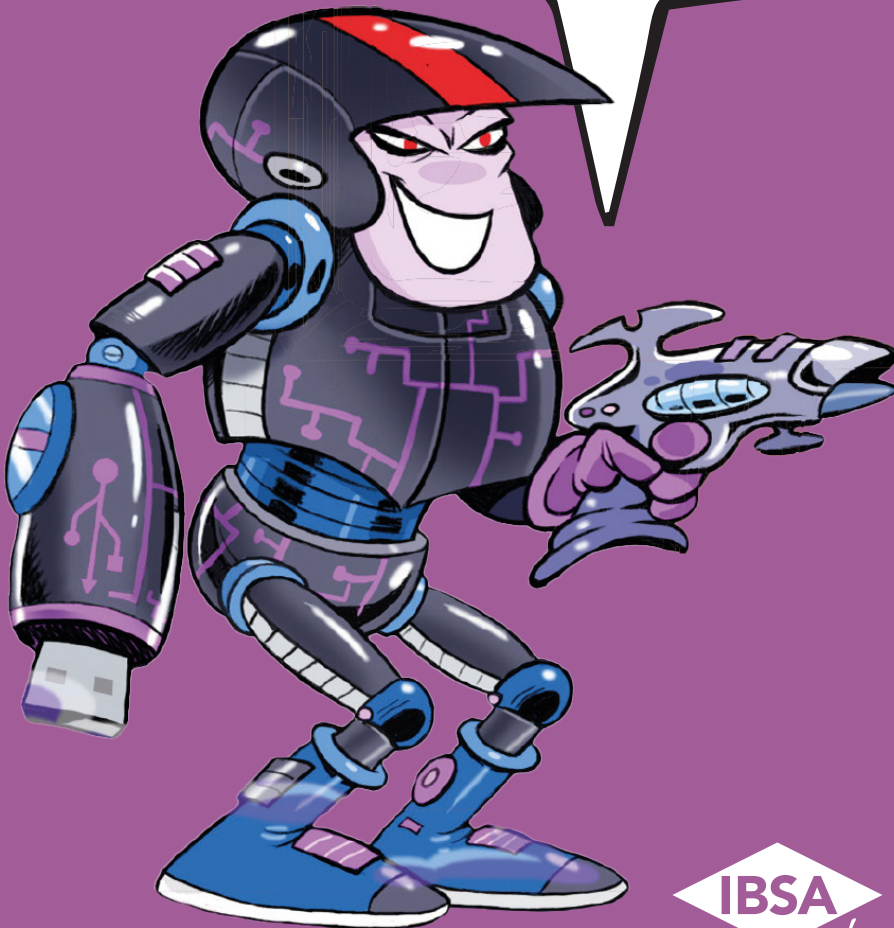




Antonio Musarò
Andrea Alimonti
Nicolò Pernigoni

VERWANDLUNGEN

Wie eine Zelle
verrückt wird





Antonio Musarò
Andrea Alimonti
Nicolò Pernigoni

VERWANDLUNGEN

Wie eine Zelle
verrückt wird

© copyright 2025 by Carocci editore, Rom

Originalausgabe: *Trasformazioni. Come impazzisce una cellula* (Carocci, 2024)

Grafische Gestaltung von Ulderico Iorillo und Valentina Pochesci

Reproduktion gesetzlich untersagt (Art. 171 Gesetz 22. April 1941, Nr. 633). Dieser Band darf ohne Genehmigung nicht, auch nicht teilweise, reproduziert werden, und zwar mit keinem Mittel einschliesslich Fotokopie, auch nicht für eigene oder Lehrzwecke.



05 Vorwort

07 ERSTER TEIL VERWANDLUNGEN

08 Einführung

09 Wir sind aus Zellen gemacht!

10 Die Zygote: der Beginn einer neuen biologischen Einheit

15 Die allgemeinen Merkmale der Zellen

18 Die zelluläre Spezialisierung

23 Wenn Zellen „verstimmt“ sind ...

24 Die Geheimnisse des Krebses

30 Die verrückt gewordene Zelle dringt in andere Gewebe ein

33 Die verrückt gewordene Zelle kann den Soldaten des Immunsystems entkommen

37 Geschichte des Tumors und aktuelle Situation

40 Krebsvermeidung ist eine Frage des Lebensstils

41 Schlussfolgerungen

43 ZWEITER TEIL DIE VERRÜCKT GEWORDENE ZELLE

57 Glossar



VORWORT

Was wissen wir über die Auswirkungen der wissenschaftlichen Forschung und der medizinischen Praxis auf unser tägliches Leben? Von welcher „Leidenschaft“ und von welchen Motivationen werden Forschende und Angehörige der Gesundheitsberufe angetrieben? Was wissen wir über ihren Beruf?

Die Gesellschaft ist in vielerlei Hinsicht bemüht, der Allgemeinheit die Wissenschaft und ihre Leistungen näherzubringen. Denken wir beispielsweise nur an die zahlreichen Broschüren, welche die Bedeutung eines gesunden Lebensstils und ganz allgemein das Wohlbefinden anpreisen. Die Schule trägt natürlich auch ihren Teil dazu bei, indem sie die Grundsätze der wissenschaftlichen Alphabetisierung lehrt und für eine Reihe von Themen sensibilisiert, die den Aufbau einer wissenschaftlichen Kultur für junge Menschen fördert.

Das Projekt *Let's Science!* – realisiert durch die IBSA Foundation für wissenschaftliche Forschung in Zusammenarbeit mit dem Dipartimento dell'educazione, della cultura e dello sport des Kantons Tessin (DECS – Departement für Bildung, Kultur und Sport) – ist auf der Grundlage eben dieser Überlegungen entstanden. Durch diese Partnerschaft konnten interessante Themenbereiche ermittelt werden, die unter Einbeziehung der im Kanton tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Angriff genommen wurden. So begegneten sich zwei häufig weit voneinander entfernte Realitäten – die wissenschaftliche Forschung und die Schule. Dadurch wurde der Dialog zwischen Fachkräften und Lernenden, die an den thematischen Workshops teilnahmen, gefördert und die Sensibilität für dieses Thema und seine Kommunikation weiterentwickelt.

Aber worum geht es denn genau in dem Projekt und was waren die Gründe für bestimmte strategische Entscheidungen? In der Wissenschaft und Forschung werden grosse Fortschritte erzielt, insbesondere in den Fachbereichen der Biomedizin. Die stetige Erweiterung der Forschungsgebiete erfordert ein permanentes Engagement, um stets auf dem neuesten Stand zu bleiben und sowohl eine historische Perspektive zu bewahren als auch die zahlreichen neuen Erkenntnisse zu integrieren. Wissenschaftlich korrekte Informationen in einer verständlichen Sprache eröffnen Jugendlichen die

Möglichkeit, sich den allgemein als „schwierig“ geltenden Themen anzunähern und sich dafür zu begeistern.

So entstand die Buchreihe *Let's Science!*, die das Panorama der wissenschaftlichen Themen, die in der Schule vertieft werden können, erweitern soll. Die fachübergreifenden und direkt mit der Gesundheit und dem Wohlbefinden des Menschen verbundenen Themenbereiche werden innovativ präsentiert.

So wird der wissenschaftliche Text von einer Geschichte begleitet, die auf den Erfahrungen von kantonalen Mittelschulklassen beruht. Diese haben mit Unterstützung ihrer Lehrkräfte Originalskripte verfasst, die anschliessend von Fachleuten der Branche jeweils in Comics übertragen wurden.

Wir möchten die Jugendlichen einladen, sich von den spannenden Forschungsgebieten von *Let's Science!* überraschen zu lassen, die wiederum neue Fragen aufwerfen und Anlass zu weiterführenden Diskussionen bieten. Und wer weiss, vielleicht wird ja eine oder einer dieser Leserinnen und Leser eines Tages selbst einen grossen Beitrag dazu leisten, die Komplexität des Lebens und das empfindliche Gleichgewicht zu verstehen, das ein gesundes und glückliches Leben ermöglicht. Viel Spass beim Lesen!

SILVIA MISITI

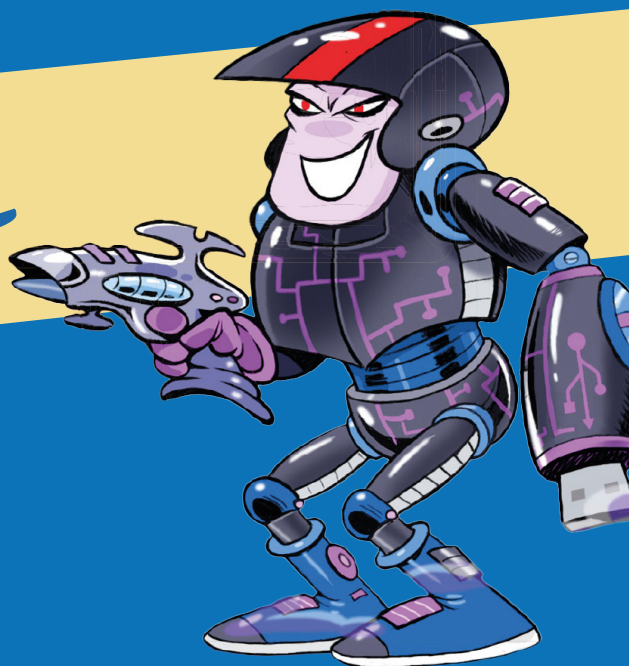
Direktorin der IBSA Foundation für wissenschaftliche Forschung

NICOLÒ OSTERWALDER

Pädagogischer Berater der Schulabteilung Naturwissenschaften (DECS)

Verwandlungen

ERSTER TEIL





Der aussergewöhnliche Prozess der Entwicklung eines menschlichen Wesens beginnt mit einer einzigen Zelle, der Zygote, die das Ergebnis der Befruchtung einer Eizelle (weiblicher Gamet) durch eine Samenzelle (männlicher Gamet) ist. So beginnt die abenteuerliche Reise einer Zelle, die durch Teilung eine Reihe von Umwandlungen durchläuft, die zur Bildung anderer, immer spezialisierterer Zellen führen, aus denen die verschiedenen Organe, Gewebe und Apparate eines lebenden Organismus entstehen. Wir bestehen im Wesentlichen aus Zellen, aus Milliarden von Zellen.

Wie funktioniert das alles? Wie spezialisiert sich eine Zelle? Wer steuert und kontrolliert die zelluläre Spezialisierung? Und was passiert, wenn in dieser perfekten Maschinerie des Lebens einer Zelle etwas schief läuft? Diese Fragen werden wir in diesem Band zu beantworten versuchen.

Von der Embryonalentwicklung bis zum Erwachsenenalter ist jeder biologische Prozess durch eine Reihe von Umwandlungen und Veränderungen gekennzeichnet, die darauf abzielen, eine vollständige Harmonie aller Teile zu erreichen. Alles scheint also durch dynamische Gleichgewichte geregelt zu sein, deren Veränderung zu Abweichungen und pathologischen Zuständen führt. Krebserkrankungen sind dabei die vielleicht komplexesten Pathologien.

In den letzten Jahren haben verschiedene experimentelle Erkenntnisse zu der Annahme geführt, dass die Entstehung von Krebs eine Störung der natürlichen Homöostase (des Gleichgewichts) darstellt. Tumorzellen erwerben nämlich die Fähigkeit, sich zu vermehren, ohne auf externe oder zellinterne Signale zu reagieren, die normalerweise das abnormale Zellwachstum hemmen, und nutzen stattdessen die Signale, die das Wachstum fördern, zu ihrem Vorteil aus.

Die Folge ist eine unkontrollierte Vermehrung der Zellen, die häufig in andere Gewebe eindringen (Metastasierung) und Eigenschaften annehmen, die es dem körpereigenen Abwehrsystem, dem Immunsystem, unmöglich machen, sie wirksam zu bekämpfen.

Glücklicherweise hat die wissenschaftliche Forschung im Kampf gegen viele Krebsarten einige Erfolge erzielt. Es bleibt jedoch noch viel zu tun, um zu verstehen, wie eine normale Zelle verrückt wird, und um die vielversprechendsten therapeutischen Ansätze zu finden, um eine verrückt gewordene Zelle anzugreifen oder zumindest zu zähmen.

Bei all dem muss man sich auch vor denjenigen in Acht nehmen, die „Scheinbehandlungen“ ohne wissenschaftliche Grundlage anbieten und die Patienten täuschen und in die Irre führen. Die wissenschaftliche Forschung hat natürlich ihren Zeitrahmen, aber sie hat auch strenge Regeln, um greifbare Ergebnisse und sichere, wirksame Behandlungen zu liefern.

Freud schrieb: „Wissenschaft ist keine Illusion. Aber es wäre eine Illusion zu glauben, dass wir anderswo finden können, was sie uns nicht geben kann.“

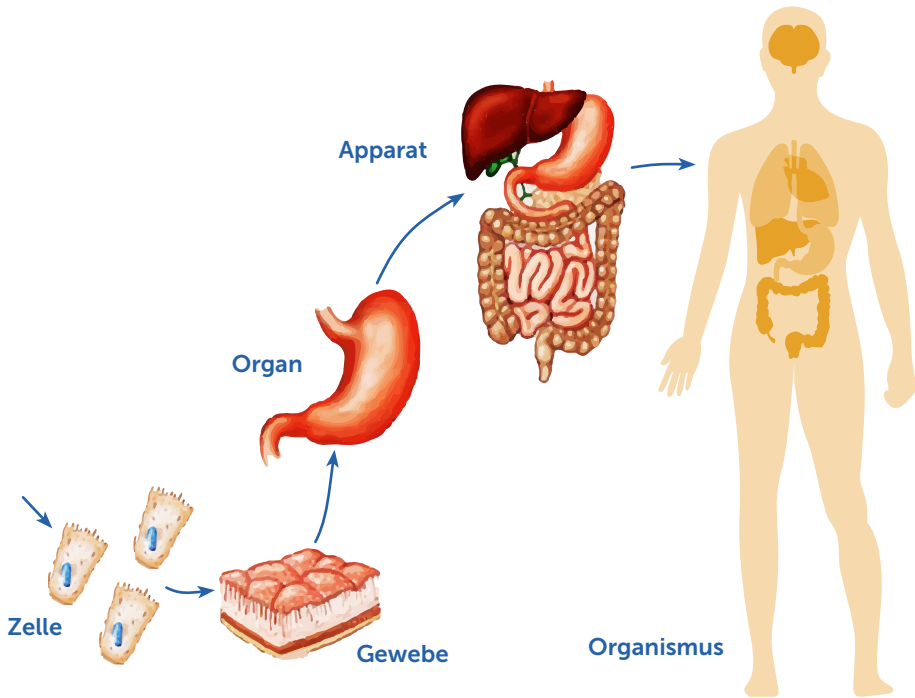


WIR SIND AUS ZELLEN GEMACHT!

Ein gemeinsames Merkmal fast aller Lebewesen, insbesondere der höheren Stufen der Evolutionsleiter, ist die **hierarchische Organisation**: Jeder Organismus besteht aus Organen, die verschiedene Funktionen erfüllen. Jedes Organ besteht wiederum aus Geweben, die wiederum aus kleinen elementaren Einheiten zusammengesetzt sind: Zellen [**Abbildung 1**

Die genaue Anzahl der Zellen, aus denen ein lebender Organismus besteht, ist nicht so einfach zu bestimmen. Es kann mehrere Variablen geben: Alter, Körpergewicht, Grösse usw. Einige neuere Studien, die mathematische Ansätze verwenden, haben jedoch vernünftige Annäherungen geliefert. Unter Berücksichtigung der Faktoren, Parameter und Merkmale eines durchschnittlichen 30-jährigen Menschen, der 70 Kilo wiegt, etwa 1,70 Meter gross ist und eine Körperoberfläche von fast 2 Quadratmetern hat, wurde festgestellt, dass die ungefähre Anzahl der Zellen, aus denen ein solcher Organismus besteht, etwa 37'200 Milliarden beträgt. Eine beeindruckende Zahl, wenn man bedenkt, dass der gesamte Organismus mit dieser Vielzahl von Zellen aus einer einzigen „Mutterzelle“ hervorgegangen ist: der Zygote.

Abbildung 1 Von der Zelle zum Organismus



DIE ZYGOTE: DER BEGINN EINER NEUEN BIOLOGISCHEN EINHEIT

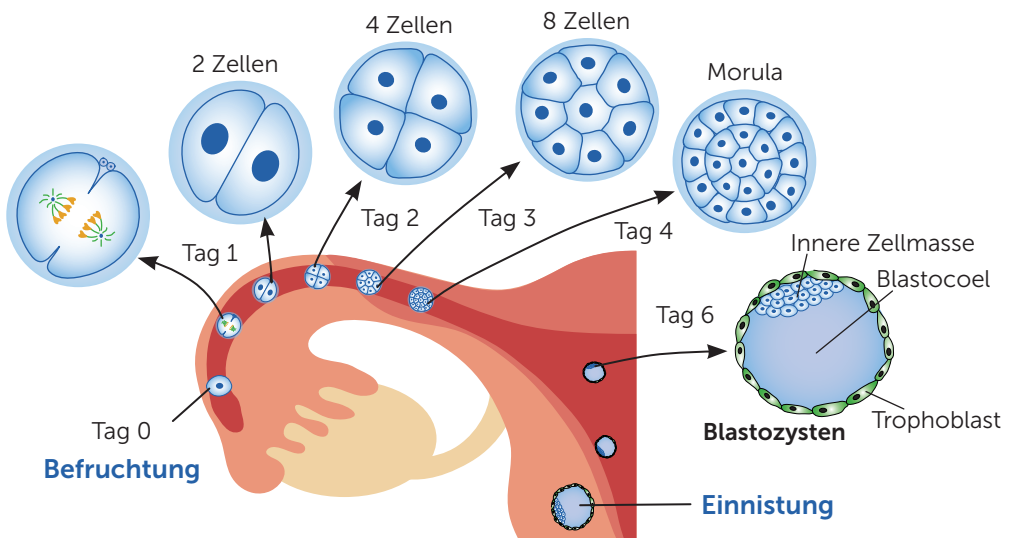
Die **Zygote**, ein frühes Stadium der Embryonalentwicklung, ist eine biologische Einheit, die mit der **Befruchtung einer Eizelle** (weiblicher Gamet) **durch das Spermatozoon** (männlicher Gamet) beginnt. Der Befruchtungsprozess erfolgt durch eine koordinierte Abfolge von Ereignissen, die im Eileiter im Moment des Kontakts zwischen den beiden Gameten stattfinden und zur Bildung einer eigenständigen und neuen biologischen Einheit, der so genannten „Zygote“, führen.

Nach ihrer Entstehung durchläuft die Zygote eine Reihe von morphologischen Veränderungen und beginnt ihre „Reise“ bergab, wie ein Skifahrer, vom Eileiter bis zur Gebärmutter, dem Ort der Einnistung des Embryos. Die Zygote durchläuft eine Reihe von Zellteilungen: Sie teilt sich in zwei Zellen,

dann in vier, dann in acht und so weiter [Abbildung 2]. Etwa drei Tage nach der Befruchtung führt die Teilung der Zygote zur Bildung der **Morula**, einem Embryonalstadium, das aus etwa 16 totipotenten Zellen besteht und seinen Namen von seiner besonderen Morphologie hat, die an die Früchte eines Brombeerstrauchs erinnert.

Am vierten Tag kommt der Embryo (die Morula) in der Gebärmutter an. In das Innere, das nun aus 32 bis 64 Zellen besteht, beginnt Flüssigkeit einzudringen, es bildet sich allmählich ein Hohlraum, das **Blastocoel**, und der Embryo, der nun **Blastozyste** genannt wird, ist bereit, sich in der Gebärmutter einzunisten. Die Blastozyste ist gekennzeichnet durch eine äussere Zellschicht, den **Trophoblasten**, und eine innere Zellmasse, die den **Embryoblasten** bildet. Aus dem Trophoblasten entstehen die fötalen Gewebe der Plazenta, während aus der inneren Zellmasse die drei Keimblätter (Ektoderm, Endoderm und Mesoderm) entstehen, aus denen sich alle Zelltypen ableiten, aus denen die verschiedenen Gewebe, Organe und Apparate des gesamten Organismus

 **Abbildung 2** Erste Stadien der Embryonalentwicklung: Teilung der Zygote, Bildung der Morula, Entwicklung der Blastozyste und Einnistung des Embryos in der Gebärmutter

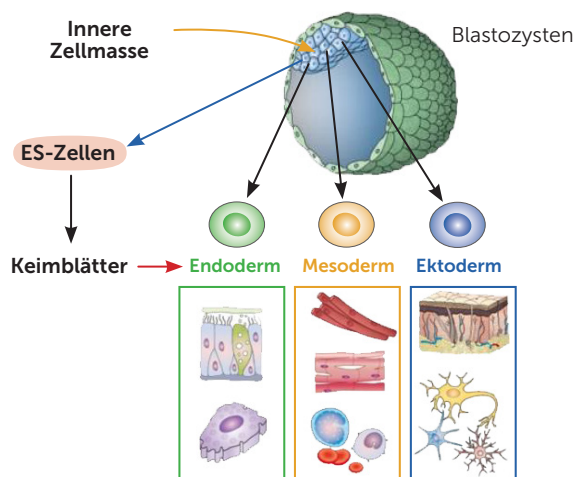


bestehen. Aus diesen drei Blättern werden die Milliarden von Zellen gebildet, aus denen sich der menschliche Körper zusammensetzt. Aufgrund dieser Eigenschaft werden Embryoblastenzellen als **pluripotente embryonale Stammzellen** bezeichnet [Abbildung 3 

Sobald sich der Embryo in die Gebärmutter der Mutter eingenistet hat, beginnt einer der wichtigsten Prozesse der Embryonalentwicklung: die **Gastrulation** oder primäre epithelial-mesenchymale Transition, d. h. eine Bewegung bestimmter Zellen des Embryos zur Bildung der berühmten drei Keimblätter. Von diesen drei Strukturen ausgehend beginnt dann die Phase der **zellulären Spezialisierung**, die für die Bildung der verschiedenen Organe, Apparate und Gewebe notwendig ist. Diese Phase wird **Organogenese** genannt. So beginnt sich das Herz zu entwickeln (etwa am 19. Tag), dann das Gehirn, die Muskeln und so weiter.

