

# Molekularbiologische Ursachen der Krebsentstehung

---

Biologie GFS – Jahrgangsstufe I  
bei Frau Sebold

Von Bastian Meyer

29.04.2014

## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>2</b>
<b>Definition: Krebs</b> .....	<b>3</b>
<b>Abläufe in einer gesunden Zelle</b> .....	<b>4</b>
<b>Abläufe in einer Krebszelle</b> .....	<b>9</b>
<b>Ursachen einer Krebsentstehung</b> .....	<b>11</b>
Umwelteinflüsse .....	11
Infektionen .....	13
Prädispositionen .....	14
<b>Krebsbekämpfung</b> .....	<b>16</b>
<b>Fazit</b> .....	<b>17</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>18</b>
Literatur .....	18
Fachzeitschriften .....	18
Internet .....	19
Bilder .....	19
<b>Versicherung</b> .....	<b>21</b>

## Einleitung

Wir Menschen haben vor vielen Dingen Angst. Phobien jeglicher Art sind zu einer neuen Modeerscheinung geworden. Einige Ängste sind eher speziell und außergewöhnlich, andere beherrschen fast alle. Die Angst vorm Sterben oder schwer zu erkranken ist ein Beispiel dafür. Gerade die Angst vor letzterem, an einer schweren Krankheit zu erkranken betrifft viele. Die Erkenntnisse über die Entstehung von Krankheiten zeigen immer wieder, dass nicht jede Krankheit neu in uns entstehen muss, sondern viele Krankheiten fest in unserem Erbgut verankert sind. Gerade solche Erkenntnisse schüren die Angst vor ihnen. Dazu kommt noch, dass viele Krankheiten immer noch nicht geheilt werden können, wie zum Beispiel AIDS oder Parkinson. Besonders ein Thema macht immer wieder Schlagzeilen und beherrscht die Medien bis heute – die Volkskrankheit Krebs.

Nahezu jeder hat das Wort Krebs schon einmal gehört. Heutzutage ist es nahezu unmöglich nicht über diesen Begriff zu stolpern, sei es durch die Nachrichten, durch die Schule oder durch Werbungen. So wird zum Beispiel mit Sprüchen wie: „*Rauchen verursacht tödlichen Lungenkrebs*“, vor den Folgen des Rauchens gewarnt.

Die Krankheit Krebs ist nicht zu vernachlässigen, wie auch eine Studie der *International Agency for Research on Cancer (IARC)*<sup>1</sup> Ende 2013 verdeutlicht. Diese zeigt, dass die Zahl der Krebsdiagnosen zwischen 2008 und 2012 drastisch gestiegen ist. So wurden allein 2012 14,1 Millionen neue Krebsdiagnosen gemeldet. Zum Vergleich, 2008 waren es „nur“ 12,7 Millionen. Auch die Zahl der Todesopfer durch Krebs nahm zwischen 2008 (7,6 Millionen) und 2012 (8,2 Millionen) zu. [10] Auch in Deutschland spiegeln sich diese Zahlen drastisch wieder. Mit etwa 25,4% ist Krebs die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. [9]

Gerade solche Statistiken sollten uns zu denken geben und uns alle dazu verleiten sich über dieses Thema zu informieren.

Doch schon an dieser Stelle kommt bei Vielen die Frage auf: „Was ist eigentlich Krebs und wie entsteht dieser genau?“. Die Beantwortung dieser Frage ist nicht nur unheimlich interessant, sondern auch wichtig, denn nur wer über die Auswirkungen

---

<sup>1</sup> Die IARC ist eine Abteilung der World Health Organization (WHO).

und Folgen seiner Handlungen bescheid weiß, kann diese überdenken und sich eventuell für ein gesünderes Leben entscheiden.

## Definition: Krebs

Krebs wird umgangssprachlich häufig gleichgesetzt mit dem Wort Tumor. Doch das ist eigentlich falsch. Man kann Tumore nämlich in zwei Gruppen einteilen: Die **gutartigen<sup>2</sup> (benigne) Tumore** und die **bösartigen (malignante) Tumore**. Beide Arten haben eines gemeinsam – ihre Zellen teilen sich unkontrolliert. Tumorzellen haben die Eigenschaft sich immer und immer wieder zu teilen und das in einem erschreckenden Tempo. Man spricht auch davon, dass sie sich unkontrolliert teilen, das heißt die Kontrolle und Regulation, wie sie in normalen Zellen stattfindet, funktioniert nicht mehr.

Die gutartigen Tumore bezeichnet man in der Biologie jedoch nicht als Krebs. Diese Krankheit liegt erst bei bösartigen Tumoren vor. Der Unterschied liegt in der Ausbreitung der Tumore im Körper. Während gutartige Tumore einen Zellhaufen bilden, der immer größer wird, sich aber nicht weiter ausbreitet, stellen bösartige Tumoren eine weitaus größere Gefahr dar. Bösartige Tumoren besitzen die Fähigkeit *Ableger* zu bilden. Das heißt es gibt einen Entstehungsort des Krebses, von dem aus sich der Krebs im gesamten Körper verteilen kann. Die Ableger nennt man auch **Metastasen**. Das erschwert eine Behandlung erheblich und macht diese häufig auch nicht mehr möglich.

Aber auch gutartige Tumore sind nicht ungefährlich. Durch die Bildung eines ungewollten Zellhaufens, nehmen die Tumore Platz in Anspruch, den es häufig nicht gibt. Da sie sich aber trotzdem weiter ausbreiten, drücken sie häufig Organe zur Seite und beeinträchtigen deren Funktion. Aber damit nicht genug. Aus einem gutartigen Tumor kann ziemlich schnell Krebs – also ein bösartiger Tumor – werden, der sich dann durch Metastasenbildung im ganzen Körper verbreiten kann.

---

<sup>2</sup> Auch die Bezeichnung „gutartig“ halte ich für ungeeignet, da es den Eindruck erweckt, es handele sich um Tumore, die etwas Gutes bewirken, was definitiv falsch ist.

Nach dem medizinischen Wörterbuch ist Krebs wie folgt definiert:

Krebs ist die „*allgemeine Bezeichnung für eine maligne [...] Neubildung menschlicher oder tierischer Gewebe, welche durch fortgesetztes Wuchern eine immer weitergehende Zerstörung von Geweben und Organen hervorruft.*“ ([9] S.7)

Aber um mehr über die Entstehung solcher Krebszellen zu erfahren, ist es zu aller erst nötig sich mit den Abläufen in gesunden Zellen zu beschäftigen.

