

Nicola Wolf

## Genetische Hoffnungen

Zum Wandel des Krankheitsverständnisses bei Krebs

*»Früher dachten wir, unser Schicksal liege in den Sternen.  
Heute wissen wir, daß es zum größten Teil in unseren Genen liegt.«*

James Watson, Nobelpreisträger und einer der  
Gründungsväter des Human Genome Projektes

Nach dem zweiten Weltkrieg war es um die Genetik erst einmal relativ still geworden; die medizinische Genetik versuchte sich vom Geruch der Eugenik und Pseudowissenschaft zu befreien, indem sie sich auf die Erforschung präzise meßbarer physiologischer Merkmale wie die Blutgruppen konzentrierte (Kevles 1993). Während dieser Zeit kam es zu enormen Fortschritten der Molekularbiologie. Meilensteine in dieser Entwicklung waren die Entdeckung der Doppelhelixstruktur der DNA 1953 durch James Watson und Francis Crick und die Entschlüsselung des genetischen Codes Ende der 60er Jahre. Damit war es zum ersten Mal möglich geworden, mit Genen im Labor zu experimentieren statt wie bis dahin ihre Existenz aus dem Muster der Weitergabe von Merkmalen in Stammbäumen abzuleiten. Es dauerte noch bis Ende der 70er Jahre, bis Techniken zur Verfügung standen, mit Hilfe derer auch die Erbsubstanz des Menschen im Labor untersucht werden konnte<sup>1</sup>: Die medizinische Genetik erstand wieder auf als Zweig der Biotechnologie.

Die neuen gentechnischen Fähigkeiten gaben der alten Vorstellung neue Nahrung, wonach Unterschiede zwischen den Menschen – sei es Krankheit, Intelligenz oder andere Eigenschaften – vererbt und also biologisch determiniert sind. Zur Leitwissenschaft von Biologie und Biomedizin avanciert, eroberte die Molekulargenetik schnell auch das Feld der Ursachenforschung: Seit etwa Mitte der 80er Jahre hat sich das Fachgebiet der molekularen (genetischen) Epidemiologie herausgebildet (Khoury/Beaty/Cohen 1993). Wie der molekularen Humangenetik geht es der molekularen Epidemiologie darum, krankmachende Gene zu identifizieren. Zunächst richtete sich ihr Interesse auf die seltenen, eindeutig genetisch bedingten Krankheiten wie Zystische Fibrose und die Huntington'sche Krankheit. Bald weitete sie ihr Terrain aber auch auf die häufigen chronischen Krankheiten aus – vor allem psychische Leiden, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Diabetes und Krebs.

### 1. Hegemonie der Genetik in der Krebsforschung

Mitte der 80er Jahre verkündete Dulbecco, Nobelpreisträger für Physiologie und Medizin, in einem *Science*-Editorial, die Krebsforschung habe einen Wendepunkt erreicht; für weitere Fortschritte benötige man nun die gesamte Sequenz des menschlichen Genoms (Dulbecco 1986). Damals hatte die biomedizinische Krebsforschung längst das Scheinwerferlicht auf die genetischen *Mechanismen* der Krebsentstehung gerichtet: Die Onkogen-Hypothese war zum Lehrbuchwissen geworden. Danach entwickelt sich Krebs durch Mutation oder Fehlregulation bestimmter Gene, die in die Vorgänge bei der Zellvermehrung involviert sind. 1989 sollten ihre wichtigsten Verfechter, Michael Bishop und Harold Varmus, den Nobelpreis erhalten. Innerhalb weniger Jahre widmeten sich Tausende von Forschern und Laboratorien der Onkogen-Forschung. Krebs war von einer Gruppe heterogener Krankheiten, denen ein unkontrolliertes Zellwachstum gemeinsam ist, zu einer Krankheit der Gene geworden (Fujimura 1996).

Auch als *Krebsursachen* sind die Gene ins Zentrum des wissenschaftlichen Interesses gerückt: Die Antwort auf die Frage »Warum bekommt nicht jeder Krebs?« suchen die Krebssepidemiologen heute in erster Linie in der besonderen genetischen Ausstattung eines Individuums. Sie interessieren sich vor allem für folgende Fragen: Gibt es unter den Genen, die an der Ausscheidung von Schadstoffen beteiligt sind, weniger funktionsfähige Varianten? Hat ein Mensch mit einer solchen Variante ein höheres Krebsrisiko, weil er Schadstoffe schlechter ausscheiden kann? Gibt es Varianten vielleicht auch bei Genen, die für Reparaturarbeiten an der DNA zuständig sind, oder bei Genen, die die Zellvermehrung regulieren usw. (Perera 1997; Caporaso 1999)?

Von der Einsicht in die molekularen Mechanismen der Krebsentstehung verspricht man sich neue Ansätze für Therapien – differenziertere herkömmliche Therapien (Barinaga 1997) und Gentherapie. Inzwischen gibt es zahlreiche Studien, die genterapeutische Verfahren bei der Krebsbehandlung erproben (Martin 1999). Auch der *Prävention* will die molekulare Genetik zu Fortschritten verhelfen: Präventive Interventionen sollen in Zukunft aus einer genetischen Diagnose abgeleitet werden. Dabei werden auch alte eugenische Vorstellungen aktualisiert. So heißt es 1988 im ersten Forschungsantrag der Europäischen Gemeinschaft für ein Genomprojekt mit dem Titel »Prädiktive Medizin« zu den chronischen Krankheiten einschließlich Krebs (zit. nach Koch 1993)<sup>2</sup>:

»(...) Krankheit entsteht dadurch, daß genetisch anfällige Personen oder Populationen gegenüber Umweltfaktoren exponiert sind. Prävention wird davon abhängen,

die Expositionen zu reduzieren oder – wahrscheinlicher – die anfälligen Individuen zu reduzieren. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß wir in der Lage sein werden, die Risikofaktoren der Umwelt vollständig zu beseitigen. Daher ist es wichtig, daß wir soviel wie möglich über die genetischen Prädispositionsfaktoren herausfinden und also Hochrisikopersonen identifizieren. Zusammengefaßt: Die prädiktive Medizin will Individuen vor den Krankheiten schützen, für die sie besonders anfällig sind, und – wo es angebracht ist – die Weitergabe von genetischen Anfälligkeiten an die nächste Generation verhindern (...).«

In den einschlägigen medizinischen Fachzeitschriften wird dagegen ein eugenisch unverdächtiges, »rein medizinisches« Szenario einer »maßgeschneiderten oder individualisierten Prävention« präsentiert. Es geht darum, Präventionsempfehlungen zum Lebensstil vom Ergebnis eines genetischen Tests abhängig zu machen. So stellt z.B. Francis Collins, Direktor des Nationalen Genomforschungsinstitutes<sup>3</sup> der USA und Leiter des Human Genome Projekts, im *New England Journal of Medicine* folgende hypothetische klinische Begegnung im Jahr 2010 vor:

»John, ein 23-jähriger College Student, wird zu seinem Arzt überwiesen, weil eine Einstellungsuntersuchung für einen Job ergeben hat, daß er einen Cholesterinspiegel von 255 mg/dl hat. (...) Um genauere Informationen über sein Risiko zu bekommen, später an der koronaren Herzkrankheit und anderen Leiden zu erkranken, ist John einverstanden, eine Reihe von genetischen Tests zu erwägen, die im Jahr 2010 verfügbar sind. Nachdem er ein interaktives Computerprogramm durchgearbeitet hat, das ihn über Risiko und Nutzen solcher Tests aufklärt, willigt er ein, (...) 15 genetische Tests durchführen zu lassen, die Informationen zum Risiko von Krankheiten liefern, für die es präventive Strategien gibt. (...) Ein Zellabstrich der Wangenschleimhaut wird ans Testlabor geschickt; nach einer Woche kommen die Ergebnisse. Danach findet ein Beratungsgespräch mit dem Arzt und einer genetisch ausgebildeten Krankenschwester statt, in dem es um die Krankheiten geht, für die sich Johns Risiko erheblich von dem der allgemeinen Bevölkerung unterscheidet (um den Faktor zwei oder mehr). (...) John freut sich darüber, daß sein Risiko für Alzheimer und Prostatakrebs verringert ist, weil er Varianten von Genen trägt – im Jahre 2010 sind diese Gene bekannt –, die schützend wirken. Aber er wird nachdenklich angesichts der Evidenz für ein erhöhtes Risiko für die Koronare Herzkrankheit, Darmkrebs und Lungenkrebs. Durch die Konfrontation mit der Realität seiner eigenen genetischen Daten kommt bei ihm der entscheidende »kritische Augenblick« (teachable moment), in dem lebenslange gesundheitsbezogene Verhaltensänderungen (...) möglich werden. (...) Sein erhöhtes Darmkrebsrisiko kann mit regelmäßigen Darmspiegelungen ab dem Alter von 45 Jahren angegangen werden – in seiner Situation eine sehr kosteneffektive Methode, Darmkrebs zu vermeiden. Sein erhebliches Lungenkrebsrisiko motiviert

