

9 Maligne Progression: molekulare Grundlagen und klinische Bedeutung

Zusammenfassung

Bösartige Tumoren unterscheiden sich von gutartigen dadurch, dass Tumorzellen in ihre Umgebung eindringen und sich in entfernten Geweben und Organen absiedeln. Der Motor der Zellbewegung ist das **Aktinzytoskelett**, bei dessen Regulation Phosphatidylinositol-3-Kinasen (**PI3-Kinasen**) eine Schlüsselrolle spielen. Pharmaka, die auf die Hemmung der PI3-Kinasen abzielen, beeinflussen u. a. auch die Beweglichkeit der Zellen. Die Position von Epithelzellen in einem Zellverband wird wesentlich durch Moleküle bestimmt, die den Kontakt zu den benachbarten Zellen und zur Basalmembran herstellen. Wenn die Funktion dieser Moleküle gestört ist, können einzelne Zellen oder Zellverbände in die Umgebung eindringen. Das funktionell bedeutendste Zelladhäsionsmolekül von Epithelien ist **E-Cadherin**, dessen Verlust mit einer verstärkten Motilität und invasivem Wachstum von Tumorzellen einhergeht. Dies ist mit einer schlechten Prognose der Patienten verbunden. Proteinase unterstützen die Tumorprogression auf vielfältige Weise. Sie können umgebende Bindegewebsstrukturen abbauen, Zellkontakte kappen und bioaktive Peptide aus ihrer Bindung an der Zellmembran oder an Bestandteile des Bindegewebes befreien. Um Proteinase therapeutisch zu beeinflussen, muss deren Funktion zielgenau getroffen werden. Ein wachsender Tumor ist durch eine Unterversorgung mit Sauerstoff bedroht. Tumorzellen haben wirkungsvolle Mechanismen gegen einen möglichen Sauerstoffmangel entwickelt.

Unter maligner Progression versteht man die Ausbreitung transformierter Zellen im Organismus.

Während der malignen Progression verändert sich der Kontakt der Tumorzellen zueinander. Im weiteren Verlauf treffen die bösartigen Zellen auf Zellen und Strukturen, mit denen die Zellen des Gewebes

oder Organs, aus dem der Tumor entstanden ist, im gesunden Organismus nicht in Berührung kommen. Die nicht malignen Zellen reagieren ihrerseits auf den Kontakt mit den Tumorzellen. Im Zentrum der Kapitel zur malignen Progression stehen daher die Auseinandersetzung der Tumorzelle mit ihrer Umgebung und die Auseinandersetzung der Umgebung mit der Tumorzelle. Um die molekularen und zellulären Grundlagen dieser Prozesse verstehen zu können, werden in diesem Kapitel zunächst einige grundlegende Zusammenhänge und Begriffe definiert und erläutert. Für Proteine, die während der malignen Progression eine wichtige Rolle spielen, werden Veränderungen der Struktur und Regulation in Tumoren dargestellt. Die zentrale Bedeutung dieser Moleküle legt nahe, sie in der Diagnose und als Zielstrukturen (engl. targets) für molekulare Therapien zu nutzen. Im Zusammenhang mit diesen Molekülen werden daher diagnostische Anwendungen und gezielte Therapieansätze beschrieben. Kap. 10 (S. 324) widmet sich den verschiedenen Phasen der malignen Progression im funktionellen Zusammenhang.

9.1 Organisation epithelialer Zellverbände

Die geordnete Struktur eines Epithels beruht wesentlich auf Kontaktstellen, die die Zellen untereinander sowie mit der extrazellulären Matrix und dem intrazellulären Zytoskelett verbinden (Abb. 9.1).

Eine Kontaktstelle, die allen Epithelien gemeinsam ist, ist die **Zonula occludens** (engl. **tight junction**). Sie dient als selektive Permeabilitätsbarriere zwischen Lumen und Interzellulärraum. Adhärenz Kontaktstellen (**Zonula adherens**, engl. **adherens junctions**) stellen den Kontakt von Epithelzellen untereinander und mit der extrazellulären Matrix einerseits und Aktinfilamenten in der Zelle andererseits her. In Epithelien hat die Zonula adherens häufig die Form sogenannter **Adhäsionsgürtel**