## Abläufe in einer gesunden Zelle

Die Zelle ist die kleinste Funktionseinheit – also ein Puzzleteil – des Lebens. Alle Lebewesen, ohne eine einzige Ausnahme, bestehen aus Zellen. Manche Organismen bestehen aus mehreren Zellen (Mehrzeller), andere nur aus einer einzigen Zelle (Einzeller). Auch kann man zwischen verschiedenen Zelltypen unterscheiden. Schauen wir uns die Abläufe in einer menschlichen Zelle einmal an.

Die menschlichen Zellen gehören zu den eukaryotischen Zellen. Das heißt sie besitzen einen Zellkern<sup>3</sup> und erhalten weitere charakteristische Zellorganellen. Jede Zelle im Körper ist aufgabenspezifisch aufgebaut, das heißt ihr innerer Aufbau (Anteil der verschiedenen Zellorganellen) und ihre Form ist an die Aufgabe der Zelle angepasst. Die grundlegenden Abläufe sind auf molekularbiologischer Ebene aber dennoch sehr ähnlich.

Zu Beginn jedes menschlichen Lebens steht eine befruchtete Eizelle. Aus dieser einen Zelle müssen im Laufe unseres Lebens mehrere Billionen Zellen entstehen<sup>4</sup>. Dies geschieht durch die **Zellteilung**. Die Zellteilung wird unterteilt in die Mitose (Zellkernteilung) und die Cytokinese (Teilung des Cytoplasmas und Aufteilung der Zellorganellen). Die für uns entscheidenden Prozesse finden während der Mitose statt und werden durch den **Zellzyklus** reguliert.

---

<sup>3</sup> Das trifft nicht auf alle Zellen im menschlichen Organismus zu. So besitzen Erythrozyten (rote Blutkörperchen) keinen Zellkern und auch keine DNS.

<sup>4</sup> Nach heutigen Erkenntnissen besteht ein Mensch aus über 100 Billionen Zellen. [11]

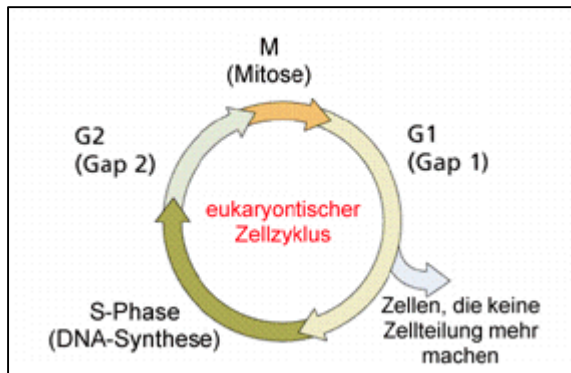


Abbildung 1: Zellzyklus [17]

Im Abbildung 1 kann man diesen Zellzyklus schematisch dargestellt erkennen. Der gesamte Zellzyklus beschreibt die Vorgänge während der Mitose.

Um die verschiedenen Phasen die hier abgebildet sind zu verstehen, muss man

sich zuvor etwas mit der Mitose im Allgemeinen beschäftigen.

Die **Mitose** ist in mehrere Phasen unterteilt. Zu aller erst kommt die Interphase, gefolgt von der Prophase, der Metaphase, der Anaphase und zu guter Letzt der Telophase. Grob gesagt, wird in der Interphase die Zellkernteilung vorbereitet. In der Pro-, Meta-, und Anaphase findet die Trennung der Chromosomen statt. Jede neue Tochterzelle soll schließlich die gleichen Informationen besitzen. In der Telophase werden die angedeuteten neuen Zellkerne nun von einander getrennt. Nun erfolgt noch die Cytokinese, also die Teilung in zwei Zellen. Das Ergebnis sind zwei identische Tochterzellen. Nach einem solchen Zyklus (daher auch der Begriff Zellzyklus) beginnt wieder die Interphase.

Im Abbildung 1 kann man auch eine Unterteilung in vier Phasen erkennen (G1, S, G2, M). Die ersten drei Phasen gehören zu der Interphase. Lediglich die letzte Phase des Zellzyklus, die Mitosephase (M-Phase) beschreibt die tatsächliche Zellkernteilung.

Nach einer solchen Zellteilung liegt im Zellkern zwar immer noch ein diploider Chromosomensatz vor, allerdings besitzt jedes Chromosom nur ein Chromatid (Ein-Chromatid-Chromosom). Auch sind die Tochterzellen noch relativ klein. Um sich nochmal teilen zu können, muss die Zelle wachsen und eine Kopie der DNS anfertigen, damit das Erbgut wieder weitergegeben werden kann. Genau das geschieht in der Interphase.

In der **G1-Phase** wächst die Zelle und produziert Proteine, die die Zelle benötigt. Ist die Zelle groß genug, folgt die **S-Phase**. Hier wird die DNS repliziert, also verdoppelt. Daraufhin kommt die Zelle in die **G2-Phase**, in der die Zelle nochmal etwas Zeit bekommt um zu wachsen und sich auf die Mitosephase vorzubereiten.

Natürlich teilen sich nicht alle Zellen ständig und das ist auch verdammt gut so. „Eine normale Körperzelle durchläuft den Zellzyklus je nach Zelltyp 10- bis 100-mal [...]“ ([2] S.152). Danach widmet sie sich ganz ihrer Aufgabe im Organismus. Diesen Vorgang nennt man **Differenzierung**. Man spricht auch häufig davon, dass sich die Zelle im **G0-Zustand** befindet, der auch in der Abbildung 1 als *Ableger* der G1-Phase dargestellt ist.

Nun kann man sich vorstellen, dass die Vorgänge in den Zellen nicht immer fehlerfrei verlaufen. Aus diesem Grund kontrolliert sich die Zelle selber. Dies geschieht an bestimmten **Kontrollpunkten** (Checkpoints) im Zellzyklus. Der erste Kontrollpunkt – der Restriktionspunkt – befindet sich am Ende der G1-Phase.

Dieser Punkt kann erst überschritten werden, wenn die Zelle groß genug ist um in die nächste Phase zu gelangen. Dies geschieht durch ein kompliziertes Wechselspiel zwischen Proteinen und Genen. Am besten wird das durch ein Beispiel deutlich.

