

Thomas Felzmann

KREBS

Wer bist du &
wohin gehst du?



T. Felzmann
KREBS





Thomas Felzmann

KREBS

Wer bist du &
wohin gehst du?

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Copyright © 2015 maudrich Verlag

Eine Abteilung der Facultas Verlags- und Buchhandels AG, Wien, Austria

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und der Verbreitung sowie der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten.

Umschlaggestaltung: Norbert Novak, MEDIA-N.at

Lektorat: Mag. Lucia Marjanović

Typografie & Satz: Florian Spielauer

Umschlagfoto: © selvanegra – istockphoto.com & Thomas Felzmann

Bildnachweise: S. 2–3, 6–7, 8–9, 16–17, 42–43, 88–89, 124–125, 226–227:

© focus finder – fotolia.com; S. 5, 24, 27, 28, 37, 45, 46, 49, 54, 61, 70, 75,

78, 99, 102, 108, 163, 204, 240: © Thomas Felzmann; S. 134: © Africa

Studio – fotolia.com

Druck: Finidr, Tschechien

ISBN 978-3-99002-015-9 print ISBN 978-3-99030-503-4

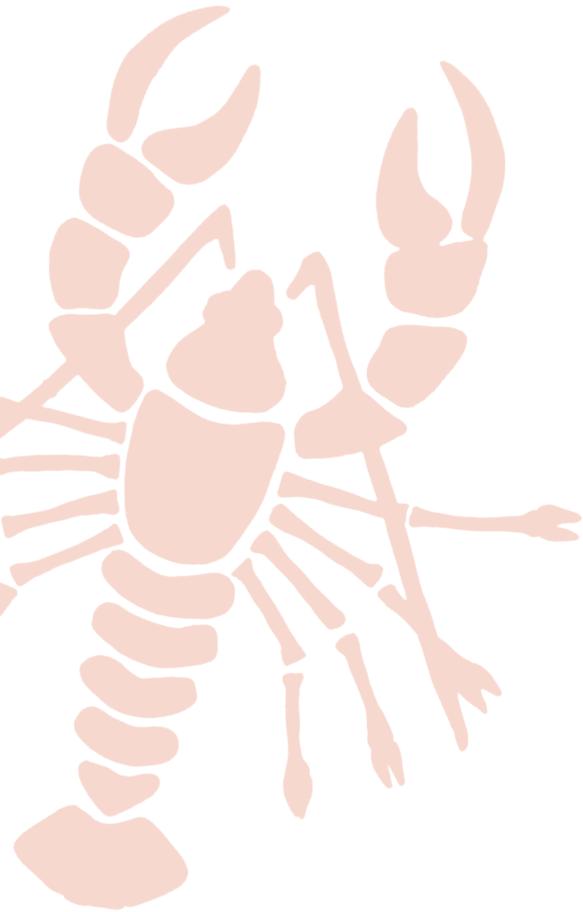
Auch als E-Book erhältlich: ISBN 978-3-99030-440-2 (epub)



*Wenn du ein Schiff bauen willst,
fang nicht an Holz zu sammeln, Bretter zu schneiden und Arbeit zu verteilen,
sondern erwecke in den Menschen die Sehnsucht nach dem großen, weiten Meer.*

Antoine de Saint-Exupéry

Für alle meine Lieben



Inhalt

Vorwort	9
1 Die Grundlagen	17
Nixons Krieg gegen den Krebs	18
Die Teile und das Ganze: Analyse und Synthese	20
Die molekulare Struktur des menschlichen Genoms: die DNA-Doppelhelix	22
Vom Gen zum Protein: die Genexpression	26
Die klassischen Formen der Krebsbehandlung	28
Moderne Konzepte der Krebsbehandlung	33
Die Entwicklung eines Arzneimittels	38
2 Was ist Krebs?	43
Krebs und Gene	45
Die Auslöser einer Krebserkrankung	59
Die molekularen Veränderungen bei Krebserkrankungen	69
Krebs und Viren	80

3 Das Immunsystem	89
Das angeborene Immunsystem.....	99
Das erworbene Immunsystem.....	106
4 Die Molekulare & Zelluläre Medizin in der Krebsbehandlung	125
Biotechnologisch hergestellte Proteine.....	127
Gentherapie.....	141
Krebsbehandlung mit Antikörpern.....	160
Blutstammzellen zur Behandlung von Leukämien.....	167
Krebsimmuntherapie.....	185
Nachwort	227
Können wir uns die Medizin des 21. Jahrhunderts leisten?.....	228
Können wir den Kampf gegen Krebs gewinnen?.....	232
Die Geschichte der Onkologie.....	234
Danksagung.....	236
Stichwortverzeichnis.....	237
Über den Autor.....	240



A close-up photograph of a sandy beach. The foreground shows several distinct footprints in the light-colored sand. The background is a vast expanse of golden-brown sand, extending to the top of the frame. The lighting is bright, creating soft shadows and highlighting the texture of the sand.