John, sich einer Selbsthilfegruppe für Personen anzuschließen, die ein hohes Risiko für ernste Komplikationen des Rauchens haben, und er schafft es, die Angewohnheit aufzugeben.« (Collins 1999)

Solche genetischen Szenarien geraten in aktiver Weise in den gesellschaftlichen Konflikt um die Krankheitsursachen. Dieser Konflikt ist deshalb so brisant, weil sich mit unterschiedlichen Vorstellungen zu den Krankheitsursachen unterschiedliche Interventionen legitimieren lassen. Eine Sichtweise, die die individuelle genetische Anfälligkeit in den Mittelpunkt stellt, läßt sich nutzen, um die Bedeutung der physikalischen und sozialen Umweltbedingungen für die Krebsentstehung abzuwerten: Zum einen werden Krebsursachen im Individuum verortet. Zum anderen wird der politische Druck, die Umwelt menschengerecht zu gestalten, deutlich herabgesetzt durch das Versprechen der Genetiker, Menschen (z.B. als Arbeitskräfte) nach ihrer jeweiligen Anfälligkeit gegenüber krankmachenden Bedingungen unterscheiden und somit auch selektieren zu können. Um dieses Konfliktfeld zu skizzieren, in das die Genetik eintritt, der folgende Exkurs.

## 2. Exkurs: Krebs und Umwelt – Geschichte einer Kontroverse<sup>4</sup>

Krebs ist eine historische Krankheit – mindestens in zweierlei Hinsicht: Einerseits haben sich die Ursachen für die Krankheit verändert<sup>5</sup>; andererseits war das Krankheitsverständnis – wodurch wird Krebs verursacht und welches ist der beste Weg, mit dem Problem umzugehen? – über die Zeit dramatischen Veränderungen unterworfen. Seit spätestens Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts sind die Rohzutaten der Krebsverursachung bekannt: Krebs wird verursacht durch Chemikalien in der Luft, im Wasser und in Lebensmitteln, durch Gewohnheiten wie Rauchen und falsche Ernährung, durch schlechte Arbeitsbedingungen, schlechte Regierungen, Pech mit der genetischen Ausstattung und der Kultur, in die man hineingeboren wurde. Faktoren der physischen Umwelt – soweit sie von Menschen gemacht werden – haben aber bei den Krebsforschern eine viel schlechtere Chance, als mögliche Ursachen thematisiert und anerkannt zu werden als Gene, Viren oder individuelles Fehlverhalten wie Rauchen oder falsche Ernährungsgewohnheiten.<sup>6</sup> So ist die Geschichte der Krebsursachenforschung durchzogen von Kontroversen über die relative Bedeutung dieser »Faktoren«, vor allem die karzinogene Bedeutung der industrieerzeugten Umweltchemikalien.<sup>7</sup>

Die Chance der Umweltschadstoffe, ins Rampenlicht der Krebsforschung zu geraten, kam in den USA während der innenpolitischen Reformperiode der 70er Jahre: Die 70er Jahre waren in den USA die Ära

mit der durchschlagendsten Umwelt- und Arbeitsschutzgesetzgebung. Im Jahr 1970 wurden die Gesetze »Environmental Protection Act and Clean Air Act« und »Occupational Safety and Health Act« (Arbeitsschutzgesetz) verabschiedet. Der Gebrauch von DDT wurde 1972 verboten. Die Umweltbewegung brachte eine Flut von Kritik an der Medizin und gesundheitspolitischen Prioritäten hervor, die auch das »Krebs-Establishment« angriff. Gemeinsam war den verschiedensten Kritiken dieser Zeit die Idee, die meisten Krebserkrankungen seien umweltbedingt und daher verhütbar. Diese Sichtweise vertrat damals auch der Direktor der IARC (International Agency for Research on Cancer) der WHO, John Higgison, in einem vielzitierten Artikel (Higgison 1969; zit. nach Proctor 1995). Er war als Angriff gegen die traditionellere Sichtweise gedacht, wonach Krebs lediglich das Produkt von Schicksal, genetischer Anfälligkeit und Altern war. Den Begriff »Umwelt« gebrauchte Higgison im weitesten Sinne – er schloß u.a. Ernährungsfaktoren, Tabakrauch, in der Natur vorkommende Karzinogene (wie Sonnenlicht oder Schimmelpilze) sowie industriell erzeugte Umweltschadstoffe und Giftstoffe am Arbeitsplatz ein.

Ende der 70er Jahre wurden in der Wissenschaft Stimmen laut, die den industrieerzeugten Schadstoffen eine große Bedeutung für die Krebsverursachung zuschrieben. Am mächtigsten wurde diese Sichtweise von Samuel Epstein vertreten, dem Leiter der Laboratorien für Karzinogenese und Toxikologie der »Children's Cancer Research Foundation« in Boston. In seinem Buch »*The Politics of Cancer*« versucht Epstein (1979) nachzuweisen, daß die Krebserkrankungen in den Jahrzehnten nach dem raschen Anwachsen der Produktion von Stahl, petrochemischen und pharmazeutischen Chemikalien nach dem Zweiten Weltkrieg gestiegen seien. Er beschuldigte Industrieinteressen, die Evidenz für die krebs-erzeugende Wirkung bestimmter chemischer Substanzen verzerrt oder sogar vernichtet zu haben. Da weder Industrie noch Regierung den politischen Willen oder die Macht hätten, sich wirksam gegen Karzinogene einzusetzen, müßten Interessengruppen und Gewerkschaften dafür kämpfen.

Epsteins Buch fand große Beachtung bei den Medien und wurde zum Hit bei Gewerkschaften in England und den USA. Die Grundzüge seiner Sichtweise fanden Zustimmung in mehreren wichtigen Gesundheitsinstitutionen und sogar politische Unterstützung in der Carter-Regierung: Im Jahr 1978 veröffentlichten neun hochrangige Wissenschaftler aus dem National Cancer Institute (NCI), dem National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) und dem National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) einen Bericht, der als das radikalste

Umweltdokument angesehen werden kann, das je eine US-Regierung veröffentlicht hat. Der Bericht schätzte, der Anteil der Krebserkrankungen, die auf Asbest und fünf andere häufig an Arbeitsplätzen anzutreffende Karzinogene (Benzol, Arsen, Chrom, Nickeloxyside und Petroleumbestandteile) zurückzuführen sind, könne in den nächsten Jahren auf 30 bis 40 % ansteigen. Nicht eingeschlossen waren in dieser Zahl solche Krebsfälle, die auf Kontamination der Umwelt durch diese Chemikalien zurückgehen. Die Wissenschaftler wiesen auch auf die Fallstricke hin, die jedem Versuch innewohnen, die krebs erzeugende Wirkung von Schadstoffen am Arbeitsplatz zu messen – schlecht erhobene Daten und mehrdeutige Ergebnisse aufgrund von Phänomenen wie Latenzzeit und synergistischen Wirkungen («Estimates Paper» 1978; zit. nach Proctor 1995).

Das »Estimates Paper«<sup>8</sup> fand Unterstützung beim damaligen Gesundheitsminister Josef Califano. In einer Rede vor dem US-amerikanischen Gewerkschaftsdachverband AFL-CIO verkündete er die Hauptschlusfolgerungen des Berichts – bei den medizinischen Interventionen müsse die Priorität von der Kuration auf die Prävention übergehen. Praktische Schritte folgten rasch: Mit einer Ergänzung des »National Cancer Act« verpflichtete der Kongreß den Gesundheitsminister, jährlich einen Bericht herauszugeben, der bekannte Karzinogene sowie Art und Ausmaß der menschlichen Expositionen darlegte. Califano verkündete die Einführung eines »National Toxicology Program«, mit dem die Erforschung und Identifizierung von Schadstoffen verbessert werden sollte. Auch die Arbeitsschutzbehörde (OSHA) stützte ihre Anti-Krebs-Strategie auf das »Estimates Paper«.

