

# Tumore

- 1 -

Prof. Iris Augustin



- Epidemiologische Daten zu Krebs
- Unterteilung von Krebserkrankungen
- Vergleich normales Wachstum und Tumorwachstum
- Entstehung von Metastasen
- Zelluläre Grundlagen des invasiven Tumorwachstums
- Krebsursachen und Mutagene
- Nacktmulle



- Unterteilung der Krebserkrankungen erläutern können
- Ablauf der Metastasierung erklären können
- Faktoren kennen, die invasives Verhalten der Tumorzelle auszeichnen
- Wirkungsweisen und Tests von Mutagenen kennen
- Ablauf des Karzinogenese-Modells skizzieren können

---

## *Die Bezeichnung „Krebs“ ist auf das Aussehen bestimmter Tumoren zurückzuführen*

*Da bestimmte Tumoren von erweiterten Blutgefäßen umgeben waren, die an die Füße und Fangscheren von Krebsen erinnerten, wurden sie von Ärzten in früheren Zeiten als krebsartig oder „kanzerös“ (vom lateinischen Wort für Krebs) bezeichnet.*

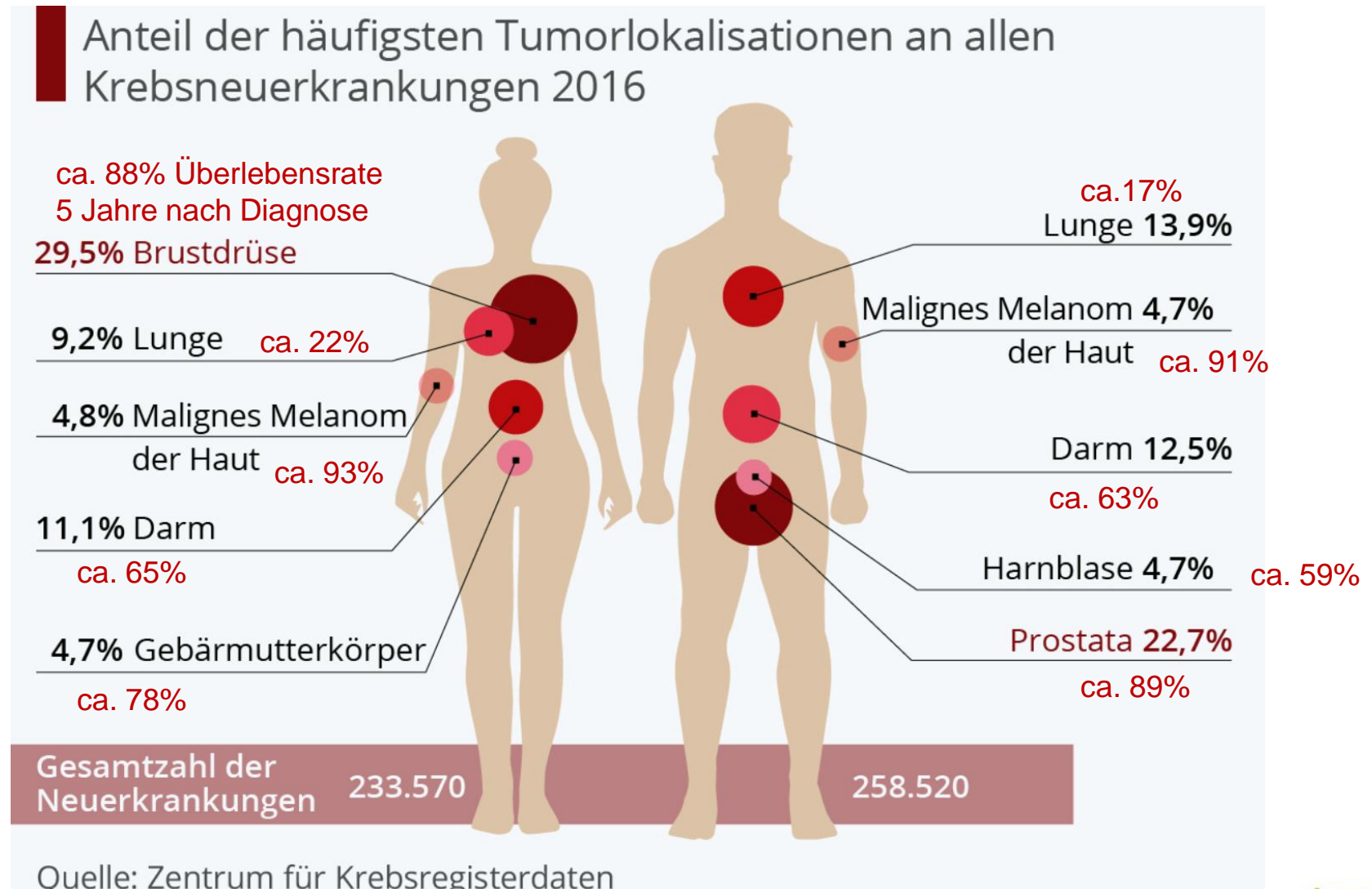


# Todesursachen nach Krankheitsarten 2020 (%)

Sterbefälle 2020, gesamt: 985.527



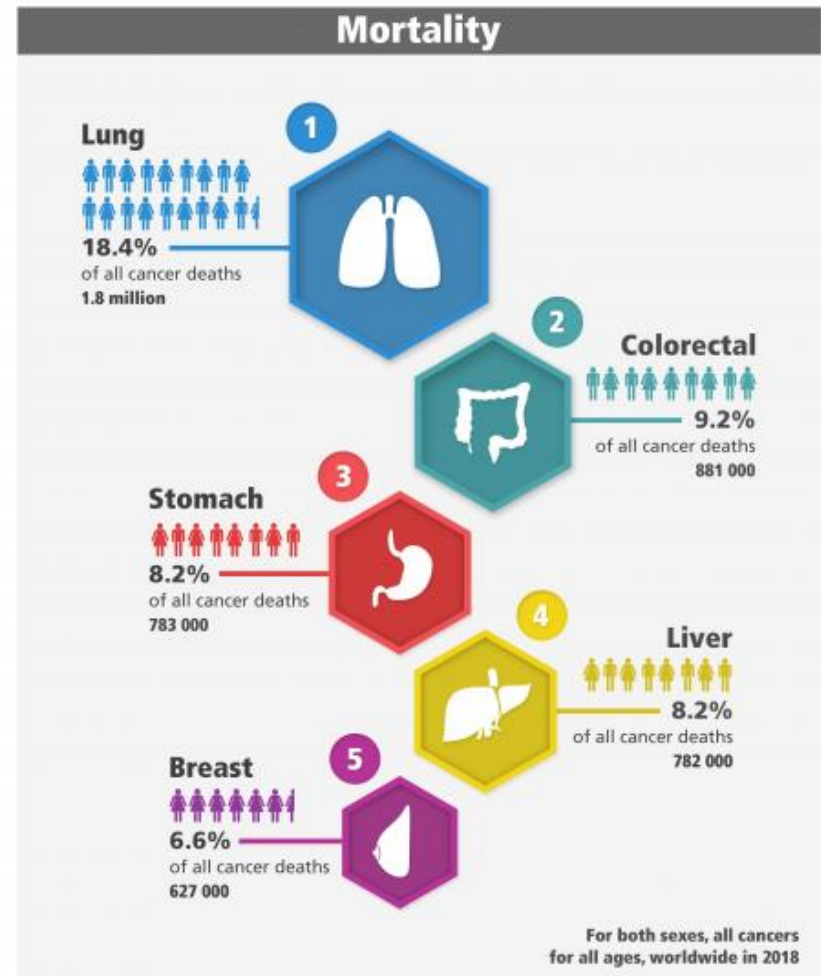
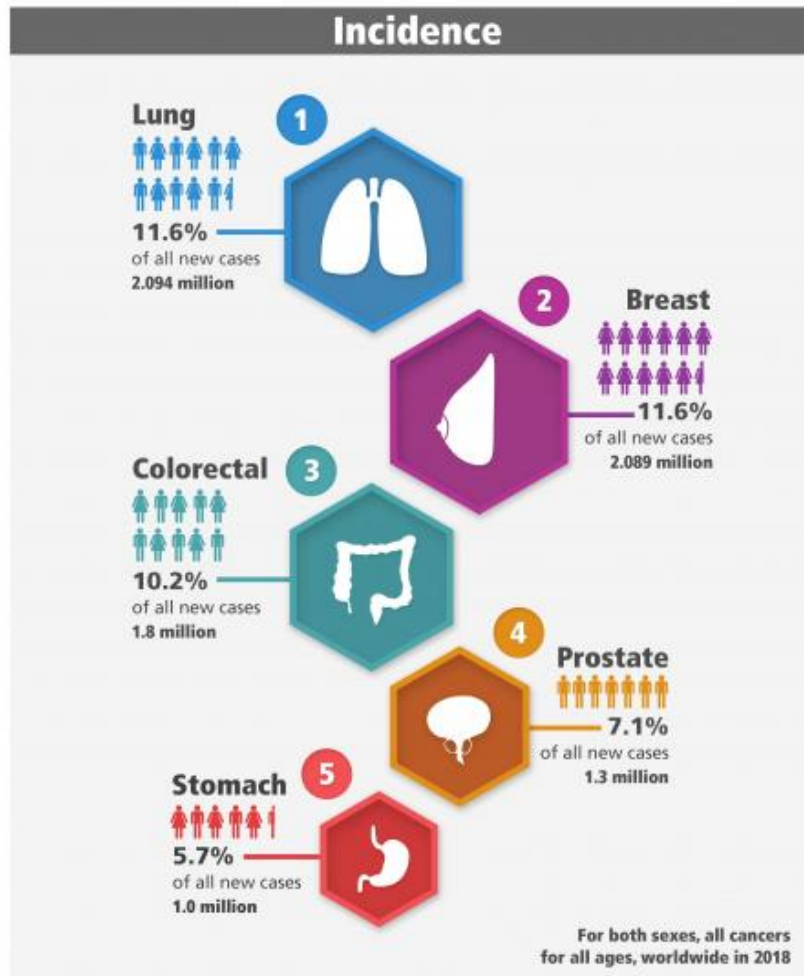
# Die häufigsten Krebserkrankungen



# CANCER TODAY

## The five most commonly diagnosed cancer types

### Percentages of new cancer cases and cancer deaths worldwide in 2018



## Presse

Hautkrebs führte im Jahr 2020 zu 81 % mehr Krankenhausbehandlungen und 53 % mehr Todesfällen als im Jahr 2000

# Arten von Hautkrebs

## 1. Basalzellkarzinom (70%)

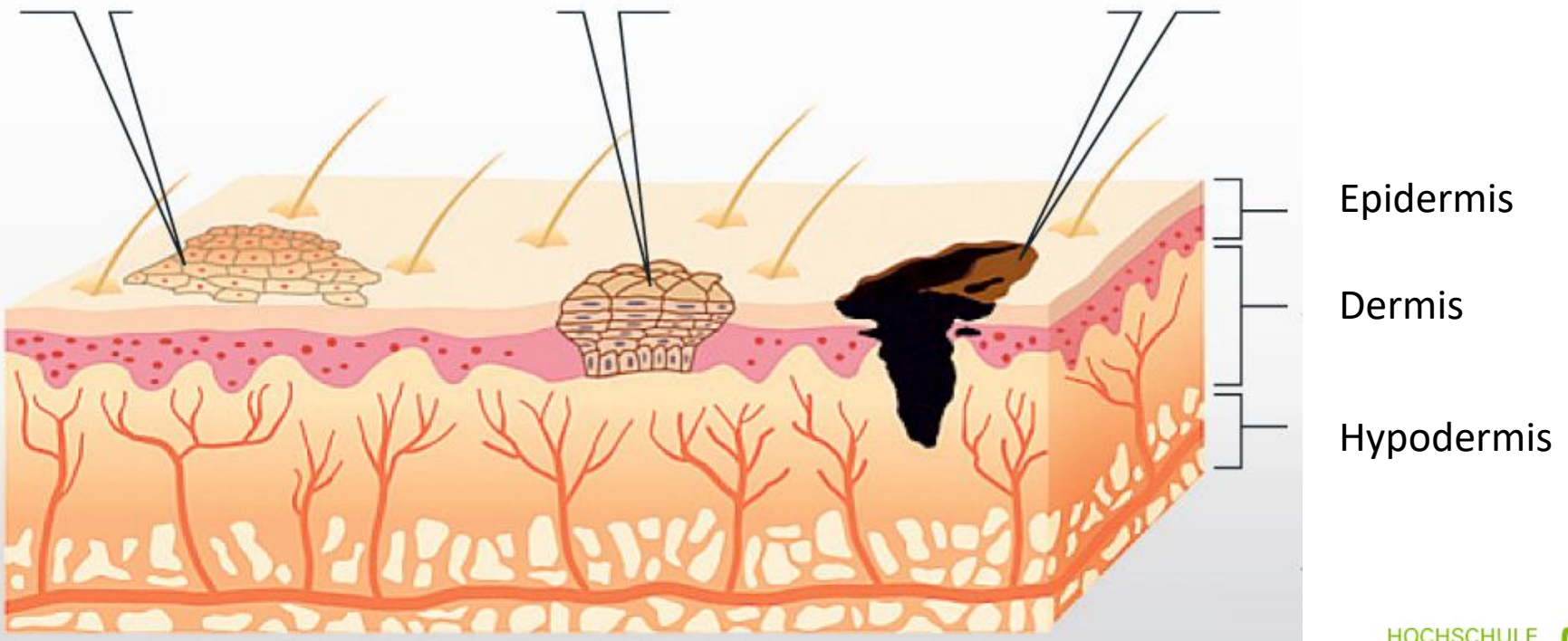
ca. 255.000 neue Fälle pro Jahr (D)

## 2. Plattenepithelzellkarzinom (20%)

ca. 85.000 neue Fälle pro Jahr (D)  
ca. 1.000 Tote pro Jahr (D)

## 3. Melanom der Haut (10%)

ca. 25.000 neue Fälle pro Jahr (D)  
ca. 3.000 Tote pro Jahr (D)



# 5-Jahre-Überlebensrate bei Brustkrebs

AMGEN

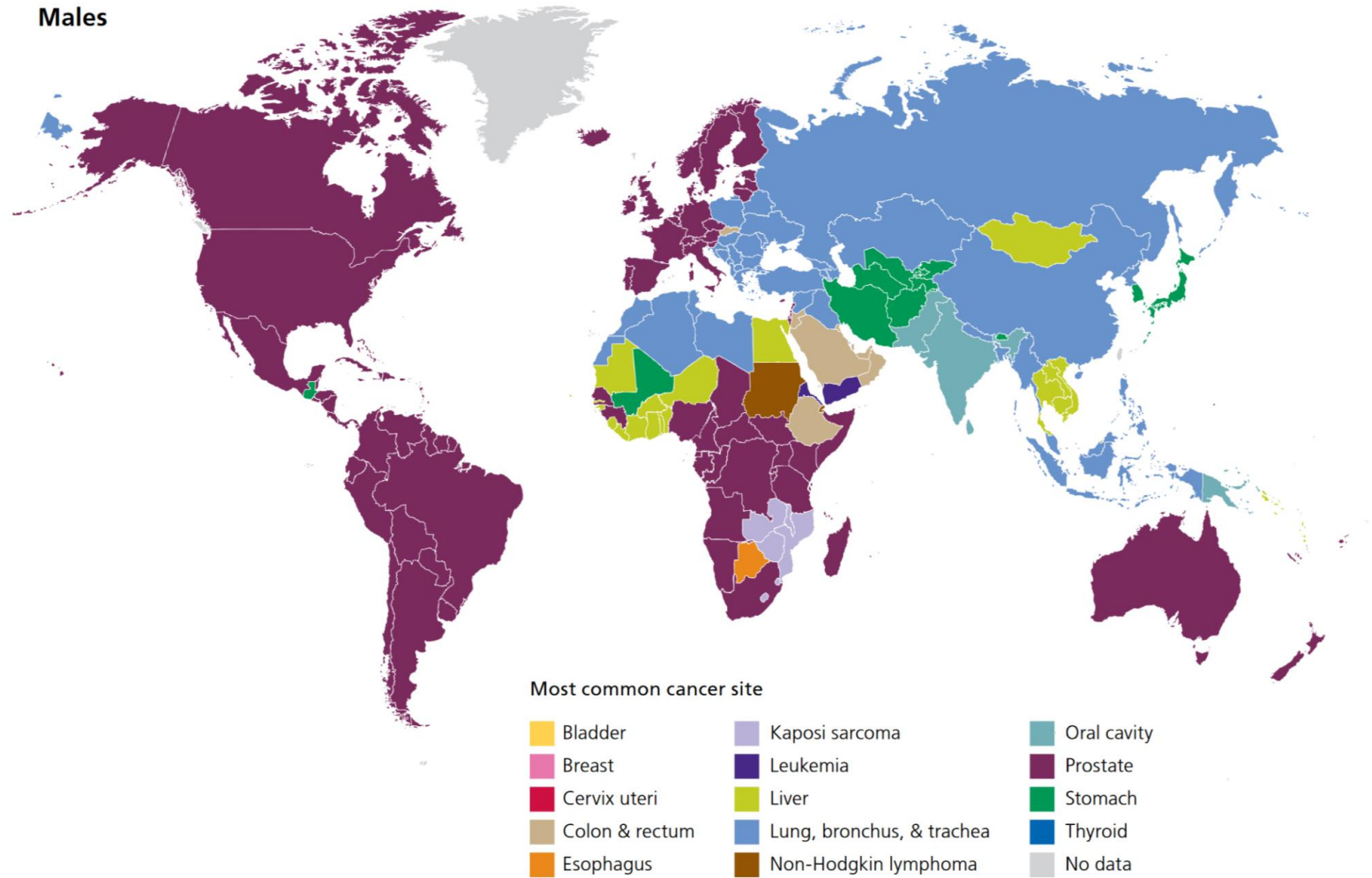
## Früherkennung ist bei Brustkrebs entscheidend



Die 5-Jahres Überlebensrate für Brustkrebs im **Frühstadium** liegt bei **80-90%**.  
Diese Rate sinkt auf **24 %** bei Brustkrebs, der in einem **fortgeschrittenen Stadium** diagnostiziert wird.

