

Neuere Erkenntnisse zur Entstehung von Tumoren: Wo ist der Durchbruch für neue Therapieformen?

Prof. Dr. Achim D. Gruber, Ph.D.
Institut für Veterinär-Pathologie
Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin
Robert-von-Ostertag-Str. 15
14163 Berlin

Datum des Referats: 9. März 2005

Anfang der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurden, beginnend in den USA, massive Investitionen für die Krebsforschung mobilisiert mit dem Ziel, die hohe Sterblichkeit infolge von Tumorerkrankungen in wenigen Jahren in den Griff zu bekommen. Als Vorbild sah man die Behandlung von bakteriellen Infektionen durch Antibiotika oder den Infektionsschutz durch Impfungen. Optimalerweise sollte die angestrebte Therapie prophylaktisch oder therapeutisch universell gegen den Großteil der Tumoren einsetzbar sein. Als Ergebnis dieser etwa 35-jährigen Forschungsprogramme sind heute zwar sehr viele Aspekte der Tumorentstehung recht gut bekannt, der „Heilige Gral“ der Tumorthherapie ist jedoch noch nicht in Sicht. Woran liegt es, dass sich der Großteil der fortgeschrittenen Tumoren bislang praktisch allen in der Zwischenzeit entwickelten Therapieformen widersetzt? Tumoren durchlaufen bis zu dem Zeitpunkt, zu dem sie ihren „Wirt“ töten, eine Vielzahl von molekularen und zellulären Veränderungen, die in den drei Stadien der Initiation, Promotion und Progression zusammengefasst werden. Von besonderer Bedeutung für die Letalität von Tumoren, insbesondere durch invasives Wachstum und Metastasenbildung, ist die Tumor-Progression, wobei ein ursprünglich monoklonaler Tumor (d.h. vereinfacht, alle Zellen sind gleich) zu einer heterogenen Gruppe von Tumorzellen mit unterschiedlichen Eigenschaften wird. Eine besondere Bedeutung kommt hier der genetischen Instabilität von fortgeschrittenen Tumoren zu, die darin resultiert, dass in kurzer Zeit erhebliche Veränderungen bei einer Vielzahl von genetischen und zellulären Eigenschaften auftreten. Diese Variabilität der Einzelzellen resultiert in einer hohen Anpassungsfähigkeit des Gesamttumors, da durch verschiedene, selektionierende Einflüsse (Sauerstoffmangel, Chemotherapie, Bestrahlung u.v.a.) nur die angepassten Tumorzellen überleben können. Dieser Prozess weist gewisse Ähnlichkeiten zur Evolutionstheorie auf, wobei Mutation und Selektion eine stetige Optimierung der Anpassung erlauben. Schon mehrfach dachte man im Vorfeld der Entwicklung neuerer Therapieformen, dieses Prinzip umgehen zu können, was sich jedoch bislang praktisch immer als Trugschluss herausgestellt hat. Als aktuelles Beispiel dafür sei hier die Entwicklung von Angiogenese-Inhibitoren erwähnt. Diese Stoffgruppe sollte eigentlich in naher Zukunft praktisch alle Tumoren zum Schrumpfen bringen können. Dabei besteht die Besonderheit dieses Ansatzes darin, dass die medikamentelle Therapie gegen die Blutgefäßzellen im Tumor gerichtet ist, die ja nicht so einer hohen Anpassungsfähigkeit unterliegen sollten. Obwohl die Angiogenese-Inhibitoren im Tierversuch sehr viel versprechende Ergebnisse erzielten, blieb der erhoffte Erfolg bei klinischen Studien am Menschen bislang weitgehend aus. Die zugrunde liegenden Mechanismen werden derzeit intensiv erforscht. Dieses Beispiel zeigt erneut auf schmerzliche Weise, wie anpassungsfähig fortgeschrittene Tumoren sein können.