

# SCHOOL-SCOUT.DE

Unterrichtsmaterialien in digitaler und in gedruckter Form

**Auszug aus:**

*Molekulare Mimikry - Das Rätsel der Metastasierung*

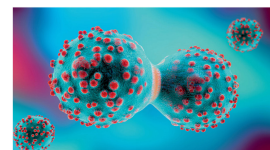
Das komplette Material finden Sie hier:

[School-Scout.de](https://www.school-scout.de)



## Molekulare Mimikry – Das Rätsel der Metastasierung

Ein Beitrag von Lea Pfefferle und Dr. Monika Pothmann



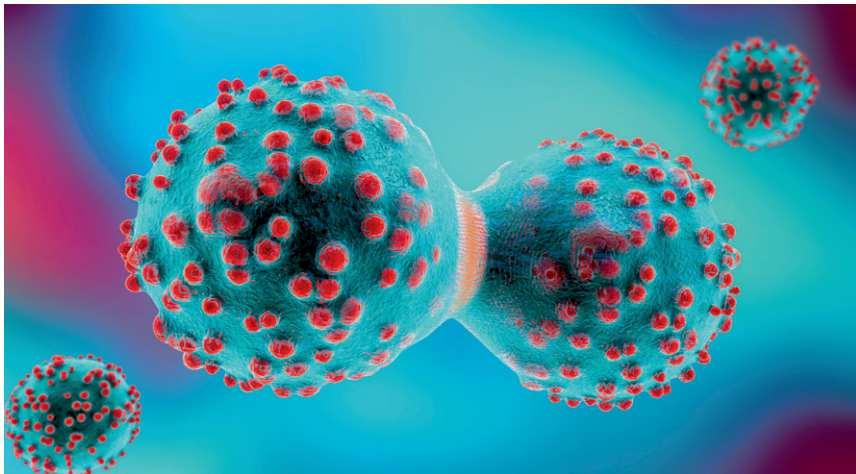
© Christoph Burgel/istock/Getty Images Plus

Der „Krieg gegen den Krebs“, wie er 1971 vom US-amerikanischen Präsidenten Richard Nixon ausgerufen wurde, ist bis heute nicht wirklich gewonnen. Neben den Leukämien und Lymphomen, bösartige Neubildungen des blutbildenden Systems, stellen die Karzinome den „Krebs“ insgesamt. Seine aus Sarkomen entstehenden Epithelkreise, die einen besonders stabilen Gewebeszusammenhalt aufweisen. Wie kann es daher zur Metastasierung kommen? Die Lernenden erweitern Kompetenzen zur metastatischen Kaskade und Therapieoptionen. Das handlungsorientierte Modellieren der Metastasenbildung in einem Epilobby-Clip und ein kriteriengeleitetes Reflektieren des Modellierungsprozesses fördern die Sach- und Modellkompetenz. Die Aufgabenstellung unterstützt das selbstbestimmte und kooperative Lernen.

RAABE  
LEARNING

# Molekulare Mimikry – Das Rätsel der Metastasierung

Ein Beitrag von Lea Pfefferle und Dr. Monika Pohlmann



© Christoph Burgstedt/iStock/Getty Images Plus

Der „Krieg gegen den Krebs“, wie er 1971 vom US-amerikanischen Präsidenten Richard Nixon ausgerufen wurde, ist bis heute nicht wirklich gewonnen. Neben den Leukämien und Lymphomen, bösartige Neubildungen des blutbildenden Systems, stellen die Karzinome den „Krebs“ im engeren Sinne dar. Karzinome entstehen aus Epithelzellen, die einen besonders stabilen Gewebeszusammenhalt aufweisen. Wie kann es daher zur Metastasierung kommen? Die Lernenden erwerben Kompetenzen zur metastatischen Kaskade und Therapieoptionen. Das handlungsorientierte Modellieren der Metastasenbildung in einem *Explainity-Clip* und ein kriteriengeleitetes Reflektieren des Modellierungsprozesses fördern die Sach- und Modellkompetenz. Die Aufgabengestaltung unterstützt das selbstbestimmte und kooperative Lernen.

