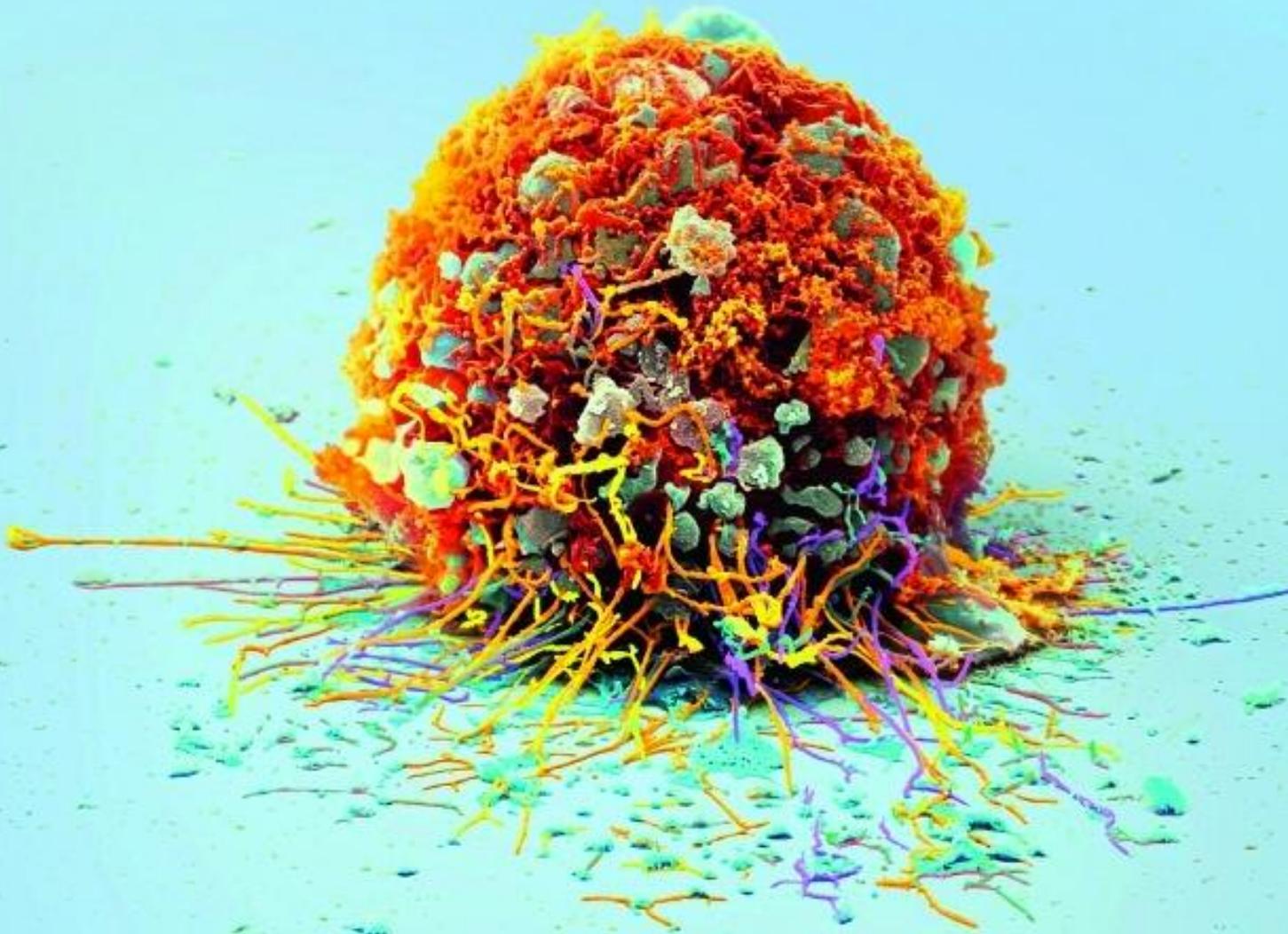


Jagd auf winzige Monster



MARTIN OEGGERLI, MIT UNTERSTÜTZUNG DER HOCHSCHULE FÜR LIFE SCIENCES, FHNW

Krebs beginnt in den Genen. Durch Fehler im Erbgut gerät die Zellteilung außer Kontrolle. Um diesen Prozess stoppen zu können, ergründen Forscher die Mechanismen. | Von Cinthia Briseño

