

Krebs – Warum genießt diese Krankheit so eine Aufmerksamkeit?

Etwa ein Viertel (25,4 %) der Todesfälle in Deutschland geht auf eine Krebserkrankung zurück. Damit ist Krebs hierzulande nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (43 %) die zweithäufigste Todesursache.

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland jährlich rund 420.000 Menschen neu an Krebs und im Jahr 2005 starben 211.400 Patienten an den Folgen dieser Erkrankung. Während in den letzten dreißig Jahren die Todesrate trotz Fortschritten in der Krebsforschung nur um etwa 5 % gesunken ist, ging im Vergleich die Sterberate bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen um ca. 35 % zurück (Bericht des Bundesgesundheitsministeriums 2008).

Der Krebsforscher Rudolf Virchow (1821-1902) sagte einmal, dass es für ihn ein „Albtraum sei, wolle man ihn nach der Definition des Krebses fragen“. Genetiker definieren Krebs heute als „molekularen Unfall des Zellgenoms“. Das medizinische Wörterbuch benennt Krebs als „allgemeine Bezeichnung für eine maligne (böartige) Neubildung menschlicher oder tierischer Gewebe, welche durch fortgesetztes Wuchern eine immer weitergehende Zerstörung von Geweben und Organen hervorruft“. Bereits im 2. Jahrhundert n. Chr. schrieb der griechisch-römische Arzt Galenus: „An der Brust sahen wir häufig Tumoren, die der Gestalt eines Krebses sehr ähnlich waren“.

Krebs entsteht durch eine unkontrollierte Zellvermehrung als Folge von Veränderungen im Genom der „entarteten“ Zellen. Das betrifft somatische Mutationen in der DNA wie z. B. Punktmutationen, Chromosomenumbauten und Polyploidisierungen, aber auch epigenetische Veränderungen, u. a. die DNA-Methylierung. Eine Krebszelle kann sogar „fremde“ DNA-Sequenzen enthalten, z. B. übertragen durch Papillom-, Herpes- oder Hepatitis B-Viren. Aktuelle Forschungsergebnisse zufolge erfüllen auch kleine RNAs (microRNAs) als Regulatoren bedeutende Funktionen bei der Zellvermehrung, Zelldifferenzierung und dem programmierten Zelltod (Apoptose) von Brust-, Blut- und Darmkrebszellen.

Durch die ungehemmte Wucherung der Krebszelle entsteht eine Geschwulst, der Tumor. Verbleiben die Tumorzellen in ihrem Ausgangsgewebe, gilt der Tumor im Allgemeinen als gutartig (benigner Tumor). Böartige Tumoren (als maligne Tumoren bzw. Krebs bezeichnet) wachsen hingegen zumeist in das sie umgebende gesunde Gewebe ein. Auch können Tumorzellen, die über Blut oder Lymphe in andere Organe des Körpers gelangen, dort Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden. Dabei weckt die Entdeckung von Tumorstammzellen neue Hoffnungen, Krebs an der Wurzel zu fassen, effektiver bekämpfen und den Metastasen Einhalt gebieten zu können. (Abb. 1)

Forscher haben in den letzten Jahren bei immer mehr Krebsarten Hinweise darauf gefunden, dass die Geschwülste Tumorstammzellen enthalten, die an schwer erreichbaren Partien des

Körpers ruhen und mit speziellen Schutzmechanismen ausgestattet sind, wodurch sie eine Krebstherapie überleben. Damit wäre auch ein erneuter Ausbruch des Tumors nach einiger Zeit erklärbar.

Gesunde adulte Stammzellen befinden sich in unserem Körper in jedem Organ. Zum Beispiel sorgen die Stammzellen in den Haarwurzeln nach einer Chemotherapie für die Erneuerung des Haarwachstums, andere in der Haut für deren Regeneration nach einer Verletzung.

Die Forschung an den Tumorstammzellen wird gegenwärtig intensiviert, um diese sicher erkennen und bekämpfen zu können.