Die Kritiker stürzten sich auf dieses Papier mit dem Argument, die Bedeutung der Schadstoffe werde maßlos übertrieben; in der Folge entwickelte sich eine Kontroverse darüber, wie hoch der Anteil von Krebserkrankungen zu veranschlagen sei, die durch Umweltschadstoffe und Gifte am Arbeitsplatz verursacht werden. Ende der 70er Jahre hatte die Zahl 1-6 % den Status eines Dogmas erlangt, obwohl sie völlig spekulativ war.<sup>9</sup> Philip Abelson schrieb z.B. in einem *Science*-Editorial gegen die »Krebspanik«, das »Estimates Paper« lenke lediglich von dem ab, wo seiner Meinung nach die »größte Hoffnung für die Verringerung der Krebsinzidenz« liege – »sorgfältige Beforschung von Lebensmitteln und Kochen« (Abelson 1979; zit. nach Proctor 1995).

Der wichtigste und einflußreichste Ausdruck der Sichtweise, das »Estimates Paper« habe die Bedeutung der industrieerzeugten Chemikalien übertrieben, war aber das Buch »*The Causes of Cancer*« von Sir Richard Doll, Emeritus Professor für Medizin, und Richard Peto, Dozent für Epidemiologie, beide an der Oxford University (Doll/Peto 1981).

Dieser »Meilenstein«-Bericht wurde im Auftrag der Behörde für Technologiefolgenabschätzung (OTA) des amerikanischen Kongresses verfaßt und sollte den Anteil bekannter Risikofaktoren an der Krebs-erzeugung in Zahlen ausdrücken. Doll und Peto fanden, daß die Mehrzahl der Krebstoten in den USA auf die Ernährung und auf Rauchen zurückgingen (Rauchen 30 %, Ernährung 10-70 %, Alkohol 3 %, berufliche Expositionen 4 % und industrielle Umweltverschmutzung 2 %). »*The Causes of Cancer*« wurde viel gerühmt. Der Bericht fand Zustimmung im NCI und in unzähligen Regierungs- und akademischen Abhandlungen. Er erschien zum richtigen Zeitpunkt: die Wahl Ronald Reagans im November 1980 bereitete den Boden für eine stark unkritische Haltung gegenüber den Risiken industrieller Produktion. In der folgenden Dekade wurden massive Anstrengungen unternommen, die Bedeutung von Umweltschadstoffen neu zu bewerten.

Die Wahl Reagans ließ ein Schaudern durch die Umweltorganisationen gehen; die Arbeitsschutzbehörde (OSHA) und die Umweltschutzbehörde (EPA) wurden durch personelle Veränderungen am stärksten getroffen: Ihre von Carter ernannten Leiter wurden durch Personen ersetzt, die sich mehr um Deregulierung als um die Umwelt kümmerten – viele von ihnen kamen aus Industrieunternehmen, die dem Umweltschutz feindselig gegenüber standen. Reagans Schlüsselinstrument für die Demontage des Arbeits- und Umweltschutzes war das Budget (»Tod durch tausend Kürzungen«). Dramatische Kürzungen bedeuteten dramatische Verschlechterungen bei der Überwachung der Einhaltung von Umweltvorschriften. Auch das Mittel der Zensur wurde in den Behörden zunehmend angewendet.

Die Reagan-Ära begründete auch einen ideologischen Angriff gegen die liberale Wissenschaft und Politik der 70er Jahre. In den 80er bis Anfang der 90er Jahre erschienen eine Reihe von populären Büchern neokonservativer Autoren, die gegen den »Cancer Environmentalism« revoltierten, so z. B. »*The Apocalyptic: Cancer and the Big Lie – How Environmental Politics Controls What We Know About Cancer*« von Edith Efron (1984; zit. nach Proctor 1995), »*Toxic Terror*« von Elizabeth Whelan (1985; zit. nach Proctor 1995) und »*Environmental Overkill*« von Dixy Lee Ray (1993; zit. nach Proctor 1995). Diese Bücher versuchten, die Bedeutung industrieerzeugter Schadstoffe abzuwerten, entweder durch Verweis auf die Natürlichkeit der angeblichen Gefahren (Leben ist Chemie – das Natürliche kann man nicht vermeiden) oder durch den Hinweis darauf, daß in der Natur vorkommende Karzinogene viel gefährlicher seien als die von Menschen erzeugten. Sie vermischten eine Rhetorik der Beruhigung mit einer Rhetorik des Risikos: Das

Risiko soll man nicht fürchten – es ist unvermeidbar, notwendig und sogar erstrebenswert, insofern es eine Voraussetzung dafür ist, Profit zu machen.

Andere Sichtweisen der Krebsverursachung gerieten ins Blickfeld der Wissenschaftler: Radon<sup>10</sup> tauchte als wichtiges Gesundheitsrisiko ebenso auf wie die Luftverschmutzung von Innenräumen, Salz in Lebensmitteln, Fett in der Nahrung und bewegungsarmer Lebensstil. Rauchen wurde zunehmend für den Anstieg der Krebserkrankungen verantwortlich gemacht (sofern ein solcher Anstieg überhaupt zugegeben wurde). Tierstudien wurden angegriffen mit dem Argument, sie eigneten sich nicht für die Vorhersage menschlicher Risiken. Die Idee, daß es Schwellenwerte gebe, unterhalb derer die Exposition gegenüber Schadstoffen sicher sei, erlangte neue wissenschaftliche Glaubwürdigkeit.

Als eine Ikone dieser Transformation in den 80er Jahren kann Bruce Ames<sup>11</sup> angesehen werden, Direktor des Biochemischen Institutes an der Universität Berkeley. Der seinerzeit führende Krebsforscher in den USA schockte 1983 die Welt mit der These, die in der Natur vorkommenden Karzinogene stellten ein weitaus größeres Gesundheitsrisiko dar als die industrielle Umweltverschmutzung: Pflanzen synthetisieren toxische Chemikalien als Verteidigung gegen mögliche Feinde wie Bakterien, Pilze und Insekten, und viele dieser Chemikalien sind krebserregend. Ranziges Fett enthält viele Karzinogene wie auch braun gebratenes Fleisch und andere Lebensmittel. Viele mit Schimmel kontaminierte Lebensmittel enthalten krebserregende Stoffe – Aflatoxin ist eines der stärksten bekannten Karzinogene. Chemische Fabriken stellten daher ein geringeres Risiko dar als Grünpflanzen (Ames 1983). Später entwickelte Ames neue Formeln für die Bewertung des Risikos durch Karzinogene. Danach ist z. B. ein einziges Glas Wein mehr als 20 000 mal gefährlicher als die Exposition eines Durchschnitts-Amerikaners gegenüber den stark gefürchteten polychlorierten Biphenylen (PCBs) (Ames/Magaw/Gold 1987). Ames ging es, wie er wiederholt betonte, nicht darum, neue Ängste hervorzurufen, sondern er wollte vielmehr alte abbauen: Die Aufmerksamkeit der Gesellschaft dürfe nicht von den wenigen ernsthaften Gefahren – wie Rauchen und gesättigtes Fett – abgelenkt werden durch eine Jagd nach Hunderten von kleinen oder nicht-existierenden Gesundheitsrisiken.<sup>12</sup>

Anfang der 90er Jahre ist die Bedeutung industriell erzeugter Umweltschadstoffe abgewertet, und die Krebsursachen werden im Individuum verortet. So heißt es in einem Review in *Science* zur Prävention von Krebs:

»Wir wissen nun genug, um energische Schritte zur Prävention eines bedeutenden Teils der Krebserkrankungen zu unternehmen. Die meisten Krebsursachen (wie Tabak, Alkohol, tierische Fette, Übergewicht, ultraviolette Strahlung) hängen mit dem Lebensstil zusammen; d.h. mit persönlichen Wahlentscheidungen und nicht mit der Umwelt. Die weitverbreitete öffentliche Wahrnehmung, wonach die industrielle Umweltverschmutzung eine wesentliche Krebsgefahr bedeutet, ist falsch.« (Henderson/Ross/Pike 1991)

Vom Konzept des individuellen Fehlverhalten ist es nicht weit zum Konzept des individuellen genetischen Defekts. Bei aller Euphorie jedoch: Was weiß man bislang über die Rolle der Gene bei Krebs?

