

Über Tumore, Behandlungen und was chemische Waffen damit zu tun haben

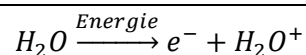
Oder „Warum eine chemische Waffe half den Tumor zu bekämpfen“

Unser Körper ist faszinierend. Er schafft es sich zu regenerieren, wenn er angeschlagen ist. Wunden heilen und jeden Tag werden zig Millionen Zellen im Körper erneuert, denn nichts in unserem Körper ist für die Ewigkeit gemacht und das aus gutem Grunde.

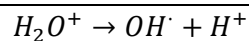
Es gibt jedoch dann und wann Ereignisse in unserem Leben, die dafür sorgen, dass diese Reparaturmechanismen irgendwann nur noch unzureichend funktionieren. Das können Erkrankungen oder äußere Einflüsse wie Strahlung oder Toxine sein.

Strahlung – im Sinne von Radioaktivität – kann mehrere Wirkungen auf den Körper haben. Entweder reicht die Energie der Strahlung aus, um Einzel- bzw. Doppelstrangbrüche zu induzieren oder die Energie reicht aus, um s.g. Radikale aus dem Wasser zu erzeugen. Dieser Vorgang ist auch als **Radiolyse des Wassers** bekannt.

Dabei wird ein Elektron aus einem Wassermolekül herausgeschlagen:



Dieses Molekül ist alles andere als stabil und wird sehr schnell in etwas anderes zerfallen, was den eigentlichen Schaden anrichtet.



Was wir hier haben ist nun ein Radikal, ein s.g. Hydroxyradikal und das ist das Problem.

Radikale sind Teilchen mit ungepaarten Elektronen und Sauerstoff möchte sehr gerne sein fehlendes Elektron zurückhaben. Es ist somit ein extrem starkes **Oxidationsmittel**. Es wird also das nächstbeste Biomolekül (zum Beispiel Membran oder DNA/RNA) oxidieren, um sein Elektron zurück zu bekommen.

Das bedeutet, dass der Elektronendonator (unser Biomolekül) eine chemische Veränderung durchlaufen wird. Passiert dies beim Erbgut, ist das durchaus ein Problem. Ein Einzelstrangbruch oder eine beschädigte Base in der DNA, kann problemlos ausgetauscht werden. Die Polymerase wird den Fehler erkennen und eingreifen. Problematischer wird es aber bei der RNA oder wenn ein s.g.

Doppelstrangbruch vorliegt und die Informationen für eine Korrektur nicht oder nur begrenzt zur Verfügung stehen und man entweder diesen Fehler nicht erkennt oder die Reparatur auf „gut Glück“ dann versucht.

Zur Erinnerung, es gibt jeweils ein Basenpaar in der DNA. Adenin und Thymin gehören zusammen, sowie Cytosin und Guanin. Wenn beispielsweise bei einem DNA-Strang eine Base defekt oder herausgeschlagen wurde, kann anhand des Partners das Gegenstück ersetzt werden. Fehlen aber BEIDE Basen, so gibt es ein grundlegendes Problem. Hier werden einfach die beiden offenen Enden miteinander verknüpft, und nichts wirklich repariert. Das Ergebnis ist dann entweder ein Bauplan, der nicht funktioniert (weil die Struktur am Ende defekt ist) und die Zelle wird zerstört (vom Immunsystem), man erhält eine Struktur, die nichts macht, ein defektes Protein oder man erhält etwas was sich beispielsweise nicht an- oder ausschalten lässt und immer in Betrieb ist und dann dauerhaft Hormone oder andere biogene Substanzen produziert – man erhält **Mutationen**.

Die letzteren beiden Fälle stellen ein großes Problem dar, sofern diese mutierten Zellen, nicht vom Körper entfernt werden. Können diese sich unkontrolliert vermehren und schaden ggf. dem Körper, indem die Organe zerstören oder die Biochemie durcheinanderbringen, spricht man von einem **(malignen) Tumor oder Krebs**.

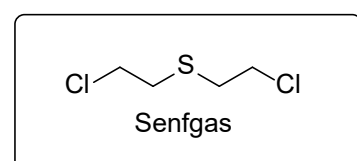
Eine Mutation (durch äußere Einflüsse), die nicht mehr repariert werden kann ist also die Ursache dafür.