Im Rahmen der normalen Zellzykluskontrolle werden Zellen, die Defekte aufweisen wie z. B. DNA-Schäden oder unvollständige Replikation, gezielt vernichtet. So ist der Eintritt in die S-Phase von der Überwindung des Restriktionspunktes abhängig. Weitere Kontrollpunkte sind in der S-Phase, am Übergang von der G2-Phase zur Mitose und während der Mitose (Abb. 2). Indem die Regulationsmechanismen des Zellzyklus nicht mehr funktionieren, teilen sich die Tumorzellen unbegrenzt weiter.

Dabei spielen Proto-Onkogene und Tumor-Suppressorgene eine wesentliche Rolle. Erstere codieren für Proteine, die das Wachstum der Zelle fördern, während die Proteine der Tumor-Suppressorgene die Zellvermehrung hemmen. Durch Mutationen werden die Proto-Onkogene zu krebsauslösenden Onkogenen, so dass ein Überschuss an Wachstum-stimulierenden Proteinen entstehen kann. (Abb. 4)

Mutierte Tumor-Suppressorgene können die Zellteilung an den Kontrollpunkten nicht mehr auf DNA-Schäden kontrollieren, wodurch eine unkontrollierte Vermehrung der Zellen und damit die Tumorbildung ermöglicht wird.

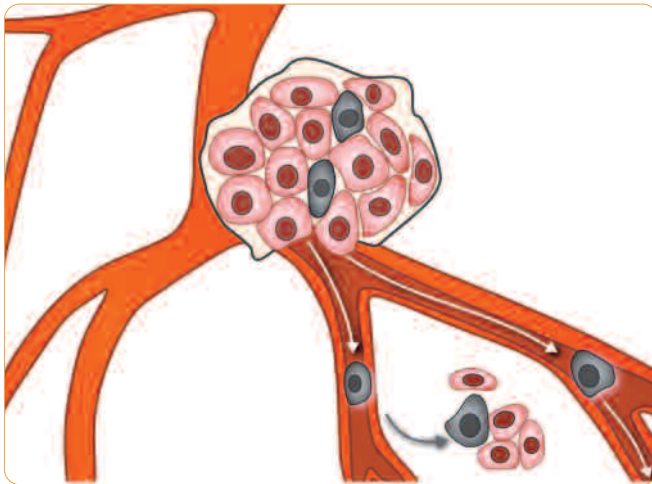
Gelingt beispielsweise die Reparatur der DNA-Schäden durch die zelleigenen Enzyme nicht, verhindert das vom Tumor-Suppressorgen TP53 codierte Protein p53 die DNA-Replikation bzw. leitet bei zu großen Schäden die Apoptose ein. Dieser zelluläre Selbstmord verhindert in diesem Falle die Krebsentstehung, denn solange TP53 noch nicht mutiert ist, führt p53 seine Funktion voll aus und die genetisch schadhafte Zelle kann sich nicht teilen.

Bei mehr als 50 % aller Krebspatienten lassen sich somatische Mutationen des TP53 Tumor-Suppressorgens auf Chromosom 17 nachweisen. Durch die ungehemmten Zellteilungen kommt es in der Folge zu vielen Veränderungen der Chromosomen, die durch fehlende, zusätzliche oder vertauschte Fragmente charakterisiert sind. Sogar überzählige oder völlig fehlende Chromosomen kennzeichnen oft den Zellkern einer Krebszelle (Abb. 3).

Auch das Methylierungsmuster der DNA in der Tumorzelle ist verändert. Methylgruppen werden durch eine Methylase mit Cytosin verbunden, wodurch die betroffenen Gene nicht mehr abgelesen werden können. Während die Methylierung in den Zellen aus normalem Gewebe unter 10 % liegt, ist die Methylierung in Tumor-

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung



 Krebszelle  Krebsstammzelle

Abb. 1: Tumor mit Krebsstammzellen: Während die meisten Zellen eines Tumors nur in einer wohlbehüteten Umgebung wachsen können, ermöglicht eine spezialisierte molekulare Ausstattung den Krebsstammzellen, fernab vom Primärtumor Tochtergeschwülste zu bilden und Krebstherapien zu überleben. (GENOMXPRESS 2007, Sonderausgabe, S. 13)

zellen um ein Vielfaches (bis zu 80 %) höher (GENOMXPRESS, Sonderausgabe 2007, S. 36).

