

Arbeitsblatt 8:

Mutation ist nicht gleich Mutation

Mutationen können eine Zelle aus dem physiologischen Gleichgewicht bringen, weil sich dadurch beispielsweise die Menge oder Aktivität produzierter Proteine ändert.

Bei zwei Klassen von Genen, die für das normale Zellwachstum, die Zellteilung und die Zelldifferenzierung wichtig sind, können Mutationen gravierende Folgen haben. Es handelt sich um: a) Proto-Onkogene (= Krebsgen-Vorläufer) und b) Tumorsuppressorgene (= tumor-unterdrückende Gene).

Proto-Onkogen:

Im häufigsten Fall führen Mutationen in Proto-Onkogenen zu einem Funktionsverlust des entsprechenden Proteins. Folge: die Zellteilung wird nicht mehr gefördert und die Zelle kann sich nicht mehr teilen. Meist zieht das eine Apoptose nach sich, was für den Organismus kein Problem darstellt, da sich normalerweise genügend andere teilbare Zellen in der Nachbarschaft befinden. Proto-Onkogene können durch Mutationen jedoch auch in eine krebserzeugende Form (= Onkogen) verwandelt werden. Es sind mehr als 100 Proto-Onkogene bekannt (Stand: 2004).

Die Proteine, die von Proto-Onkogenen codiert werden, haben im normalen Zustand einen wachstumsfördernden Einfluss auf Zellen und kontrollieren den Zellzyklus. Alle Zellzyklus-Kontrollgene sind potenzielle Proto-Onkogene, da ihre Veränderung bzw. Fehlfunktion den Verlust der Kontrolle über die Zellteilung bedeuten kann.

So haben sie z.B. die Aufgabe als Wachstumsfaktor Zellen zur Teilung anzuregen, als Andockstelle auf der Zelloberfläche (= Rezeptor) Wachstumsfaktoren zu binden, bei der kaskaden-artigen Signalweiterleitung von Zelloberfläche zum Zellkern mitzuwirken oder direkt als Transkriptionsfaktor im Zellkern die Expression bestimmter Gene zu steuern.

Beispiele zellulärer Proto-Onkogene:

| Typ | Name/Abkürzung | Vom Proto-Onkogen zum Onkogen | mögl. Tumor |
|----------------------------------|---|--|-------------------------------|
| Wachstumsfaktor | EGF (epidermal growth factor) | durch Überexpression dauerhafte Aktivierung der Rezeptoren | verschieden |
| Rezeptor für Wachstumsfaktor | EGF-R (epidermal growth factor receptor) | durch Überexpression oder Veränderung der Bindungsdomäne dauerhafte Aktivierung des second-messenger-Mechanismus | z.B. Brustkrebs |
| Signaltransduktion im Cytoplasma | ras (rat sarcoma; ein GTP-bindendes Enzym) | durch Mutation sind die Enzyme dauerhaft aktiv | Lungen-, Dickdarmkrebs |
| Transkriptionsfaktor | myc | durch Mutation ist die Interaktion mit anderen Proteinen u./od. der DNA verändert, wodurch die Regulation der Genexpression gestört wird | Lungen-, Brustkrebs, Lymphome |

Aufgaben:  ,  , 

- Erläutern Sie die Vorgänge innerhalb des Zellzyklus. Gehen Sie auf die verschiedenen Phasen ein.
- Man vergleicht die Funktion zellulärer Proto-Onkogene gerne mit dem Gaspedal eines Autos. Stellen Sie in einem Schema einer Zelle übersichtlich dar, auf welchen Ebenen die Zellzyklus-Kontrolle mutationsbedingt versagen kann (d.h. das Gaspedal klemmt in gedrücktem Zustand).
- Retroviren können nach Infektion einer Wirtszelle ihr virales Erbgut in die Wirts-DNA einbauen. Das Virusgenom enthält mutierte Versionen zellulärer Proto-Onkogene (so genannte v-Onkogene (v = viral)). Nennen Sie mögliche Auswirkungen einer retroviralen Infektion und erläutern Sie den Vorteil für das Virus.

