

---

# Tumore

## - 2 -

Prof. Iris Augustin



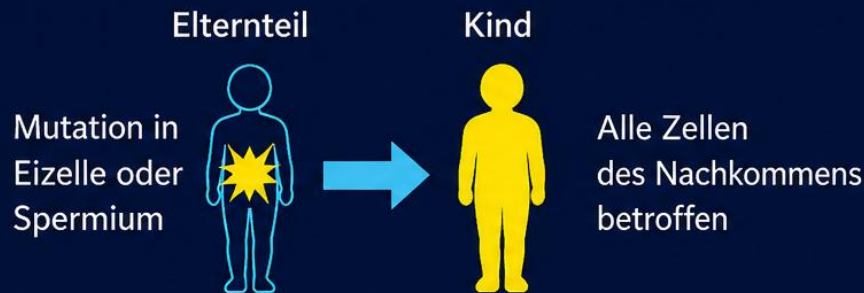
- Genetische Grundlagen von Tumorzellen
- Eigenschaften von Tumorzellen (*Hallmarks of cancer*)
- Krebsdiagnostik
- Krebstherapie



- Onkogene definieren können, ihre Entstehung verstanden haben und mit Beispielen erläutern können
- Die Bedeutung von Tumorsuppressorgenen wissen und anhand von Beispielen erläutern können
- Grundlagen der Zellzyklus-Kontrolle wissen
- Eigenschaften von Tumorzellen anhand der *Hallmarks of Cancer* erläutern können
- Diagnostische und therapeutische Verfahren/Ansätze erläutern können

# Genmutationen begünstigen die Entstehung von Tumoren.

## Keimbahnmutationen (vererbbar)



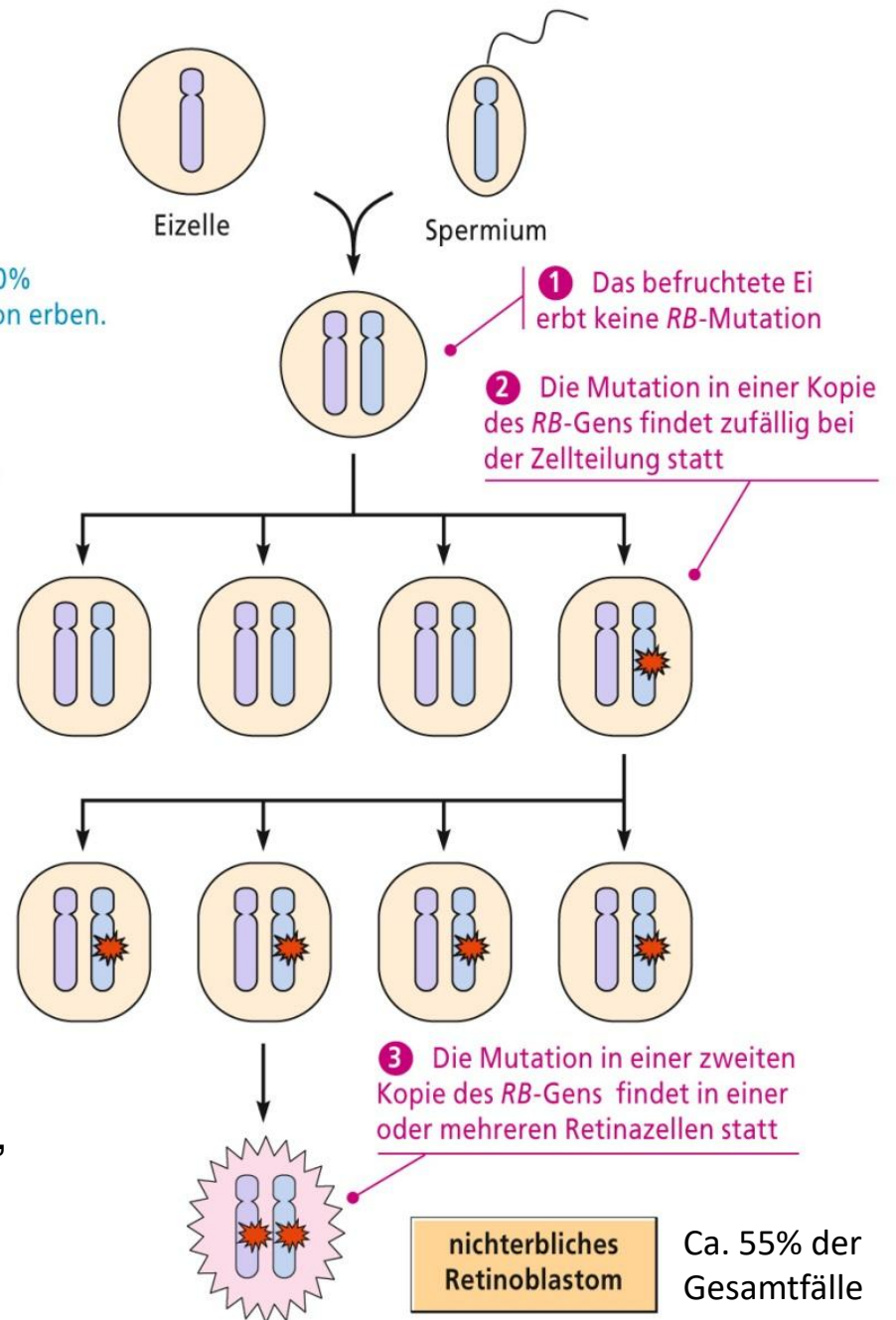
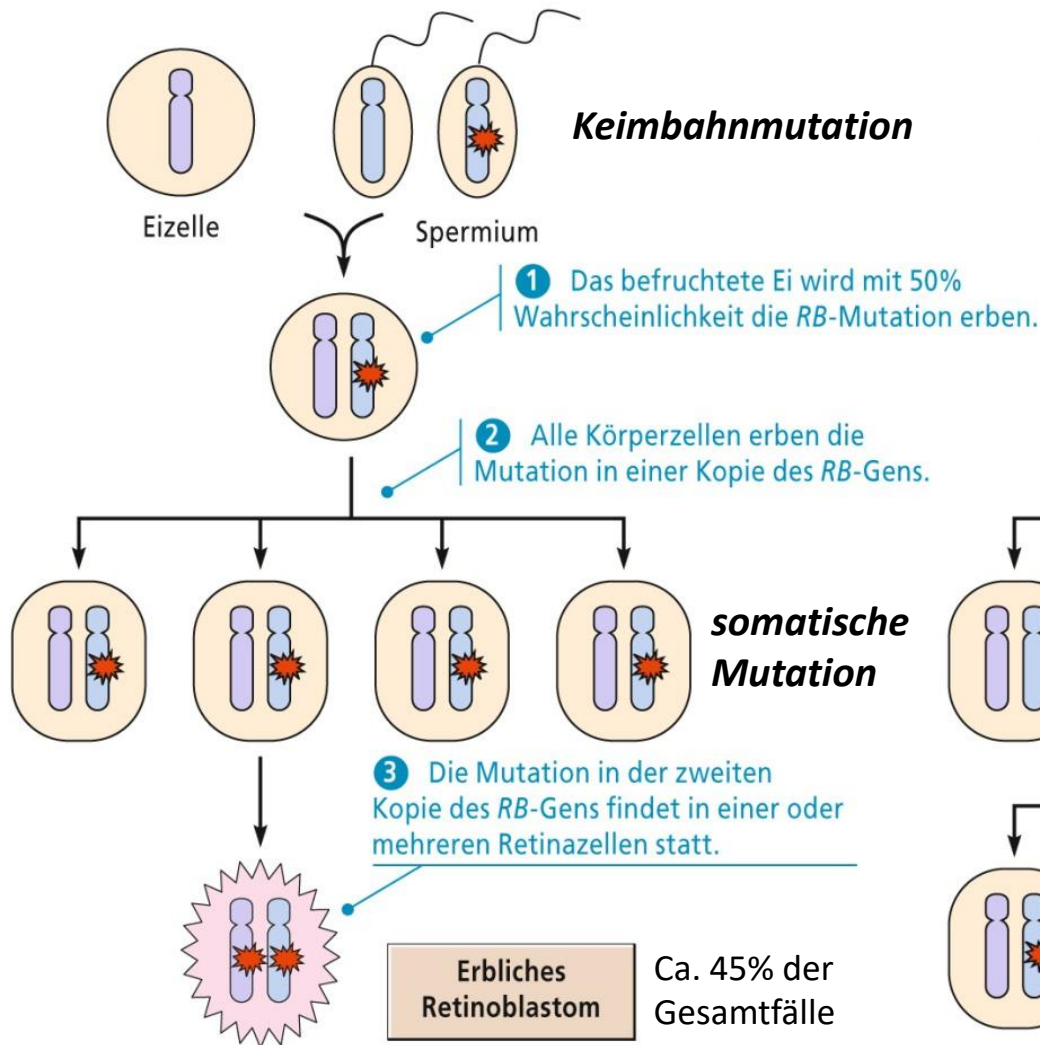
- In Eizellen oder Spermien vorhanden
- Vererbbar
- Verursachen familiäre Krebs-Syndrome

## Somatische Mutationen (nicht vererbbar)



- Treten in Körperzellen (nicht-keimbahn) auf
- Nicht vererbbar
- Treten sporadisch auf

➔ **Wichtig:** Während Keimbahnmutationen vererbt werden und das Krebsrisiko in der Familie erhöhen können, entstehen somatische Mutationen im Laufe des Lebens und betreffen nur die jeweilige Person.



Erbgang verhält sich autosomal-dominant, da 95% zweite Mutation entwickeln.

# Entstehung des Retinoblastom (RB)

---

Das RB1-Protein bremst normalerweise den Zellzyklus.  
Fällt es aus → unkontrollierte Zellteilung

## Grundidee:

Damit ein Retinoblastom entsteht, müssen **beide Kopien** des **RB1-Gens** ausfallen.  
**Two-Hit-Modell**

**Typisch für erbliches Retinoblastom:** Krebsrisiko 95%, da autosomal-dominante Vererbung

### Kennzeichen:

- frühes Auftreten
- oft beidseitig
- mehrere Tumorherde
- familiäre Häufung
- Betroffene tragen ein lebenslang erhöhtes Risiko für weitere Krebserkrankungen (wie zum Beispiel Sarkome oder Knochenkrebs), insbesondere wenn sie im Kindesalter strahlentherapeutisch behandelt wurden.

**Typisch für somatisches Retinoblastom:** Der Tumor entsteht lokal begrenzt an einer Stelle (*unifokal*) und betrifft fast immer nur ein Auge (*unilateral*). Diese Form ist nicht erblich und das Risiko für weitere Nachkommen ist nicht erhöht.

# Tumorauslösende Gene bzw. deren regulierende Faktoren

---

1. Gene, die die **Zellproliferation** oder **das Überleben der Zelle** regulieren
  - **Tumorsuppressorgene** (Zellproliferationsinhibitoren)
  - **Oncogene** (Proliferationspromotoren)

Oncogene = Gaspedal

Tumorsuppressoren = Bremse



2. Faktoren, die Tumorsuppressoren und Oncogene regulieren
  - non-coding RNAs (z.B. miRNAs)
  - epigenetische Modifizierer

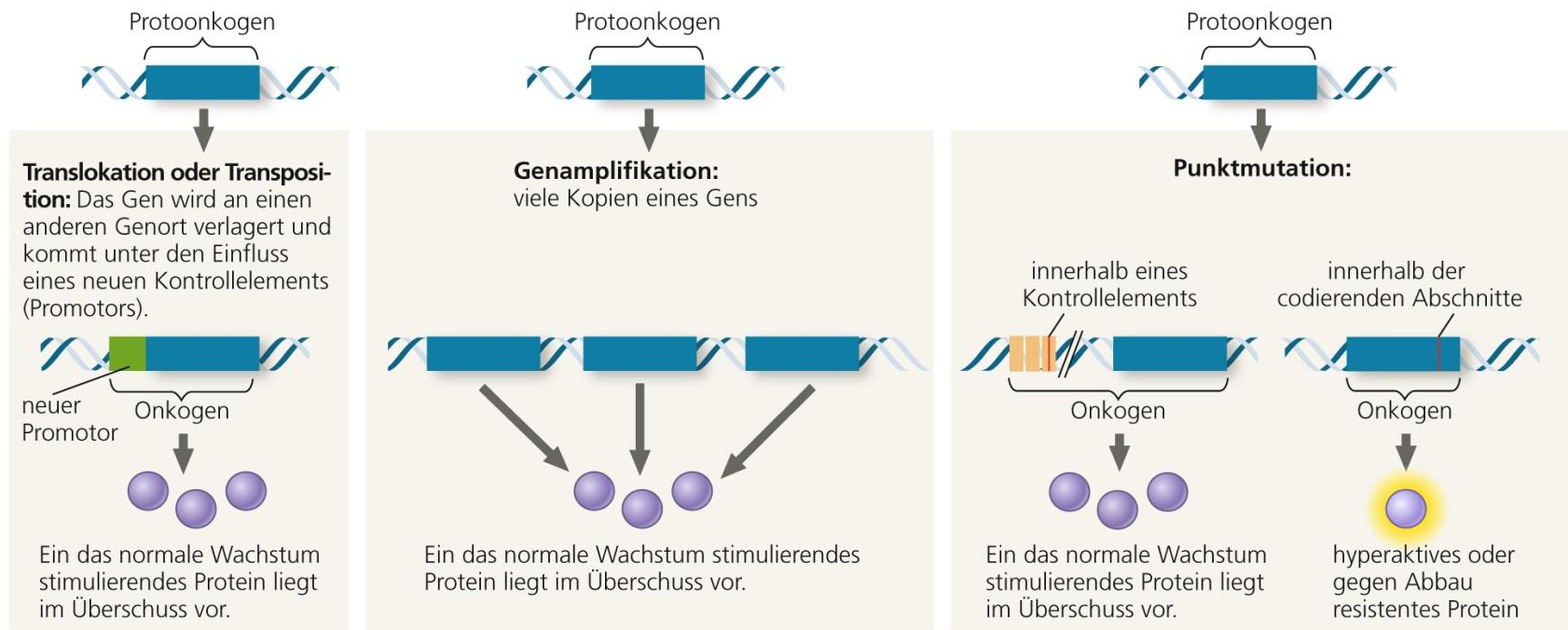
# Genetische Veranlagung: Onkogene

---

- sind krebsverursachende Gene (> 200 Gene)
- entstehen durch Mutation normaler Zellgene, den **Protoonkogene**
  - Protoonkogene codieren Proteine, die an dem normalen **Zellwachstum** und der **Zellteilung** beteiligt sind.
  - Die Umwandlung eines Protoonkogens in ein Onkogen kann dazu führen, dass der Zellzyklus unkontrolliert abläuft.
- Onkogene können auch durch Viren in die Zelle eingeführt werden.