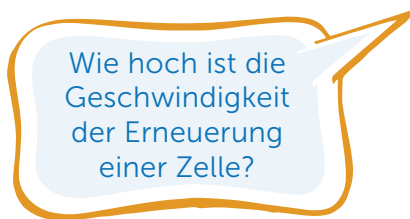
Die Zunahme der Körpermasse während der Embryonal- und Fötalzeit, in der Jugend und im Erwachsenenalter geht mit einer Zunahme der Zellzahl einher, bis zu einem Stadium der „Reife“ (etwa im Alter von zwanzig Jahren). Mit jedem Teilungszyklus hören einige Zellen auf, sich zu vermehren, und spezialisieren sich zu Herzzellen, andere zu Gehirnzellen, andere zu Leberzellen, wieder andere zu Muskelzellen, Hautzellen, Blutzellen, Knochenzellen, Augenzellen usw.

 **Abbildung 3** Die Blastozyste und schematische Darstellung der Bildung der verschiedenen Gewebe, Organe und Apparate



Im Allgemeinen verlaufen die Prozesse der Zelldifferenzierung schrittweise. Eine Zelle, die zunächst undifferenziert ist, durchläuft einen Differenzierungsweg, der die Aktivierung eines spezifischen Genexpressionsprogramms beinhaltet, das mit einer fortschreitenden Veränderung von Form und Funktion einhergeht, bis sie den endgültigen Differenzierungszustand oder die Zellreife erreicht. Am Ende dieses Prozesses sind die differenzierten Zelltypen auf die Ausübung bestimmter Funktionen spezialisiert. Es ist jedoch zu beachten, dass am Ende der Embryonalentwicklung in den verschiedenen Geweben, die hauptsächlich aus differenzierten und spezialisierten Zellen bestehen, einige undifferenzierte Zellen verbleiben, die durch Reize zur Regeneration, Erneuerung und Reparatur einer Verletzung aktiviert werden können.

Die verschiedenen Zellpopulationen können also nicht nur nach ihrer Spezialisierung, sondern auch nach ihren Wachstumseigenschaften klassifiziert werden. Einige Zellen teilen sich bei Erwachsenen nur selten oder gar nicht;



andere können sich erneuern oder ersetzt werden; wieder andere unterliegen einer ständigen **Selbsterneuerung**, deren Häufigkeit vom Zelltyp und vom Gewebetyp abhängt. In der Praxis gibt es eine Geschwindigkeit der Erneuerung der verschiedenen Organe und Gewebe des Kör-

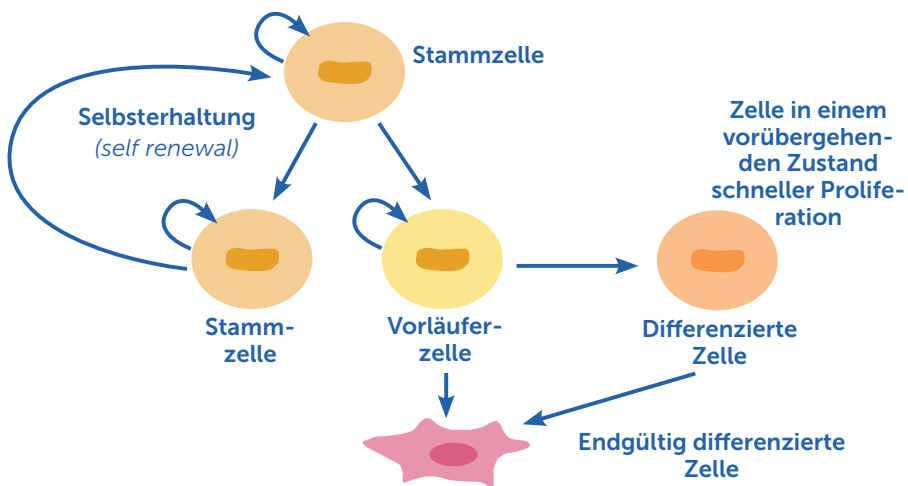
pers. Blut- oder Hautzellen zum Beispiel erneuern sich im Laufe eines Lebens mit einer ziemlich hohen Geschwindigkeit: drei Monate für die roten Blutkörperchen, zwei Wochen für die Haut. Die Zellen anderer Gewebe hingegen erneuern sich langsamer: ein bis anderthalb Jahre für die Leber; zehn Jahre für das Skelett (bis zum Alter von etwa 18-20 Jahren sind die Knochen des menschlichen Körpers hauptsächlich damit beschäftigt, zu wachsen und ihre „endgültige“ Grösse zu erreichen, dann beginnen sie sich zu erneuern); fünfzehn Jahre für die Muskeln.

Das bedeutet, dass, wenn es Populationen von Zellen gibt, die erneuert/ersetzt werden (weil sie altern oder beschädigt oder tot sind), das Gewebe notwendigerweise eine Reserve von Zellen haben muss, die bereit sind, einzuspringen. Diese Zellen werden **Stammzellen** genannt.

Eine Stammzelle hat besondere Eigenschaften, die sie von anderen Zellen unterscheiden. Damit eine Zelle als Stammzelle definiert werden kann, muss sie bestimmte wichtige Voraussetzungen erfüllen:

- ⊙ Sie muss die Fähigkeit besitzen, sich durch Mitose mehrfach zu teilen und dabei den undifferenzierten Zustand beizubehalten (der Begriff für diese Eigenschaft ist Selbsterneuerung); diese Eigenschaft wird häufig mit der Fähigkeit in Verbindung gebracht, Zellen zu bilden, die zusammengeballt bleiben und, von einer einzigen Mutter abstammend, Zellklone bilden. Wenn eine Tochterzelle dann zur Differenzierung veranlasst wird, tritt sie zunächst in einen vorübergehenden Zustand schneller Proliferation ein, verlässt dann den Zellzyklus und führt ihr terminales Differenzierungsprogramm aus, d. h. sie spezialisiert sich [**Abbildung 4** - ⊙ Sie müssen in der Lage sein, sich in reife Zelltypen zu differenzieren/spezialisieren;
- ⊙ Sie müssen die Fähigkeit besitzen, sich sehr langsam zu teilen.

 **Abbildung 4** Schematische Darstellung der Eigenschaften einer Stammzelle





DIE ALLGEMEINEN MERKMALE VON ZELLEN

Unabhängig von der Spezialisierung gibt es drei Hauptbestandteile einer Zelle: die Plasmamembran, das Zytoplasma (in das die verschiedenen Organellen eingebettet sind) und den Zellkern (der Speicher der genetischen Information) [**Abbildung 5**

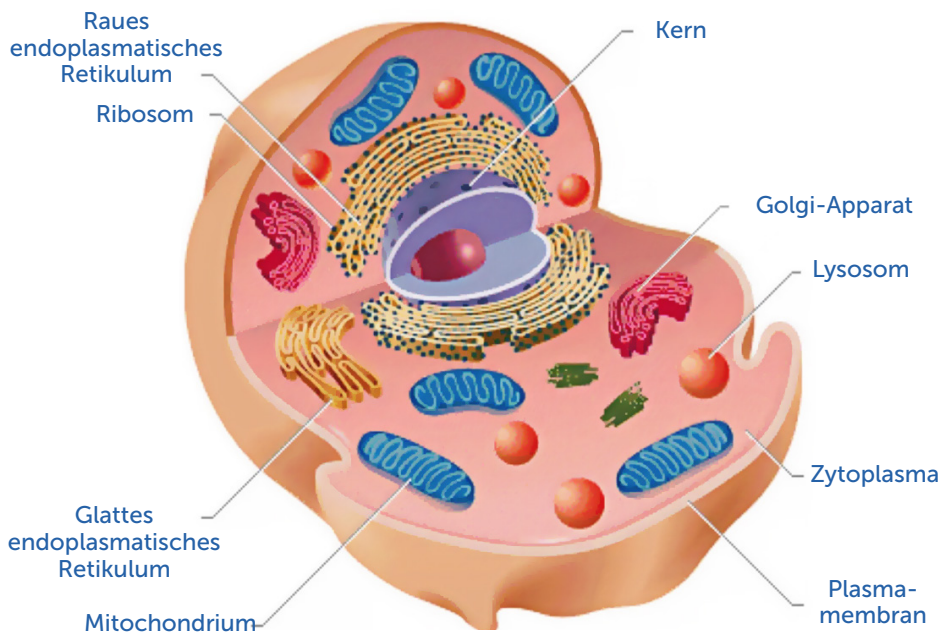
Zellen haben eine klar definierte Struktur; sie sind von der **Plasmamembran** umgeben, einer halbdurchlässigen Barriere zwischen dem Zytoplasma und der extrazellulären Umgebung, die aus einer Lipiddoppelschicht besteht.

Das **Zytoplasma** enthält die zytoplasmatischen Organellen, wie die Mitochondrien, Lysosomen, Ribosomen, das endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat, die für die verschiedenen Funktionen der Zelle wichtig sind.

Die **Mitochondrien** sind das Kraftwerk der Zelle, da sie das Molekül Adenosintriphosphat (ATP) produzieren, also die Energie, die für alle Reaktionen



Abbildung 5 Schematische Darstellung einer eukaryotischen Zelle



und Funktionen der Zellen notwendig ist. Mitochondrien sind auch für die interne Rückführung überschüssiger Kalziumionen (wichtige Botenstoffe) von entscheidender Bedeutung, da sie an der Regulierung der Konzentration dieser Ionen im Zytoplasma der Zelle beteiligt sind.

Die **Ribosomen** und das **raue endoplasmatische Retikulum** (so genannt, weil es unter dem Elektronenmikroskop Reliefs zeigt, die von Ribosomen gebildet werden, die an seiner Membran befestigt sind) bilden eine kleine Werkstatt, in der Proteine hergestellt und verarbeitet werden, die eigentlichen Bausteine des Lebens, d. h. die Moleküle, welche die verschiedenen Funktionen der Zelle, der Gewebe und der Organe aktivieren, regulieren und steuern. Das **glatte endoplasmatische Retikulum** hingegen hat keine Ribosomen und ist an der Synthese der Lipide, aus denen die Zellmembranen bestehen, und von Cholesterin und Steroidhormonen beteiligt. Das glatte endoplasmatische Retikulum ist besonders im Muskelgewebe entwickelt, wo es als Speicher für Kalziumionen dient, die auch für die Muskelkontraktion wichtig sind.

Der **Golgi-Apparat** besteht aus einer Reihe von verdichteten und gestapelten Membranblättchen. Er ist zusammen mit dem endoplasmatischen Retikulum an der Proteinmodifikation und -sortierung beteiligt. Bevor sie ihre Funktion erfüllen können, müssen viele Proteine verändert werden. Die ersten Veränderungen finden im endoplasmatischen Retikulum statt, danach folgen weitere Umwandlungen im Golgi-Apparat. Sobald sie fertig sind (reife Proteine), werden sie sortiert und erreichen ihren „operativen“ Bestimmungsort: Sie können aus der Zelle ausgeschieden werden (Sekretion), oder sie verbleiben in der Zelle, die sie produziert hat, und werden ein integraler Bestandteil der Zellmembran oder der Zellorganellen.

Die **Lysosomen** sind wahre Entsorgungszentren für zelluläre Bestandteile, die beseitigt werden müssen, eine Art Verbrennungsanlage. Man kann sie sich als Membranbeutel vorstellen, in denen spezielle Proteine und hydrolytische Enzyme eingeschlossen sind, die in der Lage sind, gezielt und kontrolliert grosse Moleküle, Mikroorganismen und gealterte Zellfragmente und Organellen abzubauen.

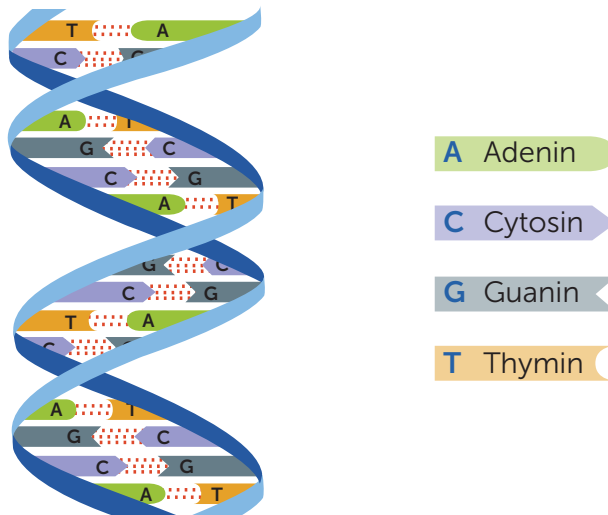
Der **Kern** ist einer der wichtigsten Bestandteile der eukaryotischen Zellen; dort befindet sich das genetische Material, die **DNA**, die Desoxyribonukleinsäure. Wir müssen uns die DNA als ein Buch mit Tausenden von Seiten vorstellen, in dem alle Informationen stehen, die die Merkmale eines Menschen

bestimmen: Grösse, Haarfarbe, Nasenform usw. In diesem „Buch“ besteht das Alphabet aus nur vier Buchstaben, den **Nukleotiden** - Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin, allgemein abgekürzt mit A, C, G und T -, die zwei lange Ketten bilden, die sich umeinander wickeln und eine leiterartige Struktur bilden, die Doppelhelix genannt wird [**Abbildung 6** ]. So wie sich die Buchstaben des Alphabets zu Wörtern zusammenfügen, bilden die in Sequenzen zusammengefassten Nukleotide die **Gene**, die Einheiten der Erbinformation der Lebewesen. Das menschliche Genom als Ganzes besteht aus etwa 3 Milliarden Nukleotiden und 20'000 Genen.

Wir können uns die Zelle als eine Werkstatt vorstellen, in der verschiedene Abteilungen und Maschinen (die zytoplasmatischen Organellen) verschiedene Materialien produzieren, zusammensetzen, verändern, sortieren und recyceln, die nicht nur für die Zelle nützlich sind, die sie produziert, sondern auch für andere Zellpopulationen. Die Informationen, um all dies zu tun, befinden sich im Zellkern, wo das Erbgut aufbewahrt wird, das die Schaltzentrale darstellt, welche die verschiedenen Aktivitäten der Zelle programmiert, koordiniert und reguliert.

Der Prozess, durch den die Zellen spezifische Merkmale erwerben, die sich von Gewebe zu Gewebe und von einem Zelltyp zum anderen unterscheiden,

 **Abbildung 6** Die DNA



wird **Zelldifferenzierung** oder **Histogenese** genannt. Obwohl die Differenzierungsprozesse während der Embryogenese und der fötalen Entwicklung besonders aktiv sind, weil die Zellen, die ursprünglich alle gleich sind, alle verschiedenen Zelltypen bilden müssen, die im Körper vorkommen, setzen sie sich in vielen Geweben auch im Erwachsenenalter fort.

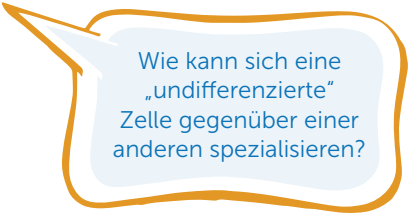


DIE ZELLULÄRE SPEZIALISIERUNG

Wenn alle Zellen in unserem Körper die gleiche genetische Information, d. h. die gleiche DNA, enthalten, wie kommt es dann, dass sie sich in Form und Funktion unterscheiden?

Stellen Sie sich vor, unsere DNA sei eine Partitur, die aus 4 Musiknoten besteht; die gesamte Entwicklung und Aktivität unserer Gewebe, Organe und Apparate hängt davon ab, wie diese Partitur gespielt wird.

Wenn der Dirigent das Startsignal gibt, beginnen die Orchesterspieler (spezielle Proteine, so genannte Transkriptionsfaktoren) mit dem Lesen der Partitur und der Verarbeitung der Klänge. Die Genexpression steht für Klänge: Sie ermöglicht nicht nur die Erzeugung von Klängen (wie ein Ein/Aus-Schalter), sondern wirkt auch wie ein Lautstärkeregler, mit dem die Lautstärke des erzeugten Klangs fein moduliert werden kann.

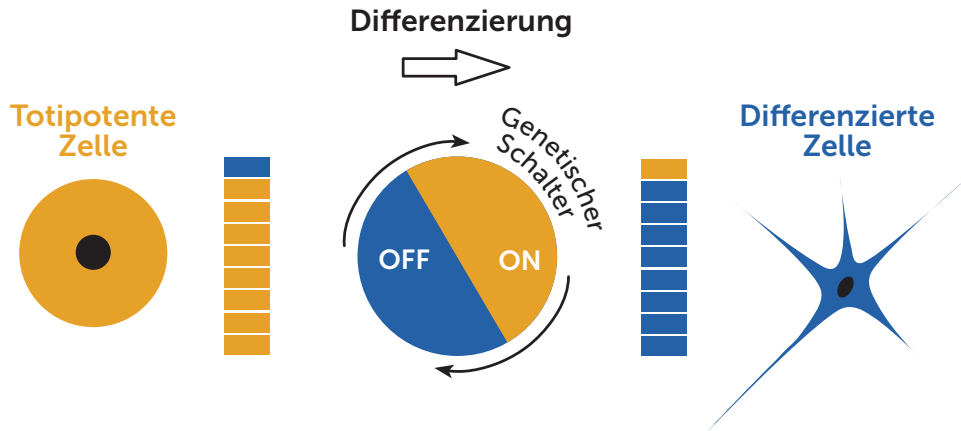


Wie kann sich eine „undifferenzierte“ Zelle gegenüber einer anderen spezialisieren?

Bei der Spezialisierung einer Zelle beobachten wir daher das Ausschalten von Stammzellengen und das Einschalten eines gewebespezifischen Genexpressionsprogramms [**Abbildung 7** 

Wir müssen uns bewusst sein, dass die 20'000 Gene, aus denen das menschliche Genom besteht, nicht alle gleichzeitig in jeder Zelle des Körpers eingeschaltet sind. In einer differenzierten Zelle sind nur 10-20 % der Gene aktiv (d. h. sie werden in RNA transkribiert); der Rest ist inaktiv. Das bedeutet, dass in verschiedenen Zelltypen einige Gene eingeschaltet und andere unterschiedlich ausgeschaltet sein müssen.

Abbildung 7 Von der Stammzelle zur differenzierten Zelle

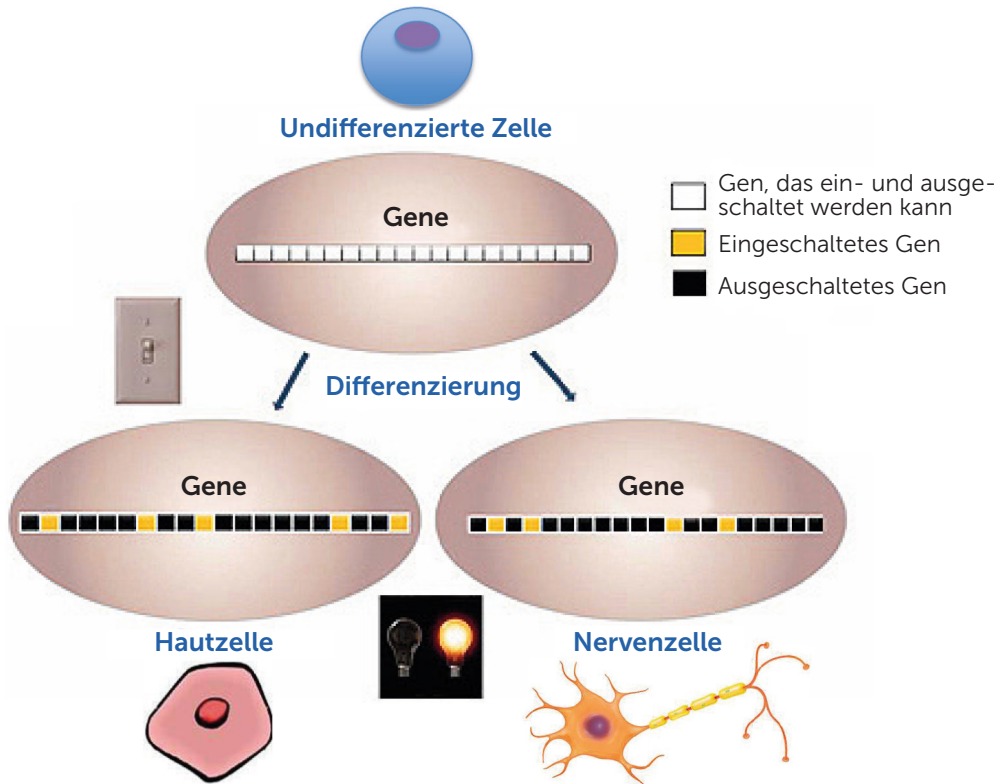


Aber wer dirigiert dieses Orchester? Das Ein- oder Ausschalten verschiedener Gene ist auf eine Reihe von genetischen und epigenetischen molekularen Signalen zurückzuführen.