EIN BERÜHMTER Vierzeiler von Heinz Erhardt beginnt mit einem schlichten Fakt: „Das Leben kommt auf alle Fälle aus einer Zelle.“

Auch der Tod kommt manchmal aus einer Zelle – jedenfalls ist es so bei Krebs. Ein Tumor entsteht, wenn eine Zelle sich unkontrolliert zu teilen beginnt. Wenn das wieder und immer wieder geschieht und dabei all jene raffinierten Kontrollmechanismen des Organismus umgangen werden, die genau steuern, wann eine menschliche Zelle sich zu vermehren hat – und wann nicht.

Läuft das Teilungsprogramm erst einmal aus dem Ruder, können die Folgen verheerend sein. Aus dem unkontrollierten Zellhaufen wird eine Geschwulst, deren einziges Ziel zu sein scheint, weiter zu wuchern. Zunächst noch durch eine Membran begrenzt, durchbricht der Tumor mit der Zeit diese natürliche Barriere. Die bösartigen Zellen dringen in umliegendes Gewebe vor und beginnen die Funktion der betroffenen Organe zu stören. Schließlich wandern einzelne Tumorzellen in benachbarte Lymph- oder Blutgefäße ein.

Das ist der erste Schritt einer besonders gefürchteten Phase: der Metastasierung. Über die Lymphe oder den Blutstrom gelangen die tumorösen Zellen an andere Stellen des Körpers und besiedeln weitere Organe. Im besten Fall halten sie still, oft aber wuchern sie weiter. Hatte der Patient ursprünglich die Diagnose Lungenkrebs, kann er plötzlich mit Tumoren in Leber, Gehirn oder anderen Organen zu kämpfen haben.

Dann ist es fast immer zu spät: Mehr als 90 Prozent aller Krebspatienten, die ihrer Krankheit erliegen, sterben an den Folgen einer Metastasierung.

Was aber führt dazu, dass die Zellteilung derartig entgleist und die Folgen so verheerend sind? Die Frage, die Betroffene so quält, ist nur schwer zu beantworten.

Den wenigsten Patienten können Ärzte sagen, was genau ihre Erkrankung ausgelöst hat. War es das jahrelange Rauchen, der ein oder andere Sonnenbrand, das Asbest im alten Schulgebäude, zu viel Stress oder einfach Veranlagung? Zwar gibt es Faktoren, die das Risiko für eine Krebserkrankung erhöhen. Wie etwa das hochgefährliche Rauchen: Mindestens ein Fünftel aller Todesfälle durch Krebs weltweit ist nach seriösen Schätzungen auf Tabakgenuss zurückzuführen.

Aber: Krebs ist eine überaus komplexe Erkrankung; unzählige Mechanismen in einer Zelle können diese dazu bringen, sich ungehemmt zu teilen. Immerhin haben alle Entgleisungsprozesse eine bemerkenswerte Gemeinsamkeit: Sie sind auf Schäden im Erbgut zurückzuführen.

Die Krebsforscher Daniel Pinkel und Donna Albertson von der University of California formulierten 2005 ein fundamentales Dilemma: „In Tumoren verbirgt sich die genetische Geschichte ihrer Entwicklung. Aber es kann schwierig sein, diese Geschichte zu entziffern.“ Immerhin: Allein die wissenschaftliche Erkenntnis gut 20 Jahre zuvor, dass Tumorzellen den Befehl, sich unentwegt zu teilen, in ihren eigenen Genen tragen, war ein Meilenstein der Forschungsgeschichte.

Der menschliche Organismus besteht aus Abermilliarden Zellen. Ein Teil behält die Fähigkeit zur Teilung ein Leben lang. Diese Erneuerungsfähigkeit ist die Bedingung des menschlichen Überlebens. Der tägliche Umsatz ist gewaltig: Die Zellen der Darmschleimhaut werden innerhalb weniger Tage nahezu komplett ausgetauscht.