Tumorsuppressorgen:

Die Proteine, die von Tumorsuppressorgen codiert werden, haben im normalen Zustand einen wachstumshemmenden Einfluss auf Zellen. Bisher sind über 170 Tumorsuppressorgene bei Menschen und anderen vielzelligen Organismen bekannt.

Während bei Proto-Onkogenen die Mutation von einem der beiden Allele ausreicht, um es als Onkogen zu aktivieren, müssen bei Tumorsuppressorgen beide Allele mutiert sein, damit das Tumorsuppressorprotein seine wachstumshemmende Eigenschaft verliert (Two-Hit-Hypothese). Letzteres kann auch als Grund herangezogen werden, weshalb Krebs eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte ist. Jedoch werden etwa 10% der Menschen mit einem mutierten Allel für Tumorsuppressorgene geboren; sie haben eine vererbte Prädisposition für Krebs. Dies bedeutet beispielsweise für die 9% Frauen, die ein mutiertes Allel des Tumorsuppressorgens BRCA-1 geerbt haben, dass sie mit 60%-iger Wahrscheinlichkeit bis zum Alter von 50 Jahren und mit 82%-iger Wahrscheinlichkeit bis zum 70. Lebensjahr Brustkrebs entwickeln. Für Frauen mit zwei normalen Allelen des BRCA-1-Gens sind die Wahrscheinlichkeiten 2% bzw. 7%.

Beispiele zellulärer Tumorsuppressorgene:

| Typ | Name/Abkürzung | Von normal zu mutiert | mögl. Tumor |
|--------------------------|--|--|--|
| Zelladhäsionsmolekül | DCC (deleted in colon carcinoma) | Verlust der Anheftung an Nachbarzellen | Dickdarmkrebs |
| DNA-Reparatur | BRCA-1, BRCA-2 (breast cancer) | Verlust der DNA-Reparaturfunktion | Brust-, Prostatakrebs |
| Kontrolle des Zellzyklus | p53 (Protein mit Molekülmasse von 53.000 u) | Zellteilung kann in G1-Phase des Zellzyklus nicht mehr angehalten werden | verschieden (bei über 50% aller menschl. Tumore) |

Tumorsuppressorgene haben die Aufgabe als Wachstumshemmer in Zellen Teilungen zu verhindern bzw. mutierte Zellen zu veranlassen, das Selbstmordprogramm (= Apoptose) zu starten. Eine Fehlfunktion ist mit einem Auto vergleichbar, bei dem die Bremse nicht mehr funktioniert.

- Quellen (verändert Dez. 2008):** (1) Lexikon der Biologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2002
 (2) Purves et al., Biologie, 7. Auflage, Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 2006
 (3) <http://de.wikipedia.org/wiki/Onkogen>

Glossar:

epidermal growth factor: Wachstumsfaktor, der an der Angiogenese, Wundheilung und während der Embryonalentwicklung beteiligt ist

GTP (Guanosintriphosphat): Baustein für DNA- und RNA-Synthese; energiereiches Stoffwechselprodukt (vgl. ATP)