# Molekulare Mimikry – Das Rätsel der Metastasierung

**Niveau: weiterführend, vertiefend**

Ein Beitrag von Lea Pfefferle und Dr. Monika Pohlmann

---

<b>Methodisch-didaktische Hinweise</b>	<b>1</b>
<b>M1: Krebs – eine lebensbedrohliche Erkrankung</b>	<b>5</b>
<b>M2: Wie entsteht ein Tumor?</b>	<b>7</b>
<b>M3: Das Rätsel der Metastasierung</b>	<b>12</b>
<b>M4: Die metastatische Kaskade</b>	<b>15</b>
<b>M5: Modellierung der Metastasierung</b>	<b>23</b>
<b>M6: Krebstherapie – Optionen</b>	<b>29</b>
<b>Lösungen</b>	<b>30</b>
<b>Literatur</b>	<b>41</b>

---

## Kompetenzprofil:

Kompetenz	Anforderungsbereiche	Basiskonzept	Material
Sachwissen, Erkenntnisgewinnung, Kommunikation	I–II–III	Struktur und Funktion, Steuerung und Regelung, Information und Kommunikation	M1–M7

## Überblick:

Legende der Abkürzungen:

AB Arbeitsblatt TX Text

Inhaltliche Stichpunkte	Material	Methode
Krebs als lebensbedrohliche Erkrankung, Faktencheck durch WHO und RKI, prognostizierte Anzahl von Krebstodesfällen weltweit von 2020 bis 2040	M1	AB, TX
Eine einzige mutierte Zelle als Krebsauslöser, Karzinome – besondere Tumore, schrittweise Tumorentwicklung im Epithelgewebe, benigner und maligner Tumor	M2	AB, TX
Merkmale und Lage eines Karzinoms im Epithelgewebe, Hypothesenbildung zum Ablauf der Metastasierung	M3	AB, TX
Schrittfolge der metastatischen Kaskade: lokale Invasion-Intravasation-Extravasation-Metastasierung, mutierte Krebszelle durch Austausch von Transmembranproteinen und verändertem Zytoskelett, epithelial-mesenchymatische Transition, maskierte Tumorzelle für Durchquerung des Endothels von Blutgefäßen, mesenchymal-epitheliale Transition	M4	AB, TX
Merkmale von Modellen, Reflexion des Modellierungsprozesses: Modellierung des dynamischen Prozesses der Metastasierung im <i>Explainity-Clip</i> , kriteriengeleitetes faires Feedback	M5	AB, TX
Behandlungsoptionen bei Krebstherapie	M6	AB, TX

## Fachwissenschaftliche Orientierung

### Krebs – Mutationen in Genen der Zellzykluskontrolle

Krebs ist eine Erkrankung des Organismus, die ihre Ursache in Mutationen im Genom einer einzigen Zelle hat. Krebszellen zeichnen sich durch zwei entscheidende Eigenschaften aus: sie besitzen die Fähigkeit zur unkontrollierten **Zellproliferation** und sind in der Lage, in fremdes Gewebe einzudringen und sich dort anzusiedeln (**Metastasierung**). Diese Merkmale erwerben Krebszellen durch Mutationen in Genen der Zellzykluskontrolle, wie Proto-Onkogene und Tumorsuppressorgene. **Proto-Onkogene** können durch Mutation in ein aktives Onkogen umgewandelt werden, was zu einer erhöhten Genaktivität und damit -expression führt. Da Onkogene das Zellwachstum fördern, führt eine hohe Expression dieser Gene zu erhöhtem Zellwachstum und hoher Zellteilungsrate. **Tumorsuppressorgene** hemmen im aktiven Zustand, falls notwendig, das Zellwachstum. Sind jedoch beide Genkopien defekt und damit stillgelegt, können sie diese Funktion nicht mehr ausführen und begünstigen so Zellwachstum und -teilung. Bei der Entwicklung von Krebs sind Mutationen in diesen Genen immer Voraussetzung für die Entwicklung hin zu bösartigen Zellen. Forschende konnten zeigen, dass es bei der Entstehung von Krebszellen eine Reihenfolge gibt, in der die Mutationen in diesen Genen stattfinden, und den Zellen so schrittweise die Eigenschaften von Krebszellen verleihen.