Vor jeder Teilung wird die DNA des Zellkerns einmal komplett abgeschrieben. Er besteht aus Milliarden Bausteinen, den sogenannten Nukleotiden. Erstaunlicherweise ist die Kopie fast immer perfekt – fast, aber eben nicht immer. Beim Krebs geht

Krankhaftes Wuchern

Schon winzige Defekte können dazu führen, dass die Teilung einer Zelle aus dem Ruder läuft.

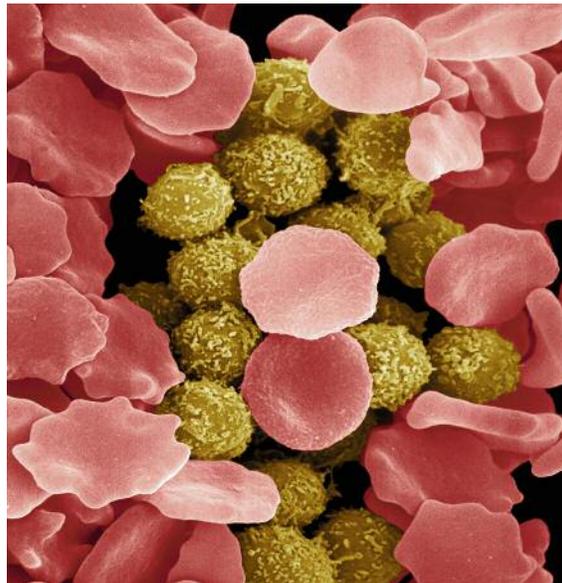
es sowohl um die sehr seltenen Kopierfehler als auch um jene DNA-Fehler, die sogenannten Mutationen, die durch äußere Einflüsse entstehen.

„Das Leben des Krebses ist eine Nachbildung des normalen Lebens unseres Körpers, sein Dasein der pathologische Spiegel unseres eigenen Existierens“, so hat es der US-Onkologe Siddhartha Mukherjee in seinem preisgekrönten Krebs-Buch „Der König aller Krankheiten“ beschrieben.

Die Entzifferung des genetischen Fingerabdrucks von Tumorzellen gleicht der Suche nach der Nanonadel im Heuhaufen. Möglich ist sie erst seit einigen Jahren dank moderner molekularbiologischer Verfahren. Je nach Krebsart können Zehntausende solcher Mutationen in der Tumor-DNA auftreten. Forscher schätzen, dass in den Zellen eines Lungentumors etwa 23 000, in Hautkrebszellen mehr als 33 000 Veränderungen der DNA-Sequenz stecken.

JEDER TUMOR trägt dabei einen eigenen Fingerabdruck. Bert Vogelstein, Darmkrebsexperte an der Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore, ist einer jener Forscher, die den Tumor-Codes auf der Spur sind. Sein Team war das erste, das Zellen aus Darm- und Brustkrebsproben genetisch komplett entzifferte und darin jeweils mehr als 1700 Genveränderungen fand. In einem Interview sagte Vogelstein 2008: „Krebs ist wirklich sehr viel komplexer, als wir je geahnt haben.“

Wie aber führen Mutationen dazu, dass eine Zelle jegliche Kontrolle über ihr Teilungsvermögen verliert? Um das zu verstehen, muss man wissen, dass das Erbgut sämtliche Funktionen einer Zelle steuert – darunter auch das Wachstum. Gene sind bestimmte Abschnitte der DNA, die der Zelle als Bauanleitung für die Herstellung von Proteinen dienen. Dabei legt die Reihenfolge der einzelnen DNA-Bausteine (sogenannte Basenpaare) fest, aus welchen Aminosäuren sich das Protein zusammen-



Problem im Blut

Rote und weiße Blutkörperchen eines Leukämiepatienten

setzt und welche Eigenschaften es somit besitzt.

