

Hedgehog-Signalweg und Krebs (Teil 1)

Krebszellen unterwandern die strengen Kontrollmechanismen, mit denen Zellvermehrung und Zellerneuerung in vielzelligen Organismen wie dem Menschen gesteuert werden und beginnen sich unaufhaltsam zu teilen. Der „Hedgehog“-Signalweg ist eine Möglichkeit, Zellvermehrung und Zellerneuerung zu steuern, und ist bei vielen Krebsformen beteiligt. Er hat herausragende Bedeutung bei embryonalen Entwicklungsprozessen. Hier müssen Gene zur Ausgestaltung, für das Wachstum und zur Differenzierung in räumlich und zeitlich fein abgestimmter Weise ein- und ausgeschaltet werden.

Zentrales Element im Signalweg ist das Protein „Smoothened“, das in Anwesenheit des Botenstoffs „Hedgehog“ Transkriptionsfaktoren aktiviert. Normalerweise werden die „Hedgehog“-Signalwege nur in ganz bestimmten Phasen der Embryonalentwicklung aktiviert, um dann meist stillgelegt zu werden. Mutationen in Genen, die im „Hedgehog“-Signalweg involviert sind, können im Kindes- und Erwachsenenalter diesen Signalweg in beliebigen Organen reaktivieren, was zu unkontrolliertem Wachstum und somit zu Krebs führen kann (**Tab. 1**).

Entwicklung im Embryo	Krebs
Auge, Haut, Haarfollikel, Zahn	Basalzellkarzinom („weißer Hautkrebs“)
Zentrales Nervensystem	Medulloblastom (Gehirntumor)
Blutzellen	Leukämie
Bauchspeicheldrüse	Pankreaskarzinom

Tab. 1: Beispielhafter Überblick über Entwicklungsprozesse im Embryo, die über den „Hedgehog“-Signalweg gesteuert werden. Derselbe Signalweg kann fehlgeleitet später Krebs auslösen oder fördern.

Beispiel: Weißer Hautkrebs

Betroffen sind die Haarfollikel in dem größten Organ des Menschen – der Haut. Sie sorgen dafür, dass Haare ständig über einen asynchron verlaufenden Zyklus heranwachsen, ausfallen und nachgebildet werden. Dieser Zyklus ist durch „Hedgehog“-Proteine gesteuert. Insbesondere ältere Menschen erkranken an diesem Krebstyp. Vor allem der Sonne ausgesetzte Hautpartien sind gefährdet. Molekulargenetische Untersuchungen an Hautkrebspatienten zeigten, dass meist Mutationen in den Genen von „Hedgehog“-Signalkomponenten verantwortlich für den Ausbruch der Krankheit sind. Dieser Hautkrebs neigt nicht zu Metastasen, meist reicht eine chirurgische Entfernung zur Therapie.

Dennoch gibt es hartnäckige Fälle, die auch tödlich verlaufen können. In neuester Zeit hat sich hier eine neue medikamentöse Therapieform entwickelt. Dabei wird ausgenutzt, dass ein Giftstoff namens Cyclopamin aus dem kalifornischen Germer (*Veratrum californicum*), ein Liliengewächs aus den Rocky Mountains, den „Hedgehog“-Signalweg lahmlegt. Cyclopamin inhibiert nämlich das Protein „Smoothened“. Somit können unkontrollierte Wachstumsprozesse wieder abgeschaltet werden. Cyclopamin besitzt viele therapeutische Nachteile (**Tab. 2**). Eine intensive Suche nach weiteren „Smoothened“-Inhibitoren führte in Deutschland 2013 zur Zulassung des Wirkstoffs Vismodegib als Arzneimittel bei der Behandlung von Basalzellkarzinomen.

Hedgehog-Signalweg und Krebs (Teil 2)

	Cyclopamin	Vismodegib
Wasserlöslichkeit	unlöslich	gering löslich
Stabilität in Säure	instabil	stabil
Verstoffwechslung im Körper	hoch	gering
Nebenwirkungen	keine Angaben, da nicht als Arzneimittel zugelassen	starke Nebenwirkungen, u. a. Haarausfall, Übelkeit, schwere Missbildungen der Kinder bei schwangeren Frauen
Aufwand der Herstellung	teuer (Isolierung aus der Pflanze <i>Veratrum californicum</i>)	billig, da synthetisch herstellbar

Tab. 2: Die Wirkstoffe Cyclopamin und Vismodegib im Vergleich

1. Geben Sie Gründe an, warum gerade das Basalzellkarzinom („weißer Hautkrebs“) zu den häufigsten Krebsarten insbesondere bei älteren Menschen zählt.
2. Erläutern Sie, warum Cyclopamin im Gegensatz zu Vismodegib nicht als Tablette für die orale Einnahme durch den Mund geeignet wäre.
3. Erklären Sie den Haarausfall und die Missbildungen in Embryonen als Nebenwirkungen bei der Einnahme von Vismodegib.

1. Es ist die Haut als größtem Organ betroffen. Erhöhte UV-Belastung steigert das Krebsrisiko vor allem für Hautstellen, die besonders stark dem Sonnenlicht exponiert sind. Gute Heilungschancen, dadurch kommt es aber auch vermehrt zu Rezidiven. Die Anhäufung an Mutationen in der Haut im Laufe des Lebens erhöht stark das Risiko, dass irgendwann auch Gene des Hedgehog-Weges betroffen sind.

2. Cyclopamin würde im Magen durch die Säure rasch inaktiviert. Auch führt die Verstoffwechslung im Körper dazu, dass nur noch wenig aktiver Wirkstoff im Körper zirkuliert. Die Wasserunlöslichkeit kann auch dazu führen, dass eine Verteilung des Wirkstoffs über das Blutplasma nur unzureichend erfolgen kann.

3. Vismodegib unterbindet alle aktiven Hedgehog-Signalwege, vor allem diejenigen der Haarfollikel. Damit können sich Haarfollikel nicht mehr erneuern und Haarausfall ist die Folge. Hedgehog spielt bei der Embryonalentwicklung eine große Rolle für Wachstum und Differenzierung. Werden diese Signalwege durch Vismodegib unterbunden, können Missbildungen die Folge sein.