Quelle: World Cancer Research Fund International. Breast cancer statistics

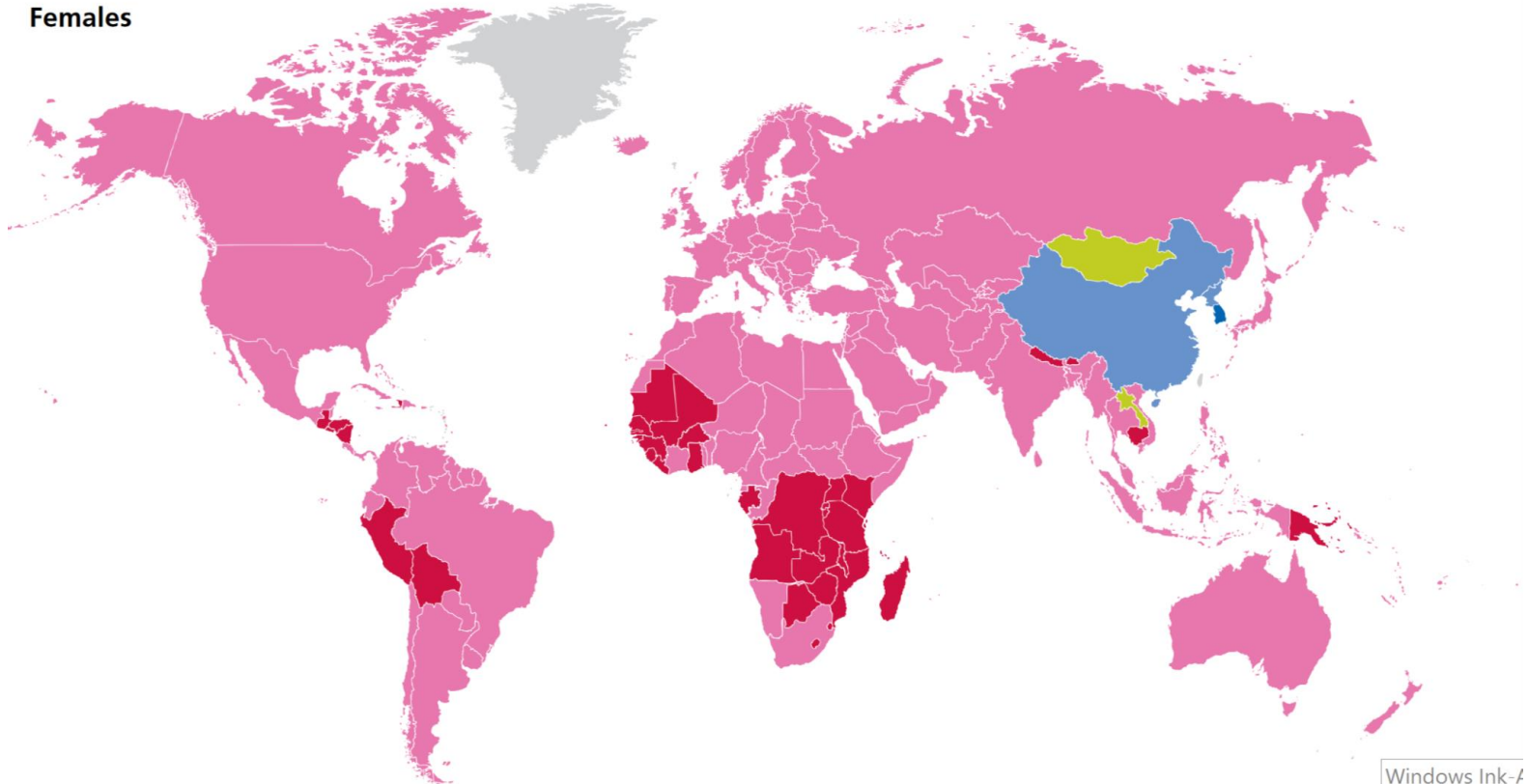
# Krebskrankungen der Männer (2012)



# Krebskrankungen der Frauen (2012)

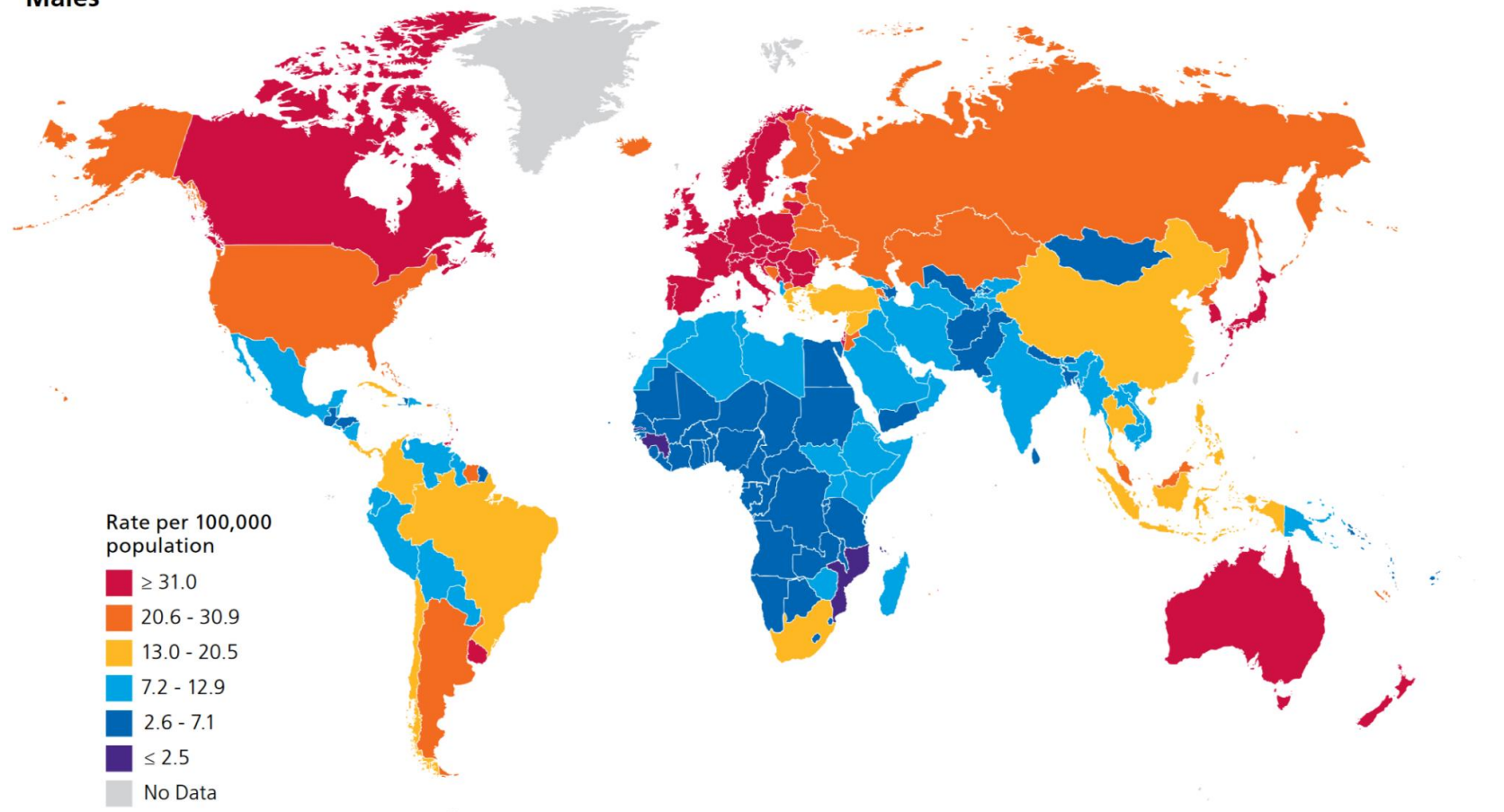


Females



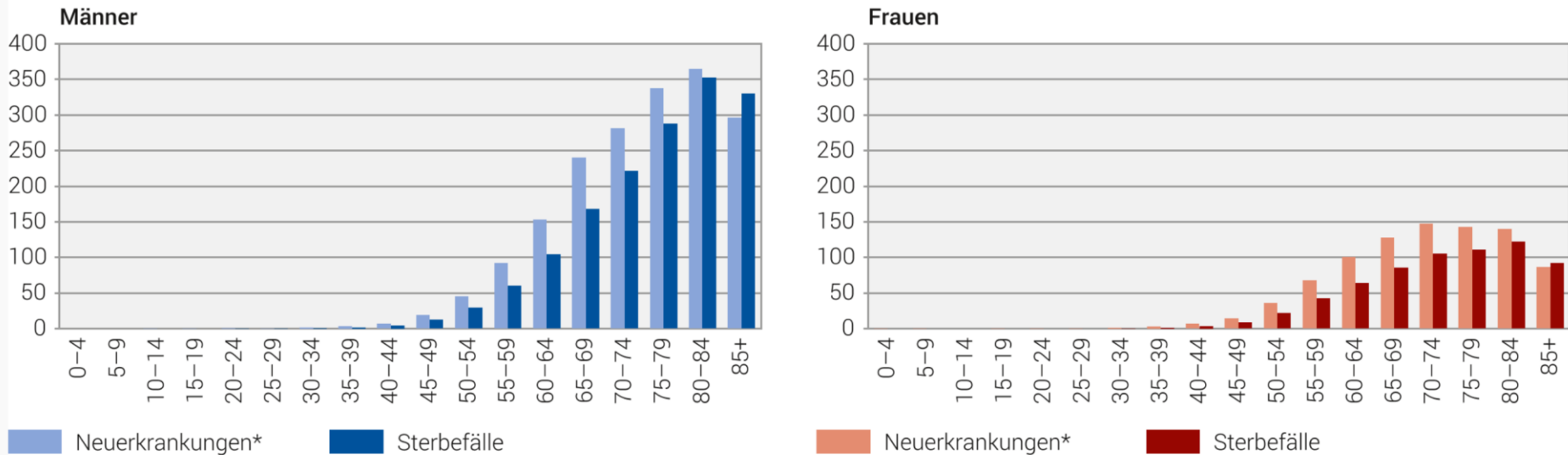
# Internationale Darmkrebsverteilung der Männer (2012)

Males



## Lungenkrebs nach Alter, 2010–2014

Altersspezifische Rate, pro 100'000 Einwohner



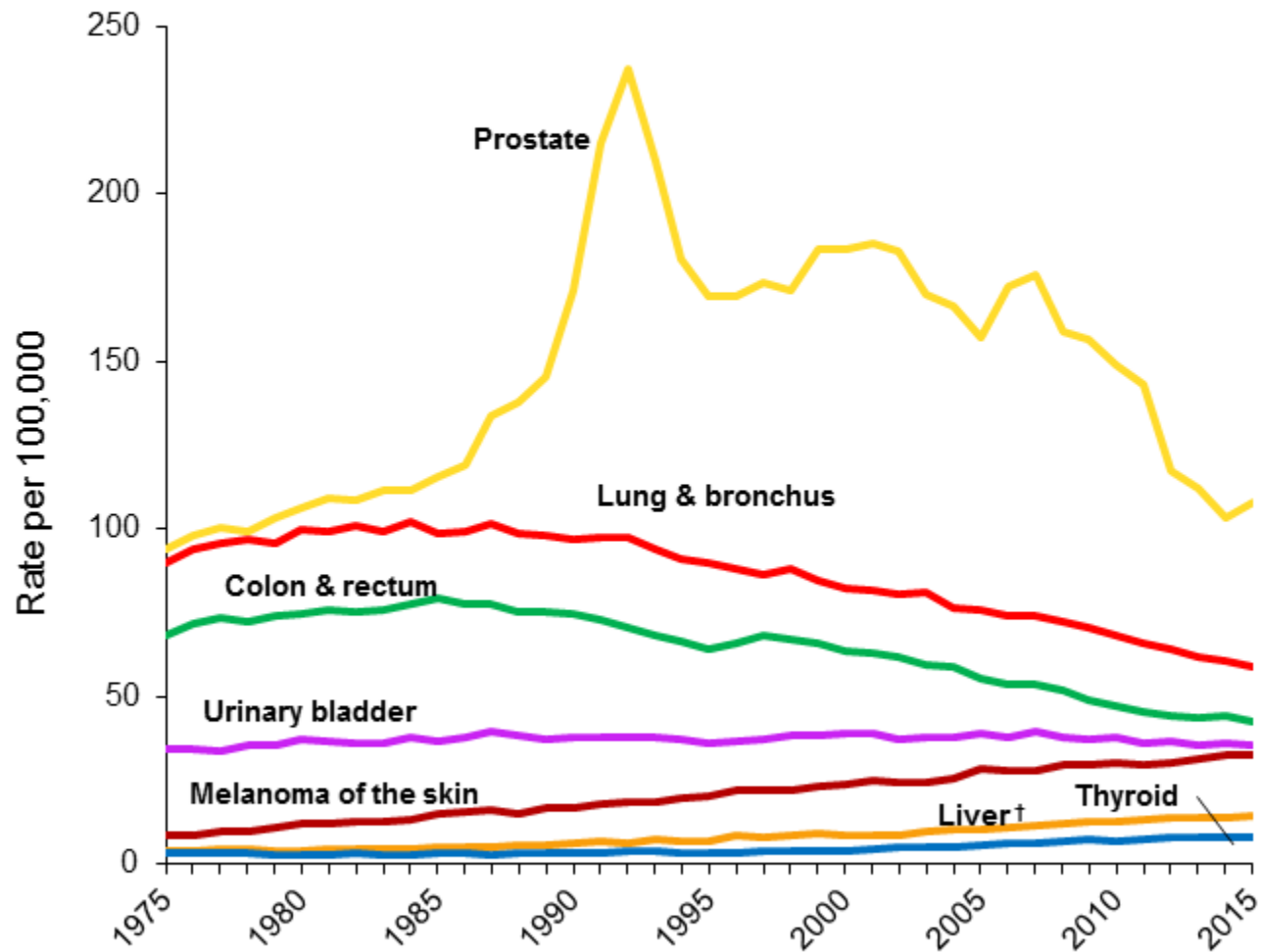
\* Neuerkrankungen geschätzt aufgrund der Daten der Krebsregister

Quellen: NICER – Neuerkrankungen; BFS – Sterbefälle

© BFS 2017

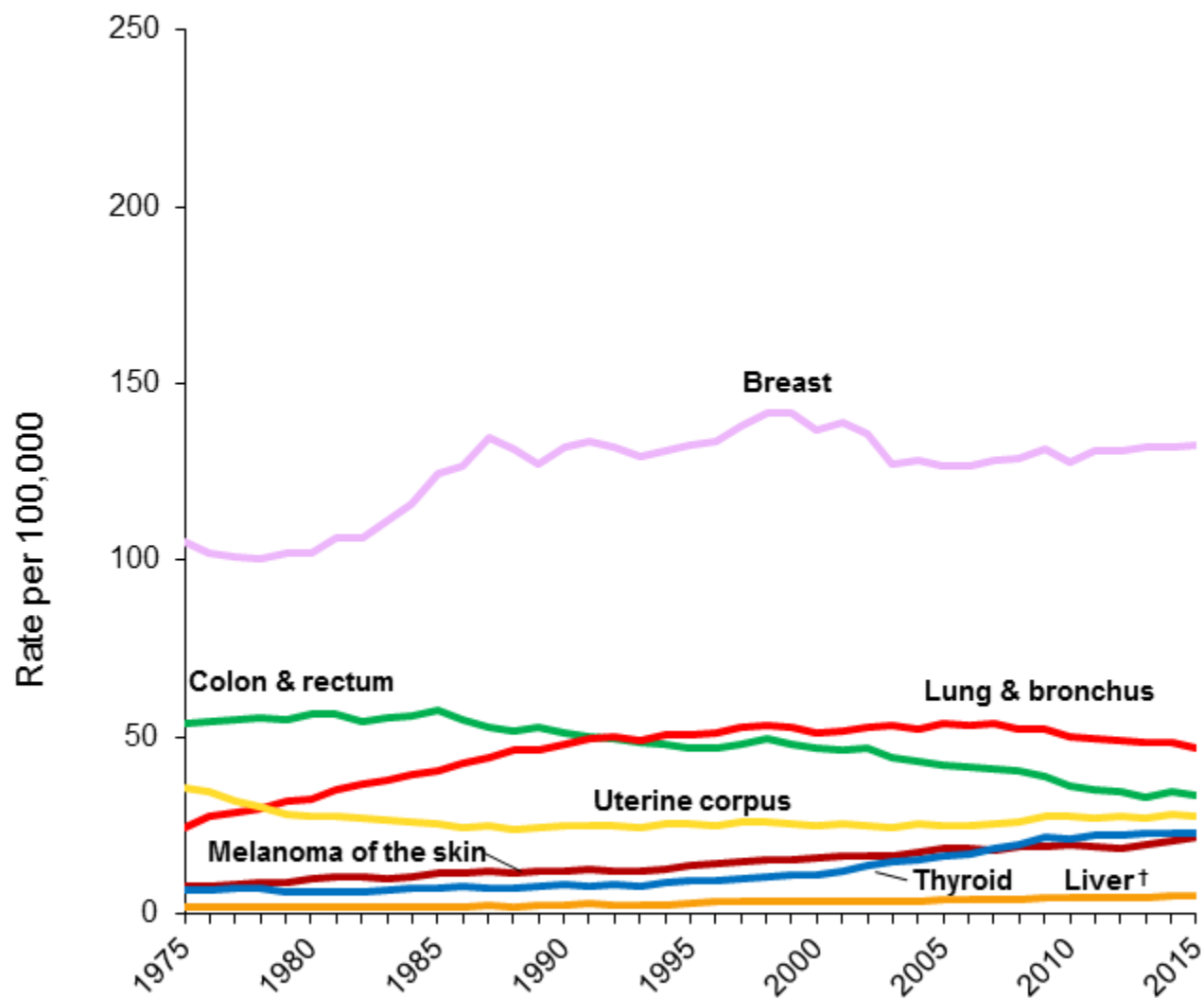
- Die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter.
- Diese Abhängigkeit beruht auf der Anhäufung von Mutationen im Erbgut im Laufe des Lebens.
- Die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken hängt auch von den Lebensgewohnheiten ab.

# Trends in Cancer Incidence Rates\* Among Males, US, 1975-2015



\*Age-adjusted to the 2000 US standard population and adjusted for delays in reporting. †Includes the intrahepatic bile duct. Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute, 2018.

## Trends in Cancer Incidence Rates\* Among Females, US, 1975-2015



\*Age-adjusted to the 2000 US standard population and adjusted for delays in reporting. †Includes the intrahepatic bile duct.  
Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute, 2018.

## The Lifetime Probability of Developing Cancer for Males, 2013-2015

Site	Risk
All sites*	1 in 3
Prostate	1 in 9
Lung & bronchus	1 in 15
Colon & rectum	1 in 23
Urinary bladder†	1 in 27
Melanoma of the skin‡	1 in 27
Non-Hodgkin lymphoma	1 in 42
Kidney & renal pelvis	1 in 47
Leukemia	1 in 56
Oral cavity & pharynx	1 in 61
Pancreas	1 in 62

\*All sites exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ cancers except urinary bladder. †Includes invasive and in situ cancer cases  
‡Statistic for non-Hispanic whites.