### Karzinome entstehen aus mutierten Epithelzellen in einem stufigen Verlauf

In der westlichen Welt sind rund 80 % der krebisbedingten Todesfälle auf Karzinome zurückzuführen. Karzinome stellen damit die häufigste Art von Tumoren dar und sind daher besonders gut erforscht. Sie sind durch ihren epithelialen Aufbau gekennzeichnet, da sie immer aus Zellen des Epithels entstehen. Wie Epithelien besitzen Karzinome einen starken Gewebezusammenhalt. Sie entstehen, wie andere Krebsformen auch, durch Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die sich über einen längeren Zeitraum summieren. Dies erklärt auch, warum viele Krebsformen altersassoziiert sind.

Die **Entwicklung eines Tumors** wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Die **erste Stufe** zeichnet sich durch **hyperplastisches Gewebe** mit nahezu normalem Aufbau, aber einer erhöhten Zellteilungsrate aus. Zu einem späteren Zeitpunkt entspricht das Gewebe nicht mehr dem geordneten Epithelaufbau und wird in der **zweiten Stufe** als **dysplastisches Gewebe** bezeichnet. Schließlich entsteht in einer **dritten Stufe** ein **Adenom**, bei Darmkrebs auch Darmpolyp genannt. Ein Adenom ist ein **gutartiger oder benigner Tumor**, der aber das Potenzial hat, sich zu einem Karzinom weiterzuentwickeln. Er lässt sich meist ohne gesundheitliche Folgen operativ entfernen. Dies bleibt so, bis eine Zelle durch eine weitere Mutation die Fähigkeit erlangt, die **Basalmembran** zu **durchbrechen** und in das umgebende Gewebe hineinzuwachsen. Erhält ein Karzinom diese Eigenschaft, wird es als **bösartiger oder maligner Tumor** bezeichnet. Invasive Tumore stellen den eigentlichen **Krebs** dar.