Das menschliche Genom enthält knapp 21 000 Gene. Etliche von ihnen sind an der engmaschigen und komplexen Überwachung des Zellwachstums beteiligt. Auch DNA-Bereiche zwischen den Genen spielen bei der Teilung von Zellen eine Rolle. Enthält die DNA-Sequenz dieser Gene oder regulatorischen Abschnitte Fehler, kann das am Ende massive Auswirkungen auf die Wachstumskontrolle haben. Es kann schon genügen, dass nur ein einziges Basenpaar vertauscht ist.

Es war der Molekularbiologe Robert Weinberg, Sohn eines aus Nazi-Deutschland geflohenen Zahnarztes, der als Wissenschaftler am Massachusetts Institute of Technology eine der wegweisenden Entdeckungen in der Geschichte der Krebsforschung machte: 1982 gelang Weinberg der Beweis, dass Krebs eine Folge defekter Gene ist. Sein Ansatz war im Kern ganz einfach: Aus einer Tumorzelle wollte er ein von ihm postuliertes „Krebsgen“ isolieren und es in das Erbgut einer gesunden Zelle wieder einbauen. Würde diese sich dann in eine Krebszelle verwandeln, wäre der Beweis erbracht: Ein einziges defektes Gen ruft die Krankheit hervor.

So simpel der Gedanke war, so problematisch war dessen experimentelle Überprüfung. Damals, um 1980, stand die Entzifferung des menschlichen Erbguts noch ganz am Anfang.

Die mehr als sechs Milliarden Nukleotide reihen sich verteilt auf 23 Chromosomenpaare im Kern einer Zelle zum Genom

aneinander. An welchen Stellen in diesen unvorstellbar langen DNA-Molekülen sich die Gene verbergen und wie sie aufgebaut sind, wusste zu dem Zeitpunkt niemand; geschweige denn, wie man sie gezielt aus dem Erbgutmolekül herausschneiden könnte, um sie in das Genom einer anderen Zelle einzuschleusen.

Weinberg und sein Team gaben sich dennoch auf die unfassbar mühevollere Suche: Die Forscher isolierten dabei das komplette Erbgut aus Blasenkrebszellen eines 55-jährigen Mannes. Mithilfe spezieller Enzyme zerhackten sie dann das Erbgut in Tausende zufällige DNA-Bruchstücke. Diese waren jeweils so kurz, dass nur ein bis zwei Gene darin enthalten sein

konnten. Über spezielle Trägermoleküle schleusten sie die DNA-Schnipsel in gesunde Zellen ein.

Die Forscher hofften darauf, dass eine der Millionen Zellen in der Kultur aus der Masse herausstechen würde, dadurch, dass sie sich plötzlich ungebremst vermehren und dabei die gesunden Zellen überwuchern würde. Nach monatelanger Arbeit und unzähligen Fehlschlägen entdeckten sie tatsächlich ein derartiges Wuchern. Irgendein eingeschleustes Gen hatte die Transformation einer Zelle ausgelöst: Krebs ließ sich im Gen-Labor künstlich auslösen.

Das Wissenschaftsjournal *Nature*, in dem Weinberg seine Entdeckung veröffentlichte, bejubelte sie als „eine der bisher verblüffendsten in der langen und frustrierenden Geschichte der Suche nach einem Verständnis von Krebs“. Es war die Geburtsstunde des ersten menschlichen Krebsgens, – des „Onkogens“.

Weinbergs Team sowie Forscher anderer Labore machten sich daran, das DNA-Bruchstück, das für die Transformation verantwortlich war, zu analysieren und dessen Basenpaarsequenz zu entziffern. Dabei stellte sich heraus, dass es sich um das rund 6500 Basenpaare lange „Ras“-Gen handelte, ein Gen, das man schon kannte: aus einem Virus. Eine weitere verblüffende Entdeckung: Im Vergleich zum gesunden Ras-Gen unterschied sich die DNA-Sequenz des krebsauslösenden Ras-Gens in nur einem einzigen Basenpaar.