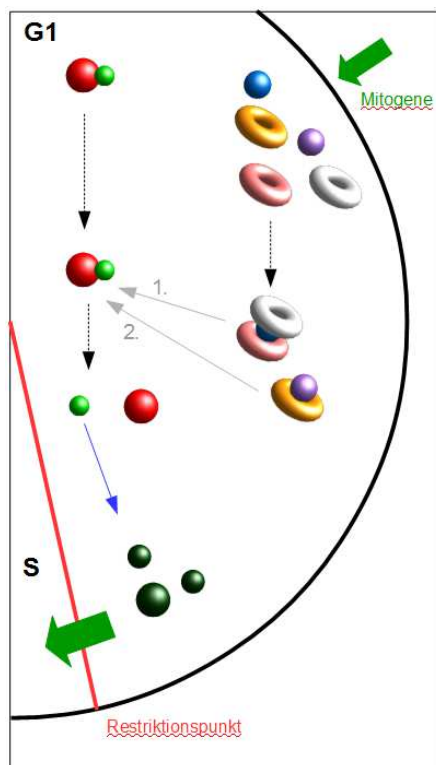


Abbildung 2: Zellzyklus (normal) [18]

In einer Zelle liegt zu Beginn (G1-Phase) das **Retinoblastoma-Proteine (pRb)** und das **E2F<sup>5</sup>** (Transkriptionsfaktor<sup>6</sup>) vor. Das Protein E2F ist in der Lage Gene zu aktivieren, die den Zellzyklus dann vorantreiben, also die S-Phase einleiten. Dies ist allerdings nur möglich, solange das E2F ungebunden ist. Aber genau das ist hier nicht der Fall, wie man auch in der schematischen Abbildung 2 erkennen kann. Das pRb bildet mit dem E2F einen Komplex, der das E2F in seiner Funktion blockiert. Die Folge ist, dass nicht die notwendigen Proteine synthetisiert werden können, die den Zellzyklus vorantreiben.

Erst wenn vom extrazellulären Raum – also von Außen – wachstumsfördernde Signale<sup>7</sup> (**Mitogene**) auf-

<sup>5</sup> E2F ist ein Begriff, der mehrere Proteine der E2F-Familie miteinschließt. [4]

<sup>6</sup> Transkriptionsfaktoren sind Proteine, welche die Transkription eines Gens verstärken, oder sogar erst ermöglichen.

<sup>7</sup> Dabei handelt es sich um Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel Peptidhormone.

genommen werden, also die Zelle bereit ist in die nächste Phase (S-Phase) zu kommen, können weitere biochemische Prozesse stattfinden.

Nun kommen weitere Proteine ins Spiel, nämlich die **Cycline** und die Enzyme **Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs)**<sup>8</sup>. Die Cycline können mit den CDKs Protein-Enzym-Komplexe bilden. Dies geschieht aber nicht einfach so, sondern muss durch einen von Mitogenen ausgelösten Phosphorylierungsprozess (Signalkaskade) begünstigt werden.

Und es wird sogar noch komplexer, da nicht nur ein Cyclin existiert, sondern gleich mehrere<sup>9</sup>. An den folgenden Prozessen sind aber nur zwei Cycline direkt beteiligt. So bildet das **Cyclin D** mit dem **CDK4** und dem **CDK6** zusammen einen Protein-Enzym-Komplex (**CyclinD-CDK4-CDK6-Komplex**).

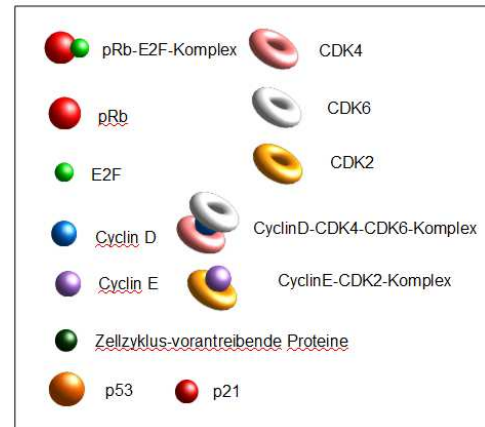


Abbildung 3: Legende [19]

Dieser Komplex kann nun Phosphatgruppen auf das pRb übertragen. „Dies hat zur Folge, dass **Zyclin**<sup>10</sup> **E** verstärkt exprimiert wird.“ ([7] S.515). Das Cyclin E bildet nun auch einen Protein-Enzym-Komplex mit dem **CDK 2** – so, dass ein **CyclinE-CDK2-Komplex** entsteht. Dieser Komplex ist nun in der Lage das pRb weiter zu phosphorylieren (Hyperphosphorylierung). Die Folge davon ist, dass sich der Komplex aus pRb und E2F löst.

Das E2F kann nun weitere Gene aktivieren, die für das Passieren des Restriktionspunktes wichtig sind. [4] [3] [7]

Aber was geschieht, wenn die Zelle noch nicht bereit ist in die S-Phase zu gelangen; wenn zum Beispiel ein Fehler in der DNS vorliegt? Hier kommen wiederum bestimmte Gene und Proteine ins Spiel. Eine Schlüsselrolle übernimmt hier das **tumor protein p53 (TP53)**<sup>11</sup> [12], welches für das **Protein 53 (p53)** codiert. Das Protein p53 liegt in der Zelle in geringen Mengen vor. Wird jedoch ein Fehler in der DNS entdeckt, so steigt die Konzentration dieses Proteins an. Auch ist p53 ein Transkriptionsfaktor, kann also weitere Gene aktivieren. So kann es beispielsweise das Gen **cyc-**

<sup>8</sup> Aus dem Englischen für *cyclin-dependent kinases*. [3]

<sup>9</sup> Es gibt die „[...] Cycline A, B, D und E.“ ([3] S.209)

<sup>10</sup> Dies ist nur eine andere Schreibweise für Cyclin.

<sup>11</sup> So verwirrend das auch klingen mag, das *tumor protein p53* ist tatsächlich der Name eines Gens und nicht das des Proteins.



