

Wie kann Krebs entstehen?

*Ein spannendes Thema, das nur von einem Fachmann richtig dargestellt und beleuchtet werden kann. Wie sooft kam mir der Zufall zu Hilfe und ich fand in Herrn **Dr. rer. nat. Thomas Böldicke** einen Experten, der mir anbot, sich dieses Themas anzunehmen und für uns Laien einen verständlichen Artikel zu schreiben. Doch damit nicht genug, er wird auch noch weitere Artikel zu diesem Thema für uns schreiben.*

Wenn Sie mehr über Herrn Dr. Böldicke wissen möchten, schauen Sie sich die Publikationen an.

Wir bedanken uns sehr herzlich für diesen tollen Beitrag.

Katharina Stang

Zellteilung und Entwicklung einer Zelle

Unser Körper besteht aus unterschiedlichen Zellen, z. B. Gehirnzellen, Leberzellen, Muskelzellen, Blutzellen und Darmzellen. Jede Zelle erfüllt dabei eine bestimmte Aufgabe. Die Zellen im Körper teilen sich, wachsen, spezialisieren sich, altern und sterben schließlich. Das bedeutet, dass jede gesunde Zelle im Körper bestimmte Lebensphasen durchschreitet. Während sich die Zelle weiterentwickelt und ausbildet, erhält die Zelle ihre Funktion in einem Gewebe oder Organ. Die Zelle selbst besteht aus den Erbanlagen oder Genen und den Proteinen (Fig. 1). Jede neu gebildete Zelle ist dabei charakterisiert durch ihre besonderen Proteine. Proteine entstehen dabei aus den Genen und sind für den Lebenserhalt und die Aufgaben der Zelle wichtig (Fig. 1). Krebszellen können aus normalen Zellen entstehen, wenn Mutationen in der DNA aus denen Gene bestehen, auftreten. Dabei vermehren sie sich aber im Gegensatz zu normalen Zellen unkontrolliert (Fig. 2, Fig. 3). Die innere Uhr, welche die Lebensphasen einer normalen Zelle kontrolliert, ist geschädigt.

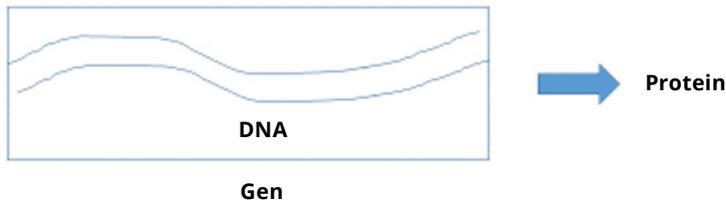


Fig. 1 – Vom Gen zum Protein: In jeder Zelle entstehen aus Genen, die aus DNA aufgebaut sind, die entsprechenden Proteine einer Zelle.

Gene, DNA und Proteine einer Zelle

Jede Zelle besteht aus Erbanlagen, auch Gene genannt. Die Gene bestehen aus DNA (engl. Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure). Chromosomen beinhalten die Gene der Zelle, sind im Zellkern lokalisiert und enthalten zu ihrer Stabilisierung auch spezielle Proteine (Histone). Der Komplex wird auch Chromatin genannt (Fig. 4). Das Chromatin bildet dabei eine fadenförmige Struktur. Aus den Genen entstehen alle Produkte (Proteine) einer Zelle, die alle eine bestimmte Aufgabe in der Zelle durchführen, z. B. Energie liefern oder für das Wachstum der Zelle zuständig sein (Fig. 1). Die DNA besteht wiederum aus 4 bestimmten Bausteinen (Molekülen). Diese Moleküle werden Basen genannt: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T). Die DNA liegt als Doppelstrang vor, da nach der Zellteilung wieder 2 identische neue DNA Doppelstränge entstehen.

Die Vielfalt der Proteine entsteht durch die unterschiedliche Anordnung von A, G, C und T

Alle Proteine setzen sich aus unterschiedlichen Anordnungen der 4 Basen A, G, C und T zusammen. Die meisten Proteine bestehen dabei aus einer Gesamtzahl von 300 bis 900 Basen. Große Proteine bilden sich aus Tausenden von Basen. Die Anordnung der einzelnen Basen ist für jedes hergestellte Protein anders und bestimmt seine Aufgabe in der Zelle.

