

## ARBEITSBLATT 6: Mutationen und Krebsentstehung

Ein durch eine Mutation verändertes Ras-Protein verliert seine Fähigkeit, gebundenes GTP zu spalten. Es befindet sich daher dauerhaft in einem aktivierten Zustand unabhängig davon, ob Signale für eine einzuleitende Zellteilung vorliegen oder nicht. Die Folge ist, dass der Ras-abhängige Transkriptionsaktivator ebenfalls permanent aktiv ist und die Genexpression u.a. der Cyclin-Gene nicht mehr gestoppt wird. Zellteilungen in betroffenen Geweben erfolgen daher unkontrolliert und ungehemmt. Ein Tumor entsteht. Gene, deren Genprodukte die Zellteilung *übermäßig* anregen, werden als **Onkogene** (griech.: *Anschwellung erzeugend*; Krebs auslösend) bezeichnet. Das mutierte *Ras*-Gen ist also ein Onkogen. Das intakte *Ras*-Gen wird hingegen als **Proto-Onkogen** bezeichnet.

Die Zellteilung von Zellen, in denen das *p53*-Gen mutiert ist, ist ebenfalls dauerhaft angeregt. Zwar erkennt das durch eine Mutation veränderte *p53*-Protein noch das Signal „DNA-Schaden“, es kann aber nicht mehr als Transkriptionsaktivator an die Ziel-DNA binden. Damit unterbleibt die Herstellung des Start-Kinase-Inhibitors p21 und die Start-Kinase leitet die DNA-Replikation trotz DNA-Schaden und damit die Zellvermehrung unkontrolliert ein. In nicht betroffenen Zellen wird das intakte *p53*-Gen daher als **Tumor-Suppressorgen** (engl.: *Tumor unterdrückend*) bezeichnet. Die Genprodukte von Tumor-Suppressorgen hemmen in solchen Zellen die Zellteilung (vgl. Abb. 7).

In 20 – 30 % der entdeckten Tumoren bei Krebspatienten liegen Mutationen im *Ras*-Gen vor, in sogar über 50 % der Tumoren im *p53*-Gen.

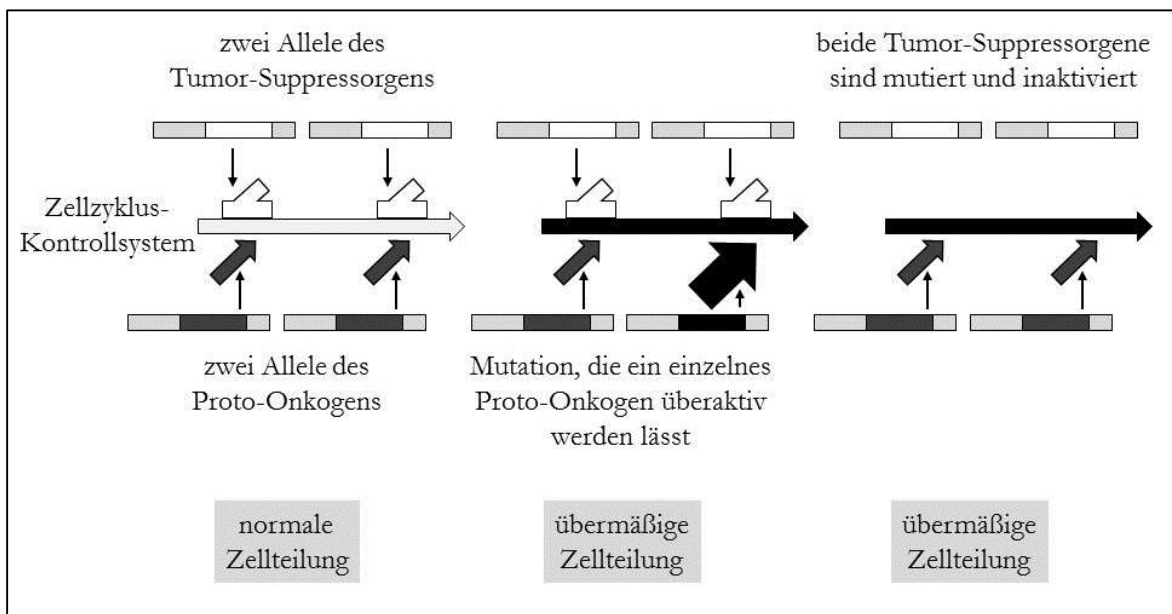
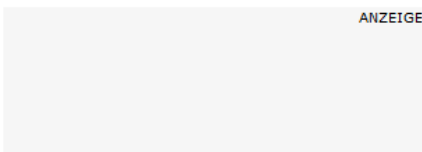


