
Genetik von Krebserkrankungen

Klaus Zerres

Unter den Todesursachen nehmen Krebserkrankungen mit etwas mehr als 25 % nach den Herz- Kreislauf-Erkrankungen mit ca. 50 % den zweiten Platz ein. Krebserkrankungen haben daher nicht zuletzt wegen der aufwändigen Diagnose- und Therapieverfahren einen erheblichen gesundheitsökonomischen Aspekt. Unter den Krebserkrankungen selbst führen Krebserkrankungen von Prostata, Lunge und Darm die Liste bei den Männern und Brust- und Darmkrebs bei den Frauen an. In Anbetracht der überragenden Bedeutung dieser Krankheitsgruppe nimmt die Erforschung von Krebserkrankungen eine herausragende Stellung ein.

„Krebs ist immer genetisch bedingt, aber nicht immer erblich“

Dieser Merksatz verwundert zunächst etwas, weil Krebs nicht als eine typische Erbkrankheit angesehen wird. Die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Entstehung von Krebserkrankungen ist jedoch seit Jahrzehnten sehr gut belegt. Die Onkogenetik ist Gegenstand einer umfassenden Forschung. So weist das medizinische Datenbanksystem PubMed unter dem Suchbegriff „cancer genetics“ für das Jahr 2008 insgesamt 98.422 wissenschaftliche Publikationen aus. Unter dem Begriff „hereditary cancer“ finden sich für 2008 immerhin 2679 Publikationen. Diese hohe Anzahl wissenschaftlicher Publikationen belegt eindrucksvoll die grundsätzliche Bedeutung genetischer Mechanis-

men für die Entschlüsselung zellbiologischer Mechanismen der Krebsentstehung. Die Molekulargenetik liefert wichtige Methoden zum Verständnis zellbiologischer Vorgänge und hat daher eine Schlüsselstellung in der Erforschung der Krankheitsentstehung eingenommen.

Dass die Vererbung für die Entstehung von Krebserkrankungen Bedeutung hat, belegen erhöhte Erkrankungsrisiken für nahe Angehörige betroffener Personen. In einer Metaanalyse von Studien über Erkrankungsrisiken für nahe Verwandte von Frauen mit Brustkrebs, in die jeweils mehr als 50.000 betroffene und 100.000 nicht betroffenen Frauen eingeschlossen werden konnten, konnte beispielhaft gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko bis zum 80. Lebensjahr von 7,8 % bei Frauen ohne betroffene Verwandte auf 13,3 % bzw. 21,1 % bei Frauen mit einer bzw. zwei betroffenen Verwandten anstieg.¹ (Naturgemäß handelt es sich hierbei um statistische Werte, die nicht unmittelbar auf den individuellen Einzelfall zu übertragen sind.)

Erblicher Krebs am Beispiel von mutierten Tumorsuppressorgenen

Die Beteiligung genetischer Faktoren an der Entstehung von Krebserkrankungen ist meist sehr komplex. An der Entstehung von Brust- und Darmkrebs können nach neuesten Erkenntnissen mehr als 200 Gene beteiligt sein. Diese Vorgänge spielen sich meist auf somatischer zellulärer Ebene ab. Ca. 5 % der Krebserkrankungen können hingegen als erblich im klassischen Sinne bezeichnet werden. Hierbei führt in der Regel die Veränderung einer einzelnen Erbanlage, die sich in einer elterlichen Keimzelle befand und daher mit Ausnahme der Keimzellen in jeder Körperzelle vorliegt, zu einem hohen Erkrankungsrisiko. Erbliche Krebserkrankungen folgen mithin auch den Mendel'schen

Erbgängen mit definierten Erkrankungsrisiken für nahe Verwandte. Diese eher seltenen erblichen Formen können sehr unterschiedliche Erbanlagen mit ganz unterschiedlichen Funktionen betreffen, wie die sog. Reparaturgene, Onkogene und Tumorsuppressor-Gene.

Ein Beispiel für ein Tumorsuppressorgen ist das sog. p53-Gen. Dieses Gen kann durch Aktivierung anderer Gene u. a. die nachfolgenden unterschiedlichen Wirkungen erzielen.

1. p53 kann die Bildung von Wachstumsfaktoren unterdrücken, die Zellteilung hemmen und den Zellzyklus im Falle einer Schädigung der Erbsubstanz gänzlich anhalten.
2. Wie andere Tumorsuppressorgene auch kann es im Falle einer Schädigung der Zellen den physiologischen Zelluntergang (die Apoptose) einleiten und damit vor möglichen Schäden durch die potenzielle Tumorzelle bewahren.
3. Es kann zelluläre Reparaturvorgänge einleiten.