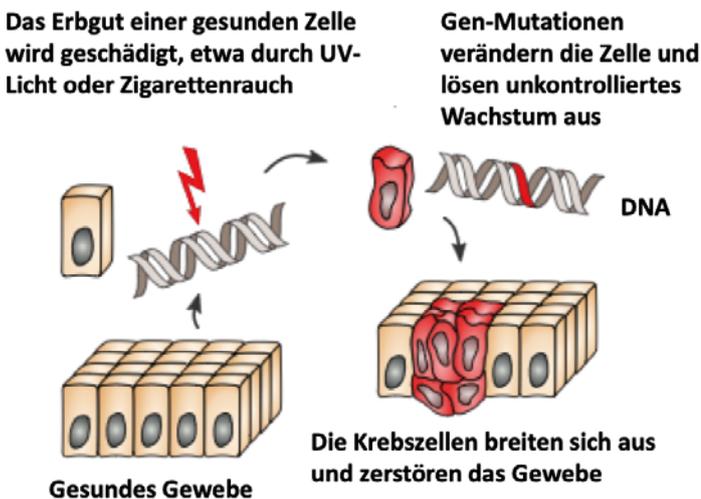


Fig. 2 – Ausbreitung von Krebszellen im Gewebe

Mutationen in der DNA

Während des Lebens vom Kindesalter bis zum alten Menschen werden in den unterschiedlichen DNAs der Zellen ständig Millionen von Basen ausgetauscht (Mutationen) Dabei verändert sich auch die Reihenfolge der Basen (z. B. AGT wird umgewandelt in AAT) und es entstehen neue Stoffe einer Zelle. Viele Mutationen haben keinen Einfluss auf das Wachstum der Zelle, einige Mutationen werden auch repariert. Es entsteht aber aus einer normalen Zelle eine Krebszelle,

wenn diese Mutationen in Produkten auftreten, die jetzt das Wachstum der Zelle dauerhaft ankurbeln (Fig. 2, 3). Mutationen können dabei die Gestalt und Form eines Proteins verändern und so kann z. B. ein nicht aktiver (stiller) Wachstumsfaktor in eine aktive Form übergehen und die Zelle dauerhaft zur Teilung veranlassen (Fig. 2, 3). Mutationen können aber nicht nur spontan entstehen, sondern auch durch äußere Faktoren, zum Beispiel UV-Licht, starken Alkoholgebrauch oder übermäßiges Rauchen. Manche Genmutationen werden auch vererbt.

Tumore bestehen aus unterschiedlichen Zellklonen

Während der Tumorentwicklung setzen sich Zellen, die das Tumorwachstum durch Mutationen in ihren Genen stark fördern, gegenüber anderen Zellen durch. Ein Tumor enthält also verschiedene Zellklone. Ein Zellklon ist eine genetisch einheitliche, aus einer bestimmten Zelle durch Zellteilungen erhaltene Zellansammlung. Ein Tumor kann aus einem Zellklon bestehen (monoklonal) oder aus vielen unterschiedlichen Klonen (heterogener Tumor). Am Anfang des Tumorwachstums lässt sich ein monoklonaler Tumor in der Regel besser als ein wachsender heterogener Tumor durch das Immunsystem eliminieren.

Oft geht eine Tumorentwicklung mit einer Entzündung einher

Bei vielen Krebsarten wird die Tumorentwicklung durch eine chronische Entzündung gefördert, da die Tumorzellen bestimmte Zellen unseres Abwehrsystems zum Tumor anlocken, die dann Entzündungsstoffe absondern, die zur Entzündung in der Umgebung des Tumors führen. Einige Entzündungsstoffe fördern dann auch das Wachstum der Tumorzellen. In diesem Tumorstadium kann unser Abwehrsystem den Tumor nicht mehr beseitigen. Am Anfang des Tumorwachstums kann es manchmal möglich sein, dass das Abwehrsystem das Tumorwachstum blockiert und die Tumorzellen dann beseitigt.

