



Charles Weissmann

Krebs – Evolution des Bösen

(Ernst-Mayr-Lecture am 7. November 2000)

In: Berichte und Abhandlungen / Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
(vormals Preußische Akademie der Wissenschaften) ; 9.2002, S. 161-182

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-32393](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-32393)

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Charles Weissmann

Krebs – Evolution des Bösen

(Ernst-Mayr-Lecture am 7. November 2000)

Meine Damen und Herren,
lieber Rüdiger,

ich bin beeindruckt von dem Eifer, mit dem Du meiner Lebensgeschichte nachgegangen bist und danke Dir herzlich für den Aufwand, den Du betrieben hast. Vielen Dank auch für die ehrenhafte Einladung, diesen Vortrag zu halten. Wenn ich mir so die Vorredner in dieser Vortragsreihe anschau, Mayr, Diamond, Land, ..., Weissmann, dann kommt mir die Anekdote in den Sinn, die man über den berühmten organischen Chemiker Heinrich Wieland erzählt. Der hörte einst im Labor, wie ein Student seine Vorgänger im Amt aufzählte – angefangen mit Justus von Liebig bis eben besagtem Wieland – und dann mit der Bemerkung endete: „eine wahrhaft absteigende Reihe“...

Mayr zeichnet sich dadurch aus, daß er die Darwinsche Evolutionstheorie an die gegenwärtigen biologischen Kenntnisse angepaßt hat. Zufällig ist mir vor ein paar Tagen ein Diapositiv in die Hände gekommen, das ich vor 33 Jahren angefertigt hatte, als ich meine Antrittsvorlesung hielt (Abbildung 1). Es faßt auf naive Weise die Darwinsche Evolutionstheorie zusammen: Sie sehen ein Mäusepaar, das Nachwuchs bekommt. Ein Nachkomme hat eine Änderung seiner Erbsubstanz, eine Mutation, erlitten. Er ist größer und stärker als seine Geschwister. Die Katze frißt die kleinen Mäuse, aber die starke Maus kann sich wehren, sie überlebt. Wenn sie selbst Junge bekommt, sind darunter ebenfalls stärkere Nachkommen, denen diese veränderte Erbsubstanz weitergegeben wurde. Diese Selektion setzt sich von Generation zu Generation fort; es sind jeweils die kräftigsten Mäuse, die überleben und sich fortpflanzen, wodurch schließlich die Mehrheit der Population diese Eigenschaft aufweist.

Ich habe für diese Vortragsreihe, die den Namen des Evolutionsforschers Mayr trägt, das Thema Krebs gewählt, weil sich auch innerhalb eines Organismus evolutionsähnliche Vorgänge ereignen können. Ich werde dahingehend argumentieren, daß die Entstehung eines Krebses ebenfalls auf einer Art Evolution beruht, allerdings auf der

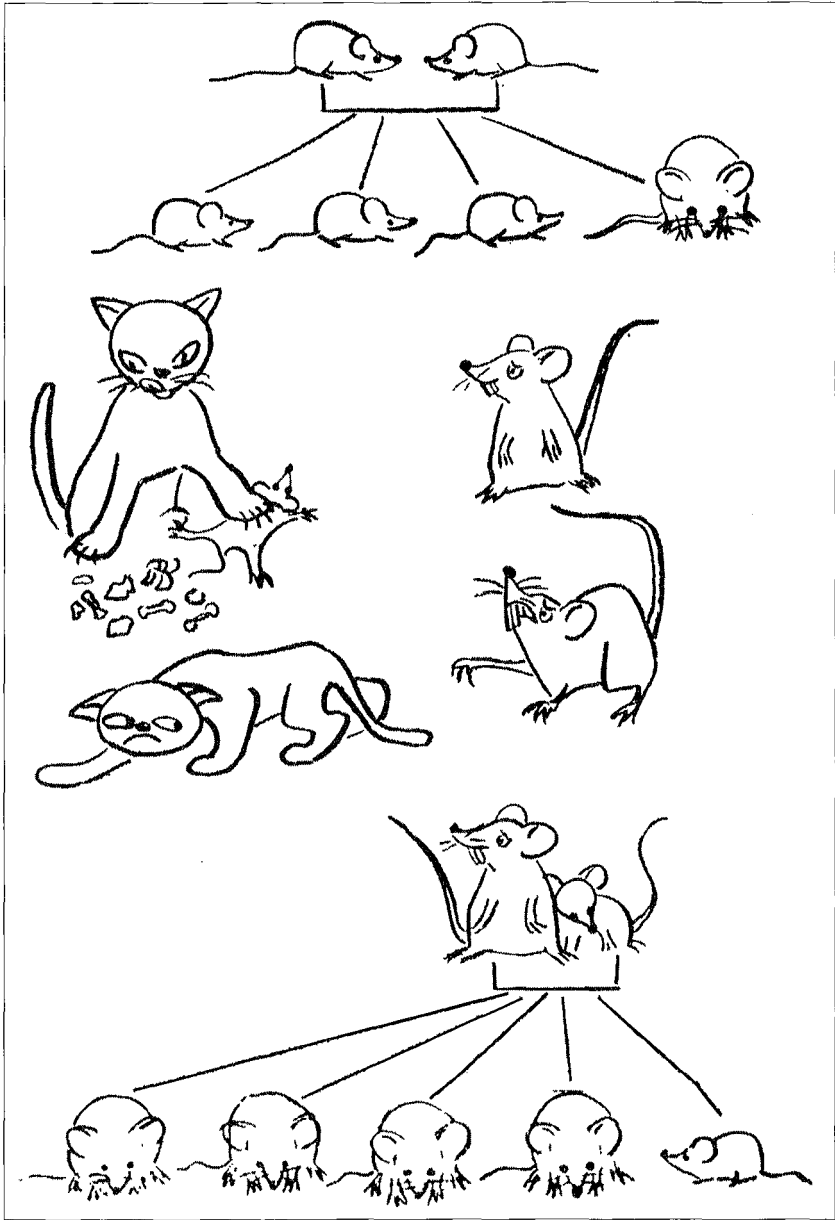


Abbildung 1
Evolution für Anfänger

Ebene der Zellen: Zunächst tritt eine erbliche Veränderung auf, die irgend eine Zelle besonders vermehrungsfähig macht. Eine Zelle dieser veränderten Population erleidet eine weitere Mutation, die sie noch aggressiver und widerstandsfähiger macht, und diese Vorgänge der Mutation und Selektion wiederholen sich, bis die Wucherung dieser Zellen, die nun als Krebszellen bezeichnet werden, den Organismus zum Erliegen bringt. Mutation und Selektion finden also nicht auf der Ebene von Individuen und Populationen, sondern auf der Ebene der Zellen innerhalb eines Organismus statt.

Vor einiger Zeit erhielt ich einen anonymen Brief, in dem es unter anderem hieß: „Krebs werden nicht Sie und auch sonst niemand besiegen. Die Welt voll Gift, Atomunfälle, Kinder ohne Näschen...“ Die Frage, ob man Krebs besiegen kann, soll eines der Themen meines Vortrages sein. Die Aussage, daß die Welt voller Gift ist, ist insofern relevant, als die große Mehrzahl der Krebse als Folge äußerer Einwirkungen zustande kommt. Ich betone aber, daß Krebs – und das wird das Hauptthema dieses Vortrages sein – eine Krankheit der Gene ist, eine Krankheit, bei der einzelne Gene der Zelle verändert sind, häufig eben als Folge schädlicher Umwelteinwirkungen, gelegentlich aber schon in veränderter Form von den Vorfahren ererbt werden. Krebs wurzelt in der Erbmasse der erkrankten Zellen.

