

# Krebsentstehung – der Auslöser

## Was ist Krebs?

Als eine „Erkrankung wider aller Natur“ beschrieb vor fast 50 Jahren der Chirurg Professor Karl-Heinrich Bauer, der Gründer des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg das Tumorgeschehen. „Krebs ist irgendwie ein Widerspruch zur Grundordnung des Lebens“.

In den vergangenen Jahrzehnten hat vor allem die Molekularbiologie wesentlich zum Verständnis der Krebsentstehung beigetragen. Allen Definitionen von Krebs ist gemeinsam, dass sich Krebszellen ungezügelt vermehren (Tumorproliferation) und in bestimmten Geweben massiv ansammeln. Aber Expansion ist das einzige Charakteristikum von Krebs. Entscheidend ist, dass etwa solide Tumoren in der Lage sind, für sich selbst zu sorgen:

Sie stoßen das Sprossen neuer Blutgefäße an (Angiogenese) und sichern sich so Nährstoffe und Sauerstoff für ihr Überleben. So viel ist heute klar: Krebs entsteht nicht durch ein einziges Ereignis. Es ist ein mehrstufiger Prozeß, erkennbar daran, dass die Entstehung von Tumoren jahrzehntelang dauern kann. Die Entwicklung beginnt mit der unkontrollierten Zellvermehrung, ausgelöst etwa durch Mutationen wie bei Darmkrebs. Der Hauptauslöser für Krebs sind nach den heutigen Erkenntnissen chemische Substanzen, Strahlen und Infektionen.

Mutationen, die sich mit der Zeit anhäufen, können durch Strahlen, etwa durch Radon, oder chemische Substanzen – auch im Tabakrauch – ausgelöst werden. Es kommt zur klonalen Selektion, das heißt, der Tumor entwickelt sich aus einer einzigen Zelle.

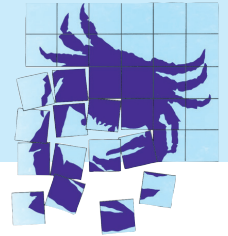
Diese wird durch unbegrenzte Teilung gewissermaßen unsterblich. Durch Instabilität des Genoms entstehen dann invasive und metastasierende Tumoren.

Ein wesentlicher Beitrag zur Aufklärung der Krebspathogenese war Mitte der 70er Jahre die Entdeckung von Genen, die für die übermäßige Synthese von Wachstumsfaktoren sorgen, wenn sie mutiert und dadurch aktiviert sind. Diese Gene sind sog. Onkogene. Bekanntes Beispiel dafür ist das her2/neu-Gen bei Brustkrebs, die Basis für die Herceptin-Behandlung.

Damit es nicht zur übermäßigen Zellvermehrung kommt, gibt es in der Zelle genetische Gegenspieler:

die Tumorsuppressor-Gene. Am besten bekannt ist das Gen p53. Wegen seiner herausragenden Bedeutung wird es auch als Wächter des Genoms bezeichnet. Kommt es zu Mutationen in diesem Gen, wird die Unterdrückung der Tumorentstehung verhindert. Es gibt eine Krebserkrankung, bei der eine solche p53-Mutation bereits in der Keimbahn entsteht. Es entwickelt sich das sog. Li-Fraumeni-Syndrom. Dazu zählen akute Leukämien, Mamma-Ca und ZNS-Tumoren, etwa Glioblastom und Medulloblastom.

Nicht nur Mutationen tragen zur Krebsentwicklung bei. Auch zu viele und zu wenige Chromosomen sowie Verlust und Verdopplung von Chromosomenabschnitten können die Ursache sein, und zwar, wenn diese Vorgänge die Zellvermehrung, den programmierten Zelltod (Apoptose), die Angiogenese und die Metastasierung beeinflussen. Einer vor wenigen Jahren entwickelten



## Krebsentstehung – der Auslöser

Hypothese zufolge kann Krebs auch entstehen, wenn sich die Enden von Chromosomen, die Telomere, nicht regelgerecht verkürzen und damit die Teilungsfähigkeit nicht begrenzt wird. Das Enzym Telomerase, das in ausdifferenzierten Zellen fehlt, verhindert diese Verkürzung dieser Enden; physiologisch ist dies in Embryonalgewebe der Fall, aber eben auch pathologisch in Tumorzellen. Besonders aktiv ist dieses Enzym in Zervixkarzinomzellen und in embryonalen Hirntumorzellen.

Durch Stummschalten des entsprechenden Gens ließ sich bereits das Wachstum von Darmkrebszellen stoppen.

Auch Viren sind bekanntlich an der Krebsentwicklung beteiligt. Bekannteste Beispiele: Hepatitis-B-Viren beim Leberzell-Karzinom und humane Papillomaviren beim Gebärmutterhalskrebs. Gegen beide Virustypen werden Impfstoffe zur Krebsprävention geprüft.

Im Grunde kommt es immer dann zu "neoplastisch transformierten Zellen", die Vorläuferformen einer Krebszelle, wenn in diesen bestimmte Wachstums- oder Differenzierungsgene (das sind die sog. zellulären Onkogene) auf irgendeiner Weise dereguliert werden, also unverhältnismäßig an- oder abgeschaltet werden. Das führt dann letztendlich zu massiven internen und externen Kommunikationsproblemen, die die Krebszelle schließlich nicht mehr in das Gewebsgefüge integriert und so zu einer quasi anarchischen Zelle werden läßt, die sich unkontrolliert vermehrt und im Körper verteilt ohne Rücksicht auf Verluste.