

Madeleine Saupe

Krebserkrankungen waren im Jahre 2007 in der Europäischen Union die häufigste Todesursache. [1] Im Jahr 2008 erkrankten allein in Deutschland 469.800 Menschen an Krebs. [2] Auf Grund der wachsenden Bevölkerungsdichte und der zunehmenden Lebenserwartung steigen die Zahlen stetig an. So werden für das Jahr 2012 rund 486.000 Krebsneuerkrankungen geschätzt. [2]

Für die Umwandlung einer normalen Zelle in eine Krebszelle sind verschiedene Ursachen bekannt. In der Regel treten zufällig oder durch Mutagene Fehler bei der Vervielfältigung des Erbguts, der DNA, auf. Solche Mutagene können von physikalischer oder chemischer Natur sein. Jede Zelle besitzt umfangreiche Reparaturmechanismen, aber dennoch kann es zur Weitergabe des Fehlers an die Tochterzellen (Mutation) kommen. Um eine ungehinderte Weitergabe des fehlerhaften Erbguts zu verhindern, kommt es meist zum „programmierten Selbstmord“, der Apoptose. [3]

Bei der Krebsentstehung spielen zwei Genfamilien eine wichtige Rolle. Die Krebsvorläufer-Gene bzw. Krebsgene (Proto-Onkogene bzw. Onkogene) und die tumorunterdrückenden Gene (Tumorsuppressor-Gene) steuern die Zellvermehrung im Menschen. Mit dem Alter nimmt die Anzahl der Mutationen in diesen Genen und somit das Krebsrisiko zu, da das Wachstum der Zelle unkontrollierbar wird. [4]

Die Tumorentwicklung wird durch das Immunsystem des jeweiligen Menschen kontrolliert. Allerdings hat die Tumorzelle durch ihre hohe Zellteilungsrate die Möglichkeit mit spezifischen Mutationen Tumorvarianten zu entwickeln, welche eine höhere Resistenz gegen Immunzellen zeigen. Das Immunsystem kann aber auch eine Tumorentwicklung auslösen oder ihr Wachstum fördern. Immunzellen produzieren verschiedene Zytokine (Botenstoffe), wobei manche die Entwicklung von Tumoren unterstützen. [5]

Die Umwandlung einer gesunden Zelle in eine Krebszelle ist ein mehrstufiger Prozess, welcher über Monate bis Jahre dauert. Die damit verbundene, zum Teil sehr lange Latenzzeit, die Zeit bis zum sichtbaren Krebs, stellt bei der Erforschung einer möglichen Ursache ein großes Problem dar. Seit Jahrzehnten wird nach einzigartigen Molekülen im Blut gesucht, welche die Tumorerkennung im Frühstadium ermöglicht. Man erhofft sich damit die Therapiemöglichkeiten zu verbessern und somit die Sterberate zu senken.

Wie schon erwähnt ist eine Krebszelle durch ein verändertes Genom gekennzeichnet. Dadurch entstehen körperuntypische Genprodukte bzw. Proteine, aber auch solche, die im gesunden Körper produziert werden. Allerdings sind deren Konzentrationen im krebserkrankten Körper deutlich erhöht. Diese sogenannten Tumormarker sind somit Moleküle, welche im Blut und anderen Körperflüssigkeiten vorkommen können und einen Hinweis auf eine Erkrankung geben. Es gibt zwei Arten dieser Tumormarker. Molekulare Tumormarker sind Stoffwechselprodukte wie Enzyme und Hormone, die der Körper als Reaktion auf die Krebszellen bildet. Tumorantigene werden dagegen von der Krebszelle selbst produziert und können eine Immunantwort auslösen. [2] In Tabelle 1 ist eine Auswahl wichtiger Tumormarker aufgelistet. Die Bestimmung der Tumormarker gewinnt in der Medizin immer mehr an Bedeutung. Allerdings können die Ergebnisse aus

verschiedenen Gründen nicht für eine eindeutige Krebsdiagnose genutzt werden. Zunächst ist in Tabelle 1 erkennbar, dass die Marker krebsartenspezifisch auftreten. Außerdem wird zum Beispiel beim Tumormarker Prostataspezifisches Antigen (PSA) deutlich, dass erhöhte Werte nicht zwingend auf eine Krebserkrankung hindeuten. Entzündungen sowie Nikotinkonsum können die Werte ebenfalls ansteigen lassen. Somit liegt die Bedeutung der Tumormarker weniger in der Identifikation der Krankheit als vielmehr in der Beurteilung von Verlauf und Erfolg einer Krebstherapie. [6]