Die **Epigenetik** untersucht genau die Veränderungen, die zu einer veränderten Genexpression (aktive versus inaktive Gene) führen, ohne die DNA-Sequenz zu verändern. Das heisst, sie untersucht Veränderungen des Phänotyps, die nicht auf Veränderungen des Genotyps zurückzuführen sind. Um auf die Ähnlichkeit der Musiknoten zurückzukommen: Die Partitur (DNA) mag die gleiche sein, aber die Dirigenten (epigenetische Prozesse) können wählen, wen sie zum Singen/Spielen und wen sie zum Schweigen bringen. Auf der Grundlage dieser rigorosen Symphonie werden einige Zellen zum Beispiel Gene für Keratine aktivieren und zu Hautzellen werden, andere werden Gene für das Programm des Nervensystems aktivieren, wobei die Hautgene schweigen, und zu Neuronen, Gehirnzellen und so weiter werden [**Abbildung 8** ]. Es ist daher möglich, einen Zelltyp von einem anderen anhand der Expression einer Reihe spezifischer Gene zu unterscheiden, die wiederum die Synthese der für jeden Zelltyp typischen Proteine bestimmen.

Die Phase der Spezialisierung oder der zellulären Differenzierung beinhaltet in der Regel die Regulierung des epigenetischen Zustands des Chromatins, einer Substanz im Zellkern, die aus DNA und Proteinen besteht. Bestimmte

 **Abbildung 8** Der Prozess des Ein- und Ausschaltens von Genen während der Zelldifferenzierung



Bereiche des Genoms werden dauerhaft nicht exprimierbar gemacht, so dass eine Zelle, die beispielsweise eine Differenzierung in eine Zelle des Herzens vorgenommen hat, nicht die Gene aktivieren kann, die für die Differenzierung in Neuronen erforderlich sind und umgekehrt. Durch die Wiederholung dieser Entscheidungen kann die Differenzierung immer weiter verfeinert werden, bis eine Zelle ihren endgültigen Differenzierungszustand erreicht.

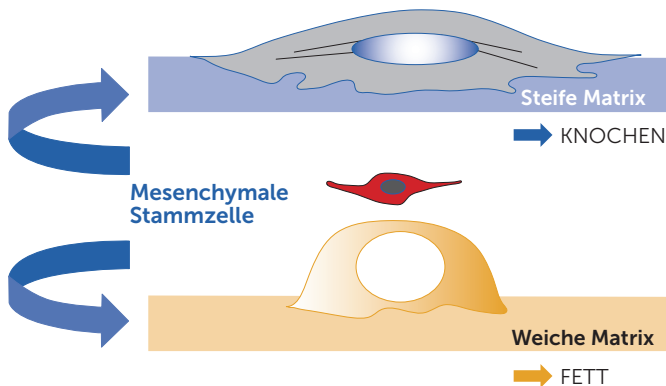
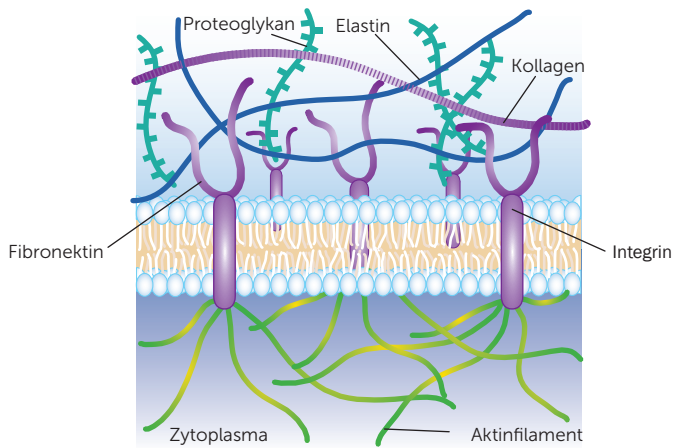
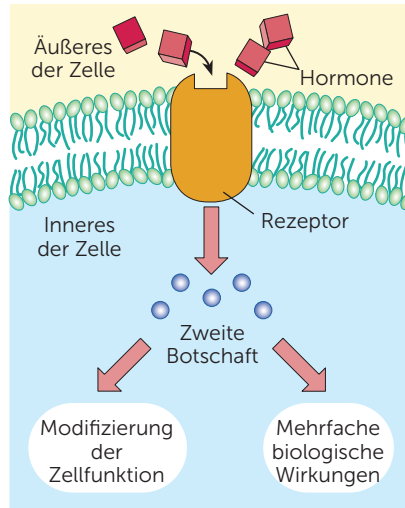
Die Signale, welche die Zelldifferenzierung auslösen, können unterschiedlicher Art sein:

- ⊙ Einige Zellen setzen **extrazelluläre Signalmoleküle** frei, die sich im extrazellulären Raum ausbreiten und an spezifische Rezeptoren binden, die sich in der Membran oder im Zytoplasma der Zielzellen befinden; die Aktivierung des Rezeptors löst dann eine Kaskade von

intrazellulären Ereignissen aus, die zu spezifischen zellulären Reaktionen führen. Eine klar definierte Kategorie dieser Moleküle sind die **Hormone**, also Sekretionsprodukte der endokrinen Drüsen, die vom Blut in den gesamten Körper transportiert werden. Es gibt auch eine heterogene Familie von Signalmolekülen, die Interaktionen zwischen Gruppen von relativ benachbarten Zellen vermitteln; dies geschieht innerhalb desselben Gewebes oder zwischen verschiedenen, aneinander angrenzenden Geweben (**parakrine Signalübertragung**). Zu dieser Familie gehören einige der stärksten Regulatoren der Zelldifferenzierung wie Wnt-, Hedgehog-, BMP- und FGF-Signale;

- ⊙ Signale, die nur dann von einer Zelle zur anderen weitergegeben werden können, wenn die Zellen in engem Kontakt stehen, und die durch Oberflächenrezeptoren vermittelt werden, die molekulare Gruppen, so genannte Gegenrezeptoren, erkennen, die auf der Oberfläche benachbarter Zellen vorhanden sind;
- ⊙ Die Zellen können auch Informationen aus dem Rest des Körpers durch Interaktionen mit der extrazellulären Matrix (**ECM**) empfangen. Tatsächlich sind die Zellen, aus denen die verschiedenen Gewebe bestehen, in unterschiedlichem Masse durch einen extrazellulären Raum voneinander getrennt, der von einem komplizierten Netz von Makromolekülen, der ECM, eingenommen wird. Die ECM stellt nicht nur eine Art Gerüst dar, das zur Stabilisierung der physischen Struktur des Gewebes erforderlich ist, sondern bietet auch ein Substrat, auf dem alle Gewebezellen anhaften, wandern, sich vermehren und differenzieren können, was auch das Überleben, die Form und die Funktion verschiedener Zellen beeinflusst. Mechanische Reize können in Abhängigkeit von der **stiffness** (Steifigkeit) der extrazellulären Matrix die Differenzierung einer Zelle zu einem bestimmten Gewebetyp fördern. Aus einer adulten mesenchymalen Stammzelle kann beispielsweise Knorpel-, Knochen- oder Fettgewebe entstehen. Die Wahl kann von der Steifigkeit des Substrats abhängen, wobei eine steife Matrix die Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen in Richtung Knochen lenkt, während eine weiche Matrix die Differenzierung in Richtung Adipozyten (Fett) fördert [**Abbildung 9** 

 Abbildung 9 Signale zur Induktion der Zelldifferenzierung





WENN ZELLEN „VERSTIMMT“ SIND ...

Nach dem, was wir beschrieben haben, sind alle zellulären Prozesse wie Proliferation, Differenzierung, Zelltod usw. fein reguliert. Es ist daher leicht vorstellbar, dass die Zellen verstimmt werden, wenn die Dirigenten Fehler beim Dirigieren machen.

Wenn eine Zelle aus dem Takt gerät, bedeutet dies, dass sie nicht mehr in der Lage ist, ihre eigentliche Funktion zu erfüllen: Dies ist die Ursache vieler Krankheiten, einschließlich bösartiger Tumore (Krebs).

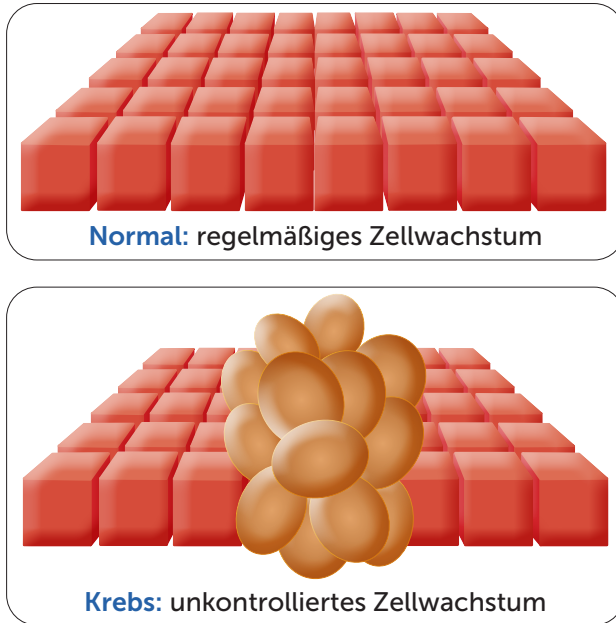
Das Wort Tumor kommt aus dem Lateinischen *tumor* (Schwellung, Anschwellen) und bezeichnet die abnorme Entwicklung eines Gewebes im Körper. Tumore werden im Allgemeinen in zwei grosse Kategorien unterteilt: gutartige und bösartige Tumore.

Krebs ist eine der ersten menschlichen Krankheiten, die mit einer Störung der epigenetischen Regulierungsmechanismen in Verbindung gebracht werden. So wurde beispielsweise beobachtet, dass die Nichtausschaltung bestimmter Gene zu einem Verlust der funktionellen Spezialisierung von Zellen führt, die dann verrückt werden und die Partitur (DNA) falsch „spielen“.

In ähnlicher Weise kann eine Veränderung der Steifigkeit eines Gewebes, die durch eine Veränderung der extrazellulären Matrix hervorgerufen wird, die Ursache für die Entstehung verschiedener Tumore und die Invasion von Krebszellen in andere Organe und Gewebe (Metastasierung) sein.

In den letzten Jahren haben daher verschiedene experimentelle Erkenntnisse zu der Annahme geführt, dass die Entstehung von Krebs eine Störung der natürlichen Homöostase (des Gleichgewichts) darstellt. Krebszellen erwerben nämlich die Fähigkeit, sich zu vermehren, ohne auf externe oder zellinterne Signale zu reagieren, die normalerweise das Gewebewachstum hemmen sollten (**Onkosuppressoren**), und nutzen stattdessen Signale, die das Wachstum fördern (**Onkogene**), zu ihrem Vorteil aus. Die Folge ist eine unkontrollierte Zellvermehrung [**Abbildung 10** .

 **Abbildung 10** Zellproliferation unter normalen Bedingungen (oben) und in Tumoren (unten)



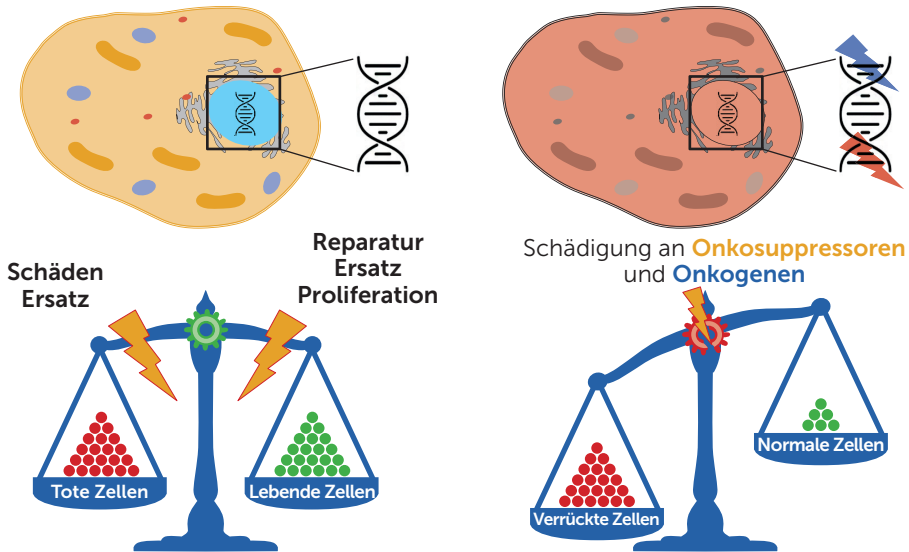
DIE GEHEIMNISSE DES KREBSSES

In Wirklichkeit kann man nicht von einer einzigen Krankheit namens Krebs sprechen, sondern von mehreren Krankheiten mit verschiedenen und unterschiedlichen Ursachen, die verschiedene Organe und Gewebe befallen und daher spezielle diagnostische Tests und therapeutische Lösungen erfordern.

Wie können die Zellen in unserem Körper Krebs erzeugen?

Es ist jedoch möglich, trotz der vielen Facetten, Merkmale und Besonderheiten zu erkennen, die allen Tumoren gemeinsam sind. Wir haben gesehen, dass eine Zelle im Organismus manchmal verrückt wird: Sie verliert einige ihrer regulierenden Eigenschaften, erwirbt die Fähigkeit, sich unkontrolliert zu teilen und beginnt, sich ausserhalb aller Regeln zu vermehren. Diese Krebszelle kann nun länger leben und in angrenzendes Gewebe eindringen [**Abbildung 11** 

Abbildung 11 Normale Zellen und verrückt gewordene Zellen



Veränderungen auf der Ebene des DNA-Moleküls und der Reparaturmechanismen sowie der Kontrolle der Zellproliferation können dazu führen, dass eine normale Zelle zu einer Krebszelle wird, die verrückt spielt.

Aber warum passiert das? Die DNA enthält alle Informationen, die die Zelle braucht, um zu leben und zu wachsen, aber auch um die umliegenden Zellen und sich selbst zu regulieren. Innerhalb der DNA lassen sich Regionen identifizieren, die Gene enthalten (die Geninformation), von denen viele für **Proteine** codieren, andere haben eine **regulierende Funktion**, wieder andere haben eine unbekannte **Funktion**.

Wir wissen, dass Krebs durch eine Anhäufung von Mutationen entsteht, d. h. durch eine Reihe von **Veränderungen der Gene**, die die Zellproliferation, das Überleben, die Adhäsion und die Mobilität regulieren. Diese Mutationen können sich über sehr lange Zeiträume hinweg entwickeln, auch unter dem Einfluss äußerer Reize.

Dank einer Reihe von **Notbremsen** in den Zellen selbst kann der Tumor oft in einer gutartigen Form existieren: Die Zellen vermehren sich stärker als sie sollten, bleiben aber klar abgegrenzte Massen. Wenn dieses Stadium übersprungen wird, tritt die Bösartigkeit ohne erkennbare Vorzeichen auf.

Was sind die Ursachen für die Genmutation? Heute weiss man, dass nur in seltenen Fällen die notwendigen und hinreichenden Ursachen für die Tumorentstehung bereits in den Genen „festgeschrieben“ sind, d. h. sie sind **vererbbar**. Die meisten Krebsarten sind auf **Umweltursachen** zurückzuführen, d. h. sie sind das Ergebnis einer längeren Exposition gegenüber chemischen, physikalischen oder viralen Karzinogenen. Es wurde beispielsweise nachgewiesen, dass Zigarettenrauch, Asbest, bestimmte Stoffe aus der Öl- oder Kohleverbrennung, Alkohol, eine unausgewogene Ernährung und ultraviolette Strahlen der Sonne eine **genetische „Anfälligkeit“** auslösen und zu Mutationen führen können, die bei anderen Personen nicht vorkommen. In anderen Fällen entstehen Mutationen aufgrund von Fehlern im Replikationsmechanismus der Zellen, unabhängig vom Einfluss der äusseren Umgebung.

Es gibt vier Klassen von Genen, die, wenn sie verändert sind, die Krebszelle und damit den Tumor hervorbringen können:

- ⊙ **Proto-Onkogene**: Sie kodieren für Proteine, die den Eintritt in den Zellzyklus und die Progression des mitotischen Zyklus steuern. Proto-Onkogene, die infolge von DNA-Veränderungen mutiert sind oder aktiviert wurden, werden **Onkogene** genannt (z. B.: Ras, Rb, Src usw.);
- ⊙ **Onkosuppressor-Gene**: kodieren für Proteine, die die Zellvermehrung hemmen können und als Bremse wirken;
- ⊙ **Gene, die am Prozess des programmierten Zelltods beteiligt sind**: Sie kodieren für Proteine, die am Prozess der Apoptose beteiligt sind (eine Art Selbstzerstörung der Zelle, die ausgelöst wird, wenn die Zelle geschädigt ist, um grössere Schäden am Individuum zu verhindern). Mutationen in diesen Genen verhindern, dass die Zelle in die Apoptose geht, und begünstigen so das Überleben der mutierten Zelle;
- ⊙ **Gene, die an DNA-Reparaturmechanismen beteiligt sind**: Die Zelle verfügt über mehrere DNA-Reparatur- und Kontrollsysteme, und wenn ein DNA-Reparaturprotein mutiert ist, macht es diese Mutation unmöglich, Läsionen des Zellgenoms zu reparieren. Unreparierte Mutationen können sich anhäufen und zur Entwicklung einer Krebszelle führen.

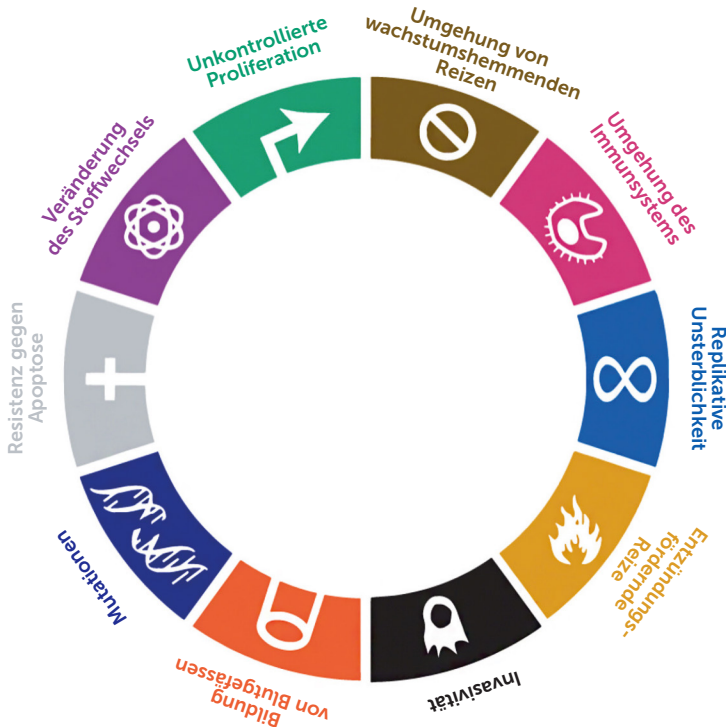
Es kann auch andere Gene geben, die dem Tumor helfen, z. B. Gene, die die Reaktionen des Immunsystems beeinträchtigen, oder Gene, die die Migrationsfähigkeit der Tumorzellen erhöhen.

Wir wissen heute, dass alle Formen von Krebs mindestens zehn gemeinsame Merkmale aufweisen [Abbildung 12 Hallmarks of Cancer).

Die zehn Merkmale von Krebs sind:

- ⊙ Proliferation unabhängig von Wachstumsfaktoren;
- ⊙ Unempfindlichkeit gegenüber Faktoren, die das Zellwachstum blockieren;

 **Abbildung 12** Die zehn Merkmale einer Krebszelle



- ⊙ Umgehung der Mechanismen des Zelltods;
- ⊙ Unbegrenzte Proliferation;
- ⊙ Reprogrammierung des Energiestoffwechsels der Zelle;
- ⊙ Förderung der Angiogenese;
- ⊙ Migration und Metastasierung;
- ⊙ Umgehung des Immunsystems;
- ⊙ genomische Instabilität;
- ⊙ Entzündung.

Das Hauptmerkmal von Krebs ist das unkontrollierte Wachstum seiner Zellen; Tumorzellen vermehren sich auch ohne wachstumsfördernde Faktoren, verlieren ihre internen „Notbremsen“ und sind unempfindlich gegenüber hemmenden Reizen anderer Zellen im Gewebe, aus dem der Tumor stammt. Parallel zur unkontrollierten Teilung sind die Krebszellen **unempfindlich gegenüber Zelltodstimuli**.

Damit der Tumor aber weiter wachsen kann, braucht er viele Nährstoffe, und hierzu ist er in der Lage: 1. seinen Stoffwechsel so umzugestalten, dass eine sehr hohe Wachstumsrate möglich ist; 2. Faktoren zu produzieren, die die Bildung neuer Blutgefäße erleichtern. Dieses Phänomen wird **Neoangiogenese** genannt; auf diese Weise stellt der Tumor die Versorgung mit allen Nährstoffen sicher, die er benötigt.

Der Tumor kann sich also auf unbestimmte Zeit weiter aufspalten, auch wenn dies auf Kosten der Genauigkeit geht, mit der er sein Genom repliziert. Dem Tumor ist es nämlich egal, ob die Replikation seiner Tochterzellen perfekt ist, er will nur ihre Zahl erhöhen. Die starke und schnelle Vermehrung von Zellen in Verbindung mit einer fehlenden DNA-Qualitätskontrolle führt dazu, dass sich während der Zellreplikation Fehler in der DNA ansammeln, die **genetische Instabilität** verursachen.