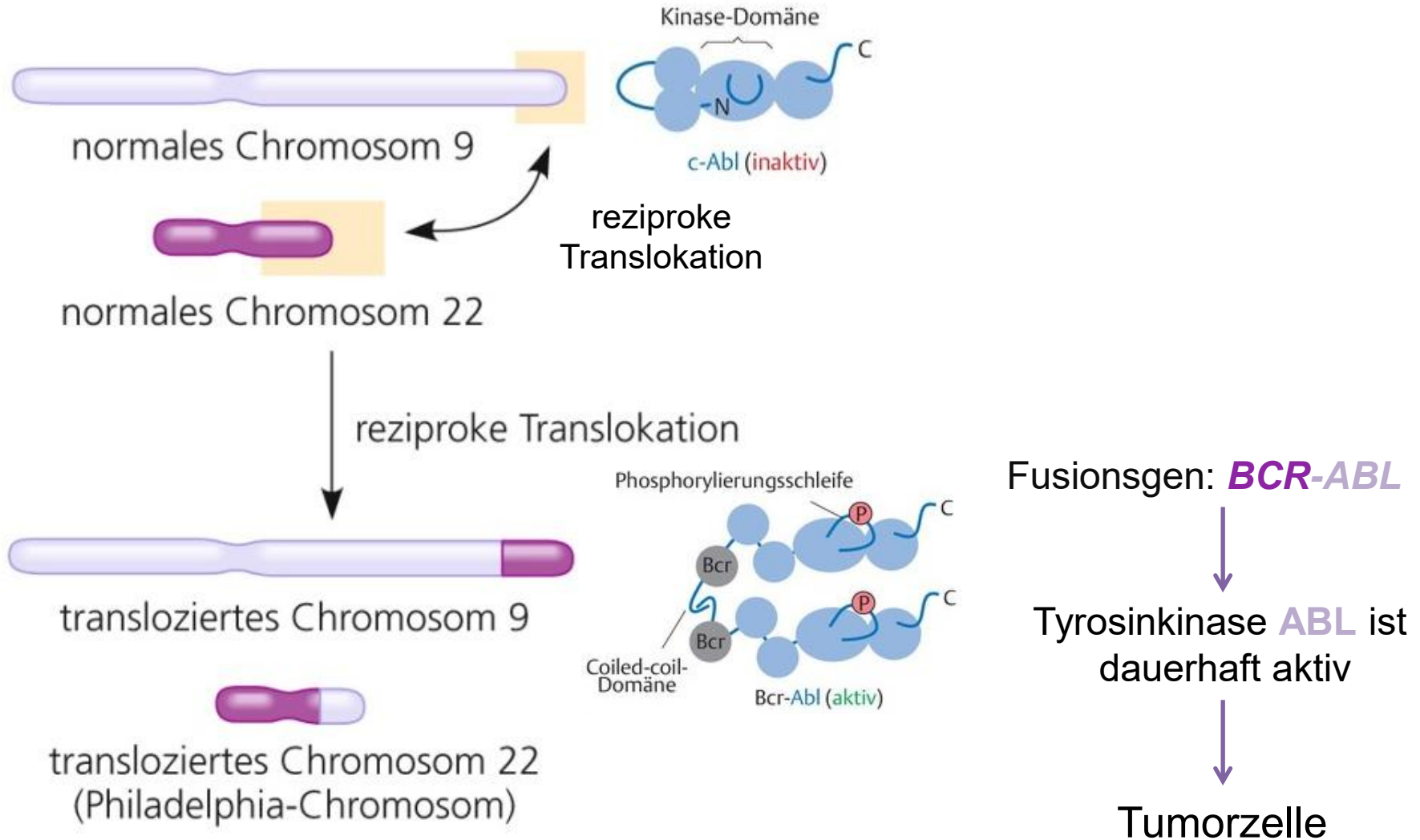
# Genetische Veränderungen, die Protoonkogene in Onkogene umwandeln

1. **Verschiebung von DNA-Abschnitten** innerhalb des Genoms; kommt das Gen unter die Kontrolle eines besonders **starken Promotors**, wird es durch die verstärkte Transkription zum Onkogen
2. Die Vervielfältigung (**Amplifikation**) des Protoonkogens erhöht die Kopienzahl des Protoonkogens im Genom, was ebenfalls die Menge des gebildeten Proteins steigert
3. Das Auftreten von **Punktmutationen in Kontrollelementen oder im codierenden Bereich** des Protoonkogens kann eine verstärkte Genexpression bewirken



# Beispiel: Philadelphia Chromosom

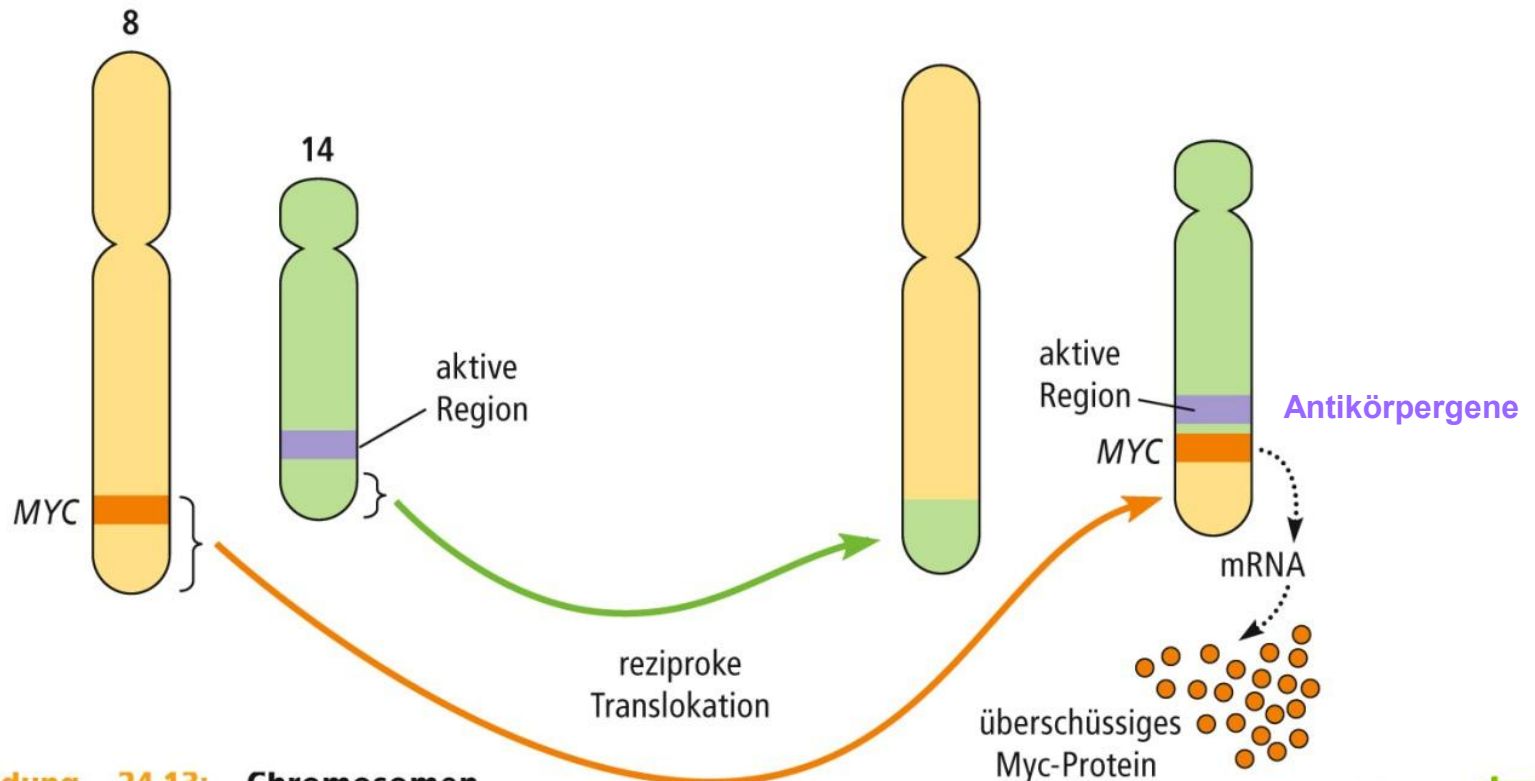
→ 95% der chronische myeloische Leukämie (CML)



**Abbildung 15.17: Eine Translokation verursacht die chronische myeloische Leukämie (CML).** Die Krebszellen beinahe aller CML-Patienten-

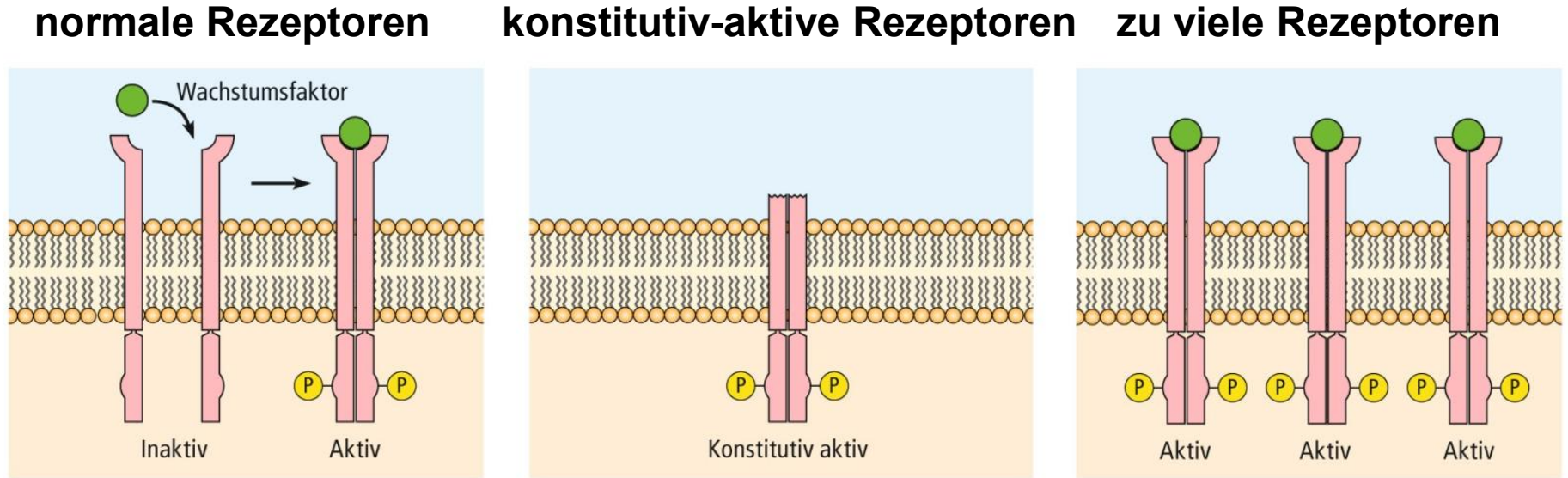
# Beispiel: Burkitt-Lymphom

- **Myc-Protein** ist ein **Transkriptionsfaktor**, der Zellwachstum anregt.
- Nach Translokation: Expression des MYC-Gens wird durch Kontrollsequenzen reguliert, die normalerweise die Expression von Antikörpermoleküle steuern.



**Abbildung 24.13: Chromosomen-translokation beim Burkitt-Lymphom.**

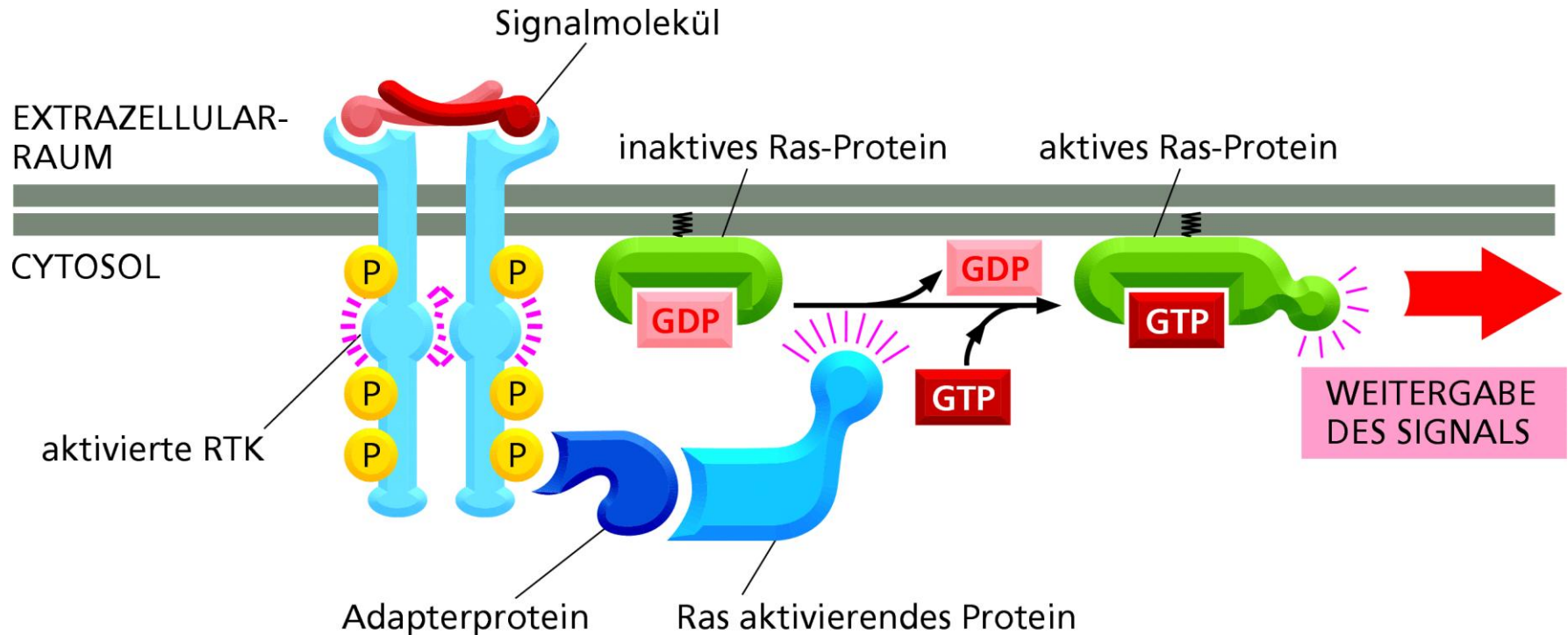
# Beispiel: Mutation der Rezeptor-Tyrosinkinasen



**Abbildung 24.15: Tyrosin-Rezeptorkinasen bei normalen Zellen und bei Krebszellen.** (a) Normale Rezeptoren besitzen nur nach Bin-

Tafel

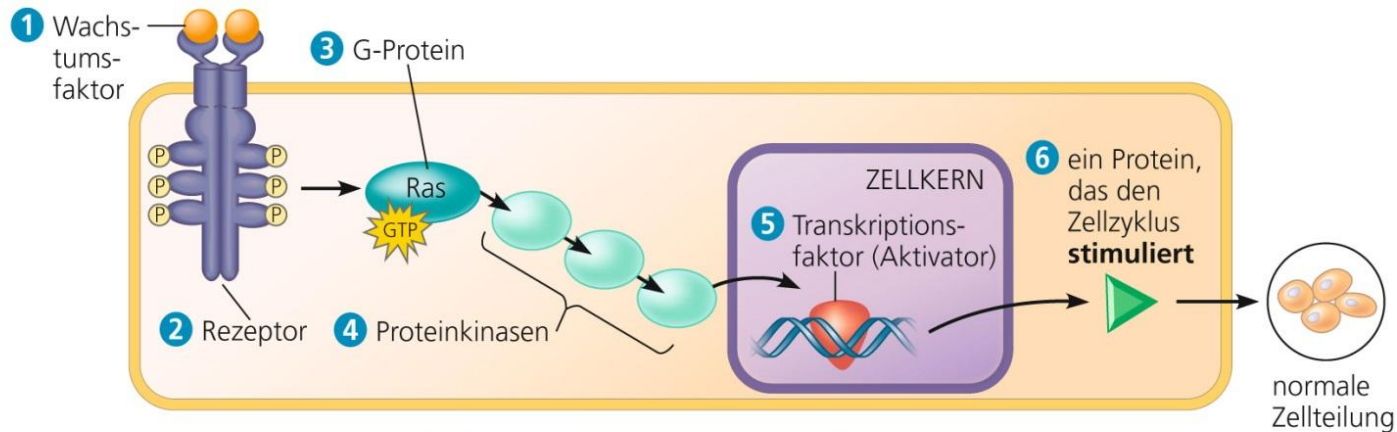
# Beispiel: Aktivierung / Inaktivierung von Ras-Protein



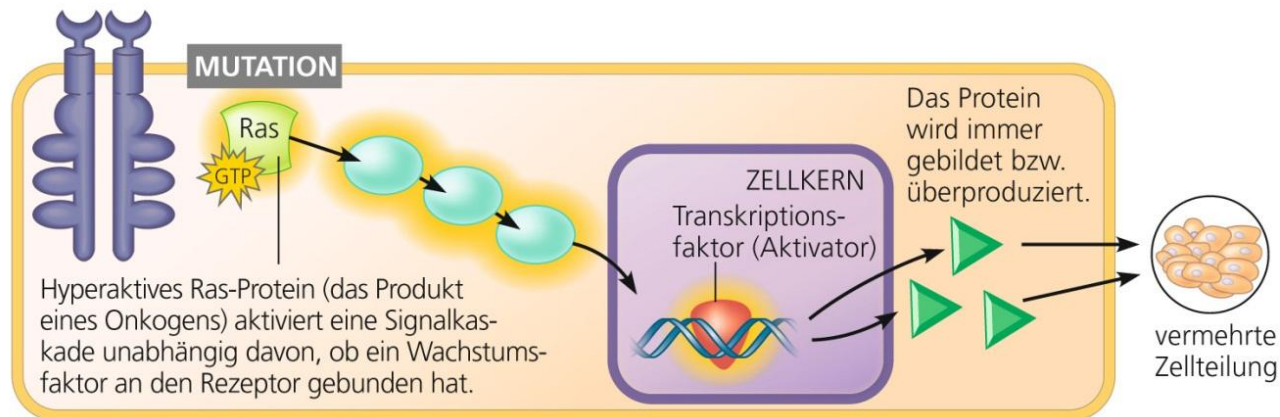
© 2012 Wiley-VCH, Weinheim  
Alberts - Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie  
ISBN: 978-3-527-32824-6 Fig. 16-031