Tabelle 1 [2, 6]: Auswahl verschiedener Tumormarker mit Hinweisen auf entsprechende Erkrankungen

Marker		Marker folgender Tumore	Erhöhte Werte auch bei
AFP	Alpha-Fetoprotein	Keimzelltumore (Hodens, Eierstöcke), Lebertumore	vor Geburt des Fötus gebildet
CA 15-3	Krebsantigen 15-3	Tumore der weiblichen Brust Eierstockkrebs	Entzündungen; vor allem bei Leberzirrhose
CA 19-9	Krebsantigen 19-9	Tumore der Bauchspeicheldrüse, der Gallenwege, der Leber, des Magens und des Dickdarms	gutartigen Erkrankungen der genannten Organe; Nikotinkonsum
CA 125	Krebsantigen 125	Tumore der Eierstöcke Tumore der Bauchspeicheldrüse, der Gallenwege	Schwangerschaft, gutartige Erkrankungen
Calcitonin		bestimmte Schilddrüsentumore	
CEA	Karzinomembryonales Antigen	Tumore verschiedener Organe vor allem des Dickdarmes, des Magens, der Lunge und der weiblichen Brust	Entzündungen; vor allem Leberzirrhose
HCG	Humanes Choriongonadotropin	Keimzelltumore (Eierstöcke, Hoden)	Schwangerschaft
NSE	Neuronenspezifische Enolase	kleinzellige Bronchialkarzinom (Lungenkrebsform)	
PSA	Prostataspezifisches Antigen	Tumore der Prostata	Entzündungen
TG	Thyreoglobulin	bestimmter Schilddrüsenkrebs	

Im Jahre 1978 wurde beispielsweise eine Studie veröffentlicht [7], bei welcher proteingebundene Kohlenhydrate im Serum von Brustkrebspatienten untersucht wurden. Kohlenhydrate wie L-Fucose und Sialinsäure zeigten eine erhöhte Konzentration. Im Vergleich dazu waren die Werte für das karzinoembryonale Antigen (CEA) weniger oft erhöht. Die Ergebnisse zeigten auch, dass der Grad und das Muster der Kohlenhydrate für jeden Patienten unterschiedlich sind. Dennoch sah die Gruppe um Waalkers einen vielversprechenden Einsatz der obengenannten Kohlenhydrate sowie des CEA als Biomarker zur Verfolgung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit metastasierendem Brustkrebs. [7]

Die Forschungsgruppe um Tauber untersuchte ob Urothelkarzinome, Tumore der Harnwege, mit Hilfe des Vorhandenseins des Tumorsuppressorgens p16INK4a in Harnblasenspülflüssigkeiten erkannt werden können. Die Ergebnisse wurden 2011 veröffentlicht. Sie zeigen, dass die Expression des genannten Tumorsuppressorgens im Vergleich zu anderen bekannten Tumormarkern ein spezifischer und gerade für entdifferenzierte Tumore (Krebszellen mit veränderten Funktionen) ein sensibler Marker ist. Die Untersuchungen gehen nun weiter, um die hohe Spezifität des Verfahrens im Hinblick auf ein Tumorscreening zu nutzen. [8]

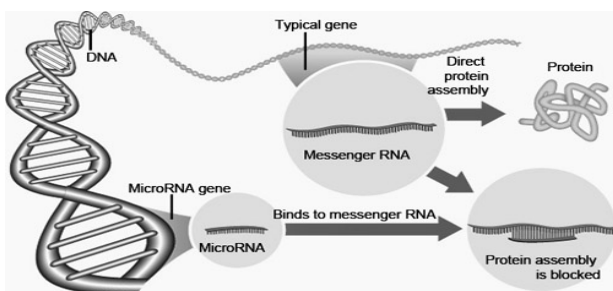



Abbildung 1: Adaptiert nach [11]. Die Gene für die microRNA und die messenger RNA sind auf der DNA codiert. Die Ribonukleinsäuren entstehen durch Transkription. Die messenger RNA dient als Matrize für die Proteinsynthese. Lagert sich die microRNA an diese an, ist das Ablesen der Basenabfolge der messenger RNA durch das Ribosom und somit die Proteinsynthese nicht möglich. Dadurch wird die Proteinkonzentration im Körper reguliert.