### 3. Gene und Krebs: Ein Überblick

#### 3.1 Genetische Mechanismen der Krebsentstehung

Krebserkrankungen können auf zweierlei, sehr unterschiedliche Weisen »genetisch« sein. Im Hinblick auf den Mechanismus ihrer Entstehung (die Pathogenese) sind alle Krebskrankheiten genetisch. Bei der Entwicklung zur Krebszelle durchläuft die Zelle verschiedene Stadien, bei denen Gene verändert werden, die für die Zellvermehrung zuständig sind. Sie werden in einer Weise an- und abgeschaltet, wie es bei einer normalen Zelle nicht der Fall ist. Es kommt es u.a. zu einer Aktivierung von *Onkogenen* (sie fördern die Zellvermehrung) und einem Verlust von *Tumorsuppressorgen*<sup>13</sup> (sie hemmen die Zellvermehrung). Dadurch verliert die Zelle die Fähigkeit, sich in ihre Umgebung einzufügen – sie fängt an, sich in einer unsozialen Art zu vermehren. In der Automobil-Analogie von Harold Varmus and Robert Weinberg (1993) ausgedrückt: Onkogene sind das Gaspedal des Krebses und Tumorsuppressorgene sind die Bremsen. *Umweltfaktoren* können in den verschiedenen Stadien dieser genetischen Krebsentwicklung wirksam sein: Manche schädigen direkt die Gene (wie radioaktive Strahlen oder bestimmte Umweltchemikalien), manche fördern die Zellvermehrung und begünstigen dadurch die Entstehung weiterer genetischer Schäden – z.B. Ernährungsfaktoren und Hormone.

Eric Fearon und Bert Vogelstein entwickelten ein Modell für solche genetischen Vorgänge bei der Entwicklung von Darmkrebs: Darmkrebszellen entwickeln sich aus gutartigen Auswüchsen der Darmschleimhaut, sogenannten Adenomen. Im frühen Stadium sind die Adenome noch klein, im späten Stadium sind sie groß und enthalten Krebszellerde. Nach dem Modell von Vogelstein und Fearon geht diese Entwicklung mit schrittweisen genetischen Veränderungen einher. Im frühen

Stadium kommt es zur Veränderung oder zum Verlust eines Tumorsuppressorgens – APC genannt – auf Chromosom 5 und zur Aktivierung eines Onkogens auf Chromosom 12; Verluste weiterer Tumorsuppressorgene auf Chromosom 18 und 17 führen schließlich zu Schleimhautzellen mit bösartigen Eigenschaften (Fearon/Vogelstein 1990).

Solche Modelle beschreiben Vorgänge in Körperzellen – in diesem Fall in Zellen der Dickdarmschleimhaut –, die sich zu Krebszellen entwickeln (*somatische Tumorentstehung*). Weil sie nur die Gene in den Zellen des Tumors betreffen, sind diese Veränderungen genetisch, aber nicht erblich, denn sie haben keine Auswirkungen auf die genetische Ausstattung der Keimzellen (Eizellen oder Spermien). Nur die Einengung des Blicks auf diese Mechanismen der Krebsentstehung macht es möglich, Krebs als Krankheit der Gene zu definieren. In den meisten Fällen sind es Umweltfaktoren, die diese genetischen Veränderungen initiieren und befördern. Genetisch im zweiten Sinne sind Krebskrankheiten, wenn eine mehr oder weniger starke genetische Anfälligkeit über die Keimzellen der Eltern *ererb*t wurde. In diesem Fall sind alle Zellen des Körpers mit der genetischen Veränderung ausgestattet. Was weiß man über solche *angeborenen* Ursachen von Krebs?

### 3.2 Genetische (angeborene) Ursachen von Krebs

In den ätiologischen Modellen der genetischen Epidemiologie werden Krankheiten mit einer genetischen (angeborenen) Komponente in einem Spektrum angesiedelt, das von rein genetisch bedingt bis multifaktoriell reicht: Am einen Ende des Spektrums liegen die seltenen erblichen Krankheiten, die nach den Mendel'schen Regeln vererbt werden (rezessiv, dominant oder geschlechtsgebunden). Hat jemand ein verändertes Gen geerbt, so wird er mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit krank, die 100% betragen kann. In diese Kategorie gehören die klassischen Erbkrankheiten wie die Zystische Fibrose, die Huntington'sche Krankheit, die Bluterkrankheit und auch einige sehr seltene Krebserkrankungen. Ebenfalls dort angesiedelt werden seltene Unterformen häufiger Erkrankungen wie die familiäre Hypercholesterinämie und der familiäre Brust- und Darmkrebs.

Am anderen Ende liegt das Feld der *multifaktoriellen Verursachung* mit den häufigen chronischen Erkrankungen. Nach dem multikausalen Modell entsteht Krankheit aus einem komplizierten Zusammenspiel verschiedener Umweltfaktoren und konstitutioneller Eigenschaften. Neu ist, daß heute das Scheinwerferlicht der Forschung auf die genetische Konstitution gerichtet wird. Die Genetiker stellen sich vor, daß bestimmte

Genvarianten – sogenannte Polymorphismen – die Krankheitsanfälligkeit erhöhen (»Common Disease-Common Variant«-Hypothese; Cargill et al. 1999). Im Unterschied zu den Genveränderungen bei den Erbkrankheiten kämen diese Varianten in der Bevölkerung relativ häufig vor, hätten aber kleine Wirkungen.<sup>14</sup> Als Modell für die Rolle solcher Genvarianten wird häufig die Alzheimer-Krankheit herangezogen: Man kennt inzwischen drei Gene, die in leicht veränderter Form den Untergang von Nervenzellen beschleunigen. Einer dieser genetischen Risikofaktoren ist das Apolipoprotein E, ein Transportmolekül für Fett. Das Gen für dieses Eiweiß kommt in drei Varianten vor, die zu drei leicht unterschiedlichen Proteinen führen. Eine dieser Varianten – das ApoE4 – findet man bei Alzheimer-Kranken häufiger als bei Kontrollpersonen (Roses 1997). Die Krebsforscher interessieren sich u.a. für die Frage, ob Genvarianten bei den Enzymen für die Ausscheidung von Schadstoffen das Krebsrisiko beeinflussen (Vineis/Malats/Boffetta 1999).

### 3.2.1 Krebserkrankungen mit starker genetischer Komponente

Krebserkrankungen, die so stark genetisch bedingt sind, daß sie sich zum Teil sogar ohne besondere Umwelteinflüsse manifestieren, sind selten. Dazu gehören u.a. Tumoren bei Kindern wie das Retinoblastom (Netzhauttumor) und der Wilms-Tumor (Nierentumor), seltene Krebs syndrome wie das Li-Fraumeni-Syndrom und die familiären Formen von Brust- und Darmkrebs. Die Gene, die bei diesen Krebsarten verändert sind, wurden in den 80er und 90er Jahren identifiziert (Ommen/Bakker/Dunnen 1999).

Es zeigte sich, daß bei diesen Krebsarten zum Teil die gleichen Veränderungen geerbt werden, die bei der Krebsentwicklung ohne erbliche Ursache erst im Laufe des Lebens durch Umwelteinflüsse u.a. in den späteren Tumorzellen erworben werden. Beim Li-Fraumeni-Syndrom kommt es z.B. zu einer hohen Anfälligkeit gegenüber verschiedenen Krebsarten, weil ein mutiertes, nicht funktionstüchtiges p53-Tumorsuppressorgen geerbt wurde (Strong/Williams/Tainsky 1992). Man nimmt an, daß sich die Zellen durch diese genetische Ausstattung schon einen großen Schritt weiter auf dem Weg der Krebsentstehung befinden als normale Zellen. Sie hätten damit eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit, sich durch weitere Schädigungen zu Krebszellen zu entwickeln.