Vgl. Vorlesung Signaltransduktion

# Beispiel: Punktmutation des Ras-Onkogens



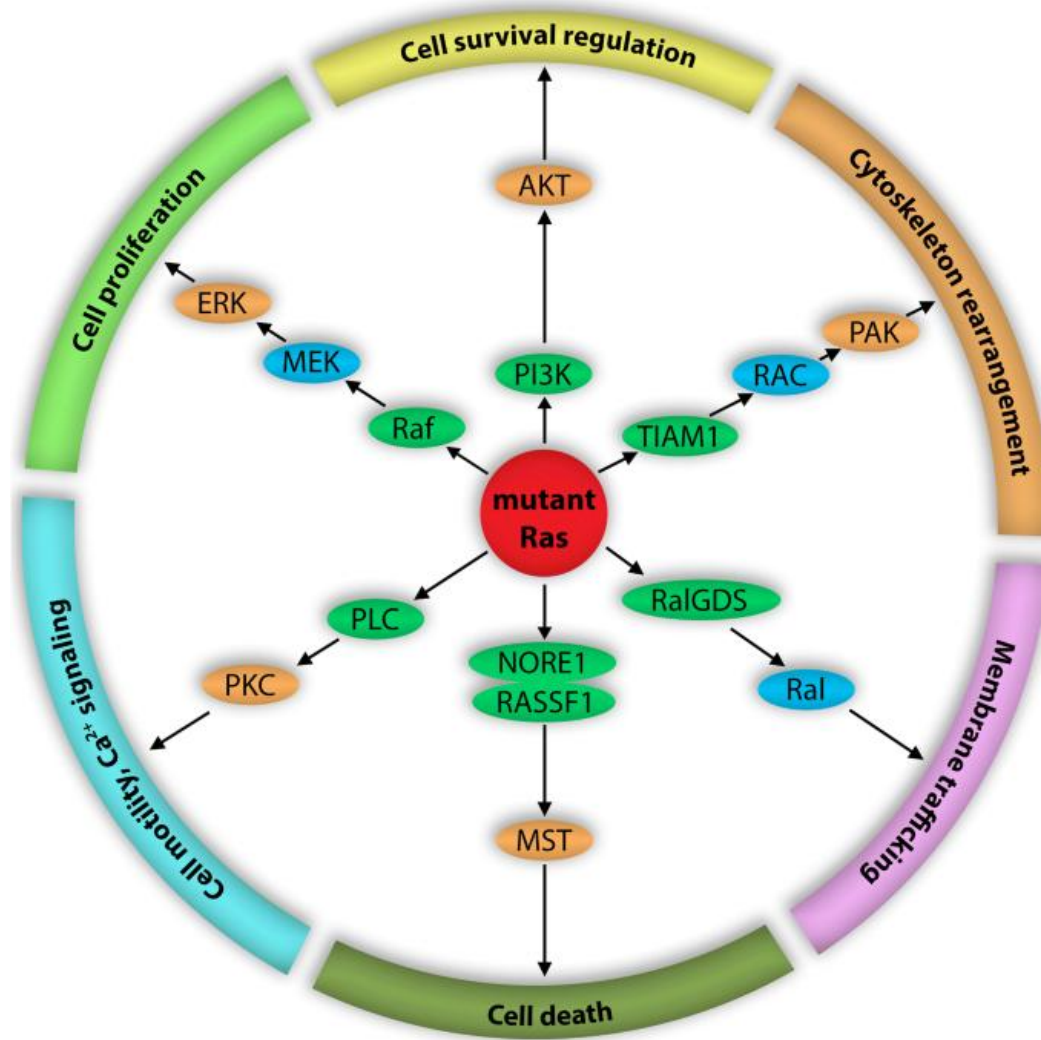
(a) Aktivierung des Zellzyklus über die normale Signalkette.



(b) Aktivierung des Zellzyklus in einer Mutante.

**Abbildung 18.24: Signalketten zur Aktivierung des Zellzyklus im Wildtyp und einer Mutante.** (a) Die normale Signalkette wird durch einen Wachstumsfaktor 1 aktiviert, der an seinen Rezeptor 2 in der Cytoplasmamembran bindet. Das Signal wird an ein G-Protein 3 weitergegeben, in diesem Fall an das Ras-Protein. Ras ist, wie alle G-Proteine, nur im GTP-gebundenen Zustand aktiv. Es leitet dann das Signal an eine Kaskade von Proteinkinasen 4 weiter. Die Kinase am unteren Ende der Kaskade aktiviert einen Transkriptionsfaktor 5 (hier ein Transkriptionsaktivator) der die Expression von einem oder mehreren Genen 6 anschaltet, deren Produkte den Zellzyklus aktivieren. (b) Wenn eine Mutation dazu führt, dass Ras oder eine andere Komponente der Signalkette hyperaktiv wird, kann das zur unkontrollierten Zellteilung und zur Krebsentstehung führen.

# Exkurs: Ras-Signalwege



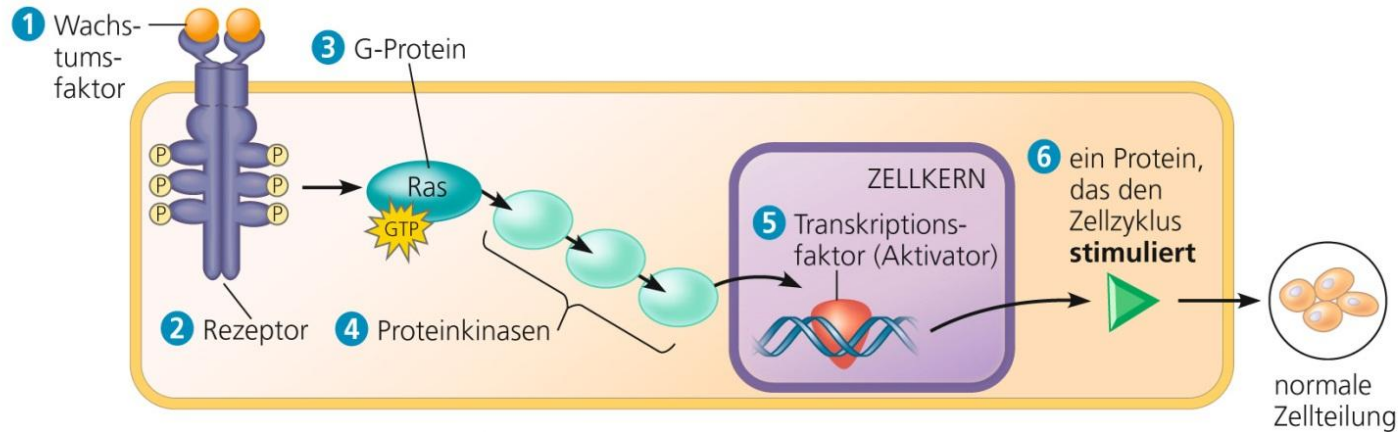
# Ras (Rat sarcoma) Protein



- H-Ras, N-Ras, **K-Ras** Proteine
- GTPasen
- erstes entdeckte Proto-Oncogene (1981 von Robert Weinberg beschrieben)
- 20-30 % der humanen Tumore tragen Mutationen in Ras-Genen (86% bei Pankreastumoren)
- Ras-Mutationen und deren Folgen treten auch oft nach Chemotherapie auf
- Ras ist beteiligt bei Krebs, Diabetes, immunologischen Erkrankungen

Fig. 2 | Frequency and distribution of RAS mutations in human cancers. Human cancers differ in which has the most frequently mutated RAS isoform, codon and amino acid substitution. a | Distribution of RAS isoform (KRAS, NRAS and HRAS) mutations across tumour types and the frequency of the RAS mutation by isoform in each tumour type.

# Einteilung von Onkogenen nach ihrer zellulären Funktion



1. Wachstumsfaktoren
2. Wachstumsfaktorezeptoren
3. Plasmamembran-GTP-bindende Proteine
4. Proteinkinasen
5. Transkriptionsfaktoren
6. Zellzyklus- & Apoptose-Regulatoren

# Einteilung von Onkogenen nach ihrer zellulären Funktion.

---

## Wachstumsfaktoren & Rezeptoren

- **Beispiele:** EGF (Epidermal Growth Factor), EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)
- **Funktion:** Stimulieren Zellwachstum und Proliferation über Signalweiterleitung an der Zellmembran

## Proteinkinasen

- **Beispiel:** BCR-ABL
- **Assoziierte Tumoren:** Chronische myeloische Leukämie (CML, BCR-ABL)
- **Funktion:** Dauerhafte Aktivierung von Signalwegen durch Phosphorylierung

## Plasmamembran-GTP-bindende Proteine

- **Beispiel:** RAS
- **Funktion:** Molekularer Schalter in Signaltransduktionswegen (GTP/GDP-Zyklus)
- **Folge bei Mutation:** Daueraktivierung von Wachstumssignalen

## Transkriptionsfaktoren

- **Beispiel:** MYC
- **Assoziierter Tumor:** Burkitt-Lymphom (MYC-Translokation)
- **Funktion:** Regulation der Genexpression für Zellwachstum und Differenzierung

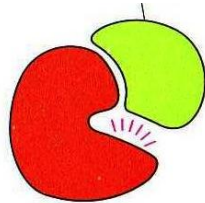
## Zellzyklus- & Apoptose-Regulatoren

- **Beispiele:** Cyclin D1 (CCND1), CDK4, BCL-2
- **Funktion:** Kontrolle von Zellteilung und programmiertem Zelltod
- **Folge bei Fehlregulation:** Unkontrollierte Zellproliferation / Apoptoseresistenz

# Wiederholung: Regulation des Zellzyklus

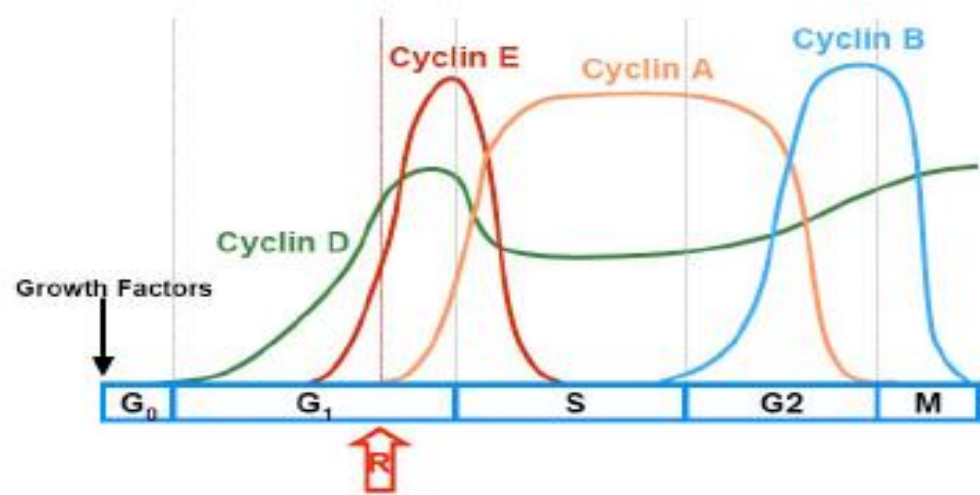
## Cyclin-abhängige Kinase (Cdk):

konstitutiv exprimiert



## Cyclin:

periodisch synthetisiert und degradiert

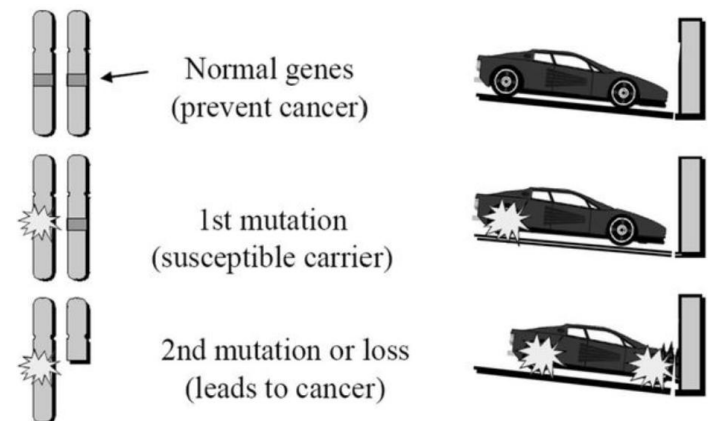


- Die **Cycline** weisen **zyklische Konzentrationsschwankungen** auf, die durch regulierte Neusynthese und gezielte Proteolyse hervorgerufen werden.
- Die Funktion der Cycline besteht in der **Aktivierung** der ansonsten inaktiven **Cdk's**.
- Der gebildete Cyclin/Cdk-Komplex ist spezifisch für eine Zellzyklusphase.
- Die **Inhibitoren** der Cdk's erfolgt durch eine heterogene Proteinfamilie, die nur die Cdk oder aber den Cyclin/Cdk-Komplex inhibieren können.

# Genetische Veranlagung: Tumorsuppressorgene

- Gene, deren Verlust oder Inaktivierung zur Entwicklung von Krebs führen kann. (Gene können auch durch Viren inaktiviert werden)
- Gene übernehmen bei der Zellteilung eine **Bremsfunktion**
- Mutationen oder epigenetische Stilllegung in Tumorsuppressorgenen müssen **beide Allele** treffen (*two-hit hypothesis*)

=> ererbte Mutationen in einem Allel führen zu einer höheren Empfindlichkeit für Krebs



*Ausnahme:* **dominant-negative Mutationen** (Bsp. p53)

- mutiertes Protein verhindert die Funktion des intakten Proteins

# Einteilung der Tumorsuppressorgene nach zellulärer Funktion

---

## Kategorien:

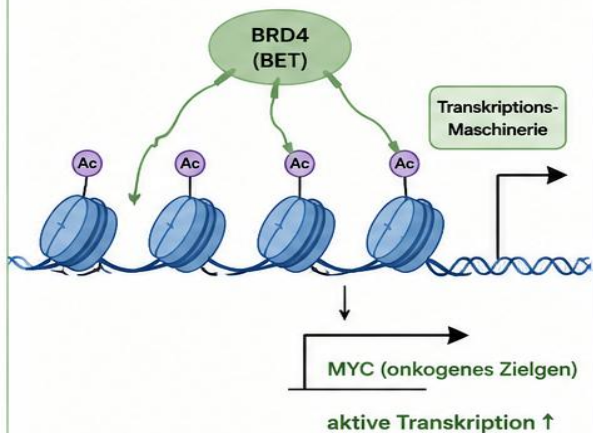
1. Komponenten von Signaltransduktionswegen, die letztlich den **Zellzyklus** hemmen und **Zelltod** begünstigen („Gatekeeper“/ „Pfortner“) (**Rb, CDKN2a, p53**)
2. Komponenten, die an der **Reparatur** oder **Schadensmeldung** der DNA beteiligt  
vgl. Fehlpaarungsreparatur, Exzisionsreparatur  
(„Genom-Caretaker“/ „Hausmeister“) (**BRCA1/2**)
3. Komponenten, die **Adhäsion** von Zellen untereinander oder an der extrazellulären Matrix vermitteln (→ Metastase-Suppressoren)  
(**CD82**)
4. **4. Chromatin- & Transkriptionsregulatoren**  
=> Proteine/RNA regulieren, **wie stark Gene abgelesen werden**, indem sie die Verpackung der DNA im Chromatin verändern.

# Einteilung der Tumorsuppressorgene nach zellulärer Funktion

## Beispiele für Chromatin- & Transkriptionsregulatoren

### 1) BET-Familie (epigenetische Reader)

Erkennen acetylierte Histone und fördern die Transkription wachstumsfördernder Gene wie MYC.

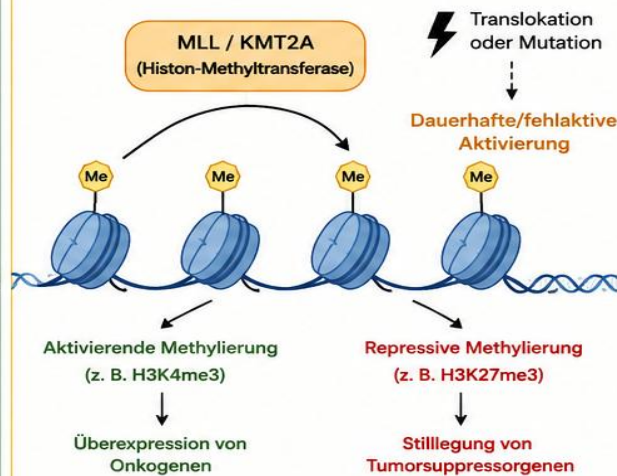


#### Wirkung:

Förderung der Transkription onkogener Treiber (z. B. MYC)

### 2) Histon-Methyltransferasen (MLL-/KMT2A-Familie)

Verändern Histone durch Methylierung. Dauerhafte/fehlerhafte Aktivierung verändert die Genexpression der Zielgene.

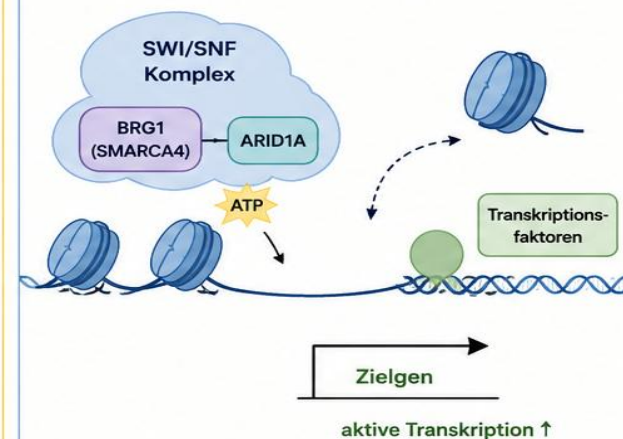


#### Wirkung:

Fehlregulation der Zielgene durch veränderte Histon-Methylierung

### 3) SWI/SNF-Chromatin-Remodeling-Komplexe

ATP-abhängige Proteinkomplexe, die Nucleosomen verschieben oder entfernen und dadurch DNA für Transkriptionsfaktoren zugänglich machen.

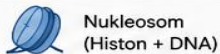


#### Wirkung:

Erhöhte Zugänglichkeit der DNA für Transkriptionsfaktoren und Aktivierung von Zielgenen



Mutationen in SWI/SNF-Komponenten (BRG1, ARID1A u.a.) finden sich in ca. 20 % aller Tumoren.