Source: DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 6.7.6 Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2018.

## The Lifetime Probability of Developing Cancer for Females, 2013-2015

Site	Risk
All sites*	1 in 3
Breast	1 in 8
Lung & bronchus	1 in 17
Colon & rectum	1 in 25
Uterine corpus	1 in 35
Melanoma of the skin†	1 in 40
Non-Hodgkin lymphoma	1 in 54
Thyroid	1 in 55
Pancreas	1 in 65
Ovary	1 in 79
Leukemia	1 in 80

## Trends in Five-year Relative Survival Rates (%), 1975-2014

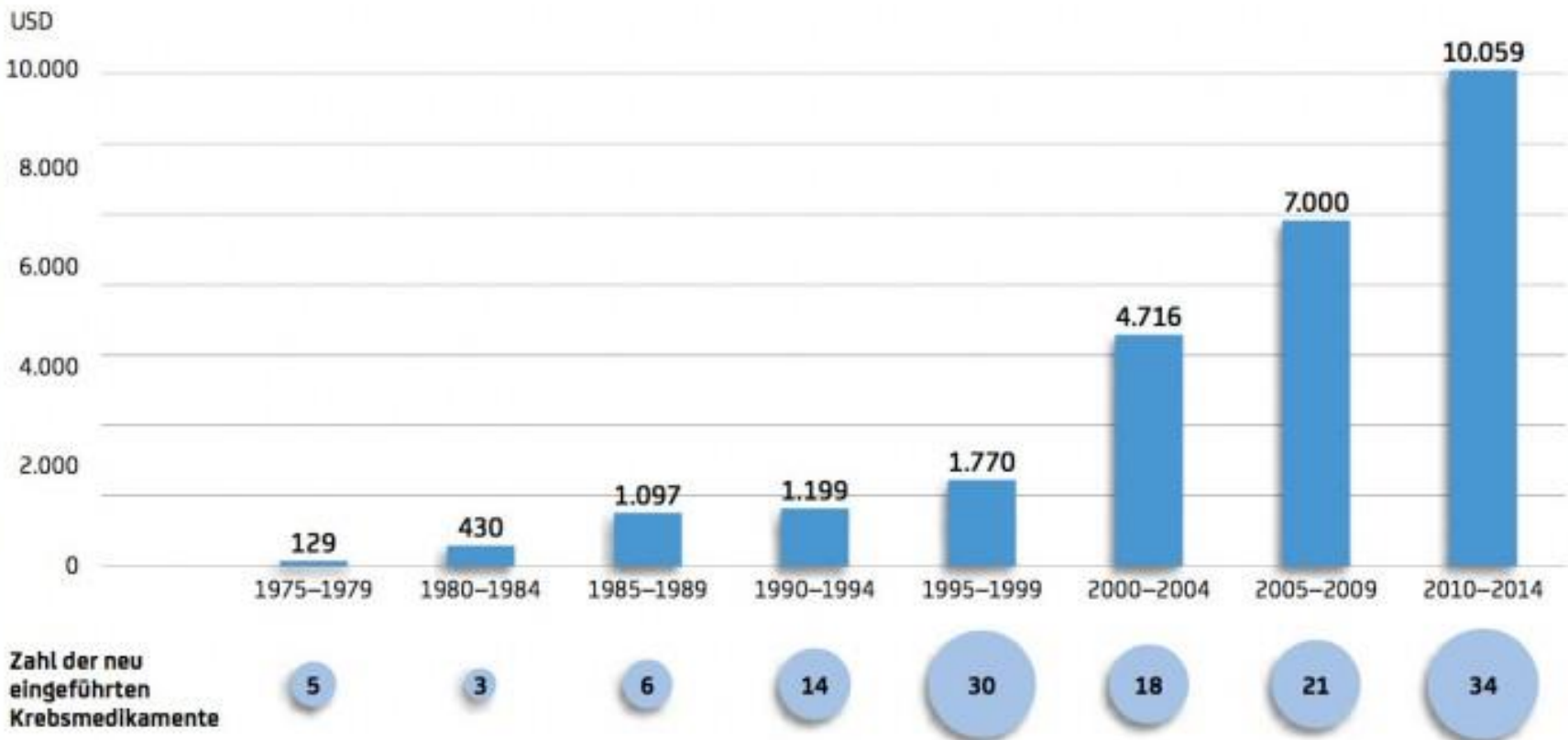
Site	1975-1977	1987-1989	2008-2014
All sites	49	55	69
Breast (female)	75	84	91
Colorectum	50	60	66
Leukemia	34	43	65
Lung & bronchus	12	13	20
Melanoma of the skin	82	88	94
Non-Hodgkin lymphoma	47	51	74
Ovary	36	38	48
Pancreas	3	4	9
Prostate	68	83	99
Urinary bladder	72	79	78

5-year relative survival rates based on patients diagnosed in the 9 oldest SEER registries from 1975-1977, 1987-1989, and 2008-2014, all followed through 2015.

Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute, 2018.

## STEIGENDE KOSTEN FÜR KREBSMEDIKAMENTE

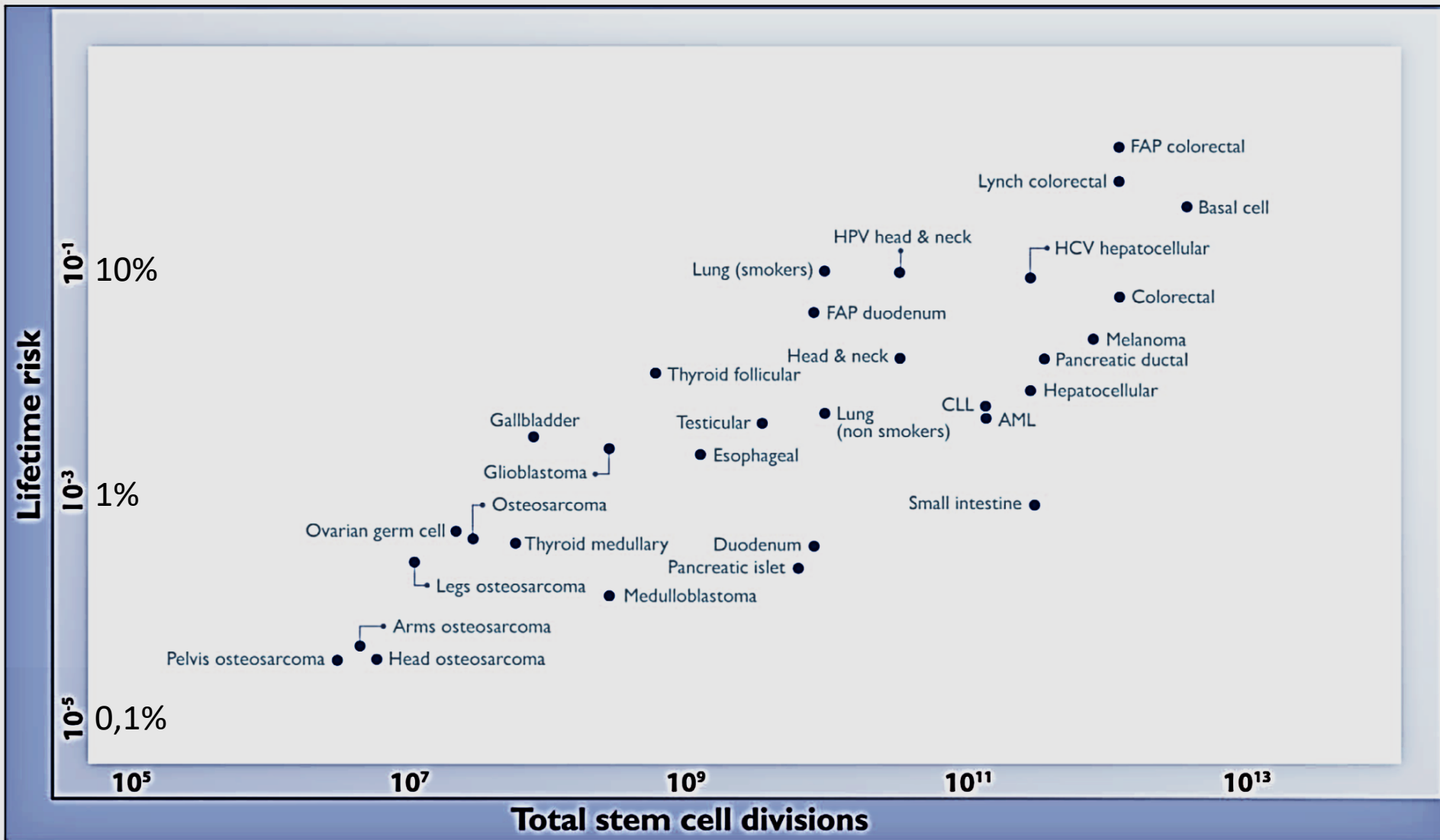
In den USA sind die durchschnittlichen monatlichen Kosten für Krebsmedikamente seit den 1970er-Jahren trotz einer zunehmenden Zahl neuer Medikamente deutlich gestiegen.



*Hinweis: Die Kosten beziehen sich auf die inflationsbereinigten monatlichen Preise der einzelnen Medikamente im Jahr ihrer Einführung. Berücksichtigt sind alle Medikamente, die bis Anfang Dezember 2014 genehmigt wurden.*

*Dargestellter Zeitraum: 1.1.1975 bis 31.12.2014. Historische Betrachtungen stellen keinen verlässlichen Indikator für zukünftige Entwicklungen dar.*

*Quelle: Peter Bach und Geoffrey Schnorr vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York*



FAP = Familial Adenomatous Polyposis ♦ HCV = Hepatitis C virus ♦ HPV = Human papillomavirus ♦ CLL = Chronic lymphocytic leukemia ♦ AML = Acute myeloid leukemia

**Caption: Relationship between the risk of cancer and the number of times stem cells divide in different types of body tissue over the course of a person's lifetime. Lifetime risk (y-axis) is expressed as the base 10 logarithm of the probability of developing cancer, where  $10^{-1}$  is 10% risk,  $10^{-2}$  is 1% risk, and so forth.**



# Fragen zur Abbildung

---

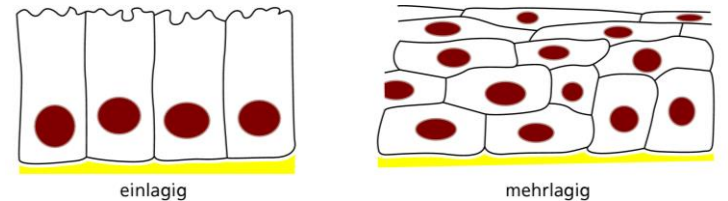
- Welchen Trend erkennen Sie in der Abb.? Welche Beziehung zwischen Stammzellteilung und Krebs ist dargestellt?
- Warum werden Stammzellen herangezogen und nicht differenzierte Zellen?
- Warum liegen die Punkte für Lungenkrebs/Raucher und Lungenkrebs/Nichtraucher vertikal untereinander?
- Erwarten Sie basierend auf der Abb. ein höheres Risiko an Krebs zu erkranken, wenn die Person älter wird?

# Krebserkrankungen

- können sich in allen Geweben entwickeln
- es gibt über 200 Arten und Unterarten von Krebs (→ keine Standardtherapie)
- **Unterteilung:**

## **Karzinome** (90%)

- entwickeln sich aus Epithelzellen der äußeren und inneren Oberflächen (z.B. Mammakarzinom)



## **Sarkome** (selten, aber jede Altersstufe)

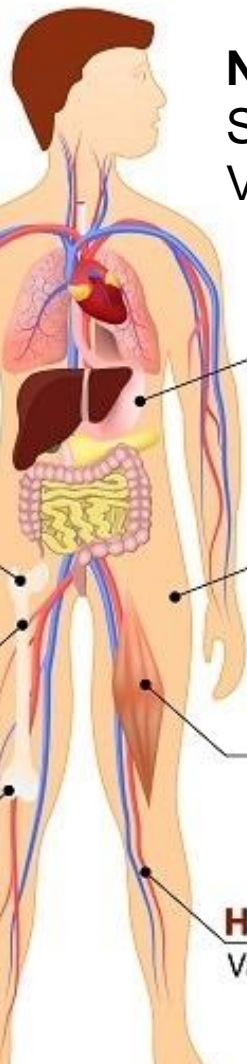
- entwickeln sich aus Binde-/Stützgewebe (Knochen, Knorpel, Fettgewebe), Muskel, Blutgefäße (z.B. Osteosarkom, Liposarkom, Myosarkom)

## **Lymphome & Leukämien** (jede Altersstufe)

- Lymphome: Lymphknoten oder unreife Lymphozyten
- Leukämie: zirkulierende, reife Blutzellen

# SARCOMA

## Types



## Neuerkrankungen pro Jahr:

Sarkome: 4-5 / 100.000 Einwohner pro Jahr

Vgl. Brustkrebs: 6.000 / 100.000 Einwohner pro Jahr

### Angiosarcoma

Malignant neoplasm in the vessel walls

### Osteosarcoma

Tumor in a bone

### Ewing's sarcoma

Bone

### Chondrosarcoma

Cartilage

### Gastrointestinal stromal tumor

Mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract

### Liposarcoma

Fat cells

### Fibrosarcoma

Fibrous connective tissue

### Hemangioendothelioma

Vascular neoplasms

**5-Jahre-Überlebensrate:**

ca. 60%

## AUFTEILUNG DER SARKOME IN DREI HAUPTGRUPPEN:

- Weichteilsarkome: Inzidenz ca. 36 pro 1 Mio. Einwohner = ca. 3.000 Neuerkrankungen pro Jahr
- **GIST** (Gastrointestinale Stromatumoren): Inzidenz ca. 14,5 pro 1 Mio. Einwohner = ca. 1.200 Neuerkrankungen pro Jahr
- Knochensarkome (Osteosarkome, Ewing Sarkome, Chondrosarkome): Inzidenz ca. 9,5 pro 1 Mio. Einwohner = ca. 800 Neuerkrankungen pro Jahr

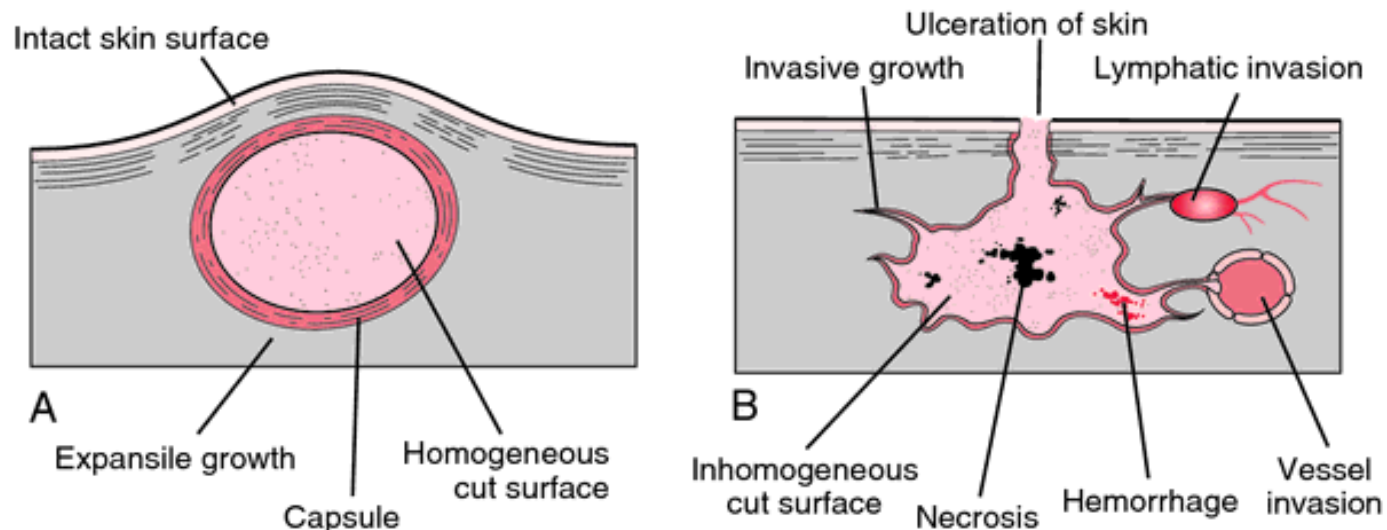
# Tumore

**Tumor** = Neoplasma/Neoplasie (Neubildung)

- Neubildung von Körpergewebe, das durch Fehlregulation des Zellwachstums entsteht

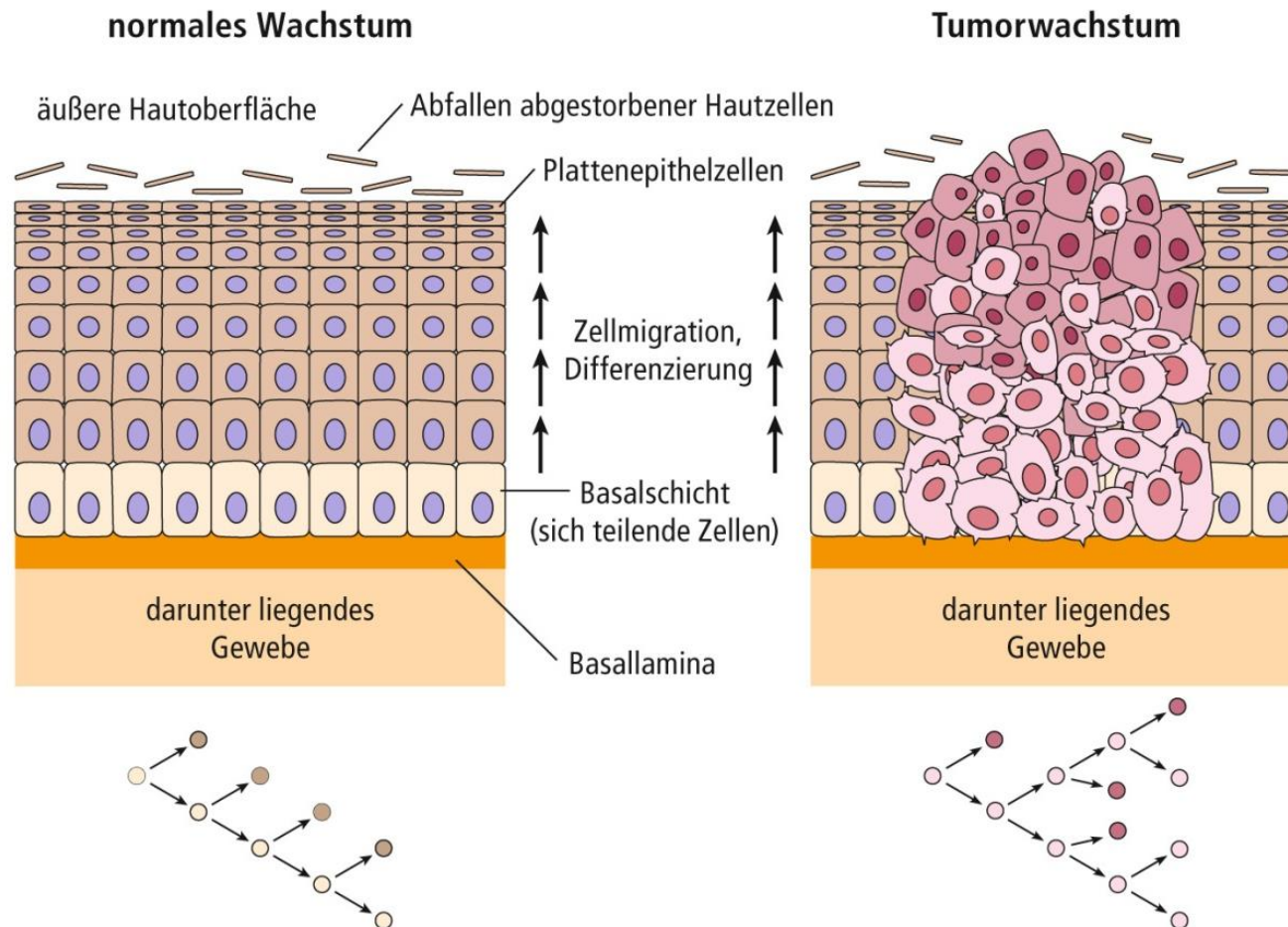
Unterteilung aufgrund des Wachstumsmuster:

