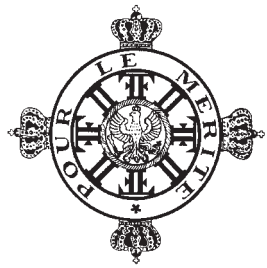
POUR LE MERITE

ROBERT WEINBERG

WIE KREBS ENTSTEHT

Krebs ist eine Krankheit, der viele von uns im Laufe ihres Lebens begegnen werden. Genauer gesagt, Krebs ist eine Ansammlung von Krankheiten, die die meisten – aber nicht alle – Gewebe im Körper befallen kann. Es gibt mehr als hundert verschiedene Krebsarten. Wenn man genauer hinschaut, kann man bis zu zweihundert Arten von Krebs unterscheiden, wovon eine kleine Anzahl häufig vorkommt, jedoch viele sehr selten sind.

Generell wird angenommen, daß Krebs eine Epidemie ist, die wie wild wächst und das Leben der meisten von uns bedroht. Die Zahlen ergeben jedoch ein *anderes* Bild. Epidemiologen sammeln diese Zahlen in umfangreichen Datenbanken und geben jährlich Statistiken heraus über die Häufigkeit – wie oft Krebs vorkommt –, und die Mortalität – wie oft Krebs tödlich ist.

Für viele von uns sind diese Statistiken häufig überraschend, und sie widersprechen vielen geläufigen Vorurteilen. Auf *Abb. 1* sehen wir die Todesraten verschiedener Krebsarten von 1930 (als die ersten Statistiken gesammelt wurden) bis zum Jahre 2000. Diese Statisti-

ken stammen aus den USA, treffen aber generell auf die meisten westlichen Länder zu, Deutschland eingeschlossen.

Wir lernen von dieser Darstellung, daß bestimmte tödliche Krebsarten, die vor achtzig Jahren häufig waren, viel seltener geworden sind. Magenkrebs war eine der häufigsten Todesursachen in westlichen Gesellschaften. Heute ist Magenkrebs eine seltene Krankheit, sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Wenn wir uns schon diese Statistiken anschauen, sollten wir auch erklären, warum diese Krebsarten uns heutzutage weniger bedrohen. Daß Magenkrebs soviel seltener geworden ist, geht überhaupt *nicht* auf das Konto der modernen Medizin. Vielmehr hat der Rückgang offenbar damit zu tun, daß wir gelernt haben, Nahrung besser zu lagern und besser zu konservieren – dank Kühlung und Konservierungsmitteln, von denen viele glauben, daß sie Krebs gar *verursachen*! Ein Rückgang an Infektionen mit einem Magenbakterium – Helicobacter pylori – mag auch dazu beigetragen haben, daß Magenkrebs heute viel seltener ist.

Der modernen Medizin verdanken wir allerdings den Rückgang von zwei anderen Krebsarten. Gebärmutterhalskrebs ist nach der Einführung des sogenannten *Pap-Tests* (Papanicolau-Test) sehr viel seltener geworden. Heute macht die frühzeitige Entdeckung wuchernder Zellen ihre Entfernung möglich, lange bevor sie zu einem lebensbedrohlichen Tumor wachsen. Ähnliches gilt für Karzinome im Darm. Sie zählen immer noch zu den häufigen Todesursachen in westlichen Kulturen, aber die Todesrate pro 100.000 Einwohnern ist sogar auf die Hälfte zurückgegangen – dank der Darmspiegelung, die erlaubt, Polypen rechtzeitig zu entdecken und zu entfernen, bevor sie bösartig werden.

Natürlich sind diese Zahlen nur ein Teil der Geschichte. Statistiken zu weiteren tödlichen Krebserkrankungen sind auf *Abb. 2* dargestellt und geben wenig Anlaß zur Beruhigung. Hier dominiert der Lungenkrebs – eine Krankheit, die vor 100 Jahren extrem selten war.

Die Häufigkeit von Lungenkrebs bei Männern ist viel höher als bei Frauen – aber nur, weil Frauen später als Männer die ungesunde Gewohnheit des Rauchens angenommen haben. Heutzutage verursacht Lungenkrebs mehr Todesfälle bei Frauen als Brustkrebs. Wir brauchen die Ursachen des Lungenkrebses hier nicht weiter zu erörtern – aber ich werde darauf zurückkommen. Die meisten anderen Krebstodesraten sind relativ stabil geblieben über die Jahre oder haben nur sehr leicht abgenommen.

Diese verschiedenen Darstellungen bringen uns zu *Abb. 3*, in der ich die *Summen* aller krebsbedingten Todesfälle zusammengestellt habe. Über viele Jahre ist die Zahl relativ konstant geblieben. Das enorme Wachstum bei der Lungenkrebsmortalität wird durch den Rückgang der Sterblichkeit bei anderen Krebsarten ausgeglichen. Wir lernen von diesem Bild zwei wichtige Dinge: *Erstens* schießt die Erkrankungsrate an Krebs nicht beliebig in die Höhe. Und *zweitens*, soweit man es vorhersagen kann, wird man auch in Zukunft ähnliche Sterblichkeitsraten erwarten können.

Bitte behalten Sie diese Schlußfolgerungen noch eine Weile im Gedächtnis!

Auf *Abb. 4* sind zum Vergleich die Todesursachen in den USA der letzten 50 Jahre dargestellt. Die Sterberaten durch Herzkreislauferkrankungen und Infektionen sind dramatisch gesunken, aber die *Sterberate* durch Krebs ist konstant geblieben.

Man kann die Krebsstatistiken auch auf eine andere Weise betrachten und die folgende Frage stellen: Wann im Laufe des Lebens tritt Krebs überhaupt auf? Für die aggressivsten Krebserkrankungen trifft zu, daß sie hauptsächlich im Alter auftreten (*Abb. 5*). Eine Ausnahme ist Brustkrebs bei Frauen, wie Sie am Kurvenverlauf sehen. Dennoch ändert dies nichts an der Tatsache, daß Krebs vor allem eine *Alters*krankheit ist – das ist wichtig zu wissen.

Um diesen Punkt zu vertiefen, zeige ich Ihnen auf *Abb. 6* die Sterblichkeitsrate durch Darmkrebs, für unterschiedliche Altersstufen. Darmkrebs tritt extrem selten bei jungen Leuten auf, aber um die siebzig herum stellt er die Haupttodesursache dar. Man kann das auch *so* ausdrücken: Bei 70-jährigen Männern ist eine Erkrankung an Darmkrebs *tausendmal* wahrscheinlicher als bei 10-jährigen Jungen.

Diese Zahlen lassen wichtige Schlüsse für westliche Gesellschaften zu. Auf *Abb. 7* sehen wir die Zahl der über 65-jährigen in den Vereinigten Staaten; ich möchte betonen, daß wir ähnliche Wachstumsraten in anderen westlichen Ländern finden. Es überrascht nicht, daß das Alter der Gesamtbevölkerung ansteigt, und noch bis zum Jahr 2050 weiter wachsen wird – unter Umständen sogar noch länger.

So, jetzt habe ich Ihnen erklärt, daß Krebs eine Erkrankung des höheren Alters ist – ähnlich wie die Alzheimersche Demenz –, und wir haben gehört, daß die Anzahl der über 65jährigen in den kommenden Jahrzehnten stetig ansteigen wird. Diese *beiden* Tatsachen zusammengenommen lassen den Schluß zu, daß die absolute Zahl der Krebstoten – die von 1930 bis zum Jahr 2000 (*Abb. 8*) angestiegen ist – auch in Zukunft noch weiter wachsen wird (*Abb. 9*). In der Tat, während Herz- und Infektionskrankheiten als Todesursachen immer seltener werden – wie wir schon gesehen haben –, werden wir zunehmend das Alter erreichen, in dem Alzheimersche Krankheit und Krebs vorherrschen. Allerdings bedeutet das nicht, daß heutzutage ein 80jähriger ein höheres Risiko hat, an Krebs zu erkranken. Es heißt einfach nur, daß wir mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Alter von 80 Jahren und mehr erreichen; anstatt im mittleren Alter von Infektionen oder Herzkrankheiten dahingerafft zu werden, leben wir nun lange genug, diese oder eine andere Alterskrankheit zu bekommen.

All diese Überlegungen zwingen uns zu fragen, was Krebs wirklich ist. – Wie können wir anfangen, diese Krankheit genauer zu verstehen? Und was bestimmt, ob wir Krebs bekommen oder nicht?

In einer Hinsicht haben wir schon die Ursachen von Krebs besprochen – in bezug auf bestimmte Risikofaktoren, die stark mit der Wahrscheinlichkeit korrelieren, daß man irgendwann im Leben einen bestimmten Krebs entwickelt. Es ist mehr als offensichtlich: In den Vereinigten Staaten werden gegenwärtig mehr als ein Drittel aller tödlichen Krebserkrankungen durch Rauchen verursacht. Eine ungesunde Ernährung mag ein weiteres Drittel erklären. Dazu gehören eine Diät, die arm an Gemüsen und Früchten ist, aber reich an Fetten, Zucker und rotem Fleisch – man könnte sagen: die typische Speisekarte von McDonald's! Ähnlich gefährlich ist Übergewicht, mit dem das Krebsrisiko mehrerer Organe zunimmt. Wenn wir dünn blieben, nicht rauchten und gesund äßen, würden wir mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit die Krebsinzidenz – das heißt, wie oft Krebs zuschlägt – um zwei Drittel verringern. Das heißt, in dieser Hinsicht können solche Umweltfaktoren – plus das Pech, bestimmte Gene von den Eltern geerbt zu haben – Krebsursachen bedeuten. Aber wir wollen Krebs noch auf einer anderen Ebene verstehen: Was geht eigentlich im menschlichen Körper vor, wenn Krebs beginnt?

Dafür müssen wir auf die Grundlagen zurückkommen – nämlich wie wir aufgebaut sind (*Abb. 10*). Wenn man unsere Gewebe unter dem Mikroskop anschaut, staunen wir über die hochkomplexe Architektur unserer Gewebe. Auf der linken Seite sehen wir ein Gewebe – eine Art Drüse – mit Hunderten von Zellen, und jede Zelle hat ihren eigenen Kern. Das ist nur ein erster Hinweis darauf, wie unser Körper zusammengesetzt ist. Alles zusammengenommen, ist jeder von uns aus 3×10^{13} Zellen – dreißig Billionen Zellen – zusammengesetzt, und alle stammen ab von einer *einzigen* Zelle – der befruchteten Eizelle – mit der, für jeden von uns, das Leben begann.

Auf der rechten Seite sehen wir, wie dagegen Krebs aussieht: Der erste Eindruck ist der von Chaos, und tatsächlich ist Krebs *nichts anderes* als ein chaotisches Gewebe. Aber es ist noch mehr als das: Die Zellen auf der linken Seite arbeiten zusammen, helfen einander, um ein gut funktionierendes Gewebe aufzubauen; die Zellen auf der rechten Seite dagegen sind an Kooperation nicht interessiert. Jede einzelne dieser Krebszellen hat nur ein einziges Ziel – so viele Kopien wie möglich von sich selbst herzustellen. Jede *Krebszelle* möchte endlos weiterwachsen und sich teilen, bis ihre Nachkommen zahlreicher sein werden als die Sterne am Himmel.

Andere Gewebe verhalten sich ähnlich. Auf *Abb. 11* sehen wir eines der komplexesten Gewebe unseres Körpers: die Netzhaut oder Retina, die es Ihnen ermöglicht, Bilder zu sehen. Die normale Retina auf der Linken ist aus Hunderten von spezialisierten Zellen aufgebaut, die in mehreren Lagen angeordnet sind. Rechts – ein krasser Kontrast – ein Augenkrebs, der manchmal bei Kindern entsteht: das Retinoblastom. Wieder wird Ordnung durch Chaos ersetzt. Diese Veränderung von normalem zu Krebsgewebe hat einen besonderen Namen: *Transformation.*

In einem Menschenleben gibt es etwa 10^{16} – zehn hoch sechzehn – Zellteilungen – zehn Billiarden Mal wird eine Zelle *wachsen* und sich dann in *zwei* teilen –, und wir sind in dieser Hinsicht nicht extrem. Für den Menschen bedeutet es, daß jede Sekunde etwa *fünf* Millionen Zellen wachsen und sich teilen. Und jedesmal, wenn eine Zelle wächst und sich teilt (*Abb. 12*), kann es zu einem Unfall kommen. Etwas kann schiefgehen, und manchmal geht es *sehr* schief: zu viele unkorrekte Zellteilungen in einem Gewebe – und ein Tumor entsteht.