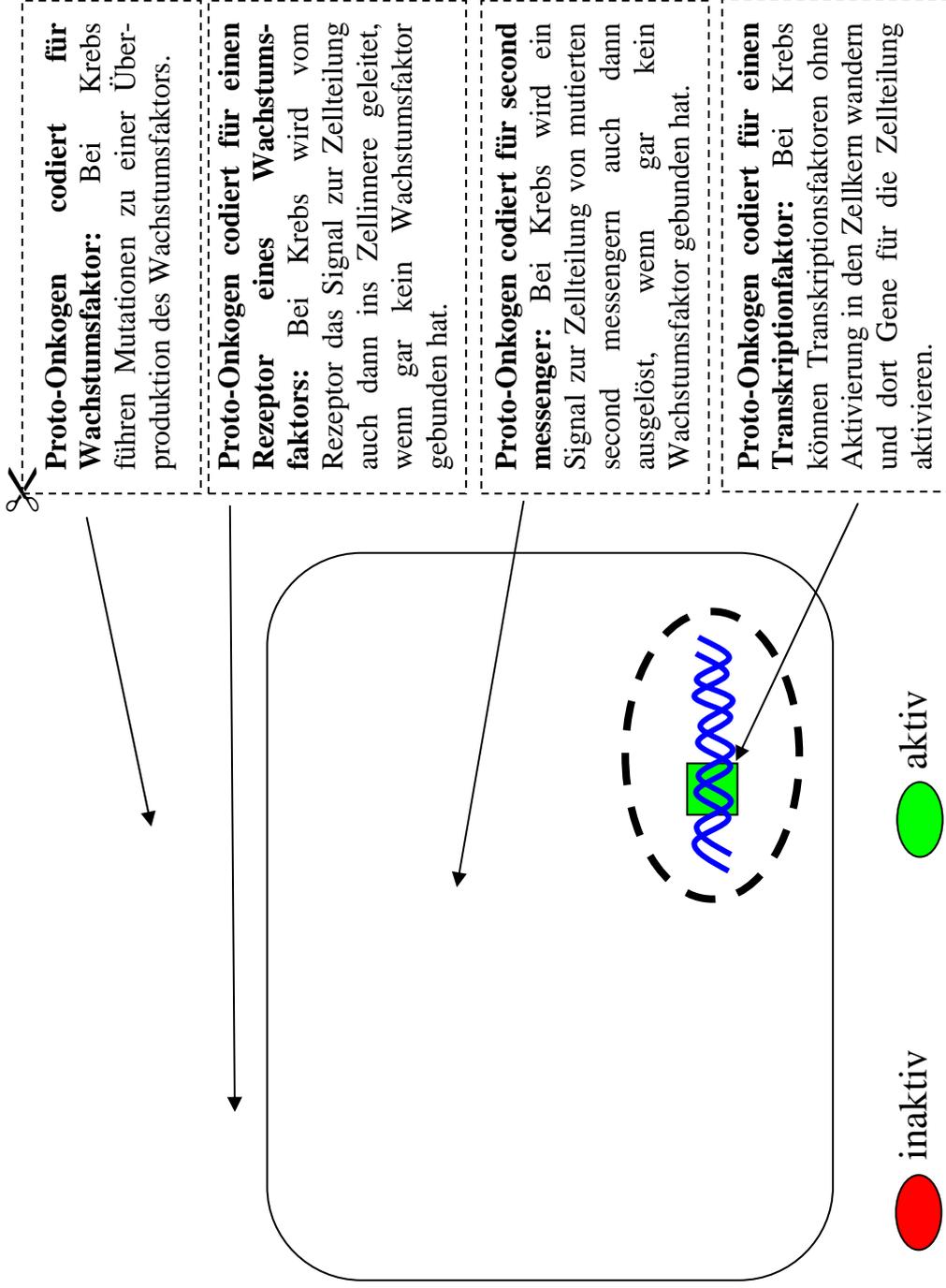
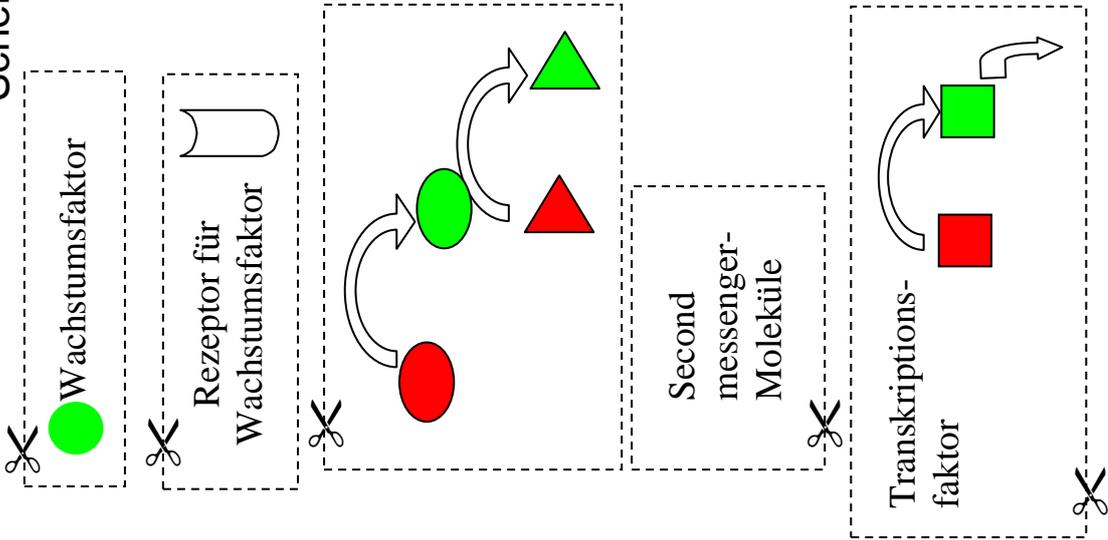
Prädisposition: genetische Veranlagung, die die Entstehung einer Krankheit begünstigt