Die Auslöser solcher molekularen Veränderungen im Zellkern sind vielfältig. Allgemein kommen als Mutationen-auslösende Faktoren Karzinogene (krebserregende Stoffe) der Umwelt und die Lebensweise (z. B. Ernährung, Rauchen) in Frage.

Manche chemischen Stoffe (u. a. viele ringförmige Kohlenwasserstoffe, bestimmte Farbstoffe, Asbest, Dieselrußpartikel), physikalische Faktoren (u. a. UV-, Röntgen-, Radium-Strahlung), bestimmte Viren (z. B. Papillom-Viren, Hepatitis-Viren) und Bakterien (z. B. Helicobacter pylori) gehören zu den Karzinogenen. Aber auch spontane Veränderungen innerhalb des Genoms können zur „Entartung“ der Zelle beitragen. Nur 5-10 % aller Krebserkrankungen gehen auf ererbte genetische Defekte zurück.

Stahl, Strahl, Chemo und Immuno lauten verkürzt die „Waffen“, die hauptsächlich zur Bekämpfung der Volkskrankheit Krebs eingesetzt werden. Bedeutende Fortschritte auf diesen Gebieten haben die Heilungsaussichten gegenüber der Zeit vor 40 Jahren verbessert, obwohl die anvisierten Ziele noch lange nicht erreicht sind. Deshalb gewinnt die Vorbeugung in den letzten Jahren immer mehr an Gewicht, gibt es doch einige Erkenntnisse zur Prophylaxe der verschiedensten Krebserkrankungen.

Mit vielfach verbesserten Medikamenten zur Krebsbekämpfung konzentrieren sich die Forscher auch auf die Stärkung des Immunsystems durch Impfung. Unter anderem werden genmanipulierte Krebszellen, Tumor-Proteinbruchstücke oder Stammzellen als Impfstoff genutzt, um eine spezifische Immuntherapie zu erreichen. Im Tierversuch injizierten die Forscher Mäusen artemeigene embryonale Stammzellen (diese weisen starke Ähnlichkeiten zu Krebszellen auf) und pflanzten ihnen später Lungenkrebszellen unter die Haut. Nur 20 % dieser „geimpften“ Mäuse erkrankten an Lungenkrebs, während die Kontrollgruppe (ohne Impfung mit

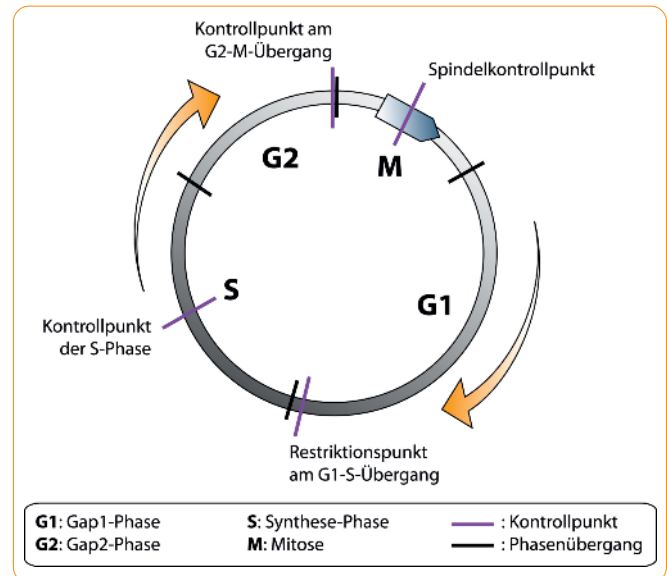


Abb. 2: Skizze mit Zellzyklus-Phasen- M- G1- S- G2- sowie mit dem G1- Restriktionspunkt und dem G2/M Kontrollpunkt

embryonalen Stammzellen) zu 100 % Lungentumore entwickelte. Trotz dieser ermutigenden Erfolge sei es – laut den Wissenschaftlern – jedoch noch zu früh, eine vergleichbare Behandlung von Menschen anzuvizieren (GENOMXPRESS 4.06, S. 42).