Es wird auch vermutet, dass Krebszellen bestimmte Mechanismen, die für normale Stammzellen spezifisch sind, zu ihrem Vorteil ausnutzen: Zunächst einmal exprimieren sie hohe Mengen eines Enzyms, der Telomerase, die es

Wie entsteht
die Hypothese der
Krebsstammzellen?

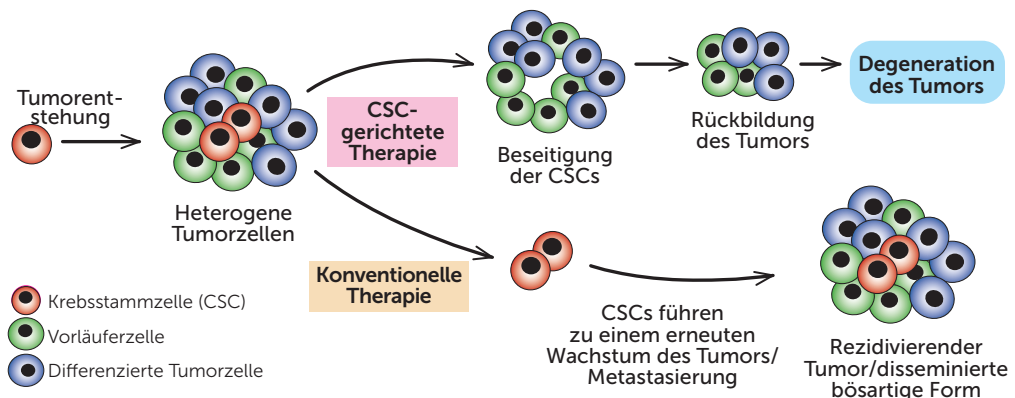
ihnen ermöglicht, die replikative Seneszenz zu vermeiden. Darüber hinaus verhalten sich einige Krebszellen wie echte **Krebsstammzellen**: Das heisst, sie sind in der Lage, den Tumor in seiner zellulären Heterogenität neu zu bilden, wobei sie die Fähigkeit zur unbegrenzten Teilung beibehalten.

Die Krebsstammzellhypothese würde erklären, warum nur bestimmte Krebszellen in der Lage sind, eine Tumormasse auch nach scheinbar vollständiger Resektion der Tumormasse neu zu bilden. Es wurde nämlich beobachtet, dass die in der Krebstherapie eingesetzten Chemotherapien vor allem Zellen mit hoher Proliferationsaktivität angreifen und nicht die Stammzellen, die ein geringes Proliferationspotenzial aufweisen. Dies könnte der Grund dafür sein, dass Stammzellen, wenn sie verrückt werden, den gesamten Tumor neu bilden [Abbildung 13 ].

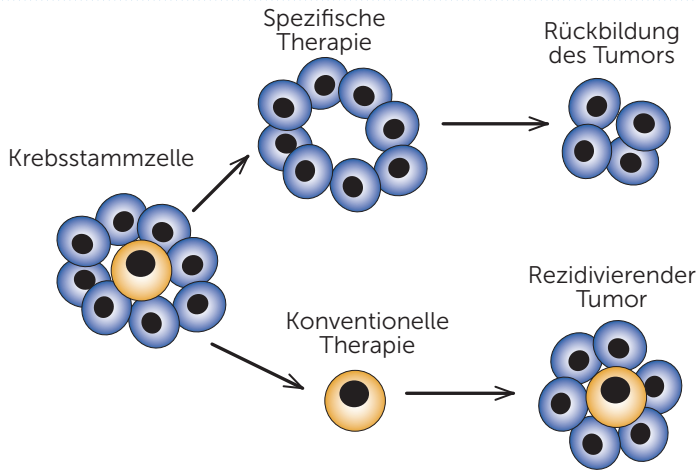
Daher ist es notwendig, innovative therapeutische Strategien zu finden, die selektiv die am Tumor beteiligten Stammzellen angreifen und eine Rückbildung des Tumors bewirken [Abbildung 14 ].

Darüber hinaus haben neuere experimentelle Erkenntnisse die „doppelte“ Verbindung zwischen **Tumor und Entzündung**, eines der zehn gemeinsamen Merkmale, verdeutlicht. Forscher haben nämlich gezeigt, dass **Makrophagen**,

 **Abbildung 13** Therapeutische Strategien zur Krebsbekämpfung



 **Abbildung 14** Neue therapeutische Strategien: Angriff auf veränderte (Krebs-) Stammzellen, um den Tumor effektiver zu bekämpfen und Rückfälle zu vermeiden



Entzündungszellen in Tumoren, ihre Aufgabe, den Körper zu verteidigen, nicht so erfüllen, wie sie sollten, sondern **der Krebsentwicklung auf zweierlei Weise Vorschub leisten** :

- ⊙ Bestimmte chronische Formen von Entzündungen in bestimmten Organen begünstigen die Entstehung von Krebs: zum Beispiel entzündliche Darmerkrankungen, die einen günstigen Nährboden für Dickdarmkrebs darstellen;
- ⊙ Unabhängig davon, ob der Tumor durch eine vorangegangene Entzündung zu seiner Entwicklung „bestimmt/begünstigt“ wurde oder nicht, schafft er um sich herum ein entzündliches Umfeld, das für sein Wachstum nützlich ist.



DIE VERRÜCKT GEWORDENE ZELLE DRINGT IN ANDERE GEWEBE EIN

Bei den aggressivsten Formen von Krebs wandern die Krebszellen von ihrem ursprünglichen Standort (Primärtumor) aus und dringen in andere Gewebe ein, wodurch sekundäre Tumore entstehen. Man spricht in diesem Fall von Metastasie-

rung. Sie sind typisch für die fortgeschrittenen Stadien eines Tumors, der zunächst lokalisiert ist, d. h. auf das Organ beschränkt ist, in dem er entstanden ist, und erst später wächst und andere Bereiche des Körpers besiedelt. Krebszellen durchlaufen eine Reihe von Veränderungen, um einen invasiven Phänotyp zu erlangen:

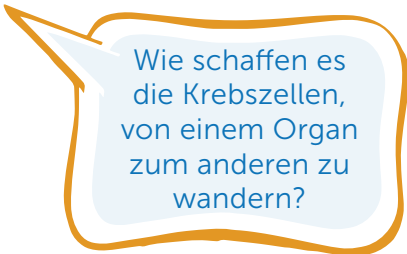
- ⊙ Verlust von Adhäsionen und Interaktionen zwischen den Zellen;
- ⊙ Erwerb der Fähigkeit, die extrazelluläre Matrix abzubauen, um einen neuen „Weg“ zu eröffnen;
- ⊙ Erwerb der Fähigkeit, innerhalb der extrazellulären Matrix zu migrieren.

Während der Metastasierung durchlaufen die Krebszellen zunächst einen Prozess, der als epithelial-mesenchymale Transition (**EMT**) bezeichnet wird, und dann einen Prozess, der als mesenchymal-epitheliale Transition (**MET**) bezeichnet wird.

Epithelzellen sind die Zellen, die die Epithelien auskleiden, eines der Gewebe, die unseren Körper kennzeichnen. Sie stehen in engem Kontakt zueinander, was auf die grosse Anzahl von Zellverbindungen zurückzuführen ist, die dazu beitragen, ein kompaktes, traumabeständiges Gewebe zu bilden. Epithelzellen ruhen auf einer Membran (Basalmembran) und sind praktisch unbeweglich, mit einer Apex-Basis-Polarisation. Während der EMT-Transition erlangen diese Zellen migratorische und invasive Fähigkeiten. Eines der ersten Ereignisse ist der Verlust der apiko-basalen Polarisation, die für immobile Zellen typisch ist, um die für migrierende Zellen typische Polarisation zu erreichen. Ausserdem gehen alle Verbindungen mit den umliegenden Zellen verloren, so dass sich diese Zellen frei bewegen können. All diese Veränderungen führen dazu, dass diese Zellen die phänotypischen Merkmale von Mesenchymzellen annehmen [**Abbildung 15** 

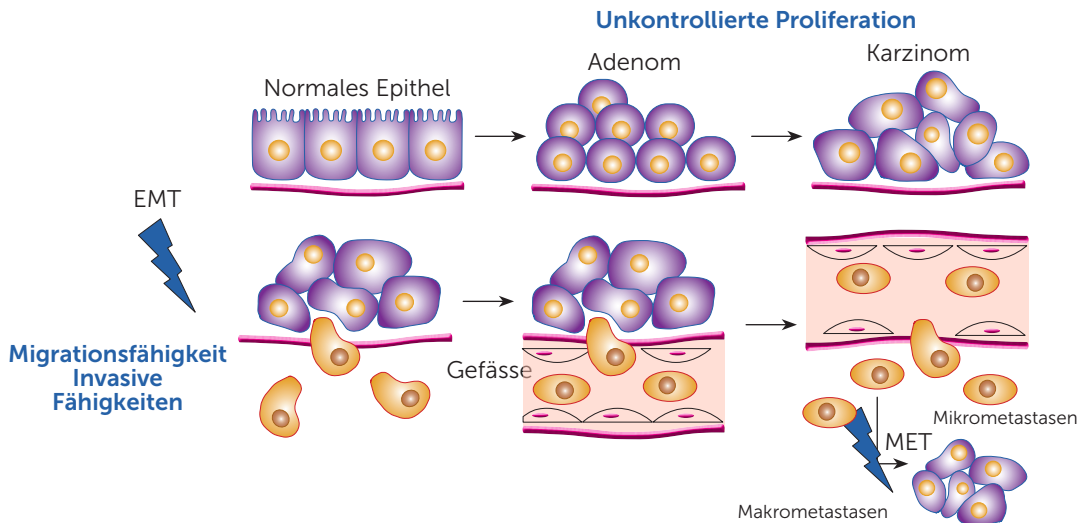
Die mesenchymalen Krebszellen gelangen dann in den Blut-/Lymphkreislauf und können, nachdem sie sich vom Ursprungsgewebe entfernt haben, in andere Gewebe (Sekundärgewebe) eindringen.

Der Tumor kann auf verschiedenen Wegen zu entfernten Organen gelangen. Die häufigsten sind der Lymph- und der Blutkreislauf. Die Krebszellen beginnen, in das Ursprungsgewebe vorzudringen, bis sie die **Lymphknoten** erreichen, die als **Kon-**



Wie schaffen es die Krebszellen, von einem Organ zum anderen zu wandern?

Abbildung 15 Zellmetastatisierung



Endothelzellen fungieren und die Aufgabe haben, den Durchgang von Fremdmolekülen zu blockieren.

Gelingt es bösartigen Zellen, den Lymphknotenfilter zu überwinden, gelangen sie in den Lymphkreislauf und können sogar Gebiete erreichen, die weit von ihrem Ursprungsorgan entfernt sind.

Aus dem Lymphkreislauf können Metastasen dank der zahlreichen Verbindungswege zwischen den beiden Systemen in den Blutkreislauf gelangen.

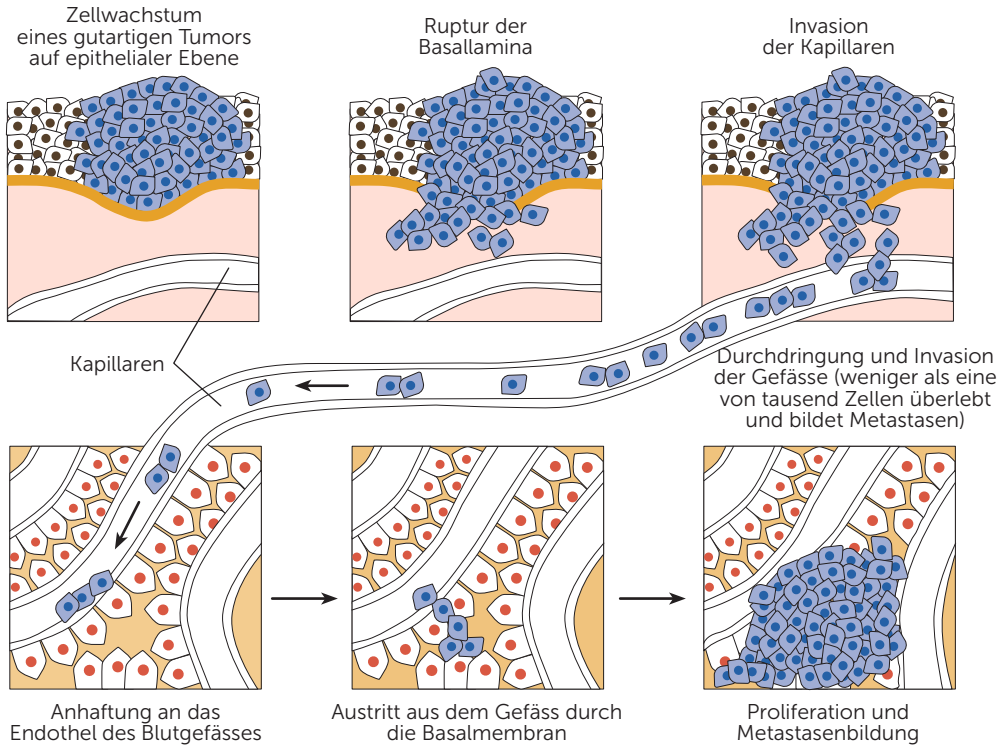
Manchmal können Krebszellen direkt durch die Gefäßwände in die Blutgefäße eindringen. Für Krebszellen ist es schwierig, aber nicht unmöglich, den Angriff des aktiven Immunsystems in den Blutgefäßen zu überleben. Tatsächlich gelingt es dem Tumor, sich **zu maskieren** und sich der Kontrolle des Immunsystems zu entziehen.

Einigen Zellen gelingt es, einen neuen Besiedlungsort zu erreichen, wo sie beginnen, sich zu vermehren und einen neuen Tumor zu bilden.

Sobald sich diese Zellen im Sekundärgewebe angesiedelt haben, müssen sie ihre Migrationsfähigkeit und alle Eigenschaften von Mesenchymzellen verlieren. Zu diesem Zweck beginnen sie mit dem MET-Prozess.



Abbildung 16 Eindringen von Tumorzellen in den Blutkreislauf



Metastasierende Krebszellen nehmen über Adhäsionsfaktoren Kontakt zu Epithelzellen auf und leiten eine strukturelle Reorganisation ein, die sie in ihren ursprünglichen Zustand als Epithelzellen zurückversetzt.

Diese Zellen sind dann in der Lage, sich zu vermehren und einen Sekundärtumor zu bilden [Abbildung 16 .



DIE VERRÜCKT GEWORDENE ZELLE KANN DEN SOLDATEN DES IMMUNSYSTEMS ENTKOMMEN

Das Immunsystem ist ein komplexer Abwehrapparat, den unser Körper eingerichtet hat, um Angriffe von externen Krankheitserregern zu verhindern und zu bekämpfen. Es handelt sich um ein gut strukturiertes militärisches

Team, das sich aus verschiedenen Zelltypen zusammensetzt, von denen jeder bestimmte Aufgaben erfüllt. Diese Zellen arbeiten zusammen und koordinieren sich gegenseitig, um externe Krankheitserreger wie Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten zu erkennen, zu bekämpfen und zu eliminieren.

Durch die Unterscheidung zwischen **self** (alles, was zum Organismus gehört) und **non-self** (alles, was nicht zum Organismus gehört) ist das Immunsystem in der Lage, nur die Bedrohungen zu erkennen und zu bekämpfen, die von aussen kommen, und so die Integrität der gesunden Zellen zu bewahren. Die vom Immunsystem erkannten Moleküle werden als **Antigene** bezeichnet: Es handelt sich um Proteine oder Enzyme, die auf Krankheitserregern vorhanden sind und daher vom Organismus als Fremdkörper erkannt werden.

Eine der wichtigsten Eigenschaften, die eine Krebszelle zusätzlich zu den oben beschriebenen besitzen muss, ist daher die **Umgehung der Immunantwort**.

Dass das Immunsystem in der Lage ist, Krebszellen zu erkennen und zu eliminieren, wird durch das vermehrte Auftreten von Krebserkrankungen bei transplantierten Patienten belegt, die sich einer immunsuppressiven Therapie unterziehen (eine Therapie, die die Wirkung des Immunsystems hemmen kann). Diese Funktion des Immunsystems wird als **Immunüberwachung** gegen Krebs bezeichnet.

Das Immunsystem lässt sich in zwei Hauptkategorien unterteilen: die angeborene und die erworbene (oder adaptive) Immunität.

Die **angeborene Immunität**, auch als unspezifische Immunität bezeichnet, ist die erste Verteidigungslinie von Menschen, deren Immunsystem noch nicht voll entwickelt ist. Als Teil der angeborenen Immunität werden betrachtet:

- ⊙ die **anatomischen Barrieren**, wie z. B. die Haut, die eine hauptsächlich physikalische Wirkung gegen mögliche Erreger bieten;
- ⊙ die **physiologischen Barrieren**, wie **a.** der Temperaturanstieg (Fieber), weil viele Mikroorganismen besonders hohe Temperaturen nicht überleben; **b.** der saure pH-Wert bestimmter Organe, wie z. B. des Magens, weil mehrere Mikroorganismen in einem sauren pH-Wert nicht überleben; **c.** die Entzündung, die die Reaktion eines von einem Krankheitserreger angegriffenen Gewebes ist und die Aktivierung

einer Reihe von chemischen Signalen beinhaltet, die darauf abzielen, die Beseitigung des schädlichen Agens zu organisieren.

Die Soldaten des angeborenen Immunsystems sind die NK-Lymphozyten (natürliche Killer), Mastzellen, Eosinophile, Basophile, Makrophagen, Neutrophile und dendritische Zellen. Was passiert, wenn es einem Erreger gelingt, die Abwehrmechanismen der angeborenen Immunität zu überwinden?

In diesem Fall greift die **erworbene Immunität** ein und erzeugt eine spezifische Reaktion, an die sich der Organismus dann erinnert.

Die Soldaten der erworbenen Immunität sind die Lymphozyten (B und T), die das Antigen (eine Art Etikett) eines fremden Agens erkennen und es durch die Produktion spezieller „Waffen“, der **Antikörper**, gezielt und selektiv angreifen [Abbildung 17 

Die angeborene und die erworbene Immunität können zusammen, in Synergie, einen noch wirksameren Angriff gegen ein schädliches Agens starten. Auch die Soldaten des Immunsystems treten gegen eine verrückt gewordene Zelle in Aktion. Die neoplastische Transformation verändert nämlich die Expression von Proteinen auf der Krebszellwand, so dass sie als Fremdproteine erkannt werden.

Das Immunsystem greift Krebszellen auf die gleiche Weise an wie Zellen, die mit einem Virus infiziert sind: Natürliche Killerzellen greifen Krebszellen direkt an und töten sie ab; oder Makrophagen, spezielle Zellen, die zu den weissen Blutkörperchen gehören, können nicht nur Bakterien, Viren und tote Zellen zerstören, sondern auch bestimmte abnormale Proteine (Etiketten) auf

 **Abbildung 17** Angriff und Zerstörung einer Krebszelle durch T-Lymphozyten



der Oberfläche von Krebszellen erkennen und diese dann angreifen und phagozytieren.

Die Reaktionszeit des Immunsystems gegen Krebszellen ist jedoch viel langsamer als gegen externe Krankheitserreger. In einigen Fällen ist der Tumor nicht in der Lage, eine Entzündung zu erzeugen und bleibt daher lange Zeit unentdeckt; in anderen Fällen gelingt es ihm sogar, sich den Abwehrmechanismen zu entziehen.

Krebszellen besitzen genetische Merkmale, die sie von anderen Zellen im Körper unterscheiden und auf einer unterschiedlichen Expression von Antigenen beruhen. Antigene, die die adaptive Anti-Tumor-Immunantwort stimulieren, werden **Tumorantigene** genannt. Antigene, die auf Tumorzellen, aber nicht auf normalen Zellen vorhanden sind, werden als **tumorspezifische** Antigene bezeichnet, während Antigene, die auf Tumorzellen, aber in geringeren Mengen auch auf gesunden Zellen exprimiert werden, als **tumorassoziierte** Antigene bezeichnet werden. Je länger der Tumor wächst, desto mehr Mutationen in Proteinen, die vom Immunsystem erkannt werden, treten auf. Dies führt zu einer Verlangsamung der Erkennung und Beseitigung des Tumors durch das Immunsystem.

Die **zytotoxischen T-Lymphozyten** sind die wichtigsten Killer von Tumorzellen, die, um ihrer Erkennung zu entgehen, die Expression des MCH I, das die Antigene präsentiert, drastisch verringern. Viele Patienten haben eine Immunreaktion gegen den Tumor entwickelt, aber einige Zellen, die den MHC-I-Komplex nicht mehr exprimieren, entgehen der Immunreaktion und breiten sich aus.

Tumore können nicht nur die Immunantwort umgehen, sondern sie auch zu ihren Gunsten umprogrammieren. In einigen Fällen können bestimmte T-Zellen die Tumorentwicklung fördern; einige Tumore produzieren auch Moleküle, die als Zytokine bezeichnet werden (z. B. TGF- β), die ein immunsuppressives Tumormilieu schaffen, das durch die Rekrutierung anderer Zelltypen wie Makrophagen, Neutrophile usw. verstärkt werden kann.

Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat es ermöglicht, zu verstehen, wie es dem Tumor nicht nur gelingt, den Angriffen des Immunsystems zu entgehen, sondern wie er sogar dessen Bestandteile rekrutiert, um sich zu verteidigen und seine eigene Entwicklung zu fördern. Auf der Grundlage dieses wachsenden Wissens haben Ärzte und Biologen verschiedene Strategien entwickelt,

die als „Immuntherapien“ bezeichnet werden und die Fähigkeit des Körpers zur Krebsabwehr wecken können, indem sie das Immunsystem „umerziehen“, damit es die Krebszellen kontrolliert und wirksam eliminiert.