Tatsächlich ist der Prozeß, wie ein Tumor entsteht, lang und kompliziert und geschieht in vielen Schritten, in denen ein normaler Zellverband sich, nach und nach, in zunehmend krankhaftes Gewebe umwandelt. Auf *Abb. 13* sehen wir, wie sich ein Künstler diesen Vor-

gang im Darm vorstellt. In Wirklichkeit sieht der Prozeß der Krebsentstehung allerdings eher wie auf *Abb. 14* aus, daß die Zellen, mit denen die Darmwand ausgekleidet ist, sich langsam, Schritt für Schritt, in weniger normale Strukturen verwandeln. Bei uns dauert dieser Vorgang von mehreren Schritten – oft 5, 6, oder 7 Jahre – sehr lange; vielleicht jeder Schritt 10 Jahre. Das bedeutet, daß der ganze Prozeß vom Anfang bis zum Ende 60 bis 70 Jahre dauern kann, und – bei unserer Lebenserwartung – vielleicht nie ganz vollständig abläuft.

Hieraus leitet sich eine wichtige *Lehre* ab, die wir aus dem, was ich gesagt habe, ziehen können und die wir immer im Gedächtnis behalten sollten: Krebs ist eine Krankheit von Zellen, die sich falsch benehmen. Die Tumore, die wir sehen, sind die Folge des unnormalen Zellverhaltens, und wenn wir diese Zellen und ihr Verhalten nicht verstehen, können wir Krebs nicht verstehen.

In Wirklichkeit: Der genaue Zeitablauf dieses mehrstufigen Prozesses ist reine Vermutung. Aber es gibt einige wissenschaftliche Befunde darüber, wie *lange* es dauert, bis Krebs sich entwickelt. Solche Daten kommen aus dem Gebiet der Epidemiologie, die die *Häufigkeit* von Krebs in verschiedenen menschlichen Populationen im Laufe der Zeit mißt. Am Rauchen kann man die Geschichte sehr präzise nachverfolgen (*Abb. 15*): Auf der linken Seite sehen wir, wie viele Milliarden Zigaretten weltweit jedes Jahr geraucht wurden. Bis etwa 1910 war Rauchen relativ selten, aber dann stieg der Zigarettenverbrauch global an. Parallel dazu – Sie sehen das an der grünen Kurve rechts – sind die Tode durch Lungenkrebs angestiegen. Die beiden Kurven verlaufen *parallel*; die eine folgt der anderen mit einer Verzögerung von ziemlich genau 30 Jahren. Das bedeutet, daß Lungenkrebs weniger Zeit braucht, um sich zu entwickeln, als Darmkrebs – zumindest bei starken Rauchern –, aber er braucht doch eine lange Zeit, nämlich 30 Jahre.

Die grüne Kurve sagt uns noch mehr: Lungenkrebs war so selten in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts, daß der gelegentliche Lungenkrebspatient den Medizinstudenten als etwas *Besonderes* vorgeführt wurde – mit dem Hinweis des Professors, daß die zukünftigen Ärzte in ihrer Karriere wohl *kaum* noch einen zweiten Fall dieser ungewöhnlichen Krankheit zu sehen bekommen würden! Wie sich die Zeiten geändert haben!

Man kann Krebs auch noch auf eine andere Weise betrachten oder, *besser*, man kann eine andere wichtige Frage zur Krebsentstehung stellen (*Abb. 16*): die Frage nämlich, wie ein Krebs eigentlich genau anfängt. Wir haben jetzt verstanden, daß Krebs eine Krankheit ist, bei der Zellen sich ungebremst vermehren. Normale Zellen bauen normale Gewebe auf, während entartete Zellen Krebsgewebe erzeugen.

Dies vorausgesetzt, sehen wir, daß die Transformation von nur wenigen normalen Zellen in Tumorzellen auf zwei Arten geschehen könnte: Sie sehen hier normale Zellen oberhalb der gestrichelten Linie und Krebszellen unterhalb der Linie. Die zwei Alternativen sind hier dargestellt: Auf der Linken sehen wir, was zunächst einleuchtend erscheint: Mehrere Zellen – in diesem Fall, vier – überschreiten die Grenze von normalen zu Krebszellen; wir haben diesen Prozeß schon *Transformation* genannt. Auf der Rechten sehen wir ein anderes Szenario – nur eine einzige Zelle überquert die Barriere. Und in der Tat, diese zweite Darstellung ist die richtige (*Abb. 17*): Karzinome sind *monoclonal*, das heißt, alle Zellen eines Tumors sind die Nachkommen einer einzigen Zelle, die die Grenze überschritten hat und von einer normalen zu einer *Krebs*zelle geworden ist.

Dies scheint sich für alle Krebsarten zu bewahrheiten, und darin liegt ein *wesentlicher* Punkt, der uns das Verständnis von Krebskrankheiten erleichtert. Es bedeutet, daß in einem Tumor von einem Zentimeter Durchmesser (der etwa eine Milliarde Zellen enthält), *alle* Zellen dieses Tumors die direkten Nachfahren einer *einzigen* Zelle sind, die bösartig wurde.

Wenn wir also das Verhalten der ursprünglichen Zelle verstehen, können wir auch das ihrer Nachkommen verstehen und damit auch das Verhalten des Tumors als ganzem.

Das zwingt uns natürlich, ganz genau zu untersuchen, was dazu führte, daß die ursprüngliche Zelle (*Abb. 18*) bösartig wurde oder – um es anders auszudrücken – sich zu teilen und damit zu vermehren begann, wenn sie doch von Rechts wegen sich in diesem Gewebe gar nicht hätte vermehren sollen. Was steuert das Verhalten der einzelnen Zelle und ihre Entscheidung, sich zu teilen – oder sich nicht zu teilen?

Auf *Abb. 19* sehen wir eine einzelne menschliche Zelle, wie sie in einer Petrischale im Labor wächst. Man könnte sie auf unterschiedliche Weise beschreiben, was wir aber nicht tun werden, weil wir uns auf einen einzigen Punkt konzentrieren wollen, nämlich auf ihre *Steuerzentrale* – das Gehirn der Zelle, die sich in ihrem Kern befindet (*Abb. 20*). Die Maschinerie, die kontrolliert, wie jede Zelle sich verhält, befindet sich im Zellkern, hier nur von außen dargestellt.

Innen im Zellkern einer menschlichen Zelle gibt es sechsundvierzig Chromosomen (*Abb. 21*), und in jedem Chromosom ist eine Doppelhelix aus DNA (*Abb. 22*) – das berühmte Molekül, das Watson und Crick 1953 aufklärten und damit die wichtigste Entdeckung der biomedizinischen Forschung des 20. Jahrhunderts machten! Fast jede Zelle enthält solche Chromosomen und DNA in ihrem Kern, wo sie das Verhalten dieser Zelle steuern.

Wir gehen noch einen Schritt weiter: Auf jedem der extrem langen DNA-Moleküle (*Abb. 23*) gibt es Abschnitte, die die Gene repräsentieren – Sie sehen sie hier in Rot, im Gegensatz zu anderen Teilen der DNA, die gelb dargestellt sind. Unsere menschliche DNA enthält etwa 20.000 Gene – die in praktisch jeder Zelle vorkommen. Zusammenfassend können wir sagen, daß die Zelle hier archisch aufgebaut ist (*Abb. 24*), wobei die Gene die wichtigsten Elemente

sind, sie haben die Aufgabe, das Verhalten der Zelle zu steuern und – was wichtig für unsere heutige Diskussion ist – natürlich auch zu bestimmen, ob eine Zelle wachsen und sich in zwei Tochterzellen teilen wird oder *nicht*.

Es ist nun so, daß jedes dieser 20.000 Gene darauf spezialisiert ist, seine bestimmte Funktion zu übernehmen. Einige Gene regulieren die Zellteilung, während *andere* unterschiedliche Aspekte des Zellverhaltens kontrollieren (*Abb. 25*). Wir sind im Augenblick nur an der kleinen Gruppe von Genen interessiert, die darauf spezialisiert sind, die Zellteilungen zu kontrollieren. Diese Wachstumsgene tragen die Information, die normale Zellteilung zu regeln. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Gene im Zellkern für das Verhalten der Zelle als ganzer verantwortlich sind (*Abb. 26*).

Lassen Sie uns auf ein früheres Thema zurückkommen – die Tatsache, daß die Tumorentstehung komplex ist und in *mehreren Schritten* erfolgt. Eine Frage, die sich daraus ergibt, ist die folgende: Warum ist Krebsentstehung so komplex? Zunächst erscheint die Antwort leicht: Unsere Zellen und Gewebe sind so gebaut, daß sie der Tumorbildung widerstehen. Es gibt demnach eine Reihe von Mechanismen, die die Integrität einer Zelle verteidigen und die Umwandlung einer normalen Zelle in eine Krebszelle verhindern oder verlangsamen. Diese Verteidigungsstrategien sind ausgesprochen wirkungsvoll. Denken Sie wieder daran, daß ein Körper etwa 10^{16} Zellteilungen während seines Lebens durchläuft; jede dieser Zellteilungen bietet die Gelegenheit, fehlerhaft abzulaufen – und doch kommen Tumore nur selten vor.

Diese vielfältigen Verteidigungsmechanismen erklären, warum Krebsentstehung so kompliziert ist. Jeder dieser Schritte, den wir in einem Gewebe sehen – wie hier im Dickdarm (*Abb. 27*) –, bedeutet das Durchbrechen oder Überschreiten einer schützenden Barriere. Viele von uns – um nicht zu sagen: wir *alle* – tragen Zellen hier und dort in unserem Körper, die schon mehrere dieser Verteidigungs-

wälle durchbrochen haben und Krebsvorstufen geworden sind. Glücklicherweise werden diese kleinen Zellkolonien während unseres Lebens niemals alle Schutzmechanismen durchbrechen und deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen klinisch nachweisbaren Krebs hervorbringen.

Um zur Krebsentstehung zurückzukehren: Man kann diesen Prozeß – hier am Dickdarm gezeigt – so darstellen, daß mit jedem einzelnen Wachstumsschritt die Bösartigkeit der entstehenden Krebszellen zunimmt, einem nach dem anderen.

Wenn wir diese verschiedenen Wachstumsstufen und die Gene, die beteiligt sind, analysieren, stoßen wir auf eine interessante Tatsache (*Abb. 28*): Während die Zellen zunehmend bösartig werden, verändern sich die *Strukturen* ihrer Gene. Hier werden vier defekte Gene mittels dieser roten Pfeile angezeigt. In frühen Stadien enthalten die Tumorzellen nur ein einziges defektes Gen – eines der zwanzigtausend, die diese Zelle enthält. Wenn sich die Nachkommen dieser Zelle weiter in Richtung Tumor verwandeln, wird ein weiteres Gen beschädigt. Im Zustand offensichtlicher Malignität enthalten die Krebszellen mindestens vier beschädigte Gene.

Wie Sie sich vorstellen können, sind alle diese vier Gene normalerweise an der Regulation der Zellteilung beteiligt. Der Schaden, den jedes dieser Gene erleidet – und den man *Mutation* nennt –, verändert den Informationsgehalt und damit ihre Fähigkeit, die korrekten Anweisungen für normales Wachstum zu geben. Einige dieser Gene stimulieren normalerweise die Zellteilung – ich spreche über das rot markierte Gen (*Abb. 29*). Wenn dieses Gen beschädigt ist, entsteht eine übermäßige Zellproliferation. Eine Gruppe von anderen Genen – hier sind es drei, die in blauen Kästen erscheinen, (*Abb. 30*) – hat eine gegensätzliche Wirkung. Normalerweise sorgen sie dafür, daß die Zellteilung unterdrückt wird, aber wenn sie Schaden erleiden – Mutation –, dann verlieren sie die Fähigkeit, die Zellteilungen zu verlangsamen. Das ist vergleichbar mit einem Auto, das

außer Kontrolle gerät – und mit auf dem Boden festgeklemmtem Gaspedal und kaputter Bremse fährt. Man nennt, im übrigen, die Gene, die das Tumorwachstum fördern, *Onkogene* und die das Tumor-wachstum bremsenden Gene *Tumorsuppressorgene*.