Vorwort

Es ist wie immer nach einem solchen Gespräch: Ich fühle mich ausgelaugt und deprimiert. Es hat sich herumgesprochen, dass wir eine klinische Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Gehirntumoren durchführen. Ein neues Konzept der Krebsimmuntherapie: eine Tumorimpfung. Zunächst wurden Krebskranke ausschließlich von den an der Studie beteiligten Ärztinnen und Ärzten eingeschlossen, doch dann meldeten sich Patienten auch direkt bei uns, zuerst aus Österreich, mittlerweile aus der ganzen Welt.

Die Geschichte der Patientinnen und Patienten ist immer wieder ähnlich. Diagnose: Gehirntumor; aber auch bei anderen Krebserkrankungen werden große Hoffnungen auf die Immuntherapie gesetzt. Der Patient M, der gerade mein Büro verlässt, hat vor kurzem von seinem Gehirntumor erfahren. Es hatte mit Sprachstörungen begonnen. Er hatte sich zuerst nicht viel dabei gedacht: Überarbeitung, Stress – vielleicht Burnout? Aber nachdem es innerhalb einiger Wochen immer schlechter wurde, vereinbarte er einen Termin bei einem Neurologen. Eine Zuweisung zur Magnetresonanztomographie, 20 Minuten in der Röhre. Den Befund holte M einige Tage später ab. Verstehen konnte er nicht wirklich, was da geschrieben stand, aber irgendwie klang es nicht gut. Der Neurologe wollte sich nicht festlegen, sprach von einer Raumforderung, die unbedingt abgeklärt werden müsse, und stellte eine Überweisung an die Ambulanz einer Neurochirurgischen Abteilung aus.

Das war kurz bevor wir begannen, die ersten an einem Gehirntumor Erkrankten in unsere klinische Studie einzuschließen. Die Operation wurde wenige Tage später durchgeführt. In der Ambulanz hatte man M gesagt, erst wenn der Pathologe ein Stück des Gewebes genau untersucht haben würde, könne eine endgültige Diagnose gestellt werden. Das Wort Gehirntumor war vermieden worden, die Angst davor ließ sich trotzdem nicht wegschieben, Panik und Verzweiflung folgten. Banges Warten nach der Operation. Der Befund des Pathologen traf drei Tage später ein: Glioblastoma multiforme, Grad IV. Dieses Todesurteil lag während der Besprechung der weiteren Vorgangsweise auf dem Tisch des Ärzteteams. Sechs Wochen Bestrahlung und Chemotherapie, sechs Monate Erhaltungs-therapie. Durchschnittliche Überlebenszeit: etwas über ein Jahr.

Die Behandlung ist ein Albtraum. Der Lohn: Das erste MRT nach Ende der Strahlen- und Chemotherapie zeigt keinen Tumor. Die Haare beginnen nachzuwachsen, Rehabilitation, gesunde Ernährung. Wann kann ich zu arbeiten beginnen? Einige Wochen später werden die Sprachstörungen wieder stärker. M hat fast darauf vergessen gehabt, oder besser gesagt: Er hat seine Krankheit erfolgreich verdrängt; sich eingeredet, er wäre einer der ganz wenigen, die ein Glioblastom überleben. Dann der Tiefschlag: Im MRT ist der Tumor wieder sichtbar. Die Sprachstörungen werden



intensiver. Eine neuerliche Operation wird vorgeschlagen und durchgeführt. Danach wieder Chemotherapie, ein anderes Arzneimittel, wenigstens die Nebenwirkungen sind diesmal harmloser. Zu Beginn kommt es tatsächlich zu einer rasanten Besserung der neurologischen Symptome. Doch die Hoffnung wird schnell enttäuscht: Im Kontroll-MRT ist der Tumor unverändert zu sehen.

Jetzt beginnt M erstmals ernsthaft über Alternativen nachzudenken: Yoga, Misteln, Homöopathie, Handauflegen, Eigenblutinjektionen, Trennkost – oder doch die Methoden der biomedizinischen Forschung? M kann sich nicht über einen Mangel an Ratschlägen beklagen. Doch alles ist Hörensagen. Der Bruder des Freundes hat Ayurveda probiert und eine ganz tolle Praktikerin gefunden. Die Schwiegermutter hat eine Freundin, die beim Friseur in der Zeitung einen Artikel über die Traditionelle Chinesische Medizin gelesen hat. Die alten Chinesen haben noch das Ganze gesucht – und gefunden! Was glaubst du, warum die so alt werden?