Weiterführende Literatur:

- Chaos in der Erbsubstanz, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 3: Krebsmedizin II, s. S. 12-22, 2003
- Früherkennung und Diagnostik mit Tumormarkern, Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Krebsmedizin, S. 47-52, 1996



Schematische Darstellung der Initiation einer Zellteilung (normal vs. verändert):

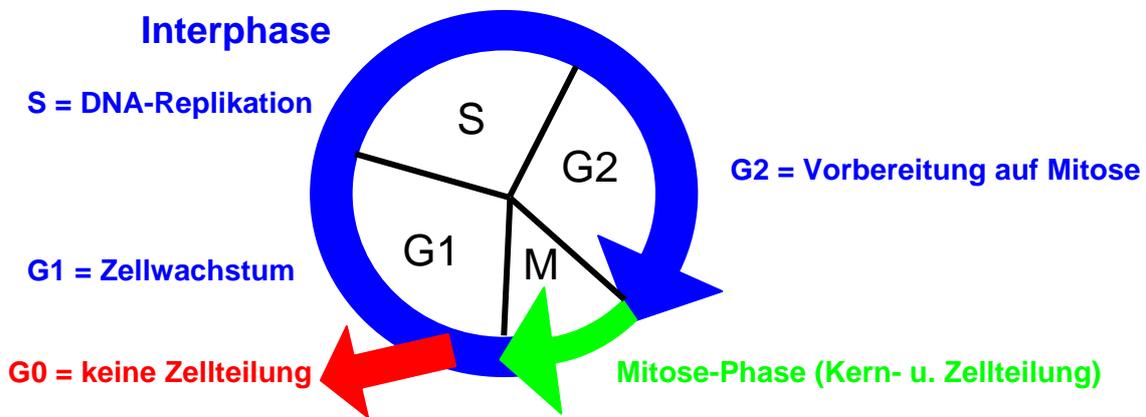


Lösungshinweise zu Arbeitsblatt 8:

