

Krebs - Folge einer Fehlregulierung der Zellvermehrung

Aufgaben:

1. Stellen Sie die Wirkung von Proto-Onkogenen in Form einer Modellzeichnung dar und erläutern Sie Ihre Darstellung.
2. Geben Sie in Ihren Worten die Wirkung von Tumorsuppressor-Genen wieder.
3. Entwickeln Sie ein mögliches Szenario einer Krebsentstehung. Stellen Sie dieses Szenario in Kurzform schriftlich dar.

Material: **Krebs entsteht durch die Fehlfunktion von Genen - Proto-Onkogene und Tumorsuppressor-Gene**

Krebs (bösartige Wucherungen) bezeichnet eine Gruppe von Krankheiten, die in Zellen den normalen Steuerungsmechanismus der Vermehrung außer Kraft setzen. Mit dem Verständnis der molekularen Grundlagen der Steuerung der Genexpression war es möglich, die Frage aufzuklären, wie Krebs eigentlich entsteht.

Mutationen können eine Zelle aus dem physiologischen Gleichgewicht bringen, weil sich dadurch beispielsweise die Menge oder Aktivität produzierter Proteine ändert. Bei zwei Klassen von Genen, die für das normale Zellwachstum, die Zellteilung und die Zelldifferenzierung wichtig sind, können Mutationen gravierende Folgen haben. Es handelt sich um: Proto-Onkogene¹ (= Krebsgen-Vorläufer) und Tumorsuppressor-Gene (= Tumor unterdrückende Gene).

Proto-Onkogene

Die von Proto-Onkogenen codierten Proteine regen häufig das normale Zellwachstum und die Zellteilung an. So haben sie z.B. die Aufgabe, als Wachstumsfaktor Zellen zur Teilung anzuregen, als Andockstelle auf der Zelloberfläche (= Rezeptor) Wachstumsfaktoren zu binden, bei der kaskadenartigen Signalweiterleitung von Zelloberfläche zum Zellkern mitzuwirken oder direkt als Transkriptionsfaktor im Zellkern die Expression bestimmter Gene zu steuern.

Wie kann jedoch ein Proto-Onkogen, das eine wichtige Funktion im normalen Zellstoffwechsel besitzt, zur Entstehung von Krebs beitragen? Im häufigsten Fall führen Mutationen in Proto-Onkogenen zu einem Funktionsverlust des entsprechenden Proteins. Folge: die Zellteilung wird nicht mehr gefördert und die Zelle kann sich nicht mehr teilen. Meist zieht das eine Apoptose nach sich, was für den Organismus kein Problem darstellt, da sich normalerweise genügend andere teilbare Zellen in der Nachbarschaft befinden. Proto-Onkogene können durch Mutationen jedoch auch in eine krebs-erzeugende Form (= Onkogen) verwandelt werden. Dies ist dann der Fall, wenn infolge der Mutation wesentlich mehr des vom Gen codierten Proteins gebildet oder die Aktivität des Proteins selbst gesteigert wird. Die mit der Umwandlung von einem Proto-Onkogen in ein Onkogen verbundenen genetischen Veränderungen lassen sich in drei Klassen unterteilen:

- die Verschiebung von DNA-Abschnitten innerhalb des Genoms (1)
- die Vervielfältigung des Proto-Onkogens (2) und
- das Auftreten von Punktmutationen in Kontrollelementen oder im codierenden Bereich des Proto-Onkogens (3).

¹ Onkogene: gr. onkos = Wucherung; genos = Bildung, Hervorbringung

(1) Krebszellen enthalten oft veränderte Chromosomen, die nach einem Bruch falsch zusammengesetzt wurden (Translokationen: Bruchstückeaustausche zwischen verschiedenen Chromosomen). Eine mögliche Auswirkung solcher Translokationen auf die Regulation der Genaktivität besteht darin, dass das so versetzte Proto-Onkogen unter die Kontrolle eines besonders starken Promotors oder eines anderen Kontrollelements kommt. Durch die verstärkte Transkription wird es zum Onkogen. (2) Eine weitere mögliche genetische Veränderung besteht darin, dass durch Duplikationen die Zahl der Kopien des Proto-Onkogens im Genom erhöht wird, was ebenfalls die Menge des gebildeten Proteins steigert. (3) Schließlich kann eine Punktmutation entweder im Promotor oder im Enhancer eines Proto-Onkogens liegen und so eine verstärkte Genexpression bewirken. Oder die Punktmutation liegt in einem codierenden Bereich und führt nach der Translation zu einem Protein, das aktiver ist als das normale Protein, etwa weil sich seine Aktivität der normalen Kontrolle durch allosterische Regulation entzieht, oder weil es deutlich langsamer abgebaut wird als das normale Protein. Jede der genannten Veränderungen kann dazu führen, dass der Zellzyklus unkontrolliert abläuft. Die Zelle teilt sich dann auch, wenn sie es normalerweise nicht tun würde und schlägt den Weg in die Tumorbildung ein.