Der Freund von Ms Tochter studiert Medizin. Während der Vorbereitung seiner Diplomarbeit hat er gehört, dass in den USA alle klinischen Studien auf einer öffentlich zugänglichen Website verzeichnet sind. Die Tochter findet auf www.clinicaltrials.gov eine klinische Studie, die versucht, das Immunsystem von Patientinnen und Patienten mit Gehirntumoren in deren Behandlung einzubinden. Die Überraschung: Es ist eine österreichische Studie. Auch Ms Spital ist mit dabei. Er erkennt die Namen seiner Ärztinnen und Ärzte. Warum wurde er auf diese Studie nicht aufmerksam gemacht? Er hätte keinen Augenblick gezögert, sich dafür zu melden. Doch dann sieht er am Datum, dass die Studie zum Zeitpunkt seiner Diagnose noch nicht begonnen hatte. Er beschließt, mehr über diese Behandlungsmethode in Erfahrung zu bringen.

M ist von den Nebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie gezeichnet, ansonsten aber ein kerngesunder Mann Anfang fünfzig. Zwei adoleszente Töchter; guter Job in einer Bank. Es war ihm angeboten worden, die Position eines Direktors in der Marketingabteilung zu übernehmen. Die Pläne für einen Wintergarten für das Reihenhaus liegen auf dem Esstisch im Wohnzimmer von Ms Familie. Viele der Patienten mit dieser Form eines Gehirntumors sind in den besten Jahren, aber auch Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene erkranken am Glioblastom.



Unser Tumorimpfstoff ist ein experimentelles Behandlungskonzept. Mein Team aus Ärztinnen und Ärzten, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftern, Biotechnologinnen und Biotechnologen und natürlich ich selber: Wir sind sehr zuversichtlich, dass mit unserem Konzept ein Durchbruch bei den Tumorimpfstoffen in greifbare Nähe gerückt ist. Die bisherige Datenlage rechtfertigt unsere Zuversicht. Trotzdem wissen wir alle, dass eine endgültige Prüfung der Wirksamkeit eines neuartigen Behandlungskonzepts nur in einer nach formal-wissenschaftlichen Kriterien durchgeführten klinischen Studie möglich ist.

M will von mir wissen, ob für ihn eine Tumorimpfung infrage kommt. Eigentlich sollte – dürfte – ich gar nicht mit ihm sprechen. Ich bin zwar Arzt, repräsentiere aber den Entwickler eines Arzneimittels. Aus ethischer Sicht habe ich einen Interessenkonflikt. Von mir kommende Informationen werden nicht als objektiv betrachtet. Das Gespräch sollte mit den behandelnden Ärzten und Ärztinnen erfolgen. Aber kann ich einen Mann in meinem Alter mit einem Gehirntumor, der plötzlich in meiner Tür steht, einfach wegschicken? Ich kann's nicht!

Nein, es ist nicht mehr möglich, dass er an unserer Studie teilnimmt. Unser Studienprotokoll sieht vor, dass die Patienten unmittelbar nach der Diagnosestellung die Tumorimpfung parallel zu ihrer Chemotherapie erhalten. Wenn der Tumor bereits behandelt wurde und dann wieder zu wachsen beginnt, ist keine Studienteilnahme mehr möglich. Um eine wissenschaftliche Aussage treffen zu können, müssen die Patienten in der Studie möglichst gleichförmige Krankheitsbilder haben. Das betrifft auch Stadium und Behandlung, die bei allen Patienten gleich sein muss.

Enttäuschung, Verzweiflung – erstmals ein Anflug von Todesangst – ist in Ms Gesicht zu erkennen.

Warum nicht? Was ist das Problem? Ich erkläre M die Prinzipien der klinischen Entwicklung. Und außerhalb der klinischen Studie? Es ist ein experimentelles Konzept. Wir haben noch keinen endgültigen Nachweis der Wirksamkeit. Wir wissen auch noch nichts über die Langzeitfolgen der Behandlung; Nebenwirkungen, die vielleicht erst in einigen Jahren auftreten. M hat noch wenige Monate. Er wünscht sich nichts lieber, als die Langzeitnebenwirkungen einer Tumorimpfung zu erleben.

In verzweifelten Fällen erlaubt das Gesetz experimentelle Behandlungen als Heilversuch. Ein Hoffnungsschimmer für M? Ich muss die Hoffnung sofort wieder zerstören. Im Rahmen einer klinischen Studie bekommen die Patienten die Studienmedikation gratis. Als Heilversuch kostet die Behandlung sehr viel Geld. Da noch keine Zulassung durch die Arzneimittelbehörden erfolgt ist, zahlen auch die Versicherungen und Krankenkassen nichts.