1991 isolierten Vogelstein, Nakamura und White das APC-Gen, das der familiären Polyposis zugrundeliegt (Kinzler et al. 1991, zit. nach Proctor 1995). Die Familiäre Polyposis ist eine sehr seltene Erkrankung – nur etwa eine von 10 000 Personen ist davon betroffen (Coughlin/Burke 2000). Bei dieser Krankheit entwickeln sich im Dickdarm viele Polypen

(Schleimhautauswüchse), die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu Krebstumoren entarten. Das APC-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, das auch in die genetischen Vorgänge bei der Entwicklung von nicht-erblichem Darmkrebs involviert ist (Vogelstein-Modell s.o.). Im Falle der familiären Polyposis des Darms wird die Mutation in diesem Gen nicht erworben, sondern geerbt. 1993 kündigten Vogelstein und de La Chapelle an, daß sie ein weiteres Gen für den Dickdarmkrebs gefunden hätten – das MSH2-Gen, das für 10-15% der Fälle von Dickdarmkrebs verantwortlich sein soll. Diese Dickdarmkrebs-Untergruppe nannten sie »Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)«. Beim MSH2-Gen handelt es sich weder um ein Onkogen noch um ein Tumorsuppressorgen. Dieses Gen ist an der Reparatur von Fehlern im genetischen Code beteiligt, die z.B. während der Zellteilung entstehen. Wenn dieses Gen beschädigt ist, können sich fehlerhafte Basenpaare im Erbgut anhäufen. Das führt zu einer genetischen Instabilität, die das Risiko für Dickdarmkrebs stark erhöht: Etwa 80% der Genträger erkranken bis zum Alter von 70 Jahren, 35% bis zum Alter von 50 Jahren. Heute weiß man, daß dem HNPCC mindestens vier verschiedene mutierte DNA-Reparaturgene zugrunde liegen können (hMSH2m, hMLH1, PMS1 and PMS2). Etwa einer von 200 bis 400 US-Bürgern hat eine Mutation in einem dieser Gene geerbt; HNPCC ist damit die häufigste autosomal-dominant vererbte Krankheit (Coughlin/Burke 2000).

Beim Brustkrebs vermutete man schon lange eine genetische Komponente (besonders in Fällen, wo er in einem ungewöhnlich frühen Alter auftritt). Schon im 19. Jhd. waren die Zeitungen voll von Beispielen für sogenannte »Brustkrebs-Familien« (Proctor 1995). Man schätzte, daß etwa 5% aller Brustkrebsfälle auf eine starke genetische Prädisposition zurückgehen; das Vererbungsmuster in den Familien wies auf einen autosomal-dominanten Erbgang (Strachan/Read 1996: 591). Erste konkrete Evidenz für ein Brustkrebs-Gen fand 1990 Marie-Claire King von der School of Public Health der University of California, Berkeley. Mit einer Kopplungsanalyse<sup>15</sup> gelang es ihrer Arbeitsgruppe, den ungefähren Ort zu bestimmen, auf dem sich »das« Gen befinden mußte – eine 50 Millionen Basenpaare umfassende DNA-Region auf dem langen Arm von Chromosom 17 (Hall et al. 1990). Nach drei Jahren Arbeit der wichtigsten Labore in den USA und europäischer Wissenschaftler konnte die Region auf 300 000 Basenpaare eingegrenzt werden. Das BRCA1-Gen, wie es heute genannt wird, wurde schließlich im September 1994 von einem 45-köpfigen Wissenschaftlerteam geklont und sequenziert (Miki et al. 1994). Etwa zur gleichen Zeit fand man noch ein zweites Gen – BRCA2 (Wooster et al. 1995). Man schätzt, daß etwa eine von 500

Frauen das BRCA1 Gen und eine von 500 bis 2000 Frauen das BRCA2 Gen tragen. Beide Gene werden autosomal-dominant vererbt, d.h. man muß nur *eine* fehlerhafte Kopie (vom Vater oder von der Mutter) geerbt haben, um das erhöhte Krankheitsrisiko zu haben. Die meisten Frauen, die BRCA1 oder BRCA2 tragen, bekommen Brustkrebs im Laufe ihres Lebens (85% bis zum 70. Lebensjahr). Bis zum 50. Lebensjahr erkranken vermutlich etwa 50% der Frauen mit BRCA1 und 28% der Frauen mit BRCA2. Veränderungen in diesen Genen sind allerdings eine seltene Ursache von Brustkrebs: Bevölkerungsstudien zufolge findet man sie in weniger als 5% aller Brustkrebsfälle (Coughlin/Burke 2000).

Identifikation und Sequenzierung der Gene für Darm- und Brustkrebs und das für den Genträger ziemlich hohe Risiko eröffnen die Möglichkeit, genetische Tests anzuwenden. Solche Tests werden angeboten, ohne daß adäquate Therapiemöglichkeiten vorhanden sind: Frauen, die eines der stark prädisponierenden Gene tragen, bleibt nur die prophylaktische operative Brustentfernung. Bei positivem Testergebnis für die HNPCC-Darmkrebsgene können nur engmaschige Darmspiegelung und eine Veränderung der Ernährungsgewohnheiten empfohlen werden. Die diagnostischen Möglichkeiten sind viel größer als die Interventionsmöglichkeiten – ein Zustand, den Proctor (1995) »aufgeklärte Ohnmacht« nennt.

Starke genetische Dispositionen sind sehr seltene Ursachen von Krebs. Anfängliche Hoffnungen, alle Krebserkrankungen auf die starke Wirkung einzelner Gene zurückführen zu können, mußten schließlich begraben werden. Für den überwiegenden Teil der Krebserkrankungen nimmt man heute an, daß sie aus einem Zusammenspiel von Umweltfaktoren und vielen verschiedenen Anfälligkeitsgenen mit jeweils nur geringer Wirkung resultieren (Hoover 2000). Die Suche nach solchen prädisponierenden Genvarianten (Polymorphismen) wurde zum wichtigen Forschungsfeld in der Krebsepidemiologie.

### 3.2.2 *Krebsanfälligkeit durch häufige Genvarianten (Polymorphismen)*

Studien in den 70er und 80er Jahren fanden heraus, daß Karzinogene erst im Körper aktiviert werden müssen, damit sie Schaden anrichten können. Aus klinischen Beobachtungen war auch bekannt, daß sich Individuen in ihrer Fähigkeit, Schadstoffe oder Medikamente umzuwandeln, stark unterscheiden können (z.B. Drayer/Reidenberg 1977; zit. nach Caporaso 1999). Auf diese Befunde stützte man folgende Hypothese: Die unterschiedliche Anfälligkeit von Menschen, nach Schadstoffexposition (z.B.

Rauchen) an Krebs zu erkranken, erklärt sich durch Unterschiede in den Genen, die Enzyme für den Schadstoffabbau codieren. Gibt es bei diesen Genen Varianten (Polymorphismen), die als Risikofaktoren für Krebs wirken? Das Feld dieser *metabolischen Polymorphismen* wurde bislang am intensivsten erforscht. In Zukunft werden aber auch andere mögliche molekulare Pfade der Krebsentstehung stärker beleuchtet werden: Varianten bei Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, bei DNA-Reparaturmechanismen, des Hormon- und Vitaminstoffwechsels, der Kontrolle der Zellvermehrung, der Immunfunktion und der Aktivitäten von Botenstoffen des Nervensystems u.a. (Caporaso 1999). Auf dieser molekularen Ebene lassen sich praktisch unbegrenzt neue Forschungsfelder finden.