Zunächst möchte ich Sie darauf hinweisen, daß etwa ein Drittel aller Menschen vor dem 75. Lebensjahr an Krebs erkrankt. Die häufigsten Krebsarten bei der Frau sind Brustkrebs, Lungenkrebs – letzterer nimmt stetig zu, so daß sich die Rate der Lungenkrebsse, als Folge des Rauchens, bei der Frau langsam der Rate des Brustkrebses angleicht – und Dickdarmkrebs (Abbildung 2). Bei Männern tritt noch der Prostatakrebs als häufige Erkrankung hinzu. Wenn wir die Heilungschancen betrachten, können wir feststellen, daß die Raten der Fünfjahresheilungen zum Teil hoch sind: Beim Brustkrebs betragen sie jetzt weit über 80 %, beim Prostatakrebs auch, hingegen liegen die Heilungen bei Lungenkrebs bei 13 %, bei anderen Karzinomen, wie zum Beispiel beim Bauchspeicheldrüsenkrebs, ist die Rate praktisch bei Null. Ein weites Spektrum von therapeutischen Möglichkeiten trägt zu den Heilungserfolgen bei.

| | Frauen | Männer | „5-Jahres-Heilung“ |
|---------------|--------|--------|--------------------|
| Brustkrebs | 10 % | | 83 % |
| Lungenkrebs | 4 % | 7 % | 13 % |
| Dickdarmkrebs | 4 % | 5 % | 61 % |
| Prostatakrebs | | 7 % | 86 % |

Abbildung 2
Häufigkeit von Krebs

Ich komme nun zu einer kurzen Einführung in die Molekularbiologie. Als erstes möchte ich Sie an etwas Banales erinnern, nämlich daran, daß wir alle aus einer einzelnen Zelle stammen, aus einer befruchteten Eizelle. Eine solche Zelle besitzt zwei, das Erbgut beinhaltende Kerne. Der eine stammt von der Eizelle selber, also von der Mutter, der andere ist in Form eines Samenfaden-Kopfes in die Eizelle eingedrungen und stammt vom Vater. Die Kerne verschmelzen und es bildet sich ein einzelner Kern, der das Erbgut beider Eltern enthält. Sodann wird die Erbmasse verdoppelt und die Zelle teilt sich in zwei Zellen, wobei jede Tochterzelle einen vollständigen Satz des väterlichen und des mütterlichen Erbgutes erhält. Dieser Prozeß der Zellteilung setzt sich fort, bis sich die Zellen im Durchschnitt etwa fünf- undvierzigmal geteilt haben. Am Ende dieser Entwicklung enthält der menschliche Körper etwa 10^{13} Zellen. Im Laufe der Zellteilungen spezialisieren sich die Zellen; es entstehen Muskelzellen, Nervenzellen, Knorpelzellen, schleimproduzierende Zellen usw. Insgesamt kann man circa 200 verschiedene Zellarten erkennen, die sich in Funktion und Form unterscheiden. Wie kommen diese Unterschiede zustande? Im wesentlichen dadurch, daß jede Zellart aus verschiedenartigen Proteinen, das heißt Eiweißkörpern, zusammengesetzt ist. Unsere Körperzellen können mehr als hunderttausend verschiedene Proteine produzieren. Wie bringt es die Zelle zustande, diese komplexen Moleküle immer wieder auf gleiche Weise aufzubauen? Ein Protein besteht aus einer oder mehreren Ketten von Bausteinen, Aminosäuren genannt. Zwanzig verschiedene Aminosäuren sind zu langen Ketten, hunderte oder sogar tausende Glieder umfassend, zusammengefügt; deren Reihenfolge bestimmt die räumliche Struktur des Proteins und auch dessen Funktion. Wechselwirkungen zwischen einzelnen Abschnitten solcher Ketten bestimmen eine präzise definierte Faltung, die zu komplexen dreidimensionalen Gebilden führt. Damit kommen wir zur Frage, woher die Zelle weiß, wie sie die Aminosäuren aneinanderzureihen hat. Die Antwort kennen Sie alle: Diese Information ist in der DNS, der Desoxyribonukleinsäure, niedergelegt (Abbildung 3). Die DNS selbst ist ebenfalls eine lineare Kette, bestehend aus vier verschiedenen Bausteinen – sogenannten Nukleotiden (mit A, T, G und C bezeichnet). Die Folge dieser einzelnen Bausteine bestimmt die Reihenfolge der Aminosäuren. Eine Kombination von drei Nukleotiden bestimmt die Identität einer Aminosäure, beispielsweise codiert die Nukleotidfolge A-T-G für Methionin (MET). Wie Sie wissen, ist man sehr nahe daran, die Sequenz aller menschlichen Gene zu kennen.

Wir können jetzt den Begriff Gen definieren, nämlich als denjenigen Abschnitt des DNS-Moleküls, der für ein Eiweiß codiert, wie in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Wie sich in den letzten Jahren gezeigt hat, stellt diese Definition eine starke Vereinfachung der Wirklichkeit dar, insofern als ein DNS-Abschnitt zur Bildung vieler Proteine führen kann. Die biochemische Grundlage dieser Vorgänge ist komplex. Leider kann ich im Rahmen meiner heutigen Ausführungen nicht auf Einzelheiten eingehen.

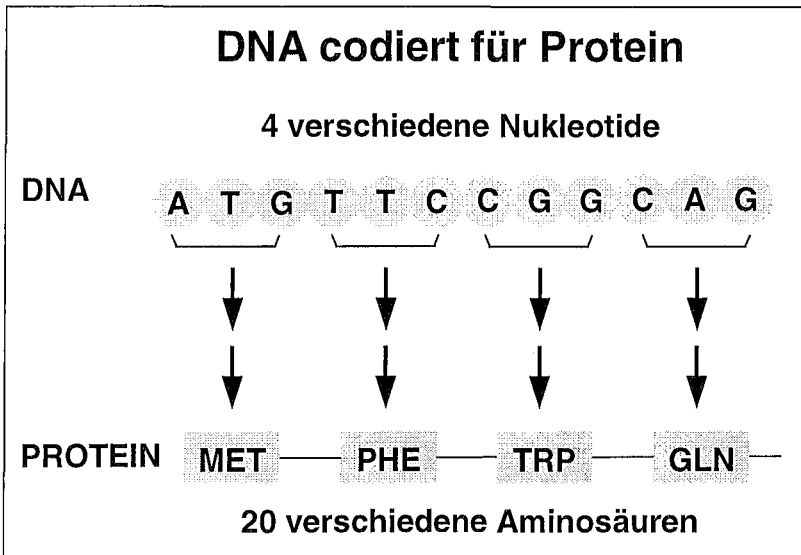


Abbildung 3
Aufbau eines Proteins

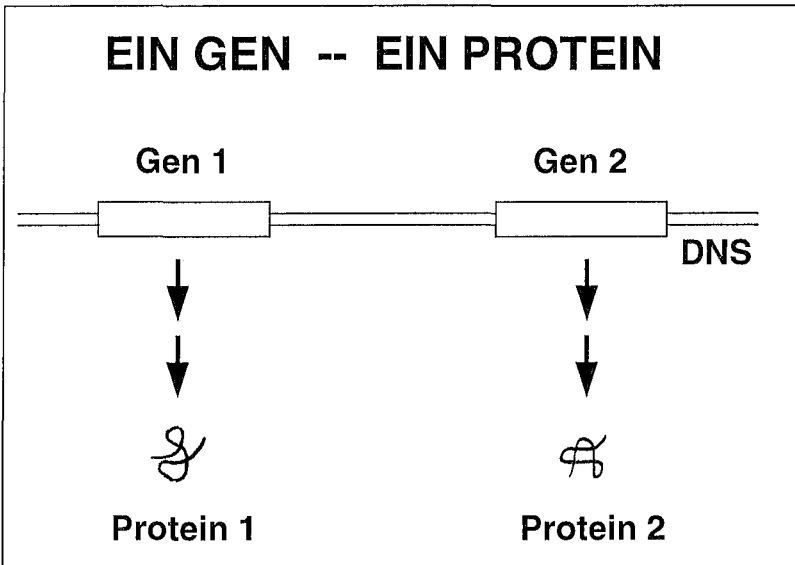


Abbildung 4
Das Gen

Kommen wir nun zur Frage, wie die Information, die in der DNS vorhanden ist, an die aus einer Zellteilung hervorgehenden Tochterzellen weitergegeben wird. Jede Zelle enthält DNS, die insgesamt etwa 6×10^9 (6.000 Millionen) Nukleotide umfaßt und 2 Meter lang ist, wobei eine Zelle einen Durchmesser von 20–30 Mikrometer aufweist. Daß nicht ein heilloses Durcheinander in der Zelle, bzw. genauer gesagt, im Zellkern herrscht, ist darauf zurückzuführen, daß die DNS in 23 verschiedene Abschnitte, sogenannte Chromosomen, aufgeteilt ist. Wie ich schon erwähnte, enthält jede Körperzelle einen doppelten Chromosomensatz, einen von der Mutter und einen vom Vater, so daß fast alle Gene doppelt vorhanden sind (weil die Frau 2 X Chromosomen, der Mann aber ein X und ein gen-armes Y Chromosom besitzt, sind beim Mann die Gene des X Chromosoms nur einfach, bei der Frau jedoch doppelt vorhanden, während die Frau keine Y-spezifischen Gene besitzt). Das Vorhandensein zweier Chromosomensätze ist ein Umstand, der bei unseren späteren Betrachtungen eine wichtige Rolle spielen wird. Abbildung 5a zeigt ein Chromosomenpaar. Der einzelne Faden (Pfeil), der hier zufällig herausgezogen wurde, ist ein gestreckter DNS-Strang. Man sieht deutlich, wie dicht das Ganze aufgekäuelt ist. Abbildung 5b zeigt den gesamten Chromosomensatz einer Zelle, der beim Menschen 46 Chromo-



Abbildung 5
Chromosomen

somen umfaßt. Wie man sehen kann, liegen die Chromosomen doppelt vor, das heißt, die Zelle befindet sich kurz vor der Zellteilung. Es existieren jetzt von jedem Chromosom zwei Kopien, die im nächsten Stadium auf die Tochterzellen verteilt werden. Aber wie wird die DNS verdoppelt?