M sinkt in sich zusammen. Man sieht förmlich, wie sich die Rädchen in seinem Kopf drehen. Könnte er das Geld auftreiben? Wer würde ihn unterstützen? Ein Kredit? Welche Bank vergibt einen Kredit an einen Sterbenden? Wahrscheinlich nicht einmal die Bank, für die er arbeitet. Er hat doch auch diese Zusatzkrankenversicherung, die ihn bisher nur Geld gekostet hat. M war nie ernsthaft krank gewesen; es wäre höchste Zeit, dass die einmal für ihn etwas springen lassen. Für sein letztes Auto, einen BMW der Mittelklasse, hat er weit über fünfzigtausend Euro ausgegeben; der Kredit läuft noch. Natürlich hätte es ein billigeres Auto auch sein können; aber er ist einer, dem das Fahrvergnügen wichtig ist. Jetzt geht's nicht ums Vergnügen, jetzt geht's um Leben und Tod; da wird er doch das Geld auch irgendwo auftreiben.

Ich muss M aus seinen Gedanken zurück in die traurige Realität holen. Ich mahne zur Vorsicht. Wir wissen nicht einmal, ob die Behandlung hilft. Alles, was wir haben, sind ermutigende Ergebnisse aus kleineren Pilotstudien und erste konkrete Hinweise auf eine Wirksamkeit.

Eine fast trotzige Antwort von M: Ich habe nichts zu verlieren! Natürlich nicht. Immer wenn ich mit den Patientinnen und Patienten bei diesem Punkt des Gesprächs ankomme – und früher oder später komme ich immer an diesem Punkt an – denke ich dasselbe: Hätte ich eine Krebserkrankung, würde ich selbstverständlich eine Tumorimpfung durchführen wollen. Wenn man vom Tod angezählt wird, ist keine Zeit, auf einen Wirksamkeitsnachweis zu warten.



Ich wünschte, wir wären schon ein paar Jahre weiter – die Krebsimmuntherapie als akzeptierte Behandlungsoption neben Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie. Ich wünschte, ich könnte den Krebskranken in diesen Gesprächen nicht ausschließlich schlechte Nachrichten überbringen. Aber genau das war ja auch der Grund gewesen, meine klinischen Verpflichtungen aufzugeben und mich ganz der Forschung zu widmen. In meinen vielen Jahren zunächst als internistischer, dann als pädiatrischer Onkologe habe ich Menschen beim Sterben begleitet. Wir mussten das Auslangen finden mit dem, was wir hatten: Schneiden, Vergiften, Verbrennen. „Für einen Mann mit einem Hammer wird jedes Problem zum Nagel.“ Von Ausnahmen abgesehen können die drei Nägel der Onkologie Krebskranken nur in frühen Stadien wirklich helfen. Bei einer fortgeschrittenen Krebserkrankung ist lediglich ein Aufschub möglich. Am Ende werden die drei Nägel immer zu Sargnägeln.



Ich wollte neben dem Hammer und den drei Nägeln weitere Werkzeuge haben. Und ich wollte nicht darauf warten, bis irgendjemand anderer die Arbeit macht. Ich wollte meinen Beitrag leisten. Ich wollte mich den tausenden biomedizinischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern anschließen, die weltweit in unzähligen akademischen und industriellen Forschungsinstitutionen an neuen Konzepten der Krebsbehandlung forschen. Ob die Methode, die ich mit meinem Team entwickle, ein Schritt in diese Richtung ist, wird wohl erst in einigen Jahren feststehen. Aber wenn schon sonst nichts, so sollten zumindest andere aus unseren Fehlern, vielleicht auch aus unserem Scheitern, lernen können, um es selber besser zu machen.



Der Diskurs der biomedizinischen Forschung in unserer Gesellschaft sollte nicht den üblichen politischen Agitatoren überlassen werden, die im Wesentlichen nur ihre eigenen populistischen Ziele verfolgen. Die interessierte Öffentlichkeit muss daran teilnehmen können. Zur Erreichung dieses Ziels muss Information zu Wissen und Verständnis aufbereitet werden. Dieses Wissen möchte ich hier anbieten. Viel Vergnügen; oder wie die Amerikaner sagen: *Enjoy the Ride!*







1 Die Grundlagen

Nixons Krieg gegen den Krebs

In einer „State of the Union“-Ansprache im Jahr 1971 erklärt der damalige Präsident der USA, Richard Nixon, dem Krebs den Krieg: *„I will also ask for an appropriation of an extra 100 million dollars to launch an intensive campaign to find a cure for cancer, and I will ask later for whatever additional funds can effectively be used. The time has come in America when the same kind of concentrated effort that split the atom and took man to the moon should be turned toward conquering this dread disease. Let us make a total national commitment to achieve this goal.“* Präsident Nixons Ansprache wird oft als die Geburtsstunde der modernen Krebsforschung betrachtet. Er ruft dazu auf, in der Krebsforschung Anstrengungen zu unternehmen, die jenen entsprechen, die das Atom spalteten und Menschen auf den Mond brachten.

