

Allgemeine Tumorlehre

Balazs Györfy MD PhD

Klinische Relevanz

Krebsforschung:

www.clinicaltrials.gov:

- 2016: 36,000 Studien
- davon Onkologie: 16,000 (!!!)

#5 Nobelpreis seit 2000

Übersicht

- 1. Tumorepidemiologie**
 - Zigaretten
 - Ernährung
 - Körperlänge
 - Erbfaktoren
- 2. Molekulare Mechanismen der Tumorentstehung**
 - Krebs = genetische Erkrankung
 - Onkogene
 - Tumorsuppressorgene
 - Fürsorgegene
- 3. Umweltfaktoren:**
 - Infektion
 - Strahlung
 - Mobiltelefone
- 4. Zusammenfassung**

Tumorepidemiologie

- 1. ALTER**
 - Alterstumoren
 - Kindertumoren
- 2. PREVALENZ**
 - 1:2 in Männer
 - 1:3 in Frauen

2/3 aller Krebserkrankungen sind vermeidbar

Ursache	Anteil
Zigaretten	33%
Sonstiges	27%
Übergewicht	20%
Alkohol	3%
kein Sport	5%
Ernährung	5%
Infektionen	5%
Strahlung	2%

Zigarettenrauch

Key historical events marked on the graph:

- 1. Weltkrieg
- II. Weltkrieg
- Wirtschafts-Krisen
- 1950: erste Hinweise
- 1954: Wellmann: Deutsche Medizinische Wochenschrift
- 1983: Steuer-erhöhung
- 1986: passives Rauchen und Lungenkrebs
- 1989: Verbot für TV und Radio
- 1998: Steuer-erhöhung
- 2009: Steuer-erhöhung

Tumorepidemiologie

Zigarettenrauch

- Männer: 32%, Frauen: 23% rauchen
- Passives rauchen: 20%
- Lungen-, Colon-, Ovarial-, Ösophagus-, Nieren-, Leber-, Brustkrebs

Tumorepidemiologie

Ernährung: Menge

- **Übergewicht:** 20%
- Colon-, Ösophagus-, Pancreas-, Nieren-, Brustkrebs
- Fettgewebe: Insulin + Oestrogen
- **Ungenügend Bewegung**
 - letzten 5 Jahre
 - AACR
 - Überlebenszeit
 - kein objektives Messen

Tumorepidemiologie

Ernährung: Qualität

- erhöhter Fettzufuhr: Kolonkarzinom ↑
- Pflanzenfasern: Kolonkarzinom ↓
- Alkohol: Oropharynx, Ösophagus, Bronchien ↑
- Magenkarzinom: *Japan*
- Ösophaguskarzinom: *Linxian: 130/100k, EU: 3/100k*

Tumorepidemiologie

Körperlänge

Risiko: 16% / 10 cm

Lancet Oncol, Green et al.

- 1,300,000 Frauen
- 11,700,000 Jahre
- 97,000 Krebserkrankungen



Krebs	Risiko / 10 cm
Rektum	14%
Melanoma	32%
Brust	17%
Niere	29%
CNS	20%
Leukämie	26%

Tumorepidemiologie

Erbfaktoren #1: Autosomal Dominant (<45.)

Organspezifische Tumoren

Gen	Malignome
APC	Familiär adenomatöse Polypose
RB-1	Fam. Retinoblastom
WT-1	Fam. Nephroblastom
BRCA-1, BRCA-2	Fam. Mammakarzinom
NF-1, NF-2	Neurofibromatose

Tumorepidemiologie

Erbfaktoren #1: Autosomal Dominant (<45.)

Nichtorganspezifische Tumoren

Gen	Syndrom
TP53	Li-Fraumeni-Syndrom
PTEN	Cowden-Syndrom
VHL	von-Hippel-Lindau-Syndrom

Tumorepidemiologie

Erbfaktoren #2: Autosomal Rezessiv

betroffene Gene:

- DNA Reparatur
- Kanzerogen-Entgiftungsenzyme
- Immunüberwachung
- Signaltransduktion
- Telomerenerosion
- ...