Watson und Crick haben vor mehr als 50 Jahren gezeigt, daß DNS nicht aus einem einzelnen Strang besteht, wie ich bis jetzt vereinfachend erzählt habe, sondern aus zwei Strängen, die schraubenartig verwunden sind. Die beiden Stränge verhalten sich auf chemischer Ebene, bildlich gesprochen, wie ein fotografisches Negativ zu einem Positiv. Ohne auf biochemische Einzelheiten einzugehen, können wir uns vorstellen, daß bei der Verdoppelung die beiden Stränge dieser zweisträngigen DNS aufgetrennt werden und daß auf dem Positiv ein neues Negativ und auf dem Negativ ein neues Positiv synthetisiert wird, so daß schließlich zwei Kopien doppelsträngiger DNS vorliegen.

Diese Vorgänge, DNS Verdoppelung, Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen und Zellteilung, sind zeitlich und räumlich streng kontrolliert und finden im Rahmen des sogenannten Zellzyklus statt. Im Schema der Abbildung 6 gehen wir von einer „neugeborenen“ Tochterzelle aus (oben rechts) und betrachten der Einfachheit halber nur ein Chromosomenpaar. Je nach den Umständen kann die „neugeborene“ Zelle in einen Ruhezustand treten, was Wachstum anbelangt (G₀-Phase genannt, in der Abbildung nicht dargestellt), oder aber sie wächst und bereitet sich auf Zellteilung vor – man nennt das die G₁-Phase. In der nächsten Phase, der Synthese- oder S-Phase, wird die DNS verdoppelt, wie ich bereits erklärte; wir haben jetzt also einen doppelten Chromosomensatz. Es folgt die G₂-Phase: Die Zelle setzt zur Teilung an, und wenn alle vorhergehenden Vorgänge korrekt erfolgt sind, kommt es zur Mitose-, oder M-Phase. Dabei werden die Chromosomen so verteilt, daß jede Tochterzelle einen vollständigen Satz erhält. Der Zellzyklus wird streng kontrolliert; es werden positive Signale gesendet, in der Abbildung mit „+“ bezeichnet. Es gibt aber auch Kontrollpunkte, mit „-“ markiert, bei denen es der Zelle verboten wird, im Zellzyklus weiterzuschreiten, wenn nicht gewisse Anforderungen erfüllt sind. Der Zellzyklus wird also von positiven und negativen Einflüssen gesteuert.

Im folgenden möchte ich den Begriff der Mutation erläutern: Es handelt sich um die unfallmäßige Änderung der Struktur der DNS oder der Chromosomen. Im einfachsten Fall kann eine Mutation die Änderung eines einzelnen Nukleotids bedeuten, das heißt, ein einzelner Baustein wird durch einen anderen ersetzt, beispielsweise durch einen Fehler bei der Replikation – und das kann bedingen, daß das Eiweiß, welches von diesem Gen codiert wird, ebenfalls einen Fehler enthält. Die Folge kann sein, daß das Eiweiß nicht mehr funktionsfähig ist. Es gibt aber auch viel kompliziertere Mutationen: Gene können teilweise oder ganz verlorengehen, sie können verdoppelt werden, es können Chromosomen gespalten und über Kreuz verknüpft werden, im allgemeinen Vorgänge, die zu schweren Funktionsstörungen führen.

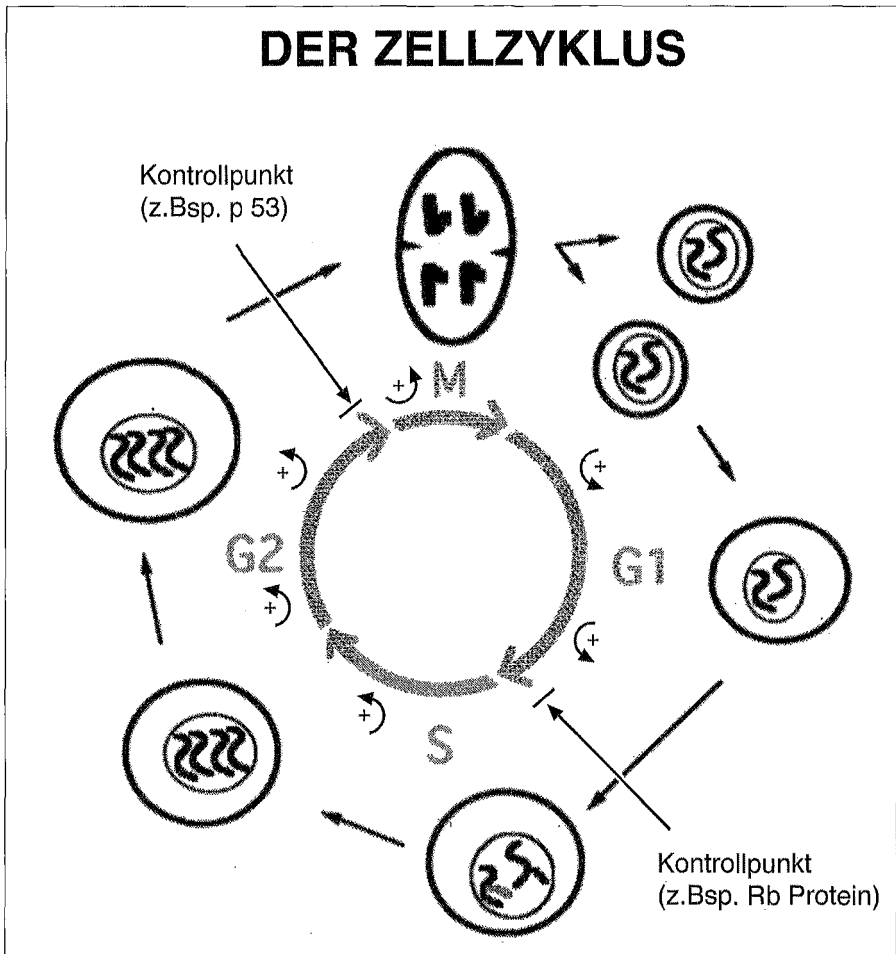


Abbildung 6
Der Zellzyklus: Lebenslauf einer Zelle

Wir unterscheiden zwischen sogenannten somatischen Mutationen, die in einer Körperzelle, also in unserem sterblichen Teil stattfinden, und Mutationen, die in der gewissermaßen „unsterblichen“ Keimbahn auftreten (vgl. Abbildung 7). Wenn eine somatische Mutation irgendwann in der Entwicklung vom Embryo zum Erwachsenen auftritt oder auch später, dann ist diese Mutation in der Regel auf einen relativ geringen Anteil des Körpers beschränkt, kann aber Folgen haben; und wir werden

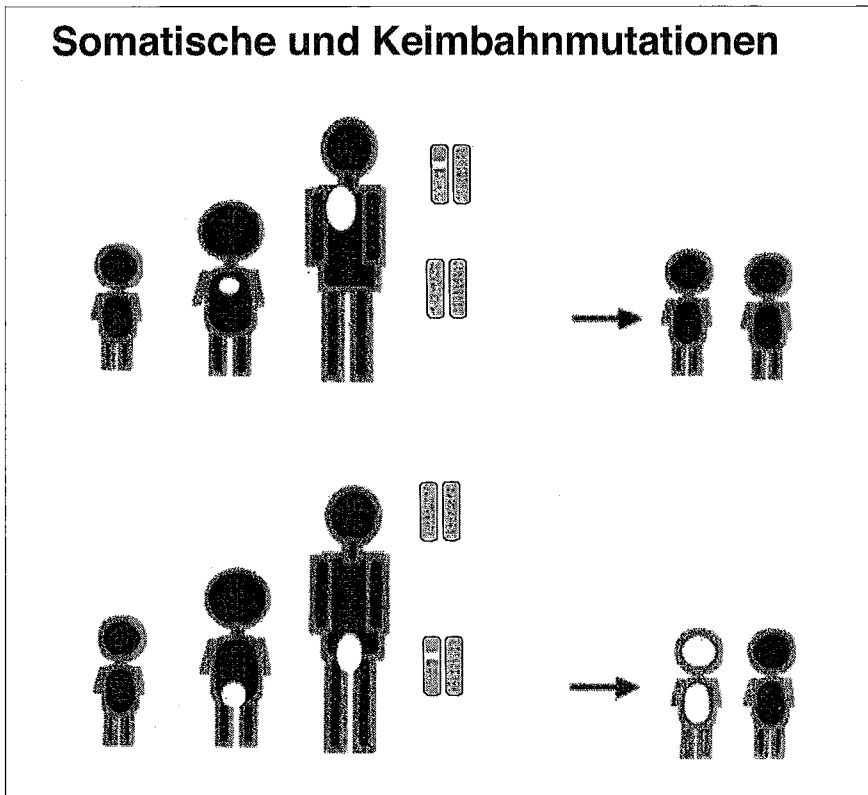


Abbildung 7
Somatische Mutationen und Keimbahnmutationen

gleich sehen, daß eine dieser Folgen die Entstehung von Krebs ist. Tritt jedoch eine Mutation in einer Keimbahnzelle auf, dann passiert in der Regel dem Organismus selbst nichts, sondern es sind Spermien oder Eizellen, die diese Mutation tragen. Erst wenn das betroffene Individuum Nachkommen hat, kann sich die Mutation auswirken; sie wird in jeder Zelle des neuen Organismus vertreten sein, da ja dessen DNS von einem Spermium und einer Eizelle stammt. Soweit zur Unterscheidung zwischen somatischen und Keimbahnmutationen. Kommen wir nun zum Krebs selbst. Die wichtigsten Merkmale sind:

1. *Unkontrollierte Zellvermehrung*: Wie ich bereits erwähnt habe, durchschreitet eine normale Zelle den Zellzyklus unter strenger Kontrolle interner und externer Signale; bei Krebszellen fällt die Kontrolle teilweise oder ganz weg.