Das bedeutet, um zusammenzufassen: In Krebszellen, die sich zunehmend *unkontrolliert* verhalten (*Abb. 31*), wird die Zahl ihrer geschädigten Gene immer größer. Diese beschädigten, mutierten Gene sind für unkontrollierte Proliferation verantwortlich.

Wir können diese verschiedenen Erkenntnisse zu einer Geschichte verbinden. Auf *Abb. 32* ist ein Abschnitt unserer DNA dargestellt, und auf *Abb. 33* ist ein *Onkogen* dargestellt, das aus der DNA der Zellen eines Harnblasenkrebses eines 55jährigen Mannes isoliert wurde. Was wir hier sehen, ist, daß dieses Onkogen, so wie alle Gene, sich aus einer Reihe von Buchstaben zusammensetzt, den sogenannten *Basen*. Allerdings wurde hier ein bestimmter Buchstabe durch einen *anderen* ersetzt; dies stellt die Mutation dar, die ein normales, wachstumregulierendes Gen in ein Onkogen verwandelt.

Wie genau entstand dieses Onkogen? Nun, dieser Mann rauchte seit 40 Jahren. Während dieser Zeit wurden die Karzinogene des Zigarettenrauches in seinen Urin abgegeben. Bevor sie jedoch auf diesem Wege aus dem Körper ausgeschieden wurden, haben die Karzinogene die Gene – und damit die Basen der DNA – in den Blasenepithelzellen angegriffen. Dies verursachte eine Mutation, und das hieraus entstehende mutierte Protein begann die Teilungen einer Epithelzelle in der Wand der Blase anzutreiben, was einige Jahre später zur Entwicklung eines lebensbedrohlichen Karzinoms führte. So kann man auf molekularer Ebene beschreiben, wie dieser Tumor entstanden ist.

In den letzten drei Jahrzehnten haben wir gelernt, welches die Gene sind, die normalerweise für die Zellproliferation verantwortlich sind und die, wenn mutiert, das krankhafte Krebswachstum bewir-

ken. In Wahrheit jedoch tun Gene gar nichts – sie sind nur die Träger der Information. Aber jedes Gen enthält die Matrize für die Produktion eines Proteins, und diesem Protein fällt eine bestimmte Aufgabe zu. Im Fall unserer menschlichen Zellen gibt es Tausende von Genen, und jedes Gen kodiert für ein Protein, das einen kleinen Teil der Wachtumsregulationsmaschine der Zelle darstellt (*Abb. 34*). Diese *Proteine* – hier als grüne Kreise dargestellt – interagieren miteinander – sie stimulieren oder hemmen sich gegenseitig und bilden so in jeder Zelle einen *Schaltkreis*, der das Wachstum reguliert. Letztendlich wird jeder dieser grünen Kreise von seinem *eigenen* Gen kontrolliert. Auf der linken Seite sehen Sie das Gen vom Harnblasenkrebs, das wir im vorherigen Beispiel besprochen haben – das Gen heißt RAS. Wenn das Gen mutiert ist, führt dies zur Synthese eines defekten Proteins, und dieses wiederum bewirkt einen Kurzschluß im Schaltkreis. Auf diesem Diagramm kann man an den roten Ovalen ablesen, daß verschiedene Schaltkreise innerhalb einer Zelle für unterschiedliche Aspekte des normalen Zellwachstums und -verhaltens verantwortlich sind.

Wenn wir jetzt zu dem ersten Bild des Zellschaltkreises zurückkehren, können wir noch mehr ins Detail gehen und die Einzelheiten dieses Schaltkreises herausarbeiten (*Abb. 35*). Zum Beispiel, *dieser* Teil des Schaltkreises ist dafür da, zu regulieren, wie oft die Zelle sich teilt – und ist damit natürlich für Krebsbiologen von besonderem Interesse. Wir sehen hier eine Reihe von Proteinen – einige als grüne Kreise dargestellt, andere mit verschiedenen Namen belegt –, die kooperieren, um die Zellteilungsrate zu steuern. Mutationen der Gene, die für diese Proteine kodieren, verursachen – bei den verschiedenen menschlichen Krebsarten – schadhafte, fehlerhaft wirkende Proteine, die die Zellvermehrung nicht mehr korrekt kontrollieren können.

Der Punkt ist: In verschiedenen Krebsarten findet man unterschiedliche Gene und unterschiedliche Komponenten beschädigt. Vielleicht die wichtigste Lektion hier ist: Das Endergebnis dieser vielen

Mutationen und defekten Proteine ist immer dasselbe: Die Zelle beginnt, sich in dem einen oder anderen Gewebe unkontrolliert zu vermehren, was zum einen oder anderen spezifischen Karzinom führt.

Wir denken heute, daß etwa fünf dieser Schaltkreise innerhalb einer Zelle betroffen sein müssen, bevor das Zellwachstum außer Kontrolle gerät. In der Tat wissen wir schon enorm viel über diese Schaltkreise und wie sie miteinander arbeiten. Wenn man mich vor 35 Jahren – als dieser Forschungszweig entstand – gefragt hätte, warum Krebszellen sich so verhalten, wie sie es tun, hätte ich geantwortet, daß ich *keine Ahnung* habe, was in einer Krebszelle vor sich geht und warum sie aus ihrer normalen Rolle fällt. Jetzt, nur *eine Generation* später, kennen wir die Antworten bis in die kleinsten Einzelheiten!

Heute wissen wir auch, wie das Wachstum eines Tumors schließlich zum Tod des Patienten führen kann. Die meisten Patienten sterben *nicht* an ihrem Primärtumor – dem ursprünglichen Wachstum, das an einer Stelle ihres Körpers beginnt und dann an *Größe* zunimmt. Nein, 90 Prozent der Krebstode sind auf die Streuung der Krebszellen in entfernte andere Gebiete des Körpers zurückzuführen – diese werden als *Metastasen* bezeichnet.

Auf *Abb. 36* sehen wir Bilder von Metastasen – auf der linken Seite sind weiße Zellkolonien in der Leber eines Darmkrebspatienten und auf der rechten Seite im Gehirn einer Brustkrebspatientin zu sehen. *Harmloser* sieht *Abb. 37* aus, auf der mit moderner Technologie gezeigt wird, wie ein Krebs Tochterkolonien bildet – angezeigt durch die weißen Pfeile.

Wir beginnen auch, Metastasierung zu verstehen. Die Schwierigkeit war, herauszubekommen, wodurch Krebszellen so schlau sind, sich im ganzen Körper zu verbreiten. Die Antwort ist überraschend einfach und sehr interessant: Krebszellen erfinden den Prozeß der Metastasierung nicht wirklich neu – so klug sind sie nicht. Sie benutzen nur alte zelluläre Programme, die während der Embryonalentwick-

lung aktiv waren, wenn embryonale Zellen auf natürlichem Wege von einem Bereich des Embryos zum anderen wandern, um die verschiedenen Gewebe des Körpers zu bilden.

Auf *Abb. 38* sehen wir, wie während der normalen Embryonalentwicklung Zellen von einem Bereich des Embryos zu einem anderen wandern. Krebszellen reaktivieren und benutzen einfach genau das gleiche zelluläre Programm, das schon ihren *entfernten* Vorläuferzellen im Embryo ermöglicht hat, zu wandern. Damit haben Krebszellen ein komplexes Verhaltensrepertoire erlangt, das ihnen ermöglicht, sich im gesamten Körper eines Krebspatienten zu verbreiten. Bis vor kurzem war dieser Zusammenhang noch völlig unklar – erst seit etwa fünf Jahren fangen wir an, Metastasierung besser zu verstehen.

In gewisser Weise ist das, was ich Ihnen erzählt habe, nur von akademischem Interesse für diejenigen, die fasziniert sind von der Komplexität der Biologie und der Entstehung von Krankheiten. Die meisten Leute, die dies hören, reagieren darauf mit der Frage: »Wozu ist all diese Information gut, wenn wir sie nicht in neue und wirksame Therapien für unsere Krebspatienten umsetzen können?«

Um es *deutlich* zu sagen, unser Wissen, wie Krebs entsteht, ist in den letzten drei Jahrzehnten explodiert, aber die Entwicklung neuer Behandlungsformen steckt noch in ihren Anfängen. Auf *Abb. 39* sind einige Beispiele von neuen, hochwirksamen Therapien: Hier ist wieder der Zellschaltkreis zu sehen, und hier ist eine der Komponenten, die wir *Abel* nennen. Beschädigtes Abel ist für fast alle Fälle chronisch-myeloischer Leukämie verantwortlich – es stimuliert die Zellen, sich zu vermehren, wenn sie sich eigentlich nicht vermehren sollten.

Auf *Abb. 40* links sehen Sie, wie das Abelprotein aussieht – nicht für unsere Augen, aber das Auge des Strukturbiologen, der durch die Röntgenkristallographie die dreidimensionale Proteinstruktur her-

ausfand. Wie die meisten Proteine besteht es aus einer langen Kette, die hier grün dargestellt ist. Diese lange Kette ist zusammengefaltet und bildet diese hier dargestellte kompakte *Struktur*. Genau dieses Protein verursacht – wenn es mutiert, also beschädigt ist – chronisch-myeloische Leukämie.

Pharmafirmen haben chemische Verbindungen synthetisiert, die das Abel-Protein spezifisch binden und dadurch verhindern, daß es die Zellteilung antreibt. Auf (*Abb. 41*) sehen wir, wie das Medikament – Gleevec – in einer der Nischen des Abel-Proteins bindet und damit seine Funktion blockiert; mit dem Erfolg, daß Patienten mit dieser Art von Leukämie, die früher eine Lebenserwartung von nur wenigen Jahren hatten heute zehn und mehr Jahre ohne alle Symptome leben können.

Auf *Abb. 42* haben wir noch ein Protein aus dem Schaltkreis – HER2. Wenn man gegen dieses Protein einen Antikörper einsetzt, der es blockiert *Abb. 42*, erreicht man eine dramatische Verminderung der Rückfallrate bei Brustkrebs bei Patienten, die eine bestimmte Art von Brustkrebs haben, und deren Tumor chirurgisch entfernt worden ist.

Demnach werden zwar gegenwärtig neue Behandlungsweisen für Krebs entwickelt, so wie auch neue Möglichkeiten, Krebs zu diagnostizieren, aber wir stehen noch immer am Anfang. In den letzten 35 Jahren haben wir eine ungeheure Menge Detailwissen über Krebsentwicklung gesammelt, aber die Verwertung dieser Informationen beginnt erst *jetzt*, sehr deutliche Verbesserungen für die Therapien zu liefern. Das gibt denjenigen Hoffnung, die seit Jahrzehnten behauptet haben, daß wir niemals Krebs erfolgreich bekämpfen können, es sei denn, wir verstehen den Krankheitsmechanismus auf molekularer Ebene. Nun haben wir endlich die Information in der Hand, mit der wir buchstäblich Hunderte von neuen Medikamenten herstellen und sie präzise gegen molekulare Defekte in Krebszellen einsetzen können. Wir leben in Zeiten großer Hoffnung!

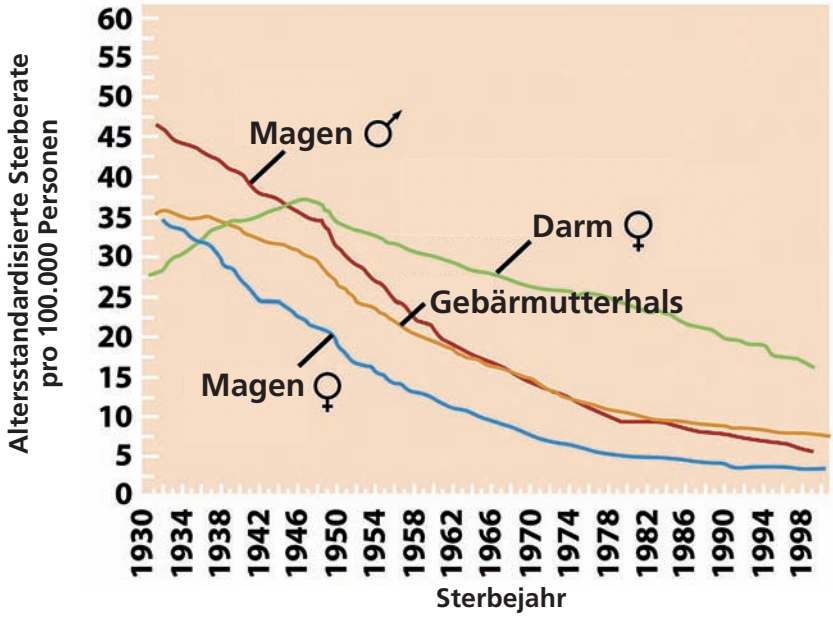

Abb. 1: Die Sterberaten von einigen häufigen Krebsarten sinken.

