

## Kapitel 26

# Fanconi-Anämie und Krebs: Wie ist der Zusammenhang?

**Prof. Dr. rer. nat. Hans Joenje**

Institut für Humangenetik, Freie Universität Amsterdam

### *Was ist Krebs und wie entsteht Krebs eigentlich?*

Krebs ist das Resultat einer verhängnisvollen Entartung von Zellen. Mit Entartung wird gemeint: der Verlust der ursprünglichen Art, also von bestimmten Eigenschaften, die die Zellteilung steuern.

Die Eigenschaften eines bestimmten Zelltyps hängen von seiner „Programmierung“ ab. Die Programmierung bestimmt, welche Gene an- bzw. ausgeschaltet sind. So sind z. B. Leberzellen anders programmiert als Muskelzellen.

Man kann also die Zelle mit einem Computer vergleichen, der für verschiedene Funktionen benutzt werden kann. Die Festplatte enthält die gesamte mögliche Information, aber abhängig vom Benutzer wird jedes Mal ein anderes Programm aktiviert.

Das aktive Programm benutzt mehrere geöffnete Dateien, die im Arbeitsspeicher aufgenommen sind und die dafür sorgen, dass der Computer macht, was verlangt wird. Dateien, die für diese Aufgabe nicht nötig sind, werden nicht aktiviert und bleiben darum geschlossen.

Computerdateien sind vergleichbar mit unseren Genen. Abhängig vom Zelltyp sind bestimmte Gene eingeschaltet, andere nicht. Wenn die Gene eingeschaltet sind, bedeutet das, dass die genetische Information gelesen und das für dieses Gen einzigartige Protein (Eiweiß) produziert wird. Das Vorhandensein dieser

Proteine ist wesentliche Voraussetzung für das Funktionieren der Zelle.

Bei Tausenden eingeschalteter Gene sind also auch genauso viele verschiedene Proteine in der Zelle vorhanden. Die Funktionen dieser Proteine sind präzise aufeinander abgestimmt. Und zwar so, dass die Zelle das tut, was von ihr erwartet wird, um das gesunde Funktionieren von Gewebe, von den Organen und letztendlich vom gesamten Körper zu gewährleisten.

In jedem Zelltyp wird sozusagen ein apartes Musikstück gespielt, bei dem jedem Zelltyp eine andere instrumentale Besetzung zukommt. Falsche Töne und rhythmische Fehler sind nicht erlaubt. Es ist nicht einfach, sich ein komplettes Bild davon vorzustellen, und doch wissen wir, dass sich dieser Prozess milliardenfach in unserem Körper vollzieht.

Aber das ist noch nicht alles! Von allen Zellen wird erwartet, dass sie sich regelmäßig durch Zellteilung vermehren. In bestimmten Geweben passiert das am laufenden Band. Denken Sie zum Beispiel an das Knochenmark, wo die Blutkörperchen gebildet werden, aber auch an die Haut oder die Darmwand.

Vor der Zellteilung muss die komplette Festplatte mit allen Dateien exakt kopiert werden. Das Kopieren ist eine sehr komplizierte Angelegenheit, wobei die Zelle sich sehr anstrengt, Fehler zu vermeiden. Dafür hat die Zelle ein gut organisiertes internes DNA-Wartungssystem, das dafür sorgen muss, dass alle genetischen Informationen erhalten bleiben.

Dieses Wartungssystem kann man mit einem Antivirusprogramm im Computer vergleichen. Wenn sich in Ihrem Computer ein Virus oder ein Wurm eingenistet hat, werden Befehle nicht mehr richtig ausgeführt, und es kann letztendlich zu einem kompletten Chaos kommen.

Wie entsteht nun Krebs? Krebs entsteht, wenn das DNA-Wartungssystem versagt. Dadurch schleichen sich Fehler auf der Festplatte der Zelle ein, wodurch diese nicht mehr imstande ist, das Zellteilungsprogramm rechtzeitig zu beenden.

Oft sehen wir, dass in einer Krebszelle noch viel mehr schief gegangen ist. Die Anzahl der Chromosomen stimmt nicht mehr: Anstelle von 46 können es 80 bis 100 Chromosomen pro Zelle sein. Außerdem kommt es zu strukturellen Veränderungen in den Chromosomen, und auf der Ebene der DNA sind viele Schreib- und Programmierungsfehler entstanden. Das konnte nur passieren, weil ein oder mehrere Wartungssysteme kaputt gegangen sind.

Und so kommen wir zu der Fanconi-Anämie: FA-Patienten werden mit einem Fehler in einem der Gene geboren, die eine wesentliche Rolle in einem der DNA-Wartungssysteme spielen. Das können wir aus der Beobachtung ableiten, dass die Chromosomen von FA-Patienten spontan Brüche und Neuzusammensetzungen aufweisen. Dadurch befinden sich die Zellen von FA-Patienten grundsätzlich schon einen Schritt in Richtung Durcheinanderbringen des genetischen Apparates.

Und hier liegt die wichtige Rolle der FA-Gene für die allgemeine Krebsforschung. Durch das Herausfinden, welcher Wartungsmechanismus bei FA-Zellen defekt ist und dadurch, dass man diesen Mechanismus erforscht, hofft man, mehr über das Entstehen von bestimmten Krebsformen herauszufinden, nicht nur bei FA-Patienten sondern auch bei Krebspatienten im Allgemeinen.

Mit anderen Worten: Erst müssen wir bestimmen, welches Gen oder welche Gene die Fanconi-Anämie verursachen können, um danach herauszufinden, wie diese Gene (oder besser gesagt ihre Proteine) funktionieren, das heißt, wie sie die Wartung genau regeln.

Zurzeit kennen wir elf genetische Untergruppen von FA. Von neun dieser Subtypen sind die dazugehörenden Gene jetzt identifiziert. So bleiben noch die Gruppen I und J übrig, von denen die Gene noch gefunden werden müssen. Das Puzzle ist also beinahe komplett (vgl. Seite 56). Wir müssen nur noch herausfinden, wie die Teile zusammengesetzt werden müssen, um den Wartungsmechanismus zu verstehen.

Mit diesem Wissen werden wir hoffentlich auch das Krankheitsbild von Fanconi-Anämie besser verstehen können und Anhaltspunkte für eine gezieltere Behandlung finden.