**lin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A/p21)**, welches für das **Protein p21** codiert, aktiviere [13]. Wie der Name des Gens schon verrät, handelt es sich bei p21 um einen Inhibitor der CDKs vier und sechs. Wenn die Zelle nun das p21 hergestellt hat, kann der CyclinD-CDK4-CDK6- mehr gebildet werden. Somit kann auch der

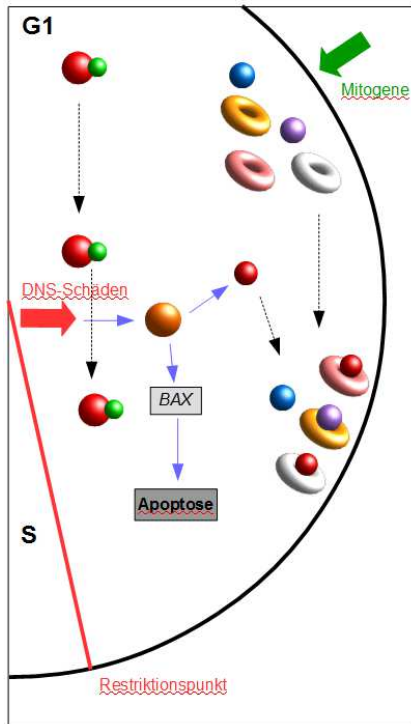


Abbildung 4: Zellzyklus (Fehler) [20]

pRb-E2F-Komplex nicht mehr getrennt werden kann. Der Zellzyklus wird so gestoppt und der Zelle wird Zeit gegeben das Problem zu beheben.

Kann das Problem behoben werden, so sinkt die Konzentration von p53 und p21 wieder und der Zellzyklus kann fortgeführt werden. Wird das Problem jedoch nicht behoben, ist beispielsweise die DNS irreversibel beschädigt, wird die **Apoptose** – der programmierte Zelltod – eingeleitet.

Dabei aktiviert das p53 ein Gen namens **BCL-associated X protein (BAX)** [14]. Dieses Gen „leitet die Selbstzerstörung ein, indem es den Mitochondrien [...] signalisiert, eine Abwackungs-Crew aus Protei-

nen zusammenzustellen, die die Chromosomen zerstören und die Zelle von innen her töteten.“ ([1

S.241). Nur so kann die Unversehrtheit des Organismus gewährleistet werden.

Nehmen wir nämlich an, die Zelle würde sich nicht töten wenn sie einen irreversiblen DNS-Schaden hätte, würde der Schaden an jede Tochterzelle weitergegeben. Und das hätte ziemlich schnell schlimme Folgen, da ein DNS-Schaden in einem Gen zum Funktionsverlust dessen führen kann und die Zelle somit in ihrer Funktion stark eingeschränkt wäre.

Um wieder etwas Ordnung in die ganze Sache zu bringen kann man an dieser Stelle wieder Überbegriffe einführen. So haben wir verschiedene Proteine, wie zum Beispiel das E2F, oder das pRb kennengelernt. Gerade an diesem Beispiel kann man die Proteine in zwei Klassen einteilen, abhängig von ihren Eigenschaften während des Zellzyklus. So versucht das Protein pRb den Zellzyklus zu verlangsamen bzw. zu verhindern und das Protein E2F versucht diesen voranzutreiben. Auch die Proteine

p53 und p21 versuchen scheinbar den Zellzyklus zu verlangsamen. Es gibt also Proteine, die den Zellzyklus vorantreiben (**Proto-Onkoproteine**) und Proteine, die den Zellzyklus entgegentreten (**Tumorsuppressorproteine**). Die Gene, die diese Proteine synthetisieren nennt man dementsprechend **Proto-Onkogene** und **Tumorsuppressorgene**.

## Abläufe in einer Krebszelle

Wie in dem Beispiel (siehe oben) gezeigt wurde, herrscht in einer gesunden Zelle ein Gleichgewicht zwischen Tumorsuppressor- und Proto-Onkoproteinen. Der Zellzyklus wird also streng überwacht und kann reguliert werden.

Nehmen wir nun in unserem Beispiel an, das Tumorsuppressorprotein pRb wird aus irgendeinem Grund nicht mehr hergestellt. Die direkte Folge wäre, dass das Proto-Onkoprotein E2F ungebunden vorliegt und somit auch weitere Proto-Onkogene aktivieren kann. Dies hat wiederum zur Folge, dass weitere Proto-Onkoproteine transkribiert werden, die den Zellzyklus dann vorantreiben.

Erst mal klingt das recht harmlos. Was ist denn daran so schlimm, wenn die Zelle den Restriktionspunkt überschreitet und sich teilt?

Diese Frage kann man mit einem kleinem Gedankenexperiment beantworten: Was passiert mit der Zelle, wenn es die Kontrollpunkte des Zellzyklus überschritten hat? Die Zelle teilt sich in zwei identische Tochterzellen. Da die Tochterzellen genetisch identisch mit der Elternzelle sind, können auch die Tochterzellen das Tumorsuppressorprotein pRb nicht mehr herstellen<sup>12</sup>. Das heißt auch diese können die Kontrollpunkte ungehindert überschreiten und geben ihr genetisches Material an jeweils zwei weitere Tochterzellen weiter. Und so weiter und so fort. Aus einer einzigen Zelle sind in der 2. Generation vier geworden, in der 3. Generation sind es schon acht, in der Generation darauf 16. So verhält es sich auch weiter<sup>13</sup>.

---

<sup>12</sup> Vorausgesetzt ein genetischer Block liegt vor.

<sup>13</sup> Berechenbar nach der Formel:  $A=2^n$ ; wobei A die Anzahl der Zellen beschreibt und n die Anzahl der Generationen.

Auch sind alle Differenzierungsmöglichkeiten ausgeschlossen. Die Zellen teilen sich nahezu unbegrenzt weiter.

Das Problem daran ist schnell ausgemacht: Eine Ansammlung von Zellen – ein Tumor – entsteht.

Dies ist ein Beispiel dafür, wie Krebs entstehen kann. Allgemein kann man sagen, dass Krebs immer dann entstehen kann, wenn das Gleichgewicht zwischen Proto-Onkoproteinen und Tumorsuppressorproteinen gestört ist. Man kann sich die Zelle bildlich gesprochen auch als Auto vorstellen: Die Proto-Onkoproteine stellen hier das Gaspedal dar und die Tumorsuppressorproteine die Bremse. In dem Beispiel oben wurde die Bremse entfernt und die Zelle *rast davon*. Natürlich kann das ganze auch andersherum passieren, indem die Zelle das Gaspedal *voll durchdrückt*.