In den letzten Jahren wurden therapeutische Antikörper entwickelt, die bestimmte Antigene auf den Tumorzellen erkennen. Auf diese Weise können die Krebszellen (sofern sie bestimmte Zielproteine aufweisen) markiert und danach beispielsweise vom körpereigenen Immunsystem erkannt und zerstört werden. Auch eine Kombinationstherapie mit zellteilungshemmenden Medikamenten (Chemotherapie) scheint sehr vielversprechend.

Auf dem Gebiet der Strahlentherapie können mit Hilfe des seit 2009 eingerichteten Schwerionen-Synchrotrons in Heidelberg (Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum = HIT) Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs und des Rückenmarkes mit Kohlenstoff-Ionen wirkungsvoll bekämpft werden.

Für viele überraschend ist, dass für etwa 35 % aller Krebserkrankungen die Ernährungsgewohnheiten verantwortlich gemacht werden. Damit ist falsche Ernährung ein Risikofaktor ähnlich wie das Rauchen. Während jedoch die Bestandteile des Tabakrauches weitgehend bekannt und analysiert sind, ist die Zahl der verschiedenen riskanten Stoffe in unseren Lebensmitteln kaum überschaubar.

Welche Substanz in unserer Nahrung wird als krebserregend

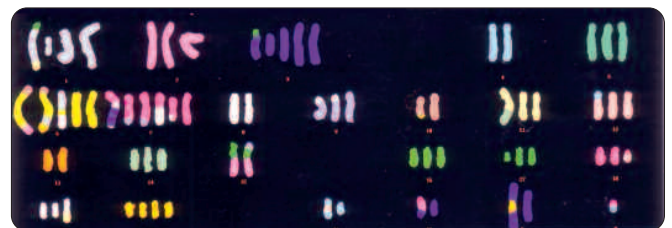


Abb. 3: Schadhafte Chromosomen einer Krebszelle (GENOMXPRESS, Sonderausgabe 2007, S. 19)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