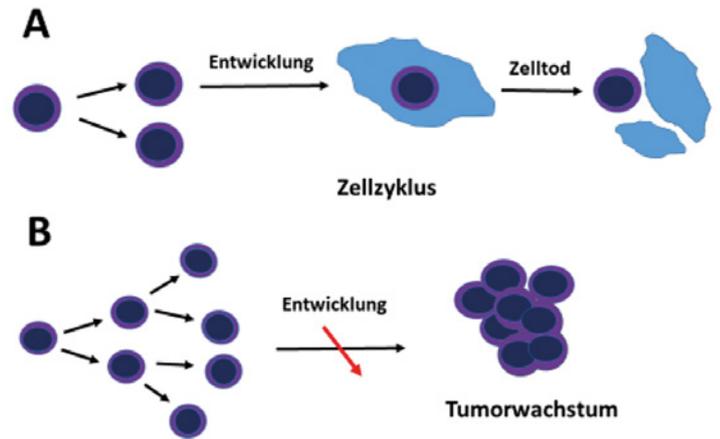


Fig. 3 – Lebensphasen einer normalen Zelle (A) und Tumorwachstum (B):

(A) Normale Zellentwicklung: Zellen teilen sich, entwickeln sich zu einer ganz bestimmten (spezifischen) Zelle, altern und sterben. Dieser Vorgang wird auch Zellzyklus genannt.

(B) Tumorwachstum: Nach der Zellteilung wird ein Wachstumsfaktor aktiviert und die Zelle wächst und teilt sich weiter. Es entsteht ein Tumor aus Tumorzellen.

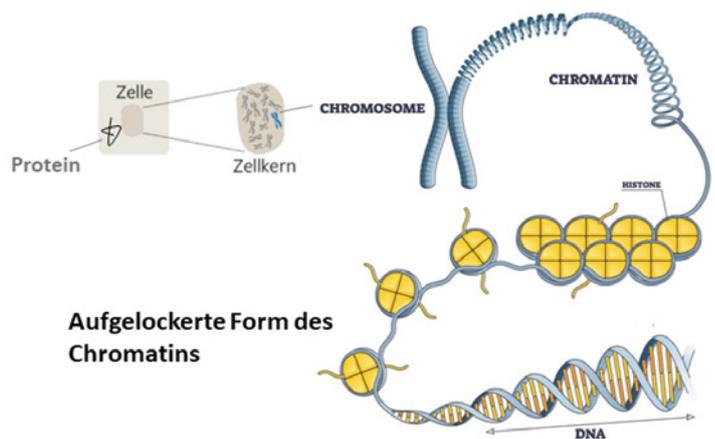


Fig. 4 – Proteine, Zellkern, Chromosom, Chromatin, Histone und DNA einer Zelle

Faktoren, die Proteine aus den Genen herstellen, können mutiert sein

Jede Zelle eines Menschen enthält auch eine Gruppe von Faktoren, die auch Proteine sind, welche für die Herstellung von unterschiedlichen Produkten einer Zelle verantwortlich sind. Diese Faktoren fördern die Herstellung der Proteine aus den Genen. Sind diese Faktoren mutiert, können sie jetzt aber die Produktion von Wachstumsfaktoren starten, die momentan nicht von der Zelle gebraucht werden und das kann zu einem unkontrollierten Wachstum der Zelle führen (Fig. 2, Fig. 3). Weiterhin gibt es auch Produkte in jeder Zelle, welche das unkontrollierte Wachstum einer Zelle unterdrücken. Treten Mutationen in diesen Proteinen auf, können diese inaktiv werden und ihre Funktion nicht mehr ausüben. Die normale Zelle wird zu einer Krebszelle.

Chemische Veränderungen an der DNA

Chemische Veränderungen an der DNA spielen eine große Rolle bei der Krebsentstehung. Die Anheftung von Molekülen an die DNA nimmt beim Altern zu und kann bei Krebs zur Hemmung der Produktion von Proteinen führen, welche z. B. an der Entwicklung der Zelle beteiligt sind, führen. Falls die Entwicklung der Zellen geblockt ist, können die Zellen anfangen sich unkontrolliert zu teilen (Fig. 3).