- **benigne** = gutartig (langsam wachsend, abgegrenzt), z.B. Warzen (Papillom)
- **maligne** = bösartig (schnell, infiltrativ, destruktiv, metastasierend)

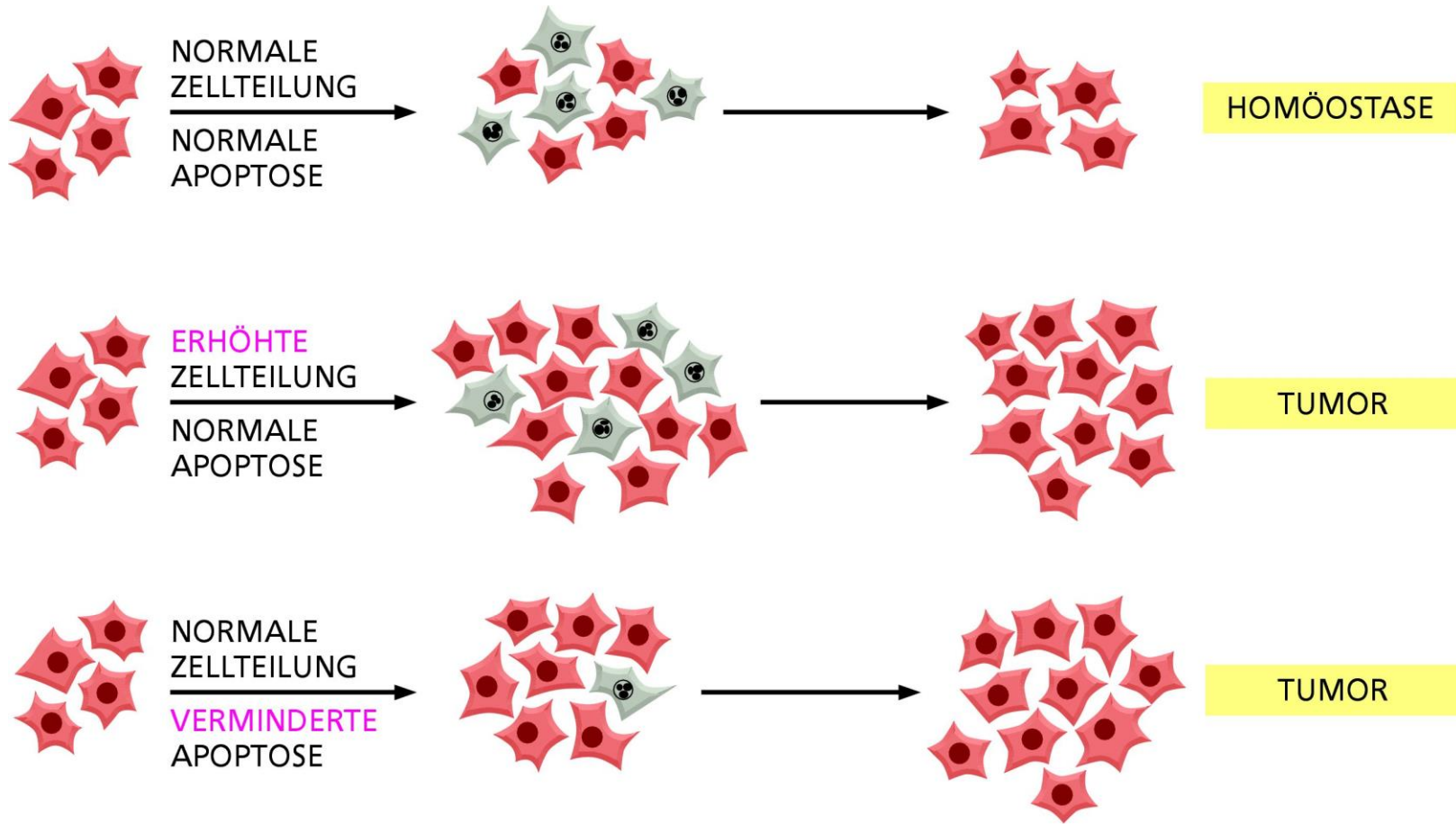


# Vergleich normales Wachstum und Tumorwachstum in der Haut

- Zellen, die ausdifferenzieren verlieren ihre Teilungsaktivität
- Beispiel Haut: nur Zellen der Basalschicht teilen sich, daher bleibt die Anzahl konstant



# Erhöhte Zellteilungsrate und niedrigere Zelltod- und Differenzierungsrate können zur Tumorgenese beitragen.



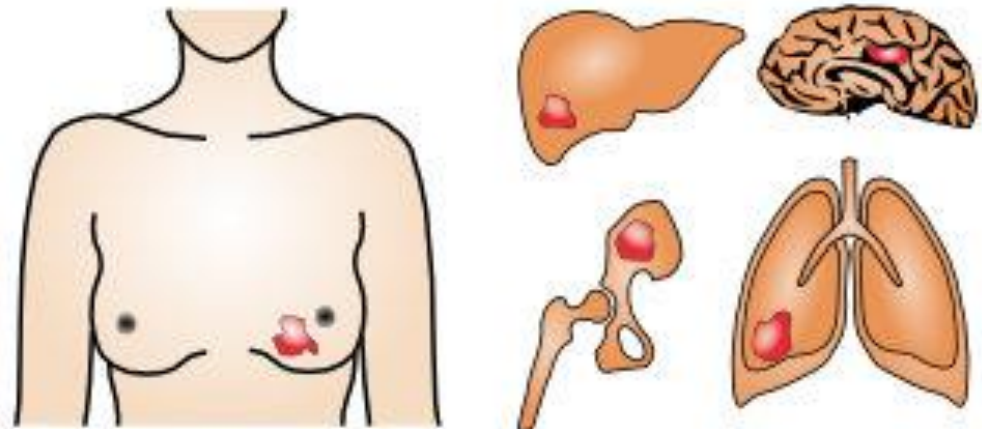
# Metastasen sind die größte Gefahr für den Patienten

## Metastasen (= Tochtergeschwulst):

- stammen von Tumorzellen ab, die sich vom ursprünglichen Primärtumor gelöst und über **Blut- und Lymphbahnen** an ihren neuen Ort gewandert sind.

90 % der Todesfälle gehen auf Metastasen nicht auf die Primärtumore zurück.

## Metastasen besiedeln den Körper

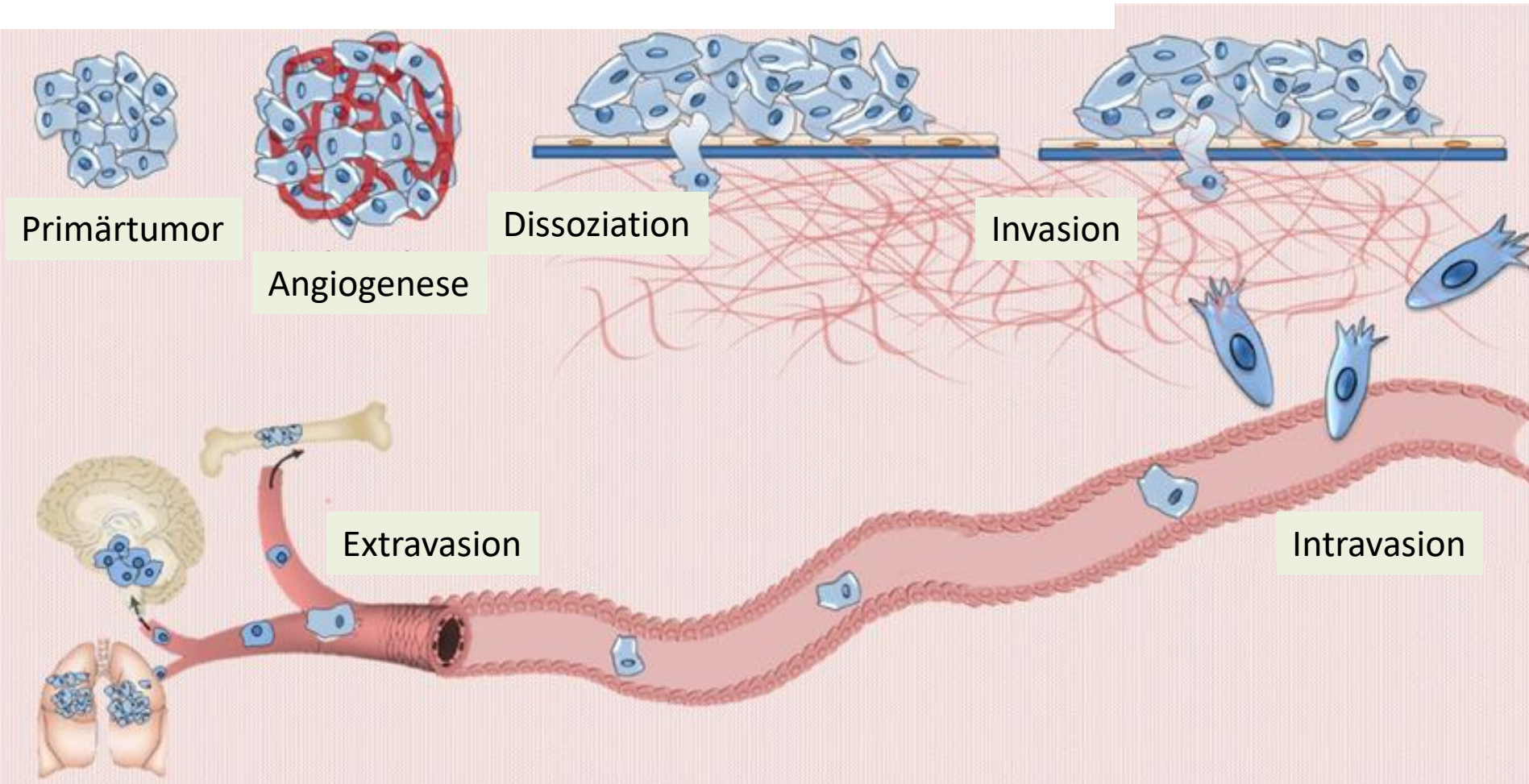


Der Primärtumor lässt sich bei Brustkrebs oft gut behandeln...

...aber wenn Metastasen den Körper besiedelt haben, ist die Prognose deutlich schlechter.

© wissensschau.de

# Ablauf der hämatogenen Metastasierung

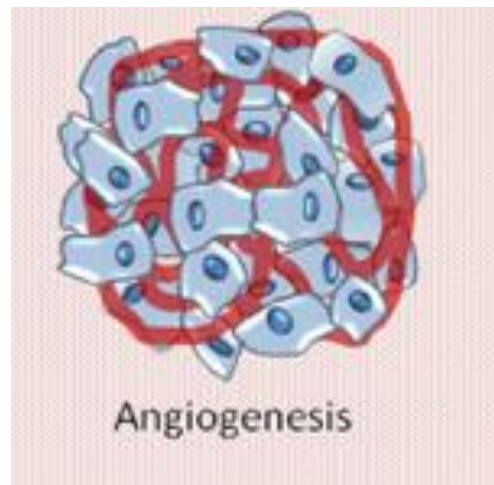


# Funktion der Angiogenese (Sprossung von Blutgefäßen)

---

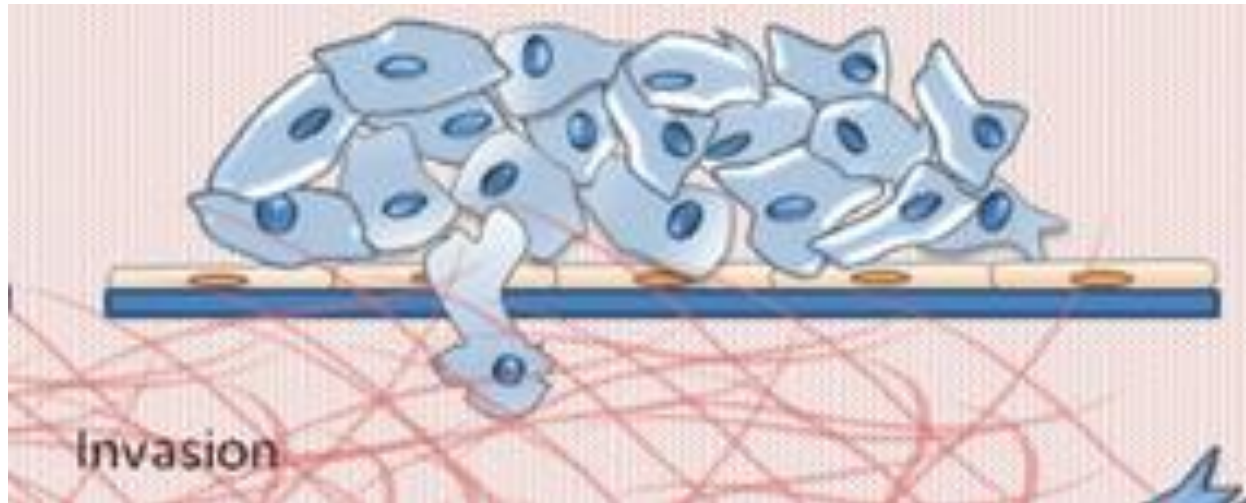
1. Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff, Nährstoffen, Wachstumsfaktoren
2. Abtransport von Stoffwechselprodukten

=> Angiogenese ist Voraussetzung für Tumorzell-Proliferation, Tumor-Invasion und Metastasierung, denn Wachstum von Tumoren endet nach einem Tumordurchmesser von 1-2 mm, wenn keine Gefäße vorhanden sind



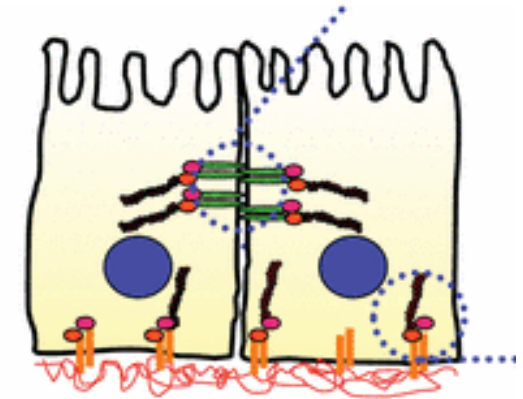
# Welche Faktoren unterstützen Dissoziation und invasives Verhalten von Tumorzellen?