Einer der vielversprechendsten Wege für die Zukunft der Immuntherapie ist der Einsatz von CAR-T-Lymphozyten (Chimeric Antigen Receptor). Chimeräre T-Lymphozyten sind Zellen des patienteneigenen Immunsystems (T-Lymphozyten), die im Labor so verändert werden, dass sie nach Wiedereinführung in den Körper wirksamer gegen den Tumor ansprechen.

Bei der Methode werden zunächst T-Lymphozyten aus dem Blut des Patienten entnommen und im Labor modifiziert. Diese Lymphozyten sind in der Lage, den CAR (Chimeric Antigen Receptor) zu exprimieren. Es handelt sich um einen Transmembranrezeptor, d. h. er durchquert die gesamte Dicke der Zellmembran. Auf diese Weise können die Lymphozyten gezielt Tumorzellen anvisieren und anschliessend mit besonderer Aggressivität gegen die Tumorzellen selbst aktiviert werden. Auf diese Weise werden die Lymphozyten zu Anti-Krebs-Killern.

CAR-T-Lymphozyten haben aussergewöhnliche Ergebnisse erzielt, mit über 90 % Erfolg bei akuten lymphatischen Leukämien bei Kindern, die auf konventionelle Therapien nicht ansprechen oder nach der Behandlung einen Rückfall erleiden. Auch bei Erwachsenen wurden positive Ergebnisse festgestellt.

Die Bedeutung der Immuntherapie im Bereich Krebs wird auch durch die Verleihung des Nobelpreises für Physiologie und Medizin 2018 an James P. Allison und Tasuku Honjo bestätigt. Ihre Entdeckungen betreffen zwei Proteine, die das Immunsystem aktivieren und es bei der Tumorbekämpfung aktiv werden lassen. Diese Entdeckungen ermöglichten die Entwicklung von Krebstherapien wie CAR-T, die, wie wir gesehen haben, gezielt die Wirkung des Immunsystems gegen kranke Zellen ausnutzen.



GESCHICHTE DES TUMORS UND AKTUELLE SITUATION

Entgegen der landläufigen Meinung ist Krebs eine alte Krankheit. Krebs war bereits 1850 v. Chr. bei den alten Ägyptern bekannt und galt lange als „heim-

liche Krankheit, die man nicht einmal zu benennen wagte“, wie der Arzt Sidhartha Mukherjee in seinem Buch *Der König aller Krankheiten* schreibt.

Die Zahl der Krebserkrankungen in der Welt nimmt stetig zu. Dieses Phänomen ist vor allem auf die gestiegene Lebenserwartung der Bevölkerung zurückzuführen, die einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung neoplastischer Erkrankungen ist. Der Anstieg ist jedoch in Wirklichkeit ein vorwiegend scheinbares Phänomen, das von der Verfügbarkeit ausgefeilterer Diagnosegeräte und von Präventions- und Vorsorgeprogrammen abhängt, mit denen Tumore so frühzeitig erkannt werden können, dass sie gut behandelt und manchmal sogar vollständig geheilt werden können. So steigen zwar die Inzidenzraten, aber die **Sterblichkeitsraten** sinken, weil ein aggressives Fortschreiten der Krankheit verhindert wird. Berücksichtigt man diese Variable, so scheint die Häufigkeit der neuen Krebsfälle stabil zu sein.

Laut einer kürzlich in der angesehenen wissenschaftlichen Zeitschrift *Annals of Oncology* veröffentlichten Studie ist Krebs heute besser behandelbar als früher, aber es bleibt noch viel zu tun. Bei einigen Krebsarten, wie Leukämien und Hodentumoren, ist der Rückgang der Sterblichkeit signifikant und im Laufe der Zeit stetig, vor allem dank der **Fortschritte in der Medizin**. Bei vielen anderen ist der Erfolg hauptsächlich auf **Prävention** zurückzuführen, wobei **die Diagnose immer früher gestellt wird**.

Bei Lungenkrebs beispielsweise ist die Sterblichkeitsrate bei männlichen Patienten in den letzten Jahren zurückgegangen, was einigen Studien zufolge auf den Rückgang des Tabakkonsums zurückzuführen ist.

Daher ist es wichtig, einen gesunden Lebensstil beizubehalten, der das Auftreten von Tumoren oder schwächenden Krankheiten verhindern kann, genauso wie es wichtig ist, einen Arzt aufzusuchen, sobald uns etwas in unserem Körper seltsam vorkommt; zusammen mit regelmässigen Kontrolluntersuchungen erlaubt uns dies, die Alarmglocken, die unser Körper uns sendet, nicht zu ignorieren.

Die **Abbildung 18**  fasst die wichtigsten Schritte bei der Charakterisierung und Bekämpfung dieser Krankheit zusammen, die man einst „nicht einmal zu benennen wagte“ und die nun zunehmend behandelbar erscheint.



Abbildung 18 Die Etappen der onkologischen Forschung

1850 v. Chr.
Die erste **Dokumentation** ist enthalten im Papyrus von Kahun

1914
Boveri vermutet, dass Krebs auf Anomalien in **Chromosomen** zurückzuführen ist.

1946
Papanicolaou entwickelt erste Früherkennungsmethode für Gebärmutterhalskrebs: den **Pap-Test**

1970
Das **erste Onkogen** das in der Lage ist, unkontrolliertes Zellwachstum auszulösen, wird entdeckt: SRC

1980
Dank der Fortschritte in der Informatik werden neue Diagnosemethoden entwickelt. Mehr und weniger invasive Therapien werden angestrebt: Es entsteht das Konzept der **zielgerichteten Therapie**

1800
Dank des Mikroskops hat man entdeckt, dass Krebszellen ein anderes **Aussehen** als normale Zellen haben. Virchow begründet die Zellpathologie und stellt fest, dass der Ursprung von Krebs in der Zelle liegt

1940
Einige Entdeckungen zeigen, dass Krebs gegenüber Medikamenten anfällig ist: Es beginnt das Zeitalter der **Chemotherapie**

1953
Watson und Crick entdecken die **Doppelhelixstruktur** der DNA

1974
Sanger und andere Forschende entwickeln innovative Techniken zur **Sequenzierung von DNA**

1980-1990
Korrelation zwischen Krebs und **umweltbedingten Ursachen**. Sonnenstrahlen, Zigarettenrauch und viele Chemikalien schädigen das Erbgut und begünstigen die Entstehung von Krebs. Die **Vorbeugung** ist daher eine wirksame Waffe: Der Schwerpunkt liegt auf Ernährung, Lebensstil, Arbeitsbedingungen und Wohnheiten.

1992
Der **erste medikamentgebundene monoklonale Antikörper** wird entwickelt, der in der Lage ist, Tumorzellen von gesunden Zellen zu unterscheiden und sie wie ein Projektil zu treffen

2000
In den letzten Jahren wurden immer mehr Medikamente auf der Grundlage molekularer Onkologie-Entdeckungen entwickelt, um bestimmte **Zellziele** anzugreifen.

1986
Der Zusammenhang zwischen **Genen und Krebs** ist inzwischen erwiesen: Die Krankheit entsteht, wenn sich eine kritische Anzahl von Fehlern in der DNA ansammelt. Man beginnt, über **Gentherapien** zu sprechen: „Kaputte“ Gene können durch funktionierende Gene ersetzt werden. Es kommt zur Isolierung des **ersten Onkosuppressor-Gens**

1990
Das **Humangenomprojekt** wird ins Leben gerufen: Die Forschenden wollen unseren genetischen Code sequenzieren

2000
Das Humangenomprojekt wird abgeschlossen – ein **Durchbruch** für die Krebsforschung

2010
Die genetische Revolution trägt zu einer besseren Prognose von Krebserkrankungen bei. Man arbeitet an der Früherkennung und dem Konzept der **personalisierten Medizin**.



KREBSVERMEIDUNG IST EINE FRAGE DES LEBENSSTILS

In den vorangegangenen Abschnitten haben wir gesehen, dass das Auftreten eines Tumors in den meisten Fällen nicht auf eine einzige Ursache zurückgeführt werden kann, ausser bei einigen seltenen erblichen Formen. Die Entstehung eines Tumors ist in der Regel ein multifaktorieller Prozess, bei dem mehrere Risikofaktoren zum Auftreten der Krankheit beitragen. Lebensstil und Lebensumfeld gehören zu den „veränderbaren“ Risikofaktoren, d. h. ein gesunder Lebensstil ist entscheidend für die Verringerung des Krebsrisikos.

Im Jahr 2021 veröffentlichte der **World Cancer Research Fund (WCRF)** eine umfassende Aktualisierung aller wissenschaftlichen Studien zum Zusammenhang zwischen Ernährung, Lebensstil und Krebs. Der WCRF weist erneut darauf hin, dass etwa **40 % der Krebsfälle** durch eine gesunde Lebensweise verhindert werden könnten. Zu den wichtigsten Empfehlungen der Experten gehören 10 Dinge, die man tun kann, um Krebserkrankungen vorzubeugen.

- 1 Das ganze Leben lang ein normales Gewicht beibehalten** (Übergewicht und Fettleibigkeit vermeiden, um das Risiko für zahlreiche Krebsarten zu senken).
- 2 Täglich körperlich aktiv bleiben** (mindestens 150 Minuten moderate körperliche Aktivität oder 75 Minuten intensive Aktivität pro Woche werden empfohlen, um das Krebsrisiko zu senken.) Eine körperliche Anstrengung, die einem zügigen Spaziergang von mindestens einer halben Stunde pro Tag entspricht, ist ausreichend.)
- 3 Eine Ernährung mit viel Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Hülsenfrüchten.**
- 4 Einschränkung des Verzehrs von „Fast Food“ und anderen verarbeiteten Lebensmitteln mit hohem Fett- und Zuckergehalt.**
- 5 Einschränkung des Verzehrs von einfachem, verarbeitetem und konserviertem rotem Fleisch.**
- 6 Einschränkung des Verzehrs von zuckerhaltigen Getränken.**
- 7 Einschränkung des Verzehrs von alkoholischen Getränken.**

- 8 Die ausreichende Aufnahme aller lebenswichtigen Nährstoffe über die Nahrung sicherstellen.
- 9 Babys mindestens 6 Monate lang stillen.
- 10 Befolgung der Empfehlungen für Personen, bei denen Krebs diagnostiziert wurde.

Der Bericht der Experten des Weltkrebsforschungsfonds hebt weitere bewährte Praktiken hervor, die von der allgemeinen Bevölkerung zur Krebsprävention befolgt werden sollten. Die erste schädliche Angewohnheit, die aufgegeben werden muss, ist zweifellos das Rauchen, ebenso wie es wichtig ist, sich nicht ungeschützt der Sonne auszusetzen.



SCHLUSSFOLGERUNGEN

Jeden Tag, jede Stunde, jede Minute leben Milliarden von Zellen in unserem Körper zusammen, kommunizieren miteinander, interagieren und vermehren sich nach strengen, festgelegten Regeln. Wenn jedoch etwas in diesem fantastischen Gleichgewicht nicht stimmt, können einige Zellen verrückt werden und Krebs erzeugen.

In diesem Band haben wir versucht, das Leben einer Zelle zu erklären und aufzuzeigen, welche Faktoren dazu beitragen können, dass die „Bausteine“, also die Zellen, aus denen jedes Gewebe, jedes Organ, jedes System und jeder Apparat eines lebenden Organismus besteht, verrückt spielen.

Obwohl es noch viel zu tun gibt, hat die Krebsforschung enorme Fortschritte in der Krebstherapie gemacht, die einige Krebsarten vollständig heilbar machen und den Weg für neue therapeutische Ansätze ebnen.

Die Geheimnisse einer Krebszelle und damit die molekularen Mechanismen, die eine normale Zelle in eine Krebszelle verwandeln, zu verstehen, ist auch heute noch eine der grossen Herausforderungen der Krebsforschung.

Wir haben gelernt, dass es fast nie eine einzige Ursache gibt, die das Auftreten eines Tumors erklären kann. Mehrere Faktoren tragen dazu bei, dass eine normale Zelle verrückt spielt. Möglicherweise gibt es eine genetische Komponen-

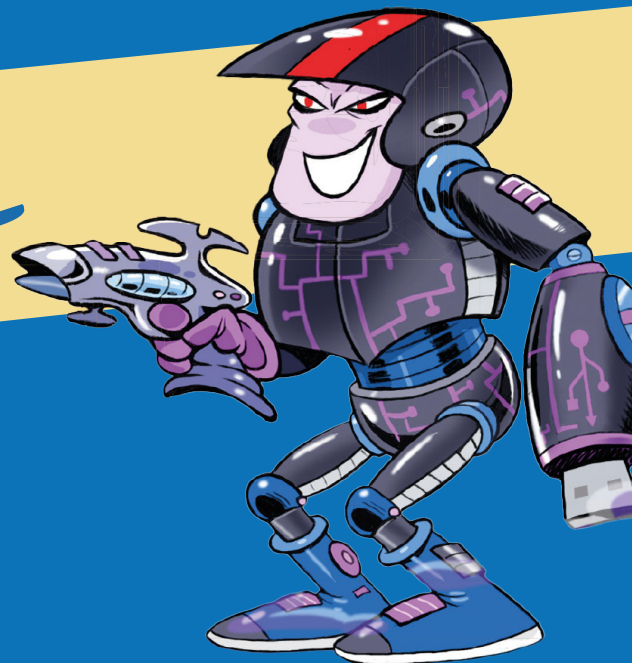
te, z. B. ein mutiertes Gen, das die Zelle anfälliger für die Krankheit macht. Aber damit Krebs entsteht, müssen oft weitere Faktoren hinzukommen, die berühmten Risikofaktoren: Rauchen, ultraviolette Strahlung, Ernährung, Alkohol, Bewegungsmangel, Übergewicht, Luftverschmutzung, Chemikalien, Infektionserreger. Jeder dieser Faktoren kann dazu beitragen, das empfindliche zelluläre Gleichgewicht zu stören und die molekularen Schalter umzulegen, die eine normale Zelle in eine verrückt gewordene Zelle verwandeln.

Wir alle können unseren kleinen Teil dazu beitragen, indem wir versuchen, unsere Zellen nicht verrückt werden zu lassen: Ein gesunder Lebensstil, ohne Rauchen, mit ausgewogener Ernährung und viel Sport macht uns definitiv stärker gegen verrückte Zellen! Wir haben bereits begonnen ... und ihr?

Wir hoffen, dass die Lektüre dieses Bandes, in dem einfach beschrieben wird, wie wir beschaffen sind und wie wir funktionieren, die Lesenden so fasziniert, dass sie sich sagen: „So funktionieren wir also! Das kann ich tun, um mich besser zu fühlen und diese verrückten Zellen zu bekämpfen!“.

Die verrückt
gewordene
Zelle

ZWEITER TEIL



TEXTE

Erstellt von den Schülerinnen und Schülern der Klasse 4 A an der Scuola Media di Breganzona, Lugano, Schweiz (Schuljahr 2017-18).

Koordiniert von Cristiana Spinedi (Lehrerin für Italienisch) und beaufsichtigt von Lorenzo Destefani (Lehrer für Naturwissenschaften) und dem Schuldirektor Fabrizio Buletti.

Scuola Media Breganzona

Via Camara 59

CH - 6932 Breganzona (TI)

decs-sm.breganzona@edu.ti.ch

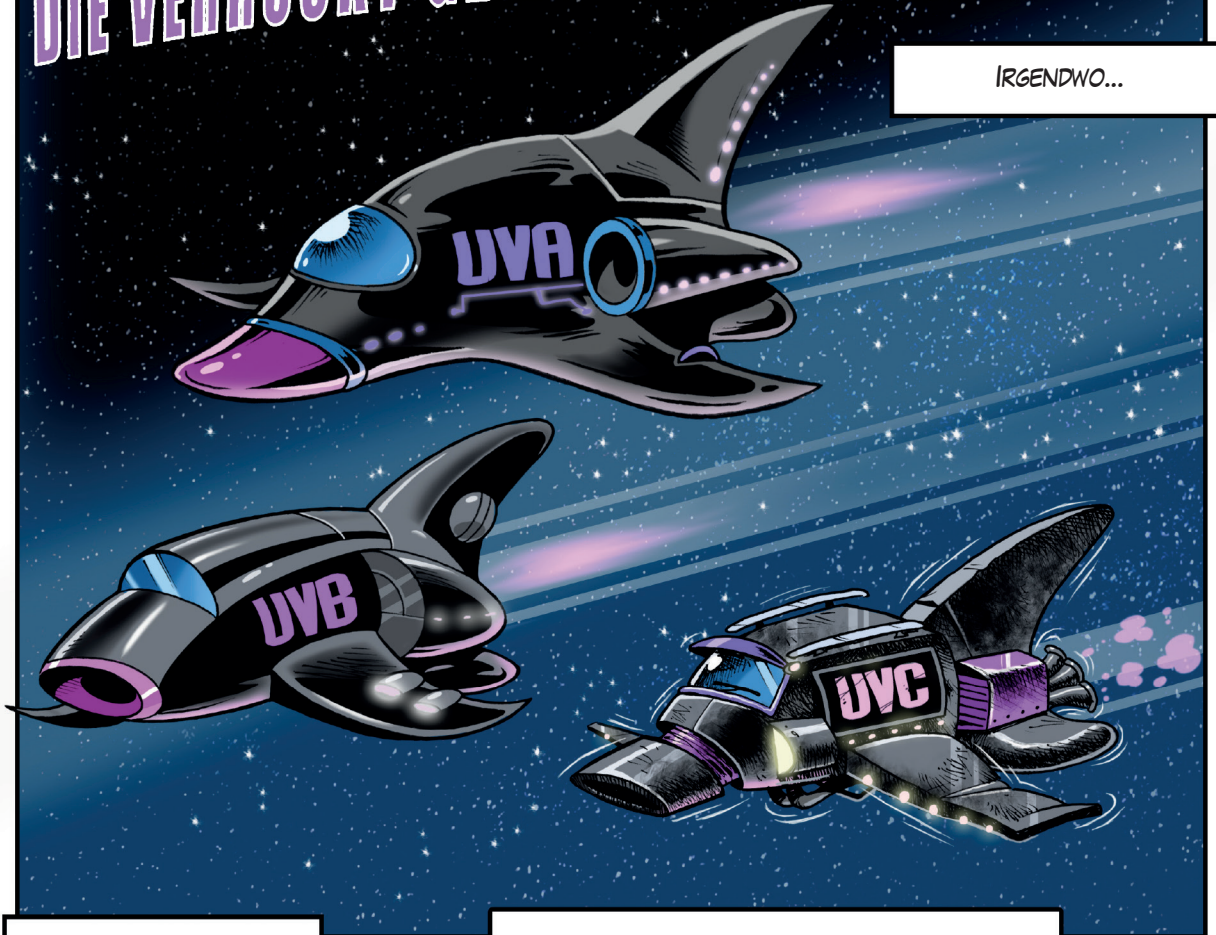
Schuldirektor: Fabrizio Buletti

ZEICHNUNGEN

Zeichnungen von Alessandro Telve für die Scuola Romana dei Fumetti.

DIE VERRÜCKT GEWORDENE ZELLE

IRGENDWO...

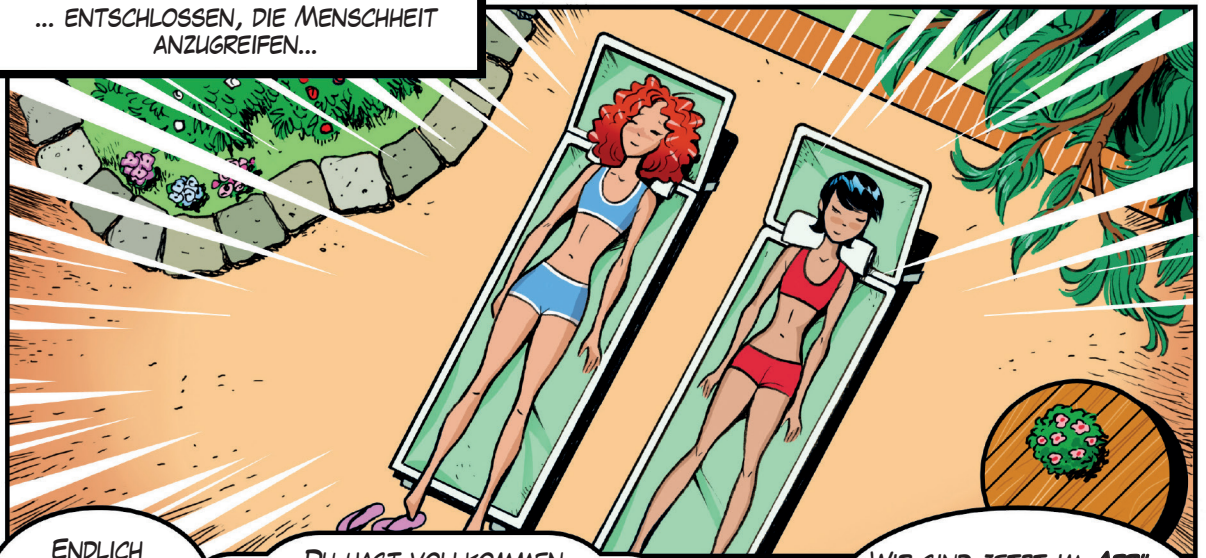


... IM UNIVERSUM...

... DIE RAUMSCHIFFE **LVA**, **LVB** UND **LVC**
STEUERN AUF DIE ERDE ZU...