Das kann man sich in unserem Beispiel auch vorstellen. Wenn die Produktion des Transkriptionsfaktors E2F nicht begrenzt wäre, sondern das betreffende Proto-Onkogen ständig transkribiert würde, läge in der Zelle ein Ungleichgewicht zwischen pRb und E2F vor. Die pRb Proteine könnten nicht mehr alle E2F Proteine binden und die überschüssigen Transkriptionsfaktoren würden weitere Proto-Onkogene aktivieren, die dann wiederum den Zellzyklus vorantreiben würden.

Hier wurde ein Proto-Onkogen in ein **Onkogen** umgewandelt. Normalerweise liegen in einer Zelle nur Proto-Onkogene vor. Diese sind nur bedingt aktiviert. Um bei der Autometapher zu bleiben – das Gaspedal wird nur zur Hälfte durchgedrückt. So kann das Gleichgewicht zwischen Proto-Onkoproteinen und Tumorsuppressorproteinen gewährleistet werden. Onkogene unterscheiden sich von den Proto-Onkogenen in der Eigenschaft, dass sie ungehindert aktiviert sind, also ständig für Proteine codieren. Oder um auch hier der Autometapher treu zu bleiben – das Gaspedal wird ganz durchgedrückt. Auch hier werden keine Mitogene benötigt um den Zellzyklus voranzutreiben.

Aber eine wichtige Frage steht noch offen im Raum: Wie wird aus einer Tumorzelle eine Krebszelle? Wie kann es eine Tumorzelle schaffen in anderes Gewebe zu gelangen?

In unserem Körper herrscht Ordnung, jedenfalls meistens. Jede Zelle hat einen bestimmten Platz im Körper. Eine Gehirnzelle ist im Gehirn platziert und eine Leberzelle in der Leber. Mehrere Zellen einer Art, bilden ein Gewebe, also einen Verband aus Zellen. Diese Zellen müssen irgendwie zusammenhalten. Auch diese Aufgabe übernehmen sogenannte **Adhäsionsmoleküle**. Diese Membranproteine sorgen zum einen für das Zusammenhalten des Gewebes, zum anderen aber auch für die Zell-Zell-Kommunikation. Zudem ist ein Gewebe auch noch von einer Membran umgeben – der **Basalmembran**. [15] [7]

Genau wie normale und gesunde Zellen, besitzen auch Tumorzellen diese Adhäsionsmoleküle und hängen somit im Gewebe fest, in dem sie entstehen. Krebszellen müssen dieses Stadium jedoch irgendwann verlassen um als solche gelten zu können und Metastasen zu bilden.

Dies ist ihnen nur möglich, da sie weitaus weniger Adhäsionsmoleküle produzieren als Tumorzellen. So können sie in Blutbahnen gelangen und sich mit deren Hilfe zu anderen Geweben transportieren lassen, in denen sie einen weiteren Tumor bilden können.

## Ursache der Krebsentstehung

Aber wie wird aus einem Proto-Onkogen ein Onkogen bzw. wie kann es passieren, dass ein Tumorsuppressorproteinen nicht hergestellt wird und so Krebs entsteht?

### Umwelteinflüsse

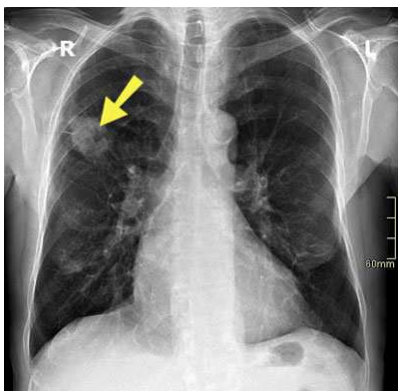


Abbildung 5: Lungenkarzinom [21]

Schauen wir uns dazu eine Krebsart genauer an: den **Lungenkrebs**.

Lungenkrebs ist mit 1,8 Millionen Diagnosen, die am häufigsten diagnostizierte Krebsart [10]. Die Hauptursache von Lungenkrebs ist das Rauchen. Etwa 90% der Lungenkrebserkrankungen kann man dem

Rauchen zuschreiben [9]. Eine Zigarette enthält mehrere hundert Giftstoffe und etwa 40 karzinogene – also krebserzeugende – Stoffe<sup>14</sup> [8]. Gerade diese karzinogenen Stoffe sind für Lungenkrebs verantwortlich. Die DNS in den Lungenzellen wird beim Rauchen ständig chemisch verändert. Dies geschieht durch Anlagerungen von karzinogenen Stoffen. Es gehen ganze Abschnitte verloren (Deletion) oder einzelne Aminobasen werden ausgetauscht. Wenn diese Mutationen auf Genen vorliegen kann das für die Zelle schnell ziemlich ungemütlich werden. Fehlerhafte oder völlig fehlende Proteine können die Folge sein.

Und hier kommen wir nun wieder zur Krebsentstehung. Ist in der Lungenzelle ein Tumorsuppressorgen von einer Mutation (*lost-of-function* Mutation<sup>15</sup>) betroffen, kann das betreffende Proteinen nicht mehr hergestellt werden bzw. das Produkt kann seine Funktion nicht mehr erfüllen. Die Folge kann eine Lungenkrebserkrankung sein. Auch ist es möglich, dass eine Mutation einen Funktionsgewinn zur Folge hat (*gain-of-function* Mutation). Dabei kann ein Gen aktiviert werden, welches in Normalfall inaktiv sein sollte. Findet eine solche *gain-of-function* Mutation an einem Proto-Onkogen statt, wird dieses zu einem Onkogen, was ebenfalls zu einem Lungenkarzinom führen kann, wie es in der Abbildung 5 zu erkennen ist.

Lungenkrebs ist somit eine der wenigen Krebsarten, die fast vollständig vermieden werden kann, wenn man einen gesunden Lebensstil an den Tag legt.

Lungenkrebs ist aber nur ein Beispiel für das Entstehen von Krebs im Allgemeinen. So sind auch bei anderen Krebsarten karzinogene Stoffe oder ionisierende Strahlung (Radioaktivität) beteiligt.

