

Ursachen der Krebsentstehung

T. Böldicke

Jahrzehntelange Forschung haben viele Ursachen der Krebsentstehung auf molekularer Ebene aufgeschlüsselt. Das ist Voraussetzung für die Entwicklung neuer und spezifischer Therapien gegen Krebs. Wie Krebszellen aus normalen Zellen entstehen können, wird in diesem Artikel erklärt.

Zellzyklus und Differenzierung

Unser Körper besteht aus unterschiedlichen Zellen, z. B. Gehirn-, Leber-, Muskel-, Blut- und Darmzellen. Jede Zelle erfüllt dabei eine bestimmte Funktion. Die Zellen im Körper teilen sich, wachsen, spezialisieren (differenzieren) sich, altern und sterben schließlich. Das bedeutet, dass jede gesunde Zelle im Körper bestimmte Lebensphasen, den sogenannten Zellzyklus durchschreitet. Während der Differenzierung erhält die Zelle ihre spezifische Funktion in einem Gewebe oder Organ, da bestimmte Proteine, die für die Zelle spezifisch sind, produziert werden. Dabei bleiben alle Erbanlagen (Gene) erhalten. Die Genexpression, bei der aus Genen spezifische Proteine der Zelle hergestellt werden, wird jedoch verändert. Krebszellen können aus normalen Zellen entstehen, wenn Mutationen in der DNA auftreten. Handelt es sich dabei um Gene, die an der Regulation des Zellwachstums beteiligt sind, entstehen Krebszellen, die sich nun vermehren (► Abb. 1+2). Moleküle, die bei Krebs mutiert sein können, sind Wachstumsfaktoren, Wachstumsrezeptoren, Transkriptionsfaktoren, intrazelluläre Signalmoleküle und Wachstumshemmer (Tumorsuppressor-Moleküle) [1]. Beispielsweise sind onkogene Mutationen am *Epithelial Growth Factor Receptor* (EGFR) gefunden worden, die beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) zu einer Strukturänderung und vermehrten Aktivierung des Rezeptors durch seinen Liganden EGF

und zum stärkeren Zellwachstum führte [2]. Ein anderes Beispiel sind Mutationen von Ras. Ras ist eine GTPase, sitzt in der inneren Plasmamembran und ist an den Signalwegen für Proliferation, Differenzierung und Überleben der Zellen beteiligt. Mutierte Ras-Moleküle führen nach einer Strukturänderung zu einer ständigen Aktivierung der Signalwege [3].

DNA, Gene, mRNA und Proteine einer Zelle

Jede Zelle besteht aus Erbanlagen, auch Gene genannt. Die Gene bestehen aus DNA (Desoxyribonukleinsäure). Chromosomen bestehen aus den Genen und Proteinen wie z. B. Histonen und sind im Zellkern lokalisiert (Chromatin, ► Abb. 3, S. 26). Aus den Genen entstehen alle Produkte (Proteine) einer Zelle, die alle eine bestimmte Aufgabe in der Zelle erfüllen; z. B. Energie liefern oder für das Wachstum der Zelle zuständig sein. Die DNA besteht wiederum aus vier bestimmten Bausteinen: den Basen Adenin (A),

Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T). Die DNA liegt als Doppelstrang vor, da nach der Zellteilung wieder zwei identische neue DNA-Doppelstränge entstehen (► Abb. 4, S. 26).

Alle Proteine setzen sich aus unterschiedlichen Anordnungen dieser vier Basen zusammen. Die meisten Proteine bestehen dabei aus einer Gesamtzahl von 300–900 Basen. Große Proteine bilden sich aus Tausenden von Basen. Die Anordnung der einzelnen Basen (Sequenz) ist charakteristisch für das später hergestellte Protein und bestimmt seine Aufgabe in der Zelle. Während der Synthese des Proteins aus der DNA entsteht noch ein Zwischenprodukt, mRNA, aus der letztendlich das Protein entsteht (► Abb. 4, S. 26). Diese mRNA besteht ebenfalls aus vier Basen, besitzt aber anstelle von Thymin das Uracil (U). Ein hergestelltes Protein besteht nach der Synthese ausgehend von der DNA aus unterschiedlichen Aminosäuren, da aus drei Basen in der DNA bei der Herstellung des Pro-

Das **Erbgut** einer gesunden Zelle wird geschädigt, etwa durch UV-Licht oder Zigarettenrauch.

Gen-Mutationen verändern die Zelle und lösen unkontrolliertes Wachstum aus.

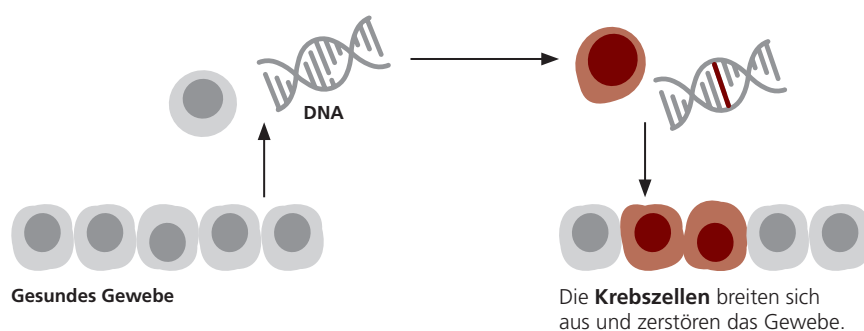


Abb. 1: Ausbreitung von Krebszellen im Gewebe.