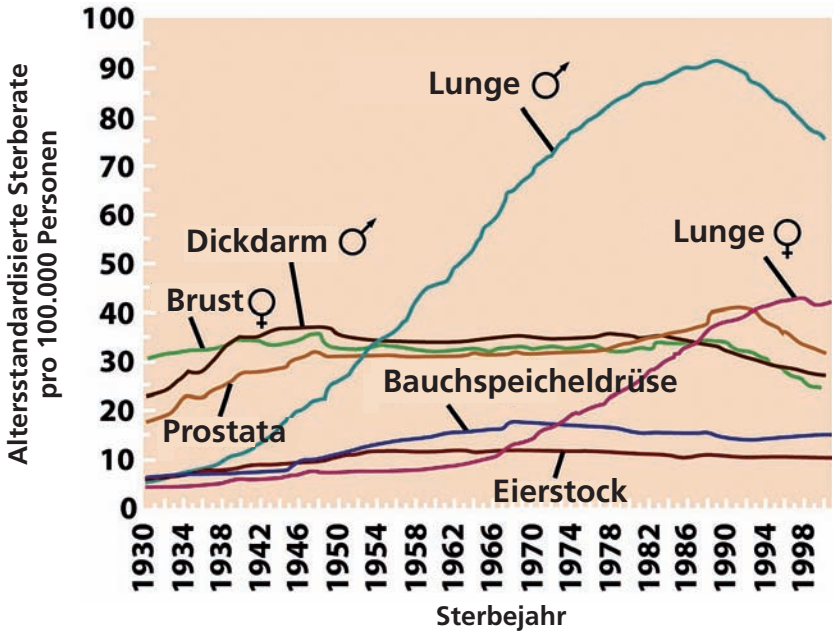

Abb. 2

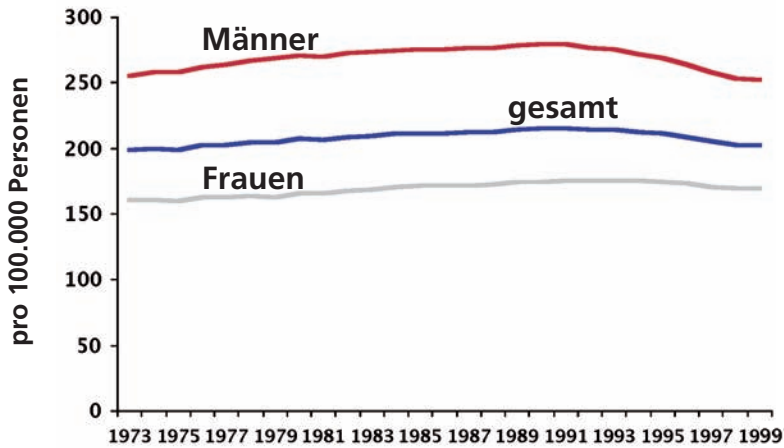

Abb. 3: Altersstandardisierte Sterberaten von Krebserkrankungen, alle Krebsarten zusammengefaßt, gesamte US-Bevölkerung 1973-1999.

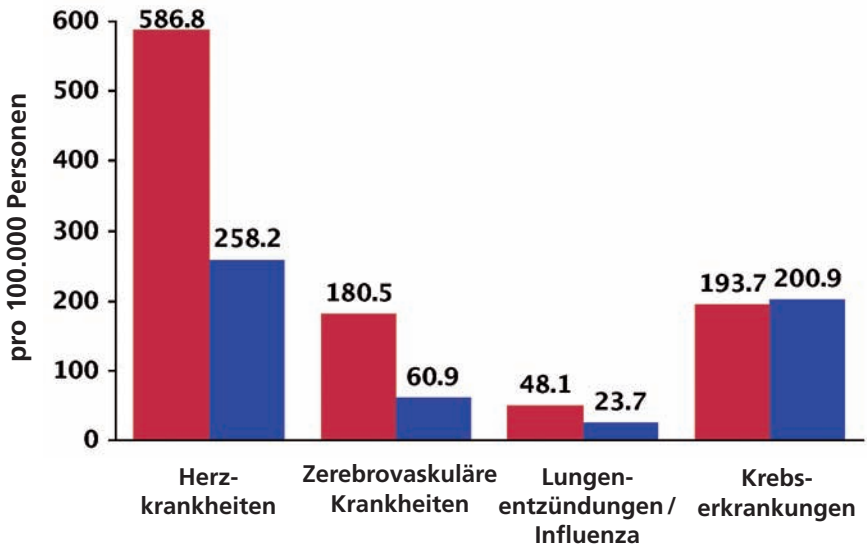

Abb. 4: Veränderung der altersstandardisierten Sterberaten nach Todesursachen.

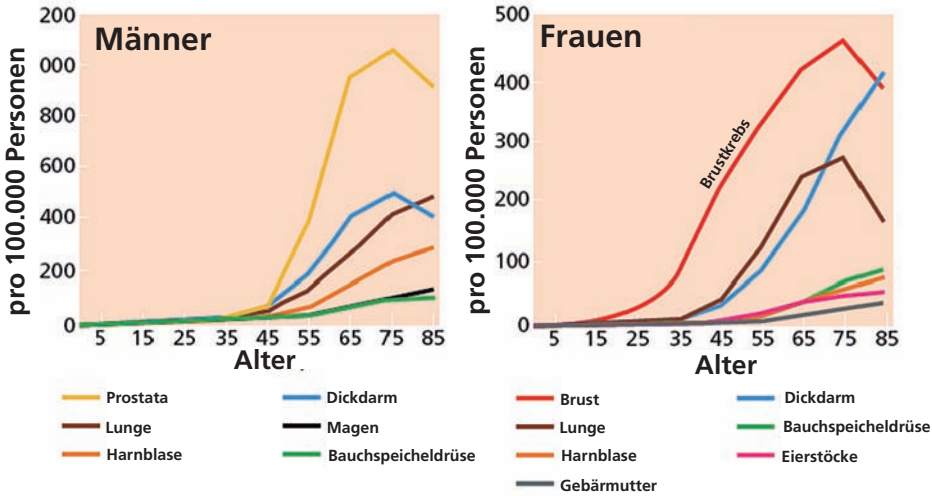

Abb. 5: Die meisten Krebsarten entwickeln sich sehr langsam, oft über Jahrzehnte. Aus diesem Grund ist Krebs eine Erkrankung des höheren Alters.

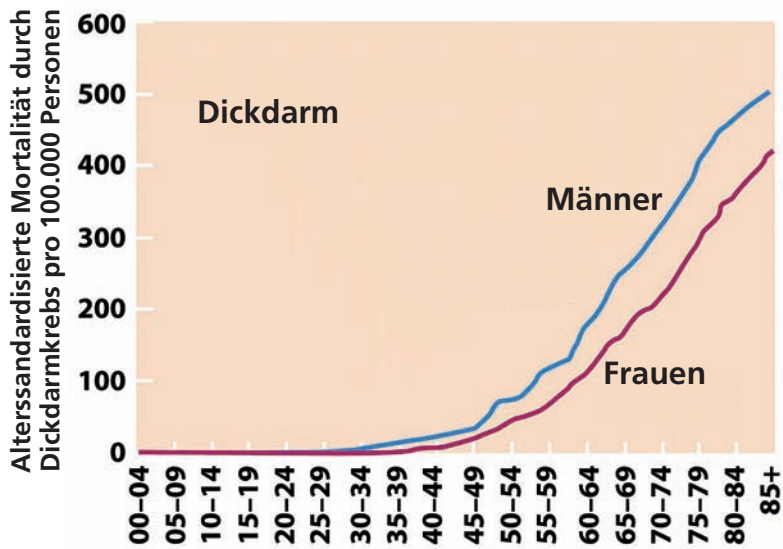

Abb. 6: Die meisten Krebsarten entwickeln sich sehr langsam. Hier das Beispiel Darmkrebs.

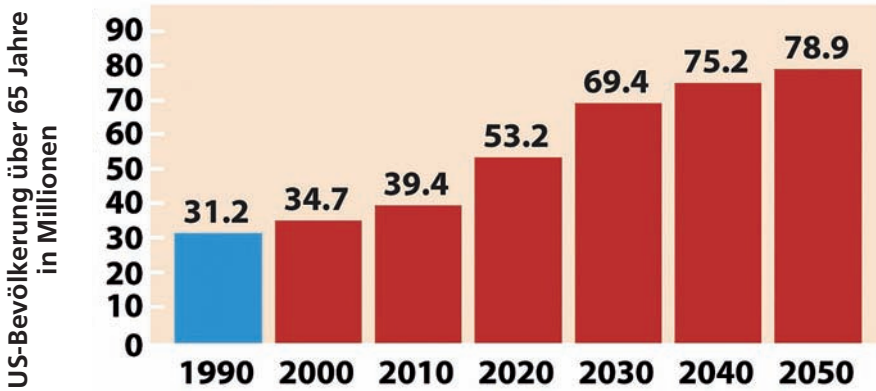

Abb. 7: Die alternde westliche Bevölkerung.

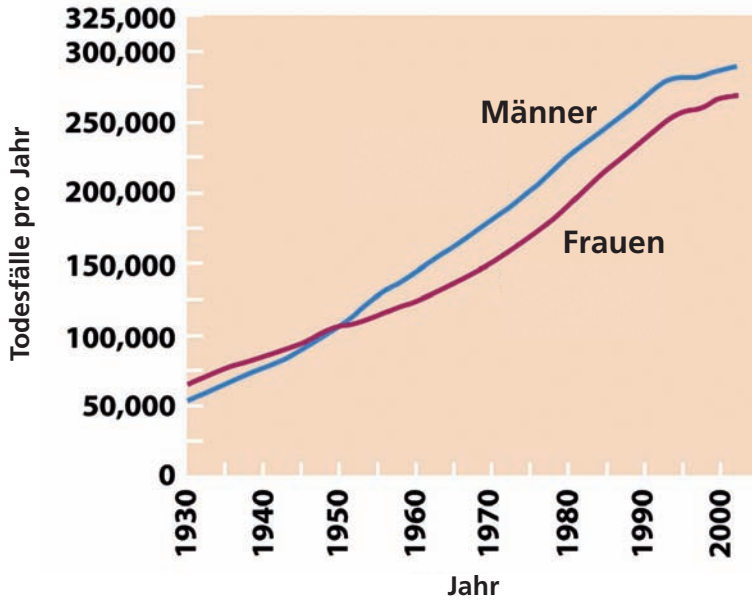

Abb. 8: Die Zahl der Todesfälle durch Krebs wird durch eine alternde Bevölkerung zunehmen.

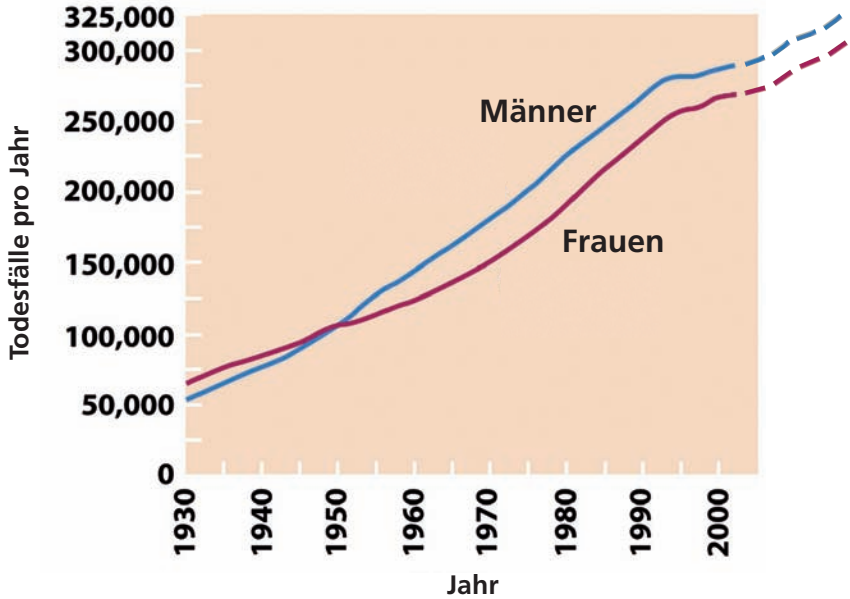

Abb. 9: Die Zahl der Todesfälle durch Krebs wird durch eine alternde Bevölkerung zunehmen.