Chemische Veränderungen an Histonen

Zusätzlich können auch chemische Veränderungen an Histonen zu Krebs führen. Die DNA der Gene ist zur Stabilität um verschieden Histone gewickelt (Fig. 4). Das Chromatin, DNA mit Proteinen z. B. Histonen, dass im Zellkern die Chromosomen enthält, kann in einer dicht gepackten Form oder einer mehroffenen Form vorliegen.

In welcher Form das Chromatin vorliegt, ist abhängig von der Anheftung bestimmter Moleküle an die Histone. Wird die Struktur des Chromatins und der DNA aufgelockert, sind Gene, aus denen Wachstumsfaktoren produziert werden können, frei zugänglich für die Maschinerie der Zelle, die Proteine herstellt. So können z. B. Wachstumsfaktoren produziert werden und die Zelle wird zu einer Krebszelle.

Chromosomenverdoppelungen

Chromosomen enthalten die Gene und damit die Bauanleitungen für verschiedene Proteine. Proteine arbeiten wie kleine Maschinen. Von ihrer Funktion hängt das Leben in der Zelle ab. Überzählige oder fehlende Chromosomen wirken sich auf die Produktion von Proteinen aus, von denen dann entsprechend mehr oder weniger hergestellt werden. Vermutlich verursacht dieses Ungleichgewicht Stress, der die betroffenen Zellen schädigt und das gesamte System aus der Balance bringt. Die Zellen können dann zu Krebszellen werden.

Chromosomenabschnitte werden neu zusammengeknüpft

Neben der eher langsamen Entstehung von Krebstumoren ist seit Längerem auch bekannt, dass ein Prozess, der am ehesten mit einer Explosion vergleichbar ist, dazu führen kann, dass ein oder mehrere Chromosomen in kurzer Zeit in verschiedene Abschnitte zerfallen. Der so entstehende Großschaden überfordert die DNA-Reparaturmechanismen der Zellen und sorgt dafür, dass die entstandenen Chromosomen-Abschnitte unvollständig oder fehlerhaft zusammengebaut werden. Die neue Anordnung der betreffenden Gene kann jetzt zur Produktion von Wachstumsfaktoren führen. Die Produktion einiger Wachstumsfaktoren war vor der Umlagerung der Gene blockiert, da diese zu diesem Zeitpunkt nicht für ein Wachstum der Zelle gebraucht wurden.



Mutationen auch bei Bauchspeicheldrüsenkrebs

Genmutationen sind bei Bauchspeicheldrüsenkrebs in 4 verschiedenen Genen sehr häufig: In den Genen KRAS, TP53, CDKN2A und SMAD4. KRAS hat wichtige Funktionen bei der Zellteilung, Zellentwicklung und dem Zelltod. TP53 unterdrückt das Zellwachstum, CDKN2A führt dazu, dass die Lebensphasen der Zelle reibungsfrei ablaufen und SMAD4 unterdrückt das Tumorstadium. Mutationen in diesen Genen kann zum Bauchspeicheldrüsenkrebs führen (*Nature Reviews Cancer, Volume 22, 2022, 131-142*). Auch andere molekulare und biochemische Vorgänge wie Entzündungen in der Nähe des Tumors spielen eine große Rolle bei der Entstehung von Pankreaskrebs (*Nature Reviews Cancer, Volume 23, 2023, 57-77*). Risikofaktoren für Pankreaskrebs sind Bauchspeicheldrüsenentzündung, starker Alkoholgebrauch, Fettleibigkeit und Diabetes.

Viren verursachen auch Krebs

Der Vollständigkeit halber kann Krebs auch durch virale Infektionen mit Epstein-Barr-Virus (EBV), Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSH), Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV), humanes T-Zell-Leukämie-Virus Typ 1 (HTLV-1), humanes Papillomvirus (HPV) und Merkelzell-Polyomavirus (MCV oder MCPyV) entstehen. Außerdem können auch Bakterien wie das Magenbakterium *Helicobacter pylori* an der Entstehung von Magenkrebs beteiligt sein (*Deutsches Krebsforschungszentrum, Viren und weitere Krankheitserreger als Krebsauslöser*).

Verfasser des Artikels:

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Thomas Böldicke

Herr Böldicke hat 2 Bücher und 24 Publikationen, in Pubmed indexiert, veröffentlicht:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=B%C3%B6ldicke&sort=pubdate>