Nucleosom (Histon + DNA)



Acetylgruppe (Acetylierung)



Methylgruppe (Methylierung)



Aktivierung / Förderung

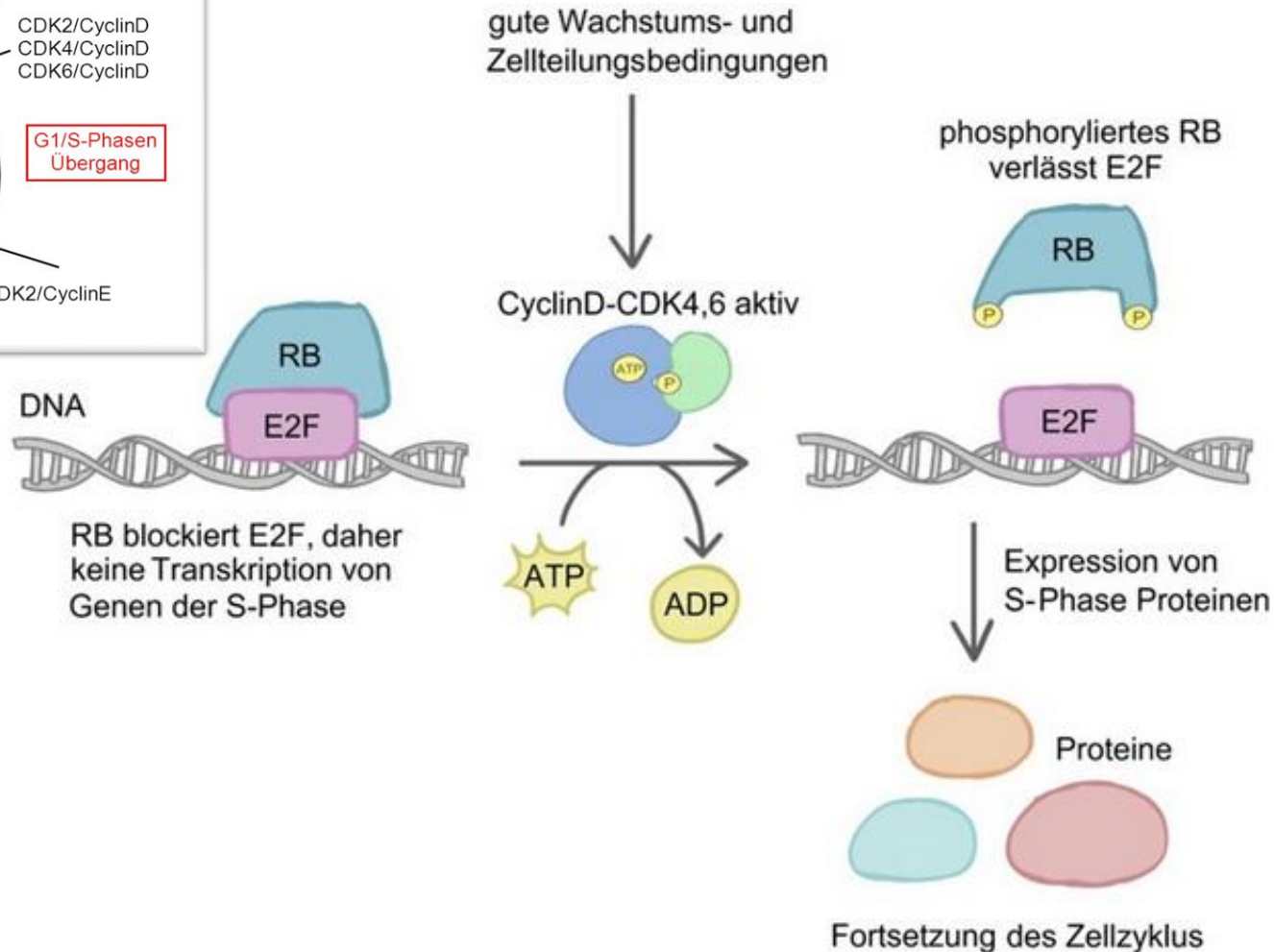
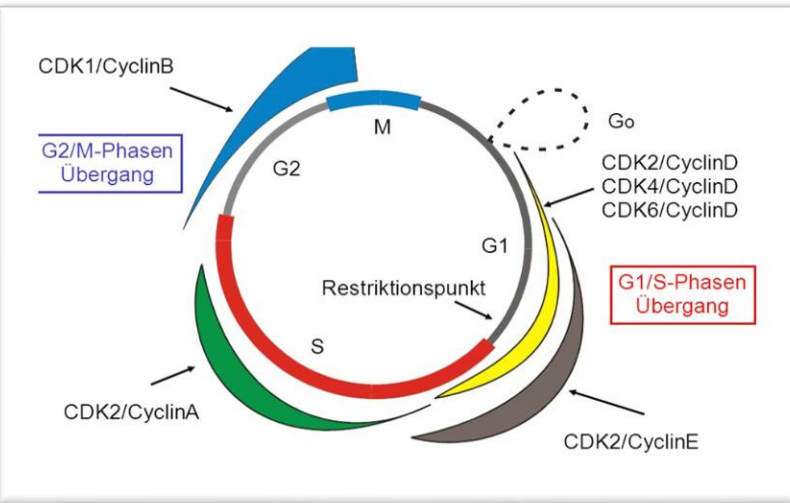


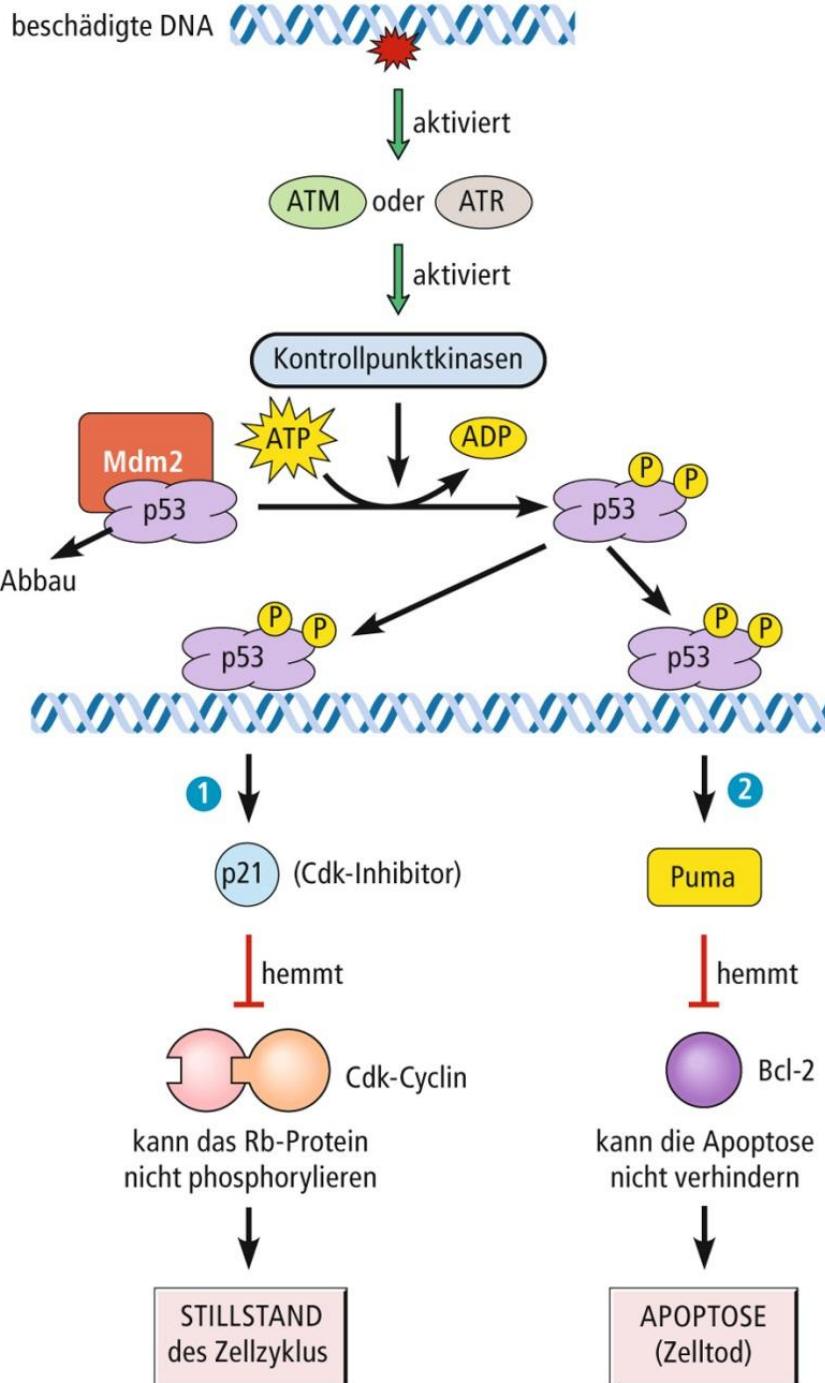
Repression / Hemmung



Energie für ATP-abhängige Remodellierung

# Wiederholung: Rolle des Retinoblastom-Proteins





# Die Rolle von p53

## Es liegen DNA-Schäden vor:

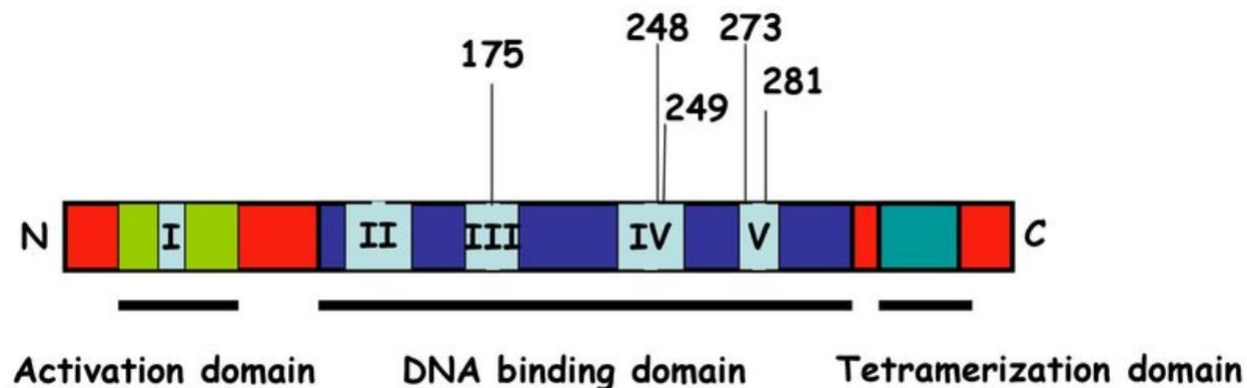
1. Hemmung des Zellzyklus durch Expression des Cdk-Inhibitors *p21*  
=> Blockade des Zellzyklus in G1

Kommt es nicht zu einer ausreichenden DNA-Reparatur, reichert sich noch mehr P-p53 an.

2. Induktion der Apoptose durch Expression von pro-apoptischen Genen z.B. *Puma*

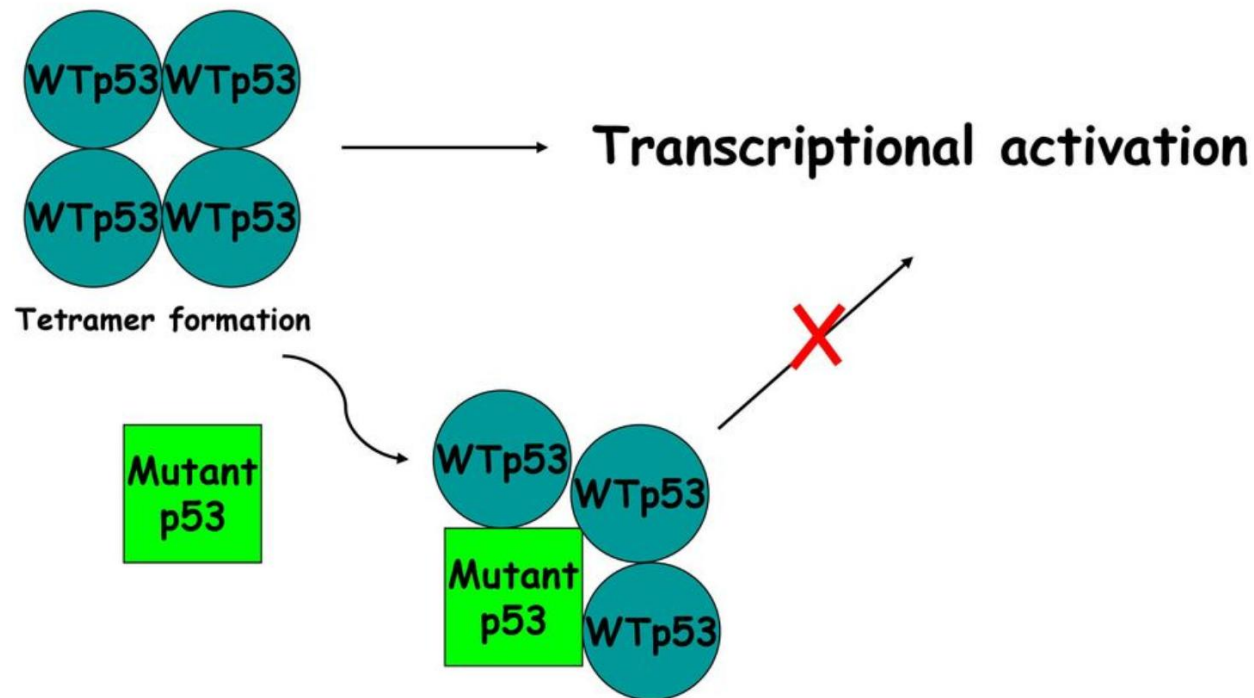
# p53 Mutationen

- mehr als 50% der humanen Tumore tragen p53 Mutationen
- davon sind 80% Missense Mutationen
- „Hot spots“ an Position 175, 248, 249, 273 und 281
- Prognose des Patienten mit p53-Punktmutationen sind schlechter als mit p53-Deletionen
  - Deletion → Gendosis-Effekt (zu wenig p53)
  - Punktmutation → Dominant-Negativ-Effekt

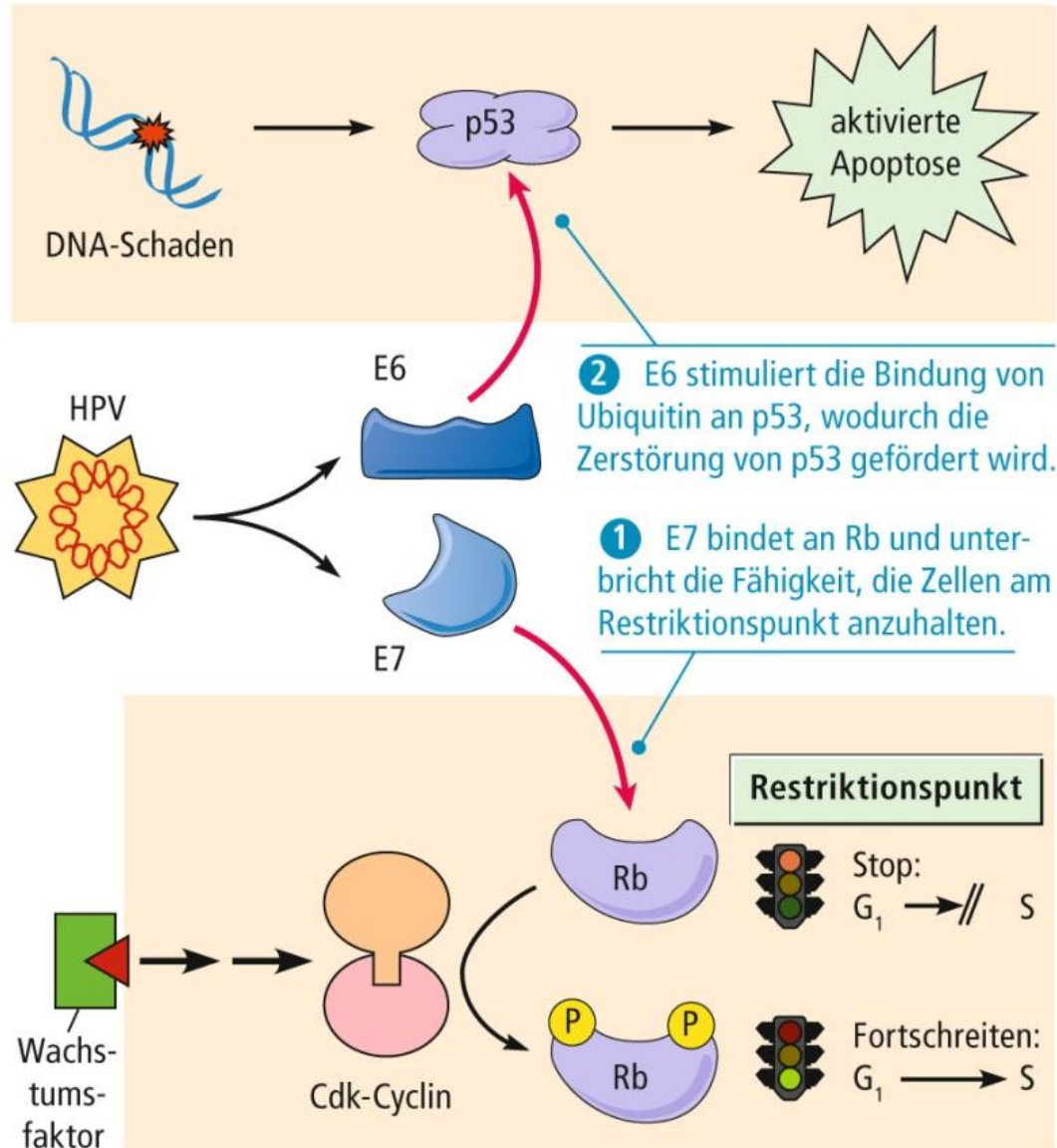


# Dominant-negativer Mechanismus

- p53 bindet an die DNA als Tetramer aus gleichen Untereinheiten
- mutiertes p53 verändert die Konformation des Tetramers, so dass die Transkription der Zielgene nicht induziert wird.