Welche Bedeutung haben nun metabolische Polymorphismen für die Krebsentstehung? Lebewesen nehmen zusammen mit den notwendigen Nährstoffen auch nicht-verwertbare oder schädliche Fremdstoffe auf (Arzneimittel sind Sonderfälle solcher Fremdstoffe). Um zu verhindern, daß sich schädliche Stoffe in der Zelle anhäufen, haben Lebewesen Mechanismen für die Ausscheidung entwickelt: Enzyme erkennen Fremdstoffe und wandeln sie chemisch in wasserlösliche Formen um, die ausgeschieden werden können. Jeder Mensch besitzt ein paar hundert solcher metabolischer Enzyme (Idle 1991). Die wichtigsten Enzymgruppen für die Umwandlung von Karzinogenen sind (1) die *Cytochrom P450 Monooxygenasen (CYPs)*, (2) die *Glutathionyl S-Transferasen (GSTs)* und (3) die *N-Acetyltransferasen (NATs)*. Die Enzyme der CYP-Familie spielen u.a. eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Dioxine oder Benzpyren. Es handelt sich um sogenannte Phase I-Enzyme: Sie verändern Schadstoffe so, daß andere Enzyme damit weiterarbeiten können. In den meisten Fällen wird dadurch die Schädlichkeit vermindert; es können aber auch Karzinogene aktiviert werden, d.h. es entstehen chemisch aktive Stoffe, die die DNA schädigen können. Phase II-Enzyme setzen an den Produkten dieser Phase I-Enzyme an und machen die Stoffe wasserlöslich, damit sie ausgeschieden werden können. Sie wirken also in der Regel entgiftend. Zu diesen Phase II-Enzymen gehören die GSTs und die NATs. Die GSTs haben eine zentrale Entgiftungsfunktion im Körper. Die NATs wandeln einige wichtige Karzinogene um, z.B. solche, die in der Gummi- und Farbindustrie verwendet werden, Tabakrauchbestandteile und Substanzen, die beim Braten von Lebensmitteln entstehen (Lang/Pelkonen 1999).

Die Gene für die metabolischen Enzyme haben sich während der Evolution in relativer kurzer Zeit entwickelt und zeigen deshalb große Unterschiede zwischen den ethnischen Gruppen wie auch zwischen

Individuen. So gibt es z.B. eine genetische Variante bei den NATs, die zum Typ des »langsamen Acetylators« führt. Menschen mit dieser genetischen Ausstattung können z.B. aromatische Amine nicht so schnell umwandeln. Ein anderes Beispiel: Etwa die Hälfte der Menschen europäischer Herkunft kann aufgrund ihrer genetischen Ausstattung ein Enzym in der Gruppe der GSTs nicht bilden. Nach der Anfälligkeitslogik müßten das größte Krebsrisiko Menschen mit der genetische Ausstattung für eine hohe Aktivität von Phase I-Enzymen (Aktivierung von Karzinogenen: CYP-Gene) in Kombination mit einer niedrigen Aktivität von Phase II-Enzymen (Entgiftung: GST und NAT Gene) haben.

Es ist an dieser Stelle nicht möglich, die Ergebnisse der zahlreichen Studien zur Wirkung der vielen verschiedenen metabolischen Enzyme auf die Krebsentstehung darzustellen (zahlreiche Gene und ihre Varianten, verschiedene Krebsarten, verschiedene ethnische Gruppen).<sup>16</sup> Insgesamt sind die Ergebnisse inkonsistent und die Wirkungen klein – sofern welche gefunden wurden. Man hat die Hypothese aufgestellt, daß Individuen mit CYP-Genvarianten, die zu einer hohen Enzymaktivität führen, ein höheres Krebsrisiko haben: Studien, die statt der genetischen Ausstattung das physiologische Erscheinungsbild untersuchten, fanden ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Menschen, die auf Schadstoffexposition mit einer stärkeren Enzymaktivität reagierten. Auf der Ebene der einzelnen Gene »fischte man dagegen im Trüben«. Asiaten haben z.B. ein erhöhtes Lungenkrebs-Risiko, wenn sie eine bestimmte Genvariante des CYP1A1-Gens tragen, Menschen europäischer Herkunft jedoch nicht (Vineis et al. 1999). Menschen mit Genvarianten, die zu einer niedrigen Aktivität der GST-Entgiftungsenzyme führen, sollten ein höheres Krebsrisiko haben. Studien zum Risiko von Lungen-, Blasen- und Darmkrebs lieferten aber inkonsistente Ergebnisse (Strange/Fryer 1999). N-Acetyltransferasen wandeln ebenfalls Karzinogene in unschädlichere Formen um; Menschen vom Typ des »langsamen Acetylators« sollten daher ein höheres Krebsrisiko haben. Für den Blasenkrebs hat man dafür besonders bei einer Exposition von Arylaminen am Arbeitsplatz Evidenz gefunden – allerdings wiederum nur, wenn auf einer biologisch höheren Ebene als der genetischen gemessen – der Ebene der Enzymaktivität. Studien, die dagegen die genetische Ausstattung untersuchten, fanden minimale Wirkungen, die man nur in enorm großen Studienkollektiven statistisch hätte sichern können. Anders als erwartet gibt es beim Darmkrebs sogar einige Hinweise darauf, daß langsame Acetylierung eher schützt als schadet. Diesen Befund erklärt man sich damit, daß NAT-Enzyme auch Karzinogene aktivieren können – sie aktivieren offenbar im Darm bestimmte Karzinogene, die mit der Nahrung aufgenommen werden. Falls

die Befunde richtig sind, verweisen sie auf die Komplexität der Enzymwirkung; sie wäre mindestens abhängig von der Art des Schadstoffs und/oder dem Gewebe, in dem sie wirken (Hirvonen 1999, Lang/Pelkonen).

Diese Ergebnisse überraschen nicht: Die Genvarianten, nach denen die Krebsepidemiologen suchen, kommen zum Teil zwar sehr häufig in der Bevölkerung vor, haben aber nur sehr kleine Wirkungen. Kleine Wirkungen kann man in der Epidemiologie aber nur schwer messen. Außerdem müßte ein Verursachungsknäuel entwirrt werden, in das viele Gene mit geringer Wirkung und Umweltfaktoren verwickelt sind, die miteinander interagieren (Schaid et al. 1999). So sind auch die Prozesse der Karzinogenmetabolisierung sehr komplex. Sie sind nicht nur abhängig vom Zusammenspiel vieler verschiedener Gene für die verschiedenen metabolischen Enzyme, sondern auch von anderen pharmakologischen Faktoren (z.B. von Aufnahme und Verteilung des Schadstoffs im Körper, die auch wiederum u.a. von Genen beeinflußt werden) und von Umweltfaktoren.

Angesichts solcher Verhältnisse könnte sich die Suche nach einzelnen »Anfälligkeitsgenen« als hoffnungslose Aufgabe erweisen. Dennoch sieht sich die epidemiologische Polymorphismusforschung erst am Anfang: Im Rahmen des Human Genome Projekts wird derzeit eine Datenbank mit allen Variationen im menschlichen Erbgut erstellt (Collins/Guyer/Chakravarti 1997).<sup>17</sup> Sind erst einmal alle Gene und deren Varianten im Erbgut identifiziert, hat man eine Fülle von genetischen Daten im Computer, die man mit Krebsinzidenzen korrelieren kann. Die Sache hat allerdings einen Haken: Man kennt die Funktion der meisten Gene samt ihrer Varianten noch nicht. (Welche Bedeutung haben diese Varianten? Man weiß, daß solche Genänderungen völlig »stumm« sein können – in einem Protein können Aminosäuren ausgetauscht sein, ohne daß sich seine Funktion ändert.) Um die Epidemiologen in die Lage zu versetzen, biologisch plausible Hypothesen zu formulieren, müssten zunächst die Grundlagenforscher Licht in dieses Dunkel bringen, z.B. durch Forschung an der Maus. Ohne biologisch fundierte Hypothesen führen die technischen Möglichkeiten in ein methodisches Dilemma: Viele Genvarianten, deren Funktion man nicht kennt, bedeuten viele statistische Tests mit der Gefahr falsch positiver Assoziationen.<sup>18</sup> Bei dieser Vorgehensweise ist die Wahrscheinlichkeit hoch, daß jede Woche die Entdeckung eines neuen Anfälligkeitsgens verkündet wird, die dann wieder zurückgenommen werden muß.