In den Jahren davor waren wichtige Voraussetzungen geschaffen worden. Die DNA, die unsere Erbinformation enthält, war erstmals beschrieben worden. Der genetische Code war entschlüsselt. Mikroskope hatten eine Leistungsfähigkeit erreicht, die es erlaubte, die Feinstruktur von Zellen bis hin zu einzelnen Chromosomen zu untersuchen. Das Zeitalter der Informationstechnologie hatte begonnen und sollte bald in Form der Bioinformatik einen unentbehrlichen Bestandteil der biomedizinischen Forschung darstellen. Die Nachkriegsgeneration in Europa und die Baby Boomer in den USA standen bereit, ihre hervorragende Ausbildung in den Dienst der Wissenschaft im Allgemeinen und der biomedizinischen Forschung im Speziellen zu stellen.

Die NASA hatte den ersten Menschen auf den Mond gebracht; das beflügelte die Fantasie Amerikas. Es bedurfte lediglich des Willens zum Einsatz vorhandener und zur Entwicklung nicht vorhandener Technologien. Geld spielte keine Rolle und wurde reichlich eingesetzt, um das *National Cancer Institute* für den von Präsident Nixon erklärten *War on Cancer* aufzurüsten. Der Optimismus war in den frühen 1970er Jahren beinahe grenzenlos. Es schien nur eine Frage der Zeit zu sein, bis Krebs geheilt werden konnte.



Die im ersten Jahr des *War on Cancer* von der US-Regierung bereitgestellten 100 Millionen US-Dollar klingen aus heutiger Sicht eher nach *Peanuts*, beziehungsweise nach dem sprichwörtlichen Tropfen auf den heißen Stein. Nach Angaben der *American Association for the Advancement of Science* (AAAS) hat sich das Budget des *National Cancer Institute* in den 2000er Jahren bei etwa 5 Milliarden US-Dollar



eingependelt; fünfzigmal so viel wie im Jahr 1971. Gemeinsam verfügen die *National Institutes of Health* über ein jährliches Budget von etwa 30 Milliarden US-Dollar.

Die Anstrengungen waren gewaltig, die Erfolge mäßig. Krebs ist nach wie vor die zweithäufigste Todesursache nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen und könnte demnächst den ersten Platz übernehmen. Die zunehmende Lebenserwartung in den hochentwickelten Industriestaaten führt dazu, dass mehr Menschen ihre Krebserkrankung erleben. Das klingt jetzt vielleicht seltsam, ist aber leicht erklärt: Krebs ist eine Alterserscheinung. Bis zu einem Alter von etwa 60 Jahren sind Krebserkrankungen sehr selten. Danach beginnt das Krebsrisiko zu steigen; je älter ein Mensch wird, desto größer sind die Chancen, dass er oder sie an Krebs verstirbt.

Weltweit erkrankten im Jahr 2012 mehr als 14 Millionen Menschen an Krebs, 8 Millionen Menschen verstarben an Krebs; das entspricht der Einwohnerzahl Österreichs. Unser Wissen über die Ursache von Krebserkrankungen ist seit Beginn des *War on Cancer* unglaublich detailreich geworden. Die Behandlungserfolge konnten da nicht mithalten und sind nach wie vor bescheiden.

Einige wenige Erfolge im Kampf gegen Krebs gab es. Zum Beispiel führt die Behandlung von Leukämien durch die Transplantation von Blutstammzellen aus dem Knochenmark zusammen mit einer sehr heftigen Chemotherapie vor allem bei Kindern zu einer dauerhaften Heilung in etwa drei Viertel der Fälle. Das sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass insbesondere bei der Behandlung fortgeschrittener Krebserkrankungen keine wesentlichen Fortschritte erzielt wurden. Heute haben wir uns daran gewöhnt, dass wir von neuen Arzneimitteln zur Krebsbehandlung lediglich in Wochen oder wenigen Monaten zu bemessende Überlebensvorteile für Menschen mit Krebserkrankungen zu erwarten haben.