# Inaktivierung von Tumorsuppressoren durch Onkoviren (z.B. HPV)



# Tumore profitieren von Aktivierung oder Verlustkontrolle zentraler Signalwege, die sonst normale Entwicklung steuern.

---

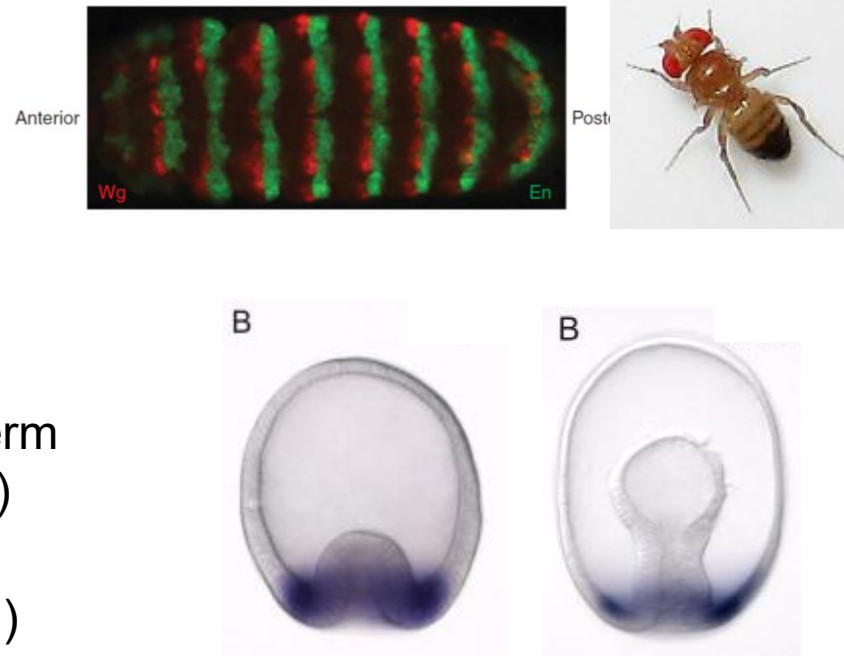
## Krebs = fehlgeleitete Nutzung normaler Entwicklungsprogramme



- In der Embryonalentwicklung steuern diese Signalwege:
  - Zellteilung
  - Differenzierung
  - Migration
  - Überleben
  - Gewebeorganisation
- Dieselben Programme sind in erwachsenen Zellen normalerweise stark reguliert oder abgeschaltet.

# Beispiel: Wnt Signalweg

- Entdeckung (1980) von Wnt/Wingless als **Segmentpolaritätsgen** bei der Ausbildung der **Körperachse** während der Embryonalentwicklung der Fliege (auch relevant bei Achsenausbildung und Organausbildung in Säugerembryonen)
- Wnt-Signalmoleküle sind wichtig für **Zelldifferenzierungen** (Meso- und Endoderm und der sich daraus entwickelnden Organe)
- Wnt-Signalmoleküle sind wichtig für **Zellbewegungen** (z.B. bei der Gastrulation)
- Wnt-Moleküle sind wichtig, damit sich Zellen teilen (**Zellzykluskontrolle**, Regulation von CyclinD1 oder c-myc)



Wnt Signalmoleküle sind nicht nur wichtig bei der Embryonalentwicklung, sondern auch bei der Regeneration in erwachsenen Organismen (u.a. Haut, Knochen, Darm)

*Expression of wnt and frizzled genes during early sea star development*

52 Author links open overlay panel [Brenna S.McCauleyEdaAkyarLauraFilligerVeronica F.Hinman](#), 2013

<http://cshperspectives.cshlp.org/content/4/6/a007930.full.pdf+html>

# Entdeckung des Wnt-Signalweges

---

Wnt-Moleküle = Morphogene

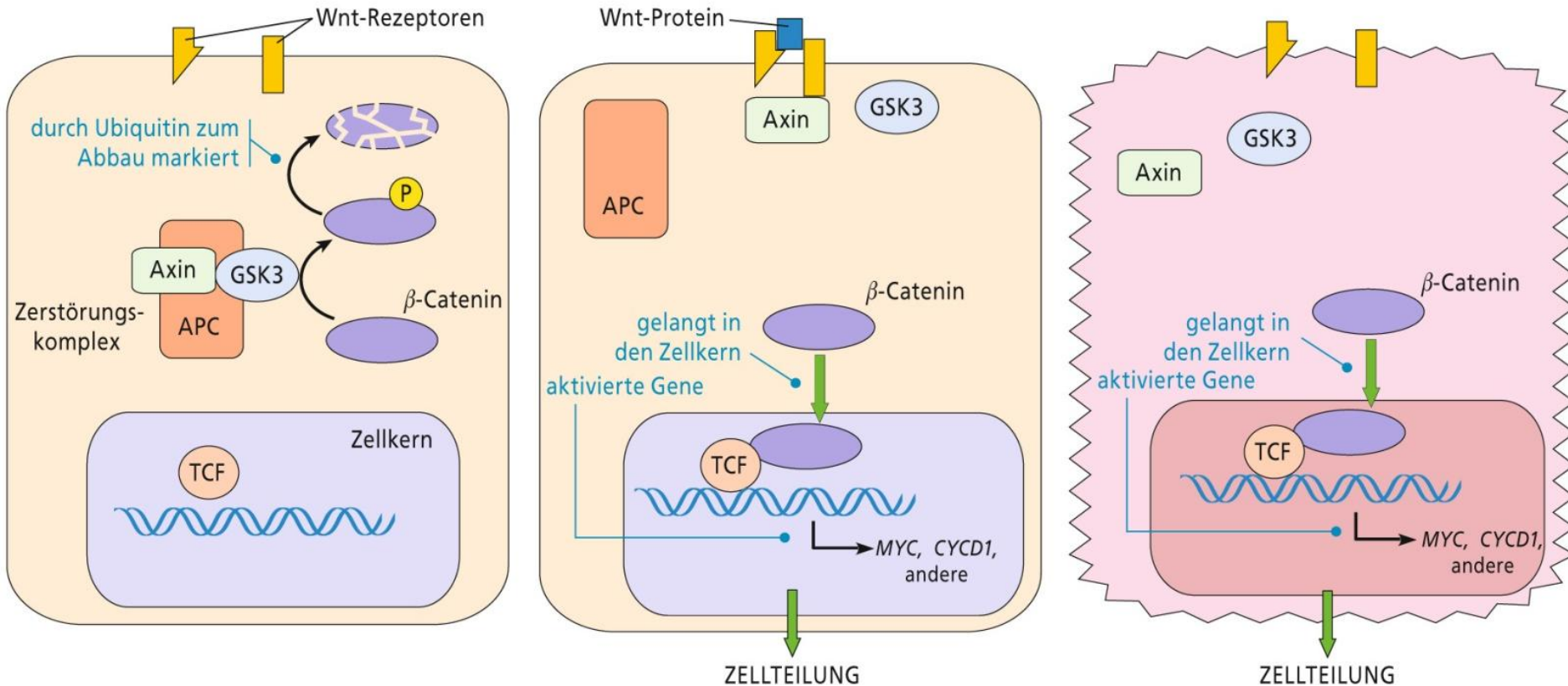
Herleitung des Namens: Wingless (Drosophila) + Int1 (Maus) => **Wnt**

## **1982 Entdeckung von Int1 durch Roel Nusse und Harold Varmus:**

- Mäuse wurden mit einem Brusttumor-auslösenden Virus (MMTV) infiziert.
- Virus-DNA integrierte ins Genom der Zelle und löste Tumore aus.
- Charakterisierung der Eintrittsorte des Virus ins Genom führte zur Entdeckung des Int1-Gens (integration).

=> Überexpression des Int1-Gens in Brustzellen führt zu Tumorentstehung

# Der Wnt Signalweg



**Abbildung 24.19: Der Wnt-Signalisierungsweg.** Bei normalen Zellen, abgebildet in (a) und (b), ist der Wnt-Weg nur in Gegenwart von Wnt-Proteinen aktiv. Bei Krebszellen (c) ist der Wnt-Weg unabhängig von Vorhandensein oder Fehlen von Wnt-Proteinen aktiv.

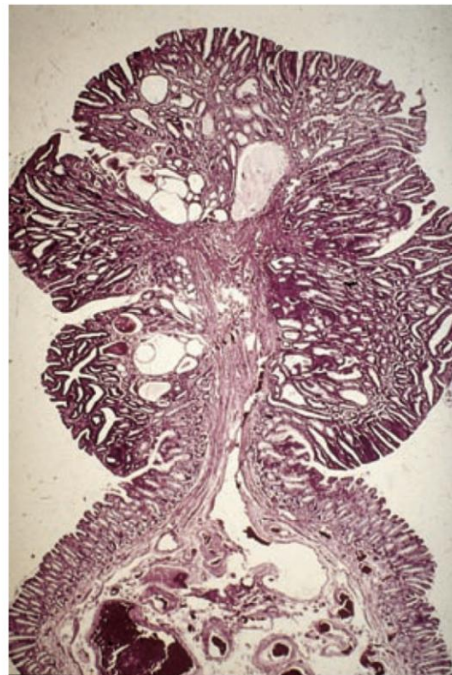
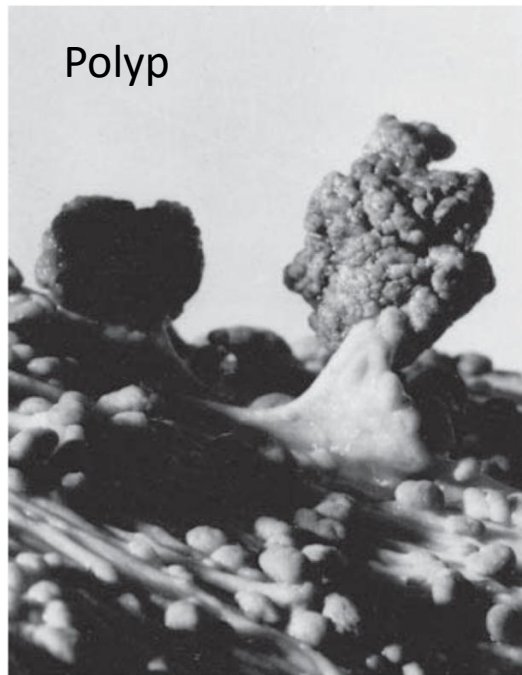
APC Adenomatous-polyposis-coli  
 GSK3 Glycogen-synthase-kinase 3

Cyclin D1  
 (CDK-Aktivator)

# Wnt Signalweg und Dickdarmkrebs

## Funktionsverlust von APC (Adenomatous-polyposis-coli)

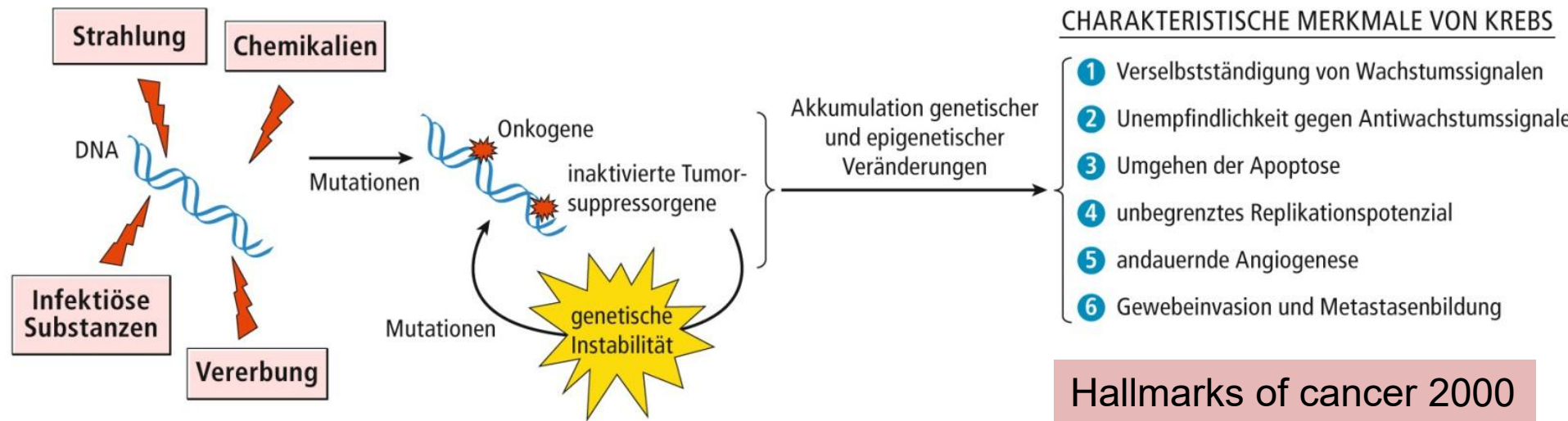
- Wnt-Signalweg ist dauerhaft an
  - Entstehung von Polypen / Adenomen
    - Adenocarcinom, Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)



Überlappung der  
Regulationssysteme  
von embryonaler  
Entwicklung und  
Tumorentstehung

Figure 20-51 Colorectal cancer often begins with loss of the tumor suppressor gene APC, leading to growth of a polyp.




# Karzinogenese ist mehrstufig (vgl. Teil 1).

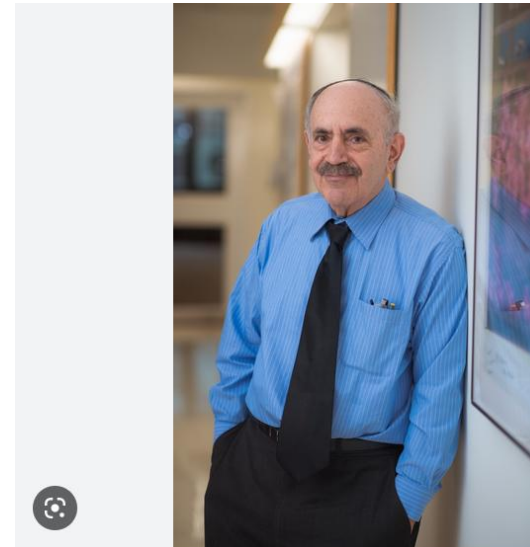


**Abbildung 24.22: Überblick über die Karzinogenese.** Die vier Hauptursachen von Krebs (chemische Substanzen, Strahlung, Viren und Vererbung) lösen zu Beginn DNA-Veränderungen aus, die zu Onkogenen führen und die Tumorsuppressorgene zerstören. Dies führt schon im frühen Stadium zu genetischer Instabilität. Diese wiederum erleichtert das Auftreten weiterer Mutationen, die (im Verbund mit epigenetischen Änderungen) zu den sechs charakteristischen Kennzeichen führen: Verselbstständigung von Wachstumssignalen, Unempfindlichkeit gegenüber Antiwachstumssignalen, Umgehen der Apoptose, unbegrenztes Replikationspotenzial, andauernde Angiogenese, Gewebeinvasion und Metastasenbildung.