Früher waren Tumore oft ein Todesurteil, da es keine effektive Behandlungsmethode gab. Der Tumor wurde größer und verbreitete sich. Die Lebenserwartung derer, die an Krebs erkrankt waren, war sehr gering und viele starben binnen kürzester Zeit.

Mit der Nuklearmedizin und Onkologie fand man aber Wege diese Tumore zu beeinflussen. Ironischerweise gehören zu den wirksamsten Medikamenten für die Tumorbehandlung gerade solche, die ggf. selbst tumorinduzierend sind. Diese wirken gerade deshalb so gut – um es vereinfacht zu sagen – weil Tumore sich deutlich schneller vermehren, als herkömmliche Zellen. Wird dort also ein „Fehler“ durch eine Substanz bewusst eingebaut, bricht das Programm zur Replikation irgendwann zusammen und entweder wird das Wachstum gebremst oder der Tumor zerstört.

Doch was hat das nun mit einer chemischen Waffe zu tun? Warum half eine so furchtbare Substanz wie **Senfgas** dabei Tumore zu behandeln?

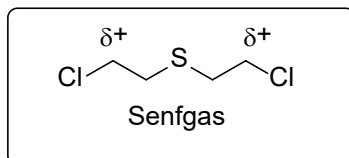
Vereinfacht gesagt, fand man damals durch Zufall heraus, dass eine krebserkrankte Person, die sich in der Nähe einer chemischen Waffe befand, aus der Senfgas austrat, plötzlich eine Verbesserung der Krebssymptomatik zeigte. Im Nachgang testete man dies noch an



anderen Personen, auf leider sehr unethische Art und Weise. Man fand heraus, dass Senfgas tatsächlich in der Lage ist das Tumorwachstum effektiv zu stören.

Was aber war der Grund dafür? - Schauen wir uns zuerst einmal das Senfgasmolekül an.

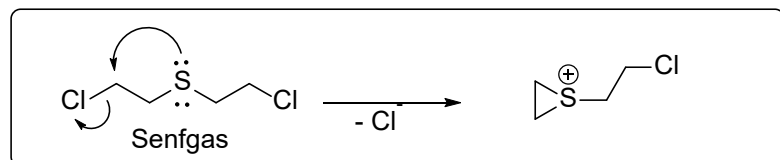
Wir haben in der Mitte ein Schwefelatom und ganz außen zwei Chloratome. Diese Chloratome sind für die Reaktivität von Senfgas ausschlaggebend, da die benachbarten C-Atome dadurch **elektrophile Eigenschaften** erlangen und Chlor eine ausgezeichnete **Abgangsgruppe** ist.



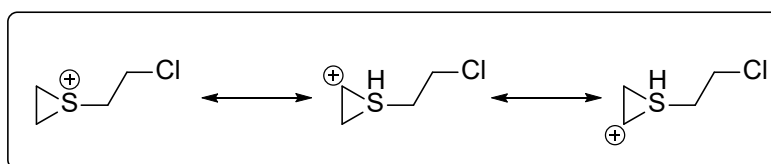
Gleichzeitig hat das Schwefelatom eine Besonderheit, die sich auch beim Sauerstoffatom wiederfindet. Es besitzt zwei Elektronenpaare und das sind ganz wundervolle **Nukleophile**. Was jetzt passiert, ist nichts weiter als eine einfache **S_N2-Reaktion**. Die Elektronenpaare des

Schwefels greifen den **elektrophilen Kohlenstoff** an.

Das Kation, das dabei entsteht ist aus mehreren Gründen äußerst reaktiv. Zum einen ist der gebildete Ring aufgrund der



Ringspannung dort nicht stabil und wird versuchen durch eine Reaktion diesen Zustand schnellst möglich zu beenden. Andererseits ist die positive Ladung am Schwefel ein Grund für die hohe Reaktivität. Zwar haben Schwefel und Kohlenstoff annähernd den gleichen EN-Wert, aber Schwefel ist größer und wird den benachbarten C-Atomen Elektronendichte entziehen, so dass diese Atome so Elektrophilen werden, gleichzeitig haben wir hier etwas, was man auch als **Resonanzstruktur** schreiben kann.¹



Es kann erkannt werden, dass die positive Ladung sich eher an den C-Atomen, als am Schwefelatom befinden wird, das führt zum

nächsten Schritt in unserer Kaskade.