... ENTSCLOSSEN, DIE MENSCHHEIT
ANZUGREIFEN...

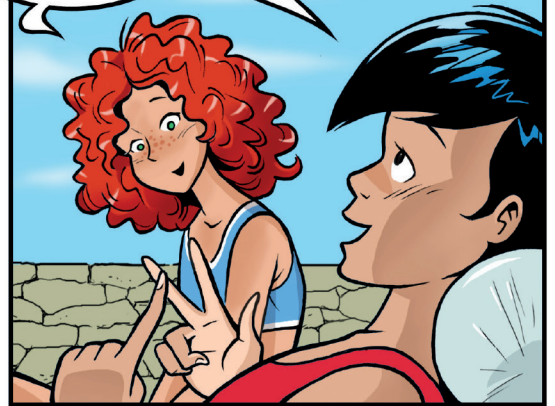
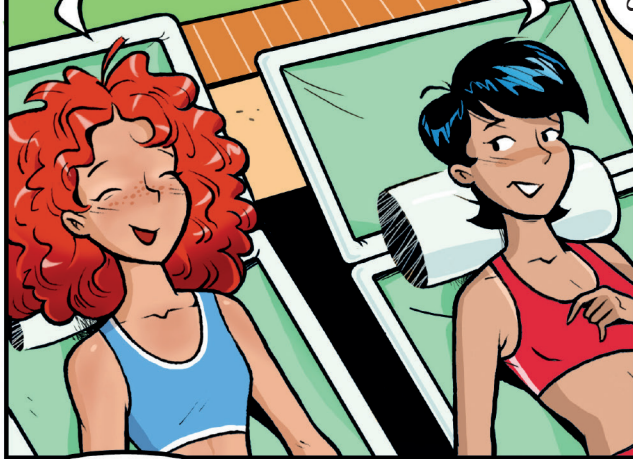


ENDLICH
MAL ECHTER
SONNENSCHNEIN!

DU HAST VOLLKOMMEN
RECHT, **CRISTINA**... ICH HATTE ES
SATT, MICH VON DIESEN **LAMPEN**
BRÄUNEN ZU LASSEN!

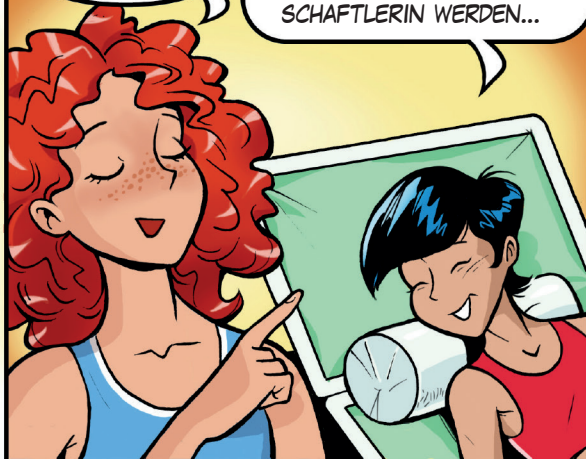
WEM SAGST
DU DAS! ABER WIE
OFT HABEN WIR DAS
GEMACHT?

WIR SIND JETZT IM **APRIL**...
WIR HABEN IM **OKTOBER**
ANGEFANGEN... WENN MAN
DURCHSCHNITTlich ZWEIFAL
PRO WOCHE RECHNET...



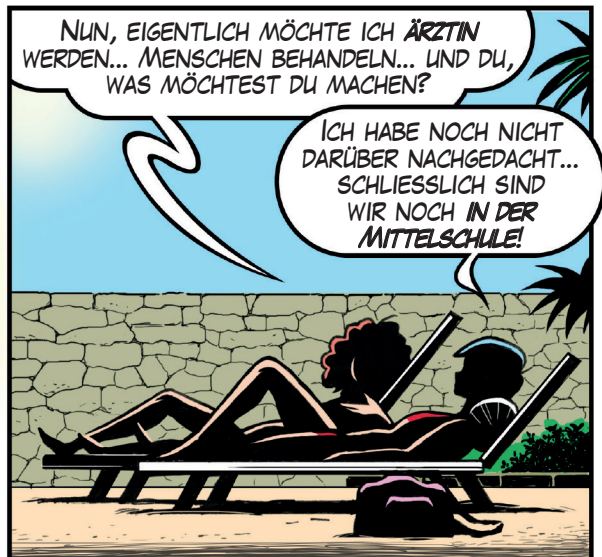
ACHTUNDVIERZIG
SCHRÄGSTRICH
FÜNFZIG!

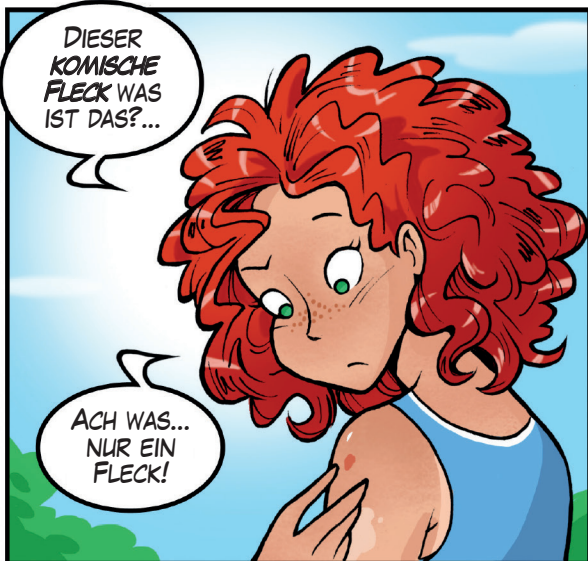
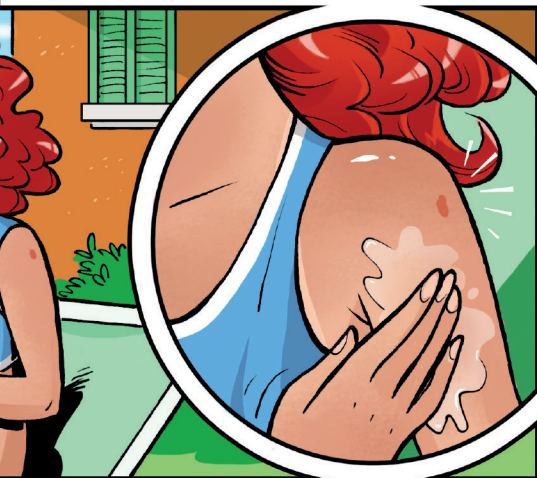
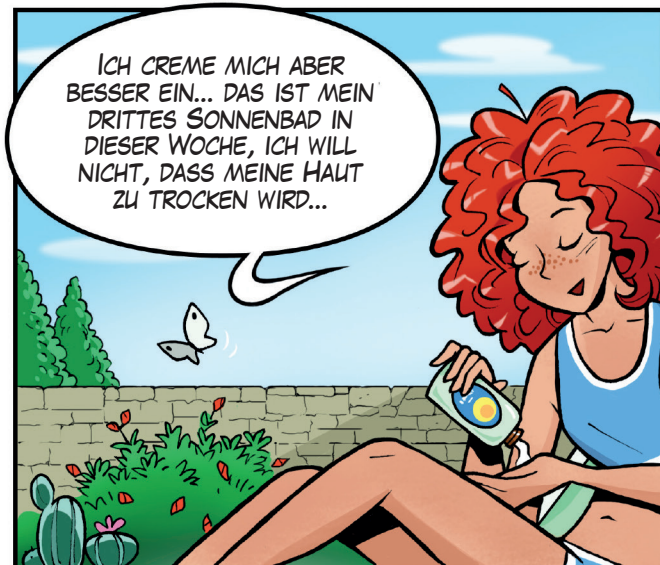
IN MATHEMATIK BIST
DU EINFACH GROSSARTIG!
DU SOLLTEST WISSEN-
SCHAFTLERIN WERDEN...



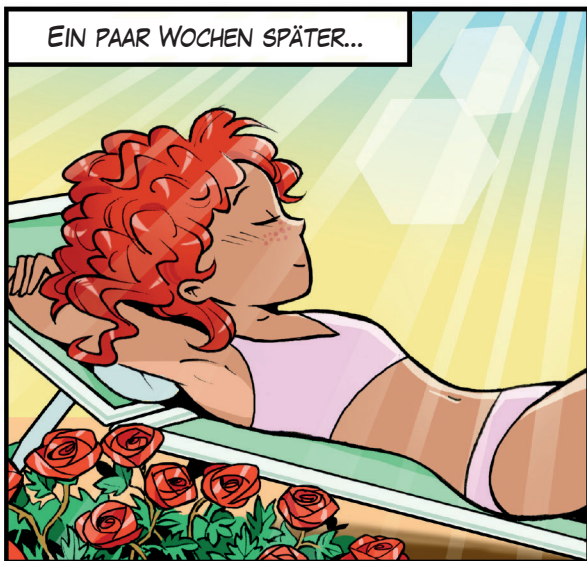
NUN, EIGENTLICH MÖCHTE ICH **ÄRZTIN**
WERDEN... MENSCHEN BEHANDELN... UND DU,
WAS MÖCHTEST DU MACHEN?

ICH HABE NOCH NICHT
DARÜBER NACHGEDACHT...
SCHLIESSLICH SIND
WIR NOCH **IN DER**
MITTELSCHULE!

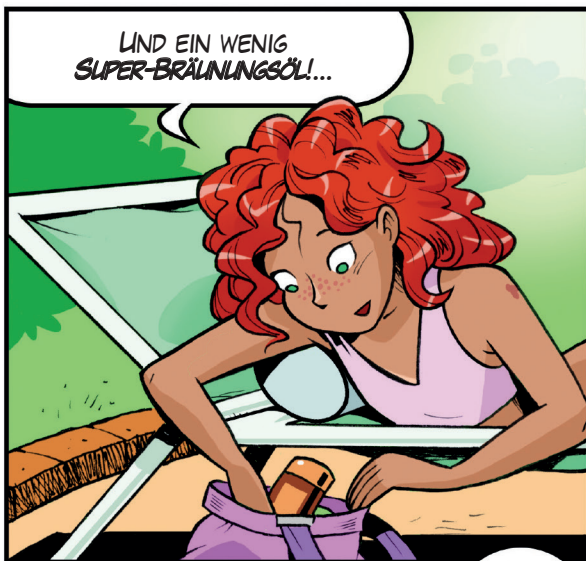




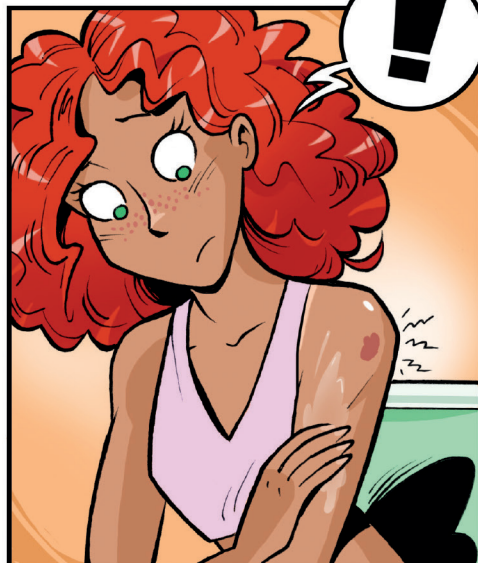
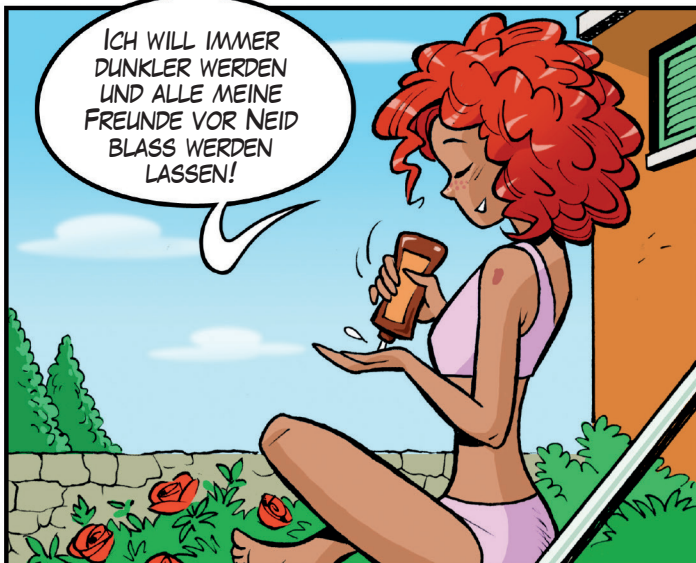
EIN PAAR WOCHEN SPÄTER...



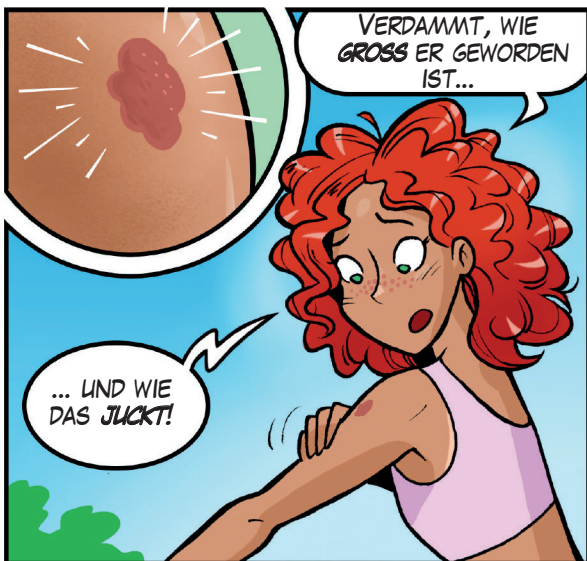
UND EIN WENIG
SUPER-BRÄUNUNGSSÖL!...



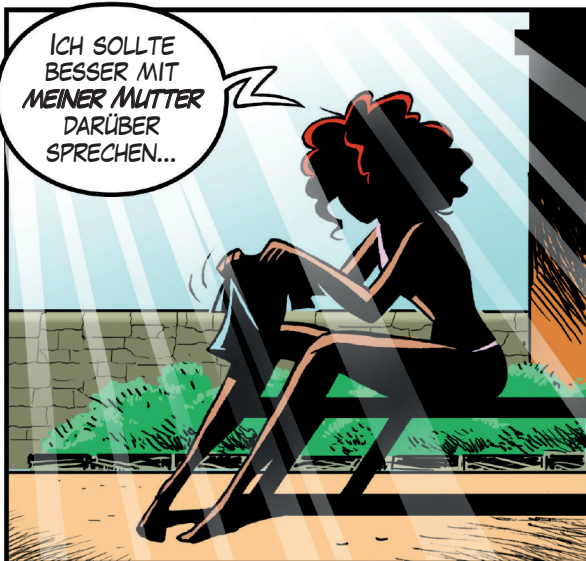
ICH WILL IMMER
DUNKLER WERDEN
UND ALLE MEINE
FREUNDE VOR NEID
BLASS WERDEN
LASSEN!



VERDAMMT, WIE
GROSS ER GEWORDEN
IST...



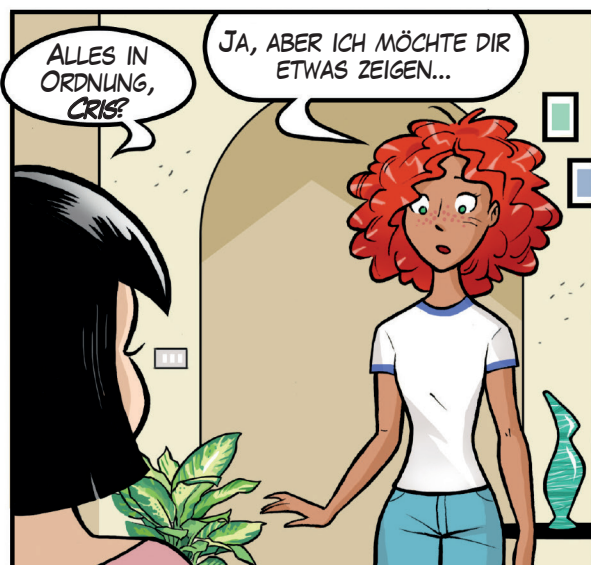
ICH SOLLTE
BESSER MIT
MEINER MUTTER
DARÜBER
SPRECHEN...





NOCH AM SELBEN ABEND...

MAMA!...



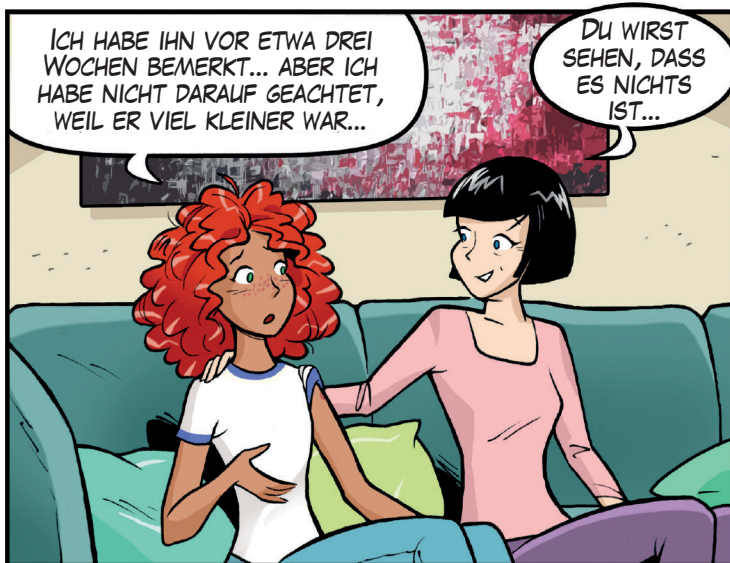
ALLES IN
ORDNUNG,
CRIS?

JA, ABER ICH MÖCHTE DIR
ETWAS ZEIGEN...



WAS MEINST
DU, WAS ES
IST?

ICH WEISS
ES NICHT... ABER WIE
LANGE HAST DU DIESEN
FLECK SCHON?

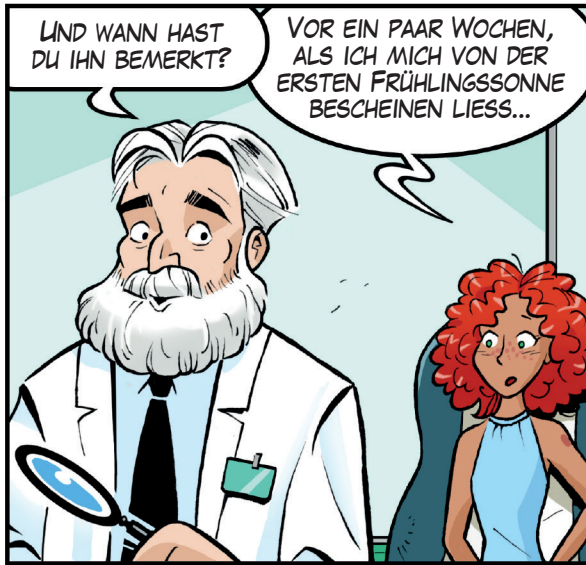
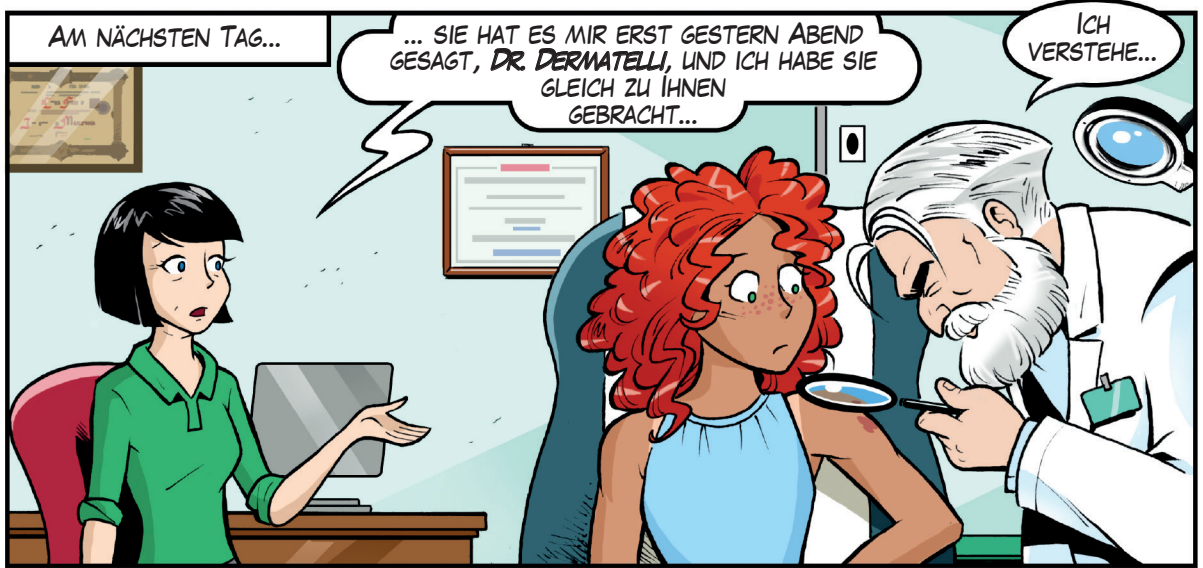


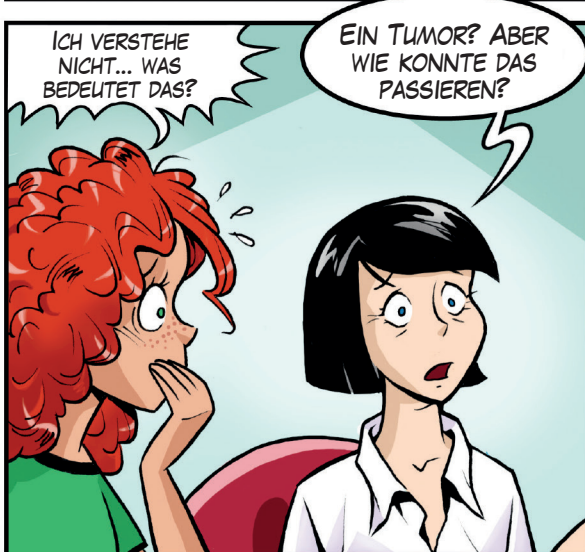
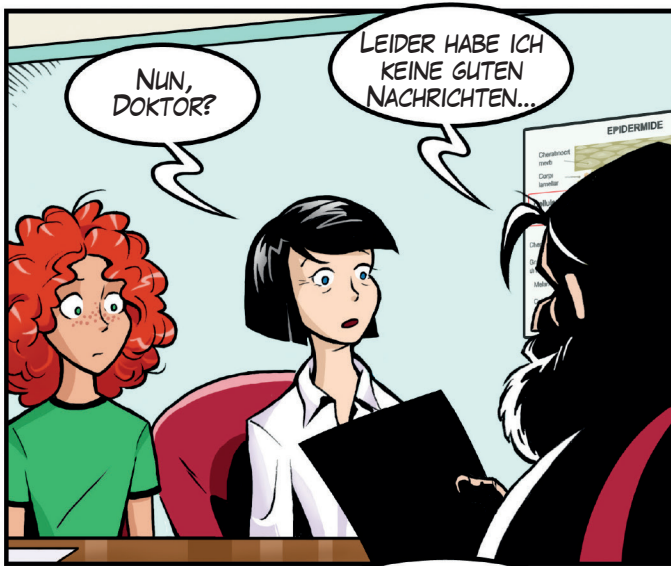
ICH HABE IHN VOR ETWA DREI
WOCHEN BEMERKT... ABER ICH
HABE NICHT DARAUFG GEACHTET,
WEIL ER VIEL KLEINER WAR...

