

Die Signatur des Tumors

Verräterische Spuren im Erbgut von Krebszellen sollen die Therapie verbessern

Walter Willems

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. Sie werden seit Jahrhunderten als Heilmittel genutzt. Doch 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 Reaktionskette kann ein Karzinom entstehen.

Durch Aristolochiasäuren ausgelöste 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. Aristolochiasäuren hinterlassen ihre Spuren außerdem oft an jenen Regionen im Genom, an denen ein Gen endet. Sind diese Grenzgebiete 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 Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Verhängnisvoll sind auch die von Mutationen betroffenen Gene selbst. Dass die Pflanzenstoffe das bekannte Tumorsuppressor-Gen p53, das vor Krebs schützt, verändern, war bereits bekannt. Doch die Forscher listen noch ein gutes Dutzend weiterer gängiger Ziele auf. Auffällig viele davon, wie das am stärksten betroffene Gen KDM6A, sind an der Bildung von Chromatin beteiligt. Diese Proteinhülle schützt die DNA etwa vor Giftstoffen und beeinflusst, welche Gene abgelesen werden und welche nicht.

Die Fingerabdrücke in der TumordNA liefern noch eine Fülle weiterer Erkenntnisse: Denn die Forscher prüften nicht nur Karzinome von Harnleiter, Blase oder Niere auf die charakteristischen Mutationen, sondern auch solche von Leber und Lunge. Beim Screening des Genoms von 93 Leberzellkarzinomen stießen die Forscher um Song Ling Poon vom National Cancer Centre in Singapur bei elf davon in starkem Maße auf die typischen Veränderungen. Das deutet darauf hin, dass diese Säuren auch an einem Teil der Lebertumore beteiligt sein könnten. "Die Charakterisierung dieser Signaturen beleuchtet nicht nur den molekularen Mechanismus der Krebsentstehung, sondern bietet auch ein Werkzeug, die Beteiligung eines krebserregenden Stoffes an Tumoren

zu entdecken, zu denen vorher keine Verbindung bekannt war", schreiben die Wissenschaftler. Forscher vom Johns Hopkins Kimmel Cancer Center in Baltimore fanden das verräterische Muster bei einem Lungenkrebspatienten, dessen Tumor als Folge des Rauchens galt. Doch offenbar war er stattdessen mit Aristolochiasäuren in Kontakt gekommen. Wie eindeutig der Fingerabdruck tatsächlich die Ursache eines Tumors verrät, müssten weitere Studien zeigen, sagt von Kalle. Aber die Bedeutung der Studien reiche darüber hinaus: "Man hat jetzt die ganze Charakterisierung und kann nun auch andere Tumore gezielt auf Signaturen überprüfen."

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 - schon bevor ein Krebs entstanden ist. Schon jetzt liefern Genanalysen Hinweise, ob bestimmte Arzneien einem Patienten helfen könnten: So kommt das Protein BRAF bei 60 Prozent der Melanome vor, seltener auch bei Darm- oder Lymphkrebs. BRAF-Hemmer können solchen Lymphom-Patienten zumindest zeitweilig Besserung verschaffen.

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, Lebensgewohnheiten oder Regionen ermitteln. Um alle Möglichkeiten auszuschöpfen, bedürfe

es allerdings viel detektivischer Kleinarbeit, sagt von Kalle. Die gigantischen Datenmengen zu durchforsten gleicht einer Sisyphusarbeit. Helfen können dabei die enormen Datenbanken, die derzeit in Europa und den USA entstehen. Wie rasant die Entwicklung verläuft, zeigt eine Veröffentlichung in

"Nature". Darin analysierten etwa 70 Forscher rund fünf Millionen Mutationen von gut 7000 Gewebeprobe der 30 häufigsten Tumore. "Wir haben die Mehrzahl der Mutationssignaturen identifiziert, die die genetische Entwicklung und Geschichte von Krebs bei Patienten erklären", sagt Erstautor Ludmil Alexandrov

vom Cancer Genome Project des englischen Wellcome Trust Sanger Institute. "Wir fangen nun an, die komplizierten biologischen Prozesse zu verstehen, die diese bleibenden Mutationssignaturen in Krebsgenomen hinterlassen."