---

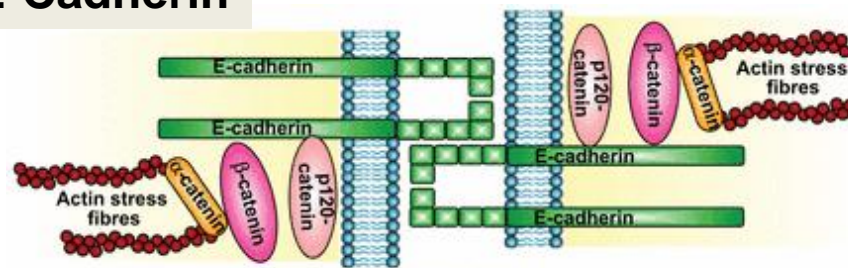


# Welche Faktoren unterstützen Dissoziation und invasives Verhalten von Tumorzellen?

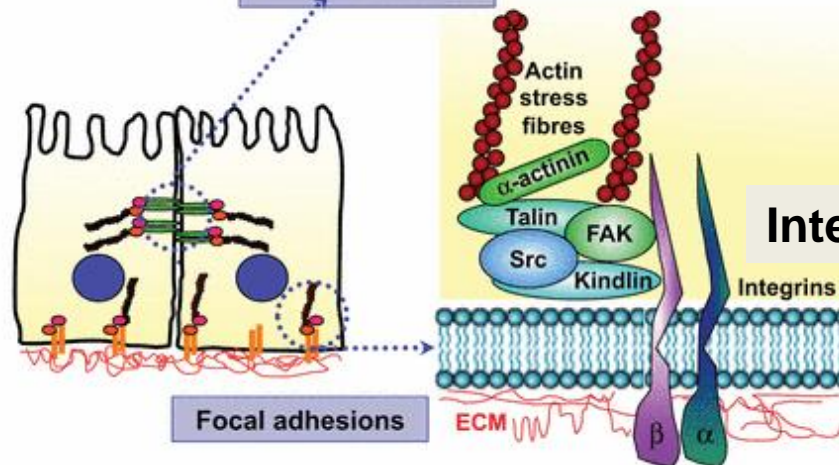
1. Verlust von **Zell-Zell-Adhäsion**  
(weniger E-Cadherine und Integrine)  
=> instabilerer Zellverband



## E-Cadherin



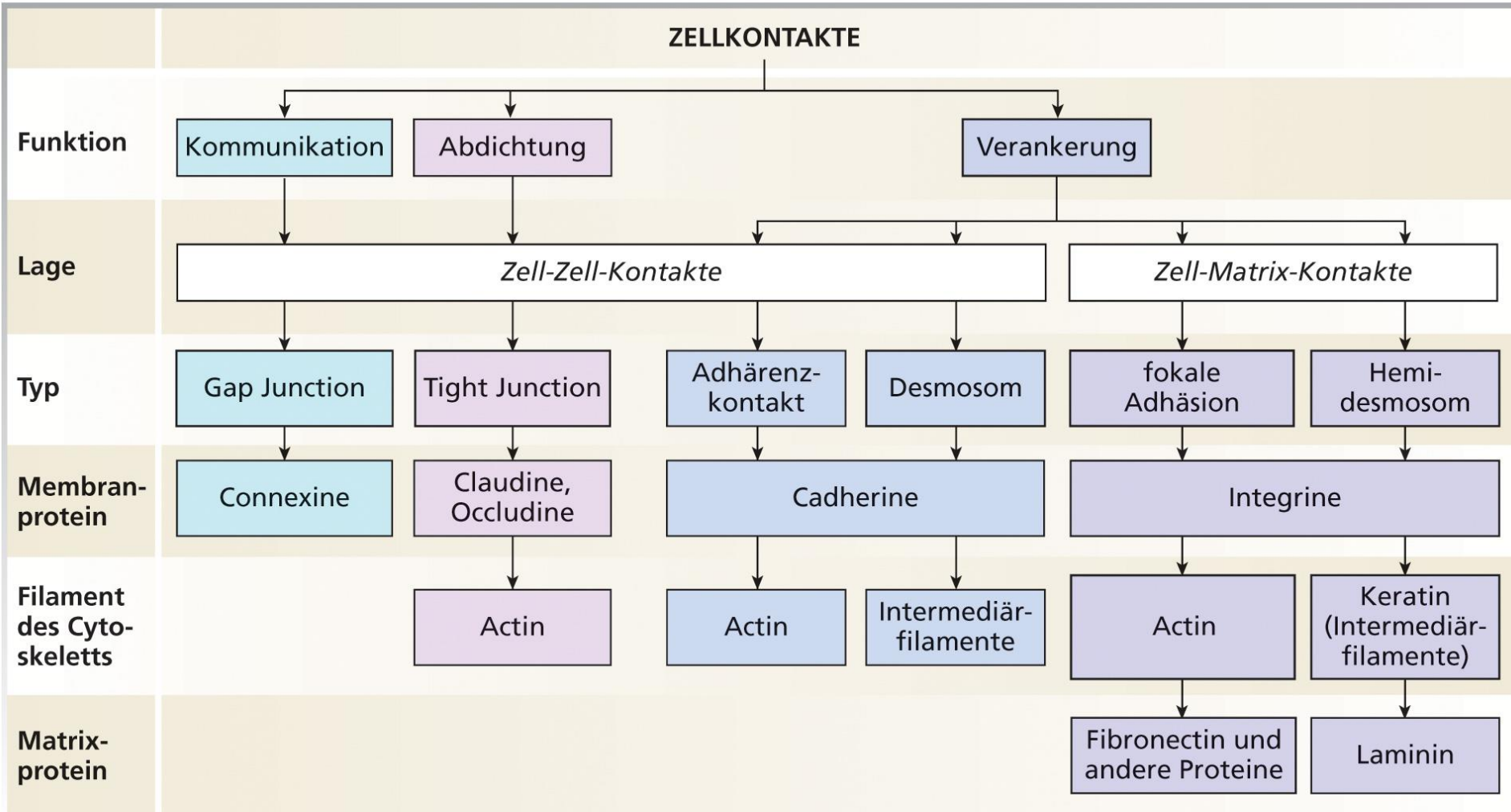
Adherens junctions



Focal adhesions

## Integrine

# Wiederholung: Zellkontakte

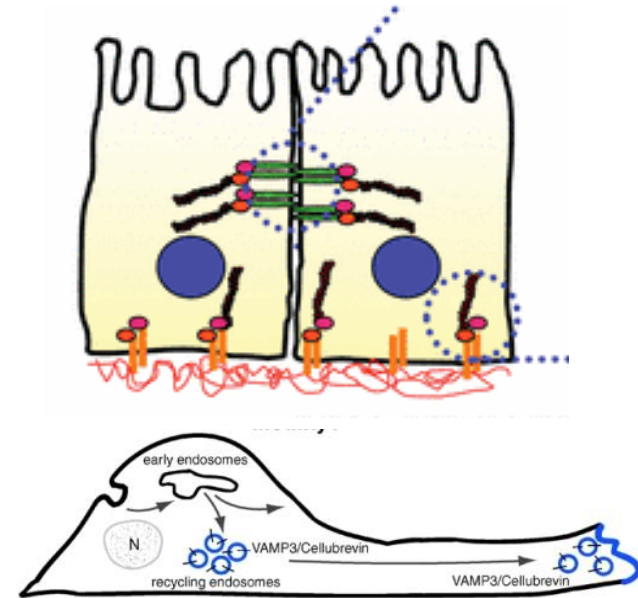


# Welche Faktoren unterstützen Dissoziation und invasives Verhalten von Tumorzellen?

1. Verlust von **Zell-Zell bzw. Zell-Matrix-Adhäsion**  
(weniger E-Cadherine und Integrine)  
=> instabilerer Zellverband

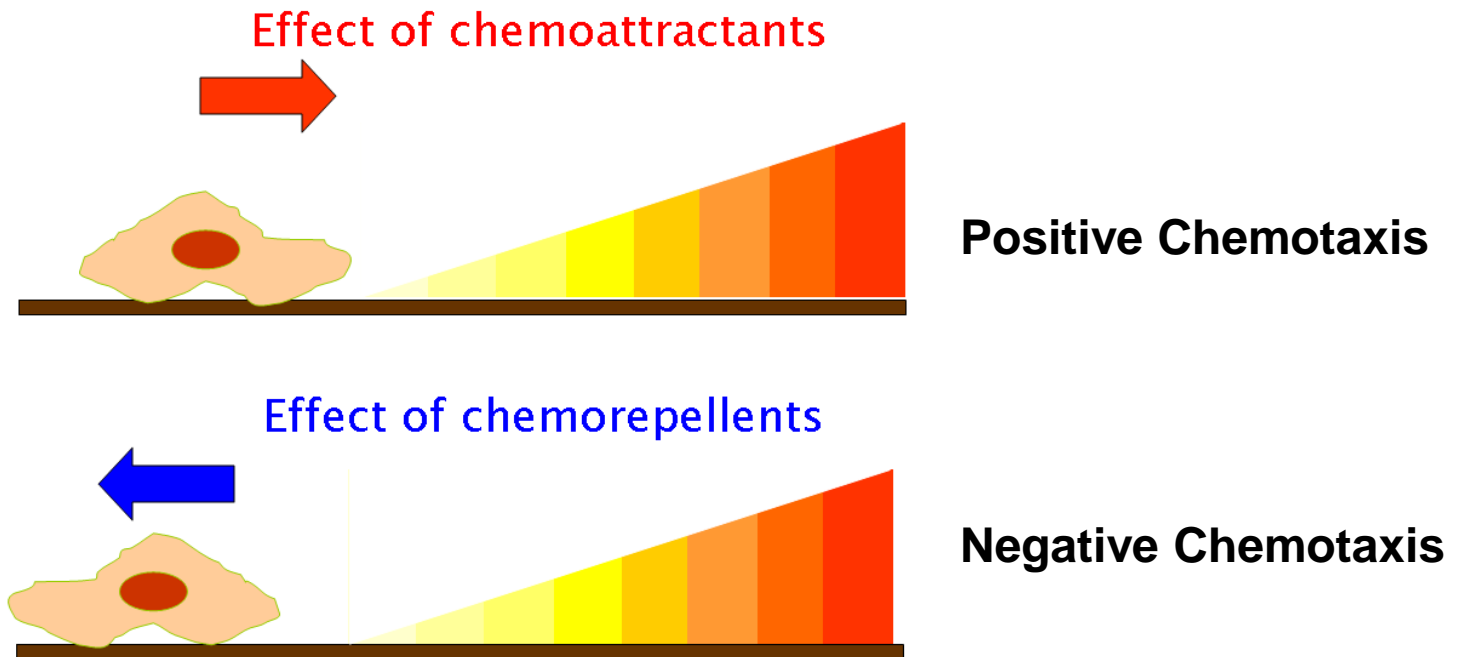
2. Erhöhte **Motilität**

Chemoattraktanten (vom Tumor oder umliegenden Gewebe) wirken als Leitsignale, die die Zellen anziehen oder wegwandern lassen  
=> Chemotaxis



# Direktion der Migration/Invasion ist abhängig vom Stimulus

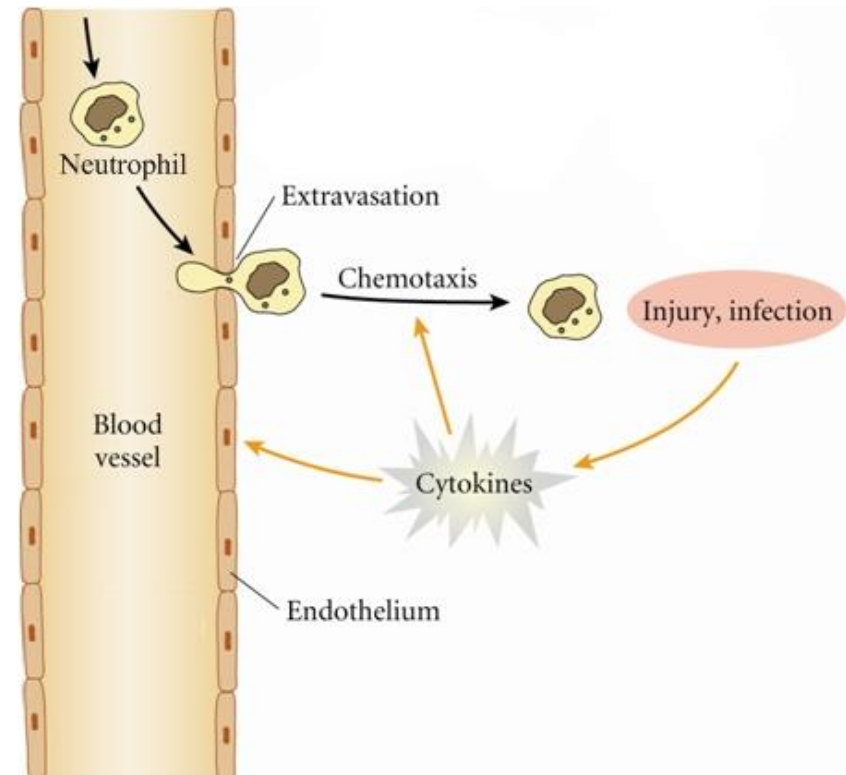
- Stimulus kann Zellen anlocken (*attractant*) oder zurückdrängen (*repellent*)



© Kohidai, L. 2008

# Chemotaxis

- Zellen bewegen sich entlang eines **löslichen chemischen Gradienten**  
=> G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auf der Zellmembran werden an einem Zellende aktiviert  
=> Direktionalität der Bewegung
- Beispiel: Immunzellrekrutierung



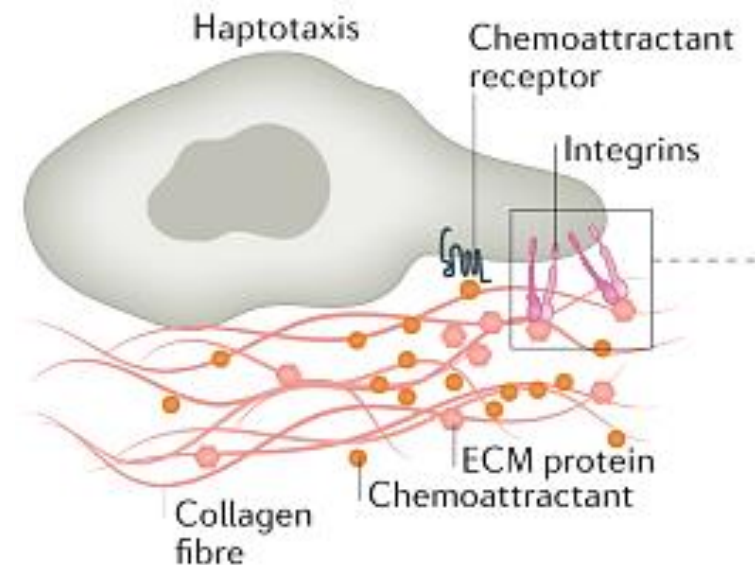
# Haptotaxis

**Haptotaxis:** Zellen bewegen sich entlang eines **immobilen chemischen Gradienten**

Signalmolekül ist strukturgebunden an ECM oder andere Zelloberfläche  
=> Rezeptoren auf der Zellmembran werden unterschiedlich aktiviert  
=> Direktionalität der Bewegung

## Beispiele:

- Axonausrichtung (Axogenese)
- Wundheilung
- Angiogenese

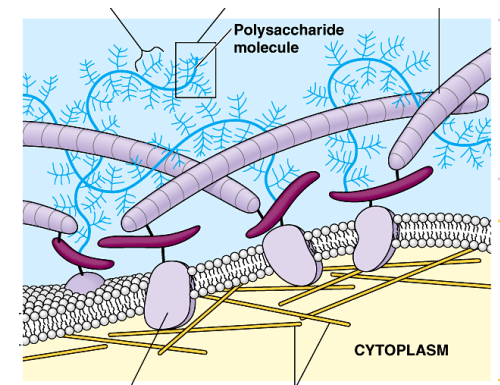
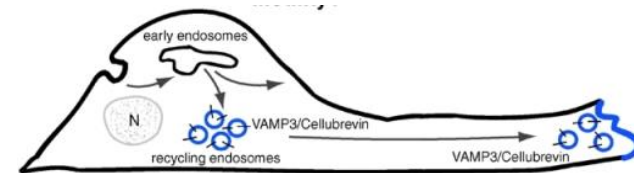
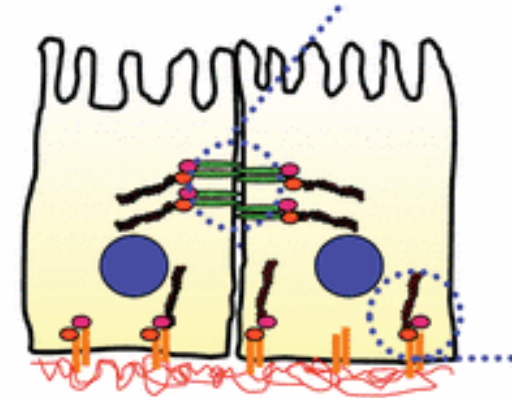


<https://www.science.org/cms/10.1126/science.285.5430.1028/asset/9df71794-0c85-4825-9e79-b7dec693ddc9/assets/graphic/se3097724002.jpeg>

[https://www.researchgate.net/publication/322219434\\_Computational\\_modeling\\_of\\_three-dimensional\\_ECM\\_rigidity\\_sensing\\_to\\_guide\\_directed\\_cell\\_migration/figures?lo=1](https://www.researchgate.net/publication/322219434_Computational_modeling_of_three-dimensional_ECM_rigidity_sensing_to_guide_directed_cell_migration/figures?lo=1)

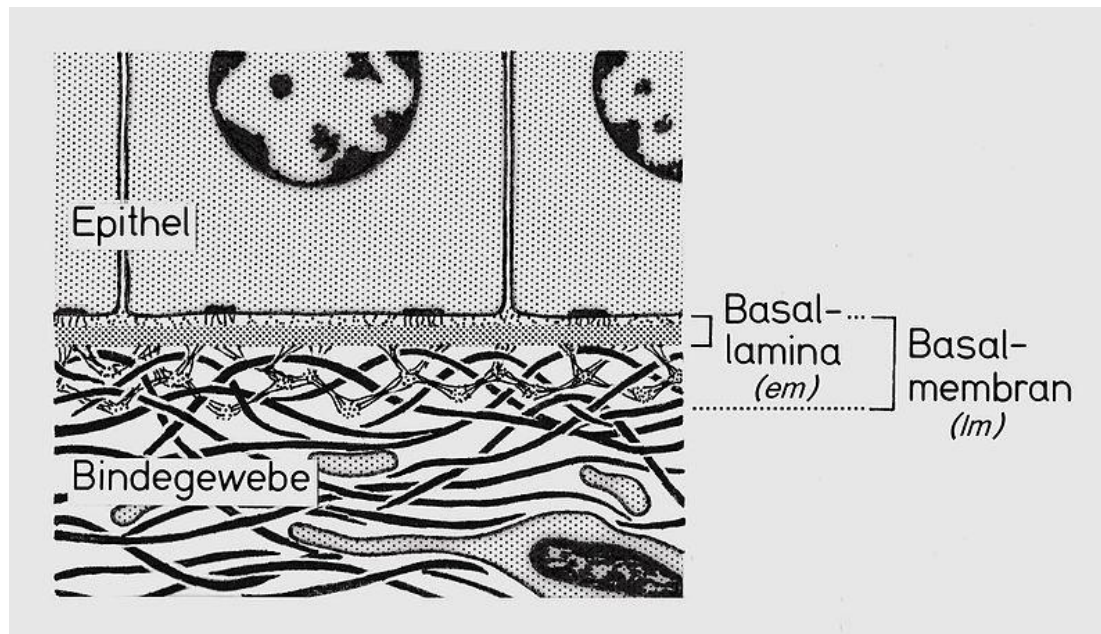
# Welche Faktoren unterstützen Dissoziation und invasives Verhalten von Tumorzellen?