DU WIRST
SEHEN, DASS
ES NICHTS
IST...

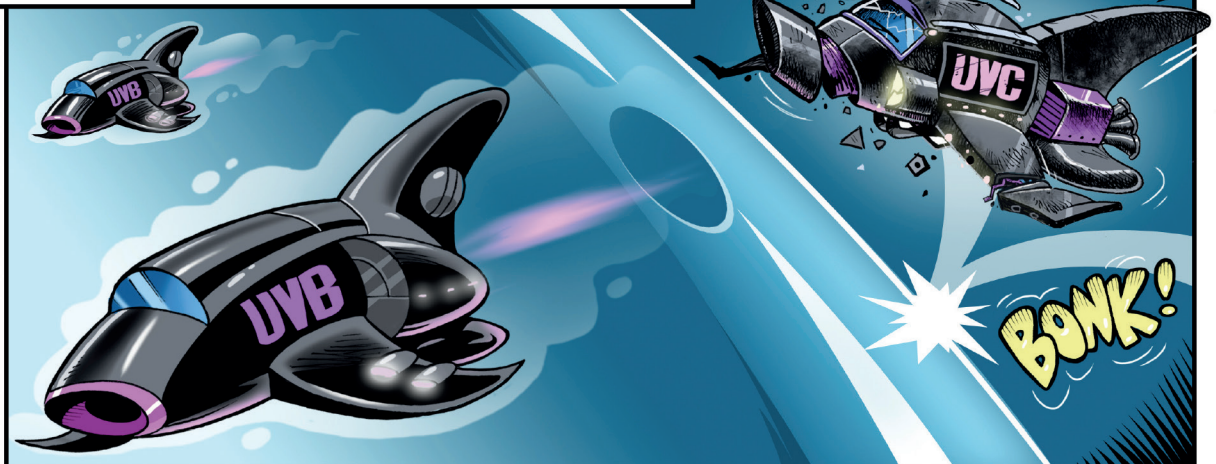


... ABER LASS UNS
SICHERHEITSHALBER ZUM
ARZT GEHEN!





„... ES GIBT DIE **UVC**, RAUMSCHIFFE, DIE SO SCHWACH SIND, DASS SIE ES NICHT DURCH DIE ATMOSPHÄRE SCHAFFEN... DIE **UVB**, ETWAS FORTSCHRITTLICHERE RAUMSCHIFFE... NUR WENIGE SCHAFFEN ES...“



„... UND SCHLIESSLICH GIBT ES DIE **UVA**... STÄRKERE RAUMSCHIFFE, DIE IN DER LAGE SIND, DIE ATMOSPHERE ZU DURCHDRINGEN... DAS SIND DIE STRAHLEN, DIE EUCH TREFFEN!“



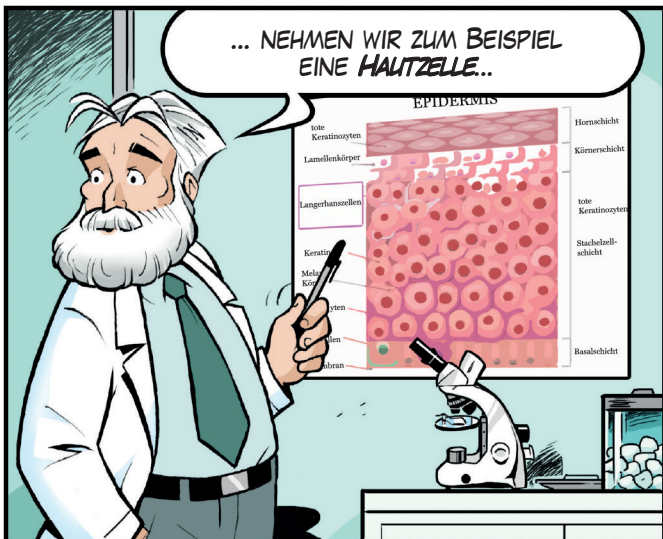
ABER WIE KÖNNTEN SIE DEN TUMOR VERURSACHT HABEN?



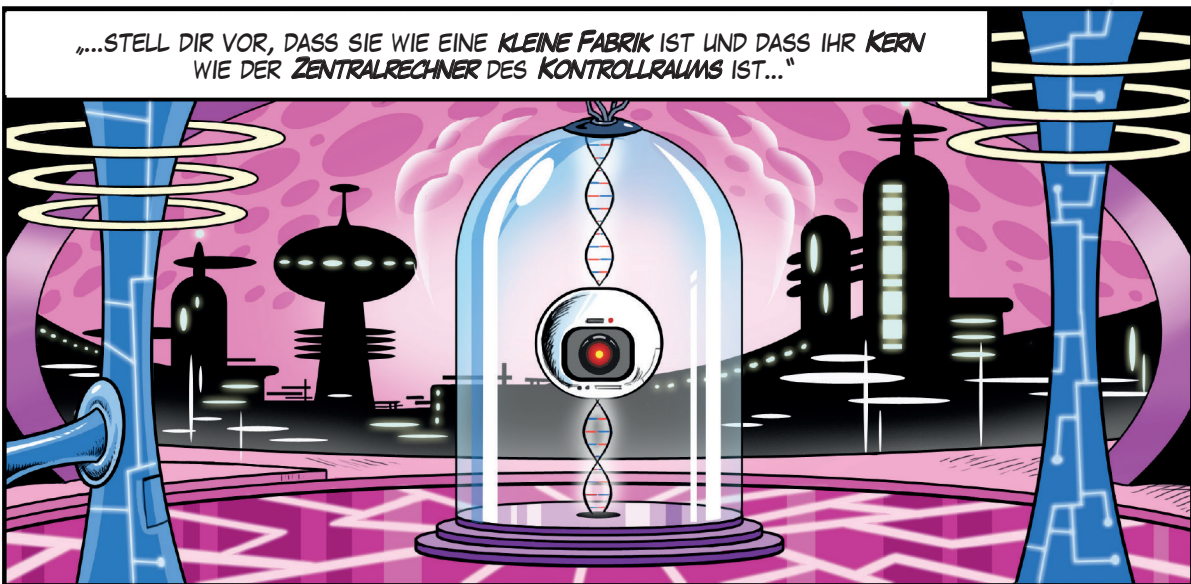
LAß MICH VERSUCHEN ZU ERKLÄREN, WAS **INNERHALB** DEINES **KÖRPERS** PASSIERT...



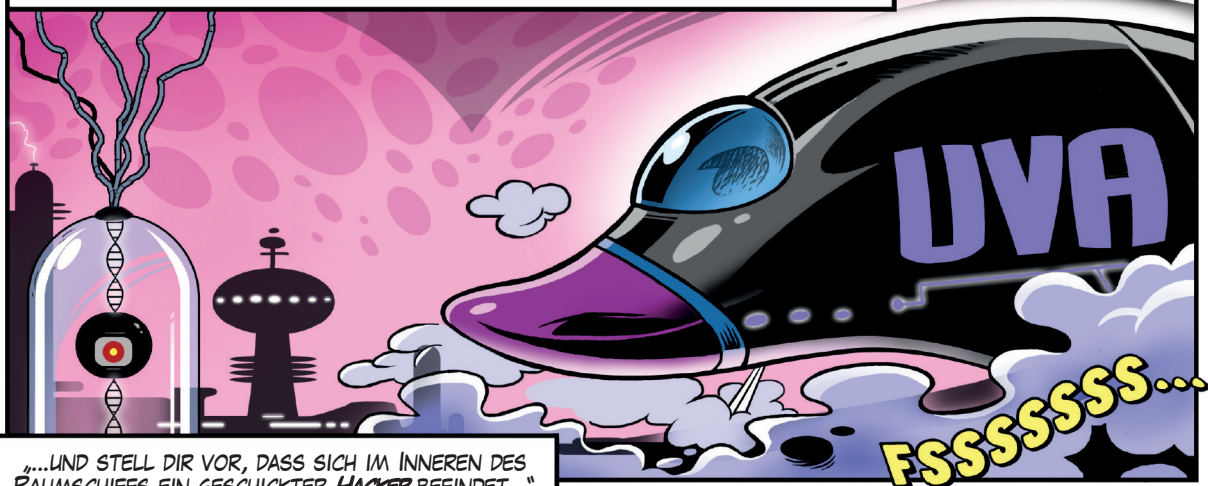
... NEHMEN WIR ZUM BEISPIEL EINE **HAUTZELLE**...



„...STELL DIR VOR, DASS SIE WIE EINE **KLEINE FABRIK** IST UND DASS IHR **KERN** WIE DER **ZENTRALRECHNER** DES **KONTROLLRAUMS** IST...“

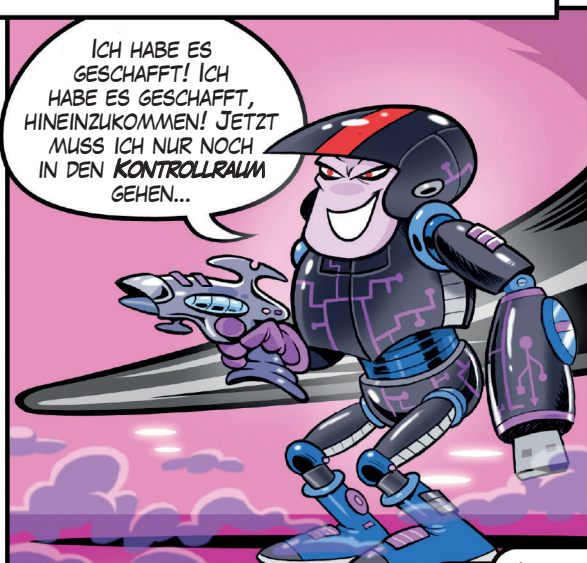


„DAS LVA-RAUMSCHIFF HAT ES GESCHAFFT, DEINE HAUTABWEHR ZU
ÜBERWINDEN UND IN EINE **ZELLE** EINZUDRINGEN...“

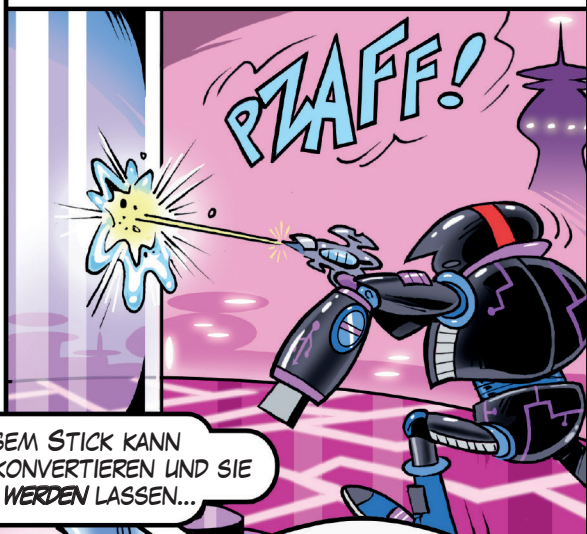


„...UND STELL DIR VOR, DASS SICH IM INNEREN DES
RAUMSCHIFFS EIN GESCHICKTER **HACKER** BEFINDET...“

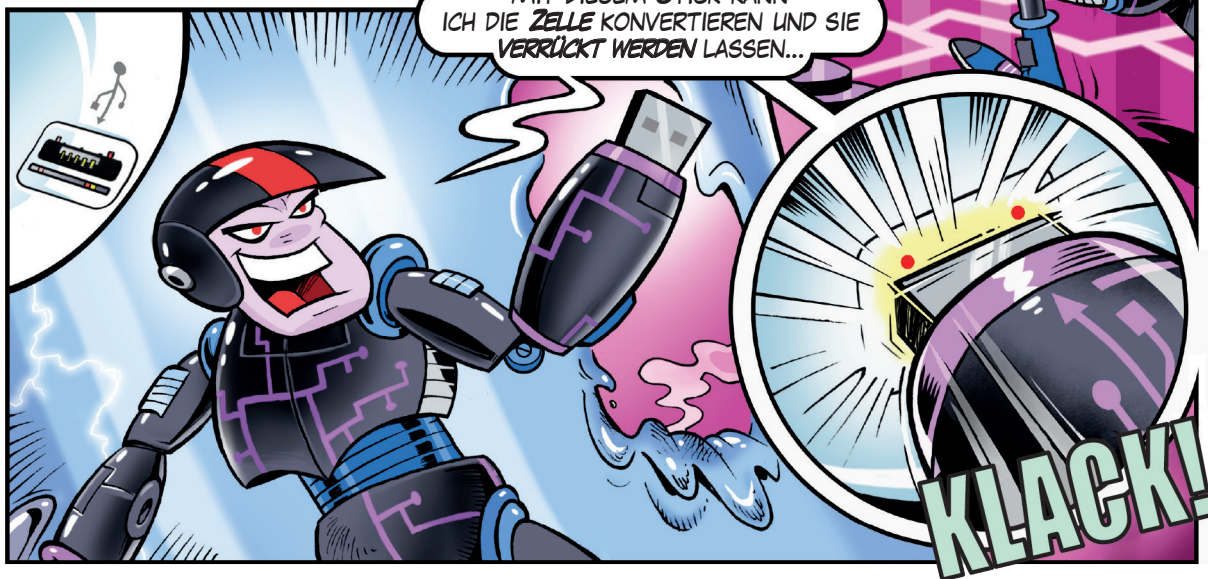
ICH HABE ES
GESCHAFFT! ICH
HABE ES GESCHAFFT,
HINEINZUKOMMEN! JETZT
MUSS ICH NUR NOCH
IN DEN **KONTROLLRAUM**
GEHEN...



„DORT ANGEKOMMEN, GELINGT ES DEM HACKER,
DIE **DNA** UNGESTÖRT ZU VERÄNDERN, SO DASS
SIE NICHT MEHR AUF BEFEHLE DES KÖRPERS
REAGIEREN KANN...“



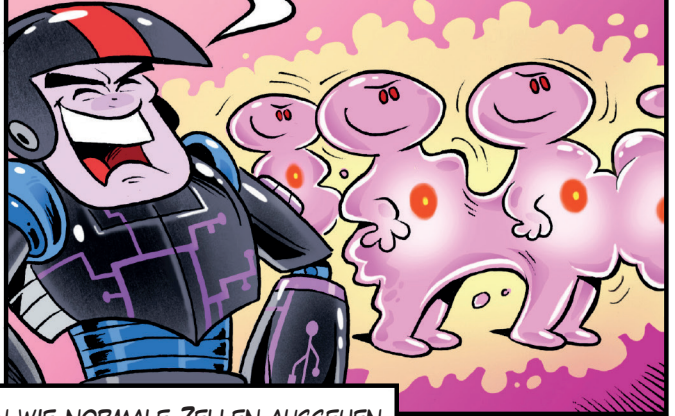
MIT DIESEM STICK KANN
ICH DIE **ZELLE** KONVERTIEREN UND SIE
VERRÜCKT WERDEN LASSEN...



„... DIE ZELLE BEGINNT DANN, SICH **UNENDLICH** ZU VERMEHREN, UNGESTÖRT...“



ICH BIN MÄCHTIG! NIEMAND KANN MICH MEHR AUFHALTEN! ICH WERDE MEINEN ANGRIFF AUF DER **ZELLULÄREN EBENE** DURCHFÜHREN...

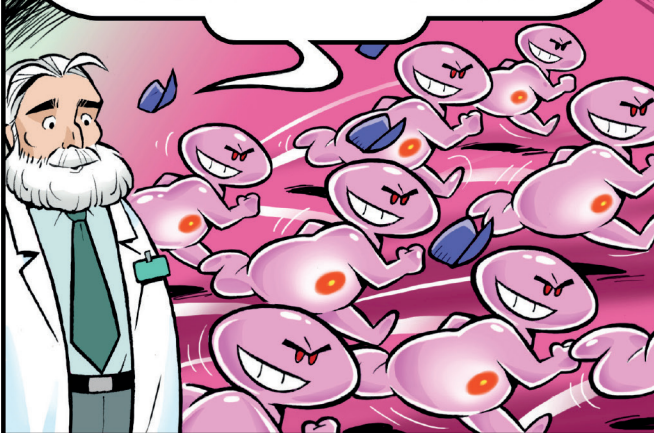


„... DER HACKER HAT DIE MACHT, KREBSZELLEN WIE NORMALE ZELLEN AUSSEHEN ZU LASSEN, DIE AUF KEINEN BEFEHL MEHR REAGIEREN...“



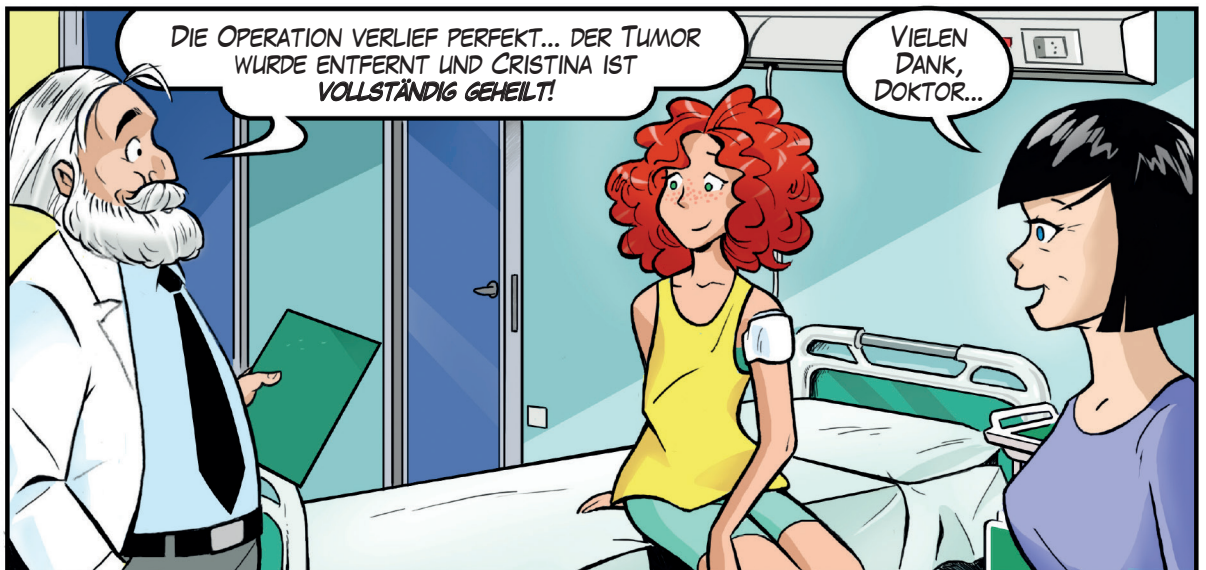
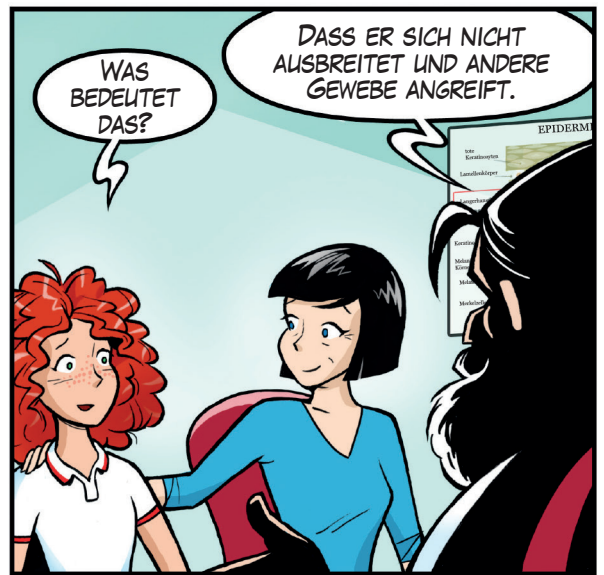
„... STELL DIR VOR, DASS KREBSZELLEN ALS GESUNDE ZELLEN GETARNT SIND... DIE WENIGER CLEVEREN WERDEN VON DEN WÄCHTERN DER ZELLE, DEN **LYMPHOZYTEN**, ABGEFANGEN...“

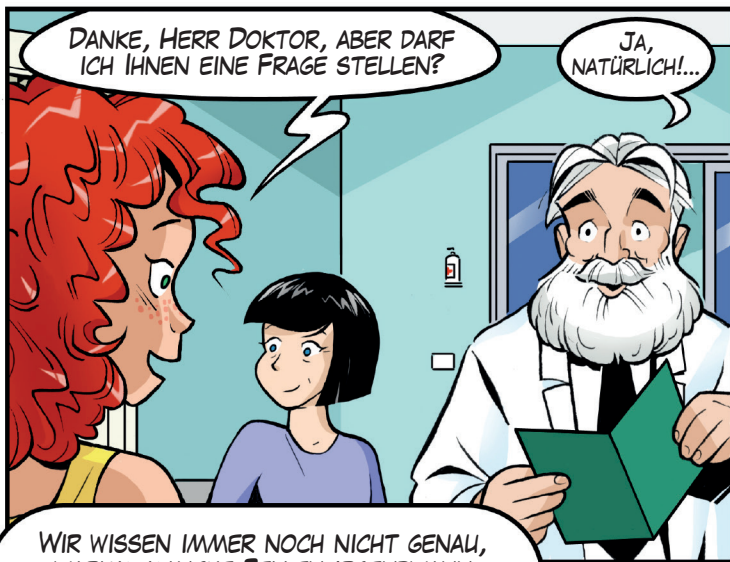
... DIE SCHLAUEN HINGEGEN SCHAFFEN ES, DIE LYMPHOZYTENKONTROLLE ZU ÜBERLISTEN UND DEN TEUFELSKREIS DER UNKONTROLLIERTEN ZELLVERMEHRUNG IN GANG ZU SETZEN...