Aber eine beruhigende Nachricht gibt es dennoch. Wissenschaftler sind sich in der Tatsache einig, dass eine Mutation nicht ausreicht um eine Krebserkrankung auszulösen. „Im Allgemeinen sind 4 – 7 somatische Mutationen zur Transformation notwendig.“ ([7] S.523). Auch verfügen unsere Zellen über ein gut ausgetüfteltes DNS-Reparatursystem.

---

<sup>14</sup> Beispiele dafür sind Benzopyren, Urethan und Naphthylamin. [8]

<sup>15</sup> *Lost-of-function* bedeutet, dass das eigentliche Produkt (Protein) seine Funktion verloren hat. Auch wenn ein Protein nach einer Mutation gar nicht mehr hergestellt wird, redet man von einer *lost-of-function* Mutation.

Das könnte auch erklären, warum bei mehr als 50% der Krebszellen eine Mutation des Tumorsuppressorgens *TP53* vorliegt. Wird das Protein p53 nämlich nicht mehr hergestellt, oder wird die Dosis von p53 in der Zelle verändert, kann die Zelle im Zellzyklus bei DNS-Schäden nicht mehr die Notbremse ziehen. Der Restriktionspunkt kann so überschritten werden, bevor die Schäden repariert werden können. Mit jedem Durchlaufen des Zellzyklus wächst die Wahrscheinlichkeit, dass wichtige Tumorsuppressor- oder Proto-Onkogene mutieren und so eine Tumorzelle entsteht. [3] [9]

Auch kann eine falsche Ernährung eine mögliche Ursache von Krebs sein. Etwa 35% aller Krebsdiagnosen sind auf eine Fehlernährung zurückzuführen. So wurde beispielsweise herausgefunden, dass Männer mit einem Body Mass Index ab 40 mit einer um über 50% höheren Wahrscheinlichkeit an Krebs erkranken. Bei Frauen liegt der Wert, bei gleichem BMI sogar bei mehr als 60%. [9]

Achtet mal also auf eine gesunde Ernährung mit ausreichend Ballaststoffen, Obst und Gemüse, so kann man das Krebsrisiko deutlich minimieren.

## Infektionen

Aber nicht nur durch äußere Umwelteinflüsse und Lebensweisen kann eine Krebserkrankung hervorrufen werden, auch **virale Infektionen** können Auslöser sein.

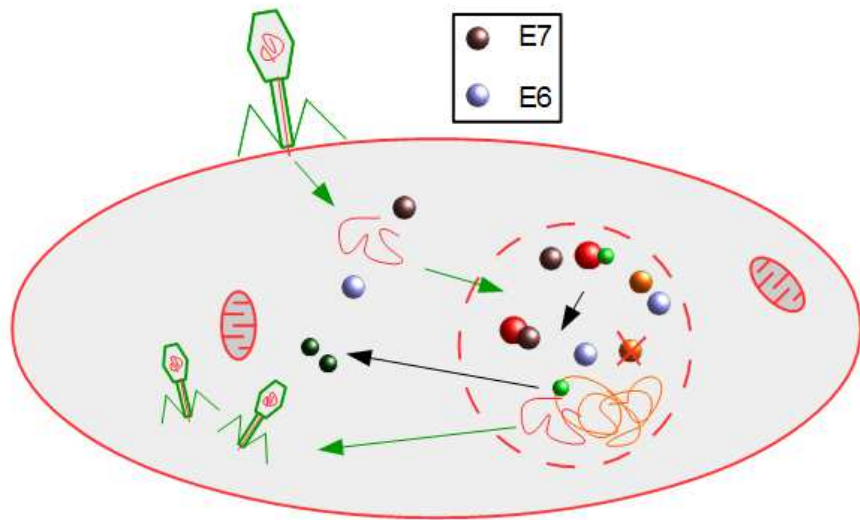
So sind etwa „15 – 20% der Krebserkrankungen [...] eine Spätfolge von Virusinfektionen.“ ([7] S.529). Zu den sogenannten Tumoviren gehören unter anderem das Hepatitis-B-Virus, das HPV (Humane Papillomvirus) 16/18 und das humane Herpesvirus 8.

Wie alle Viren können sich auch diese nicht selber vermehren. Sie benötigen einen Wirt um dies zu vollbringen. Dazu schleusen sie ihr Erbgut<sup>16</sup> in die Wirtszelle ein. Damit sich die Viren aber vermehren können, darf sich die Zelle nicht im Ruhezustand – also in der G<sub>0</sub>-Phase – befinden. Da dieser Zustand aber bei vielen Wirtszellen trotzdem vorliegt, aktivieren die Viren den Zellzyklus wieder.

---

<sup>16</sup> Das muss bei Viren nicht immer DNS sein, sondern kann auch RNS sein.

So schleust der **Humane Papillomvirus 16** bzw. **18** (HPV16/ HPV18) beispielsweise die Proteine **E7** und **E6** in die Wirtszelle ein. Das E7 kann das pRb hemmen, wodurch der Transkriptionsfaktor E2F ungebunden vorliegt und den Zellzyklus vorantreibt. Das E6 ist in der Lage einen Abbau von p53 zu bewirken. In Folge dessen kann die Zelle keine Apoptose



einleiten. So fehlt die Kontrolle der DNS-Reparatur

Abbildung 6: HPV-Infektion [22]

und die Wirtszelle kann leichter zur Tumorzelle werden. Dies ist allerdings nur möglich, wenn die Zelle am Leben bleibt, also die neu produzierten Viren die Zelle bei austreten nicht zerreißen. [7]

## Genetische Prädispositionen

Häufig findet tritt eine Krebsart – wie zum Beispiel Brustkrebs – in einer Familie gehäuft auf. So konnte man vor nicht allzu langer Zeit miterleben, dass sich die weltberühmte Hollywoodschauspielerin Angelina Jolie die Brüste hat entfernen lassen. Als Grund nannte sie die Brustkrebserkrankung ihrer daran verstorbenen Mutter. Es erweckt den Anschein, als ob Krebs weitervererbt werden kann. Das ist aber nur zum Teil richtig. Krebs kann nicht vererbt werden, lediglich eine Prädisposition – also eine Anfälligkeit für Krebs – kann an die Nachkommen weitergegeben werden.