Unsere DNA, oder auch RNA, beinhaltet wie viele andere Biomoleküle, Stickstoff. Wenn wir uns nun an den Bau eines Stickstoffatoms erinnern, so sollte einem schnell wieder einfallen, dass **Stickstoff** ein **freies Elektronenpaar** besitzt und somit ein **gutes Nukleophil** darstellt.

¹ Tatsächlich spielt hier noch ein ganz anderer Effekt mit rein, der s.g. „**Nachbargruppeneffekt**“. Diesen lasse ich aber erstmal aus Gründen der Einfachheit außen vor.

Es erfolgt nun der nächste nukleophile Angriff: dieses Mal greift der Stickstoff unseres Biomoleküls das elektrophile Zentrum des Senfgases an.

Das Ganze wird auch auf der anderen Seite des Moleküls passieren, so dass ein Senfgasmolekül ein DNA-Molekül

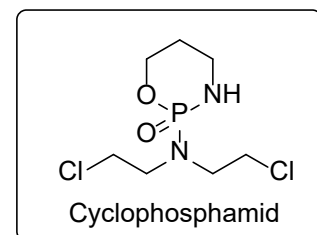


intramolekular miteinander verknüpfen kann.

Genau diesen Umstand kann man ausnutzen um Krebszellen in ihrem Wachstum zu stören. Diese Art der Verknüpfung stört die Struktur der DNA (oder auch der RNA) und führt dazu, dass sie nicht mehr korrekt gelesen werden kann. Selbst wenn auch nur ein Ende reagiert, erhalten die Stickstoffatome einen Rest, der ein Ablesen, der jeweiligen Polymerase praktisch unmöglich macht. Man spricht hierbei von einer **Alkylierung der DNA bzw. RNA** und diese ist in den meisten Fällen eine Einbahnstraße.

Gleichzeitig hat Senfgas noch einen ganz anderen Nebeneffekt, der vielleicht nicht sofort auffällt: während zu Beginn der Kaskade ein Chlorid-Ion frei wird, kann sich aus diesem unter gewissen Umständen Salzsäure (*Chlorwasserstoff*) entwickeln, die auch noch ätzend auf den Mechanismus wirkt. Gleichzeitig stabilisiert dieses Anion das Kation zeitweilig, bis es mit dem Erbgut reagiert hat. Natürlich wird dies auch mit gesunden Zellen passieren, dass diese **alkyliert** werden. Im schlimmsten Fall können so auch gesunde Zellen mutieren und zu Krebszellen werden, wenn nicht peinlich genau darauf geachtet wird, welche Dosis man wo und wie verabreicht.

Heutzutage, nutzt man kein Senfgas mehr, da dieses zu toxisch ist. Man verwendet Derivate, bei denen man beispielsweise die beiden Reste am Schwefelatom durch andere ausgetauscht hat, oder das Schwefelatom durch Stickstoff ersetzt wurde. Eines der bekanntesten Medikamente ist dabei Cyclophosphamid. Das besondere an diesem Medikament, dass im



Verlauf der Metabolisierung noch eine andere Substanz abgespalten wird, die mit dem Erbgut reagieren kann: Acrolein. Auch diese Substanz ist dafür bekannt, krebserregend zu sein, da diese mit der DNA oder RNA reagieren kann.

Viele der Zytostatika funktionieren ähnlich: sie stören die Struktur der Doppelhelix so, dass diese nicht mehr abgelesen werden kann oder es zu Störungen in der Replikation kommt. Dadurch wird das Tumorwachstum (zeitweilig) gehemmt.

Das Problem hierbei ist, dass nach einer gewissen Weile der Tumor eine Resistenz entwickelt. Beispielsweise wird das Zytostatikum durch Transporter einfach aus der Zelle transportiert, ohne dass

es vorher großartig mit den Aminosäuren etc. reagieren konnte. So kann man ggf. etwas Zeit gewinnen, um ggf. andere Therapien durchzuführen.

Dennoch sind chemische Waffen alles andere als ein Segen. Es gibt zahlreiche Substanzen, die Leid und Kummer und größte Qualen für die Menschen bedeutet, die diesen Stoffen/Waffen ausgesetzt waren.

Dabei ist es egal, wieso, weshalb und warum diese Art der Waffen eingesetzt wurde, Krieg (und Leid) mit Waffen und Mittel zu bekämpfen, die noch mehr Leid bringen ist nicht zielführend – **Der Zweck heiligt nicht die Mittel.**