

# 4 Ursachen der Tumorentstehung

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

## Zusammenfassung

Wer nach den Ursachen von Krebs fragt, muss zuerst nach den Ursachen von Mutationen fragen, die Krebs verursachen:

- Viele Mutationen entstehen spontan, d. h. eine äußere Ursache ist nicht ersichtlich. Spontane Veränderungen der DNA können auf Fehler der DNA-Polymerasen oder auf den Verlust von DNA-Basen zurückzuführen sein.
- Die DNA kann auch durch Sauerstoffradikale geschädigt werden, die unter physiologischen Bedingungen in der Zelle entstehen.
- Chemische und physikalische Karzinogene sind wichtige und häufig auch vermeidbare äußere Ursachen von Krebs. Die aus epidemiologischer Sicht bedeutendsten chemischen Karzinogene sind Bestandteile des Tabakrauchs. UV-Strahlung ist das wichtigste physikalische Karzinogen.
- Biologische Karzinogene spielen weltweit eine bedeutende Rolle. Bestimmte Stämme von Polyomaviren können Zervixkarzinome und andere anogenitale Tumoren verursachen. Die Immunisierung gegen diese Stämme ist das erste Beispiel für eine erfolgreiche Impfung gegen eine häufig vorkommende Krebsart.

bestimmter Chromosomenveränderungen wie z. B. der Austausch von Chromosomenabschnitten bei Leukämien spricht dafür, dass Veränderungen auf DNA-Ebene für das Tumorwachstum verantwortlich sind.

- Weiterhin besteht eine enge Korrelation zwischen der Wirkung karzinogener Umwelteinflüsse – wie z. B. Strahlung oder chemischer Substanzen – und deren mutagener Wirkung auf die DNA.

Der Beweis, dass Veränderungen der DNA ursächlich an der Entstehung des malignen Phänotyps beteiligt sind, wurde durch Übertragung von isolierter DNA in kultivierte Zellen erbracht (Shih et al. 1981) (siehe Kap. 3, Abb. 3.4). Als Empfängerzellen dienten Fibroblasten der NIH3T3-Zelllinie der Maus, die bereits einige Eigenschaften transformierter Zellen besitzen (z. B. fehlende Alterung in der Zellkultur), allerdings abhängig von einem festen Untergrund (Substrat) und kontaklinhibiert wachsen. Nach Transfer der DNA aus menschlichen Tumorzellen wie z. B. aus Kolonkarzinomen in die Empfängerfibroblasten verloren einige Klone die Kontaklinhibition und wuchsen substratunabhängig in weichem Agar; Kontroll-DNA aus Normalzellen übte einen solchen transformierenden Effekt mit deutlich geringerer Häufigkeit aus. Der Verlust der Kontaklinhibition und das substratunabhängige Wachstum werden in der Zellkultur als Zeichen der Transformation von Fibroblasten und Epithelzellen gewertet.

## 4.1 Genetische Theorie der Tumorentstehung

Verschiedene Befunde sprechen dafür, dass Tumoren durch genetische Veränderungen entstehen:

- Tumoren wachsen in der Regel klonal, d. h. sie entstehen aus einer einzelnen maligne entarteten Zelle. Dies bedeutet, dass die Eigenschaften der Malignität von der Mutter- auf die Tochterzellen vererbt werden und somit genetisch oder epigenetisch fixiert sein müssen. Bereits 1908 erkannte der Würzburger Biologe Theodor Boveri, dass sich die mikroskopisch sichtbaren Chromosomen in soliden Tumoren und Normalgewebe unterscheiden. Auch der regelmäßige Nachweis

Die Ursache für den Übergang von einer Normal- in eine Tumorzelle sind unphysiologische und ungerichtete Veränderungen der DNA, die als **Mutationen** (lat. mutatio: Veränderung) bezeichnet werden. Eine Mutation ist eine dauerhafte Veränderung der Nukleotidsequenz, -reihenfolge oder -zusammensetzung der DNA.

Mutationen können zum kompletten Verlust, zur Veränderung der Aktivität oder Menge eines Proteins in der Zelle führen.