Alle Zellzyklus-Kontrollgene sind potenzielle Proto-Onkogene, da ihre Veränderung bzw. Fehlfunktion den Verlust der Kontrolle über die Zellteilung bedeuten kann.

Tabelle 1: Beispiele zellulärer Proto-Onkogene

Name/Abkürzung	Typ	Vom Proto-Onkogen zum Onkogen	möglicher Tumor
EGF epidermal growth factor	Wachstumsfaktor	durch Überexpression dauerhafte Aktivierung der Rezeptoren	verschieden
EGF-R epidermal growth factor receptor	Rezeptor für Wachstumsfaktor	durch Überexpression oder Veränderung der Bindungsdomäne dauerhafte Aktivierung des second-messenger-Mechanismus	z.B. Brustkrebs
ras rat sarcoma; ein GTP-bindendes Enzym	Signaltransduktion im Cytoplasma	durch Mutation sind die Enzyme daueraktiv	Lungen-, Dickdarmkrebs
myc	Transkriptionsfaktor	durch Mutation ist die Interaktion mit anderen Proteinen und/oder der DNA verändert, wodurch die Regulation der Genexpression gestört wird	Lungen-, Brustkrebs, Lymphome

Tumorsuppressor-Gene

Außer den Genen, deren Produkte normalerweise die Zellteilung fördern, codieren andere Gene für Proteine, welche die Zellteilung hemmen. Diese werden als Tumorsuppressor-Gene bezeichnet, weil sie die Zellen an einer unkontrollierten Vermehrung hindern.

Die von Tumorsuppressor-Genen codierten Proteine können verschiedene Aufgaben erfüllen. Einige dieser Proteine sind normalerweise an der Reparatur der DNA beteiligt und verhindern damit die Anhäufung von Mutationen im Genom, die unter Umständen auch Krebs auslösen könnten. Andere Tumorsuppressoren vermitteln die Anheftung von Zellen untereinander oder an der extrazellulären

Matrix. Eine solche Verankerung ist für Zellen in normalen Geweben sehr wichtig und oft bei Krebszellen aufgehoben. Wieder andere Tumorsuppressor-Gene codieren für Komponenten von Signalketten, die letztlich den Zellzyklus hemmen.

Tabelle 2: **Beispiele zellulärer Tumorsuppressor-Gene**

Name/Abkürzung	Typ	Von normal zu mutiert	möglicher Tumor
DCC deleted in colon carcinoma	Zelladhäsionsmolekül	Verlust der Anheftung an Nachbarzellen	Dickdarmkrebs
BRCA-1, BRCA-2 breast cancer	DNA-Reparatur	Verlust der DNA-Reparaturfunktion	Brust-, Prostatakrebs
p53 Protein mit einer Molekülmasse von 53.000 u	Kontrolle des Zellzyklus	Zellteilung kann in G1-Phase des Zellzyklus nicht mehr angehalten werden	verschiedene Tumore (bei über 50% aller menschl. Tumore)

Während bei Proto-Onkogenen die Mutation von einem der beiden Allele ausreicht, um es als Onkogen zu aktivieren, müssen bei Tumorsuppressor-Genen beide Allele mutiert sein, damit das Tumorsuppressor-Protein seine wachstumshemmende Eigenschaft verliert (Two-Hit-Hypothese). Letzteres kann auch als Grund herangezogen werden, weshalb Krebs eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte ist. Jedoch werden etwa 10% der Menschen mit einem mutierten Allel für Tumorsuppressor-Gene geboren; sie haben eine vererbte Prädisposition für Krebs. Dies bedeutet beispielsweise für die 9% Frauen, die ein mutiertes Allel des Tumorsuppressor-Gens BRCA-1 geerbt haben, dass sie mit 60%iger Wahrscheinlichkeit bis zum Alter von 50 Jahren und mit 82%iger Wahrscheinlichkeit bis zum 70. Lebensjahr Brustkrebs entwickeln. Für Frauen mit zwei normalen Allelen des BRCA-1-Gens sind die Wahrscheinlichkeiten 2% bzw. 7%.