1. Verlust von **Zell-Zell-Adhäsion**  
(weniger E-Cadherine und Integrine)  
=> instabilerer Zellverband
2. Erhöhte **Motilität**  
Chemoattraktanten (vom Tumor oder umliegenden Gewebe) wirken als Leitsignale, die die Zellen anziehen  
=> Chemotaxis
3. Expression von **Proteasen** (Matrix-Metalloproteasen, Plasminogen Aktivator)  
=> Abbau der Basallamina und ECM (Collagen, Glycoproteine, Proteoglycan)

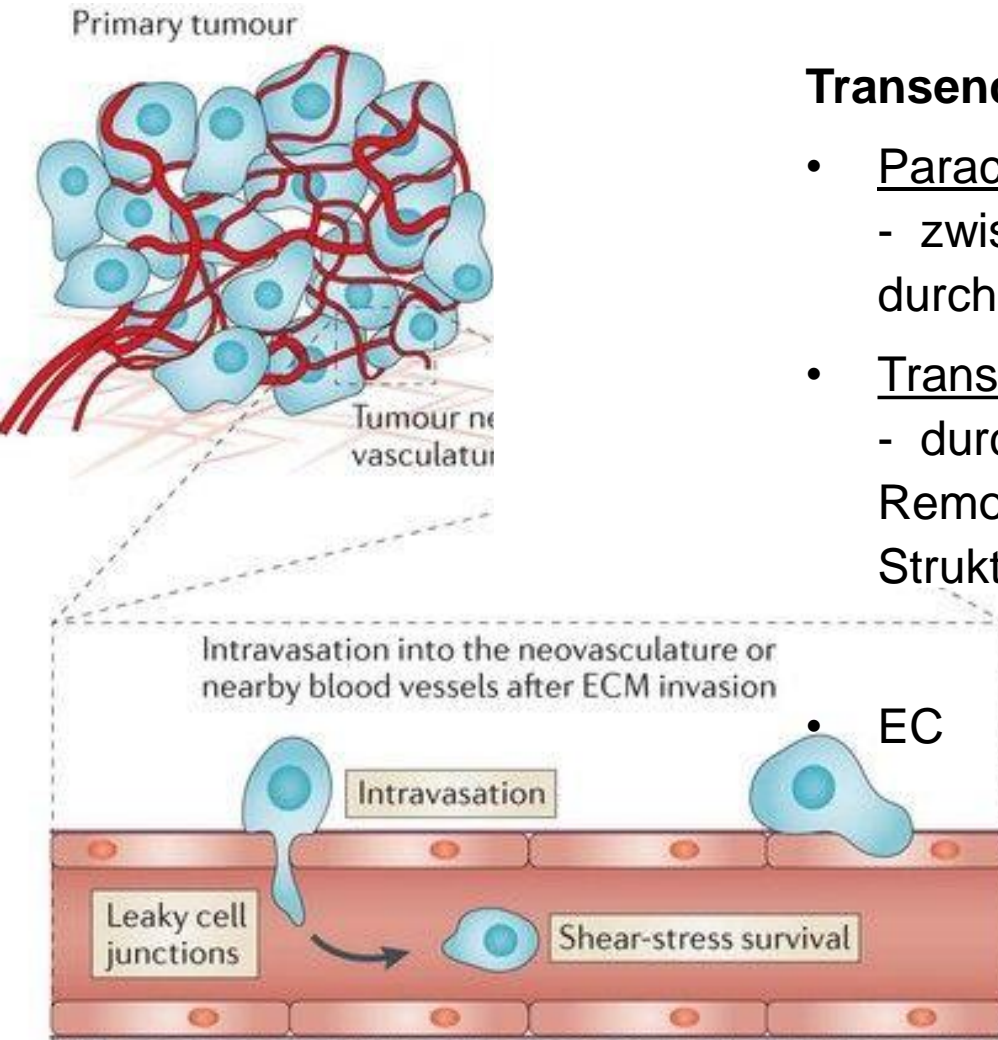


# Basalmembran = Basallamina + Lamina fibroreticularis

- Schicht von Fibrillen und Fasern, die Epithelien und Blutgefäße vom Bindegewebe abgrenzen und zugleich daran verankern  
=> spezialisierte extrazelluläre Matrix
- Zusammensetzung der Lamine variiert je nach Epithel



# Intravasion von Tumorzellen (Eintritt in die Blutzirkulation)



## Transendotheliale Migration der Tumorzellen:

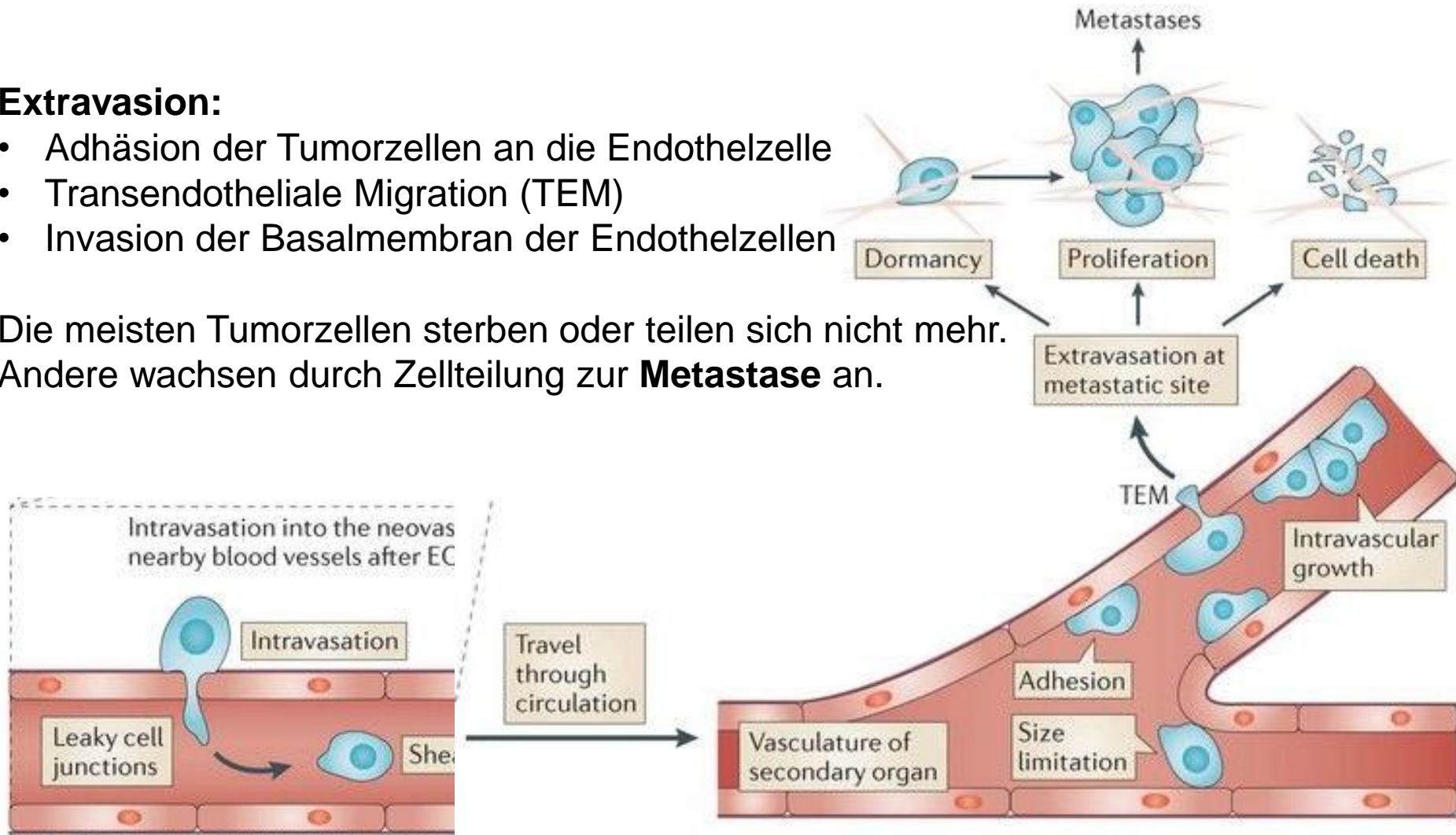
- Paracellular
  - zwischen zwei benachbarten Endothelzelle durch Lockerung der Zell-Zell-Kontakte
- Transcellular
  - durch Cytoskelett- und Membran-Remodelierung entsteht eine porenähnliche Struktur in der Endothelzellen

# Extravasation von Tumorzellen (Austritt aus der Blutzirkulation)

## Extravasation:

- Adhäsion der Tumorzellen an die Endothelzelle
- Transendotheliale Migration (TEM)
- Invasion der Basalmembran der Endothelzellen

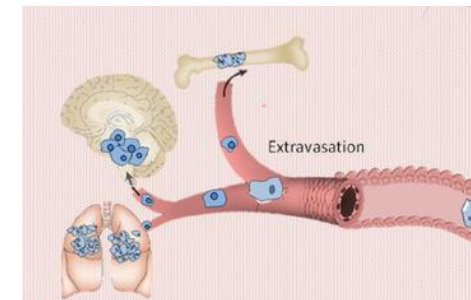
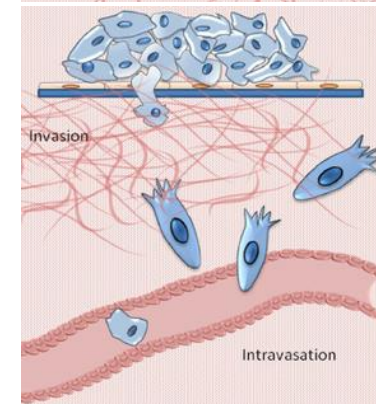
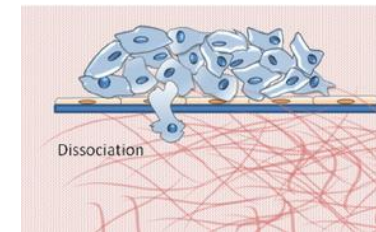
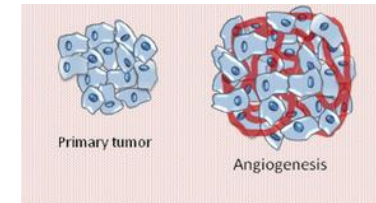
Die meisten Tumorzellen sterben oder teilen sich nicht mehr. Andere wachsen durch Zellteilung zur **Metastase** an.



# Zusammenfassung: Ablauf der Metastasierung

## Tumorzellen:

1. bilden einen **Primärtumor**. Sprossende Blutgefäße versorgen den wachsenden Tumor (**Angiogenese**)
2. lösen sich vom Primärtumor (**Dissoziation**) und dringen ins umliegende Gewebe (**Invasion**)
3. passieren die Gefäßwand von Blutgefäßen oder Lymphgefäßen und gelangen in den Blut- oder Lymphkreislauf (**Intravasation**)  
aber: nur wenige Zellen überleben in der Zirkulation
4. verlassen den Kreislauf und dringen in verschiedene Organe ein (**Extravasation**), bevorzugte Orte mit Kapillaren (Lunge, Leber, Lymphknoten)  
*Seed-and Soil-Theorie*
5. Zelle beginnt sich zu teilen und bildet eine **Metastase**



# Exkurs: Verbreitungswege von Tumorzellen

---

## **Verbreitungswege von Tumorzellen, die zur Ausbildung von Metastasen führt:**

1. Auf dem Blutweg (hämatogene Metastasen)
2. Über Lymphgefäße (lymphogene Metastasen)
3. In einer Körperhöhle (intrakavitäre Metastase)  
z.B. Brustfellmetastase bei Mammakarzinom oder Lungenkarzinom
4. Über anatomische Gangsysteme (kanalikuläre Metastase)  
z.B. Milchgänge oder Harnwege

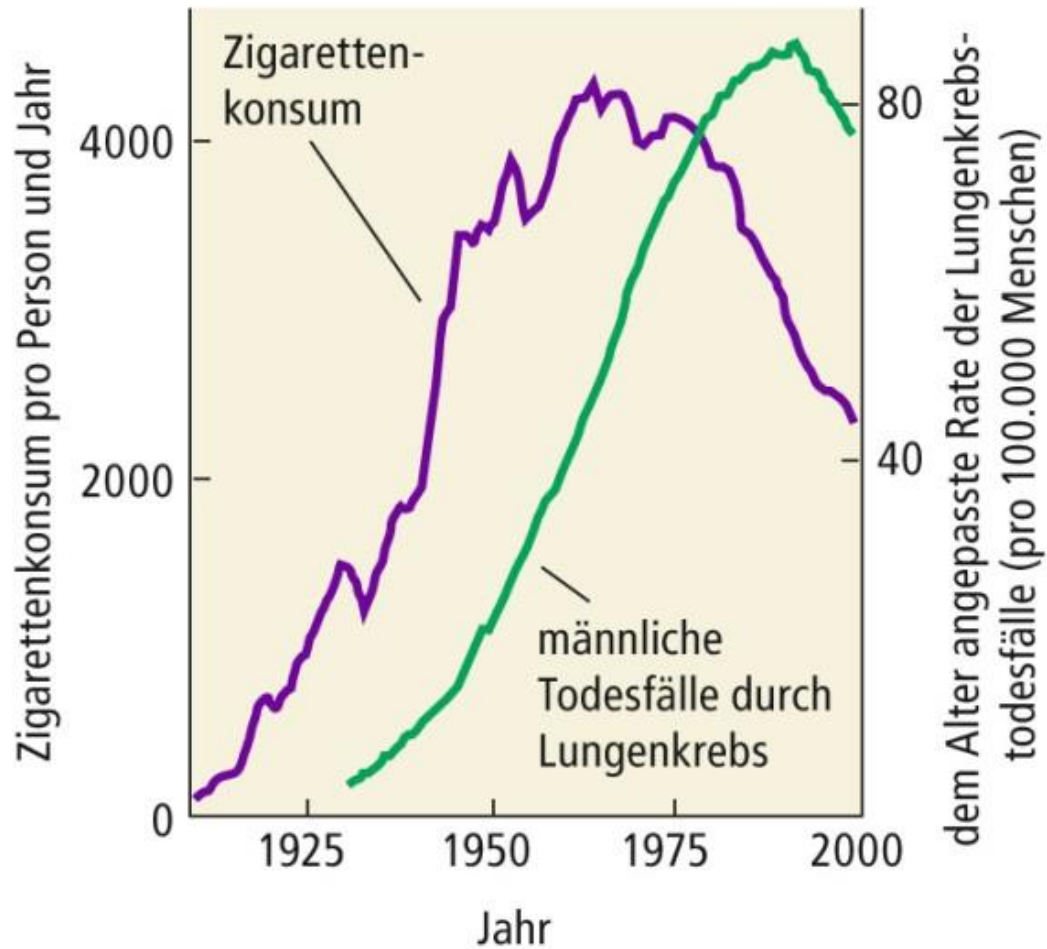
[https://www.youtube.com/watch?v=eSwG5O\\_kiOQ](https://www.youtube.com/watch?v=eSwG5O_kiOQ)

# Was verursacht Krebs?

---

- Nur 5-10 % aller Krebsfälle sind allein erblich bedingt
- Die meisten Tumore entstehen durch eine Kombination aus Erb- und Umweltfaktoren (Rauchen, Alkohol, Fettleibigkeit und Ernährung)  
=> Krebs ist auf Umweltfaktoren und Lebensstil zurückzuführen
- Über die Hälfte der Tumore ist vermeidbar