Tumorsuppressorgene (von denen es eine Vielzahl gibt) tragen also, wie schon ihr Name sagt, in verschiedener Weise wesentlich dazu bei, die Entstehung von Tumoren zu verhindern. Es liegt daher nahe, dass das Tumorrisiko ansteigt, wenn die Tumorsuppressorfunktion beeinträchtigt ist. Ein Beispiel ist das sehr seltene, autosomal dominant erbliche Krankheitsbild mit Mutationen im p53-Gen (Li-Fraumeni-Syndrom), das vielfältige Tumoren im frühen Alter und in sehr unterschiedlichen Organsystemen (z. B. Weichteilkrebs, Leukämien, Brust-, Eierstock-, Lungen- und Magenkrebs) umfasst.

*Die Zweischritthypothese der Tumorentstehung von
Alfred G. Knudson*

Der Amerikaner Alfred G. Knudson (*1922) hat 1971 die nach ihm benannte Hypothese, die heute als erwiesen gilt, formuliert. Die überwiegende Zahl der Gene liegt in jeder Zelle auf den paarigen Chromosomen in doppelter Kopienzahl vor. Der Mensch verfügt also in der Regel in der Zelle über jeweils zwei intakte Gene. Der Mensch besteht aus etwa 50 Billionen Zellen, die sich mit Ausnahme einzelner Zelltypen fortwährend erneuern. In der überwiegenden Zahl dieser Zellen befindet sich das menschliche Genom, das aus ca. 3 Milliarden Basenpaaren besteht, sich permanent vervielfältigt und an die Tochterzellen weitergegeben wird. Dieses System funktioniert zwar mit einer extrem hohen Präzision, aber dennoch bleiben in dieser ungeheuren Maschinerie Fehler nicht aus. Betreffen diese z. B. ein Tumorsuppressorgen, bleiben diese Schäden im Allgemeinen so lange folgenlos, wie die Zelle über eine zweite, intakte Kopie dieses Gens führt, die die Schutzfunktion in ausreichendem Maße übernehmen kann.

Die Funktion eines Tumorsuppressorgens in einer Zelle fällt erst dann aus, wenn beide Kopien des Gens in einer Zelle nicht mehr funktionsfähig sind. Spontane Veränderungen, sog. somatische Mutationen, treten mit einer bestimmten statistischen Wahrscheinlichkeit auf, die typischerweise mit dem Alter zunimmt. Wenn diese Vorgänge mit einer bestimmten Häufigkeit auftreten (beispielsweise 1:100.000 je Gen und Zelle), so entspricht die Wahrscheinlichkeit für den „zufälligen“ Funktionsausfall beider Kopien in einer Zelle („zweiter Mutationsschritt“) dem Produkt der beiden Wahrscheinlichkeiten (bzw. dem Quadrat der Wahrscheinlichkeit für den Ausfall einer der beiden Kopien). Hieraus lässt sich ableiten, dass das „sporadische“ Auftreten von Krebs mit zunehmendem Alter zunimmt

bzw. dass viele Krebsformen stark altersabhängig sind. Die Häufigkeit von „sporadischem“ Krebs ist nach diesem vereinfacht dargestellten Modell also vor allem ein stochastisches Phänomen.

Bei erblichen Krebsformen liegt der Fall jedoch anders, da die hiervon betroffenen Menschen bereits von einem Elternteil ein mutiertes Gen geerbt haben, das sich in jeder Körperzelle befindet. In diesen Fällen würde immer dann, wenn in der zweiten Kopie des betreffenden Gens in einer Zelle eine Mutation der noch intakten Kopie des Gens auftritt, ein Tumor entstehen. Die Wahrscheinlichkeit ist mithin um ein Vielfaches höher als bei sporadischen Tumoren. Typisch für erbliche Krebsformen ist neben der familiären Häufung das frühe Erkrankungsalter und oft das Auftreten mehrerer unabhängiger Tumore bei einer Person.

Glücklicherweise ist die Tumorentstehung meist jedoch noch komplexer. Es müssen oft viele weitere Mutationsereignisse auftreten, ehe der Tumor auftritt. Darüber hinaus verfügen Lebewesen über sehr komplexe Reparaturmechanismen. Im Falle von erblichem Darmkrebs kann sich die Tumorentstehung über viele Jahre erstrecken und entsteht oft über langsam wachsende Vorstufen, die oft bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert werden können. Dieser Zusammenhang rechtfertigt auch die Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen. Die Abtragung verdächtiger Vorstufen wie z. B. Polypen im Rahmen einer Darmspiegelung kann das Auftreten einer Krebserkrankung in vielen Fällen effizient verhindern.