Abb. 7: Wirkung von Tumor-Suppressorgen und Proto-Onkogenen

## Angst vor Krebs: Angelina Jolie hat sich Brüste amputieren lassen

...



Verantwortlich für diese Krankheitsdisposition sind vor allem die Gene BRCA1 und BRCA2. Sie gehören zur Gruppe der sogenannten tumorunterdrückenden Gene, deren Aufgabe es ist, die Zelle vor ungebremster Vermehrung zu schützen. Wenn beide in einer Zelle vorliegenden Kopien der tumorunterdrückenden Gene verändert sind, kann Krebs entstehen. Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen sind für etwa zwei Drittel der familiären Mammakarzinome verantwortlich.

...

Jolie schreibt in ihrem Artikel, sie trage das „fehlerhafte“ BRCA1-Gen in sich. Dadurch erhöhe sich ihr Risiko deutlich, an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken. ...

(Text gekürzt nach <http://www.spiegel.de/panorama/leute/angst-vor-krebs-angelina-jolie-hat-sich-brueste-amputieren-lassen-a-899630.html> [Zugriff 27.10.2013])

Das Protein BRCA1 repariert in Kooperation mit zwei weiteren Proteinen Strangbrüche (z. B. durch ionisierende Strahlen) in der DNA. Es interagiert mit p53 und ist unmittelbar an dessen Aktivierung beteiligt.

### Arbeitsaufträge:

1. Leiten Sie mithilfe der Abbildungen 6 und 7 ab, weshalb sich eine Mutation in einem Tumor-Suppressorgen rezessiv auswirkt, bei einem Proto-Onkogen dagegen dominant.
2. Beurteilen Sie den Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung bei einer Person, die eine Mutation in einem Tumor-Suppressorgen ererbt, im Vergleich zu nicht erblich belasteten Personen.
3. Erklären Sie, warum eine ererbte Mutation in einem der BRCA1-Allele zu einem erhöhten Krebsrisiko führt.

## **ARBEITSBLATT 6: Lösungsvorschlag**

Zu 1.: Eine Mutation in nur einem Allel des Proto-Onkogens kann schon zur Entstehung eines Tumors führen. Die Wirkung der Genprodukte reicht aus, die Zellteilung zu stimulieren. Die Mutation wirkt also dominant.

Eine Mutation in einem Allel des Tumor-Suppressorgens wirkt dagegen nur rezessiv. Nur wenn beide Allele mutiert sind, kann die Zellteilung nicht mehr gestoppt werden.

Zu 2.: Bei einer erblich belasteten Person enthalten alle Körperzellen schon ein mutiertes Allel eines Tumor-Suppressorgens. Wenn in einer Zelle eine weitere Mutation stattfindet, kann sich daraus ein Tumor entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Zelle zur Krebszelle wird, ist daher erheblich größer als bei einer nicht erblich belasteten Person, bei der in beiden Allelen eine Mutation auftreten müsste.

Zu 3.: Bei dem BRCA1-Gen handelt es sich um ein Tumor-Suppressorgen. Das dadurch codierte Protein BRCA1 ist an der Reparatur von Strangbrüchen der DNA beteiligt und aktiviert zudem den Transkriptionsfaktor p53. Dadurch wird die Herstellung des Proteins p21 eingeleitet, das die Startkinase hemmt. Somit werden die DNA-Replikation und die Zellteilung gestoppt.

Liegt bereits ein mutiertes BCRA1-Allel vor, so genügt eine weitere Mutation in dem zweiten BRCA1-Allel, um eine Aktivierung von p53 zu verhindern. Der Zellzyklus läuft dann trotz der beschädigten DNA unkontrolliert weiter ab.