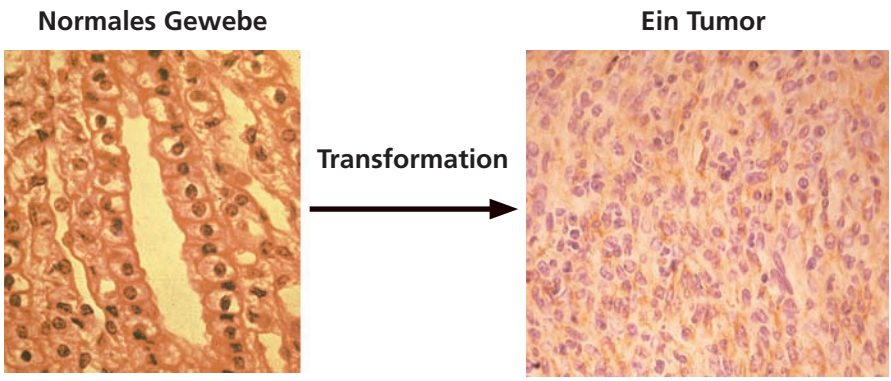

Abb. 10: Krebs ist eine Erkrankung von Zellen, die sich nicht so benehmen, wie sie sollten. Der menschliche Körper besteht aus insgesamt ~ 3×10^{13} Zellen (= 30 Billionen).

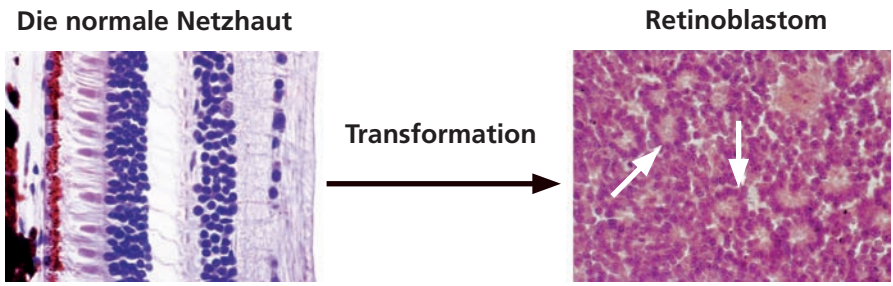
Die normale Netzhaut
Retinoblastom
Transformation

Abb. 11

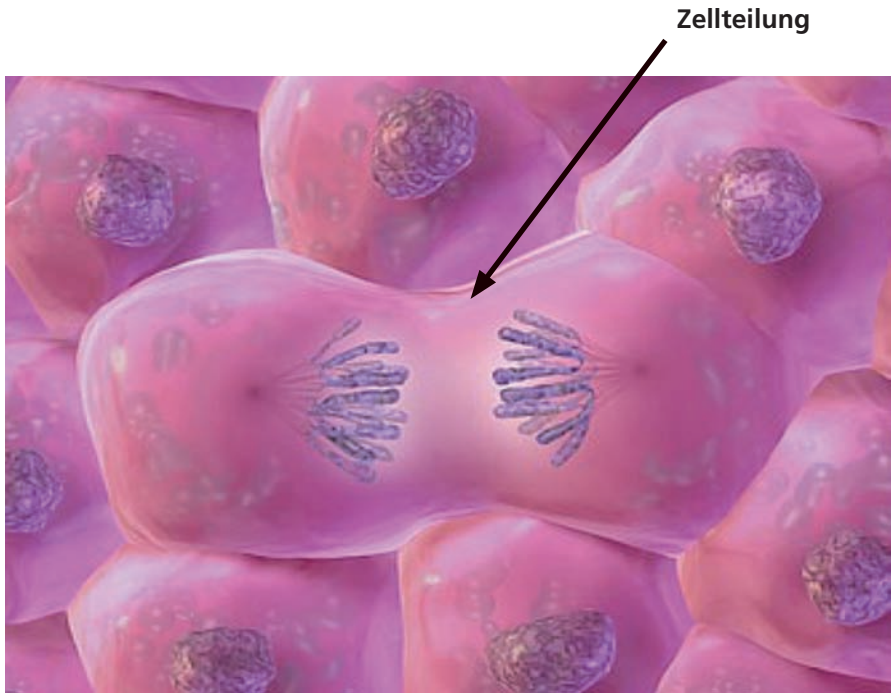
Zellteilung

Abb. 12

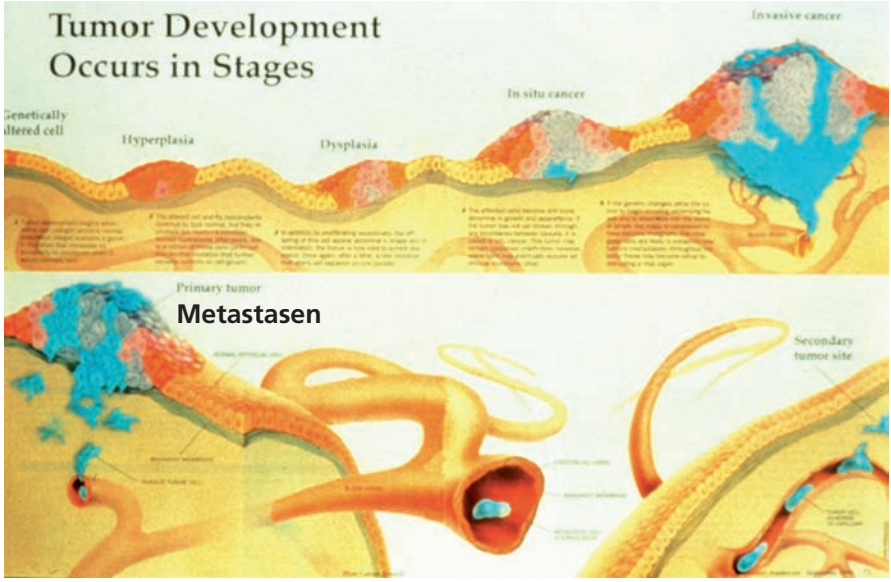

Abb. 13: Tumore entwickeln sich in einer komplexen Abfolge von Einzelprozessen.

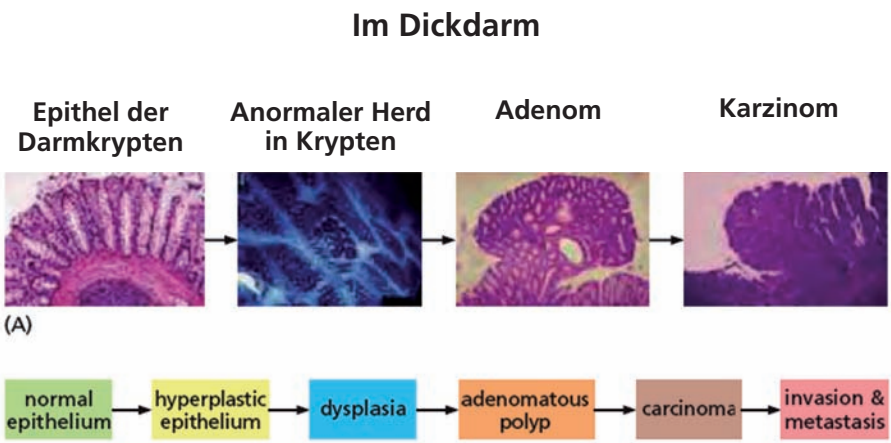

Abb. 14: Jede Entwicklungsstufe dauert 10 bis 20 Jahre.

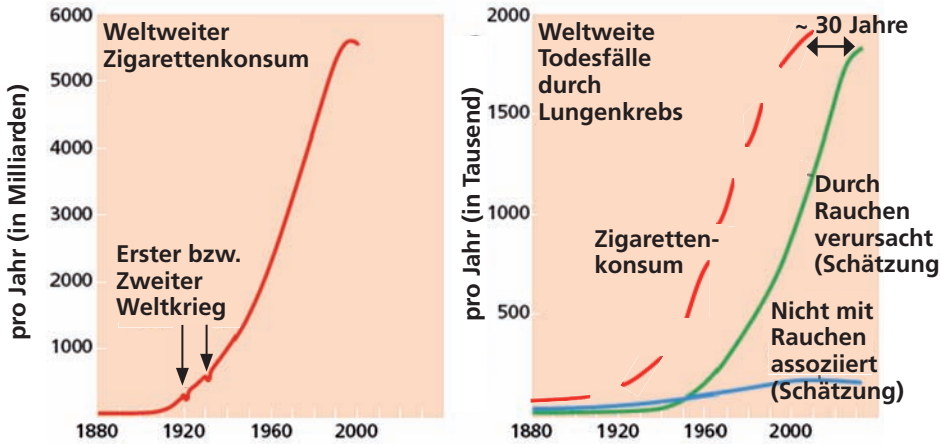

Abb. 15: Ursache und Wirkung liegen 30 Jahre auseinander.
Die jahrzehntelange Entwicklungszeit impliziert,
daß Tumore im höheren Lebensalter auftreten.

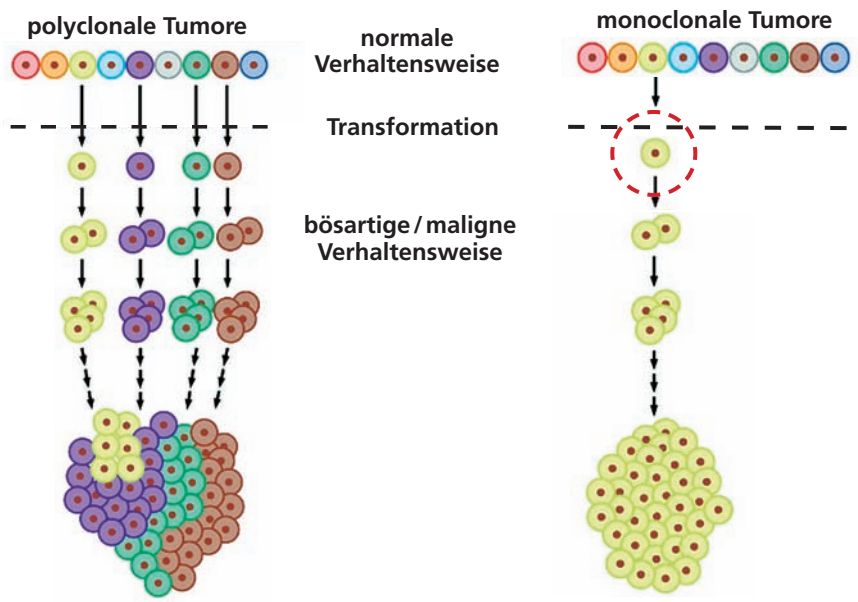

Abb. 16: Eine weitere wichtige Tatsache in Tumoren:
Alle Zellen stammen von?

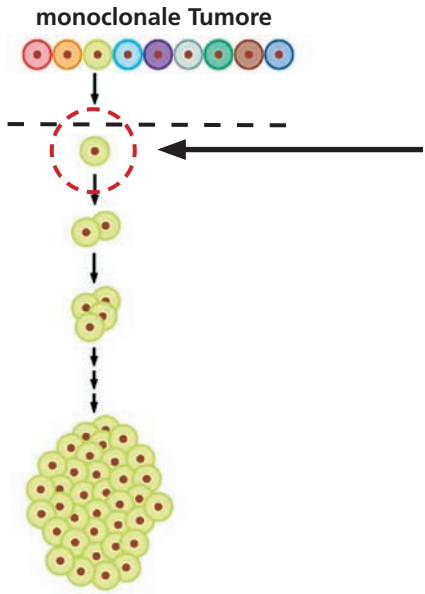

Abb. 17: Eine weitere wichtige Tatsache in Tumoren:
Alle Zellen stammen von *einer einzelnen Ursprungszelle*.