2. *Unbeschränktes Wachstumspotential*: Mit Ausnahme der Keimzellen haben alle normalen Zellen eines Organismus eine beschränktes Fortpflanzungspotential, das heißt, sie können sich maximal etwa fünfzigmal teilen aus Gründen, die ich gleich erwähnen werde. Diese Beschränkung fällt bei der Krebszelle weg.

3. *Mangelnde Differenzierung*, das heißt, die Krebszelle kann die biochemischen Funktionen und morphologischen Eigenschaften einer normalen Zelle nicht ausprägen.

4. *Invasivität*, das heißt, die Krebszelle ist befähigt, das Gewebe, in dem sie entstanden ist, zu verlassen und in benachbarte Gewebe einzudringen.

5. *Metastasierungsfähigkeit*: Die Krebszelle kann in die Blutbahn oder in das Lymphgewebe eindringen, sich in verschiedenen Organen absetzen und vermehren.

6. *Resistenzfähigkeit*: Die Krebszelle kann sich den normalen Abwehrfunktionen des Organismus, mit denen er sich gegen fremde oder abnorme Zellen wehrt, entziehen.

Ein Krebs – das Beispiel in Abbildung 8 zeigt einen Hautkrebs – beginnt mit einer Mutation (schwarzer Punkt im Zellkern), die in einer Epithelzelle stattfindet (A). Die Mutation führt dazu, daß sich diese Zelle schneller vermehrt als normale Zellen. In der Regel würden sich alle Zellen, die in der Epithelschicht der Haut liegen, etwa gleich schnell teilen; sie würden ausreifen und schließlich die äußere Hautschicht bilden. Die Zelle, die die Mutation erlitten hat, kann sich nun etwas schneller vermehren als alle anderen. Sie und ihre Nachkommen erfüllen aber ihre Aufgaben nicht mehr und werden nicht zur Hornschicht umgebildet, so daß an dieser Stelle eine Schädigung der Haut entsteht (B), die man als Präkanzerose bezeichnet und die eine Vorstufe des Krebses darstellt. Der nächste Schritt auf dem Weg zum Krebs ist eine zweite Mutation in der Menge der Zellen, welche die erste Mutation tragen. Sie bewirkt, daß die betroffene Zelle und ihre Nachkommen jetzt nicht nur die Fähigkeit besitzen, sich schneller zu vermehren, sondern sie haben zugleich die Eigenschaft, die sogenannte Basalmembran, welche die Epithelschicht gegenüber dem darunterliegenden Bindegewebe, in dem sich auch Blutgefäße befinden, abgrenzt, zu durchbrechen und ins Bindegewebe einzuwandern (C). Von diesem Moment an spricht man von der ersten Stufe des Krebses, einem Stadium, in dem die Zelle das Merkmal der Invasivität aufweist. Durch weitere Mutationen gewinnt die Zelle die Eigenschaft, nicht nur in die Blutgefäße einzudringen (D), sondern sich auch in anderen Geweben abzusetzen und zu vermehren. Wir sprechen nun von dem metastasierenden Krebs, einer fortgeschrittenen Form des Krebses.

Im folgenden möchte ich Sie auf etwas Interessantes hinweisen: Krebszellen können sich nicht nur unkontrolliert, sondern auch unbeschränkt vermehren. Eine normale somatische Zelle, also eine Zelle des sterblichen Körpers, ist aber nur begrenzt vermehrungsfähig, das heißt, wenn sie sich etwa fünfzigmal geteilt hat, verliert sie die Fähigkeit, sich weiter zu teilen. Die Keimbahnzellen dagegen sind unsterblich in dem Sinn, daß sie einen Embryo bilden können, der selbst wieder Keimbahnzellen bildet, so daß sich diese Zellen über die ganze Geschichte der Biologie hinweg

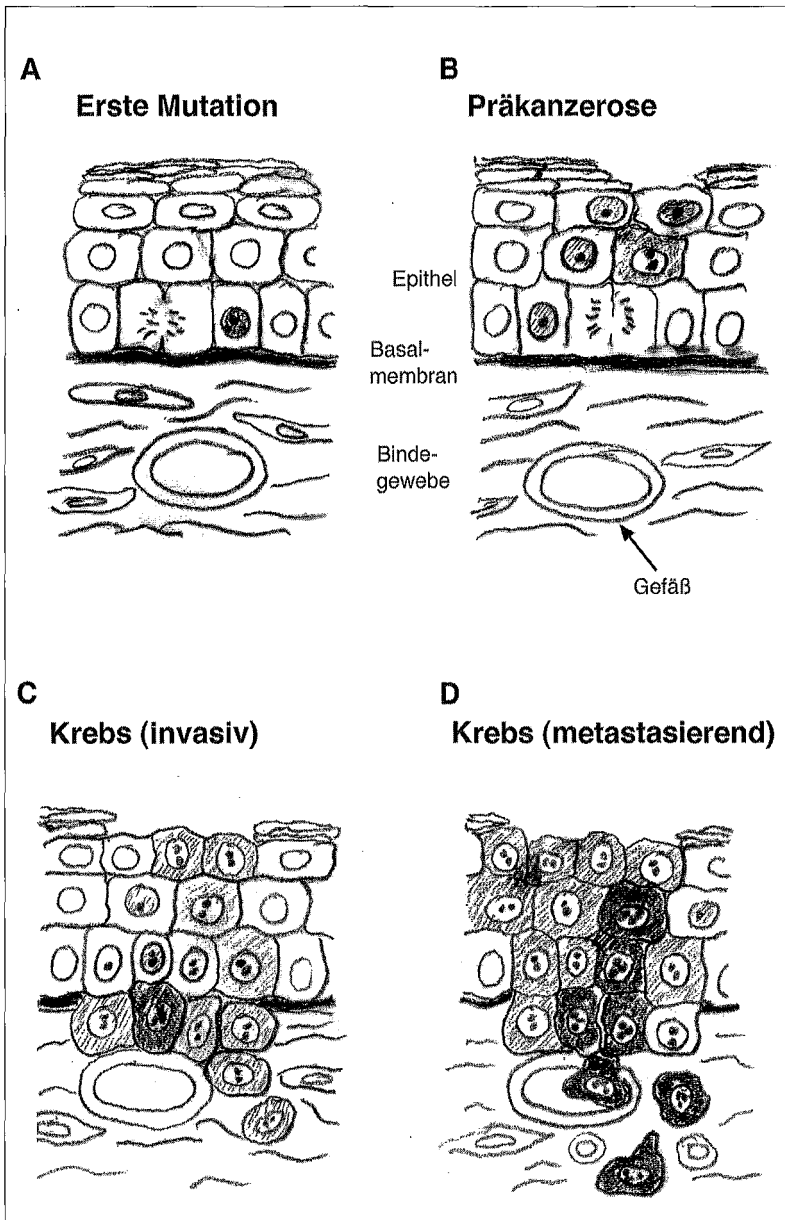


Abbildung 8
Entwicklung von Hautkrebs

vermehrt haben und (hoffentlich auch künftig) vermehren werden. Ein Grund dafür, daß die Keimbahnzellen unsterblich, aber die somatischen Zellen, also die Zellen des Körpers, sterblich sind, liegt in der Existenz der sogenannten Telomere. Das sind DNS-Abschnitte an den Enden der Chromosomen. Ohne auf die Details einzugehen, verhält es sich so, daß bei jeder Zellteilung die Telomere verkürzt werden. Wenn sie völlig verschwunden sind, dann können die Chromosomen nicht mehr verdoppelt werden und die Zelle kann sich nicht mehr vermehren. In den Zellen der Keimbahn, nicht aber in somatischen Zellen, gibt es ein Enzym, ein spezielles Protein, welches die Fähigkeit hat, diese Telomere immer wieder auf ihre ursprüngliche Länge zu ergänzen, was der Keimbahnzelle erlaubt, sich unbegrenzt zu vermehren. Mit anderen Worten: Eine normale Körperzelle kann sich nur eine beschränkte Anzahl Male teilen, weil bei jeder Zellteilung die Telomere verbraucht werden. Die Keimbahnzelle dagegen kann sich unbeschränkt teilen, weil auch die Telomere immer wieder erneuert werden.