# Hallmarks of Cancer

---

1. ↑ Hanahan und Weinberg [The Hallmarks of Cancer](#)  Cell 2000
2. ↑ Hanahan und Weinberg [Hallmarks of Cancer: The Next Generation](#)  Cell 2011
3. ↑ Hanahan [Hallmarks of Cancer: New Dimensions](#)  Cancer Discovery 2022



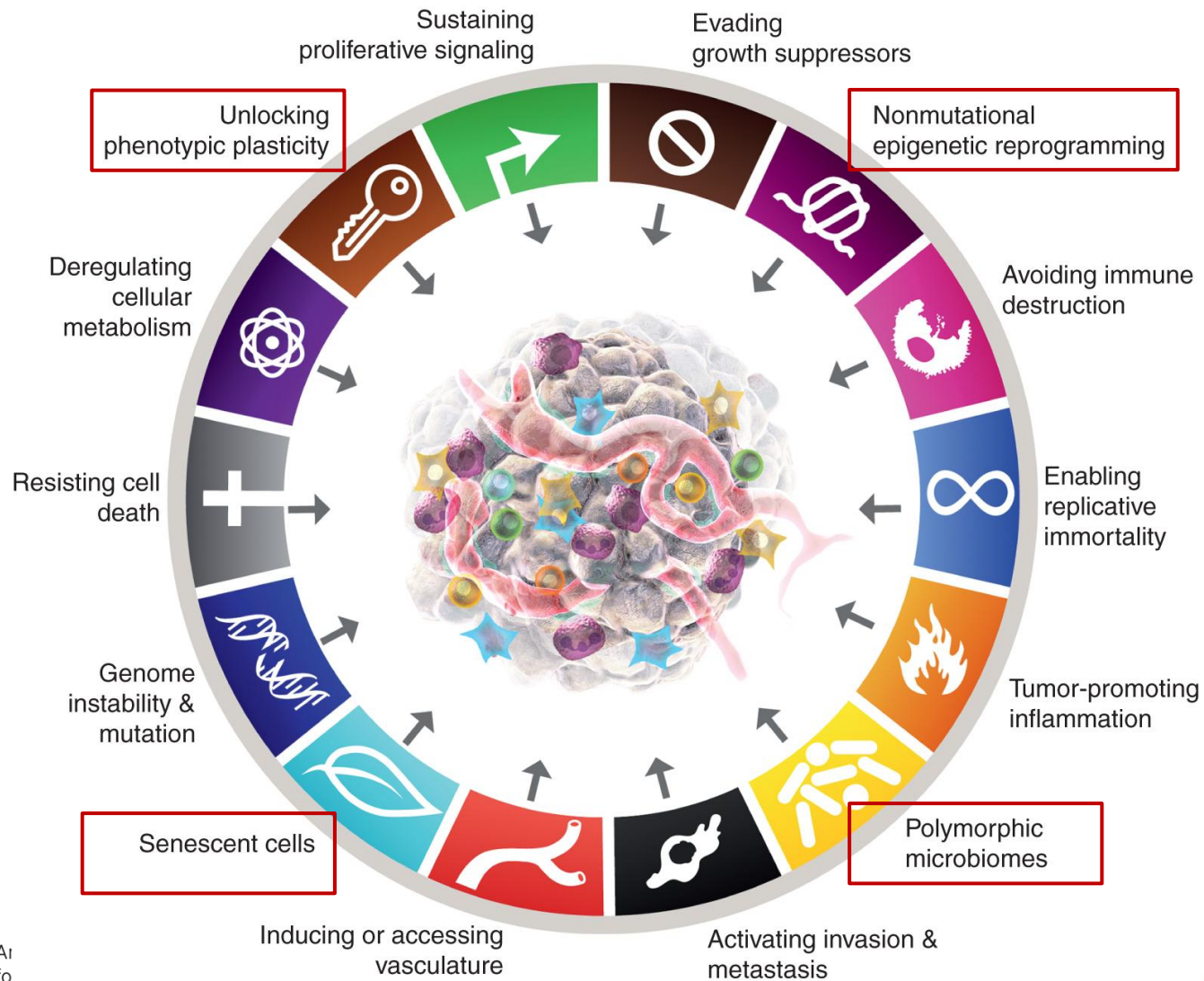
People - Faculty - Robert A. Weinberg |  
Whitehead Institute

# Hallmarks of Cancer: The next generation (2011)



- 1** Krebszellen sorgen selbst für Signale, die ihr Wachstum fördern.
- 2** Krebszellen sind unempfindlich gegenüber Signalen, die das Wachstum hemmen.
- 3** Krebszellen gelingt es, der Immunabwehr zu entkommen.
- 4** Krebszellen können sich unbegrenzt teilen.
- 5** Krebszellen nutzen Entzündungsreaktionen für ihr Wachstum und ihr Überleben.
- 6** Krebszellen können in gesundes Gewebe eindringen und Absiedlungen bilden.
- 7** Krebszellen lösen das Wachstum von Blutgefäßen aus, die den Tumor versorgen.
- 8** Das Erbgut der Krebszellen ist besonders instabil und unterliegt häufigen Veränderungen.
- 9** Krebszellen sind in der Lage, dem programmierten Zelltod zu entgehen.
- 10** Krebszellen haben einen veränderten Energiestoffwechsel.

# Hallmarks of Cancer: New Dimensions (2022)



# Zusammenfassung: Eigenschaften von Krebszellen

---

- Eine einzelne Zelle wird zu einer Krebszelle in einem Vorgang, den man als **Transformation** bezeichnet
- **Kennzeichen Krebszellen**  
**Hallmarks of Cancer 2000:**
  - unabhängig von externen Wachstumssignalen (stellen sie z.B. selber her)
  - unabhängig von wachstumshemmenden Faktoren (fehlerhafte Signalweiterleitung)
  - umgehen Apoptose
  - haben unbegrenzte Zellteilung
  - induzieren Angiogenese
  - können in zellfremde Gewebe eindringen und metastasierenzusätzliche **Hallmarks of Cancer 2011:**
  - entziehen sich dem Immunsystem
  - nutzen Entzündungsprozesse für ihr Wachstum
  - enthalten ein instabiles Genom, das zur Anreicherung von Mutationen führt
  - haben ihren Energiestoffwechsel verändertzusätzliche **Hallmarks von Cancer 2022:**
  - verändertes Epigenom
  - profitieren von best. Mikrobiom
  - können in Senescenz verharren
  - zeigen Plastizität



---

# Tumordiagnostik

# Diagnostik von Krebs

---

1. Biopsie
2. Bildgebende Verfahren

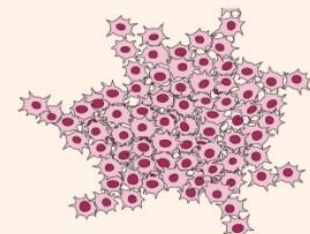
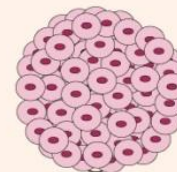
# 1. Pathologische Diagnostik von Krebs mittels Gewebebiopsien

Tabelle 24.3

## Einige Unterschiede im Hinblick auf mikroskopisch erkennbare Merkmale gutartiger und bösartiger Tumore

Merkmal	Gutartig	Bösartig
Zellkerngröße	klein	groß
N/C-Verhältnis (Verhältnis von Zellkern-Volumen zu Cytoplasma-Volumen)	gering	hoch
Zellkernform	regelmäßig	pleomorph (unregelmäßige Form)
Mitotischer Index	gering	hoch
Gewebeorganisation	normal	unregelmäßig
Differenzierung	gut differenziert	wenig differenziert
Tumorbegrenzung	gut definiert	wenig definiert

Weitere Charakterisierung durch molekulardiagnostische Diagnostik; zirkulierende Tumorzellen (Blut)



## 2. Diagnostik von Krebs mittels bildgebende Verfahren

---

### 1. Ultraschall

### 2. Magnetresonanztomographie (MRT)

=> Atome richten sich im Magnetfeld unterschiedlich aus

=> gute Weichteildarstellung

### 3. Röntgen bzw. Computertomographie (CT)

=> Röntgenröhre

=> Schattenbilder von Körperteilen

### 4. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Knochenszintigraphie

=> Radionuklide werden als Tracer für Stoffwechselfvorgänge bzw. Gewebe eingesetzt

# Glukose-Metabolismus visualisiert durch $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

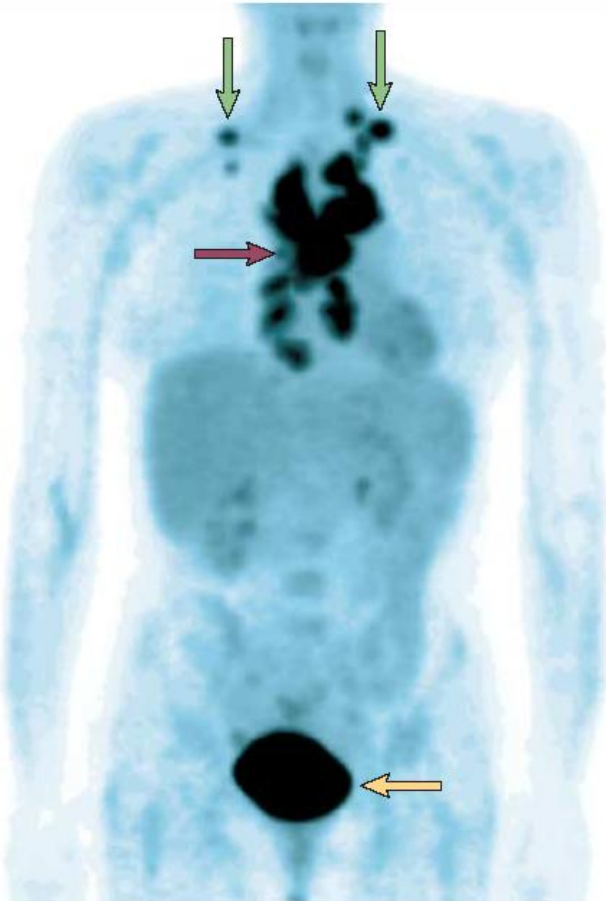


Figure 2 | Positron-emission tomography imaging with  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose of a patient with lymphoma. The mediastinal nodes (purple arrow) and supraclavicular nodes (green arrows) show high uptake of  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose (FdG), showing that tumours in these nodes have high levels of FdG uptake. The bladder (yellow arrow) also has high activity, because of excretion of the radionuclide.

**Entzündliche Prozesse** und eine Vielzahl von **Tumoren** weisen einen erhöhten Glukosestoffwechsel auf.

⇒ nuklearmedizinischen Diagnostik

⇒  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) ist schwach radioaktiv markierte Glukose

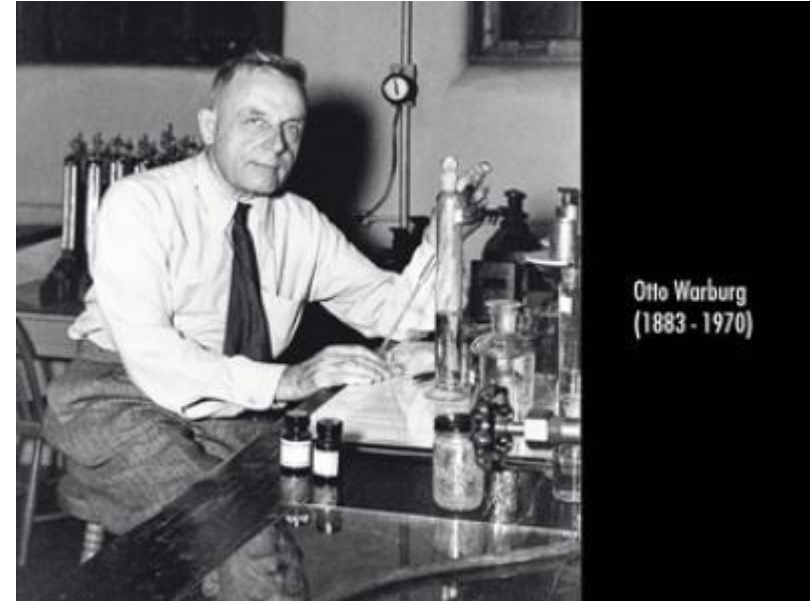
⇒ **Positronenemissionstomographen (PET)** können den radioaktiv markierten Zucker und so den Glukosestoffwechsel im Körper sichtbar machen

*Gatenby and Gillies,  
Nature Reviews Cancer  
2004*

# 1931 Nobelpreis für Otto Warburg (1883-1970)

---

- Entdeckung der Enzyme der Atmungskette
- Entwickelte den **Warburg-Apparat** zur manometrischen Messung der Gasumsätze bei Stoffwechselfvorgängen



- **Warburg-Hypothese/Effekt:**

**Krebszellen vergären Glukose zu Milchsäure, auch wenn Sauerstoff da ist.**

=> Grundlage für die Entwicklung eines diagnostischen bildgebenden Verfahrens, der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

---

# Tumorthherapie

# Tumorthherapie

---

- **Chirurgische Entfernung** des Tumors
- **Strahlen-Therapie**
  - DNA Schäden
- **Chemo-Therapie**
  - DNA Schäden: z.B. Alkylantien, Platinanaloga, Antibiotika
  - Mitosehemmer (pflanzliche Alkaloide)
  - Anti-Metabolite (z.B. Purin-, Pyrimidinanaloga)
- **Immun-Therapie**
- Onkolytische **Viren**
- **Gen-Therapie**

# Krebstherapie: Strahlentherapie

---

## Grundlage:

- ⇒ Hochenergetische Röntgenstrahlen oder andere ionisierende Strahlen
- ⇒ Limitation:
  - Schädigung von benachbartem gesundem Gewebe
  - unterschiedliche Strahlenintensität im Tumor kann schwer erreicht werden (manche Zellen sind robuster gegen Strahlung)
  - weniger effektiv, wenn Tumor stark metastasiert ist

## Wirkung:

1. chromosomale Schäden => keine Mitose
2. DNA-Schäden => p53-Aktivierung => Apoptose

# Krebstherapie: Chemotherapie

---

## Allgemeine Chemotherapeutika (Zytostatika)

1. Antimetabolite: kompetitive Inhibitoren binden als Substrate an die Enzyme der DNA-Synthese (Fluorouracil, FU)
2. Alkylierende Agenzien  
Chemische Quervernetzung der DNA-Helix (Cyclophosphamid)
3. Antibiotika  
Bindung an die DNA oder Hemmung der Topoisomerase (Doxorubicin)
4. Pflanzenwirkstoffe  
hemmen Topoisomerase und mitotische Spindel (Etoposid, Taxol)

## Zielgerichtete Chemotherapeutika

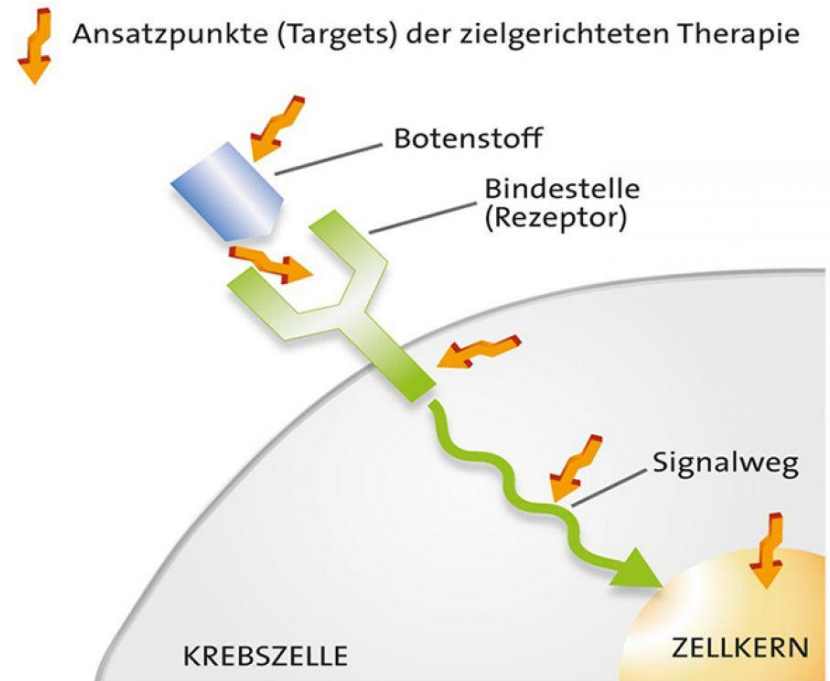
1. richten sich gegen tumorspezifische Biomarker (→ Antikörper)

# Zielgerichtete Chemotherapie

Zielgerichtete Arzneimittel greifen in Abläufe ein, die für das Krebswachstum wichtig sind. Sie sind auf bestimmte Eigenschaften der jeweiligen Tumorzellen ausgerichtet. (→ tumorspezifische Biomarker)

## Zielstrukturen:

- Moleküle (Botenstoffe), die Signale an Krebszellen übertragen. Diese kann man gezielt abfangen
- auf der Zelloberfläche (Angriffspunkt: Rezeptor z.B. HER2 bei Brustkrebs).
- Signalwege in der Zelle (z.B. Kinase-Hemmer)

