

# 8 Signalwege der Tumorentstehung

*“Tumorigenesis appears to be a multistep process involving mutations of conventional, dominantly acting proto-oncogenes, mutations of other genes that may act in a recessive manner, and interactions (or a lack of interactions) between the products of mutant and wild-type genes.” (Varmus 2008)*

## Zusammenfassung

Sowohl die Tumorentstehung als auch die Unterschiede zwischen Normal- und Tumorgebe- webe lassen sich auf prinzipielle molekulare Mechanismen zurückverfolgen. Die Entstehung jedes Tumors basiert auf veränderten Aktivitäten, Eigenschaften und intrazellulären Kon- zentrationen von Onkoproteinen und Tumor- suppressorproteinen. Doch nicht die einzelnen Tumorproteine als solche, sondern deren bio- chemische Interaktionen und signalweiterlei- tende Verknüpfungen machen eine Tumorzelle aus. Das komplexe Zusammenspiel aller signal- übertragenden Proteine bildet das Netzwerk der **intrazellulären Signaltransduktion**. Innerhalb dieses Netzwerks lassen sich mehrere heraus- ragende Pfade erkennen, die in der Mehrzahl der Tumoren Defekte zeigen. Dazu gehören Sig- nalwege wie der klassische **MAPK-Signalweg**, der mit der Aktivierung eines membranständigen Rezeptors beginnt und über zytoplasmatische und nukleäre Proteine in die signifikante Modulation der Genexpression mündet. Man- che Pfade lassen sich funktionell und bioche- misch nicht voneinander abgrenzen. Vielmehr bestehen zahlreiche aktivierende und hem- mende Querverbindungen zwischen vielen Sig- nalwegen. Beispiel ist das **p53/Rb-Netzwerk**, das wichtige Signalwege integriert, die Zellteilung, Apoptose und DNA-Reparatur regulieren.

## 8.1 Prinzipien der intrazellulären Signaltransduktion

Voraussetzungen für das Leben eines mehr- zelligen komplexen Organismus ist die dauer- hafte und zugleich flexible Kommunikation der Zellen miteinander. Interzelluläre Kom- munikation besteht aus dem Austausch ad- hääsiver, hormoneller und elektrischer Signale. Auf die meisten eintreffenden Signale reagiert eine Zelle nicht direkt. Vielmehr liegt zwischen Eintreffen des Reizes und der spezifi- schen Reaktion der Zelle eine intrazelluläre Kaskade von Signalmolekülen, ein **Signalweg**

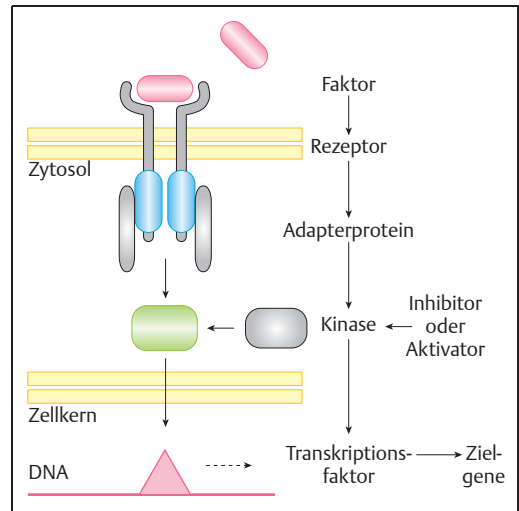


Abb. 8.1 Schematische Darstellung eines typischen Signalweges. Ein extrazellulärer Faktor aktiviert einen membranständigen Rezeptor. Ein Adapterprotein leitet das Signal an eine zytosolische Kinase weiter, deren Aktivität durch einen Inhibitor oder Aktivator beeinflusst werden kann. Die Kinase aktiviert einen nukleären Transkriptionsfaktor, was zur Förderung oder Hemmung der Transkription von Zielgenen führt. Die Aktivitäten der translatierten Genprodukte vermitteln dann die Zellantwort.