Wie kann eine einzelne Punktmutation in einem Gen das entsprechende Protein



Animation:
Wie Krebs entsteht

<http://spiegel.de/appSPW32014/krebszellen>

derartig verändern, dass dadurch das Zellwachstum aus den Fugen gerät? Vereinfacht gesagt ist das Ras-Protein ein zentrales Molekül, das Signale von außerhalb der Zelle über eine ganze Reihe weiterer Proteine in den Zellkern weiterleitet. Dockt beispielsweise ein Wachstumsfaktor an einen bestimmten Rezeptor auf der Außenmembran der Zelle an, kommt die sogenannte Ras-Kaskade in Gang. Dadurch gelangt das Wachstumssignal in den Zellkern. Dort werden wachstumsfördernde Gene aktiviert, deren Proteine die Teilung einer Zelle anschalten.

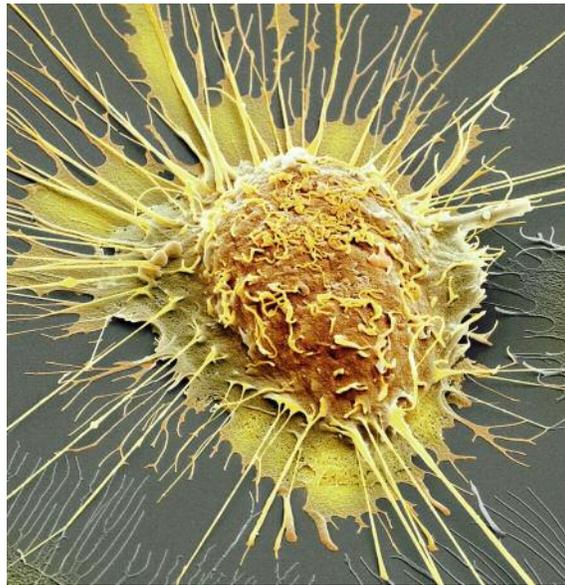
Normalerweise enthält das Ras-Protein einen eingebauten Ausschalter. Er verhindert, dass zu viele Wachstumssignale ins Zellinnere geschleust werden. Trägt das Ras-Gen eine bestimmte Mutation, entsteht daraus ein fehlerhaftes Ras-Protein, dessen automatische Abschaltung nicht mehr funktioniert. Die Folge: Das Wachstumssignal wird permanent in den Kern geleitet, die Zelle teilt sich immer weiter. Der Radioonkologe und Buchautor Martin Bleif erläutert es so: „Diese Veränderungen der Gene verwandeln disziplinierte und loyale Zellen in kleine selbstsüchtige Monster, die sich rücksichtslos zu teilen beginnen.“

Inzwischen gibt es einen ganzen Katalog bekannter Onkogene wie Ras. In allen führen Mutationen zu überbordenden Aktivitäten, die eine Zelle ständig zur Teilung anregen. Mehr als 200 solcher Onkogene, die bei der Entstehung von Krebs eine Rolle spielen, gibt es.

Eine beliebte Metapher geht so: Krebsgene sind wie Gaspedale, die sich verklemmt haben und ständig auf Vollgas stehen – während die Bremsen ausfallen.

Die Bremsen gehören zur Gen-Klasse der „Tumorsuppressor-Gene“. Sie bewirken genau das Gegenteil von Onkogenen: Sie halten die Zellteilung auf. Das bekannteste und wohl am besten erforschte Tumorsuppressor-Gen ist TP53. Ist es mutiert, was in rund 40 Prozent aller menschlichen Tumore der Fall ist, versagen die Bremsen – der Zellwagen gerät ins Schleudern.

Die Aktivität der Gene steht in einer gesunden Zelle im Gleichgewicht. Die Teilung erhält dadurch das nötige Maß. Dabei besitzt eine Zelle nicht nur einzelne Gaspedale und Bremsen, sondern eine ganze Reihe solcher Gene, die in einem giganti-



Angriff von innen

Krebszelle mit ihren Ausläufern aus einer erkrankten Mundhöhle

schen Netzwerk von Signalkaskaden organisiert sind.