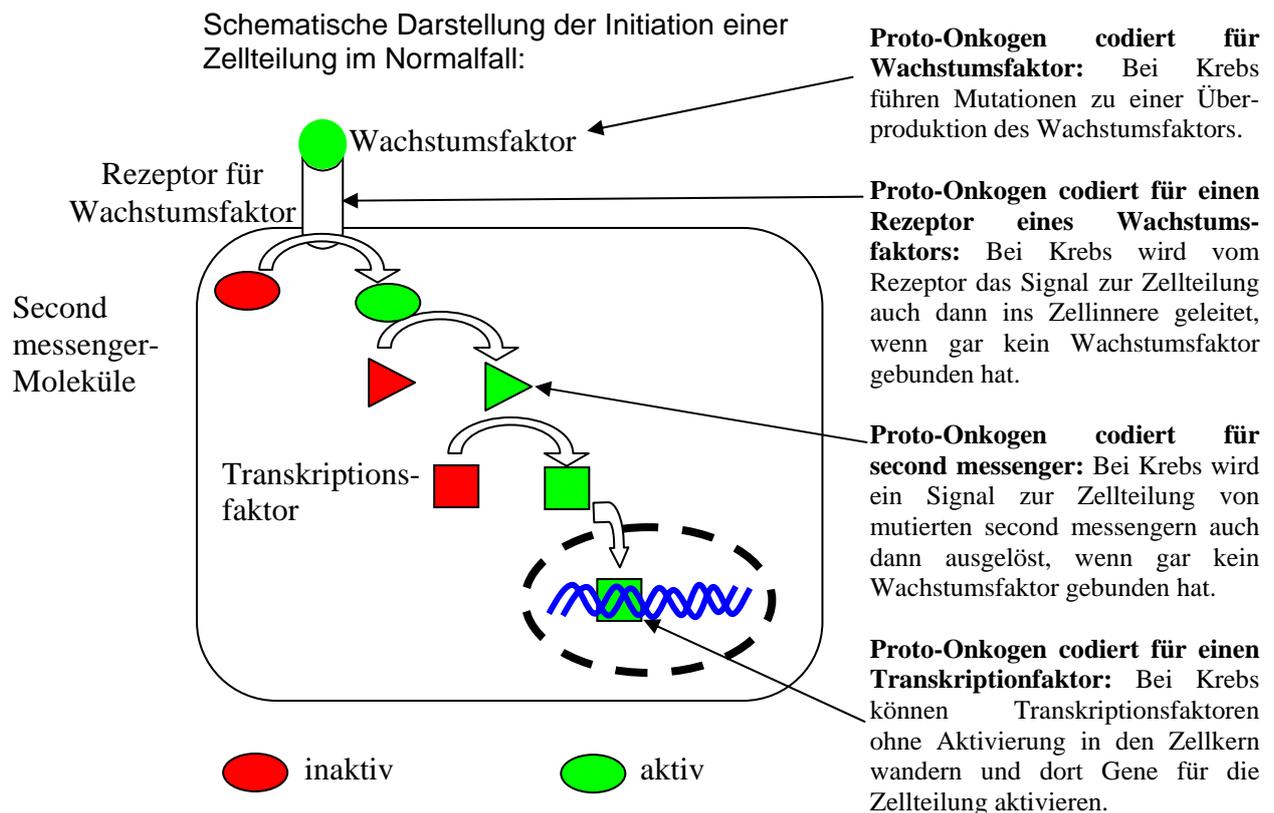
Aufgaben:

a) Erläutern Sie die Vorgänge innerhalb des Zellzyklus. Gehen Sie auf die verschiedenen Phasen ein.

Eine eukaryontische Zelle durchläuft zwischen 2 Zellteilungen verschiedene Aktivitätsphasen, die man als Zellzyklus bezeichnet. Man unterscheidet zwischen der Mitose-Phase (M-Phase), zu deren Beginn die Kernteilung (= Mitose) und an deren Ende die eigentliche Zellteilung (= Cytokinese) stattfinden. An die M-Phase schließt sich eine lange Wachstumsphase (= Interphase) an, die ihrerseits in 3 Unterphase eingeteilt wird: a) G1-Phase, b) S-Phase (Phase der DNA-Replikation) und c) G2-Phase. Zellen, die sich nicht weiter teilen sollen, werden in der G1-Phase festgehalten (= arretiert in G0-Phase).



b) Man vergleicht die Funktion zellulärer Proto-Onkogene gerne mit dem Gaspedal eines Autos. Stellen Sie in einem Schema einer Zelle übersichtlich dar, auf welchen Ebenen die Zellzyklus-Kontrolle mutationsbedingt versagen kann (d.h. das Gaspedal klemmt in gedrücktem Zustand).



