

Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und Krebs

Das folgende Handout fasst die wesentlichen Punkte des Pro-Scientia-Vortrages vom 21.04.16 für fachfremde Stipendiaten einfach zusammen und soll bei Interesse zum weiteren Verständnis beitragen - stellt aber keine wissenschaftliche Arbeit dar.

1. Abstract

Als in der medizinisch-biologischen Forschung erstmals eine Verbindung zwischen exzessiver Aktivierung der Wachstumssignalwege und der Krebszellenbildung nachgewiesen werden konnte, führte dies zu einer intensivierten Erforschung dieser Informationsketten. Bald wurde festgestellt, dass viele Rezeptoren Dimere bilden, sobald sie von der vorgeschalteten Signalkaskade aktiviert werden. Im Detail wurde die Transphosphorylierung von Tyrosinresten als Konsequenz dieser Dimerisierung identifiziert, welche es den Rezeptoren dann erlaubte, das Signal an die nachgeschalteten Signalkomponenten weiterzugeben.

Krebszellen sind häufig u.a. dadurch charakterisiert, dass sie eine gesteigerte Funktion dieser Wachstumsfaktorrezeptoren aufweisen. Dies könnte einerseits auf eine Überexpression oder andererseits auf eine strukturelle Modifikation dieser Rezeptoren zurückzuführen sein, welche dann in einer nicht mehr enden wollenden Signalaktivierung mündet.

Später in der Forschungsgeschichte wurde gezeigt, dass diese sog. Rezeptortyrosinkinasen (RTK) nur eines von mehreren möglichen Informationsübertragungssystemen zur Wachstumssteuerung darstellen und auch andere Rezeptoren in der Krebsentstehung eine bedeutende Rolle spielen.

Diese Rezeptoren können in ihrer Komplexität und Störanfälligkeit variieren. Die meisten von ihnen reichen jedoch Informationen, welche sie von vorgeschalteten löslichen Wachstumsfaktoren erhalten, von extra- nach intrazellulär weiter. Einige Beispiele dafür sind TGF- β -, Notch-, Frizzled- und G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Die sog. Integrinrezeptoren haben wiederum eine Sonderstellung inne, da sie dazu in der Lage sind, Informationen in beide Richtungen zu vermitteln. Als extrazelluläre Liganden fungieren hierbei Komponenten der extrazellulären Matrix. Neben der erforderlichen Stimulation durch lösliche Wachstumsfaktoren, müssen Zellen nämlich auch die Verbindung zur richtigen extrazellulären Umgebung sicherstellen. Gerade bei der Metastasierung spielt der letztgenannte Vorgang eine bedeutende Rolle.

Im Gegensatz zu den oben genannten Rezeptoren sind Ras Proteine Komponenten der nachgeschalteten Signalkaskade. Im aktiven Zustand binden sie das Molekül Guanosinriphosphat (GTP), welches nach Abspaltung einer Phosphatgruppe zum Guanosindiphosphat (GDP) wird und das Protein somit in den inaktiven Zustand überführt. Interessant ist in dieser Hinsicht, dass der Wechsel von GTP zu GDP hauptsächlich auf der Arbeit eines Enzyms namens GTPase-activating protein (GAP) beruht, welches sich durch den Austausch einer einzigen Base im genetischen Code der DNA durch eine missense point mutation so modifizieren lässt, dass es seiner Funktion nicht mehr nachkommen kann und das Ras Protein somit einen konstanten Wachstumsreiz aussendet.