In einer anderen Studie untersuchten Forschergruppen der Universität des Saarlandes die microRNAs zahlreicher Patienten im Blut. MicroRNAs sind ebenfalls in der DNA codiert, dienen aber nicht als „Bauanleitung“ für Proteine. MicroRNAs lagern sich an bestimmte Genabschnitte der messenger-RNA an, verhindern damit die Proteinsynthese und regulieren so Proteingehalt und -zusammensetzung im Körper (Abbildung 1). Ist diese regulatorische Funktion der microRNAs gestört, können verschiedene Krankheiten entstehen. Die Untersuchungen ergaben, dass sich diese kleinen Steuermoleküle als Indikator einer Krankheit eignen und dadurch eine Unterscheidung zum gesunden Organismus möglich machen. Eine

Beurteilung, ob die Erkrankung gut- oder bösartig ist, kann mit Hilfe der microRNAs allerdings nicht nachvollzogen werden. Durch Analyse des microRNA-Status einer Zelle ist nun zum Beispiel eine Unterscheidung zwischen Lungenkrebs und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) mit einer mehr als 90 %igen Sicherheit möglich. [9] Prof. Dr. med. Eckart Meese und seine Mitarbeiter von der Universität des Saarlandes nutzten ein mikrochipbasiertes Nachweisverfahren für die Analyse der microRNAs und konnten damit aussagekräftige Daten aus Blutproben von Patienten mit Lungenkarzinom gewinnen. „Die Sensitivität des Tests lag bei 92,5 Prozent und die Spezifität bei 98,1 Prozent in der Lungenkarzinom-Gruppe.“ [10]

An Hand der drei hier aufgeführten Forschungsstudien wird deutlich, dass die Forschungen zu den Tumormarkern schon einige Jahre laufen, aber noch lange nicht ausgeschöpft sind. Es werden immer wieder neue Marker gefunden und Analysenmethoden verfeinert. Jedoch ist klar, die einzigartigen Moleküle, welche die Tumorerkennung im Frühstadium ermöglicht, wurden noch nicht gefunden. Bisher werden alle Tumormarker als Messgröße für den Erfolg einer Therapie verwendet.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
 <p>Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Biochemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald verfasst (s. Woche 23).</p> <p>Die Autorin, Madeleine Saupe, ist Studentin im Masterstudiengang Biochemie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald (E-Mail: msaupe89@web.de).</p> <p>Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Sabine Müller (E-Mail: smueller@uni-greifswald.de).</p>	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Worin liegt vor allem die Bedeutung der Tumormarker?</p>
Literatur:	
<p>[1] Die Welt. 2012. Krebs ist Todesursache Nummer eins in der EU. [Zugriff Jan. 2013]. http://www.welt.de/gesundheit/article109281692/Krebs-ist-Todesursache-Nummer-eins-inder-EU.html.</p>	
<p>[2] D. K. -. Krebsinformationsdienst. 2012. Grundlagen - Allgemeine Informationen zu Krebs; Untersuchungen bei Krebs - Hintergrund: Moderne Marker in der Onkologie. [Zugriff Dez. 2012]. http://www.krebsinformationsdienst.de/</p>	
<p>[3] Eisenbrand G, Metzler M, Hennecke F J. 2005. Toxikologie für Naturwissenschaftler und Mediziner. Stoffe, Mechanismen, Prüfverfahren. Weinheim: <i>Wiley-VCH Verlag</i>.</p>	
<p>[4] Thieme Römpf Online. [Zugriff Jan. 2013] http://www.roempp.com/prod/</p>	
<p>[5] Schutt C, Bröker B. 2011. Grundwissen der Immunologie. Heidelberg: <i>Spektrum Akademischer Verlag</i>.</p>	
<p>[6] Techniker Krankenkasse. 2011. Was sind Tumormarker. [Zugriff Dez. 2012]. http://www.tk.de/tk/untersuchungen-a-z/t/tumormarker/32890</p>	
<p>[7] Waalkes TP, Mrochek JE, Dinsmore SR, Tormey DC. 1978. Serum protein-bound carbohydrates for following the course of disease in patients with metastatic breast carcinoma. <i>Journal of the National Cancer Institute</i>. 61. 703-707.</p>	

[8] Tauber S, Brunken C, Vierbuchen M. **2011**. Vorkommen einer p16INK4a-Expression in Zytologien der Harnblase - Ein neuer Weg zur Früherkennung und Verlaufskontrolle beim Urothelkarzinom. *Urologe*. 50. 1130-1133.

[9] Keller A et. al. **2011**. Toward the blood-borne miRNome of human diseases. *Nature Methods*. 8. 841-845.

[10] Peer Stähler. **2010**. Molekulare Diagnoseverfahren - miRNA-Biomarker im Blut. *Deutsches Ärzteblatt*. 10. 454.

[11] <http://cdn.media.discovermagazine.com/~media/import/images/0/2/6/micronadiag.jpg> [Zugriff Jan. 2012].