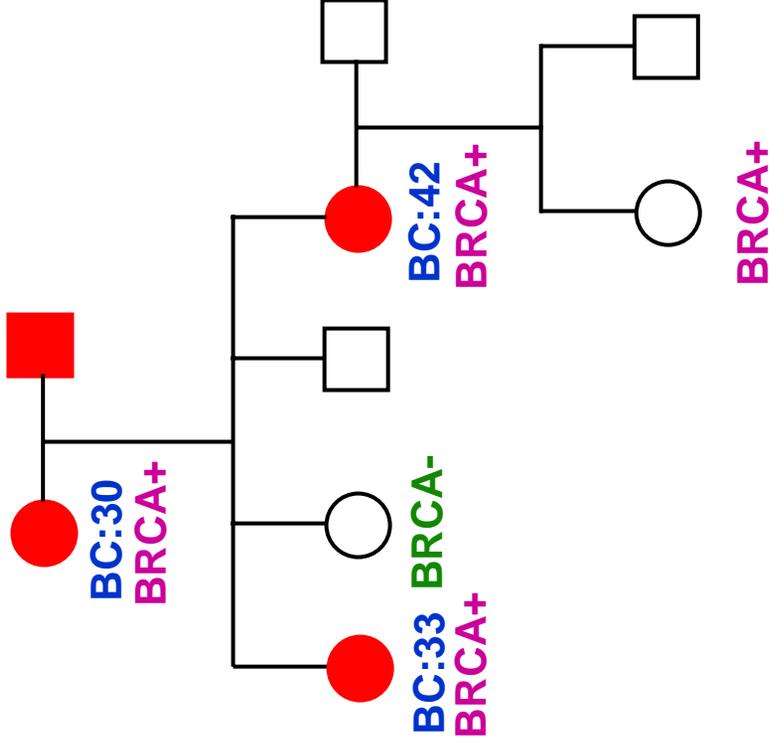


c) *Retroviren können nach Infektion einer Wirtszelle ihr virales Erbgut in die Wirts-DNA einbauen. Das Virusgenom enthält mutierte Versionen zellulärer Proto-Onkogene (so genannte v-Onkogene (v = viral)). Benennen Sie mögliche Auswirkungen einer retroviralen Infektion und erläutern Sie den Vorteil für das Virus.*

Bei Expression der retroviralen Onkogene teilt sich die infizierte Zelle, auch wenn physiologisch keine Teilungsaktivität initiiert wurde. Es kommt zur Tumorbildung. Durch die Zellteilung wird das retrovirale Genom auf alle Tochterzellen verteilt, die dann allesamt potenzielle Produktionsfabriken neuer Retroviren sind. (enormer Selektionsvorteil durch Einbau eukaryontischer Gene; bemerkenswert vor dem Hintergrund, dass Viren hinsichtlich des Verpackens der eigenen Erbsubstanz in die Virushülle extrem limitiert sind)

Ist Krebs erblich?

Familienstammbaum



Quelle (verändert nach): www.dfkz.de, Krebsinformationsdienst, Jan. 2008



Erläuterungen zur Präsentation (für Lehrkraft):

**Genetische Prädisposition für eine Krebserkrankung:
am Beispiel des Mammakarzinoms**

Bis heute sind nur wenige Gene bekannt, deren Veränderungen ein hohes Risiko übertragen, an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Zu den wichtigsten „Anfälligkeitsgenen“ in der westlichen Hemisphäre gehören BRCA1 und BRCA2. Die Art und Häufigkeit von Mutationen in diesen Genen unterscheiden sich stark zwischen ethnischen Gruppen und Bevölkerungen. Die bei einer Population erhaltenen Ergebnisse sind folglich nicht auf andere übertragbar. Dieses Wissen ist von Bedeutung für die genetische Beratung von Frauen mit einem hohen Brust-/Eierstockkrebsrisiko sowie für die Entwicklung von genetischen Tests.

Frauen mit Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Diejenigen, die erkranken, unterscheiden sich beträchtlich: sowohl im Alter bei der Brustkrebsdiagnose als auch in der Körperseite, an welcher der Tumor auftritt. Diese interindividuelle Variabilität tritt sogar bei verwandten Frauen auf, die alle die gleiche Mutation tragen.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die mit BRCA-Mutationen assoziierten Brust- und Eierstockkrebsrisiken nicht bei allen Mutationsträgerinnen gleich sind und es folglich Faktoren geben muss, die diese Risiken modifizieren. Diese zu kennen ist von großer Bedeutung für die Vorsorge und die Betreuung von Frauen, die eine hohe Anfälligkeit für erblichen Brustkrebs haben.

Quelle: <http://www.dkfz.de/de/mammakarzinom/aetiologie.html>