Wie verhält es sich nun beim Krebs? Auf dem Weg zur krebsartigen Entartung gewinnt die Zelle die Fähigkeit, sich unbeschränkt zu vermehren, und zwar durch eine Mutation, die zur Aktivierung des Enzyms Telomerase führt. Solche Krebszellen kann man wegen dieser Unsterblichkeit jahrzehntelang in Gewebskulturen weiterzüchten.

Ich habe Ihnen schon die Invasivität vorgestellt, das heißt die Eigenschaft, die den Krebszellen ermöglicht, aus ihrem Gewebe auszubrechen und in die Blutbahn zu gelangen. Ferner können sie, infolge einer oder mehrerer Mutationen, die Fähigkeit erwerben, zu metastasieren – das heißt, sie dringen in Gefäße ein, setzen sich in einem ferngelegenen Organ ab und vermehren sich dort. Damit aber eine Metastase wachsen kann, sind Nährstoffe und Sauerstoff notwendig. Zu diesem Zweck muß sie den Organismus veranlassen, Blutgefäße zu bilden. Wiederum als Folge von Mutationen, können Krebszellen die Fähigkeit erwerben, Substanzen auszuschcheiden, die das Wachstum von Blutgefäßen fördern. Ausgehend von einem bestehenden Blutgefäß werden kleine Gefäße gebildet, die in den Tumor einwachsen und ihn mit Nahrungsmitteln und Sauerstoff versorgen; dadurch kann der Tumor sich weiter vergrößern.

Ich fasse das Vorgehende zusammen: Eine normale Zelle kann eine Mutation erleiden, die ihr die Eigenschaft verleiht, sich unkontrolliert und/oder schneller zu vermehren, oder häufiger Mutationen zu erleiden. Dadurch kommt es mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer zweiten Mutation. Die Zellen vermehren sich dann noch schneller und es entsteht eine noch größere Population von Zellen mit beiden Mutationen. Diese können eine weitere Mutation erleiden und haben somit eine erhöhte Chance, neue Eigenschaften zu erwerben, die sie noch weiter gegenüber normalen Zellen bevorzugen.

Ich komme nun auf eine besondere Krebsart zu sprechen, das sogenannte *Retinoblastom*, weil man an ihm viele grundlegende Erkenntnisse über die Entstehung eines Krebses gewonnen hat. Das Retinoblastom ist ein Krebs der Netzhaut, der im Innern

des Auges, vor allem bei jüngeren Kindern auftritt. Auffallenderweise sind in etwa 40 % der Fälle beide Augen, unabhängig voneinander, befallen. Die Krankheit ist zwar selten – es tritt etwa ein Fall pro 20.000 Individuen auf – aber rund die Hälfte dieser Fälle sind familiär. Familiär bedeutet, daß, obwohl die Krankheit in der Bevölkerung sehr selten ist, sie in einzelnen Familien gehäuft auftritt. Das hat schon vor Jahrzehnten den Verdacht nahegelegt, daß für diese Geschwulstbildung ein erblicher Faktor, das heißt ein Gen, verantwortlich ist. In einem typischen Fall trägt eine Person ein „Krebs-Gen“, erkrankt als Kind an einem Retinoblastom, wird operiert, überlebt und hat Nachkommen. Wenn diese Person mit einem „normalen“ Partner Kinder zeugt, dann werden durchschnittlich fünfzig Prozent von diesen das Krebs-Gen erben und mit hoher Wahrscheinlichkeit an Retinoblastom erkranken.

Im Fall des Retinoblastoms ist das „Krebsgen“ die mutierte Version des sogenannten *Rb-Gens*. Rb-Gen steht für Retinoblastom-Gen; es codiert für das Rb-Protein. Das normale Rb-Protein hat eine wichtige Funktion im Zellzyklus; beim mutierten Rb-Protein fällt die Funktion aus. Wie schon erwähnt, sind in einer Zelle 2 Kopien eines jeden Gens enthalten, eine vom Vater, eine von der Mutter ererbt. Solange nur ein Rb-Gen mutiert ist, kann das zweite, normale Rb-Gen die Funktion gewährleisten. Wenn aber in einer Zelle auch das zweite Rb-Gen durch eine Mutation betroffen wird, dann fällt die Rb-Funktion aus und die betroffene Zelle entwickelt sich zur Krebszelle. Abbildung 9 veranschaulicht das Gesagte. Ein Embryo entsteht aus einer Eizelle, in der eines der Rb-Gene eine Mutation trägt. Im Verlaufe der Entwicklung des Embryos erleidet eine Zelle in der Netzhaut des Auges eine Mutation im normalen Rb-Gen. Während Zellen mit nur einem lädierten Rb-Gen normal weiterleben, vermehrt sich die Zelle, in der beide Rb-Gene mutiert sind, schneller und entwickelt sich, wahrscheinlich infolge weiterer Mutationen in anderen Genen, zur Retinoblastomzelle. Die Wahrscheinlichkeit, daß eine zweite Mutation im Rb-Gen auftritt, ist – grob gesprochen – eins zu zehn Millionen. Das heißt, wenn sich eine Zelle und ihre Tochterzellen wiederholt teilen (etwa zwanzigmal), so daß etwa zehn Millionen Zellen aus einer einzelnen Zelle hervorgehen, dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, daß in einer dieser Zellen das bis anhin normale Rb-Gen ebenfalls mutiert. Und weil die Retina ca. 30 Millionen Zellen umfaßt, entsteht mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in einer der Zellen eine Mutation im zweiten Rb-Gen. Eine doppelt mutierte Zelle kann in irgend einem Organ auftreten, aber das Auge ist, aus unbekanntem Gründen, besonders anfällig für Tumorbildung. Es kann vorkommen, daß, nachdem ein Auge erkrankt ist und chirurgisch entfernt wurde, das zweite Auge ebenfalls erkrankt, oder daß sich in einem inneren Organ ein Tumor bildet.

Das Rb-Protein übt eine Kontrollfunktion im Zellzyklus aus. Es ist eines jener Proteine, das dafür sorgt, daß die DNS-Vermehrung und die nachfolgenden Schritte des Zellzyklus nicht stattfinden können, bis nicht gewisse Bedingungen – Wachstums- und Kontrollsignale – erfüllt sind. Mit anderen Worten, das Rb-protein bremst den Zell-Zyklus. Fällt es weg, dann kann die Zelle ungehindert von der G1-Phase in die S-Phase übergehen und sich teilen. Man kann das experimentell nachweisen,

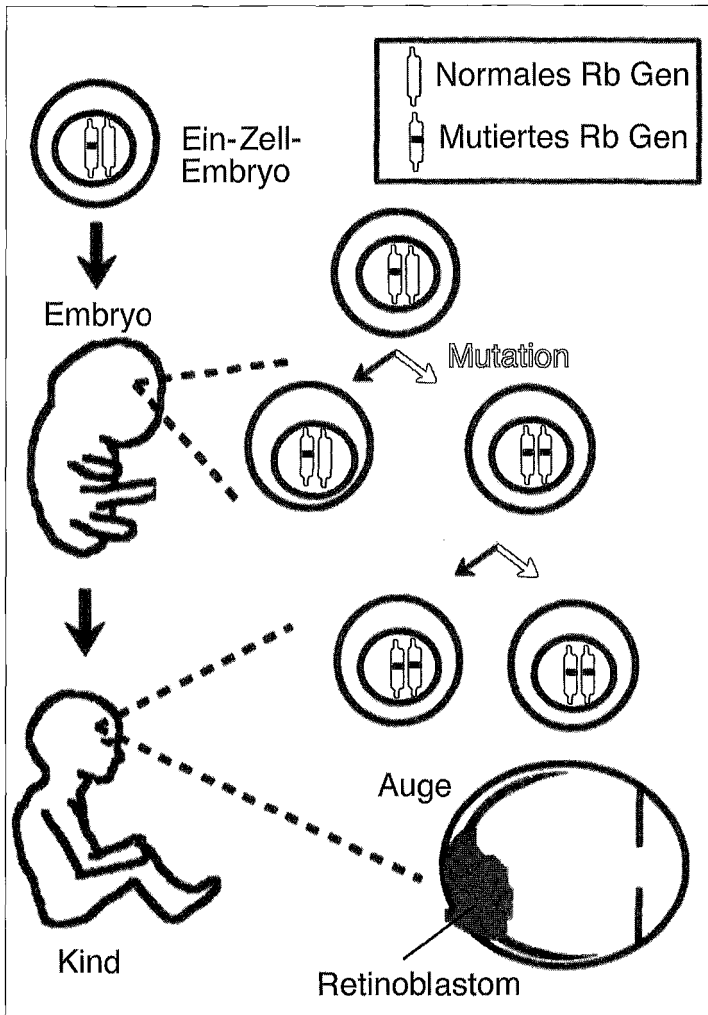


Abbildung 9
Retinoblastom als Erbkrankheit

wenn man in Tumorzellen, die von einem Retinoblastom stammen und bei denen beide Kopien des Rb-Gens eine inaktivierende Mutation tragen, eine einzelne Kopie des normalen Rb-Gens gentechnisch einführt. Danach enthalten diese Zellen zwei mutierte und ein intaktes Rb-Gen, und wenn man sie in eine Maus einpflanzt, bilden sie keinen Krebs im Gegensatz zu den ursprünglichen Tumorzellen.