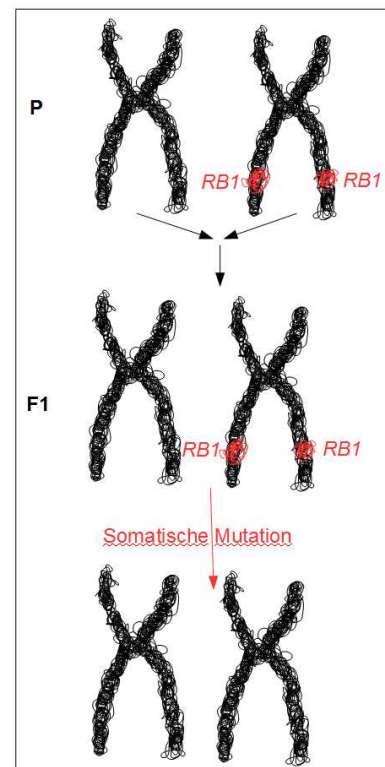


Abbildung 7: Genetische Prädisposition [23]

Um das genetisch deutlich zu machen, schauen wir uns wieder das vereinfachte Zellenmodell von oben an. In dieser Zelle findet nun eine Mutation auf dem Chromosom 13 im Retinoblastomen (*RB1*) statt. Da die Zelle aber über einen diploiden Chromosomensatz verfügt, ist ein Retinoblastomen noch intakt und die Zelle kann das Retinoblastomprotein (pRb) noch herstellen.

An dieser Stelle kann man auch eine wichtige Eigenschaft von Tumorsuppressorgenen erkennen: sie sind immer rezessiv. Ist nur ein Allel defekt, kann die Zelle mit dem zweiten Allel auskommen.

Ist dies eine Keimbahnmutation, so können diese Veränderungen an die Nachkommen weitergegeben werden, wie es die Abbildung 7 auch versucht deutlich zu machen. In der Pater-Generation (P-Generation) sind zwei Chromosomen 13 vorhanden. Eine befindet sich in der Eizelle der Frau (haploid) und das andere im Spermium

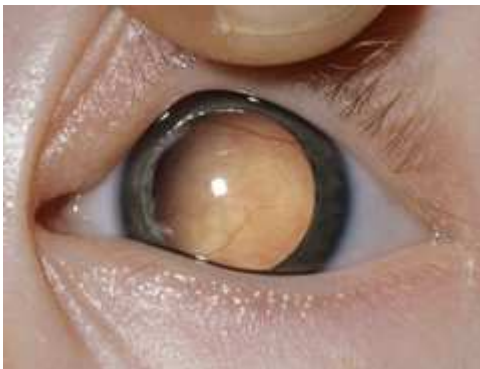


Abbildung 8: Retinoblastom [24]

des Mannes (haploid). Nach der Befruchtung der Eizelle (F1-Generation) liegt wieder ein diploider Chromosomensatz vor. Dieser ist – auf das *RB1* bezogen – heterozygot. Nun teilt sich diese Zelle immer und immer wieder. Ein Baby entwickelt sich – eigentlich ganz normal. Aber in dem Kind schlummert eine sehr starke Anfälligkeit für ein **Retinoblastom** – ein Tumor in der Netzhaut des Auges. Findet irgendwann im Leben dieses Kindes

eine somatische Mutation im *RB1* statt, die eine Produktion des pRbs unmöglich macht, so sind die Chromosomen in Bezug auf dieses Merkmal homozygot. Es kommt zu einer phänotypischen Veränderung, die sich in Form eines Retinoblastoms<sup>17</sup> bemerkbar macht.

„Der Erbgang des Retinoblastoms wird [...] als dominant bezeichnet [...]“ ([3] S.705). Das ist medizinisch gesehen kein Problem, da etwa 90% der vorbelasteten Personen

---

<sup>17</sup> Findet diese somatische Mutation in einer anderen Zelle statt, also nicht im Auge, so entsteht natürlich auch ein Tumor.



auch „ein Retinoblastom entwickeln“ ([3] S.706). Aber genetisch betrachtet ist es dennoch ein rezessiver Erbgang.

Das Retinoblastom ist nur ein Beispiel um die Funktionsweise von genetischen Prädispositionen zu zeigen.

Aus diesem Sichtpunkt kann man das Verhalten Schauspielerin Angelina Jolie nur Loben. Sie hat eingegriffen, bevor es zu spät ist und sie hat anderen Frauen Mut gemacht diesen Schritt auch zu gehen.

## Krebsbekämpfung

Krebs ist unbehandelt tödlich. Aus diesem Grund versuchen tausende von Wissenschaftlern immer weitere Methoden zu entwickeln Krebs aus einem Organismus auszumerzen.

Im Folgenden soll gezeigt werden an welchen Stellen überall gegen Krebs angeköpft werden kann.

Krebszellen sind immer noch Zellen und müssen sich den meisten Regeln der Biologie beugen. Deshalb betrachten wir eine Krebszelle einmal bei ihrem Weg durch den Zellzyklus.

Zu aller erst muss die Zelle von der G1-Phase in die S-Phase. Daran kann man sie kaum hindern. In der S-Phase wird die DNS der Zelle dann repliziert. Und genau hier kann man andocken.

Es gibt verschiedene Krebsmittel die versuchen genau diese DNS-Replikation zu verhindern und damit die Krebsentwicklung anzuhalten. So verhindert zum Beispiel **Methotrexat** den Aufbau von Purinen und Pyrimidinen und verhindert somit die DNS-Synthese. Ein weiterer Wirkstoff namens **Etoposid** hemmt das Enzym Topoisomerase II, welches für die Entwindung der DNS-Stränge verantwortlich ist. Geschieht dies nicht, findet auch keine Replikation statt.

Aber auch nach der Replikation kann man Krebszellen noch *den Gar ausmachen*. So kann man auch noch in der M-Phase eingreifen.

So kann der Wirkstoff **Vinblastin** beispielsweise den Aufbau des Spindelapparats verhindern. Ohne den Spindelapparat können die Chromosomen nicht getrennt werden. Eine Zellteilung ist so unmöglich.

Alle gerade erwähnten Mittel (Methotrexat, Etoposid und Vinblastin) sind auch Bestandteil der **Chemotherapie**, die wohl bekannteste Bekämpfung von Krebs.