# Karzinogene (genotoxische) Substanzen

---

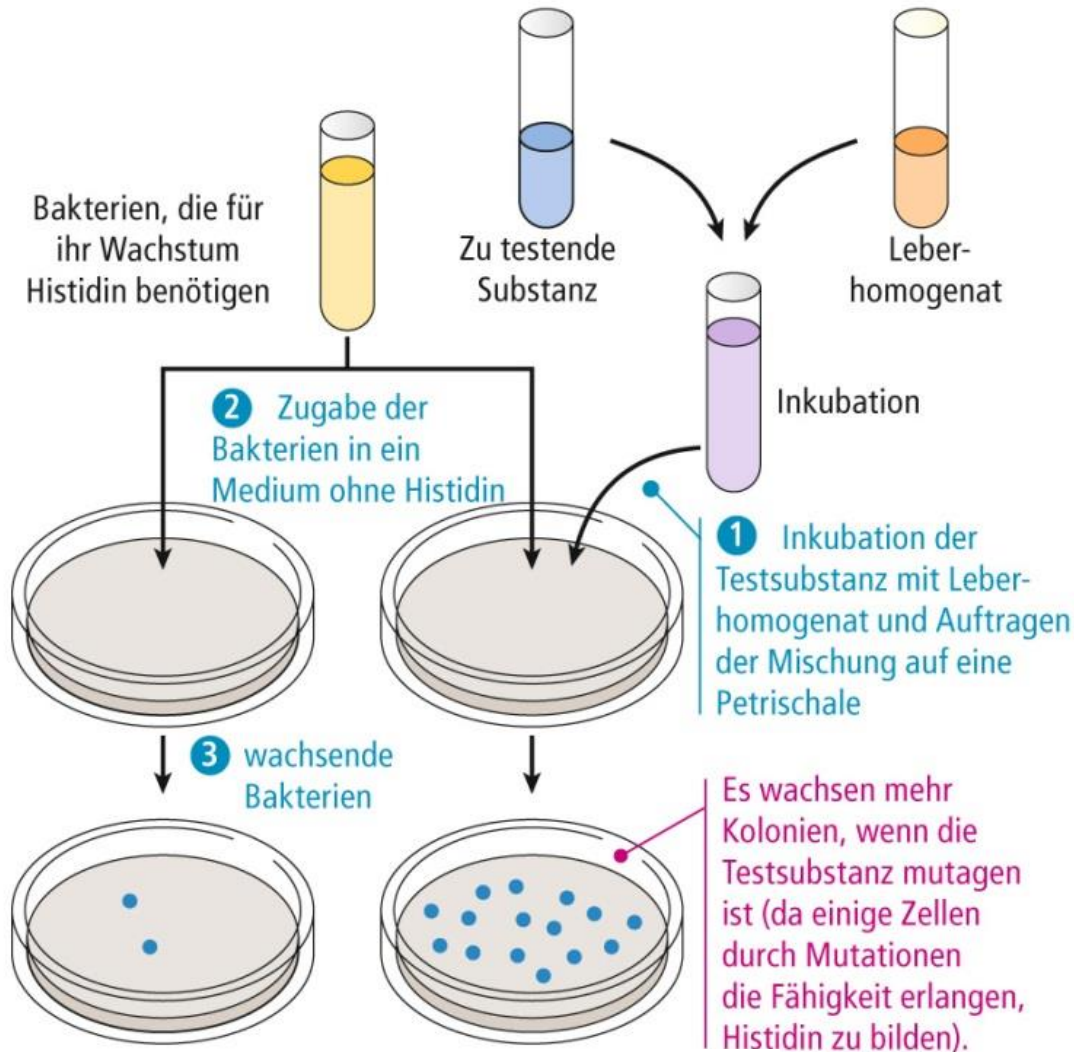
## **Karzinogene:**

- Kerbsfördernde oder auslösende Wirkstoffe

## **Präkarzinogene:**

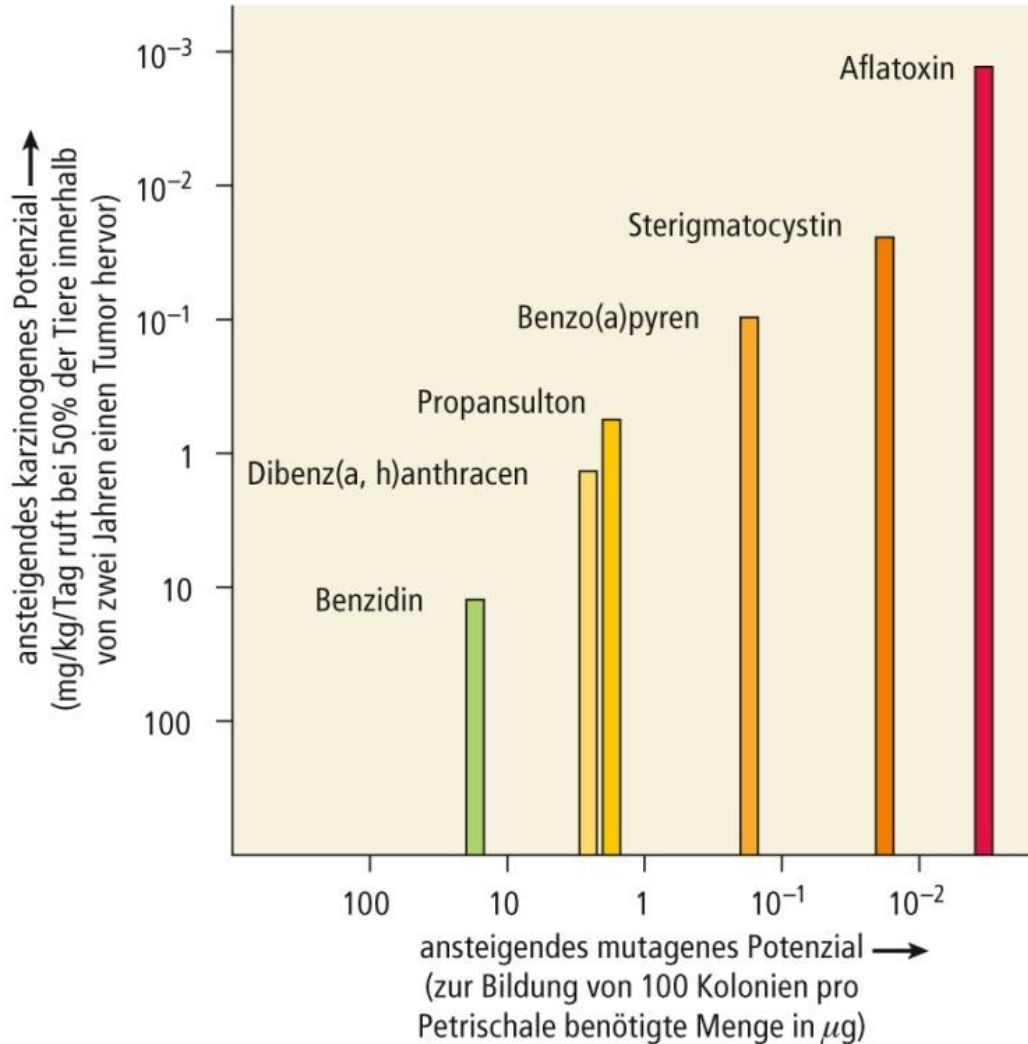
- Substanzen, die Krebs erst nach metabolischer Aktivierung (z.B. durch Leberenzyme) begünstigen. (Karzinogenaktivierung)  
Oxidation der Substanz dient der leichteren Ausscheidung, kann aber auch Toxizität aktivieren.

# Mutagenitätstest: Ames Test



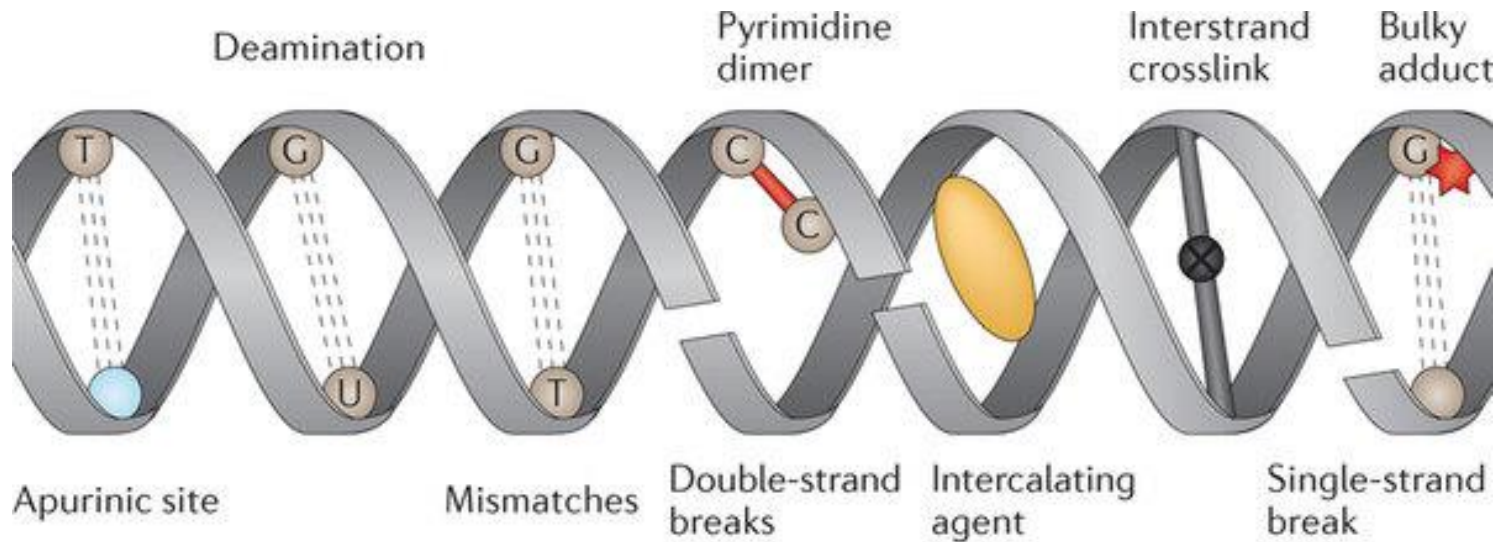
- ***Salmonella typhimurium*** (Histidin-auxotroph) oder ***Escherichia coli*** (Tryptophan-auxotroph)
- Nachweis von Rückwärts-Mutationen (Punktmutationen)
- Empfehlung: mehrere Stämme testen

**Abbildung 24.7:** Ames-Test zum Nachweis möglicher Karzinogene. Der Ames-Test beruht auf der Annahme, dass es sich bei den



**Abbildung 24.7: Ames-Test zum Nachweis möglicher Karzinogene.** Der Ames-Test beruht auf der Annahme, dass es sich bei den

# DNA-Veränderungen durch Mutagene



- Basenpaarungsfehler bei der DNA-Reparatur
- Verlust von Basen => „apurinic / apyrimidinic sites“
- Desaminierung (aus Cytosin wird Uracil):  $\text{HNO}_2$
- Oxidationen: Hydroxylradikal ( $\rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ )
- Interkalierend: **Actinomycin D, Acridinorange**
- Inter-/intrastrang crosslinks: **Cisplatin**
- DNA-Alkylierung: **Senfgas, Dimethylsulfat**
- Basenanaloga: Strukturanaloge des Thymins (5-Bromuracil)
- Doppelstrangbrüche: **freie Radikale, ionisierende Strahlung**
- Thymidin-Dimere: **UV**

spontan oder bei Replikationsfehlern

Einwirkung von chem. Verbindungen oder physikalischen Faktoren

# Klonale Evolution von Tumoren

Mutationen, epigenetische Veränderungen, Zellteilung & Selektion

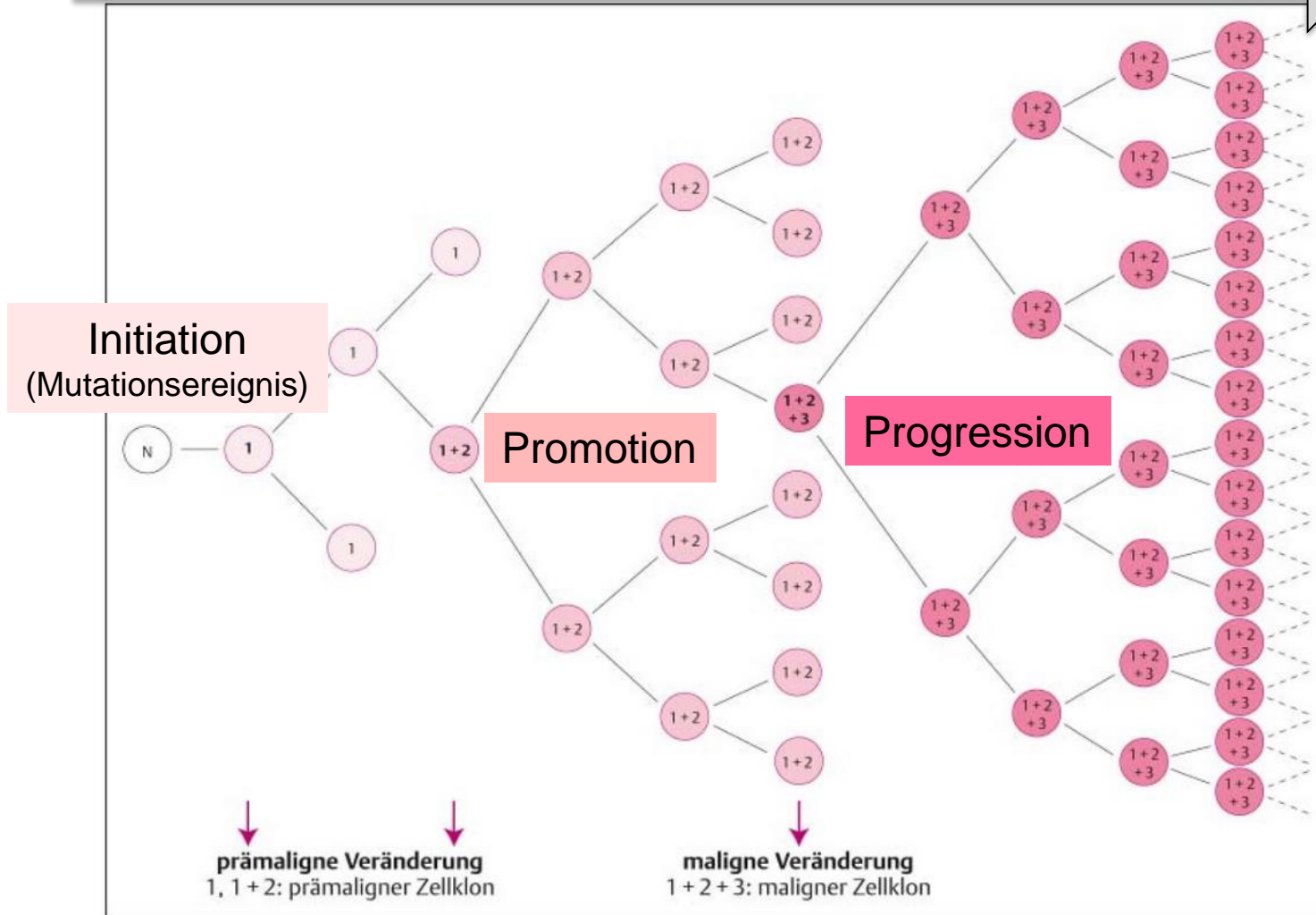
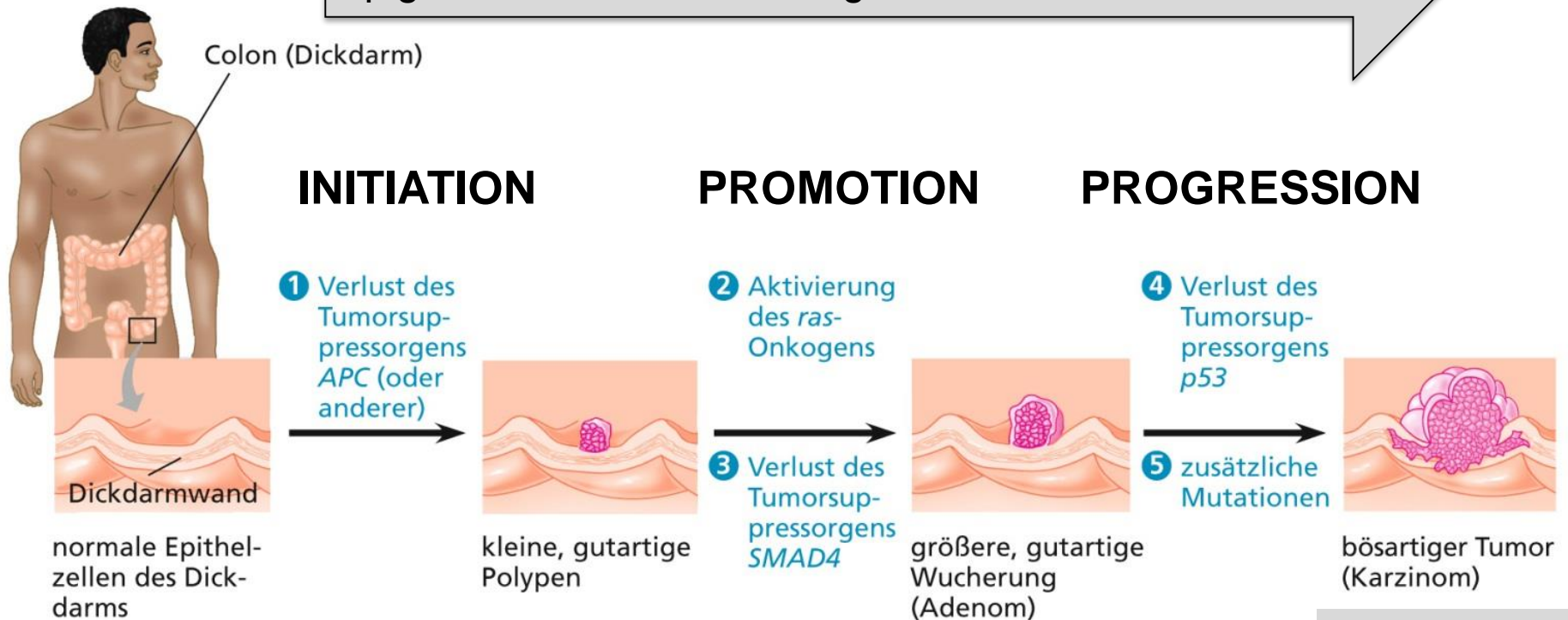


Abb. 2.11 Modell der klonalen Evolution von Tumoren. Die Zahlen stehen für Ereignisse, die der betreffenden Zelle und dem daraus entstehenden Zellklon einen Wachstumsvorteil verschaffen.

# Beispiel: Mehrstufiges Karzinogenese-Modell des Dickdarmkrebs

genetische Instabilität führt zur Ansammlung von Mutationen, epigenetischen Veränderungen



Ergebnis:  
Invasion &  
Metastasierung

# Mehrstufiges Karzinogenese-Modell (Evolution von Tumoren)

---

## 1. Initiation:

- Irreversible Mutationen im Gen der Zellzyklus-Kontrolle (z.B. Tumorsuppressorgen) => prämaligene Zelle entsteht

## 2. Promotion:

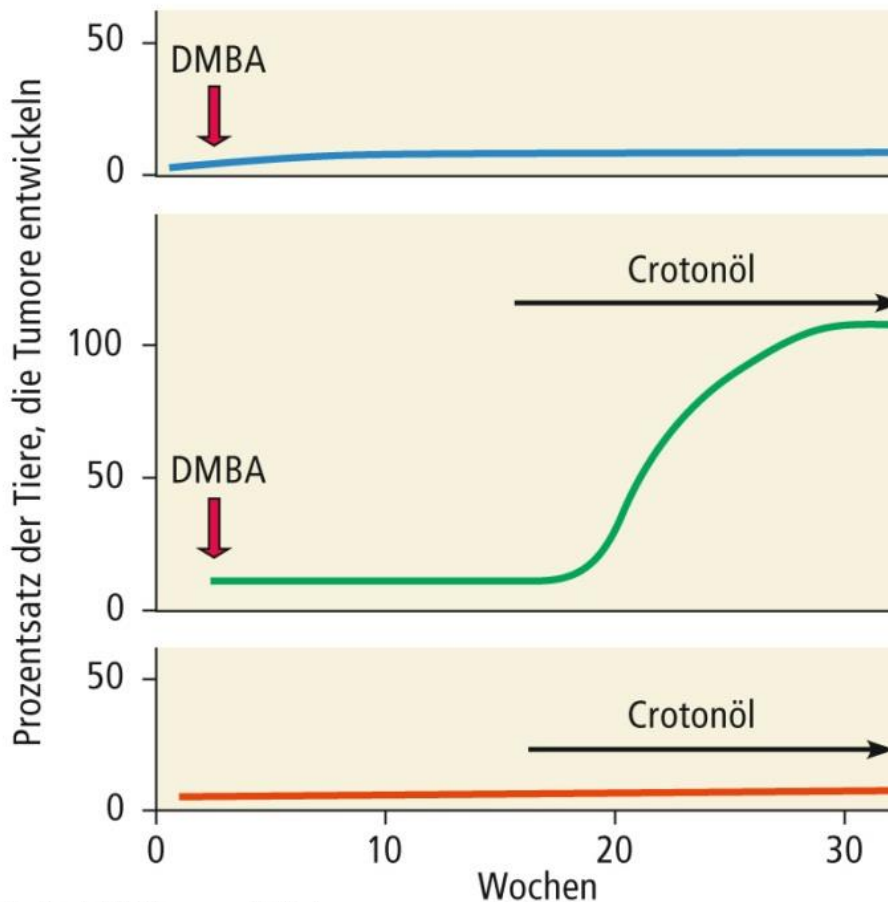
- Prämaligene Zelle wird zum Wachstum und Zellteilung angeregt (Entzündungsfaktoren, Hormon). DNA-Schaden wird an Tochterzelle weitergegeben.  
Proliferierende Zelle weist eine instabile DNA auf (Risiko weiterer Mutationen)  
=> präneoplastisches Stadium (= Vorstufe), benigner Tumor entsteht
- Die Promotion ist in den frühen Phasen bedingt reversibel.