Ich möchte Ihnen die Kontrollvorgänge beim Zellzyklus anhand Abbildung 10 erläutern: Nehmen wir an, wir haben hier ein Rad, das sich dreht – das stellt den Zellzyklus dar –, und die Drehung kann durch einen Bremsklotz gehemmt werden. Die beiden Bremsklötze stellen die von den beiden Rb-Genen codierten Rb-Proteine dar. Wenn nur ein Gen mutiert, so daß der eine Bremsklotz nicht mehr funktionsfähig ist, haben Sie immer noch den zweiten Bremsklotz, der funktionieren kann. Folglich kann die Zelle ihre Funktion normal erfüllen, solange eine intakte Genkopie vorhanden ist. Wenn aber beide Rb-Gene diese Mutation tragen, dann wird kein „Bremsklotz“ mehr gebildet und der Zellzyklus läuft unkontrolliert ab. Man nennt Gene dieser Art „Suppressorgene“, weil sie scheinbar das Auftreten eines Tumors unterdrücken oder supprimieren.

Ich möchte hier kurz ein weiteres, sehr interessantes Gen erwähnen, das *p53-Gen*. Dessen Erforschung hat verdeutlicht, daß Kontrollmechanismen in der Zelle vorhanden sind, die verhindern sollen, daß in einer Zelle auftretende schädliche Mutationen an Tochterzellen weitergegeben werden. Das von diesem Gen codierte p53-Protein – man nennt es auch den „Torhüter“ des Zellzyklus – hat die Funktion, DNS zu erkennen, die durch irgendeinen Vorgang beschädigt wurde. Wir werden später sehen, daß DNS durch viele chemische und physikalische Einwirkungen beschädigt werden kann. Wenn das eintritt, dann kann es an der beschädigten Stelle zu Mutationen kommen. Erkennt das p53-Protein einen Schaden in der DNS, der nicht repariert wurde, dann löst es biochemische Vorgänge aus, die zum Tod der Zelle führen. Der „Selbstmord“ der Zelle, die sogenannte Apoptose, verhindert, daß eine mutierte Zelle sich vermehrt und der Bildung eines Krebses Vorschub leistet. Die Zelle stirbt also ab, sie wird eliminiert, was ohne Belang ist, da genug Zellen in einem Organ vorhanden sind und sie ohnehin nachgebildet werden. Wenn nun beide p53 Gene inaktiv sind, so daß keine funktionsfähigen p53 Moleküle mehr vorhanden sind, so findet die Erkennung allfälliger beschädigter DNS durch p53 nicht mehr statt, Apoptose wird nicht ausgelöst, die Zelle vermehrt sich und die Tochterzellen können eine oder mehrere eventuell krebsfördernde Mutationen beinhalten. p53-Mutationen gehören zu den häufigsten Schäden, die man in Krebszellen findet. Das liegt darin begründet, daß, sobald in einer Krebszelle diese Mutation an p53 auftritt, alle weiteren Mutationen mit stark erhöhter Wahrscheinlichkeit stattfinden, so daß die bereits erwähnten verschiedenen Stufen von nachfolgenden Mutationen schneller durchlaufen werden können. Es gibt erbliche p53-Defekte, die dazu führen, daß in vielen Organen des Körpers unabhängige Tumore entstehen. Wir sprechen in solchen Fällen vom Li-Fraumeni Syndrom.

Ich habe bisher von zwei Genen gesprochen, deren Produkte an und für sich hemmend auf den Zellzyklus wirken. Aber ich habe zugleich hervorgehoben (Abbildung 6), daß auch positive Faktoren einwirken müssen, um den Zellzyklus aufrechtzuerhalten. Welches sind aber die positiven Signale, die den Zellzyklus beeinflussen?

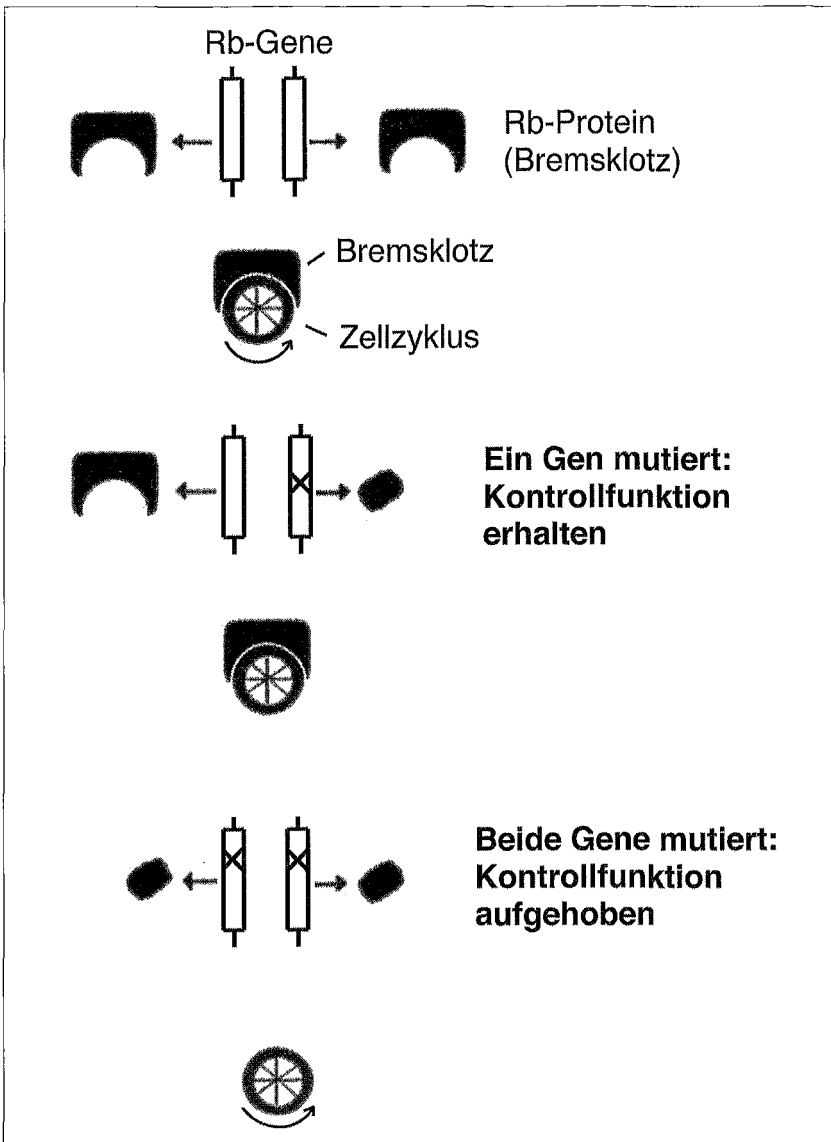


Abbildung 10
Modell für die Wirkungsweise eines Tumorsuppressor-Proteins

Die Vorgänge in einer Zelle werden teilweise auch von außen gesteuert. Viele Wachstumsfaktoren müssen auf eine Zelle einwirken, damit sie erstens überhaupt überleben und zweitens sich vermehren kann. Die dafür notwendigen Proteine nennt man Wachstumsfaktoren. Damit ein Wachstumsfaktor eine Zelle beeinflussen kann, muß die Zelle einen Rezeptor besitzen, das heißt ein Protein, an welches dieser Wachstumsfaktor spezifisch bindet. Nur der Rezeptor, der „seinen“ Faktor gebunden hat, kann ein Signal ins Zellinnere senden. Ich habe das in Abbildung 11 dargestellt: Bindet der Wachstumsfaktor an seinen Rezeptor, so kommt es zu einer Veränderung des Rezeptors, häufig eine Phosphorylierung, ein Vorgang der darin besteht, daß eine Phosphatgruppe an den intrazellulären Teil des Rezeptors gebunden wird. Danach kommt es zur Signalübermittlung, das heißt, der aktivierte Rezeptor löst die sukzessive Aktivierung einer Reihe verschiedener sogenannter Signalproteine aus, bis schließlich ein oder mehrere Proteine auf die DNS einwirken und dazu führen, daß bestimmte Proteine produziert werden, die für den Zellzyklus wichtig sind. Dabei gibt es mannigfaltige Möglichkeiten, daß etwas schiefgeht. Beispielsweise kann eine Mutation auftreten, die dazu führt, daß ein Wachstumsfaktor unbeschränkt gebildet und ausgeschieden wird, wie in Abbildung 11 gezeigt. Sofern die betroffene Zelle auch den Rezeptor für diesen Faktor besitzt, stimuliert sie sich selber zu weiterem

