

KARZINOGENESE

Sind Tumoren eine neue Spezies?

Peter Duesberg und sein Team untermauern die „Aneuploidie-Hypothese“ der Karzinogenese. Dabei vergleichen sie die Entwicklung maligner Tumoren mit der Entstehung neuer Arten während der Evolution – und belegen Gemeinsamkeiten.

Es gibt zahlreiche Krebspatienten, die in ihrem Tumor einen Parasiten sehen, der die Machtoheit über den menschlichen Körper gewinnen will. Für den renommierten Molekular- und Zellbiologen Prof. Peter Duesberg (University of California, Berkeley) ist diese Ansicht nicht nur eine Metapher. Für ihn sind Malignome tatsächlich parasitäre Organismen, wobei jeder einzelne Tumor eine neue Spezies darstellt, die zur Ernährung zwar auf den Wirt angewiesen ist, andererseits aber autonom (und meist zum Nachteil seines Wirtes) agiert.

Zelle zu unkontrolliertem Wachstum anregt – infrage. Duesberg argumentiert, dass die Karzinogenese von einer Umgruppierung der Chromosomen ausgelöst wird, welche Duplikate, Verluste und Umlagerungen einschließt, die das Gleichgewicht von Zehntausenden Genen stören. Das Ergebnis davon sei eine neue Zelle, Spezies oder Art mit völlig anderen Charaktereigenschaften – es entstehe also ein neuer Phänotyp.

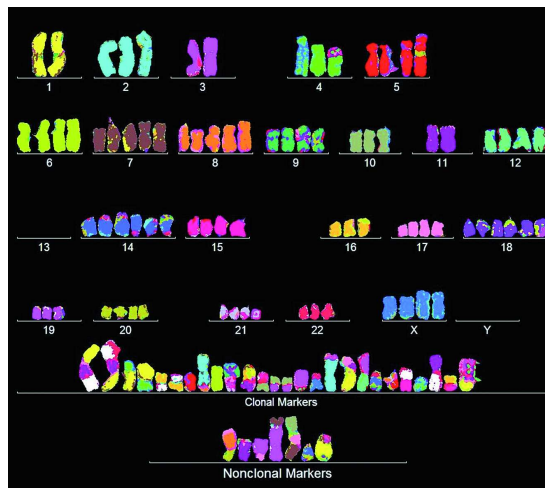
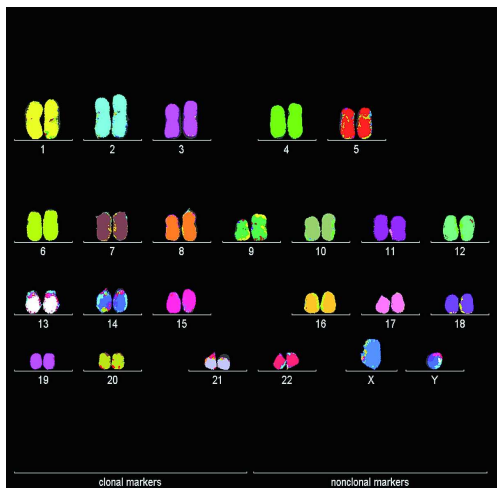
Diese Hypothese ist nicht neu. Bereits 1956 bemerkte der Entwicklungsbiologe Julian S. Huxley, dass „sobald ein neoplastischer Prozess die Schwelle der Autonomie

sichtbar sind – vergleichbar mit PAP-Abstrichen, bei denen das Aussehen des Zellkerns und die Form der Zellen ein Indikator für Chromosomenveränderungen sind, die zu Gebärmutterhalskrebs führen können.

Im Einzelnen beschreibt Duesberg folgende Gemeinsamkeiten einer konventionellen Spezies und der Spezies Krebs:

Autonomie: Hervorstechendes Charakteristikum einer Art ist ihre Fähigkeit zur autonomen Reproduktion. Auch maligne Tumoren sind durch ihre reproduktive Autonomie charakterisiert, weil sich ihre

Karyogramm eines normalen menschlichen Fibroblasten (links) und der Zelle eines Urothelkarzinoms (rechts), die durch zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomen-Aberrationen (Aneuploidie) auffällt.