Um Krebs auszulösen, genügt daher nicht eine einzelne Veränderung in einem einzigen Tumorgen. Eine Krebserkrankung entsteht vielmehr nur durch die Mutation verschiedener Gene.

Das erklärt auch, warum von der allerersten Mutation in einem Tumorgen bis zum erkennbaren Wachstum eines Karzinoms Jahre oder sogar Jahrzehnte vergehen können: Bis die engmaschig regulierte Zellteilung komplett außer Kontrolle gerät, müssen sich meist viele Schäden im Erbgut über längere Zeit anhäufen.

An dieser Stelle kommen Umwelteinflüsse und der Lebensstil ins Spiel: DNA-Schäden können durch sogenannte mutagene Stoffe ausgelöst werden. Dazu zählen etwa etliche Substanzen im Tabakrauch, wie das gefürchtete Benzopyren, aber auch Schimmelpilzgifte und bestimmte Farbstoffe. UV-Strahlung durch Sonne oder Solarium kann ebenfalls die menschliche DNA schädigen.

OB ULTRAVIOLETTE oder radioaktive Strahlung, Sauerstoffradikale oder Chemikalien: Die Liste genverändernder Einflüsse ist lang. Zudem kann es spontan zu Mutationen in der DNA kommen – ohne Einfluss von außen. Einige Menschen bekommen das Krebsrisiko schon in die Wiege gelegt, wie etwa Angelina Jolie: Fünf bis zehn Prozent aller Brustkrebspatientinnen haben eine genetische Disposition.

Für gewöhnlich ist eine Zelle in der Lage, Schäden in ihrer DNA zu reparieren.

Oder irreparabel geschädigte Zellen werden vom Körper beseitigt. Wenn aber ausgerechnet die Gene mutieren, die an der Schadensbekämpfung beteiligt sind, wie etwa TP53, fehlt dieser Schutz. Die Schäden werden dann an die Tochterzellen weitergegeben; die Mutationen häufen sich nach und nach an. Die Verwandlung der Zelle in ein selbstsüchtiges Monster nimmt ihren Lauf.

Diese hochkomplexen Vorgänge sind aber bei Weitem nicht die einzigen, die bei der Bildung und dem Wachstum von Krebs eine Rolle spielen. Ein weiteres Beispiel: Sobald eine bösartige Geschwulst eine Größe von etwa einem Millimeter erreicht hat, beginnt sie auch Einfluss auf ihre

Umgebung auszuüben – einzig und allein zu dem Zweck, sich selbst am Leben zu erhalten.

Damit der Tumor weiterwachsen kann, muss er dafür sorgen, dass seine Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Das gelingt ihm, indem er die Bildung neuer Blutgefäße aus bereits bestehenden anregt. „Angiogenese“ nennt man diesen Vorgang. Allein darüber, welche Faktoren dabei eine Rolle spielen und wie Krebszellen diesen Prozess steuern, gibt es umfangreiche Forschungen.

Die Medikamente der neuen Generation greifen in diese Prozesse ein; Ärzte sprechen von „targeted therapy“ – zielgerichteter Therapie (siehe Seite 34). Wirkstoffe, die etwa einzig und allein die Angiogenese unterbinden sollen, sind in den vergangenen zehn Jahren auf den Markt gekommen. Bisher sind sie bei fortgeschrittenem Krebs von Darm, Brust, Lunge, Niere und Eierstock zugelassen.

Im Jahr 2050, schreibt Radioonkologe Bleif, könnte Krebstherapie im günstigsten Fall so gehen: Die Auswahl der Medikamente richten die Ärzte an der genetischen Signatur jedes einzelnen Tumors aus – und nicht mehr allgemein an der Krebsform. Dann wird ein auf die Gen-Architektur der jeweiligen Krebszelle abgestimmter Medikamentencocktail individuell zusammengestellt.

Bisher ist dies nur eine Vision. Bleif räumt ein: „Ob diese Träumereien vom Reißbrett sich jemals in ein wirksames Therapiekonzept übersetzen lassen, steht in den Sternen.“