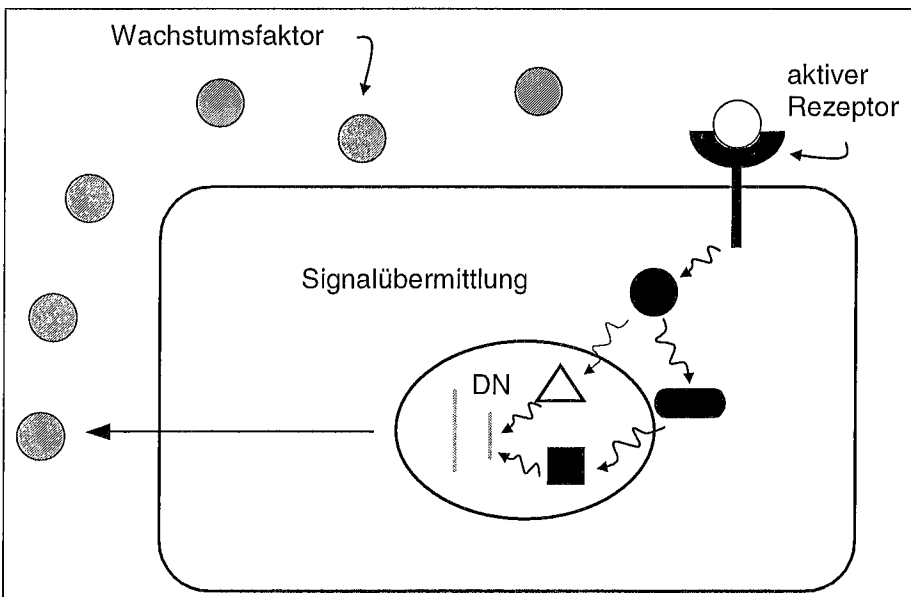


Abbildung 11
Wachstumsfaktoren regen Zellvermehrung an

Wachstum. Oder es kann eine Mutation im Gen, das den Rezeptor codiert, auftreten, die bewirkt, daß der Rezeptor selbst in Abwesenheit des Wachstumsfaktors konstant aktiv ist und dazu führt, daß in dieser Zelle Proteine entstehen, die den Zellzyklus anregen. Eine weitere Möglichkeit der Deregulierung besteht darin, daß Proteine, die nur unter bestimmten Bedingungen Signale übermitteln sollen, sich infolge einer Mutation selbständig machen und Signale übermitteln, ohne daß der Rezeptor vom einschlägigen Wachstumsfaktor aktiviert wird. Abbildung 12 zeigt eine Zusammenstellung einiger einschlägiger Gene, die generell als Onkogene bezeichnet werden.

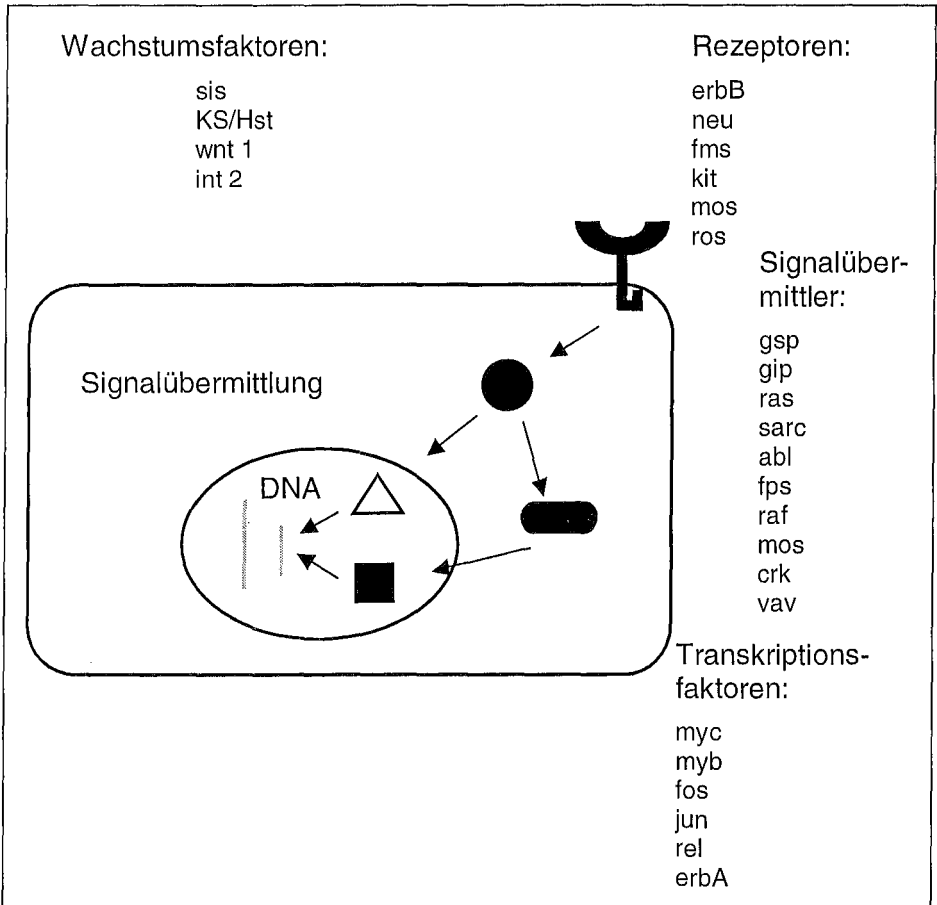


Abbildung 12
Onkogene

Es handelt sich um Gene, die für Wachstumsfaktoren, Rezeptoren, signalübermittelnde Proteine oder Transkriptionsfaktoren (Proteine, die indirekt die Bildung neuer Proteine fördern) codieren. Das Fatale für den Träger ist, daß in diesem Fall nur ein Gen mutiert werden muß, um krebsfördernde Vorgänge auszulösen – man spricht von dominanten Mutationen. Es müssen also nicht, wie bei den Suppressorgenen, beide Genkopien, die väterliche und die mütterliche, eine Mutation erleiden. So gibt es eine Anzahl von Tumoren, bei denen der Wachstumsfaktor eigenständig und unkontrolliert von der Krebszelle produziert wird. Auch kennt man viele mutierte Rezeptoren, die, ohne einen Wachstumsfaktor zu binden, ständig ins Zellinnere Signale weitergeben können; mutierte signalübermittelnde Proteine können Signale auslösen, ohne daß der Rezeptor stimuliert wurde. Transkriptionsfaktoren können aktiv sein, ohne ein Signal empfangen zu haben. Die Tatsache, daß sehr viele mutierte Gene zur Tumorbildung und -entwicklung beitragen können, ist eine der Schwierigkeiten bei der Krebsforschung und Krebsbehandlung.

Die Einfluß genetischer Faktoren auf das Entstehen von Krebs kann auffallend und direkt sein oder diskret und variabel. Ich habe Ihnen gezeigt, daß jeder Träger eines mutierten Rb-Gens einen Tumor (wenn nicht mehrere) entwickelt. Man nennt das eine Mutation mit hoher Penetranz. Es gibt aber subtilere genetische Auswirkungen, die darauf beruhen, daß gewisse Genvarianten (oder eine Kombination solcher Gene) nicht mit Sicherheit zu Krebs führen, sondern nur mit erhöhter Wahrscheinlichkeit. Zum Beispiel kann ein Individuum empfindlicher auf äußere Einwirkungen reagieren als ein anderes. Besonders im Fall von Brustkrebs, Prostata- und Dickdarmkrebs läßt sich eine familiäre Veranlagung feststellen, das heißt, daß die Individuen, die ein einschlägiges Gen tragen, häufiger an Krebs erkranken als jene, die nicht Träger dieser Mutation sind. Man kann also in diesen Fällen nicht sagen: „Ja, du wirst an Krebs erkranken“ sondern vielmehr „Du hast ein erhöhtes Krebsrisiko – laß Dich häufig untersuchen, damit Du rechtzeitig behandelt werden kannst.“

Wir wenden uns nun einem weiteren Thema zu, nämlich der Auslösung von Krebs durch Umweltfaktoren. Wie Sie bestimmt wissen, gibt es viele Substanzen, die Krebs auslösen können: Zum Beispiel ist Zigarettenrauch die häufigste Ursache von Lungenkrebs und aromatische Kohlenwasserstoffe, die im Teer vorkommen, können Hautkrebs auslösen. Aflatoxin, das Produkt eines Pilzes, der in verdorbenen Erdnüssen auftritt, bewirkt Leberkrebs. Übermäßiger Genuß hochprozentigen Alkohols fördert Krebs, insbesondere der Speiseröhre. Auch Strahlung, beispielsweise Ultraviolettstrahlung, wie sie von der Sonne ausgeht, kann Hautkrebs hervorrufen, und übermäßige Bestrahlung mit Röntgenstrahlen – das weiß man seit der Zeit von Madame Curie – oder radioaktive Substanzen – beispielsweise radioaktives Jod, wie es in Tschernobyl freigesetzt wurde – können zu Krebs führen. Es gibt zudem bestimmte Viren, die Krebs verursachen: zum Beispiel Hepatitis-B- und C-Viren, welche chronische Hepatitis erzeugen und dann zu Leberkrebs führen können; Papillom-Viren, die Gebärmutterhals- und/oder Gebärmutterkrebs, auslösen; Herpesviren und sogenannte Retroviren, die zu Leukämien führen können. Es handelt sich

zwar in jedem Fall um verschiedene äußere Umstände, aber ich betone: Alle diese Agenzien führen dazu, daß in der DNS Mutationen entstehen. Das grundlegende Prinzip also ist letzten Endes, egal ob es vererbt oder von außen ausgelöst wird, daß ein Gen verändert wird.