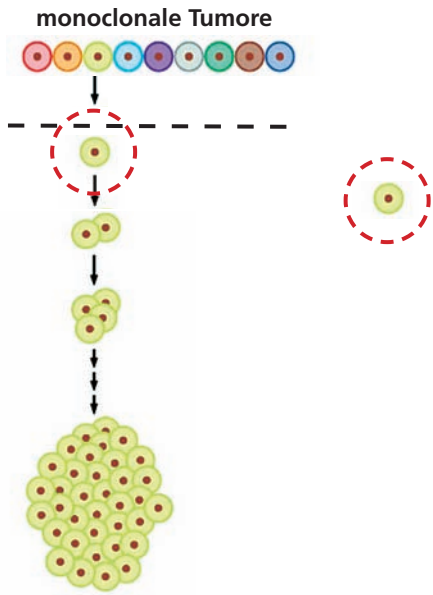

Abb. 18: Was steuert das Verhalten dieser einzelnen
Ursprungszelle mit ihren Tochterzellen in diesem Fall?

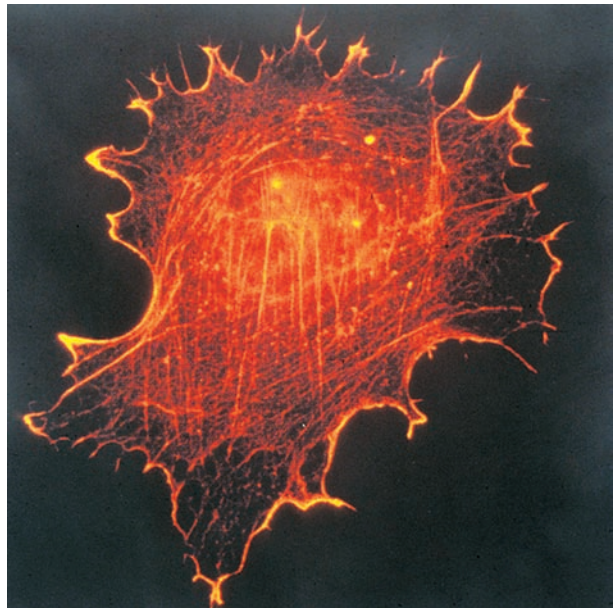

Abb. 19: Eine menschliche Zelle.

Abb. 20

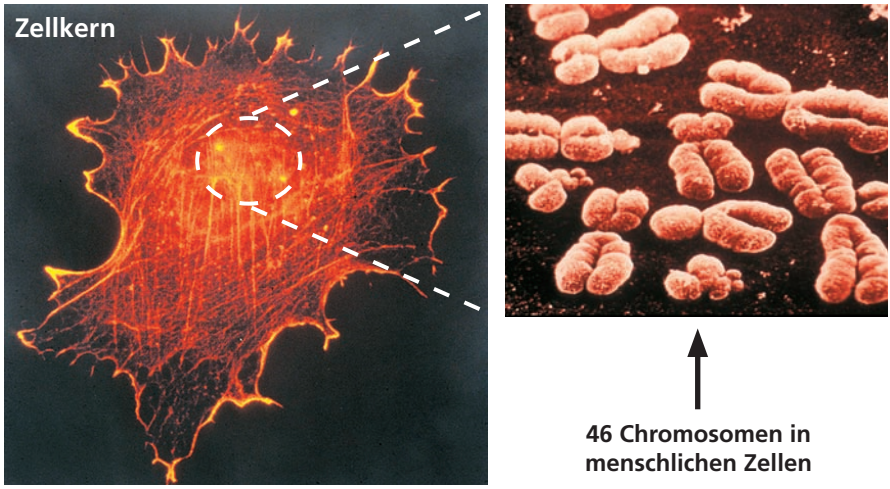

Abb. 21

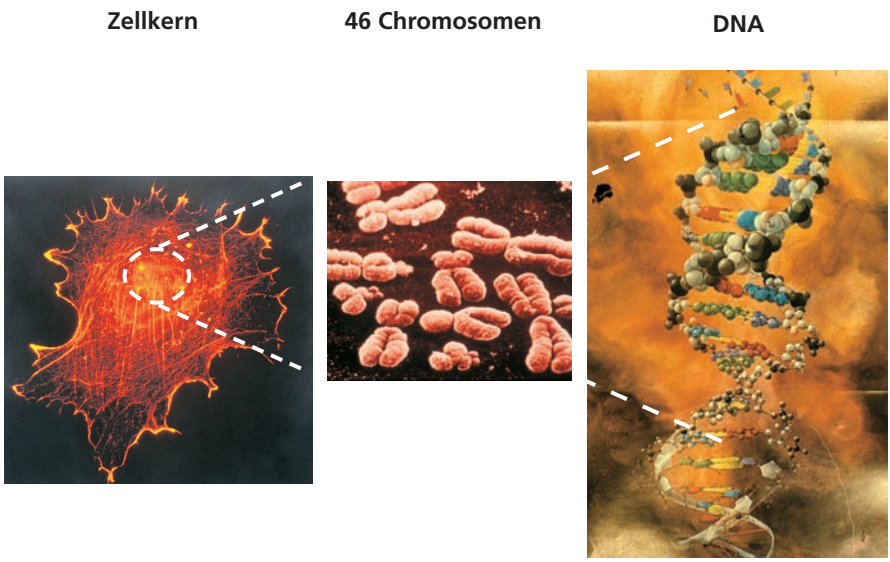

Abb. 22: Die DNA enthält Anweisungen, die die Zelle entweder in einen Wachstums- oder einen Ruhezustand führen.

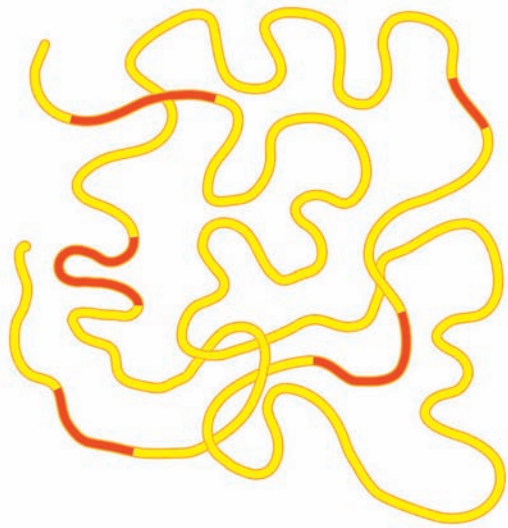

Abb. 23: Das DNA-Molekül in einem Chromosom enthält verschiedene Gene (rot).

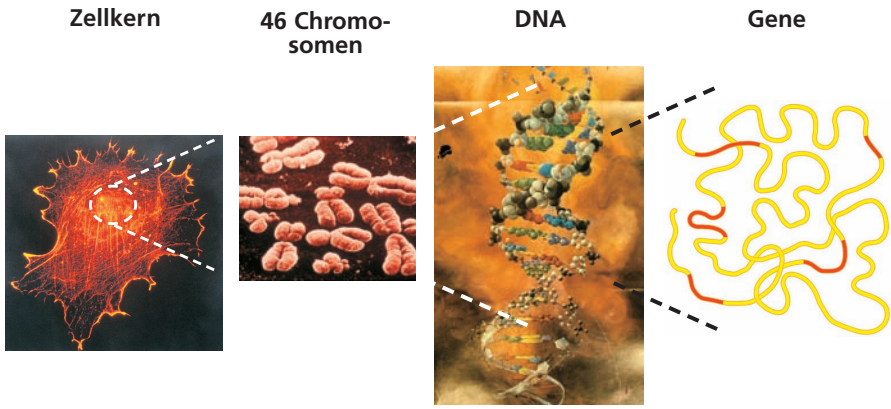

Abb. 24

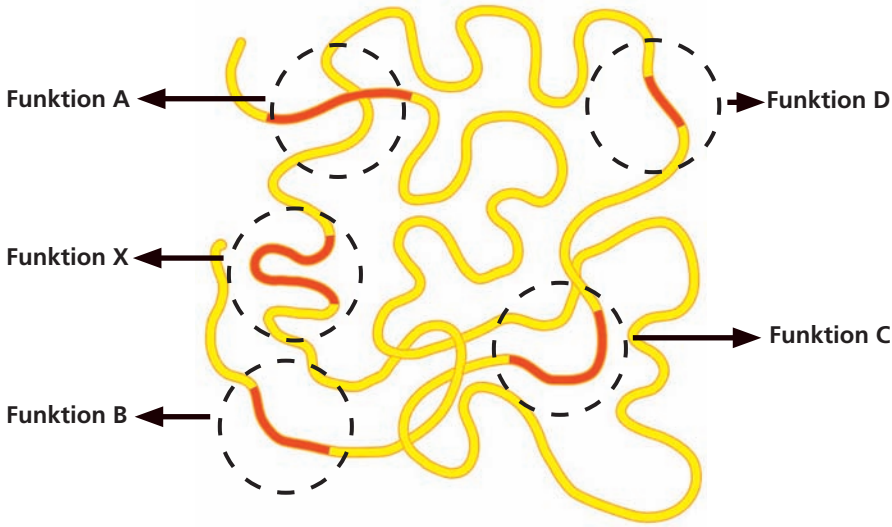

Abb. 25: Das DNA-Molekül in einem Chromosom enthält verschiedene Gene. Insgesamt enthält eine einzelne menschliche Zelle 20.000 Gene, von denen jedes eine andere Funktion besitzt.

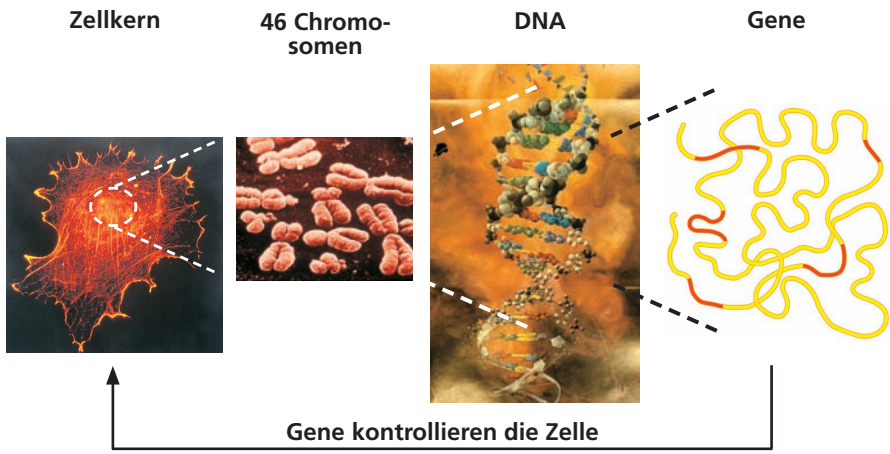

Abb. 26: Die DNA enthält Anweisungen, die die Zelle entweder in einen Wachstums- oder einen Ruhezustand führen.

Warum ist die Tumorentstehung so komplex/schwierig?

Weil jeder Schritt das Überwinden eines Schutzmechanismus bedeutet, der im normalen Gewebe eingebaut ist.

Abb. 27

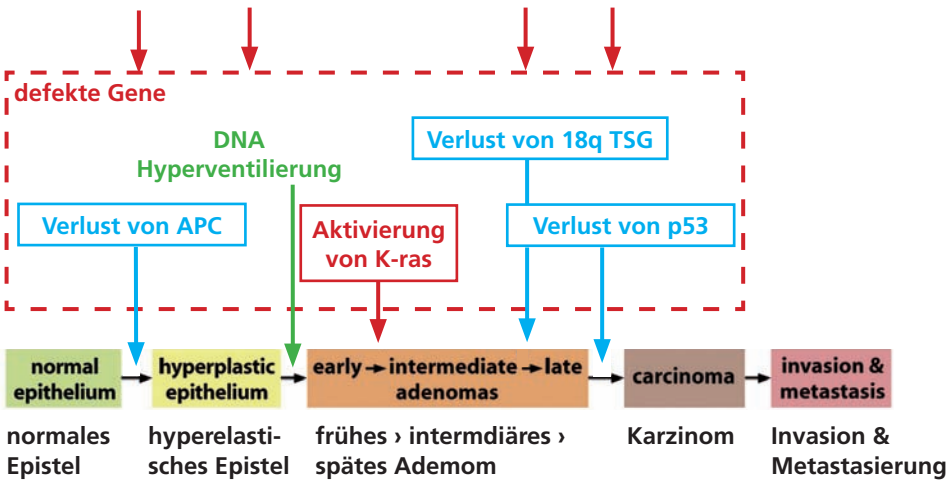

Abb. 28: Eine Auflistung der genetischen Veränderungen, die die Entwicklung von Dickdarmkrebs verursachen: Mit zunehmender Bösartigkeit der Zellen steigt die Anzahl defekter (= mutierter) Gene.