Der *War on Cancer* brachte zunächst die Chemotherapie; die Chemotherapie brachte den Erkrankten wenig: manchmal Besserung, immer wieder eine Lebensverlängerung, aber nur in seltenen Fällen Heilung. Zwei kurz hintereinander publizierte Artikel stellten die Sinnhaftigkeit des *War on Cancer* grundsätzlich in Frage. Im Jahr 1985 erschien ein Artikel des Biologen John Cairns im Journal *Scientific American*. Herr Cairns versuchte erstmals, die durch Chemotherapie geretteten Leben zu berechnen. Die Ergebnisse waren ernüchternd: Weniger als einer von 20 Krebskranken konnte durch eine Chemotherapie geheilt werden. Dazu gehörte eine beträchtliche Anzahl von Kindern mit Leukämien; Lymphome, eine Krebserkrankung der Lymphknoten; der Hodenkrebs und einige andere seltene Krebserkrankungen. Die überwiegende



Zahl der Krebspatientinnen und -patienten konnte durch eine Chemotherapie nicht geheilt werden. Im besten Fall ist eine mehr oder weniger relevante Lebensverlängerung zu erwarten, was aber wegen der starken Nebenwirkungen der Chemotherapie oft mit einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität erkaufte wird.

Etwa ein Jahr später stellte sich heraus, dass Herr Cairns noch immer zu optimistisch gewesen war. Der Erfolg einer Krebsbehandlung wird unter anderem anhand der Anzahl der Patienten bemessen, die fünf Jahre nach der Diagnose einer Krebserkrankung noch am Leben sind. In den Anfangsjahren der Chemotherapie galt dieser Messpunkt als der einzig relevante. Die Berechnung des Fünfjahresüberlebens ließ die Chemotherapie als wirksame therapeutische Maßnahme erscheinen. Tatsächlich war der Grund ein anderer. Mit ihrem Artikel im *New England Journal of Medicine* erschütterten John C. Bailar III und Elaine M. Smith die Zuversicht der Krebsärztinnen und -ärzte nachhaltig. Sie zeigten, dass das Fünfjahresüberleben als Messmethode für den Erfolg einer Krebsbehandlung ungeeignet ist. Eine bessere Messmethode, die Krebssterblichkeit – also nicht, wie viele Menschen ihre Krebserkrankung überleben, sondern wie viele versterben, zeigte ein düsteres Bild.

Zur Erklärung ein Rechenbeispiel: Nehmen wir an, eine bestimmte Krebserkrankung wird im Durchschnitt mit 70 Jahren diagnostiziert. Die Patienten überleben zehn Jahre und sterben im Durchschnitt mit 80 Jahren. Dann wird ein neuer Krebsmarker gefunden, der diese Krebserkrankung viel früher feststellen kann: im Durchschnitt schon mit 60 Jahren. Solange das nicht auch mit einer Verbesserung der Behandlung einhergeht, werden die Krebspatienten trotzdem mit 80 Jahren sterben. Die Überlebenszeit ist von 10 auf 20 Jahre gestiegen, die Sterblichkeit an dieser Krebserkrankung ist aber unverändert. Tatsächlich war die Krebssterblichkeit in den Jahren 1962–1985 um 8,7 % angestiegen. Hauptsächlich wurde dieser Anstieg durch die dramatische Zunahme an Lungenkrebskrankungen bedingt. Genau das war es, worauf Herr Bailar und Frau Smith hinaus wollten: Krebs ist durch Chemotherapie praktisch nicht heilbar. Nur vorbeugende Maßnahmen haben eine Chance, die Krebssterblichkeit tatsächlich zu reduzieren.

Die Teile und das Ganze: Analyse und Synthese

Wie legen wir es an, wenn wir den Menschen – in Gesundheit und in Krankheit – erforschen wollen? Zunächst müssen wir das hochkomplexe biologische System Mensch in seine Einzelteile zerlegen; das ist hier nicht wörtlich, sondern bildlich gemeint, obwohl es natürlich auch gilt herauszufinden, wie es im Inneren eines Men-



schen aussieht, was nur durch tatsächliches Zerlegen möglich ist. Wir reduzieren die Komplexität des biologischen Systems und können so die einzelnen Komponenten getrennt untersuchen. Um den Menschen zu verstehen, sehen wir uns seine Organe an; um die Funktion der Organe zu verstehen, untersuchen wir die Zellen, aus denen diese aufgebaut sind; um die Arbeitsweise der Zellen zu verstehen, betrachten wir zunächst die Zellorganellen: Zellkern, Zellplasma, Mitochondrien, Ribosomen; um eine Zellorganelle zu verstehen, untersuchen wir die Eiweißstoffe, Proteine, die in ihr am Werk sind; um den Aufbau der Proteine zu begreifen, entschlüsseln wir deren genetischen Code. Das ist es, wo wir zurzeit stehen, die Analyse, sowohl was die Funktion gesunden Gewebes als auch was die Funktion krankhaft veränderten Gewebes, also in unserem Fall des Krebsgewebes, betrifft.