Wie führen solche äußeren Einwirkungen zu Krebs? Energiereiche Strahlung kann dazu führen, daß einer der DNS-Stränge gespalten wird. Die Zelle versucht den Schaden zu reparieren, doch kann im Verlauf dieser Reparatur ein falsches Nukleotid in den DNS-Strang eingesetzt werden, was möglicherweise zu einer schädlichen Mutation in einem Gen führt. Oder: Karzinogene – krebsauslösende Substanzen – sind befähigt, mit den Nukleotiden, den Bausteinen der DNS, zu reagieren, wodurch diese verändert werden. Auch hier versucht die Zelle, den Schaden zu reparieren; häufig gelingt es, manchmal gelingt es nicht, und es kann zur Mutation kommen. Bestimmte Viren haben die Fähigkeit, ihre DNS in die DNS der Wirtszelle einzubauen, was ebenfalls eine Art Mutation darstellt, die eine Veränderung der Funktionen dieser Zelle bewirkt.

Doch nun zur DNS-Diagnostik: Ich habe ihnen gesagt, daß es viele mutierte Gene oder Genvarianten gibt, die entweder mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Krebs führen oder ein erhöhtes Krebsrisiko anzeigen. Man kann heute mit Hilfe der DNS-Diagnostik feststellen, ob ein Individuum ein bestimmtes mutiertes Gen enthält oder nicht, also zum Beispiel ein mutiertes Suppressor-Gen oder ein Onkogen. Was kann man in solch einem Fall tun? Wenn man an einem Embryo einen schwerwiegenden genetischen Befund feststellt, so kann die Schwangerschaft unterbrochen werden. Es gibt aber Fälle, in denen man durch Genanalyse vielleicht erst nach der Geburt feststellt, daß eine krebsfördernde Mutation vorhanden ist. Es gibt einige Beispiele von mutierten Genen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Krebs führen, beispielsweise die mutierten BRCA1 und BRCA2 Gene, die die Entstehung von Brustkrebs fördern, oder das mutierte APC Gen, das zu polypösem Dickdarmkrebs führt. Beide haben eine sehr hohe Penetranz, und wenn man diese mutierten Gene findet, kann man davon ausgehen, daß früher oder später Krebs entstehen wird. Was kann man in solchen Fällen unternehmen?

Es handelt sich um ein schwieriges Problem. Im allgemeinen informiert man die Patienten über diesen Sachverhalt. Manche Frauen ziehen es dann vor, prophylaktisch die Brüste amputieren zu lassen, um diesen Krebs zu vermeiden. Weil es ein familiärer Krebs ist, haben diese Frauen häufig in der eigenen Familie gesehen, was es bedeutet, an Brustkrebs zu sterben. Sie ziehen es also vor, dieses Risiko zu eliminieren. Andere Frauen können sich nicht dafür entscheiden, werden aber häufig untersucht, ein paarmal im Jahr, so daß man einen auftretenden Tumor frühzeitig erkennen und behandeln kann. Dasselbe trifft auch für Patienten zu, die ein mutiertes APC Gen tragen. Dort wird durch häufige Inspektion des Dickdarmes untersucht, ob eine krebsartige Entartung stattfindet, so daß frühzeitig eingegriffen werden kann. Schließlich einige Worte zur Krebsbehandlung. Im Vordergrund der Krebsbekämpfung steht in vielen Fällen die Chirurgie. Die Entfernung der Krebsgeschwulst ist

häufig eine erfolgreiche Therapie, wenn der Krebs noch lokalisiert ist, wenn er sich noch nicht durch Metastasen fortgepflanzt hat. Als weitere wirksame Therapie gilt die Bestrahlung, die allerdings die Gefahr in sich birgt, daß sie gelegentlich, nach einem Jahrzehnt oder später, selbst wieder zu bösartigen Erkrankungen führt. Chemotherapie, die Behandlung mit Substanzen, die bevorzugt Krebszellen schädigen, ist in vielen Fällen erfolgreich. Seminome zum Beispiel, das heißt bestimmte Tumore des Hodens, kann man heute vollständig heilen, weil diese Zellen besonders empfindlich auf gewisse chemische Substanzen reagieren. Besonders interessant ist heutzutage die biologische Therapie, das heißt die Behandlung mit Hormonen, Hormoninhibitoren und biologischen Wirkstoffen. Zum Beispiel tragen Krebszellen beim Brustkrebs häufig einen Rezeptor für Hormone, die ihr Wachstum fördern, und dort kann man dann mit einer chemischen Substanz eingreifen, welche die Hormonwirkung verhindert. Beim Prostatakrebs kann man einen Hemmstoff oder ein weibliches Hormon verabreichen, welches das Wachstum der Prostatazellen hintanhält. Ziemlich neu ist die sogenannte Immuntherapie, das heißt die Therapie mit Antikörpern, welche Oberflächenmoleküle von Tumorzellen erkennen und zur Hemmung des Wachstums dieser Zellen oder gar zu deren Zerstörung führen, beispielsweise Herceptin beim Brustkrebs oder Mabthera bei gewissen B-Zell-Lymphomen.

Es gibt gegenwärtig auch viele, noch experimentelle Ansätze, beispielsweise die Anti-Angiogenese: Wie erwähnt, ist die Bildung von Blutgefäßen, die in den Tumor einwachsen und ihn ernähren, ein wichtiger Faktor bei der Ausbreitung von Krebs. Es wird heute daran gearbeitet, Substanzen zu entwickeln, welche diese Blutgefäßbildung verhindern. Denken Sie ferner an das Enzym Telomerase, das für die unbeschränkte Zellvermehrung benötigt wird und in Krebszellen fortwährend aktiv ist. Man arbeitet daran, Hemmstoffe für dieses Enzym zu finden, um zu verhindern, daß Krebszellen sich beliebig vermehren.

Abschließend möchte ich nochmals auf den anonymen Brief zurückkommen, den ich anfangs erwähnte und der mir Anlaß gibt, die beiden darin enthaltenen Aussagen zu kommentieren: Die erste, daß man Krebs nie wird heilen können. Das stimmt insofern nicht, als für viele, allerdings noch lange nicht alle Krebsarten, heute eine sehr wirksame Behandlung zur Verfügung steht. Die zweite Aussage – und die ist zutreffender – weist darauf hin: „Gift überall“. Es ist ein wesentlicher Punkt, denn schätzungsweise werden zwischen 50 und 75 % aller Krebse durch äußere Einflüsse ausgelöst. Wir kennen noch nicht alle Zusammenhänge; wir wissen natürlich, daß Zigarettenrauch eine starke karzinogene Wirkung hat, daß Ultraviolettstrahlen, die von der Sonne ausgehen, Hautkrebs hervorrufen, daß viele Chemikalien, die die Umwelt verunreinigen krebsfördernd sind und daß auch die Ernährungsweise eine Rolle spielt. Aber alle diese Einwirkungen führen letztlich zu Mutationen in ein oder mehreren Genen, und gegenwärtig existieren keine effizienten Methoden, solche genetischen Fehler wieder zu reparieren. Deshalb stehen vorerst diese radikalen Eingriffe mit Hilfe der Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie im Vordergrund, mit denen man die Krebszellen zu eliminieren und nicht zu „heilen“ versucht. Die

Krebsverhütung ist die eigentliche Aufgabe, der wir uns zuwenden müssen. Wie viele von Ihnen jedoch wissen, ist es sehr schwierig, Menschen davon zu überzeugen, ihren Lebensstil zu ändern, um Krebs zu verhüten. Ich denke aber, es ist eine leichtere Aufgabe, als im Nachhinein den Krebs zu heilen.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.