Abbildungen: Peter Duesberg/Univ. Berkeley

Bereits seit 1992 verfolgt Duesberg die Hypothese, dass die Karzinogenese nur eine andere Art von Spezifikation ist, also der Entwicklung einer neuen Art. In einer kürzlich im Fachjournal *Cell Cycle* (2011; 10[13]: 2100–14) erschienenen Arbeit listet der deutschstämmige Wissenschaftler Gemeinsamkeiten auf. Damit stellt Duesberg die vorherrschende Theorie zur Krebsentstehung – dass ein Tumor entsteht, wenn eine Handvoll mutierter Gene eine

überschritten hat, der daraus entstandene Tumor logischerweise dann als neue biologische Art betrachtet werden kann“.

Nach Ansicht von Duesberg könnte diese Sicht der Karzinogenese neue Erkenntnisse über das Wachstum und die Metastasierung von Krebszellen bringen. Außerdem könnte bereits Vorstufen von Tumorerkrankungen erkennen, weil veränderte Chromosomen frühzeitig unter dem Mikroskop

Zellen unabhängig von anderen vermehren können.

Individualität: Alle malignen Tumoren besitzen, wie normale Spezies, individuelle Karyotypen*. Die Mitelman data-base der National Institutes of Health führt derzeit 60 000 auf.

*Der Karyotyp bezeichnet die Gesamtheit aller zytologisch erkennbaren Chromosomeneigenschaften eines Individuums – wie die Anzahl der Chromosomen einer Zelle, ihre Ausbildung, die relative und die absolute Größe, die Lage des Zentromers, Sekundäreinschnürungen, spezifische Bandenmuster sowie die Chromatinverteilung im Chromosom.

Die Gen-Expressions-Profile Tausender normaler Gene sind direkt proportional der Kopienzahl der (aneuploiden) Chromosomen, auf denen sie liegen. Die individuellen Karyotypen bestimmen demnach den Phänotyp maligner Tumoren und weniger – wenn überhaupt – der Status spezifischer mutierter Gene.

Flexibilität: Innerhalb bestimmter, Karyotyp-spezifischer Grenzen können durch eine einzige Mitose bis zu 50 Prozent aller Tumorzellen ihren Chromosomenbestand ändern. Dadurch entstehen ständig neue Karyotypen – und diesen entsprechende neue Phänotypen. Neue Mutationen von Genen findet man in Krebszellen dagegen ähnlich selten wie in gesunden Zellen (10^{-6} pro Gen und Generation). Sie allein könnten die häufigen geno- und phänotypischen Veränderungen bösartiger Tumoren mit der Zeit nicht erklären (Tumorprogression).

Immortalität: Die Unsterblichkeit von Krebsgewebe ist Folge der neu erworbenen Anpassungsfähigkeit ihrer Zellen an veränderte Umweltbedingungen (zum Beispiel nach Exposition gegenüber Zytostatika), begründet durch die Variabilität ihrer Karyotypen. Die Aneuploidie-bedingte karyotypische Instabilität von Tumorzellen begründet ihr hohes Maß an Flexibilität und damit ihre Überlebensfähigkeiten.

Latenzzeiten: Die in der Regel jahrelangen Latenzzeiten zwischen der Exposition gegenüber Karzinogenen (zum Beispiel ionisierende Strahlen, Asbest, Nitrosamine) und dem mikroskopischen Nachweis von Krebszellen oder -gewebe sind durch die geringen Wahrscheinlichkeiten begründet, mit denen sich im Rahmen wiederholter Mitosen aus unterschiedlichen, noch nicht autonomen, aneuploiden Vorläuferzellen solche mit autonomen Karyotypen bilden. Diese stellen dann neue, maligne Zellarten dar.

Stadien der Karzinogenese nach der „Speciation“-Theorie

1. Entstehung neoplastischer Vorläuferzellen: Karzinogene oder Zufälle bewirken während Zellteilungen geringgradige Aneuploidie einzelner Zellen. Da Aneuploidie das Zusam-

menwirken Tausender vermehrter oder verminderter Gene stört, destabilisiert sie im Rahmen weiterer Mitosen den Karyotyp.