Eines sollte nie vergessen werden: Mit jeder Reduktion der Komplexität eines Systems entfernt sich dieses ein Stückchen von der Wirklichkeit. Ein Gen oder Molekül wird mir nicht viel über die Zelle sagen; wenn ich eine Zelle isoliert betrachte, wird mir die Funktionsweise des Organs, die Kooperation und Kommunikation der Zellen untereinander verborgen bleiben; wenn ich die einzelnen Organe betrachte, wie es in unserer Medizin derzeit der Standard ist, werde ich die Gesamtzusammenhänge des menschlichen Körpers nicht erkennen können; wenn ich den Körper untersuche, wird das Wechselspiel von Körper und Geist ein Rätsel bleiben.

Es ist heutzutage nicht ungewöhnlich, die Schulmedizin, in dem Fall eine abfällig gemeinte Bezeichnung, als veraltete Ideologie und nicht als Wissenschaft zu betrachten. Die psychosomatische Medizin versucht, die seit mehr als drei Jahrhunderten die Wissenschaften dominierenden Prinzipien, die Trennung von Geist (Psyche) und Körper (Soma), zu überwinden. Aber Achtung: Ins andere Extrem zu verfallen und die Ursache jeder Krankheit nur mehr in traumatischen Kindheitserlebnissen zu suchen, ist genauso wenig zielführend! Damit würde man die Beiträge des Körpers und damit der Natur unterschätzen und den gleichen Fehler wie die Schulmedizin, nur mit anderem Vorzeichen, machen. Die analytische Betrachtung der Natur hat große Fortschritte in der biomedizinischen Forschung möglich gemacht und wird weiterhin ein unentbehrliches Instrument der wissenschaftlichen Methode sein. Wichtig ist, dass man die in einem System mit reduzierter Komplexität gemachten Beobachtungen richtig interpretiert, das große Ganze nicht aus den Augen verliert, eine Synthese des bei der Analyse Gelernten anstrebt.

Die rasante Weiterentwicklung der Naturwissenschaften ist verwirrend. Nicht einmal Fachleute schaffen es, über viel mehr als das eigene Forschungsgebiet auf dem Laufenden zu bleiben. Eine Wissenschaftlerin und ein Wissenschaftler in benachbarten Labors eines Forschungsinstituts können sich heutzutage nicht mehr



selbstverständlich über ihre jeweiligen Arbeitsgebiete austauschen. Viele Wissenschaftler forschen in einem unglaublich schmalen Bereich, oft ein ganzes erfolgreiches Berufsleben lang an einem einzigen Gen oder einem biologischen Molekül. Da geht es sich dann manchmal aus, dass die weltweit in diesem Bereich arbeitenden Fachleute an einer Hand abgezählt werden können, und nur diese Handvoll Fachleute kann sich auf einer Ebene über das jeweilige Molekül unterhalten.

Ein bisschen haben die biomedizinischen Wissenschaften verschlafen, aus den in unzähligen Experimenten gesammelten Informationen echtes Wissen zu machen; haben vergessen, was die Bezeichnung Wissenschaft nahelegt: Wissenschaftler schaffen Wissen! Wissen, mit dem jeder etwas anfangen kann. Dafür ist es auch notwendig, dass unterschiedliche Disziplinen, etwa Medizin und Molekularbiologie, zusammenarbeiten.

Die molekulare Struktur des menschlichen Genoms: die DNA-Doppelhelix

Im Jahr 1953 postulierten die Herren Watson und Crick – die dafür einen Nobelpreis bekamen – auf Basis der Bilder der Röntgenkristallstruktur des Erbmaterials von Frau Rosalind Franklin – die keinen Nobelpreis erhielt – das Konzept der DNA-Doppelhelix. Damit hatte das Zeitalter der physikalischen beziehungsweise molekularen Biologie auch in der Praxis begonnen. Die Biologie befasst sich seither mit molekularen Strukturen, die auch mit den stärksten Mikroskopen nicht mehr erkannt werden können. Es bedarf des gesamten Arsenal der Naturwissenschaften, von der Mathematik über Physik, Chemie, Biochemie bis zur molekularen und zellulären Biologie, um das Funktionieren des Lebens im Allgemeinen und des menschlichen Organismus im Besonderen in allen Details zu erforschen. Die Zeit ist gekommen, die Erkenntnisse in der molekularen und zellulären Biologie krebserkrankten Menschen zugutekommen zu lassen.