Wie steht es um die Möglichkeit, genetische Anfälligkeiten für Krebs durch Tests zu ermitteln und daraus präventive Interventionen abzuleiten oder die Höhe der Versicherungsprämie zu errechnen? Könnte das eingangs

vorgestellte Szenario von Francis Collins Wirklichkeit werden? Mit dem DNA-Chip wird es bald die technische Möglichkeit geben, in kurzer Zeit verschiedene Genvarianten zu testen. Aller Erfahrung nach wird sich diese Technik dann auch ihr Anwendungsfeld suchen. Die Frage ist, ob man jemals einzelne Gene mit besonderer Relevanz in dem Amalgam aus Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen, aus dem die Ursachen der meisten Krebsformen bestehen, wird identifizieren können.<sup>19</sup> Da die Genforschung erst am Anfang steht, läßt sich dies schwer einschätzen. Nach Ansicht von Paolo Vineis und seinen Kollegen, die zu den Protagonisten der Polymorphismusforschung bei Krebs gehören, sind die metabolischen Anfälligkeiten für Krebs jedenfalls viel zu komplex, als daß man sie für Selektionen (z.B. am Arbeitsplatz) nutzen könnte (Vineis et al. 1999).

Zusammenfassend: Mit Ausnahme der seltenen erblichen Unterformen von Brust- und Darmkrebs hat man bislang keine oder nur kleine Wirkungen von Anfälligkeitgenen gefunden. Im Gegensatz dazu ist die ideologische Wirkung groß: Bei der Suche nach den Krebsursachen verschiebt sich die Aufmerksamkeit von der Umwelt zu den biologischen Defekten des Individuums. Man lebt von der Hoffnung, die (Status-quo-konforme) Alternative zur Umwelt- und Sozialepidemiologie zu werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Nicola Wolf  
Humboldt-Universität Berlin  
Institut für Rehavissenschaften  
Georgenstraße 36  
10099 Berlin  
e-mail: nicola.wolf@rz.hu-berlin.de

#### *Anmerkungen*

- 1 Die Entwicklung dieser Techniken stellt der Wissenschaftshistoriker Horace Judson (1993) ausführlich dar.
- 2 Dieser Forschungsantrag mußte wegen seiner Nähe zur Eugenik modifiziert werden.
- 3 Das »National Human Genome Research Institute« (NHGRI) ist seit 1989 eines der 18 Institute des National Institute of Health (NIH) in den USA.
- 4 In diesem Abschnitt stütze ich mich auf die Ausführungen von Proctor (1995), der in seinem Buch »Cancer Wars. How Politics Shapes What We Know And Don't Know About Cancer« historisches Material zur Geschichte der Krebsforschung präsentiert.
- 5 Schornsteinruß tauchte als Ursache für Krebs des Hodensacks z.B. erst mit der industriellen Revolution auf, als Menschen in die Schornsteine klettern mußten, um sie vom Ruß zu reinigen (Proctor 1995).

- 6 Dies gilt allgemein; vgl. das normative ätiologische Modell von Hagen Kühn in diesem Band.
- 7 In diesem Zusammenhang wird bis heute darüber gestritten, ob Krebserkrankungen (im Gefolge der kapitalistischen industriellen Produktion) ansteigen, eine Debatte, die bereits im 19. Jahrhundert begann.
- 8 Die Zusammenfassung dieses Berichts kursierte unter verschiedenen Namen: »The Estimates Paper«, »Califano Report«, »OSHA-Papier«, »NCI-Dokument« u.a.
- 9 Bei der Schätzung von Verursachungsanteilen muß man bedenken, daß die Summe der Anteile aller Risikofaktoren 100 % überschreiten kann – es gibt viele Kausalfpfade, die zum Krebs führen. Fast alle Autoren schätzen die Zahl von 30-40 % heute als zu hoch ein. Einer der federführenden Autoren des »Estimates Paper«, Marvin Schneiderman, argumentiert jedoch, die Zahl wäre heute noch korrekt, hätte man damals von »Schätzung des Potentials für Prävention« anstelle von »Schätzung des Verursachungsanteils« gesprochen. Wie Proctor (1995) schreibt, ist in der Tat nicht die Frage: »Wieviel Prozent der Krebsfälle sind Faktor X zuzuschreiben?« am wichtigsten, sondern vielmehr: »Welcher Anteil der Krebsfälle könnte verhindert werden, wenn man Faktor X veränderte?« Die Ernährung könnte bspw. für 35 % aller Krebsfälle verantwortlich sein. Aber das bedeutet nicht notwendigerweise, daß man auch 35 % der Krebsfälle durch Veränderung der Ernährungsgewohnheiten verhindern könnte. Es könnte z.B. sein, daß ein Großteil des Beitrags der Ernährung zur Krebserzeugung unvermeidbar wäre – man kann z.B. nicht leben, ohne Fett zu sich zu nehmen –, und deshalb nur – sagen wir – 10 bis 20 % der Krebsfälle verhindert werden könnten. Hingegen wäre es möglich, einen bestimmten berufsbedingten Krebs völlig zu vermeiden, indem man die Exposition gegenüber dem verursachenden Schadstoff – falls er bekannt wäre – beseitigte. Ein anderes, viel tiefergehendes Problem besteht aber darin, daß sich die Ursachen gar nicht so feinsäuberlich voneinander trennen lassen wie die Krebsepidemiologen es gerne hätten: Es ist nicht immer einfach und ratsam, Umwelt- und Lebensstil voneinander zu trennen. Tabakrauch wird im allgemeinen als Lebensstil-Karzinogen angesehen. Warum sagt man nicht, Zigarettenwerbung, die Subventionierung von Tabak oder zwanghafte Ängste vorm Dickwerden seien Krebsursachen? Auch die ins Feld geführten physischen Krebsursachen werden meist als isolierte »Faktoren« betrachtet, wie z.B. Tabak, Asbest, Dioxin. Dabei ignoriert man meist die sozialen Bedingungen, durch die sie überhaupt in einen Zusammenhang gebracht werden, in dem sie ihre pathogene Wirkung entfalten.
- 10 Radon ist ein geruchloses radioaktives Gas, das beim natürlichen Zerfall von Uraniumfelsen und Böden entsteht. Dieses Gas kann durch Risse im Keller in Häuser eindringen und dort radioaktiv zerfallen. Das Einatmen der Zerfallsprodukte kann Lungenkrebs verursachen.
- 11 Ames hatte sich in den 70er Jahren stark für die Umwelt engagiert. Von Proctor (1995) zu seinem Sinneswandel befragt, sagte er, daß er Ende der 70er Jahre eine politische Konversion mitgemacht habe – vom linksliberalen Umweltschützer zum Wirtschaftsliberalen.
- 12 Die Stärke von Ames' Argument erwuchs zum Teil aus der Tatsache, daß die Umweltbewegung die Bedeutung von Lebensstil-Faktoren und aus der Natur stammenden Stoffen für die Krebserzeugung aus ideologischen Gründen vernachlässigt hatte.
- 13 Tumorsuppressorgene wurden früher auch »Anti-Onkogene« genannt.
- 14 Genetische Veränderungen, die bei mindestens 1 % der Bevölkerung vorliegen, nennt man »Polymorphismen« – Genvarianten. Im Gegensatz dazu werden seltenere Veränderungen in Genen »Mutation« genannt. Bei der Zystischen Fibrose z.B. liegt eine Mutation in einem einzigen Gen vor.

