ich sehe überhaupt keine Metastasen.

SPRECHER: Ein Jahr später fand Michael auf die gleiche Weise einen weiteren Angiogenese-Inhibitor. Sie nannten ihn Endostatin.

MICHAEL O'REILLY: Meistens heißt Forschen sich irren. Man forscht und forscht ein Jahr ums andere, und dann hin und wieder findet man etwas Gewaltiges und dir wird zum erstenmal im Leben bewusst, dass du etwas weißt, was vor dir nie jemand wusste. Und du kannst etwas davon verstehen, wie die Natur funktioniert. Das passiert den meisten... vielen Wissenschaftlern nicht. Und wenn, dann ist es eine Segnung. Und wenn es mehr als

<p>miracle. And when it happens it's a very big high.</p>	<p>zweimal passiert, dann... dann ist es ein Wunder. Und wenn es passiert, dann ist es das Höchste.</p>
<p>Part VIII – Clinical Trials</p>	<p>Teil VIII – Klinische Studien</p>
<p>NARRATOR: It took four years of painstaking animal studies before Endostatin was ready for human testing. But moving from mouse to man is always the most precarious moment in drug development.</p>	<p>SPRECHER: Es brauchte vier Jahre mühsamer Forschung an Tieren, bevor Endostatin an Menschen erprobt werden konnte. Aber der Schritt von der Maus zum Menschen ist immer der prekärste Augenblick in der Medikamentenforschung.</p>
<p>After only six weeks on Endostatin, John Matt was taken off the study. His cancer was still growing and complications set in. Four months later he died at home with his family. But John Matt's legacy will live on in what the scientists learned from his experience.</p>	<p>Nach nur sechs Wochen unter Endostatin wurde John Matt aus der Studie genommen. Sein Krebs wuchs immer noch, und es stellten sich Komplikationen ein. Vier Monate später starb er zu Hause bei seiner Familie. Aber John Matts Vermächtnis wird in dem fortbestehen, was die Forscher anhand seiner Erfahrung lernten.</p>
<p>JAMES P. THOMAS: Phase one trials generate a lot of questions. Is it because some patients have more advanced cancers? Is it the type of cancer that's important? Are we not at the right dose of Endostatin? Do we need to give it a higher dose? Do we need to give it a different way? And so we need to go back and take the clues that we have from these trials and move forward and try and make these things work better.</p>	<p>JAMES P. THOMAS: Phase-I-Studien produzieren eine Menge Fragen. Ist es, weil manche Patienten einen weiter fortgeschrittenen Krebs haben? Ist der Krebstyp das Wichtigste? Verwenden wir nicht die richtige Dosis Endostatin? Müssen wir es höher dosieren? Müssen wir es anders verabreichen? Und also müssen wir wieder zurückgehen und die Anhaltspunkte nehmen, die wir durch diese Studien haben, und weitergehen und versuchen, diese Sachen besser wirken zu lassen.</p>
<p>NARRATOR: Duane Gay has been on the study for half a year and it's time to find out whether he should continue.</p>	<p>NARRATOR: Duane Gay ist seit einem halben Jahr in der Studie, und es ist an der Zeit festzustellen, ob er weitermachen sollte.</p>
<p>JAMES P. THOMAS: Okay, Duane. I wanted to have a chance to show some of the scans that...</p>	<p>JAMES P. THOMAS: Okay, Duane. Ich wollte Ihnen mal einige der Scans zeigen, die...</p>
<p>NARRATOR: This is always a nerve-racking time for Duane, when he finds out how his tumors are doing.</p>	<p>SPRECHER: Es ist immer nervenaufreibend für Duane, wenn er feststellt, was seine Tumore machen.</p>
<p>JAMES P. THOMAS: ...and I think in general we feel very happy with how you've done. There's been some slight growth in the one large lesion. Most of the smaller lesions, we haven't seen any increase in size of those lesions at all. The other thing is that we haven't seen any new lesions. There's been no new lesion set in.</p>	<p>JAMES P. THOMAS: ...und ich glaube, im großen und ganzen sind wir sehr zufrieden damit, wie es bei Ihnen läuft. Bei einer Läsion hat es ein geringes Wachstum gegeben. Bei den meisten kleineren Läsionen haben wir überhaupt keine Vergrößerung gesehen. Und außerdem haben wir keine neuen Läsionen gesehen, es sind keine dazugekommen.</p>
<p>NARRATOR: Duane's tumors haven't shrunk and the growth has been minimal. So he'll continue on Endostatin until the next assessment in eight weeks.</p>	<p>SPRECHER: Duanes Tumore sind nicht geschrumpft, und das Wachstum war minimal. Er wird also bis zur nächsten Kontrolle in acht Wochen mit Endostatin weitermachen.</p>
<p>DUANE GAY: I think it's good news when I don't see things getting a lot worse.</p>	<p>DUANE GAY: Ich glaube, es ist eine gute Nachricht, wenn es nicht viel schlimmer wird.</p>
<p>NARRATOR: To cancer patients like Duane stable disease is an enormous victory. Feeling hopeful about the future, Duane and his wife Teri moved into their dream house in the fall. And this year they celebrated a Christmas they never thought they'd see together.</p>	<p>SPRECHER: Für Krebspatienten wie Duane ist eine Stabilisierung der Krankheit ein enormer Sieg. Hoffnungsvoll über die Zukunft sind Duane und seine Frau Teri im Herbst in ihr Traumhaus eingezogen. Und dieses Jahr können sie Weihnachten feiern, von dem sie geglaubt hatten, dass sie es nicht mehr zusammen erleben würden.</p>

TERI GAY (Wife of Endostatin Trial Participant): Merry Christmas. Our first tree.

