

Die Signatur des Tumors

Spuren im Erbgut von Krebszellen sollen die Therapie verbessern

Walter Willems

Mainz - Pflanzenmedizin gilt als sanfte Medizin - oft zu Unrecht, wie Thomas Efferth weiß. "Die größten Gifte stammen von Pflanzen", sagt der Leiter des Instituts für Pharmazie und Biochemie der Universität Mainz. Ein gutes Beispiel bieten die Pfeifenblumen, auch Aristolochia genannt. Die Pflanzen enthalten Aristolochiasäuren, die die Nieren extrem schädigen und Krebs verursachen.

Nun könnte gerade die extreme Giftigkeit der Pfeifenblumen Forschern wertvolle Hinweise zu Entstehung und Prävention von Krebs liefern. Denn die Giftstoffe hinterlassen im Krebsgenom verräterische Spuren. Das berichteten Forscher aus den USA, Singapur, Taiwan und China kürzlich im Journal "Science Translational Medicine". "Die Schäden kommen dadurch zustande, dass die Stoffe Verbindungen mit den Basen der DNA eingehen", sagt Efferth. Diese sogenannten Addukte werden gewöhnlich von der Reparaturmaschine der Zellen als Fehler erkannt, aber nicht immer. Dann bleibt der Schaden liegen - und nach einer komplexen Reaktionskette kann am Ende ein Karzinom entstehen.

Wie die Forscher berichten, verursa-

chen Aristolochiasäuren im Erbgut die enorme Rate von 150 Mutationen pro Million Basenpaaren. Zum Vergleich: In durch UV-Licht verursachten Melanomen liegt die Rate bei 111 Mutationen, in tabakbedingten Lungentumoren bei acht. "Im Vergleich zu anderen Karzinogenen, die auf genomweiter Basis untersucht wurden, verursachen Aristolochiasäuren die höchste Mutationsrate", schreiben die Forscher um Song Ling Poon vom National Cancer Centre in Singapur.

Die Mutationen haben ein typisches Muster: In 72 Prozent der Fälle sind in bestimmten DNA-Sequenzen Adenin (A) und Thymin (T) - zwei der vier Grundbausteine - miteinander vertauscht. "Es kommt nicht allein auf die Zahl der Mutationen an, sondern auch darauf, wo sie liegen", sagt Efferth. Auch hier fanden die Forscher charakteristische Orte: Aristolochiasäuren hinterlassen ihre Spuren oft an jenen Regionen im Genom, an denen ein Gen endet. Sind diese Grenzbereiche verändert, kann das Gen falsch abgelesen werden, und die Zelle bildet fehlerhafte Eiweiße. "Sie verkoppeln sozusagen eine falsche Vorwahl mit der richtigen Nummer und wählen damit jemand ganz anderes an", sagt Christof von Kalle vom Deutschen Kre-

bsforschungszentrum (DKFZ).

Forscher vom Johns Hopkins Kimmel Cancer Centre in Baltimore fanden das verräterische Muster bei einem Lungenkrebspatienten, dessen Tumor als Folge des Rauchens galt. Doch offenbar war er mit Aristolochiasäuren in Kontakt gekommen. "Diese Technologie liefert uns die erkennbare Mutationssignatur, sodass wir mit Gewissheit sagen können, dass ein bestimmter Giftstoff für einen bestimmten Tumor verantwortlich ist", sagt Studienleiter Kenneth Kinzler.

Zudem können die Mutationen Hinweise liefern, welche Genmutationen für die Entstehung eines Tumors eine Rolle spielen. Man könnte künftig bei der Prävention auf Schäden an diesen Anlagen achten. In ferner Zukunft könnte auch die Therapie von dem Wissen profitieren. Überdies könnte eine Analyse der Tumorsignaturen Aufschluss geben über unbekanntes Risikofaktoren oder Ursachen, sagt von Kalle. So könne man etwa in gezielten Analysen besonders gefährdete Berufsgruppen, gefährliche Lebensgewohnheiten oder Regionen ermitteln.