## Metastasierung durch „Molekulare Mimikry“

Ein weiteres Merkmal von Krebszellen ist, in einem anderen Organ als dem Ursprungsgewebe, Metastasen zu bilden. Dafür müssen sich die Tumorzellen aus ihrem epithelähnlichen, stabilen Zellverband lösen. Hat der Tumor die Fähigkeit zur Metastasierung erhalten, kann er Krebszellen in den Blutkreislauf entsenden. Dies geschieht in einem bestens erforschten Prozess, der als **metastatische Kaskade** bezeichnet wird. In einer Phase der **lokalen Invasion** dringt die Krebszelle in das Nachbargewebe ein. Durch Mutation ändert sich ihr Phänotyp von epithelial in mesenchymal. Bestimmte Transkriptionsfaktoren unterdrücken die Expression epithelialer Marker wie das Transmembranprotein E-Cadherin, das die Zell-Zell-Adhäsion im Epithel bewirkt. Stattdessen werden mesenchymale Marker exprimiert und so ein Eindringen in einen mesenchymal differenzierten Zellverband ermöglicht. Auf die lokale Invasion folgt die **Intravasation**, bei der die Krebszelle, nun mit dem Phänotyp einer Mesenchymzelle, in das Lumen von Lymph- und Blutgefäßen gelangt. Dabei ist die Angiogenese (Bildung neuer Blutgefäße im Tumorgewebe) ein entscheidender Faktor. Einerseits versorgen diese von den Tumorzellen induzierten Blutgefäße die Geschwulst optimal mit Sauerstoff und Nährstoffen, andererseits stellen sie die Route für die Krebszellen dar, in den Blutkreislauf zu gelangen. Die Bildung des Transkriptionsfaktors VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) treibt die Angiogenese voran und erhöht die Permeabilität des Endothels der Blutgefäße für Krebszellen. Im Blut werden die mutierten Krebszellen von Zellen des Immunsystems angegriffen, haben jedoch Schutzmechanismen entwickelt, sodass manche entkommen können. Am Ort der Metastasierung findet die **Extravasation** statt. Die Tumorzellen gehen mit veränderten Membranproteinen, die denen von Leukozyten entsprechen, Bindungen an der inneren Endothelwand ein, überwinden die Schranke des Abschlussgewebes und dringen in das Organ ein. Durch die Ausbildung bestimmter Oberflächenproteine verändern sie damit wiederum ihren Phänotyp, sodass den Endothelzellen vermittelt wird, sie seien Leukozyten. Weiße Blutkörperchen können per se die Barriere des Endothels durchdringen, um in Organen Entzündungsreaktionen zu bekämpfen. Die Krebszellen betreiben somit eine „Molekulare Mimikry“ mit der Folge, dass sie im Zielorgan Metastasen ausbilden können. Im Gewebe des neuen Organs ist es für Tumorzellen äußerst schwierig, zu überleben. Die Mehrheit der invasiven Krebszellen stirbt im befallenen Organ ab, einige können als sogenannte „Krebs-Schäferzellen“ eine Art Ruhezustand erlangen und viel später zu Metastasen heranwachsen. Die im fremden Gewebe überlebenden Krebszellen organisieren sich wieder epithelial. Insgesamt schätzt man, schaffen es nur etwa 0,01 % der Tumorzellen tatsächlich, eine klinisch diagnostizierbare Metastase zu bilden.

## Therapeutische Ansätze

Krebs kann auf verschiedene Weisen bekämpft werden. Tumore können operativ entfernt oder einer Chemo- oder Strahlentherapie unterzogen werden. Bei der Chemotherapie werden die Patienten mit Zytostatika behandelt, die die Zellteilung blockieren. Dabei werden bei einer metastasierenden Krebserkrankung auch die Krebszellen abgetötet, die sich im Blutkreislauf befinden. Manche Zytostatika wirken außerdem leicht spezifisch auf Tumorzellen, da diese eine erhöhte Teilungsrates haben. Dies führt jedoch auch zu unerwünschten Nebenwirkungen auf sich natürlicherweise rasch teilende Haut- und Haarfollikelzellen, Zellen des Immunsystems, der Schleimhäute und der Keimdrüsen. Bei der Strahlen- oder Radiotherapie wird der Tumor mit kurzweiliger Strahlung bekämpft. Diese beschädigt die DNA der Krebszellen, sodass sie absterben. Ein Vorteil ist, dass das normale Gewebe weitestgehend geschont wird, da 95 % der Strahlung auf den Tumor treffen. Allerdings hilft Bestrahlung nicht bei allen Tumorarten. Die Behandlung kann eingesetzt werden, um eine Tumorerkrankung zu heilen, zu lindern oder das Rezidivrisiko zu senken.

## Methodisch-didaktische Hinweise

Die Lernenden erarbeiten die schrittweise Entwicklung von Karzinomen durch Mutationen sowie den Prozess der Metastasierung. Methodischer Schwerpunkt ist die Modellierung des komplexen Verlaufs der Metastasierung sowie die reflexive Aufarbeitung in einem selbstständig gestalteten *Explainity-Clip*.