Wenn man vom Genom eines Organismus spricht, meint man dessen gesamtes Erbmaterial. Die Bezeichnung DNA, Desoxyribonukleinsäure, leitet sich von der chemischen Struktur der Nukleotide ab, den Nukleotiden Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). In einer sinnvollen Reihe ergibt dieses Alphabet aus vier Buchstaben den Genetischen Code. Auf den ersten Blick scheint eine Sprache, ein Alpha-



bet, aus nur vier Buchstaben etwas dürftig. Ich verweise aber auf den binären Code, eine Sprache aus nur zwei Buchstaben, Null und Eins. Vom Mobiltelefon bis zum weltumspannenden Internet genügen diese zwei Zeichen, um Sprache, Text, Bilder, Filme und vieles mehr zu transportieren und auf diese Weise zu kommunizieren. Da scheinen vier Buchstaben schon wie der reine Luxus. Wenn die Nukleotide Buchstaben sind, kämen die Gene Sätzen gleich, die Chromosomen entsprächen Kapiteln, und das Genom würde ein Buch darstellen, das Kochbuch des Lebens.

Kochbuch? Ja, Kochbuch! Das Genom ist kein Bauplan, wie das oft dargestellt wird. Ein Bauplan zeigt, wie das fertige Objekt, etwa ein Gebäude, aussehen soll. Das Genom ist eine Anleitung: Wie macht man einen Menschen. Die etwa 30.000 Gene eines Menschen könnten nie ausreichen, einen Organismus von solcher Komplexität abzubilden. Die von den Genen kodierten Proteine sind die Zutaten für die Zubereitung eines Menschen; einerseits die Bausteine eines Organismus, andererseits die Werkzeuge, die diese Bausteine miteinander verbinden oder sie bearbeiten. Das gesamte Genom kann man mit einem Werkzeugkoffer und Baustofflager vergleichen. Dieselbe Schraube kann in einer Holzkiste, einem Auto oder einem Atomkraftwerk verwendet werden; der geeignete Schraubenzieher ist auch immer derselbe; lediglich das Ergebnis ist ein anderes. Ein Protein kann in unterschiedlicher Umgebung eingesetzt werden und so zur Ausübung verschiedener Funktionen beitragen oder diverse Strukturen bilden. Die Vielfalt des Lebens beschränkt sich also nicht auf 30.000 Gene, sondern liegt viel wahrscheinlicher bei hunderttausenden, wenn nicht sogar Millionen von Proteinkomplexen, die je nach Kontext unterschiedliche Funktionen ausüben.

Die Gene sind auf insgesamt 46 Chromosomen verteilt, die riesigen DNA-Molekülen entsprechen. Es gibt 22 Chromosomen, von denen jeweils zwei Kopien vorhanden sind, eine vom Vater und eine von der Mutter. Dazu kommen die zwei Geschlechtschromosomen: Frauen haben zwei X-Chromosomen, Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom. Bei den Kindern kommt also von der Mutter in jedem Fall ein X-Chromosom; das Geschlecht eines Kindes richtet sich danach, ob es vom Vater das X- oder das Y-Chromosom erhält. Aus der Sicht der Genetik sind also die Väter für das Geschlecht ihrer Kinder verantwortlich.

Nur wenige Prozent des Genoms dienen als Vorlage für Gene. Vom Rest meinte man, dass es Müll – *Junk*-DNA wäre. Davon spricht heute niemand mehr. Trotzdem: Große Teile des Genoms sind Überbleibsel der Evolution, diese Abschnitte hatten in der Entwicklung des Lebens einmal eine Bedeutung. Im Laufe von hunderten Millionen von Jahren wurden sie aber durch fehlerhaftes Kopieren des Erbmaterials vor der Zellteilung so sehr entstellt, dass keine Funktion mehr möglich ist.



Die Struktur des menschlichen Genoms



Die Doppelhelix der DNA ist sehr dicht in mehreren Ebenen aufgewickelt und verpackt und bildet, allerdings nur während der Phase der Zellteilung, die typische Form der Chromosomen.

Die Auseinandersetzung vielzelliger höherer Lebewesen mit Viren hat ebenfalls ihre Spuren im menschlichen Genom hinterlassen. Viren dringen in eine Zelle ein und bauen ihr eigenes Erbmateriale in das Genom der infizierten Zelle ein. Auch heute gibt es noch solche Viren, etwa das für AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) verantwortliche HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Das Virus bedient sich der Vermehrungsmechanismen der infizierten Zelle. Wenn die Zelle ihr Erbmateriale für eine Teilung kopiert, werden auch die Viruspartikel vermehrt. Im Laufe der Zeit wurde eine beträchtliche Zahl an Viren ins Erbmateriale infizierter Organismen eingebaut, allerdings durch Mutation und Selektion so maßgeblich verändert, dass sie nicht mehr gefährlich sind. Wie man in der Archäologie die Knochen längst ausgestorbener Lebewesen in den Schichten der Erdkruste findet, blieben viele Virusgenome als Fossilien im Erbmateriale des infizierten Organismus. Bei jeder Zellteilung werden diese Fossilien von einer Generation auf die nächste weitergegeben und wir finden diese Virusfossilien jetzt in menschlichen Zellen.