Aber durch die Forschung entdecken Wissenschaftler immer mehr mögliche Angriffspunkte. So wurde erst kürzlich eine vielleicht bahnbrechende Entdeckung gemacht. Viele Tumorzellen unterscheiden sich zu normalen Zellen in ihrem Stoffwechsel. Wissenschaftler konnten in ihnen ein Enzym namens **MTH1** feststellen. Dieses Enzym schützt die Tumor-DNS vor schädlichen Bausteinen. Fehlt dieses Enzym, so ist die Tumorzelle nicht in der Lage zu überleben. Das wirklich überraschende daran ist, dass nur Tumorzellen dieses Enzym benötigen. Normale Körperzellen hingegen sind nicht auf dieses angewiesen. Momentan sind weitere Medikamententests am Laufen, sodass hoffentlich bald ein neues Medikament auf dem Markt sein wird. [16]

## Fazit

Die Frage danach, wie Krebs entstehen kann ist nun hoffentlich geklärt. Krebs ist eine Krankheit der Gene, also eine Krankheit, die auf genetischer Ebene zu untersuchen ist. Virale Infektionen, ein ungesunder Lebensstil oder weitere Umwelteinflüsse können diese Krankheit auslösen.

Auch wurde deutlich gemacht, dass Krebs kein Schicksal ist, sondern, dass man viele Krebsarten durch ein gesundes Leben sehr einfach vermeiden kann. Es ist nie zu spät sich für ein gesünderes Leben zu entscheiden. Aber natürlich ist nicht jede Krebserkrankung vermeidbar.

Krebs ist auch kein Einzelfall, es ist eine wahre Pandemie – eine Volkskrankheit – die nicht zwischen arm und reich unterscheidet. Deshalb ist es auch so wichtig die Krebsforschung zu unterstützen. Denn nur mit neuen Erkenntnissen kann man effektiv gegen diese Krankheit vorgehen. Diese Forschung kann für jeden lebensrettend sein, denn keiner ist vor einer Krebserkrankung geschützt.

## Literaturverzeichnis

### Literatur

- [1] Robinson, Tara Rodden: **Genetik für Dummies**; 1. Auflage; WILEY-VCH Verlag; Weinheim; 2006; S.231-247
- [2] Gemballa, Sven; Heinze, Jürgen; Kronberg, Inge: **Markl Biologie**; 1. Auflage; Ernst Klett Verlag; Stuttgart; 2010; S.152, S.210-212
- [3] Graw, Jochen: **Genetik**; 4. Auflage; Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg; 2006; S.208-213, S.702-708
- [4] Lewin, Benjamin: **Molekularbiologie der Gene**; 6. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag; Berlin; 1998; S.878-943
- [5] Probst, Prof. Dr. Wilfried (Herausgeber); Schuchardt, Petra: **Basiswissen Schule – Biologie Abitur**; 3. Auflage; Duden Schulbuchverlag; Berlin, Mannheim, Zürich; 2011; S.299
- [6] Plattner, Prof. Dr. Helmut; Hentschel, Dr. Joachim: **Zellbiologie**; 3. Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 2006; S.413-423
- [7] Deutzmann, Rainer; Hauser, Karin; Netzker, Roland: **Biochemie (Dua-le Reihe)**; 2. Auflage; Georg Thieme Verlag; Stuttgart; 2008; S.512-534

### Fachzeitschriften

- [8] Bokelmann, Uwe; Junge, Sebastian; Maresch, Thomas; (Chefredaktion): **welt der wunder KOMPAKT**; Heinrich Bauer Verlag; Hamburg; Februar 2011; S.44/45
- [9] Koordinierungsstelle der Forschungsnetzwerke GABI, NGFN, GenoMik und FUGATO (Herausgeber): **GENOMXPRESS SCHOLAE 1**; 2010; S.7-15

## Internet

- [10] [http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223\\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf)  
*World Health Organization* [Stand: 06.02.2014]
- [11] <http://www.spektrum.de/frage/wie-viele-zellen-hat-der-mensch/620672>  
*Spektrum der Wissenschaft* [Stand: 10.02.2014]
- [12] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7157>  
*National Center for Biotechnology Information* [Stand: 08.03.2014]
- [13] [http://www.genenames.org/cgi-bin/gene\\_symbol\\_report?hgnc\\_id=1784](http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=1784)  
*Human Genome Organization* [Stand: 08.03.2014]
- [14] [http://www.genenames.org/cgi-bin/gene\\_symbol\\_report?hgnc\\_id=959](http://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=959)  
*Human Genome Organization* [Stand: 08.03.2014]
- [15] <http://de.wikipedia.org/wiki/Zelladh%C3%A4sionsmolek%C3%BCl>  
*Wikipedia* [Stand: 26.04.2014]
- [16] <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/krebstherapie-tumorzellen-sterben-an-abgeschaltetem-enzym-a-962146.html>  
*Spiegel Online* [Stand: 27.04.2014]

## Bilder

- [17] **Abbildung 1: Zellzyklus:**  
<http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/bilder/zellzyk1.gif>  
[Stand: 10.02.2014]; *Rechtsinhaber unbekannt*
- [18] **Abbildung 2: Zellzyklus (normal):** *Eigenproduktion*
- [19] **Abbildung 3: Legende:** *Eigenproduktion*
- [20] **Abbildung 4: Zellzyklus (Fehler):** *Eigenproduktion*
- [21] **Abbildung 5: Lungenkarzinom:**  
[http://www.marienhospital-stuttgart.de/uploads/pics/lungenkarzinom\\_400x390.jpg](http://www.marienhospital-stuttgart.de/uploads/pics/lungenkarzinom_400x390.jpg)  
[Stand: 26.04.2014]; *Marienhospital Stuttgart*

[22] **Abbildung 6: HPV-Infektion:** *Eigenproduktion*

[23] **Abbildung 7: Genetische Prädisposition:** *Eigenproduktion*

[24] **Abbildung 8: Retinoblastom:**  
[http://o.quizlet.com/n3j.KQEKIdhe7GGPDr2uQg\\_m.png](http://o.quizlet.com/n3j.KQEKIdhe7GGPDr2uQg_m.png)  
[Stand: 26.04.2014]; *Quizlet*

## Versicherung

Ich versichere, dass ich diese GFS und die dazugehörige Präsentation selbstständig, ohne fremde Hilfe und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Hilfsmittel erstellt habe.

Ich versichere ferner, dass ich alle Stellen, die dem Wortlaut nach anderen Werken entnommen sind, durch Angaben der Quellen als Entlehnungen kenntlich gemacht habe.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_  
Datum                      Ort

\_\_\_\_\_  
Bastian Meyer