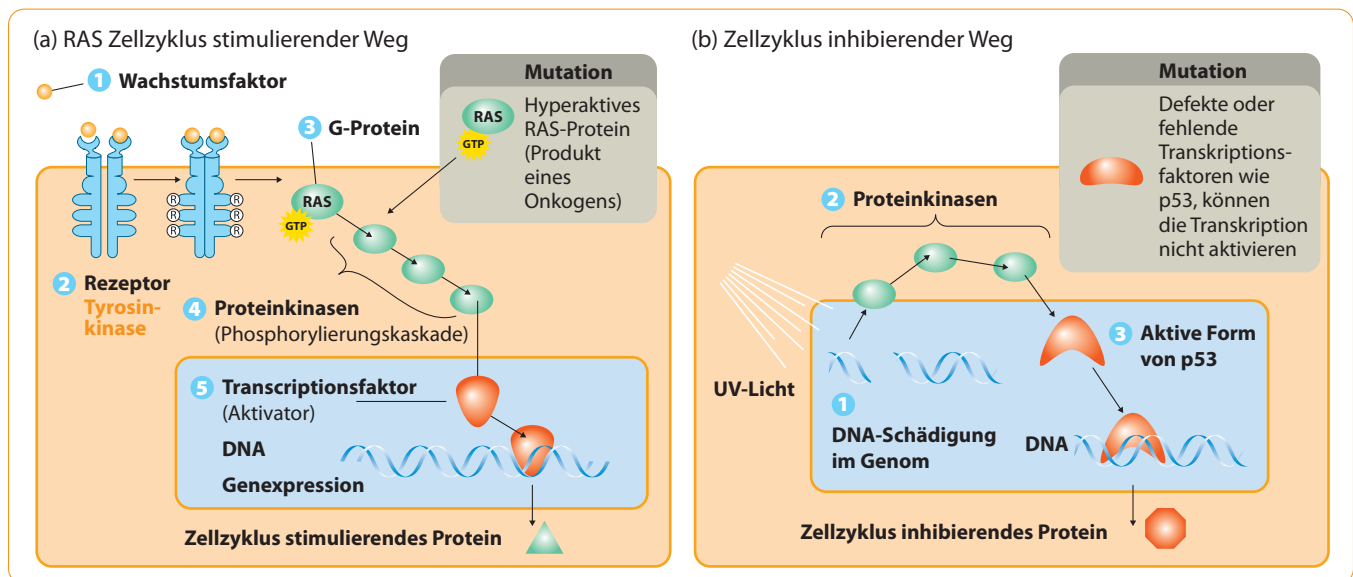


Abb. 4: Krebsentstehung durch Mutation (a) Protoonkogene (b) Tumorsuppressorgene

angesehen und welche kann uns vor Krebs bewahren? Allgemein bekannt ist, dass zu viel Fleisch (insbesondere rohes und stark gepökelt Fleisch), Alkohol, zu viele Kohlenhydrate (Süßigkeiten!) und wenig ballaststoffreiche Nahrung zu Übergewicht führen und damit das Krebsrisiko erhöht wird. Ein Übergewicht bei einem Body Mass Index (BMI) von 40 und mehr erhöht das Risiko bei Männern um mehr als 50 %, bei Frauen um mehr als 60 % im Vergleich zu Normalgewichtigen mit einem BMI von 18,5-25 kg/m².

Nachweisbar haben Obst und Gemüse (bei einem Verzehr von täglich ca. 500 g insgesamt) einen vor Krebs schützenden Effekt. Dabei spielen die Anthocyane in vielen Früchten und Gemüsearten eine besondere Rolle. Anthocyane sind Polyphenole, die eine gesundheitsfördernde Wirkung besitzen und einen Schutz gegen bestimmte Krebsarten bewirken. Deshalb entwickeln Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit Pflanzenzüchtern neue Obst- und Gemüsesorten, die einen hohen Gehalt an Polyphenolen besitzen. So ist es einer Gruppe aus vier europäischen Ländern gelungen, durch gentechnische Veränderung der Tomatenpflanze, den Anthocyanengehalt in den Früchten, die jetzt eine violette Farbe haben, wesentlich zu erhöhen (GENOMXPRESS 4.08, S. 15-16).

Dass auch die im Wein vorhandenen Flavonoide eine vorbeugende Wirkung gegen Krebs haben, ist bekannt. Nur ist die Menge das Maß aller Dinge, was bedeutet, mehr als ein Glas pro Tag erhöht wiederum die schädigende Wirkung des im Wein enthaltenen Alkohols. Durch die genaue Erforschung der molekularen Vorgänge in der Traube soll die Züchtung qualitativ hochwertiger Weinreben mit entsprechendem Gehalt an Flavonoiden möglich werden (GENOMXPRESS 1.08, S. 30).

Wissenschaftler vermuten seit langem einen Zusammenhang zwischen dem Genuss von grünem Tee und vermindertem Krebsrisiko, zeigen doch statistische Vergleiche, dass bestimmte Krebserkrankungen in den asiatischen Ländern wesentlich seltener vorkommen als in der Europäischen Union. Amerikanische Forscher entdeckten, dass die im Tee enthaltenen Gerbstoffe (Catechine) freie Radikale abfangen und so den Menschen vor krebserregenden

den Stoffen schützen. In einer Versuchsreihe stieg bei Probanden, die täglich eine Grüntee-Kapsel (entsprechend 8-16 Tassen Tee) einnahmen, die Aktivität spezieller Enzyme an, die für den Abbau krebserregender Substanzen zuständig sind (GENOMXPRESS 3.07, S. 42).

Arbeitsaufträge

1. Lesen Sie das Arbeitsmaterial über Krebs. Gliedern Sie den Text in sinnvolle Abschnitte und formulieren Sie für diese Teile jeweils die passende Teilüberschrift.
2. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang den Zellzyklus, den Bau der DNA und das Wesen der Mutationen. Charakterisieren Sie die Rolle des Tumorsuppressorgens TP53.
3. Wählen Sie eine Infokarte aus und setzen Sie sich mit der gewählten Krebsart auseinander. Informieren Sie die anderen Schüler über die entsprechende Krebsart und leisten Sie damit Ihren Beitrag zur Vervollständigung der geplanten Übersicht.
4. „Stahl, Strahl, Chemo und Immuno“ Setzen Sie sich mit dieser Aussage auseinander und diskutieren Sie neue Ansätze zur Behandlung dieser Erkrankungen.
5. Formulieren Sie sinnvolle persönliche Maßnahmen zur Prävention von Krebserkrankungen. Erarbeiten Sie dazu als Gruppe ein Mind-Map.