2. Entstehung neoplastischer Zellklone: Die meisten dieser Zellen sterben durch letale Chromosomenkombinationen. Eine Minderheit erlangt aber reproduktive Autonomie – gemeinsames Charakteristikum von Tumorzellen und Spezies.

3. Progression neoplastischer Karyotypen: Durch die der Aneuploidie inhärente zytogenetische Instabilität entstehen neue unterschiedliche Karyotypen („subspecies“) oder auch Tumor-sidelines.

4. Adaptation an die Umwelt: Die Vielfalt zytogenetischer Varianten erlaubt eine schnelle Anpassung an äußere Veränderungen, zum Beispiel Entwicklung einer Zytostatikaresistenz und Metastasen (Progression). Ein dynamisches Gleichgewicht zwischen fortschreitender destabilisierender Aneuploidisierung mit zufällig entstehenden neuen Tumorzellklonen und deren evolutionärer Selektion für Autonomie stellt sich innerhalb gewisser Grenzen ein (Tumorheterogenität). Ferner belegen die Autoren, wie mit zunehmender karyotypischer Heterogenität der Tumoren auch deren Metastasierungsfähigkeit oder Chemotherapieresistenz zunimmt (zum Beispiel durch Verlust alter und Gewinn neuer Markerchromosomen).

Schwächen der bisherigen Mutationstheorie

● Die bisherige Mutationstheorie nimmt die Mutation von drei bis sechs spezifischen Onkogenen als kausalpathogenetisch entscheidendes Ereignis der malignen Transformation an. Zelluläre Onkogene würden in Tumorzellen in der Regel aber derartig niedrig exprimiert, dass ihre m-RNAs ohne artifizielle Amplifikation gar nicht nachweisbar seien. So gebe es Fibrosarkome, Dickdarmkarzinome und maligne Melanome, die ihr ras-Onkogen sogar verloren hätten. Maligne Tumoren könnten also durchaus unabhängig von der Aktivität ihrer Protoonkogene entstehen. Pankreaskarzinome

mit und ohne Mutationen ihres ras-Onkogens unterschieden sich beispielsweise phänotypisch nicht.

● Die herkömmliche Theorie erklärt auch nicht, warum alle malignen Tumoren chromosomal aneuploid sind, aber oft keine der postulierten Mutationen von Onkogenen aufweisen. Auch zeigen Karzinome derselben Art meist nicht dieselben mutierten Onkogene. Die in Krebszellen zu beobachtende klonale Aneuploidie wird von der „Speciation“-Theorie nicht als Folge der malignen Transformation angesehen, sondern als deren Ursache.

● Viele Karzinogene (zum Beispiel Asbest) sind gar keine Mutagenen, initiierten aber trotzdem maligne Tumoren, also ohne Mutationen von Onkogenen.

● Die Mutations-Theorie erklärt auch nicht, warum den kausalpathogenetisch als unabdingbar angenommenen Mutationen klinisch nachweisbarer Krebs erst nach jahrelangen Latenzzeiten folgt. Deren Existenz erkläre vielmehr die von der „Speciation“-Theorie vorausgesagte zeitabhängige Evolution neuer Zellspezies plausibel.

Resümee: Die chromosomale Hypothese zur Karzinogenese hätte eminente Folgen für die Präventionsforschung über maligne Tumoren, nämlich die Identifikation von Aneuploidogenen statt Mutagenen und die Frühdiagnostik von Aneuploidie mittels Floreszenz-in-situ-Hybridisierung oder DNA-Zytometrie. In einer Erklärung der Universität Berkley erhält Duesberg „Schützenhilfe“ von Dr. Mark Vincent, Universität Western Ontario, der sich ebenfalls mit der Evolution der Karzinogenese beschäftigt: „Duesberg hat recht damit, die Mutationstheorie zu kritisieren, die eine Milliarden-Dollar-Medikamentenindustrie aufrechterhält und einzig darauf fokussiert ist, diese Mutationen zu verhindern“, so Vincent. „Bis jetzt konnten nur ganz, ganz wenige Krebsarten durch eine gezielte Arzneimitteltherapie geheilt werden.“ ■

Prof. Dr. med. Alfred Böcking
Dr. med. Vera Zylka-Menhorn