## Ablauf

Der Artikel und die Statistik in **M1** sollen die Aufmerksamkeit der Lernenden auf die hohe Anzahl an Krebsneuerkrankungen in Deutschland lenken. Bis 2040 werden diese in Europa um etwa ein Viertel ansteigen, was die **gesellschaftliche Relevanz** des Themas unterstreicht. Die geforderte Hypothese zur Aussage: „Die Überlebenschancen sind in hohem Maße von der Art des Tumors abhängig“ soll Vorwissen aktivieren und folgend überprüft werden. Der Fokus von **M2** liegt auf der Krebsentstehung, indem ein Flussdiagramm zum Prozess der Tumorbildung erstellt und die Fachbegriffe maligner und benigner Tumor definiert werden. In kooperativen Lernformen werden die Lernprodukte Einzelner mit Lernpartnern reflektiert, ergänzt oder verbessert. Mit **M3** werden histologische Befunde zu Karzinomen im Gewebe dargestellt und in Abbildungen veranschaulicht. Durch den vertieften Einblick in die Herkunft eines Karzinoms soll erarbeitet werden, dass

die Metastasierung eines Krebsgewebes lange rätselhaft war, da Karzinome, wie das epitheliale Ursprungsgewebe, natürlicherweise einen starken Zusammenhalt des Gewebes auszeichnet. Diese Erkenntnisse sind Voraussetzung, die für eine Metastasierung notwendige Mutationsabfolge zu verstehen. Der Einsatz von Hilfekärtchen lässt eine binnendifferenzierte Arbeit zu. Außerdem wird immer wieder der Weg der naturwissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung beschrrieben. In **M4** wird die „metastatische Kaskade“ präzisiert, indem der stufige Prozess der Metastasenbildung auf Basis moderner molekulargenetischer Befunde erarbeitet wird. Das Erfassen der Bedeutung von Mutationen, die die Zell-Zell-Adhäsion betreffen, durch Veränderung von gewebespezifischen Markern, und die daraus resultierende Kommunikation und Steuerung interzellulärer Prozesse, macht ein tiefes Verständnis der Krebsentstehung und Metastasierung erst möglich. **M5** widmet sich der Modellierung der „metastatischen Kaskade“. Dazu werden der Modellierungsprozess und verschiedene Modelltypen theoretisch reflektiert. Die Lernenden vertiefen handlungsorientiert ihre Modellkompetenz. Sie lernen die Merkmale von Modellen kennen sowie ihre Funktion in der Wissenschaft. Anhand der Merkmale von Modellen erstellen sie selbst ein Modell. Durch die Reflexion des gestuften Modellierungsprozesses, erwerben die Lernenden Kompetenzen zum kritischen Umgang mit Modellen. Da es sich bei der Metastasierung um einen dynamischen Prozess handelt und bisher die Erkenntnisse meist aus Sachtexten und 2-D-Abbildungen gewonnen wurden, bietet sich die Gestaltung eines *Explainity-Clips* an. In **M6** werden die gängigen Optionen für eine Krebstherapie vorgestellt. In einem Rollenspiel schlüpfen die Lernenden abwechselnd in die Position eines Arztes und eines Krebspatienten, der hinsichtlich einer aussichtsreichen Behandlung beraten wird. Dies fördert fachsprachliche und Argumentationskompetenzen.

### Vorausgesetztes Fachwissen

Der grundlegende Aufbau einer tierischen Zelle sowie mögliche Ausdifferenzierungen in verschiedenen Körpergeweben muss bekannt sein. Vorteilhaft wären auch Sachkompetenzen zu den Zellen der Immunabwehr und die Bedeutung von Oberflächenstrukturen für die Kommunikation von Zellen.

### Originallinks zu den verwendeten Shortlinks im Material

Die hier verwendeten Videolinks wurden zum einfacheren Einsatz von uns verkürzt. Sie finden hier die ursprünglichen URLs zu den Links.