- 15 Die Kopplungsanalyse kombiniert die Analyse von Stammbäumen mit gentechnischen Methoden. Dazu benötigt man Genomlandkarten mit Markern, wie sie im Rahmen des Human Genome Projektes entwickelt wurden. Ziel der Kopplungsanalyse ist es, zwei Marker zu identifizieren, zwischen denen sich das Gen befindet, die also an das gesuchte Gen gekoppelt sind. Wenn Gen und Marker nahe beieinander liegen, dann werden sie mit hoher Wahrscheinlichkeit auch gemeinsam vererbt werden. Der Grund dafür liegt in einem Phänomen, das »Crossing-Over« genannt wird: Bei der Bildung der Keimzellen (Eizelle oder Spermium) tauschen die Chromosomen (eins vom Vater, eins von der Mutter) DNA-Stücke aus. Dadurch kann zum Beispiel das Gen für die Augenfarbe von der Mutter auf dem Chromosom landen, das vom Vater stammt, und so eine neue Kombination weitervererbt werden. Je näher zwei Merkmale auf einem Chromosom beieinander liegen, desto unwahrscheinlicher ist eine solche Neukombination. Bei der Kopplungsanalyse schließt man aus der Häufigkeit, mit der ein Marker nicht zusammen mit der Krankheit auftritt, auf die Distanz zwischen Marker und mutmaßlichem Krankheitsgen im Genom. Für diese Untersuchung muß man bei allen Familienmitgliedern Informationen über den Krankheitsstatus erheben und ihre DNA im Labor daraufhin testen, ob sie einen bestimmten Marker (DNA-Abschnitt mit bestimmter Buchstabenfolge) enthält.
- 16 Eine Übersicht, die allerdings für einen »genetischen Laien« kaum lesbar ist, findet sich bei Vineis et al. (1999).
- 17 Man weiß bislang nur wenig über die Variation menschlicher Gene. Die Hauptquelle für genetische Unterschiede zwischen den Menschen sind einzelne, ausgetauschte DNA-Buchstaben. Solche sogenannten »single nucleotide polymorphisms« (SNP) kommen relativ häufig vor. Neben den Forschern des Genomprojekts versuchen auch zehn der größten Pharmafirmen, eine Datenbank aller Varianten des menschlichen Erbguts zu erstellen.
- 18 Solche Kritik wird auch in den Reihen der Genforscher geäußert, z.B. von Gambaro/Anglani/d' Angelo (2000).
- 19 Zwar kann man auch sehr kleine Wirkungen statistisch signifikant messen, wenn man nur genügend große und teure Studienkollektive zugrundelegt. Welche (sozial-)medizinische Relevanz haben jedoch – selbst bei großer Häufigkeit der Genvarianten in der Bevölkerung – relative genetische Risiken in der Größenordnung von 1,5 oder 2? Wie will man darauf Empfehlungen zur Lebensstiländerung oder Selektionen gründen? Realistischer würden die Szenarios dann, wenn es gelänge, auch bei den häufigen Erkrankungen »Hauptanfälligkeitsgene« zu identifizieren.

### Literatur

- Abelson, P.H. (1979): Cancer – opportunism and opportunity. *Science* 206: 11
- Ames, B.N. (1983): Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative disease. *Science* 221: 1256-1264
- Ames, B.N.; Magaw, R.; Gold, L.S. (1987): Ranking possible carcinogenic hazards. *Science* 236: 271-280
- Barinaga, M. (1997): From bench top to bedside. *Science* 278: 1036-1039
- Caporaso, N. (1999): Chapter 4. Selection of candidate genes for population studies. In: Vineis, P.; Malats, N.; Lang, M.; et al. (Eds.): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Cargill, M.; Altshuler, D.; Ireland, J.; et al. (1999): Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genetics* 22: 231-238

- Collins, F.S. (1999): Shattuck lecture – medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 341: 28-37
- Collins, F.S.; Guyer, M.S.; Chakravarti, A. (1997): Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 278: 1580-1581
- Coughlin, S.S.; Burke, W. (2000): Public health assessment of genetic predisposition to cancer. In: Khoury, M.J.; Burke, W.; Thompson, E.J. (Eds.): *Genetics and Public Health in the 21<sup>st</sup> Century*. New York, Oxford: Oxford University Press
- Doll, R.; Peto, R. (1981): *The Causes of Cancer*. New York, Oxford: Oxford University Press
- Drayer, D.E.; Reidenberg, M.M. (1977): Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 22: 251-258
- Dulbecco, R. (1986): A turning point in cancer research: sequencing the human genome. *Science* 231: 1055-1056
- Efron, E. (1984): *The Apocalypitics: Cancer and the Big Lie – How Environmental Politics Controls What we Know about Cancer*. New York: Simon and Schuster
- Epstein, S.S. (1978): *The Politics of Cancer*. New York: Anchor Press
- »Estimates of the Fraction of Cancer in the United States Related to Occupational Factors«. National Cancer Institute, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of Occupational Safety and Health. Washington D.C., September 15 (1978)
- Fearon, E.R.; Vogelstein, B. (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767
- Fujimura, J.H. (1996): *Crafting Science. A Sociohistory of the Quest for the Genetics of Cancer*. Cambridge, London: Harvard University Press
- Gambaro, G.; Anglani, F.; d'Angelo, A. (2000): Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *The Lancet* 355: 308-311
- Hall, J.M.; Lee, M.K.; Newman, B.; et al. (1990): Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 250: 1684-1689
- Henderson, B.E.; Ross, R.K.; Pike, M.C. (1991): Toward the primary prevention of cancer. *Science* 254: 1131-1138
- Higginson, J. (1969): Present trends in cancer epidemiology. *Proceedings of the Canadian Cancer Conference* 8: 40-75
- Hirvonen, A. (1999): Chapter 20: Polymorphic NATs and cancer predisposition. In: Vineis, P.; Malats, N.; Lang, M.; et al. (Eds.): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Hoover, R.N. (2000): Cancer – nature, nurture or both. *N Engl J Med* 343: 135-136
- Idle, J.R. (1991): Is environmental carcinogenesis modulated by host polymorphism? *Mutat Res* 247: 259-266
- Judson, H.F. (1993): A history of the science and technology behind gene mapping and sequencing. In: Kevles, D.J.; Hood, L. (Eds.): *Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge, London: Harvard University Press
- Kevles, D.J. (1993): Out of Eugenics: The historical politics of the human genome. In: Kevles, D.J.; Hood, L. (Eds.): *Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge, London: Harvard University Press
- Khoury, M.J.; Beaty, T.H.; Cohen, B.H. (1993): *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. New York, Oxford: Oxford University Press
- Kinzler, K.W.; Nilbert, M.C.; Su, L.K.; et al. (1991): Identification of FAP Locus genes from chromosomes 5q21. *Science* 253: 661-665
- Koch, L. (1993): The genitification of medicine and the concept of disease. *Diskussionspapier 1-93 des Hamburger Instituts für Sozialforschung*

- Lang, M.; Pelkonen, O. (1999): Chapter 3: Metabolism of xenobiotics and chemical carcinogenesis. In: Vineis, P.; Malats, N.; Lang, M.; et al. (Eds.): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Martin, P. (1999): Genes as drugs: the social shaping of gene therapy and the reconstruction of genetic disease. *Sociology of Health and Illness* 21: 517-538
- Miki, Y.; Swensen, J.; Shattuck-Eidens, D.; et al. (1994): A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266: 66-71
- Ommen, G.J.B.; Bakker, E.; Dunnen, J.T. (1999): The Human Genome Project and the future of diagnostics, treatment, and prevention. *Lancet* 354 (suppl 1) SI 5-SI 10
- Perera, F.P. (1997): Environment and cancer. Who are susceptible? *Science* 278: 1068-1073
- Proctor, R.N. (1995): *Cancer Wars. How Politics Shapes What We Know and Don't Know About Cancer*. New York: Basic Books
- Ray, D.L. (1993): *Environmental Overkill: Whatever Happened to Common Sense?* Washington, D.C.: Regnery Gateway
- Roses, A.D. (1997): A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics* 1(1) 3-11
- Schaid, D.J.; Buetow, K.; Weeks, D.E.; et al. (1999): Discovery of cancer susceptibility genes: study designs, analytic approaches, and trends in technology. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 26: 1-16
- Strachan, T.; Read, A.P. (1996): *Molekulare Humangenetik*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag
- Strange, R.C.; Fryer, A.A. (1999): Chapter 19: The glutathione S-transferase: influence of polymorphism on cancer susceptibility. In: Vineis, P.; Malats, N.; Lang, M.; et al. (Eds.): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Strong, L.C.; Williams, W.R.; Tainsky, M.A. (1992): The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am J Epidemiol* 135: 190-199
- Varmus, H.; Weinberg, R.A. (1993): *Genes and the Biology of Cancer*. New York: Scientific American Library
- Vineis, P.; d'Errico, A.; Malats, N.; Boffetta, P. (1999): Chapter 25: Overall evaluation and research perspectives. In: Vineis, P.; Malats, N.; Lang, M.; et al. (Eds.): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Vineis, P.; Malats, N.; Boffetta, P. (1999): Chapter 1: Why study metabolic susceptibility to cancer? In: Vineis, P.; Malats, N.; Lang, M.; et al. (Eds.): *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*. IARC Scientific Publications Nr. 148
- Whelan, E. (1985): *Toxic Terror*. Ottawa, Ill.: Jameson Books
- Wooster, R.; Bignell, G.; Lancaster, J.; et al. (1995): Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378: 789-92