DUANE GAY: It's beautiful. We can fully appreciate and live our lives in this home with great joy and happiness because I feel good. I mean, you know what a blessing that is?

NARRATOR: Duane's experience on Endostatin may represent the beginning of a change in how physicians treat cancer patients.

DON INGBER: It offers an opportunity to manage cancer rather than cure cancer, and I think that's the future. It's one that is going to be more like tuberculosis was years ago. It wasn't a complete, immediate cure, but it was managed, and progressively over time became really something that's a smaller part of our fears in life.

NARRATOR: Today, in addition to Endostatin, there are almost two dozen drugs in clinical trial that block blood vessels. And they're beginning to be tested on other diseases.

JUDAH FOLKMAN: If you look at each medical specialty you find diseases which are angiogenesis dependent. There's arthritis, psoriasis, there's macular degeneration and many others.

BRUCE ZETTER: When I look out at the future, I see a world of people working on angiogenesis. Every month new angiogenic inhibitors are going to be found. They're going to be used in novel ways. People are going to combine them in ways that we're not thinking about now.

NARRATOR: In the first year of the Endostatin clinical trial, 61 patients received the drug. As the dose increased, Endostatin began showing significant biological effect good enough to justify continued testing of this drug. In future trials the dose will continue to escalate and new methods of delivering the drug to the patient will be tried. In searching for a better future for cancer patients Dr. Folkman has created a powerful new field of medicine. Today thousands of researchers around the world are working on angiogenesis. And Judah Folkman is no longer a lonely warrior in the battle against cancer.

NARRATOR: A short time before this program was broadcast Duane Gay was removed from the Endostatin clinical trial. His tumors had grown beyond the strict limit allowed by the University of Wisconsin's Endostatin protocol. He is now taking a new angiogenesis inhibitor and hopes to get back on Endostatin when a new protocol is approved.

TERI GAY: Frohe Weihnachten. Unser erster Baum.

DUANE GAY: Er ist wunderschön. Wir können unser Leben in diesem Haus genießen, weil ich mich gut fühle. Wissen Sie, was für ein Segen das ist?

SPRECHER: Duane Erfahrung mit Endostatin kann der Anfang eines Wechsels sein, wie Ärzte ihre Krebspatienten behandeln.

DON INGBER: Es bietet eine Gelegenheit, Krebs zu kontrollieren statt ihn zu heilen, und ich glaube, das ist die Zukunft. Es wird so ähnlich wie vor Jahren mit der Tuberkulose sein. Es war keine vollständige, sofortige Heilung, aber sie war unter Kontrolle, und mit der Zeit ist es wirklich eine der kleineren Ängste in unserem Leben.

SPRECHER: heute sind neben Endostatin fast zwei Dutzend Medikamente im klinischen Versuch, die Blutgefäße blockieren. Und man fängt an, sie bei anderen Erkrankungen zu erproben.

JUDAH FOLKMAN: Wenn Sie sich unser medizinisches Spezialgebiet anschauen, dann finden Sie Krankheiten, die Angiogenese-abhängig sind. Arthritis, Schuppenflechte, Makulardegeneration und viele andere.

BRUCE ZETTER: Wenn ich in die Zukunft schaue, sehe ich eine Welt voller Leute, die an der Angiogenese arbeiten. Jeden Monat werden neue angiogene Hemmstoffe gefunden. Sie werden auf neuartige Weise eingesetzt. Die Leute werden sie auf eine Weise miteinander kombinieren, an die wir heute noch nicht denken.

SPRECHER: Im ersten Versuchsjahr mit Endostatin bekamen 61 Patienten das Medikament. Mit dem Erhöhen der Dosis begann Endostatin beträchtliche biologische Wirkungen zu zeigen, die das Fortsetzen der Versuche mit dem Mittel rechtfertigen. In künftigen Studien wird die Dosis weiter erhöht, und neue Verabreichungsformen werden erprobt. Auf der Suche nach einer besseren Zukunft für Krebspatienten hat Dr. Folkman ein mächtiges neues Gebiet der Medizin geschaffen. Heute arbeiten rund um die Welt tausende Forscher an Angiogenese. Und Judah Folkman ist in der Schlacht gegen den Krebs kein Einzelkämpfer mehr.

SPRECHER: Kurz bevor dieses Programm ausgestrahlt wurde, wurde Duane Gay aus der Endostatin-Studie genommen. Seine Tumore waren über die Grenze hinaus gewachsen, die für das Endostatin-Protokoll der University of Wisconsin festgelegt waren. Er nimmt jetzt einen neuen Angiogenese-Hemmer und hofft, wieder auf Endostatin zurückzukommen, wenn ein neues Protokoll genehmigt wird.

Nachtrag: Dr. Judah Folkman starb am 14. Januar 2008 im Flughafen von Denver, Colorado an einem Herzinfarkt. Heute sind zehn Krebsmedikamente auf dem Markt, die auf Dr. Folkmans Erkenntnissen basieren. Sie blockieren die Blutversorgung von Krebsgeschwüren und verlangsamten so deren Wachstum (aus dem SPIEGEL Nr.4/21.1.2008).