<https://raabe.click/Krebs> = <https://www.youtube.com/watch?v=eNG2oFexnT4>

<https://raabe.click/Tumore> = <https://www.youtube.com/watch?v=e9Q6MgqjnGU>



**Hinweis:** Für Ihren individuellen Einsatz finden Sie eine Auswahl an Grafiken dieses Beitrags als Zusatzmaterial zum Download.



# Krebs – eine lebensbedrohliche Erkrankung

M1

## A: Robert-Koch-Institut (RKI)

### Mehr Krebserkrankungen erwartet

Krebs gehört in Deutschland und weltweit zu den Haupttodesursachen. Das RKI rechnet mit einer weiter steigenden Zahl an Krebserkrankungen in Deutschland, da die Menschen immer älter werden. 2020 stiegen die Neuerkrankungen pro Jahr gegenüber 2016 um knapp 20.000 auf rund 510.000 an. 2016 erkrankten in Deutschland etwa 492.000 Menschen neu an Krebs. Die häufigsten bösartigen Tumore betrafen die Brust (68.900 Neuerkrankungen), die Prostata (58.800), den Dickdarm (58.300) und die Lunge (57.500). Ein Anstieg von Neuerkrankungen und Sterbefällen wurde auch für die seltenen Tumorarten Dünndarm- und Analkrebs registriert.

„Erfreulicherweise beobachten wir für viele Krebsarten eher rückläufige Erkrankungsra-ten, aber trotzdem steigt die Gesamtzahl der Krebserkrankungen aufgrund der Alterung der Gesellschaft“, betonte der RKI-Präsident. Die Überlebenaussichten bei Krebs sind meist von der Art des Tumors abhängig.

### Tabelle: Sterbefälle durch Krebs in Deutschland

Tumorart	Todesfälle	Anteil [%]
Lungen- und Bronchialkrebs	44 786	19,4
Bauchspeicheldrüsenkrebs	18 922	8,2
Brustdrüsenkrebs (Mammakarzinom)	18 591	8,0
Dickdarmkrebs	15 692	6,8
Prostatakarzinom	15 403	6,7
ohne Angabe der Lokalisation	10 638	4,6
Krebs der Leber und der Gallengänge	8 457	3,7
Magenkrebs	8 353	3,6
Mastdarm- oder Enddarmkrebs	7 417	3,2
Hirntumore	5 929	2,6

# SCHOOL-SCOUT.DE

Unterrichtsmaterialien in digitaler und in gedruckter Form

**Auszug aus:**

*Molekulare Mimikry - Das Rätsel der Metastasierung*

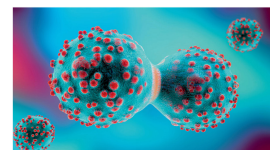
Das komplette Material finden Sie hier:

[School-Scout.de](http://School-Scout.de)



## Molekulare Mimikry – Das Rätsel der Metastasierung

Ein Beitrag von Lea Pfefferle und Dr. Monika Pothmann



© Christoph Burgel/istock/Getty Images Plus

Der „Krieg gegen den Krebs“, wie er 1971 vom US-amerikanischen Präsidenten Richard Nixon ausgerufen wurde, ist bis heute nicht wirklich gewonnen. Neben den Leukämien und Lymphomen, bösartige Neubildungen des blutbildenden Systems, stellen die Karzinome den „Krebs“ insgesamt. Seine aus Sarkomen entstehenden Epithelkreise, die einen besonders stabilen Gewebeszusammenhalt aufweisen. Wie kann es daher zur Metastasierung kommen? Die Lernenden erweitern Kompetenzen zur metastatischen Kaskade und Therapieoptionen. Das handlungsorientierte Modellieren der Metastasenbildung in einem Epilobby-Clip und ein kriteriengeleitetes Reflektieren des Modellierungsprozesses fördern die Sach- und Modellkompetenz. Die Aufgabenstellung unterstützt das selbstbestimmte und kooperative Lernen.

RAABE  
LEARNING