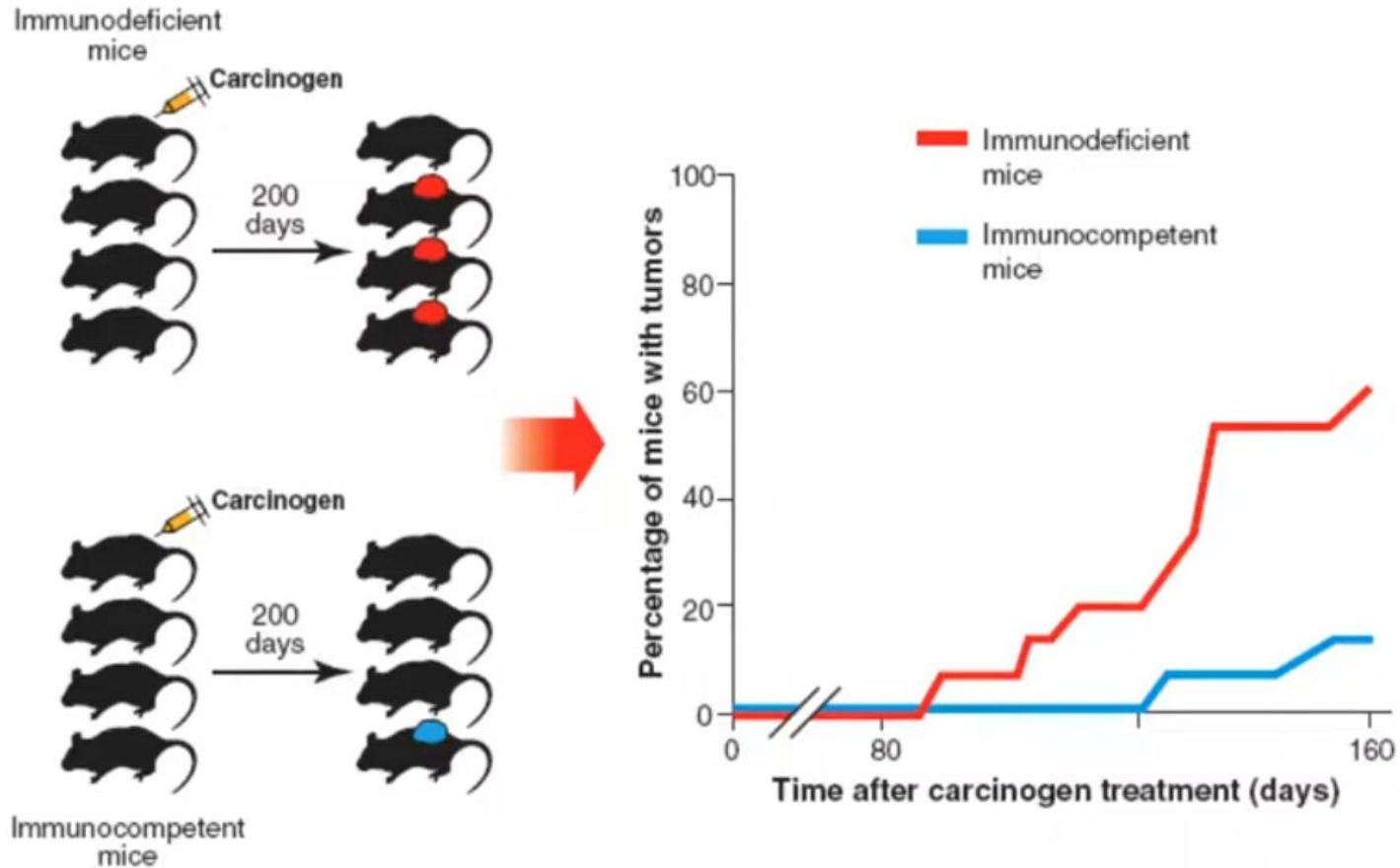


# Probleme in der Chemotherapie

---

- Tumore sind resistent, da sie heterogenes Gewebe darstellen  
=> nicht alle Tumorzellen sind empfindlich und werden getroffen
- Tumore entwickeln Resistenzen, aufgrund der hohen Mutationsraten (Tumorevolution unter Therapie)  
=> **Multidrug-Resistenz**-Transportproteine (ABC-Transporter)  
=> besser Kombinationstherapie statt Therapie gegen ein bestimmtes Protein
- Nebenwirkungen auf normales Gewebe, da alle sich teilenden Körperzellen attackiert werden

# Ein funktionierendes Immunsystem ist essentiell im Kampf gegen Tumore.



**Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion**  
Robert D. Schreiber, *et al.*  
*Science* **331**, 1565 (2011);

V. Shankaran *et al.*, *Nature* **410**, 1107 (2001).

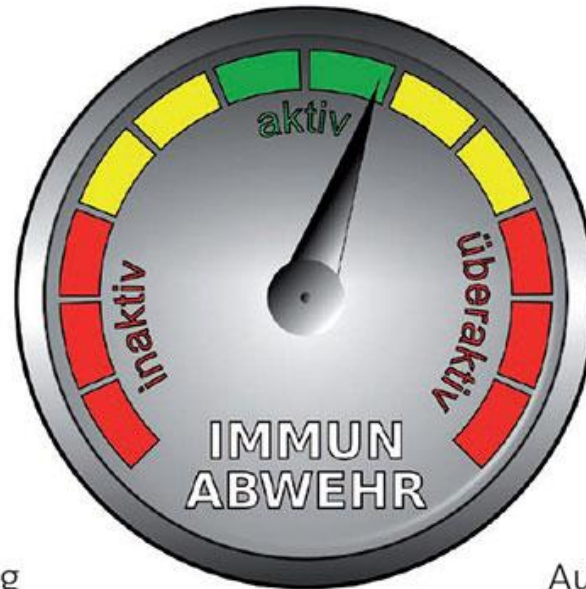


gesund  
Tumor wird bekämpft

Eine ideale Immuntherapie stößt das Abwehrsystem genau so stark an, dass Immunzellen die Krebszellen zerstören. Gibt die Immunabwehr aber zu viel Gas, werden auch gesunde Zellen angegriffen und der Patient leidet unter Autoimmunreaktionen.



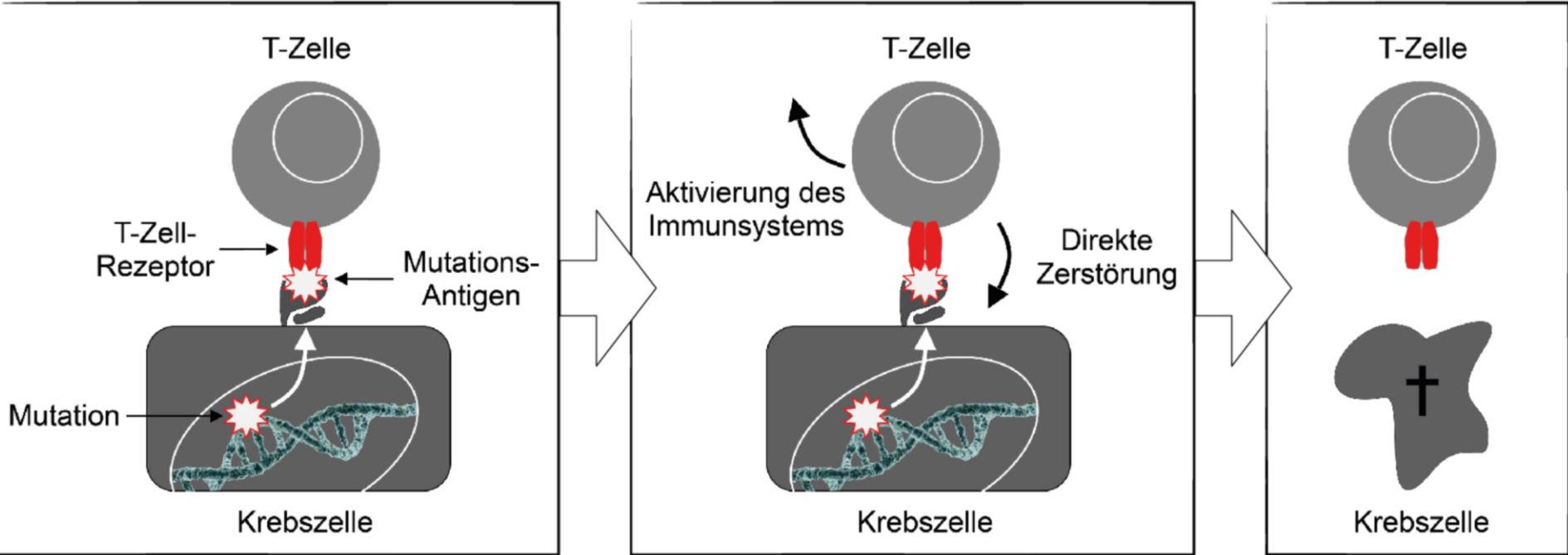
Krebserkrankung  
Tumor wird toleriert



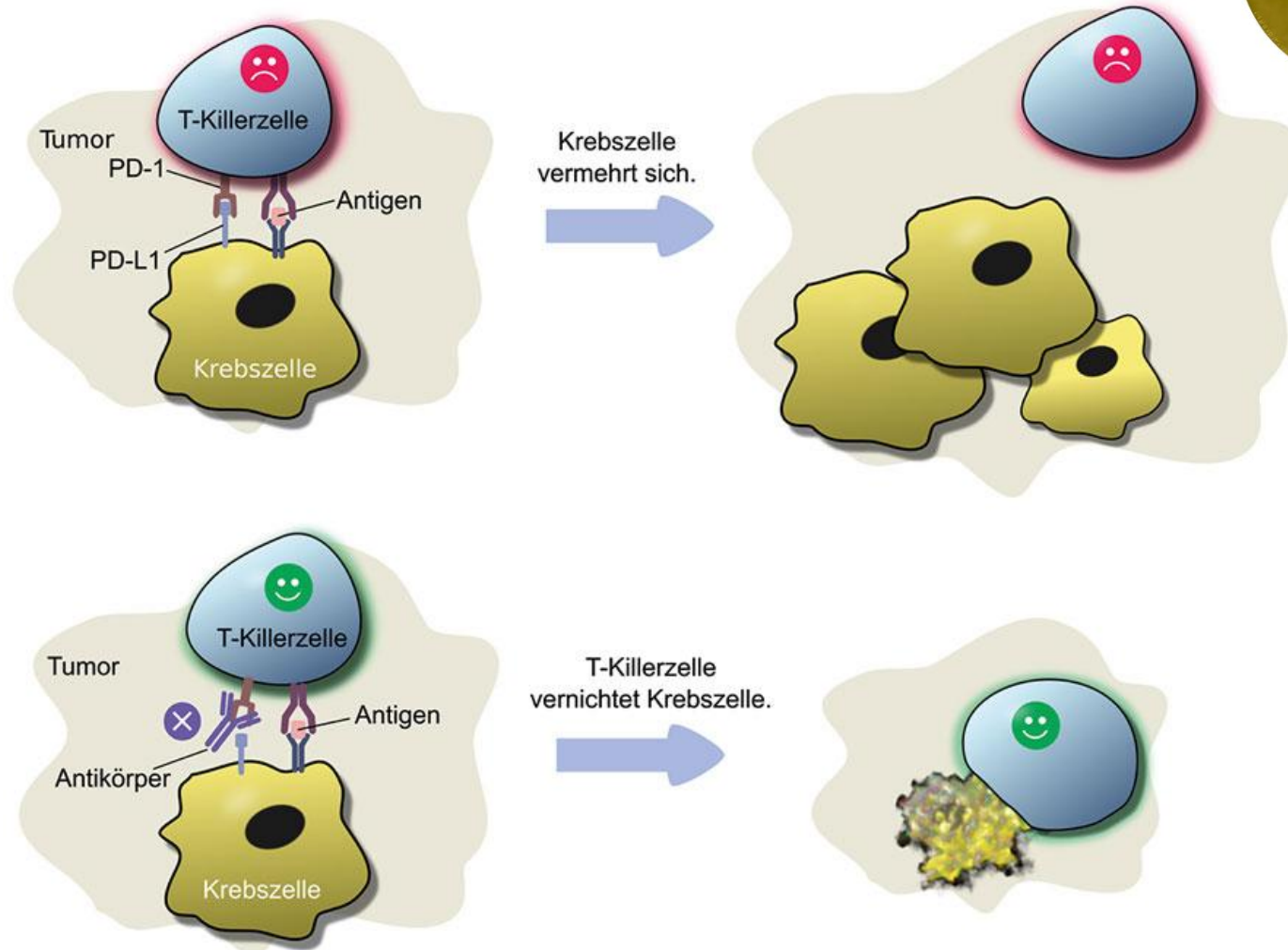
Autoimmunreaktionen  
Gesunde und kranke Zellen werden bekämpft



# Steigerung der Immunantwort gegenüber Tumorzellen



# Bremsblockade gegen Tumorzellen (→ Checkpoint-Inhibitoren, Nobelpreis 2018)



# Krebstherapie: Immuntherapie

---

## Methoden der “Bio-Therapie”:

- Stimulation der Immunzellen, um die Tumorzellen anzugreifen und zu eliminieren
- Verabreichung von löslichen Komponenten zur Steigerung der Immunantwort (z.B. Antikörper)

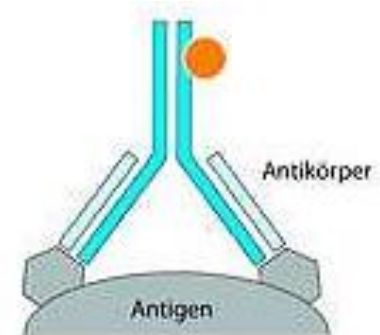
## Typen der Immuntherapie:

- Unspezifische Steigerung der Immunfitness
- **Monoklonale Antikörper** (monospezifisch)
- Immune Checkpoint Inhibitoren (→ Vorlesung Immunologie)
- Tumorimpfstoffe (→ Vorlesung Immunologie)
- CAR-T-Zell-Therapie (→ Vorlesung Immunologie)

# Immuntherapie

---

**Vorteile der Antikörper:** Erkennen spezifisch ihr Antigen und können andere Immunzellen zu einer Immunantwort mobilisieren  
=> Bestandteil der „targeted cancer therapy“



## Antikörper in der Tumorthherapie:

- Antikörper blockieren wichtige Wachstumssignale in der Krebszelle.
- Antikörper unterdrücken die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese).
- Zellgifte oder radioaktive Substanzen lassen sich durch Antikörper gezielt ins Tumorgewebe transportieren, gesundes Gewebe wird geschont (konjugierte Antikörper).
- Die Antikörper-Bindung an die Tumorzelle führt zu einer Immunreaktion gegen den Tumor

# Probleme bei der Immuntherapie durch Antikörper

---

- **Tumorantigene (Biomarker) sind auch auf gesunden Zellen vorhanden**  
Die meisten therapeutischen Antikörper richten sich gegen tumorassoziierte Antigene. Daher sind sie trotz ihrer spezifischen biologischen Wirkung nicht frei von Nebenwirkungen.  
Lösungsansatz: bessere Auswahl von Tumorantigenen
- **Körpereigene Immunreaktion gegen Antikörper-Medikamente**  
Menschen entwickeln eigene Antikörper gegen fremde Moleküle/Antikörper und entwickeln eine Abwehrreaktion, die die Wirksamkeit der Antikörper einschränkt  
Lösungsansatz: Humanisierung von Antikörpern, (tierische Anteile der Antikörper wird mithilfe molekularbiologischer Verfahren durch menschliche "Bausteine" ersetzt).

# Probleme bei der Immuntherapie durch Antikörper

---

- **Ungleiche Verteilung der Antigene auf den Tumorzellen**

Zellen, die nur wenige oder gar keine Antigene auf ihrer Oberfläche haben, werden von den Antikörper-Medikamenten unter Umständen nicht erkannt und überleben.

Lösungsansatz: verschiedene Antikörper-Therapien kombinieren und damit zugleich mehrere mögliche Tumorantigene anzugreifen.

- **Mangelnde Reichweite**

Antikörper sind vergleichsweise große Moleküle. Besonders bei großen Tumoren oder Metastasen, die schlecht mit Blutgefäßen versorgt sind, gelangen sie oft nicht in ausreichender Menge an ihr Ziel.

Lösungsansatz: Entwicklung von kleineren Antikörperstücken. Sie sollen die einzelnen Tumorzellen besser erreichen können. Ein Beispiel ist Blinatumumab: Diesem Antikörper fehlt die konstante Region, daher ist er wesentlich kleiner als natürliche Antikörper.