... IM SCHLIMMSTEN FALL KÖNNEN DIESE ZELLEN, DIE DURCH DAS BLUT ZIRKULIEREN, ANDERE GEWEBE ANGREIFEN. HIERFÜR MÜSSEN WIR WEITERE ANALYSEN DURCHFÜHREN...







DANKE, HERR DOKTOR, ABER DARF ICH IHNEN EINE FRAGE STELLEN?

JA, NATÜRLICH!...



WIE HÄTTE ICH VERMEIDEN KÖNNEN, KRANK ZU WERDEN?

WIR WISSEN IMMER NOCH NICHT GENAU, WARUM MANCHE ZELLEN IRGENDWANN VERRÜCKT WERDEN. WAS WIR TUN KÖNNEN, IST ZU VERMEIDEN, DASS DIE VORAUSSETZUNGEN DAFÜR GESCHAFFEN WERDEN...



INWIEFERN?



WENN DU DIESE REGELN FÜR EIN RISIKOFREIES SONNENBAD BEFOLGST...

TRAGE EINE SONNENCREME MIT HOHEM LICHTSCHUTZFAKTOR (+50) AUF... BEDECKE EMPFINDLICHE STELLEN WIE OHREN, KOPF UND FÜSSE GUT... TRAGE EINEN HUT MIT SCHIRM UND EINE SONNENBRILLE... HALTE DICH WÄHREND DER HEISSESTEN STUNDEN NICHT IN DER SONNE AUF... BLEIBE NICHT ZU LANGE IN DER SONNE... TRINKE TAGSÜBER VIEL WASSER...

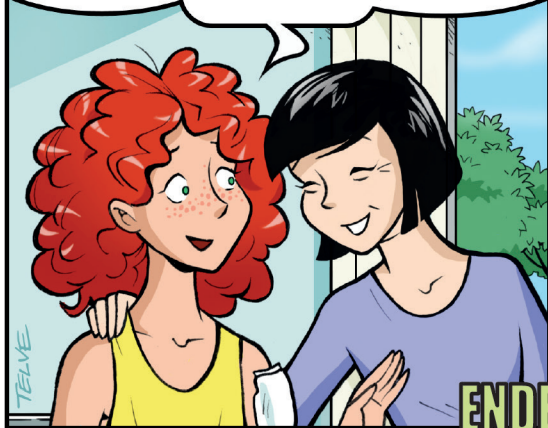
ABER WERDE ICH TROTZDEM BRAUN WERDEN KÖNNEN?

NUR WENN DU DIESE REGELN BEACHTEST, AUCH IM SCHATTEN! UND NIE WIEDER BRÄUNUNGSLAMPEN!

WAS KÖNNEN SIE SONST NOCH EMPFEHLEN?

ISS VIEL OBST, DAS WASSER UND VITAMINE ENTHÄLT, DIE GUT FÜR DIE GESUNDHEIT SIND.

ICH HABE MEINE LEKTION GELERNT, MAMA... UND JETZT WEISS ICH, WIE ICH DEN SOMMER AM BESTEN GENIESSEN KANN!



TELVE
ENDE



Angeborene Immunität Art der Immunität, die von Geburt an vorhanden und für das Immunsystem von zentraler Bedeutung ist. Es ist die erste Verteidigungslinie gegen Infektionen und hat eine hohe Spezifität. NK-Lymphozyten (natürliche Killerzellen), Mastzellen, Eosinophile, Basophile, Neutrophile, Makrophagen und dendritische Zellen gehören zur angeborenen Immunität.

Antigen Ein Molekül, das vom Immunsystem als fremd erkannt wird und eine spezifische Immunreaktion hervorruft, die die Produktion von Antikörpern anregt, die darauf reagieren und das Antigen bekämpfen.

Antikörper Ein von B-Lymphozyten produziertes Protein, das sich mit dem Antigen verbinden kann, das die Immunreaktion ausgelöst hat. Antikörper befinden sich auf der Oberfläche von B-Zellen und in biologischen Flüssigkeiten wie Blut und werden je nach Struktur und Verteilung in IgA, IgD, IgE, IgG und IgM unterteilt. Sie haben eine Schutzfunktion für den Körper.

Apoptose *Siehe* **Programmierter Zelltod**

Blastozyste Ein eine Woche alter Embryo, bestehend aus einer flüssigkeitsgefüllten Höhle (Blastocoel), äusseren Zellen (Trophoblast) und Zellen der inneren Masse (Embryoblast, pluripotente Stammzellen).

DNA	Die Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist das genetische Material, die Substanz, welche die vererbte Information kodiert. Bestehend aus einer Sequenz von Stickstoffbasen - Adenin (A); Thymin (T); Guanin (G); Cytosin (C) - enthält sie die genetische Information für die Proteinsynthese. Sie setzt sich aus zwei Desoxyribonukleotidsträngen zusammen, die einander gegenüberliegend (antiparallel) gewickelt sind, um eine Doppelhelix zu bilden, die durch Wasserstoffbrücken zwischen den komplementär gegenüberliegenden Basenpaaren verbunden ist: Eine Paarung ist nur für A-T und G-C Paare möglich.
DNA-Reparatur	Die DNA ist das Herz der Zelle. Leider kommt es vor, dass die Enzyme, die sie transkribieren, während der Replikation Fehler machen. Das Vorhandensein von Proteinen, die diese Fehler kontrollieren und korrigieren, ist notwendig.
Eiweiß	Molekül, das aus kleinen Einheiten, den Aminosäuren, besteht. Proteine erfüllen die meisten Funktionen innerhalb der Zelle, von der Reaktion auf Reize bis zur DNA-Replikation.
EMT, epithelial-mesenchymale Transition	Epithelzellen sind in der Lage, infolge verschiedener Stimuli invasive und migratorische Fähigkeiten zu erwerben. Sie gehen von einem fast unbeweglichen Zustand in einen Zustand hoher Mobilität über. Dieses Phänomen tritt physiologisch bei der Wundheilung auf, soll aber auch der Entstehung von Metastasen zugrunde liegen.
Epigenetik	Wissenschaftszweig, der sich mit der Untersuchung von Phänomenen beschäftigt, die den Phänotyp beeinflussen, ohne den Genotyp, also die Gene, zu verändern.
Erworbene Immunität	Eine Reihe spezifischer Reaktionen, die das Immunsystem in Gegenwart von Krankheitserregern auslöst. Die erworbene Immunität weist zwei grundlegende Merkmale auf: eine feine Spezifität und ein Gedächtnis, d. h. sie ist in der Lage, einen bestimmten fremden Erreger zu erkennen, andere jedoch nicht, und sich an Krankheitserreger oder Impfstoffe zu erinnern, mit denen sie in Kontakt gekommen ist.

Frühzeitige Krebsdiagnose Die Forschung ist nicht nur in der Behandlung von Krebs, sondern auch in der Früherkennung sehr aktiv. Es ist erwiesen, dass die Heilungschancen umso grösser sind, je früher der Tumor behandelt wird. Es ist immer ratsam, einen Arzt aufzusuchen, wenn man etwas Ungewöhnliches an seinem Körper bemerkt.

Gamet Reife Fortpflanzungszelle. Eukaryotische Organismen haben je nach Geschlecht zwei Arten von Keimzellen: die männliche Keimzelle (oder Spermatozoon) und die weibliche Keimzelle (oder Eizelle).

Gastrulation Embryonaler Prozess, der aus der Bewegung der Zellen besteht, die den Embryo bilden, um die drei embryonalen Schichten zu formen: Ektoderm, Mesoderm und Endoderm.

Gen DNA-Sequenz, die die Informationen zur Kodierung funktioneller Moleküle wie RNA und Proteine enthält.

Genetische Fragilität Unsere DNA ist im Zellkern zu Chromosomen verdichtet. Innerhalb der Chromosomen gibt es instabilere und empfindlichere Regionen. Diese Bereiche sind anfällig für Schäden, weshalb man auch von genetischer Fragilität spricht.

Glattes endoplasmatisches Retikulum Besteht aus einem System von Membranen, die ein System von Zisternen und Kanälen umgrenzen. Es ist an der Synthese von Lipiden, aus denen die Zellmembranen bestehen, sowie von Cholesterin und Steroidhormonen beteiligt. Das glatte endoplasmatische Retikulum ist besonders im Muskelgewebe entwickelt, wo es als Speicher für Kalziumionen dient.

Golgi-Apparat Gruppe von verdichteten und gestapelten Membranschichten, die zusammen mit dem endoplasmatischen Retikulum an der Modifizierung und Sortierung von Proteinen beteiligt sind.

Hormon Ein chemischer Botenstoff, der eine Nachricht von einer Zelle, die ihn absondert, an eine Zielzelle weiterleitet. In der Zielzelle angekommen, kann das Hormon den Stoffwechsel und die Funktion der Zelle selbst beeinflussen.

Immun- über- wachung	Das Immunsystem „wacht“, d. h. es versucht stets, funktionsuntüchtige Zellen oder Krankheitserreger aufzuspüren und dann zu vernichten.
Kern	Ein kugelförmiges Korpuskel, das in den Zellen von Eukaryoten das genetische Material, die DNA, enthält.
Krebs- stammzelle	Krebszelle, die drei funktionelle Merkmale erfüllt: Sie teilt sich mehrmals durch Mitose und behält dabei ihren Krebsstatus bei; sie kann sich in reife Zelltypen differenzieren/spezialisieren; sie teilt sich sehr langsam.
Krebs- vorsorge	Regeln und gute Gewohnheiten, die dazu beitragen, die Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung zu verringern (z. B. sich gesund ernähren, Sport treiben, nicht rauchen oder ohne entsprechende Vorsichtsmassnahmen mit giftigen Stoffen in Kontakt kommen usw.).
Lymph- knoten	Organ, das sich in verschiedenen Bereichen unseres Körpers befindet. In den Lymphknoten befinden sich weisse Blutkörperchen, die für die Immunreaktion notwendig sind.
Lysosom	Zytoplasmatisches Organell, das als Entsorgungszentrum für auszuscheidende Zellbestandteile fungiert. Es erscheint als eine membranöse Hülle, die spezielle Proteine, die hydrolytischen Enzyme, umschliesst, die in der Lage sind, grosse Moleküle, Mikroorganismen und gealterte Zellfragmente und Organellen gezielt und kontrolliert abzubauen.
Makrophage	Zelle des angeborenen Immunsystems, die in der Lage ist, fremde Partikel zu fressen (durch Phagozytose).
MET, Mesenchym- epitheliale Transition	Umgekehrtes Phänomen der EMT. Zellen, die eine Invasions- und Migrationsfähigkeit erworben haben, können sich in Epithelzellen zurückverwandeln.

Mitochondrium Zytoplasmatische Organelle; stellt das Kraftwerk dar, da es das ATP-Molekül (Adenosintriphosphat) produziert, d. h. die für alle Zellreaktionen und -funktionen erforderliche Energie. Mitochondrien sind auch für die interne Rückführung überschüssiger Kalziumionen (wichtige Botenstoffe) von entscheidender Bedeutung, da sie an der Regulierung der Konzentration dieser Ionen im Zytoplasma der Zelle beteiligt sind.

Morula Embryo nach 2-4 Tagen der Entwicklung, bestehend aus acht Zellen, den so genannten Blastomeren, totipotenten Stammzellen, aus denen sich ein ganzer Embryo entwickeln kann.

Neo-angiogenese Dieses Phänomen, das zahlreiche Gene und Proteine betrifft, ermöglicht die Bildung neuer Blutgefäße. Dies ist ein physiologisches Phänomen, das normalerweise in unserem Körper auftritt. Es wird vom Tumor genutzt, um mehr Nährstoffe zu erhalten, während er wächst.

Non-self Alle externen Moleküle, die also nicht zum Organismus gehören, sind Teil des „non-self“. Zu dieser Kategorie gehören bakterielle, virale und parasitäre Moleküle, die vom Immunsystem angegriffen und zerstört werden.

Onkogen Gen, das die Zellvermehrung fördern kann. Diese Gene werden durch verschiedene Signale fein reguliert, sowohl innerhalb der Zelle als auch aus dem umgebenden Gewebe. Wenn diese regulatorischen Phänomene ignoriert werden, können sich Tumore entwickeln.

Onko-suppressor Gen, das die Fähigkeit hat, das Zellwachstum zu unterdrücken. Sein ordnungsgemäßes Funktionieren ist für die Erhaltung des Gewebes notwendig.

Parakrine Signalisierung Kommunikationsweg zwischen benachbarten Zellen.

Plasma- membran	Dünne, aus einer Lipiddoppelschicht bestehende Schicht, die eine halbdurchlässige Barriere zwischen dem Zytoplasma und der extrazellulären Umgebung bildet.
Program- mierter Zelltod	Dieses Phänomen ist bei Ärzten und Biologen als Apoptose bekannt. Dies ist ein sehr wichtiger Prozess während der Entwicklung und des Lebens des Organismus. Als Embryo ist die Apoptose für die Bildung des Zwischenraums zwischen unseren Fingern unerlässlich. In einem erwachsenen Organismus hingegen ist der Prozess des Zelltods notwendig, damit erschöpfte Zellen geopfert und durch neue funktionale Zellen ersetzt werden können.
Raues endoplasma- tisches Retikulum	Besteht aus einer Reihe von übereinander gefalteten Membranen. Es wird als rau bezeichnet, weil es unter dem Elektronenmikroskop Reliefs zeigt, die von Ribosomen gebildet werden, die an seiner Membran befestigt sind. Zusammen mit den Ribosomen bildet es eine kleine Werkstatt, in der Proteine hergestellt und verarbeitet werden.
Regulierung	In der Biologie ist es das Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Unterdrückung, das die Aktivierung bestimmter Mechanismen durch die Koordinierung des „Wo“ (z. B. in bestimmten Geweben und nicht in anderen) und des „Wann“ (in einem bestimmten Entwicklungsstadium) ermöglicht.
Ribosom	Eine zelluläre Organelle, die aus zwei Untereinheiten besteht, die sich aus ribosomaler RNA und Proteinen zusammensetzen. Es ist an der Proteinsynthese beteiligt, indem es die Bindung von Boten- und Transport-RNAs koordiniert.
Self	Der Begriff „self“ bedeutet „selbst“; alle Moleküle, die zu einem Organismus gehören, sind Teil des „self“.
Stamm- zelle	Undifferenzierte Zelle, die drei funktionelle Merkmale erfüllt: Sie teilt sich mehrmals durch Mitose und behält dabei ihren undifferenzierten Zustand bei; sie kann sich in reife Zelltypen differenzieren/spezialisieren; sie teilt sich sehr langsam.

Tumor-antigen	Von Tumorzellen exprimiertes Antigen, das die Anti-Tumor-Immunantwort auslöst und stimuliert.
Umgehung der Immunreaktion	In manchen Fällen machen sich die Krebszellen unsichtbar und entziehen sich so der Kontrolle des Immunsystems.
Umweltbedingte Ursachen	Die Umwelt kann unser Genom umgestalten. Dies spiegelt sich in der Tatsache wider, dass sich schlechte Gewohnheiten (Ernährung und Bewegungsmangel) und eine schlechte Umwelt (Verschmutzung) negativ auf unsere DNA auswirken können. Ein guter Lebensstil kann hingegen dazu beitragen, den Ausbruch von Krankheiten, einschliesslich Krebs, zu bekämpfen.
Unbekannte Funktion	Trotz der Bemühungen von Ärztinnen und Ärzten und Forschenden gibt es bis heute noch viele Proteine oder DNA-Sequenzen, die noch nicht charakterisiert sind.
Veränderung von Genen	Mutation oder Ereignis, das verhindert, dass bestimmte Gene richtig funktionieren. Zum Beispiel können einige Gene für Proteine kodieren, die nicht richtig funktionieren, oder die Gene werden nicht mehr richtig reguliert und bleiben immer aktiv oder inaktiv.
Vererbung	Unsere DNA stammt aus der harmonischen Vereinigung der DNA unserer Eltern; das bedeutet, dass wir einige Genomsequenzen mütterlichen und einige väterlichen Ursprungs erhalten haben.
Zelltodstimuli	Zellen unterliegen dem programmierten Tod, aber Krebszellen reagieren nicht auf die Reize, die normalerweise die Apoptose auslösen.
Zelluläre Matrix	Teil eines Gewebes, der nicht aus Zellen besteht. Sie setzt sich im Allgemeinen aus Kollagen, Elastin, Glykoproteinen, Proteoglykanen und Hyaluronsäure zusammen. Es hat eine Stütz- und Verankerungsfunktion für die Zellen und eine Trennfunktion zwischen verschiedenen Geweben.

Zelluläre Spezialisierung Differenzierung einer Zelle von einer undifferenzierten Phase zu einer reifen, differenzierten Form.

Zygote Eine Zelle, die nach der Befruchtung durch die Verschmelzung von zwei bestimmten Zellen, den sogenannten Gameten (Eizelle und Spermatozoon), entsteht.

Zytoplasma Ein Bestandteil der Zelle (der von der äusseren Zellmembran umschlossen ist und bei Eukaryoten den Zellkern enthält), in dem sich Zellorganellen wie die Mitochondrien, der Golgi-Apparat, die Ribosomen und das endoplasmatische Retikulum befinden und in dem auch RNA-Moleküle, Proteine, Mineralsalze und viele andere zytoplasmatische Teilchen untergebracht sind. Es ist der Sitz der Verarbeitung der genetischen Information aus dem Zellkern durch die Translation der Nukleinsäuren in Proteine.

Zytotoxischer T-Lymphozyt Blutzelle, die zu den weissen Blutkörperchen gehört; Teil der erworbenen Immunität. Zytotoxische T-Lymphozyten haben die spezifische Funktion, Zellen zu zerstören.



Alles beginnt mit einer ersten, einzelnen Zelle. Aus dieser entstehen Milliarden von Zellen, die sich verwandeln und spezialisieren und Organe, Gewebe und Apparate unseres Körpers bilden.

Was ist eine Zelle? Wer steuert und kontrolliert die zelluläre Spezialisierung? Und was passiert, wenn eine Zelle verrückt wird und sich in eine Krebszelle verwandelt?

Die Autoren beantworten diese und andere Fragen und erzählen uns, wie die Wissenschaft versucht, die wirksamsten therapeutischen Ansätze zu finden, um eine verrückte Zelle anzugreifen oder zumindest zu zähmen.

Antonio Musarò, Institut Pasteur Italien. Department SAIMLAL, Abteilung für Medizinische Histologie und Embryologie, Scuola Superiore di Studi Avanzati Sapienza, Sapienza Universität Rom.

Andrea Alimonti, Istituto Oncologico di Ricerca (IOR), Bellinzona; Fakultät für Biomedizinische Wissenschaften, Università della Svizzera Italiana, Lugano; Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, EOC, Bellinzona; ETH Zürich, Zürich; Universität Padua.

Nicolò Pernigoni, Istituto Oncologico di Ricerca (IOR), Bellinzona; Fakultät für Biomedizinische Wissenschaften, Università della Svizzera Italiana, Lugano; MicThera SRL, Lodi Vecchio; MicThera SAGL, Bellinzona.

Die Publikation enthält den Comic:

Die verrückt gewordene Zelle

Texte von den Schülerinnen und Schülern der Klasse 4A der Scuola Media di Breganzona, Lugano, Schweiz.

Zeichnungen von Alessandro Telve für die Scuola Romana dei Fumetti..