

3 Methoden der molekularen Onkologie

1

Da Krebs eine sehr komplexe Erkrankung des Menschen ist, hofft man, durch die umfassende Analyse von Krebszellen und Tumoren die molekularen Vorgänge bei der Entstehung dieser Erkrankung besser zu begreifen und neue Verfahren zur Diagnose und Therapie zu entwickeln. Die parallele Analytik zellulärer Bestandteile hat in Verbindung mit bioinformatischen Ansätzen die Krebsforschung der letzten Jahre zunehmend geprägt. In der Folge werden einige zentrale methodische Ansätze zur Analyse von Krebszellen und Tumoren erläutert.

3.1 Onkogenomik

“Tumours contain the genetic history of their development, but this history may be difficult to decipher.”
(Pinkel u. Albertson 2005)

Zusammenfassung

Veränderungen des Genoms sind die Hauptursache von Krebs. Die Fortschritte der molekularen Onkologie sind daher eng verknüpft mit methodischen Fortschritten auf den Gebieten der Genetik und Molekularbiologie. Somatische Mutationen sind Mutationen, die nach dem Zygotenstadium aufgetreten sind. Es gibt grundsätzlich zwei Ansätze, somatische genetische Veränderungen zu identifizieren, die der Entstehung und Progression von Tumoren zugrunde liegen:

- Im ersten Ansatz werden Tumorgene aufgrund phänotypischer Veränderungen von Zellen oder Organismen identifiziert. Beispiele sind die Infektion von Zellen und Organismen mit Retroviren.
- Im zweiten Ansatz wird das Genom von Tumorzellen mit dem Genom normaler Zellen verglichen. Der Vergleich der genetischen Information von normalen mit der von Tumorzellen erfolgt inzwischen genomweit. Dies betrifft sowohl die mikroskopische und submikroskopische Veränderung von Chromosomen als auch die DNA-Sequenz.

Mutationen, die bereits in der Zygote vorhanden sind, werden als **Keimbahnmutationen** bezeichnet. In der Keimbahn mutierte Gene können das Risiko erhöhen, an einem Tumor zu erkranken. Solche Gene wurden durch Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien identifiziert. Um die Funktion von Tumorgenen zu verstehen, können die Gene in Zellen und in Tiermodellen exprimiert und gezielt verändert werden.

Viele Eigenschaften von Tumoren sind genetisch fixiert. Für manche Tumorarten gilt zudem, dass genetische Veränderungen das Erkrankungsrisiko erhöhen. Methoden der Genetik und Molekulargenetik haben daher in der Vergangenheit wichtige Beiträge dazu geleistet, die molekularen Grundlagen aufzuklären, die den Eigenschaften von Tumorzellen zugrunde liegen.

Veränderungen der genetischen Information werden als **Mutationen** bezeichnet. Bei der Analyse von Mutationen ist grundsätzlich zu unterscheiden, ob die Veränderungen in Keimzellen und damit bereits in der befruchteten Eizelle (Zygote) vorhanden sind (**Keimbahnmutationen**), oder ob sie erst nach dem Zygotenstadium aufgetreten sind (**somatische Mutationen**). Gene, die zur Entstehung des malignen Phänotyps beitragen, werden als **Tumorgene** bezeichnet. Wie in Kap. 5 (siehe S. 77) ausgeführt, können Mutationen Gene aktivieren oder inaktivieren. Gene, die nach Aktivierung den malignen Phänotyp fördern, werden als **Onkogene** bezeichnet. Bei Genen, deren Funktionsverlust die Entstehung bzw. Progression von Tumoren fördert, handelt es sich um **Tumorsuppressorgene**.

Methoden zum Nachweis von Genen, die einer genetischen Disposition für Tumorerkrankungen zugrunde liegen, unterscheiden sich im Prinzip nicht vom Nachweis anderer genetisch bedingter Erkrank-

2

3

4

5

6

7

8

9

10