Krebs ist meist multifaktoriell bedingt

Multifaktoriell bedingte Erkrankungen sind die Folge eines Zusammenspiels einer genetischen Disposition, bei der meist mehrere Gene eine Rolle spielen (Polygenie), mit

exogenen Faktoren, wobei diese erst wirksam werden, wenn die genetische Disposition und die exogenen Einflüsse zusammen einen gewissen Schwellenwert überschreiten. Exogene mutationsauslösende Einflüsse (Mutagene) können z. B. Strahlen, Viren, aber auch cancerogene Substanzen sein, wie sie sich z. B. im Zigarettenrauch befinden. So wurde beispielsweise der seit dem 15. Jahrhundert als „Bergsucht“ bekannte Lungenkrebs der Silberbergleute im Erzgebirge bei Schneeberg durch radioaktives Radongas verursacht – ein Zusammenhang, der erst 1935 nachgewiesen werden konnte.

Erblicher Krebs erfordert eine intensive Betreuung der betroffenen Familien

Die Nachsorgeprogramme für Krebspatienten zielen unter anderem darauf ab, mögliche Folgeerscheinungen wie Rezidive oder Metastasen frühzeitig zu erkennen und spezifisch zu behandeln. Dies gilt zunächst in gleicher Weise für familiäre Krebsformen. Viele der familiären Krebsformen weisen jedoch ein breiteres Tumorspektrum auf. Zweitumoren sind aufgrund des Entstehungsmechanismus sehr typisch, sodass für betroffene Personen ein umfassendes Untersuchungsprogramm empfohlen wird. Im Falle von erblichem Brustkrebs schließt dies z. B. neben einer häufigen Untersuchung der Brust auch eine Untersuchung zur Diagnose von Eierstockkrebs ein, den bis zu 40 % der Anlageträgerinnen entwickeln. Im Falle von erblichem Darmkrebs (HNPCC) tragen Anlageträger u. a. zusätzliche Risiken für Tumoren von Gebärmutter, Magen oder Ovarien.

In Familien mit nachgewiesener krankheitsverursachender Mutation ist bei Risikopersonen (Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko) eine prädiktive Testung im Prinzip möglich. Aufgrund der vielfältigen möglichen Kon-

sequenzen für die untersuchten Personen (persönliche Situation, mögliche Risiken für die Kinder, berufliche Konsequenzen, Versicherungsproblematik etc.) sollte eine prädiktive Diagnostik nur nach vorangegangener ausführlicher und qualifizierter humangenetischer Beratung erfolgen, wie es das Gendiagnostikgesetz vorsieht.

Eine unkritische Diagnostik von „Krebsgenen“ birgt vielfältige Risiken. Das Angebot von Tests, die wissenschaftlich fragwürdig sind, kann falsche Erwartungen wecken, die Betroffenen aber u. U. auch ungerechtfertigt ängstigen oder auch in falscher Sicherheit wiegen. Generell können die Ergebnisse fehlerhaft interpretiert werden. Die Frage der Konsequenzen, die sich aus dem Untersuchungsergebnis ergeben können, sollte daher vor der Durchführung des Tests reflektiert werden. Ein Testergebnis allein führt außerdem nicht automatisch zu gesundheitsbewusstem Verhalten. Die Nichtinanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen ist ein zentrales Problem der präventiven Medizin. Hier sind interdisziplinäre Anstrengungen notwendig.

Fazit

Die Humangenetik hat mit einem breiten Methodenspektrum wesentliche Beiträge zur Aufklärung der Entstehung von Krebs auf der molekularen Ebene geliefert. Hierdurch sind die diagnostischen Möglichkeiten erheblich verbessert worden. In gleicher Weise haben sich vielfältige neue therapeutische Ansätze ergeben. Die onkogenetische Forschung hat daher in der Medizin einen hohen Stellenwert.

Es ist denkbar, dass in der Zukunft Risikoprofile für einzelne Krebsformen individuell ermittelt werden können. Die notwendige Umsetzung des Wissens um erhöhte Krebsrisiken zum Nutzen der untersuchten Person erfor-

dert jedoch interdisziplinäre Anstrengungen. Die Anwendung untauglicher Tests sollte unterbunden werden. Nichtsdestoweniger gilt jedoch: Ein qualifiziertes interdisziplinäres Beratungs- und Betreuungsangebot für Familien mit erblichen Krebserkrankungen, wie dies das Gendiagnostikgesetz vorsieht, ist zwingend erforderlich.

Anmerkungen

¹ *Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer: Familial breast cancer: collaborative analysis of individual data from 52 individual studies including 58.209 women with breast cancer and 101.906 women without the disease.* In: *Lancet* 358 (2001), 1389–1399.