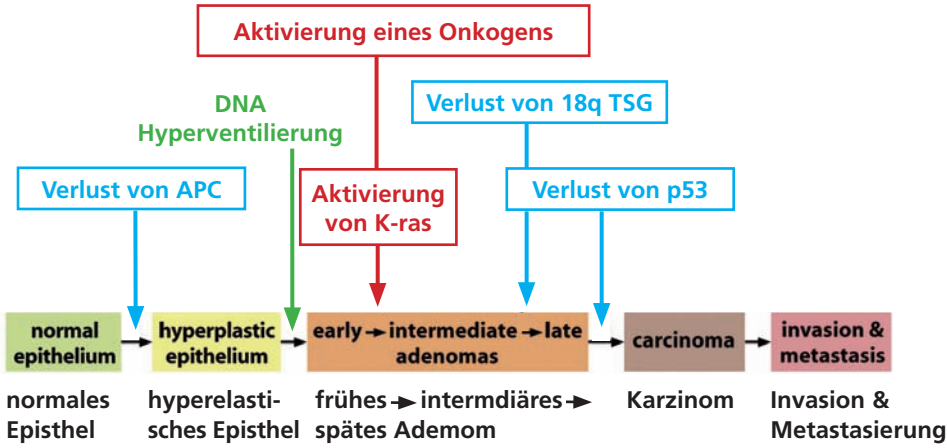

Abb. 29

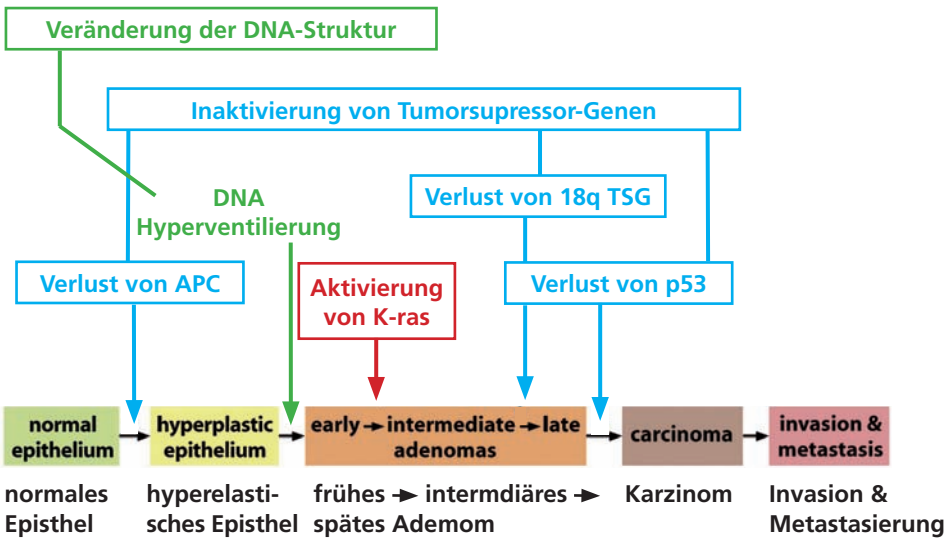

Abb. 30: Mutationen, die zur Entstehung von Dickdarmkrebs führen.

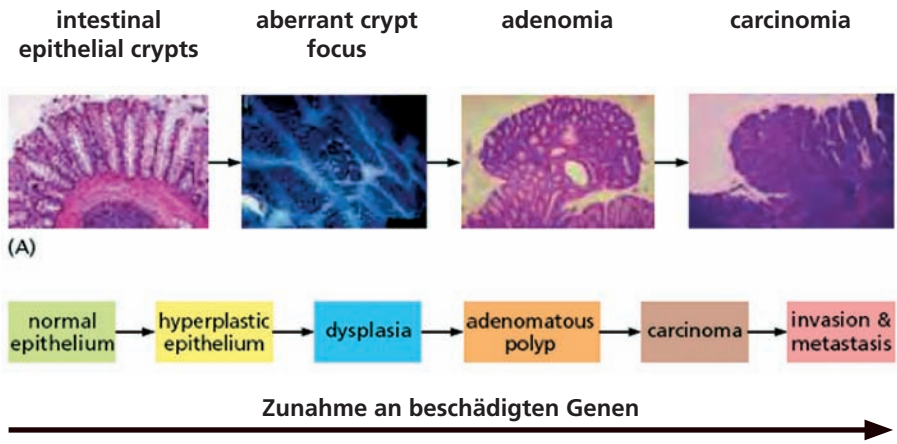

Abb. 31: Durch jede einzelne Mutation entstehen zunehmend entartete Zellen, die immer mehr hochgradig entartete Gewebe bilden.

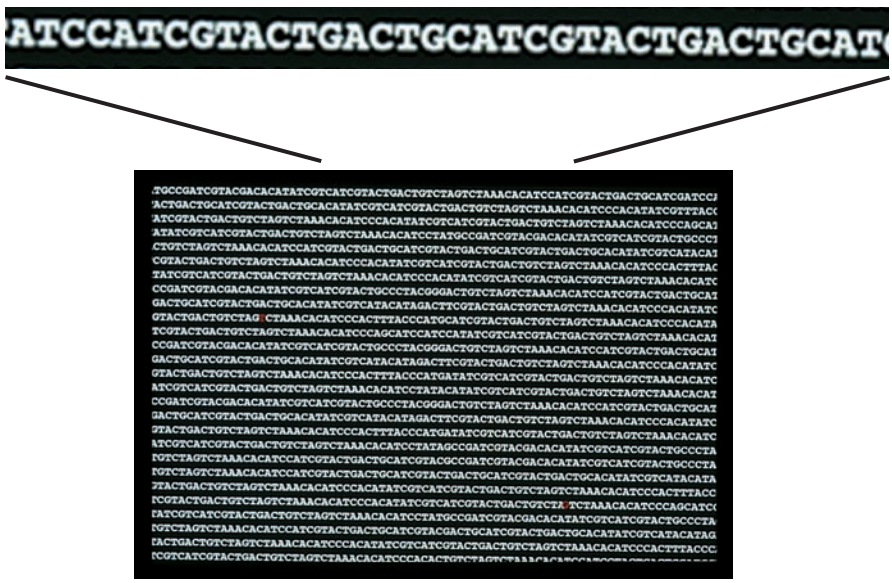

Abb. 32

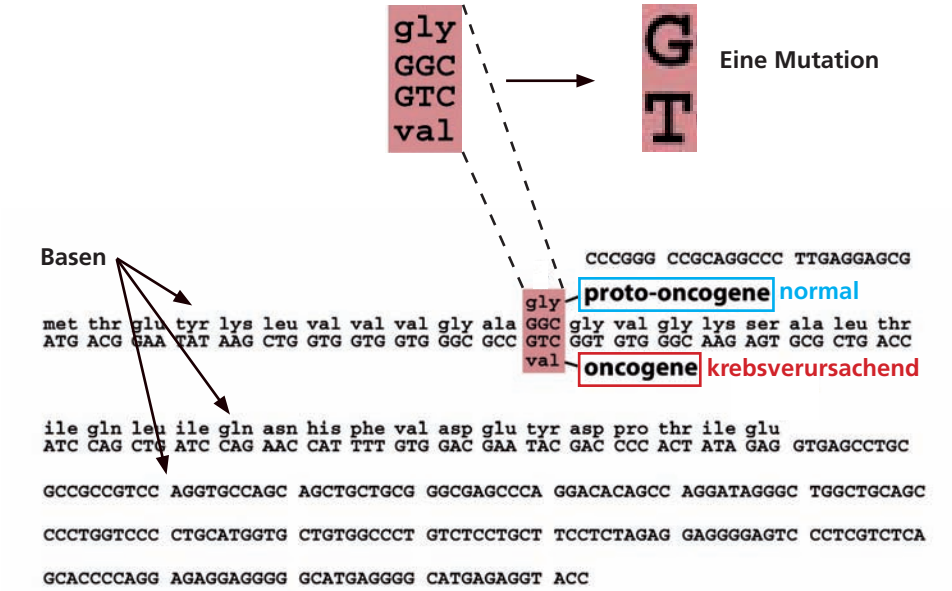

Abb. 33: Das RAS-Gen

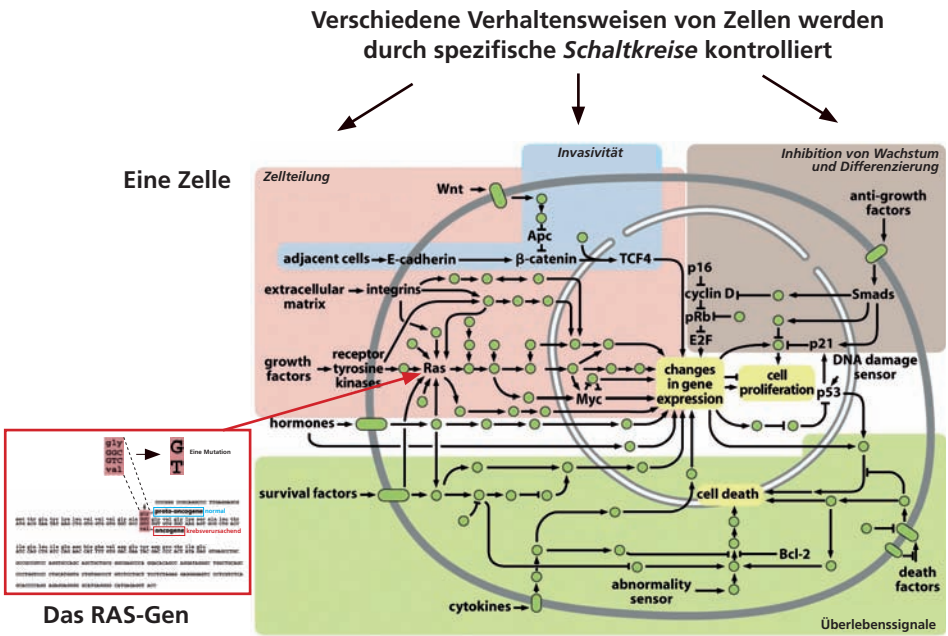

Abb. 34

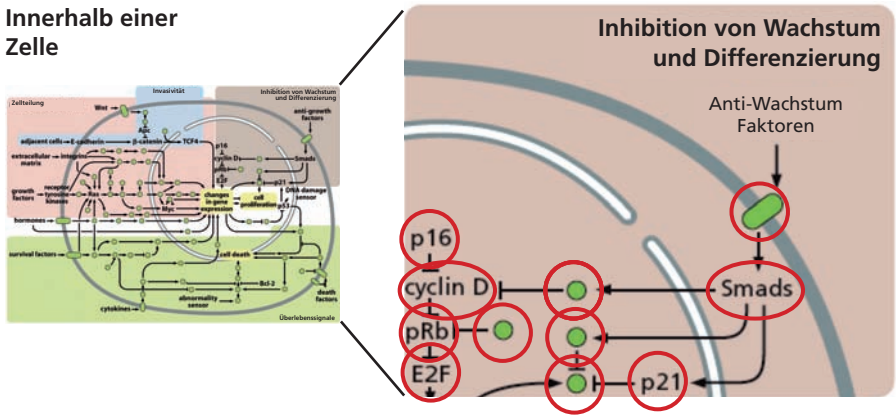

Abb. 35: Jeder der roten Kreise zeigt auf ein signalverarbeitendes Protein (Eiweiß), und jedes dieser Proteine wird durch ein ihm zugeordnetes Gen kodiert.