## 3. Progression (Steigerung):

- Ansammlung von weiteren Mutationen / epigenetischen Veränderungen und Selektion (Tumor wird heterogen)  
=> maligne Transformation; die Zelle ist immortal (unsterblich)  
=> Aufbau der Tumormasse, Verdrängung gesunden Gewebes, Metastase

# Mehrstufige Karzinogenese mit DMBA & Crotonöl

- DMBA (Dimethylbenzanthracen): mutagen
- Crotonöl (Phorbol ester): nicht mutagen, aber hautreizend



# Karzinogene (Mutagene)

---

- **Chemische Stoffe**
  - Pflanzengifte, organische Säuren, Lösungsmittel, Gase
- **Physikalische Einflüsse**
  - Strahlung (radioaktive, Röntgen-, UV-Strahlen)
- **Biologische Stoffe**
  - Viren

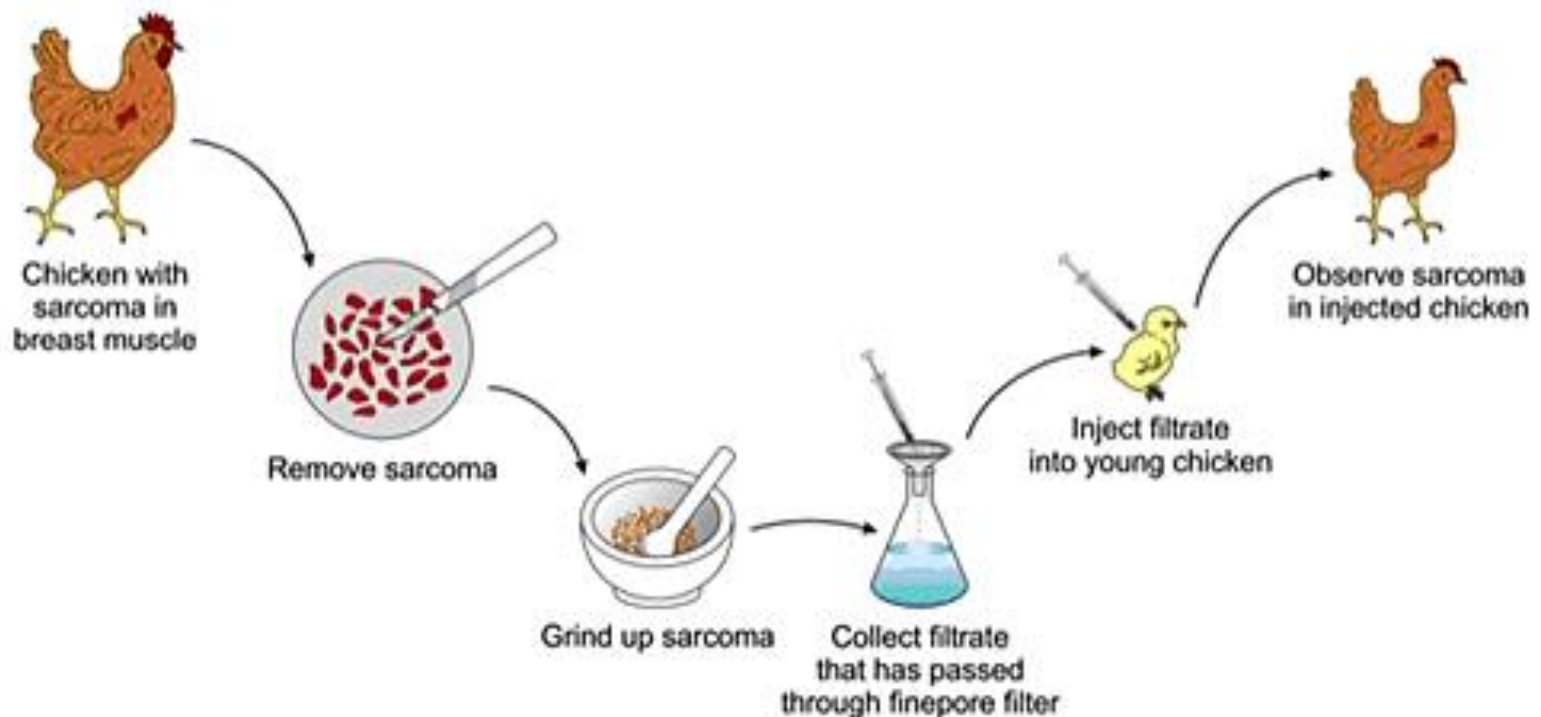


# Onkogenes Virus: Rous-Sarkom-Virus

- 1911 **Peyton Rous**

Injektion von filtrierten zellfreien Extrakt aus Hühnertumoren in gesunde Hühner ruft Tumore in diesen Hühnern hervor => *v-src*-Gen

- 1966 Nobelpreis für Physiologie oder Medizin



The filtration step proved that the tumorigenesis was not due to a primitive transplantation-like effect.

# Onkogene Viren

---

10-15% aller Krebserkrankungen weltweit werden durch Viren ausgelöst.  
Impfstoffe können Auftreten von Tumoren verringern.

## Mechanismen:

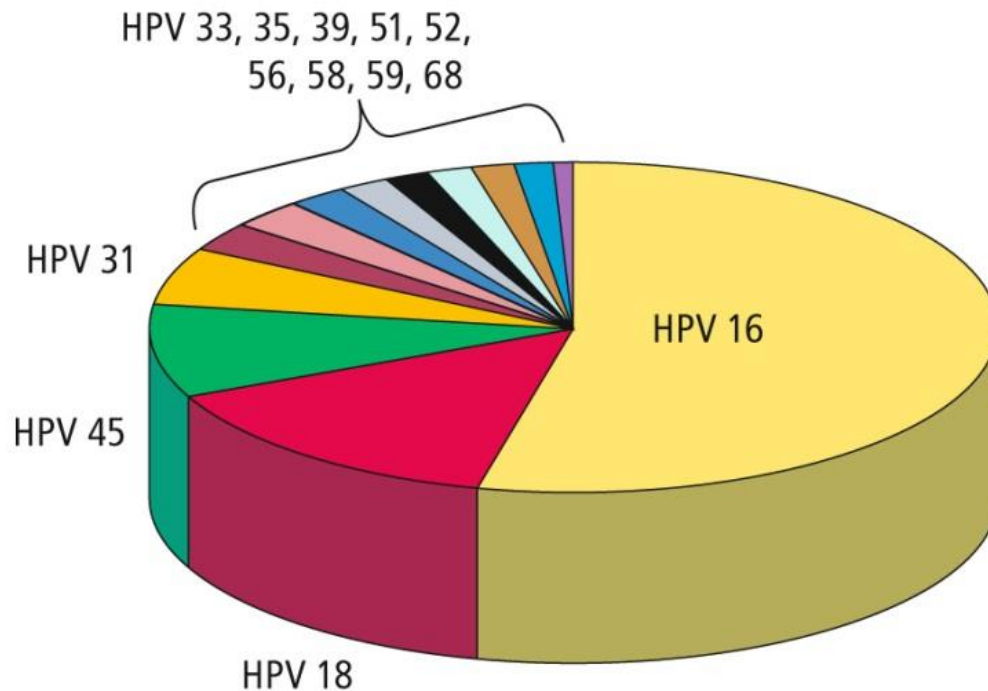
- Anregung der **Zellwachstum** durch virale Gene
- Zerstörung des Gewebes und **chronische Entzündung**

## Menschliche Onkoviren:

- Epstein-Barr-Virus (Burkitt-Lymphom)
- Hepatitis-B und C-Virus (Leberkarzinom)
- Herpesviren (Kaposi-Sarkom)
- Papillomaviren (HPV) (Warzen, Cervixkarzinom)
  - 2008 Nobelpreis für Harald zur Hausen

# Weltweite Verteilung von Gebärmutterhalskrebs (2005)

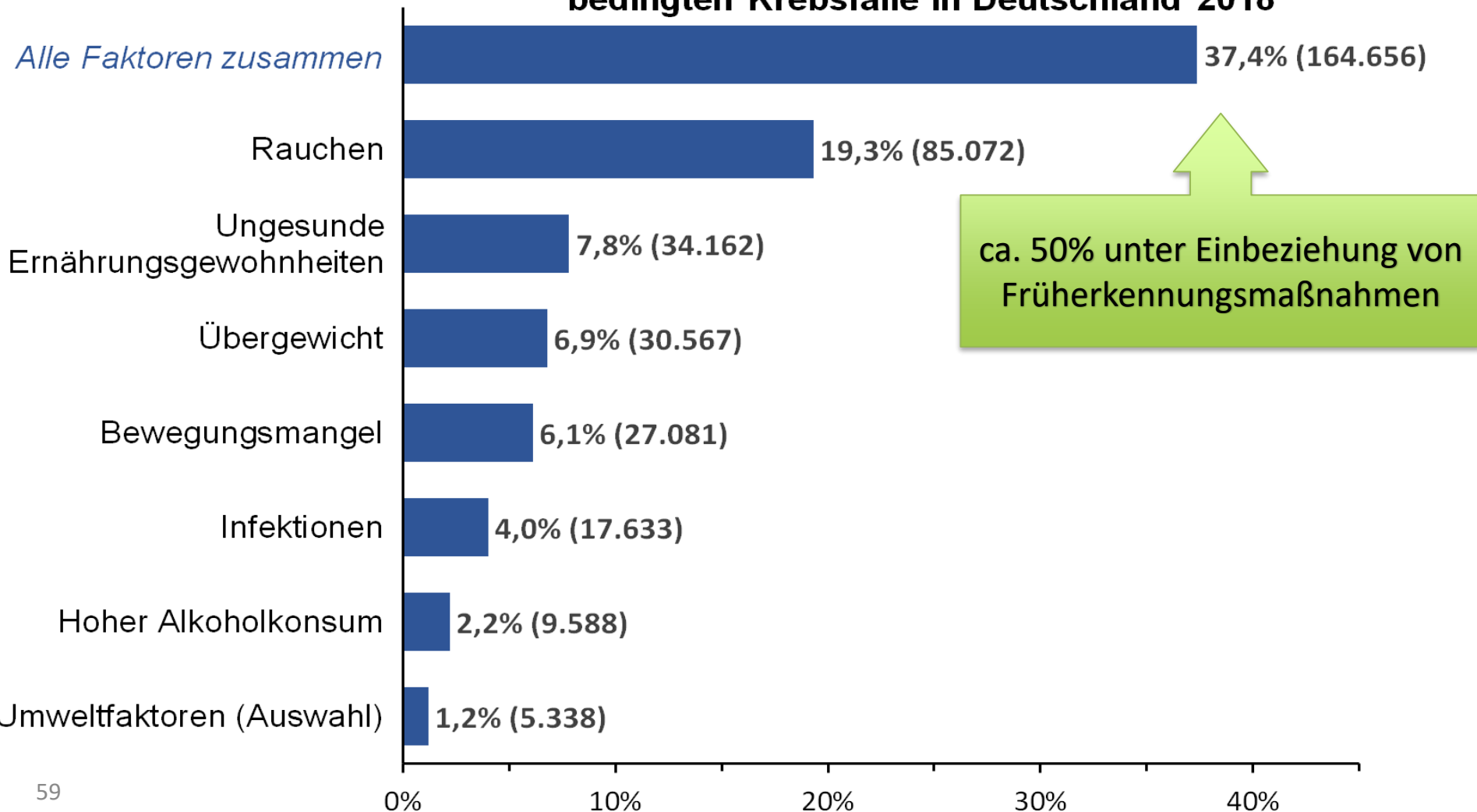




**Abbildung 24.11: Dominanz verschiedener Untertypen von HPV beim Gebärmutterhalskrebs.** Ungefähr 90 % aller Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses beruhen auf einer Infektion mit mindestens einem der Untertypen von HPV, die in diesem Diagramm abgebildet sind.

# Risikofaktoren für Krebsentstehung

## Zahlen und Anteile der durch vermeidbare Krebsrisikofaktoren bedingten Krebsfälle in Deutschland 2018



# Maßnahmen, wie sich das Krebsrisiko senken lässt

---

1. Nicht rauchen (Lunge, Mundhöhle, Magendarm, Niere, etc.)
2. Alkohol vermeiden (Magen-Darm, Leber)
3. Darmkrebsvorsorge (ab 55 Jahre) nutzen (90% weniger Todesfälle)
4. Vor Sonne schützen (2-3-mal /Woche 10 min Sonne reichen für Vitamin D-Synthese)
5. Hautscreening nutzen (ab 35 Jahre)
6. Schlank bleiben (Gebärmutter, Nieren, Brust, Darm)
7. Regelmäßig Sport treiben (20 min / Tag)
8. Gesund ernähren
9. Gegen Viren impfen (HPV, Hepatitis B)

# Nacktmulle: „Vertebrate of the Year“ 2013

Diese Kreaturen kennen weder Krebs noch Schmerz

Von Veronika Simon | Veröffentlicht am 20.01.2016 | Lesedauer: 6 Minuten



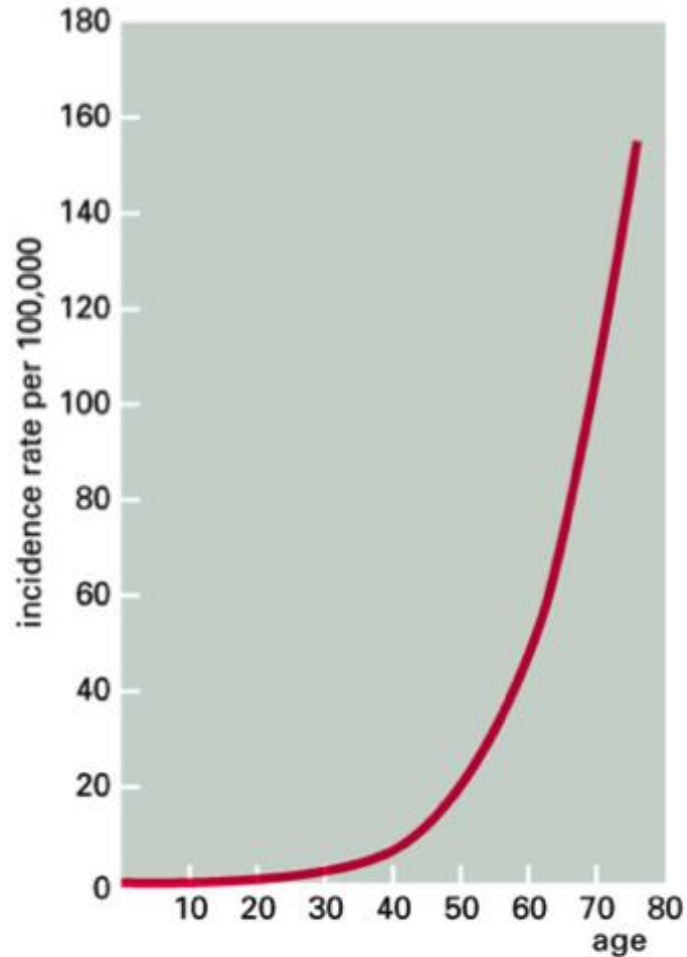
- **Bekommen kein Krebs**  
z.B. Hyaluronsäure verhindert Zellteilung durch viel p16, p27 Protein
- **Altern nicht** (werden 15-30 Jahre alt)  
Im Alter haben Zellen vermehrt mit fehlerhaften Proteinen zu kämpfen, aber auch das Proteasom scheint nicht mehr so effizient zu funktionieren. Der „Protein-Müll“ häuft sich im Laufe der Zeit an und die Zelle ist nicht mehr zu gebrauchen. Im Nacktmull existiert ein Faktor der das Proteasom auch im Alter schützt, die Zellen bleiben viel länger funktionsfähig.
- **Sozialstruktur** wie bei Ameisen und Bienen: Königin und Arbeiterinnen (Östradiol im Kot der Königin, das von den Arbeiter-Tieren gefressen wird, verhindert deren Sexualität)
- Kommen mit **Sauerstoffmangel** (2-9%) klar und empfinden keine Schmerzen bei Übersäuerung durch zu viel CO<sub>2</sub>
  - Ionenkanäle sind verändert
  - generell vermindertes Schmerzempfinden

# Frage ?

---

Leukämien sind Krebserkrankungen, bei denen Mutationen zu einer übermäßigen Bildung weißer Blutkörperchen führen. Sie treten in einem niedrigeren Durchschnittsalter ein als andere Krebsarten. Haben Sie dafür eine Erklärung?

# Frage ?



Erklären Sie warum die Kurve so steil ist und einen starken Knick hat, wenn Mutationen während der Lebenszeit einer Person mit ähnlicher Häufigkeit eintreten?

Figure 23–7. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Frage ?

---

Starke Raucher und Industriearbeiter, die eine begrenzte Zeit einem chemischen Karzinogen ausgesetzt waren, entwickeln typischerweise Krebs Symptome erst 10, 20, oder mehr Jahre nach Kontakt mit der krebserregenden Substanz. Warum?

# Frage?

---

Hohe Spiegel des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen erhöhen das Auftreten von einigen Krebsarten. Daher wurden einige frühe Formen von Verhütungspullen mit hohen Östrogenkombinationen vom Markt genommen, da sie das Risiko von Krebs der Gebärmutterschleimhaut erhöhten.

Transsexuelle Männer, die Östrogenpräparate einnehmen, um ein weibliches Aussehen zu erlangen, haben ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

Hohe Androgenspiegel (männliches Sexualhormon) steigern das Risiko von anderen Krebsarten, etwa Prostatakrebs. Lässt sich daraus schließen, dass Östrogene und Androgene mutagen sind?

# Frage ?

---

Injiziert man die chemische Substanz 2-Acetylaminofluran (AAF) in Ratten, so verursacht sie Harnblasenkrebs, nicht aber bei Meerschweinchen.

Kultiviert man normale Harnblasenzellen von Ratten und Meerschweinchen und bringt sie mit AAF in Kontakt, dann wandeln sich die Zellen nicht in Krebszellen um. Wie erklären Sie diese Befunde?



# Zusammenfassung

---

- Krebserkrankungen werden in **Karzinome**, **Sarkome**, **Lymphome** und **Leukämien** unterteilt. Es gibt **maligne** und **benigne** Tumore.
- Bei Tumorzellen ist die Zellteilung von der Differenzierung und Apoptose entkoppelt.
- **Metastasierung** basiert auf **Angiogenese** im Primärtumor, **Dissoziation** und **Invasion** von Tumorzellen, die dann die Blutgefäße passieren (**Intravasion**), zirkulieren und nach **Extravasion** in anderen Organen ansiedeln.
- Invasives Tumorzellverhalten ist durch Verlust des **Zell-Zell-Kontakts**, Zunahme der **Motilität** und Expression von **Protease** zur Degradation der Basalmembran und ECM gekennzeichnet.
- **Karzinogene** verursachen Mutationen, die Krebs auslösen können. **Präkarzinogene** werden vorher zu Karzinogenen aktiviert (**Ames-Test**).
- Karzinogenese ist ein mehrstufiger Prozess (**Initiation**, **Promotion**, **Progression**).
- **Viren** können Tumore auslösen (Rous-Sarkom-Virus, HPV).