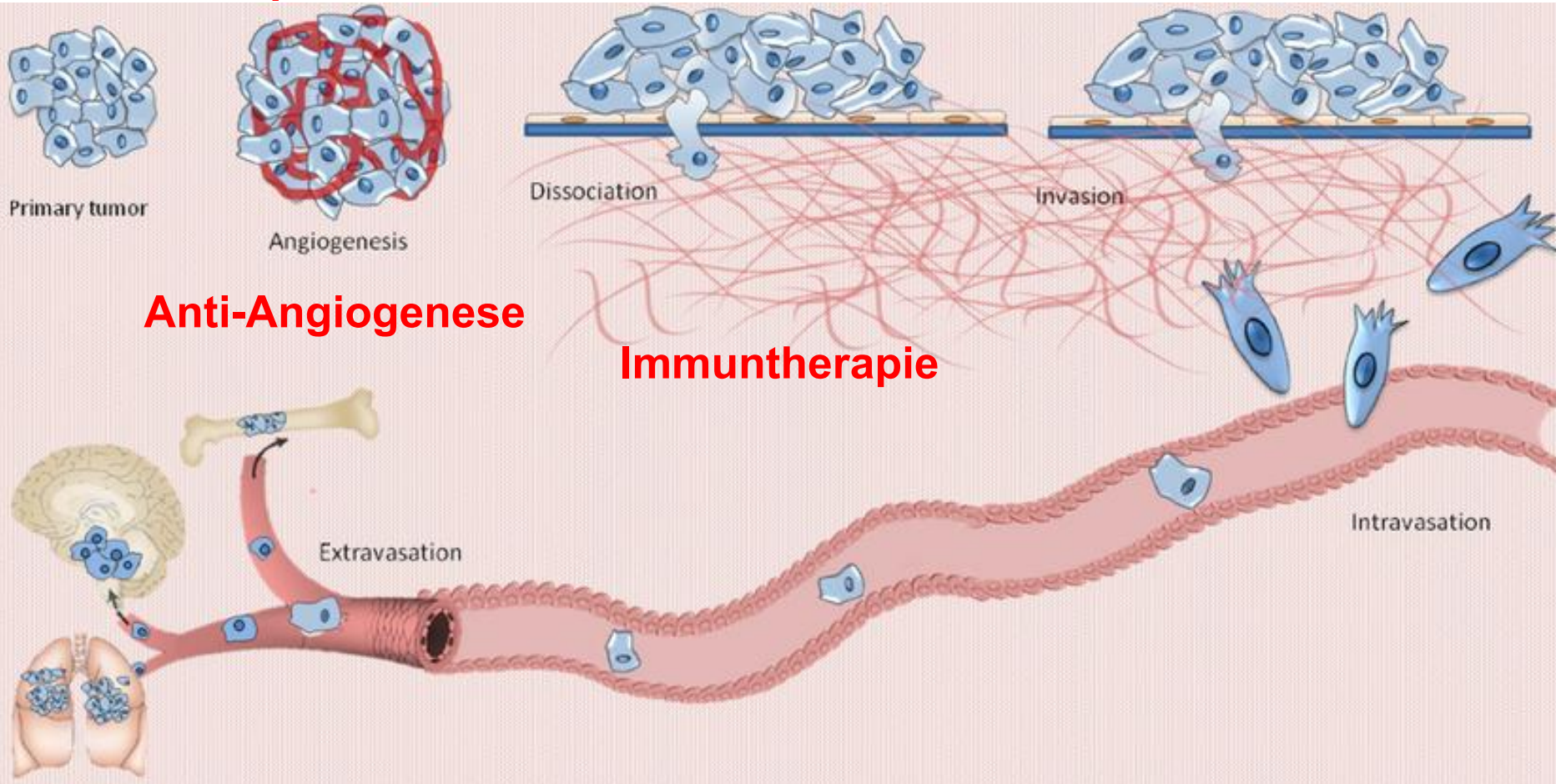
# Probleme bei der Immuntherapie durch Antikörper

---

- **Antikörper binden freie Antigene außerhalb der Tumorzellen**  
Tumorzellen können Antigene in ihre Umgebung abgeben, diese gelangen dann auch ins Blut. Solche freien Tumorantigene können dann die Antikörper "abfangen", bevor sie an die Tumorzellen binden.  
Lösungsansatz: Antikörper in möglichst großer Menge verwendet: So gelangen trotz Abfangen noch genügend Antikörper zu den Tumorzellen.

# Tumor-Therapie-Ansätze

## Chemotherapie



# Krebstherapie: Anti-angiogene Therapie

---

## **Ziel:** Tumor „Aushungern“

- Selektive Kontrolle abnormalen Blutgefäßwachstums
- Umwandlung von Krebs aus einer akuten tödlichen Erkrankung in eine chronische, beherrschbare Erkrankung

## **Vorteile:**

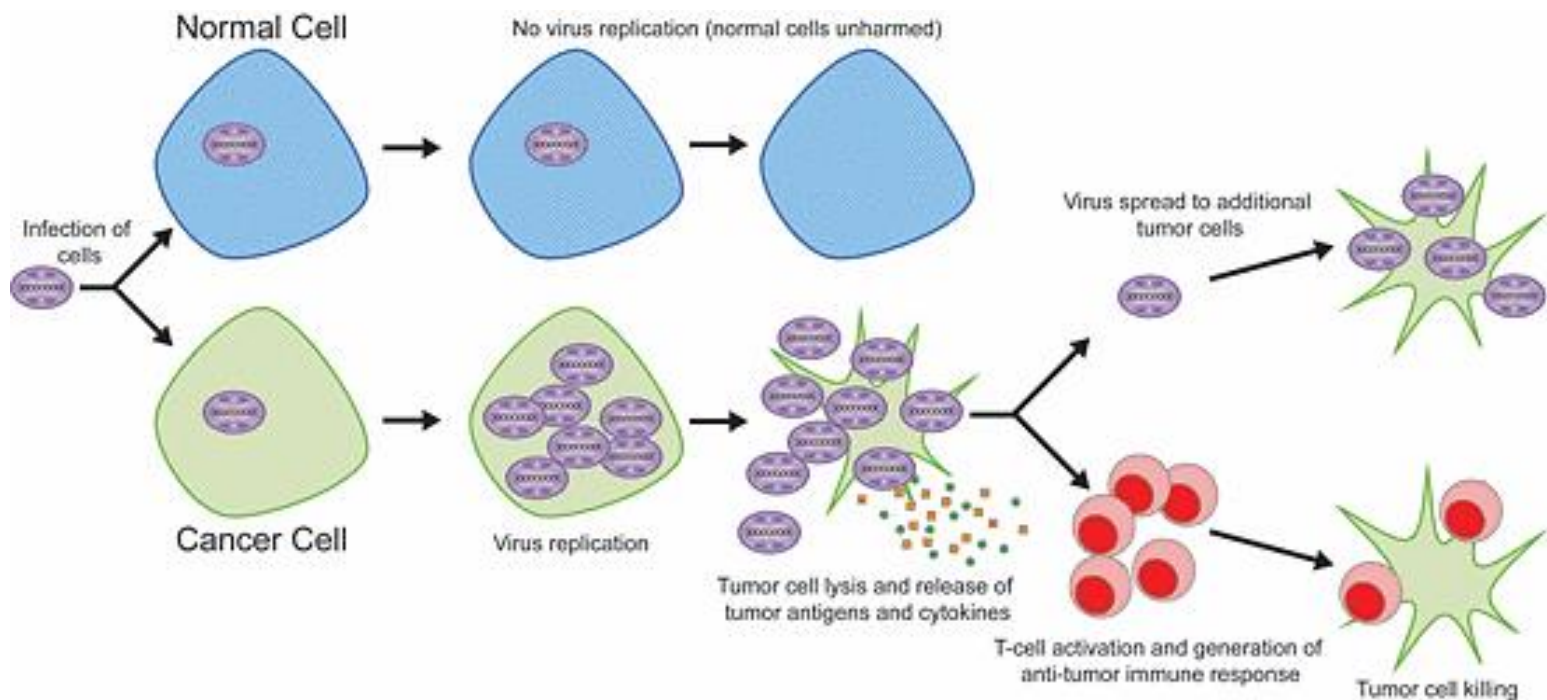
- Endothelzellen sind gut über das Blut zu erreichen (besser als der Tumor)
- Wirkt auch gegen Metastasen, da sie die Gefäßversorgung für ihre Verbreitung und ihr Wachstum benötigen
- Keine Resistenz und geringe Toxizität

## **Nachteil:**

- Langzeitgabe
- Kombinationstherapie: Anti-Angiogenese- und Chemo-/Strahlentherapie

# Therapie mit onkolytischen Viren

- Onkolytische Viren sollen sich möglichst spezifisch nur in Tumorzellen vermehren und dadurch den Tumor zerstören (Onkolyse).
- Dazu werden sie gentechnisch angepasst und für den Patienten hergestellt.



# Krebstherapie: Onkolytische Tumorthherapie

---

**Onkolytische Viren** töten Tumorzellen (auch Metastasen) indem sie:

- Tumorzellen infizieren und lysieren
- Zellyse setzt Tumorantigene frei, die eine Immunantwort im Tumorgewebe auslösen
- Toxine, Tumor-unterdrückende Gene oder Selbstmord-Gene in Tumorzellen einführen.  
→ Gentherapie

# Wie finden die Viren ihre Ziel-/Tumorzellen?

---

## **Tumor targeting:**

1. Veränderung der viralen Hüllproteine, die für das Andocken wichtig sind
2. Virus kann sich nur in Tumorzelle replizieren

## **Beispiele:**

- kritische Komponenten der Virusreplikation werden unter einen Promotor gesetzt, der nur in den Tumorzellen angeschaltet ist (Grundlage: Promotor ist idealerweise nur in Tumorzellen und nicht in gesundem Gewebe aktiv)
- Einführen von Zielsequenzen für miRNAs (Grundlage: Tumorzelle exprimiert andere miRNA als gesunde Zelle)

Kombination beider Verfahren erhöht die Effektivität.

# Onkolytische Viren in der Gentherapie

---

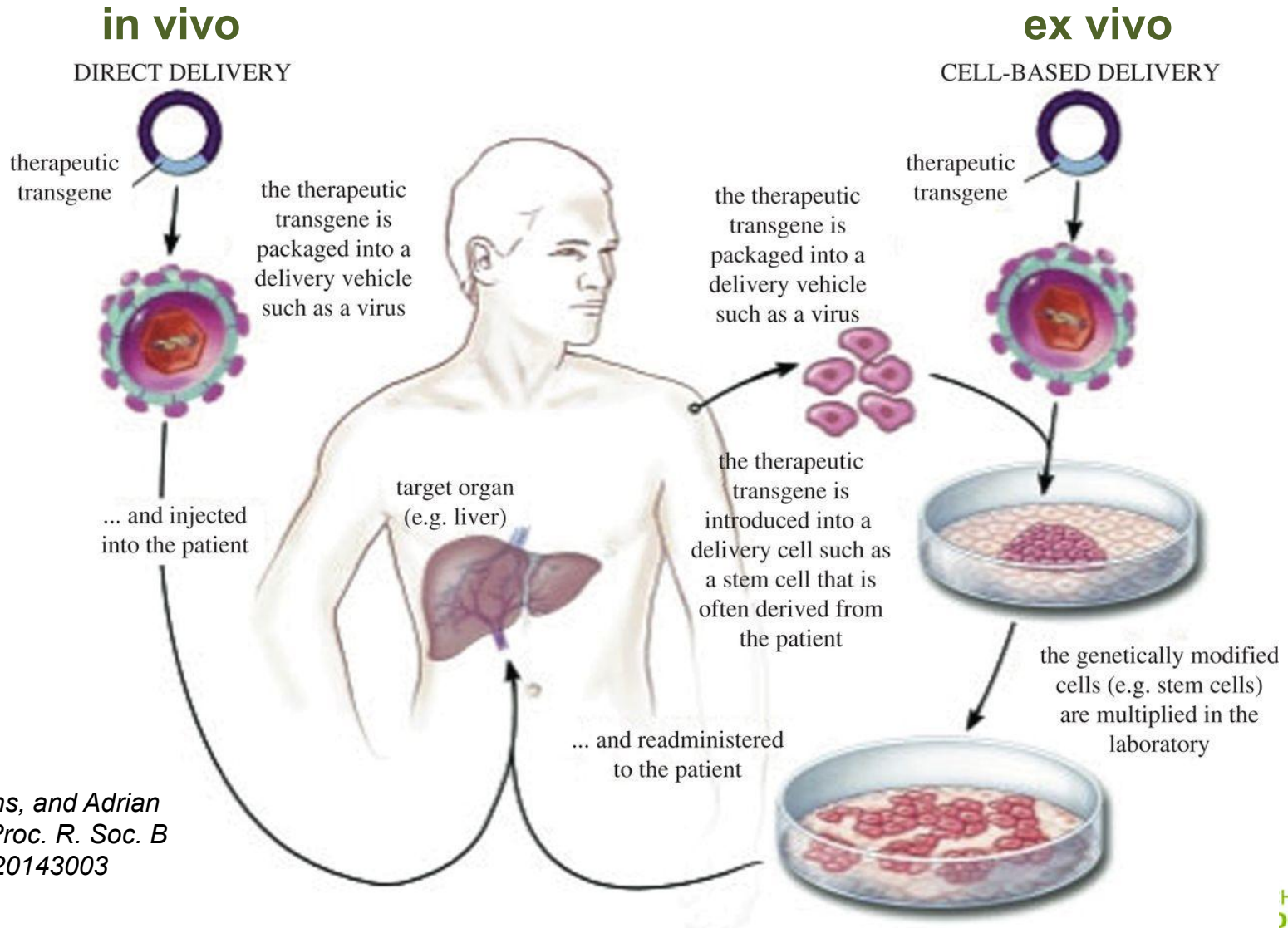
## **Gendicine:**

- das weltweit erste zugelassene onkolytische Virus (zugelassen 2003 in China)
- nicht replikationsfähiger Adenovirus-Vektor, mit dem eine funktionale Version (Wildtyp-Form) des für p53 codierenden Gens in Körperzellen eingeschleust wird.

## **Talimogen-Laherparepvec**

- modifiziertes Herpes-simplex-Virus vom Typ 1, replikationsfähig (zugelassen 2015 in EU)
- Das Mittel wird direkt in die Hautläsionen gespritzt und führt zu einer Zerstörung der infizierten Melanomzellen.

# Krebstherapie: Direkte und zellbasierte Gentherapie



Mary Collins, and Adrian Thrasher Proc. R. Soc. B 2015;282:20143003

# Hürden der Gentherapie

---

- Krebserkrankung basiert auf vielen Mutationen, die nicht alle korrigiert werden können (*multigene disorder*)
- Am Integrationsort des Gens im Genom kann eine Mutation ausgelöst werden oder der Integrationsort lässt keine Expression zu (Positionseffekt) (gilt nicht für AAV)
- Erfordert mehrere Zyklen, da nicht alle Zielzellen auf einmal erreicht werden können
- Einführen von Fremdgenen löst eine Immunantwort gegen das neue Protein aus (Vorteil der mikroRNA)
- Viren für den Gentransfer können eine Immunantwort hervorrufen (Virus mit demselben Serotyp kann nur einmal verwendet werden)

# Ansätze der onkologischen Gen-Therapie

---

Ziel der somatischen Gentherapie (Körperzellen, nicht Keimzellen!) ist die Stärkung gesunder Zellen (Zytostatika sind nicht selektiv genug, Nebenwirkungen) und die Schwächung maligner Zellen.

## Ansätze:

1. Steigerung der **Immunantwort** gegenüber Tumorzellen
  - Aktivitätssteigerung der tumorinfiltrierenden Immunzellen
  - Tumore sind durch Gene für Oberflächenmoleküle besser für Immunzellen erkennbar
2. „**Rückverwandlung**“ entarteter Zellen
  - Ausschalten von Onkogenen bzw. Aktivierung von Tumorsuppressoren (z.B. siRNA -> Vorlesung: Genregulation)
3. Einschleusung von „**Selbstmord-Genen**“
  - Gene codieren z.B. Enzyme, die ungiftige **Prodrugs** in giftige Metabolite umwandeln können (Thymidinkinase kombiniert mit Gancylovir)

# Frage?

---

Protoonkogene können sich zu Onkogenen umbilden, welche an der Krebsentstehung beteiligt sind. Welche der Aussagen ist am besten geeignet, die Anwesenheit von Protoonkogenen in eukaryotischen Zellen zu erklären?

- a) Protoonkogene sind ursprünglich durch virale Infektionen entstanden
- b) Protoonkogene sind normalerweise an der Zellzyklusregulation beteiligt.
- c) Protoonkogene sind genetischer „Müll“
- d) Protoonkogene sind mutierte Versionen normaler Gene
- e) Zellen erzeugen Protoonkogene, wenn sie altern.

# Frage ?

---

Was ist eine Metastase?

- A) Neubildung von bösartigen Tumoren
- B) Tochtergeschwulst
- c) Rückbildung von bösartigen Tumoren

Was sind maligne Tumore?

- A) Gutartige Tumore
- B) Nicht entfernbare Tumore
- C) Bösartige Tumore

Welche bekannte Nebenwirkung tritt sehr häufig bei einer Chemotherapie auf?

- A) Roter Ausschlag im Gesicht und Nackenbereich
- B) Haarausfall
- C) Stark tränende Augen



# Zusammenfassung

---

- Zelluläre **Onkogene** entstehen durch Mutation (Translokationen, Amplifikationen, Punktmutationen) von **Protoonkogenen**, die Zellwachstum und –zyklus kontrollieren (Ras, Braf, EGF, Myc, Cdk4). Es handelt sich dabei um Wachstumsfaktoren/-rezeptoren, Transkriptionsfaktoren, Zellzyklus- und Apoptoseregulatoren, Proteinkinasen, GTP-spaltende Proteine (Ras).
- Verlust von **Tumorsuppressoren** („Bremsen“ der Zellteilung) auf beiden Allelen kann zur Entwicklung von Krebs führen (Rb, p53, APC). Sie haben meist eine Funktion bei der DNA-Reparatur, Zell-Zell bzw. Zell-Matrix-Kontakt, Apoptose, Zellzyklus und Mitose
- **Eigenschaften von Tumorzellen:** mutiert, genetisch instabil, keine verkürzten Chromosomen (Telomerase), verankerungsunabhängig, verringerte Kontakthemmung beim Wachstum, Mobilität



# Zusammenfassung

---

- **Ablauf der Karzinogene:**
  - 1. Initiation**
    - Auslösen von Mutationen durch Karzinogene
  - 2. Promotion** => vermehrtes Zellwachstum
    - Ansammlung von weiteren Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen
  - 3. Progression** => Tumor wird invasiv und metastasiert
    - Ansammlung von weiteren Mutationen
    - Akkumulation epigenetischer Veränderungen
    - Zunahme der genetischen Instabilität
- **Krebsdiagnostik** erfolgt über Analyse von Gewebebiopsie (+ Blut) und über Bildgebung
- **Krebstherapie** beinhaltet Tumorsektion, Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie. Die Gentherapie ist in der Entwicklung.