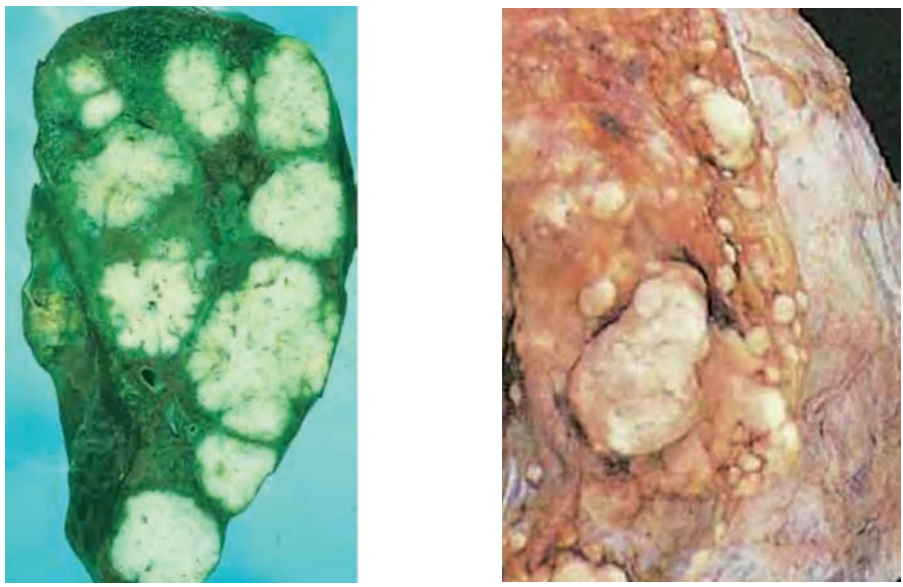

Abb. 36: Das Endstadium vieler Krebserkrankungen: Metastasen. 90 % aller Krebstode werden durch Metastasen verursacht.

Abb. 37: Metastasen sind die Folge der Invasivität von Zellen des primären Tumors.

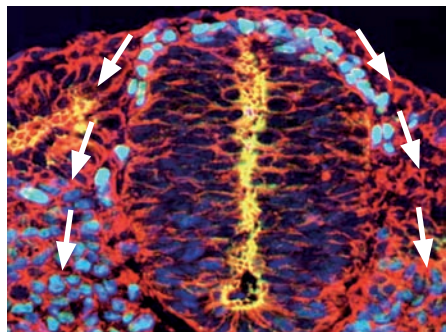

Abb. 38: Zellwanderungen im Embryo.

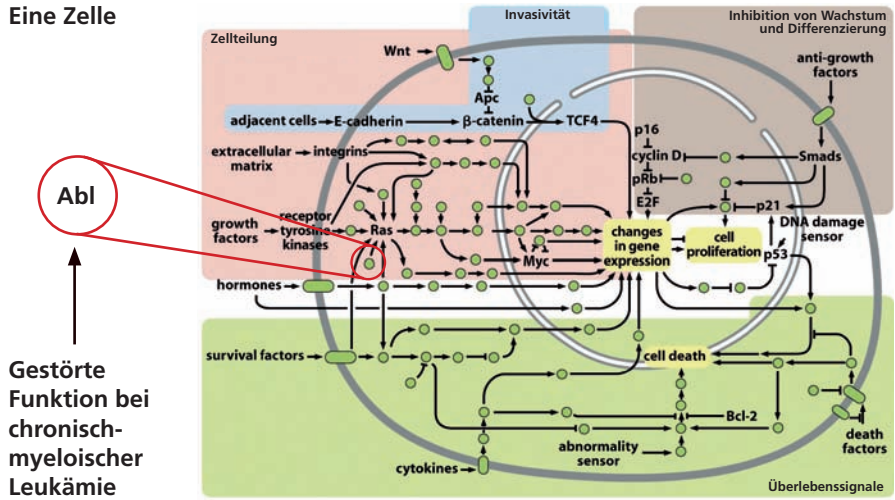
Eine Zelle
Abl
Gestörte Funktion bei chronisch-myeloischer Leukämie
Invasivität
Inhibition von Wachstum und Differenzierung
Zellteilung
Wnt
Apc
adjacent cells
E-cadherin
β-catenin
TCF4
extracellular matrix
integrins
growth factors
receptor tyrosine kinases
Ras
Myc
hormones
survival factors
cytokines
changes in gene expression
cell proliferation
p16
cyclin D
pRb
E2F
p21
p53
Smads
anti-growth factors
DNA damage sensor
cell death
Bcl-2
abnormality sensor
death factors
Überlebenssignale

Abb. 39

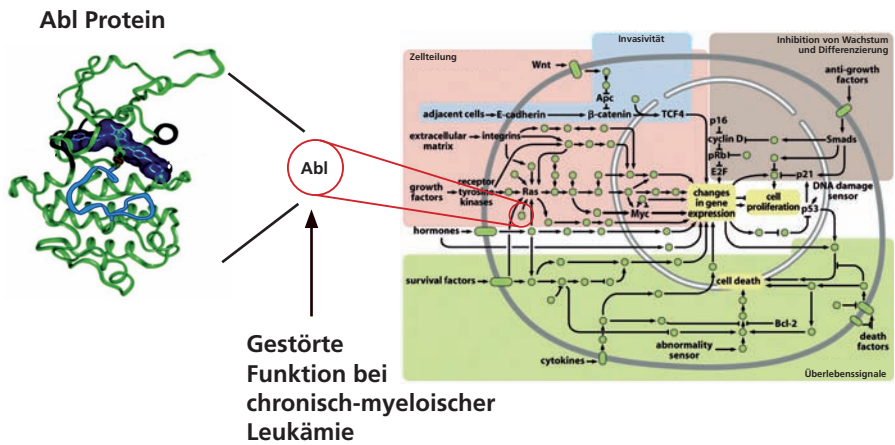
Abl Protein
Abl
Gestörte Funktion bei chronisch-myeloischer Leukämie
Invasivität
Inhibition von Wachstum und Differenzierung
Zellteilung
Wnt
Apc
adjacent cells
E-cadherin
β-catenin
TCF4
extracellular matrix
integrins
growth factors
receptor tyrosine kinases
Ras
Myc
hormones
survival factors
cytokines
changes in gene expression
cell proliferation
p16
cyclin D
pRb
E2F
p21
p53
Smads
anti-growth factors
DNA damage sensor
cell death
Bcl-2
abnormality sensor
death factors
Überlebenssignale

Abb. 40

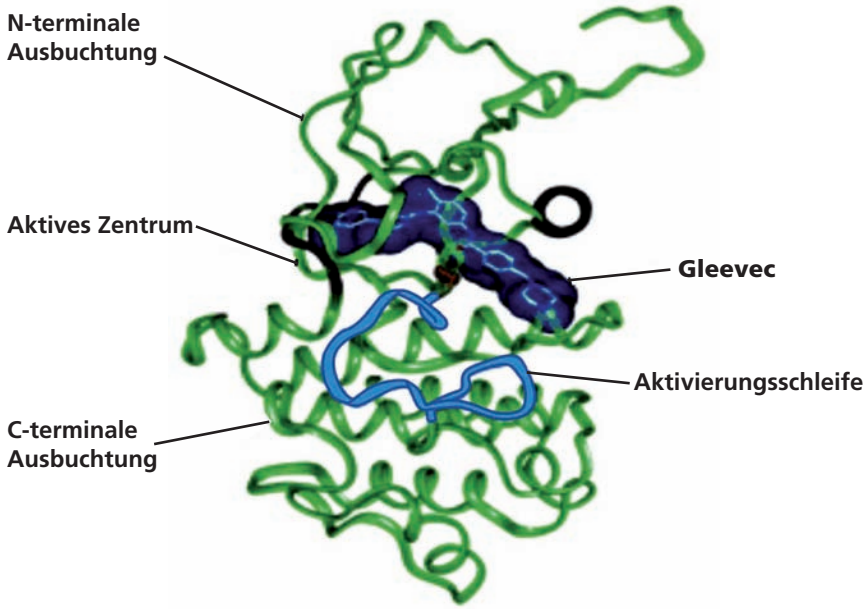
N-terminale
Ausbuchtung
Aktives Zentrum
Gleevec
Aktivierungsschleife
C-terminale
Ausbuchtung

Abb. 41

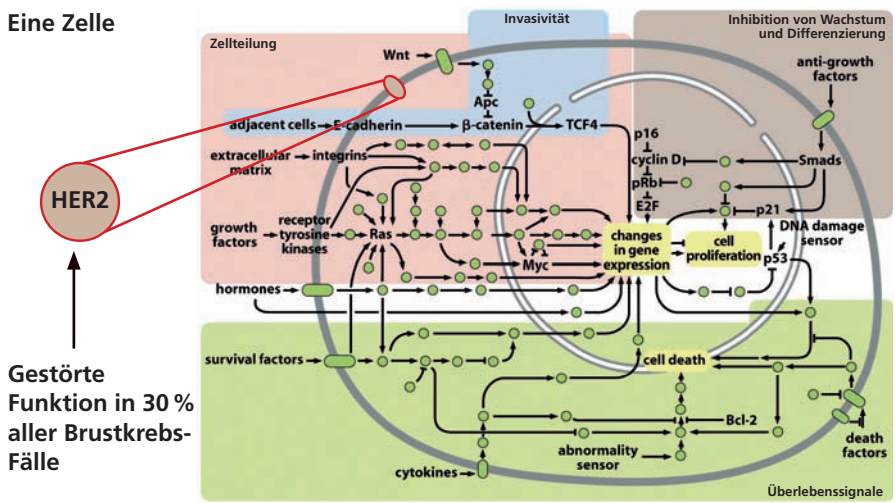
Eine Zelle
HER2
Gestörte
Funktion in 30 %
aller Brustkrebs-
Fälle
Invasivität
Inhibition von Wachstum
und Differenzierung
Zellteilung
Wnt
Apc
adjacent cells
E-cadherin
β-catenin
TCF4
extracellular
matrix
integrins
p16
cyclin D
pRb
E2F
Smads
anti-growth
factors
p21
DNA damage
sensor
growth
factors
receptor
tyrosine
kinases
Ras
Myc
changes
in gene
expression
cell
proliferation
p53
hormones
survival factors
cell death
Bcl-2
death
factors
abnormality
sensor
cytokines
Überlebenssignale

Abb. 42

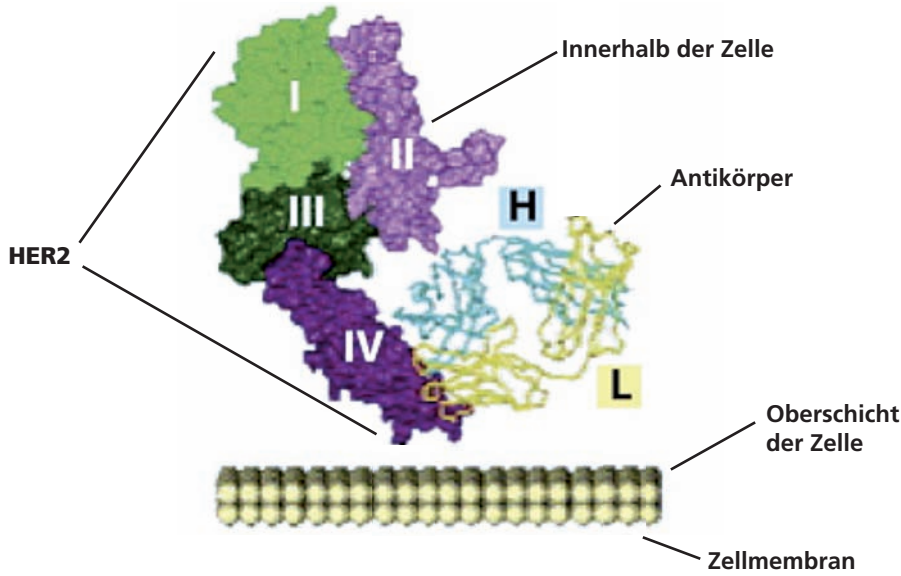
Innerhalb der Zelle
Antikörper
HER2
I
II
III
IV
H
L
Oberschicht
der Zelle
Zellmembran

Abb. 43