

5 Mechanismen der Tumorentstehung

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

5.1 Tumorgene – Begriffsbestimmung

“Cancer biology has not kept up with cancer molecular genetics and new biological systems are needed to separate wheat from chaff.” (Vogelstein u. Kinzler 2004)

Zusammenfassung

Die Entstehung und Progression von Tumoren wird durch Tumorgene vorangetrieben. Wenn Gene auf Basis ihrer transformierenden Wirkung identifiziert wurden, ist ihre Einordnung als Tumorgen unproblematisch. Wenn es jedoch zunächst nur die Basensequenz ist, die das Gen der Tumorzelle von demjenigen der normalen Zelle unterscheidet, kann die Einstufung als Tumorgen schwierig sein. In diesem Fall kann das mutierte Gen in dem entarteten Zellklon nämlich lediglich „mitgeschleppt“ werden (engl. **passenger mutation**), ursächlich wirken dagegen die Mutationen anderer Gene (engl. **driver mutation**). Wenn ein mutiertes Gen das Tumorgeschehen aktiv beeinflusst, handelt es sich um ein **Onkogen**, das entsprechende nicht mutierte zelluläre Gen wird als **Proto-Onkogen** bezeichnet. Ein Gen, das durch Funktionsverlust Tumorwachstum fördert, ist ein **Tumorsuppressorgen**. Manche Tumorgene sind bereits in der Keimbahn verändert. In diesem Fall disponiert das veränderte Gen für eine Tumorerkrankung (**Tumordispositionsgen**). Die Sequenzierung aller annotierten Gene in menschlichen Tumoren ergab eine große Zahl und Heterogenität an Mutationen und mutierten Genen. Nur wenige Tumorgene sind in einem hohen Prozentsatz an Tumoren mutiert. Man kann davon ausgehen, dass es kein Karzinom gibt, dessen Mutationspektrum mit demjenigen eines anderen Karzinoms identisch ist. Aus klinischer Sicht hat die Anzahl und Heterogenität von Tumorgen vor allem zwei Konsequenzen:

- Die Zuverlässigkeit, mit der die Veränderung eines Tumorgens eine Vorhersage erlaubt, ob und wann ein Tumor entsteht, ist variabel

und hängt vom jeweiligen Tumorgen und von der Konstellation der mutierten Tumorgene ab. Wenn Keimbahnmutationen mit einer hohen Penetranz der Tumorerkrankung verbunden sind, können aus dem Mutationsnachweis klinische Konsequenzen gezogen werden.

- Um zuverlässige Aussagen zur Prognose und Therapieempfindlichkeit machen zu können, empfiehlt es sich, die Genprodukte nach funktionellen Gesichtspunkten in Gruppen bzw. Pfade zu unterteilen.

Krebs ist eine Erkrankung, die durch Veränderungen des Genoms verursacht wird. In Kap. 3 (S. 19) wurden Methoden beschrieben, um Gene zu erkennen, die das maligne Geschehen steuern. Im Folgenden werden Mechanismen erläutert, die der Aktivierung von Onkogenen oder der Inaktivierung von Tumorsuppressorgen zugrunde liegen. Der Schwerpunkt wird auf Gene gelegt, die in bestimmten Tumorarten oder auch in Tumoren insgesamt besonders häufig mutiert sind. Bevor auf einzelne Tumorgene eingegangen wird, soll zunächst geklärt werden, was ein Tumorgen ist und wie und woran man es erkennt. Am Ende des Kapitels wird dann das Zusammenwirken von Tumorgen im Verlauf der Entwicklung bösartiger Erkrankungen diskutiert.

5.1.1 Definition eines Tumorgens

Tumorgene sind Gene, die ursächlich an der Entstehung und/oder Progression von Tumoren beteiligt sind. Diese Definition beinhaltet, dass es kein Gen gibt, das alleine – ohne die Mitwirkung anderer Gene – Krebs verursacht; eine Krebserkrankung entsteht also durch das Zusammenwirken von Tumorgen. Bei der Definition eines Gens als Tumorgen muss sichergestellt sein, dass das Gen kausal zur malignen Entartung beiträgt.