Kennzeichen

Nobelpreis für Medizin 2009



- Elizabeth Blackburn, Carol Greider und Jack Szostak (USA)
- Entdeckung der Telomere






Kennzeichen

Geron

Product Candidate		Phase 1	Phase 2	Phase 3
Imetelstat (telomerase inhibitor)	NSCLC	█		
	Multiple Myeloma	█		
	Essential Thrombocythemia	█		
GRN1005 (LRP directed peptide-drug conjugate)	Brain Metastases from Breast Cancer	█		
	Brain Metastases from NSCLC	█		

Kennzeichen

Kennzeichen des Krebses

Kennzeichen

Kausale Tumorigenese

- Zusammenspiel von tumorverursachenden Faktoren und Empfänglichkeit eines Organismus, das letztlich zur Entwicklung eines Tumors führt
- Genetischen Schädigungen sind entscheidend

Kennzeichen

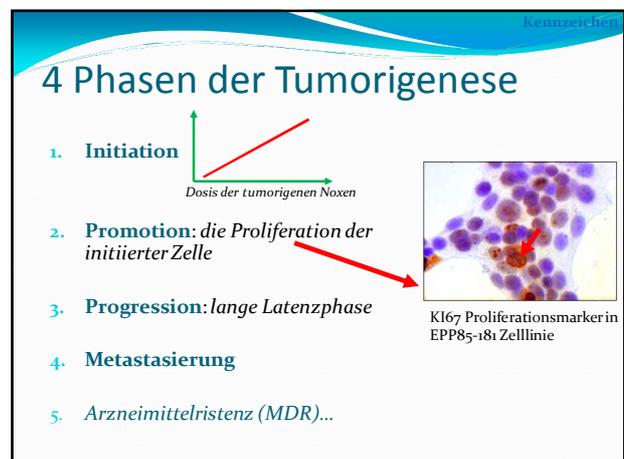
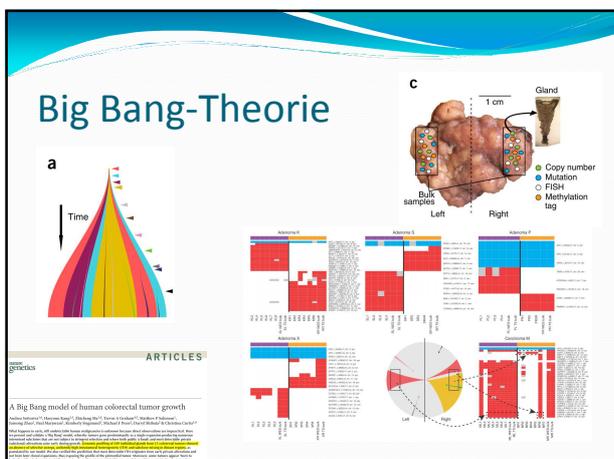
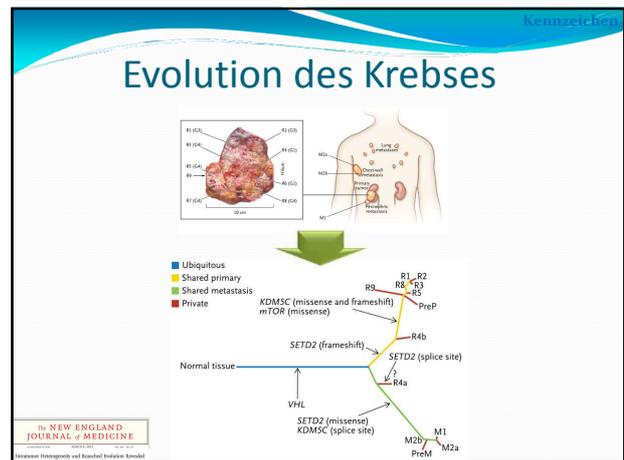
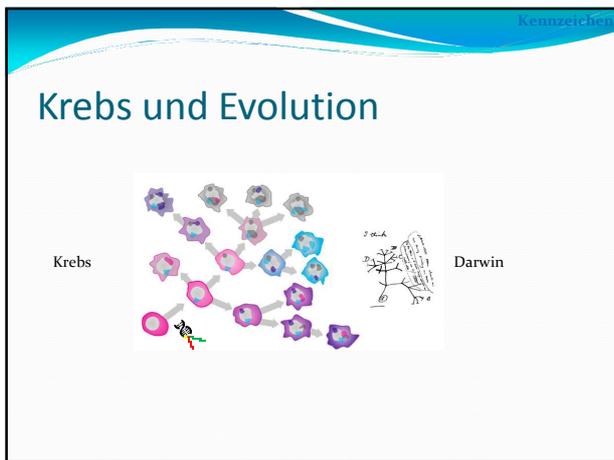
Biologie der Tumorigenese

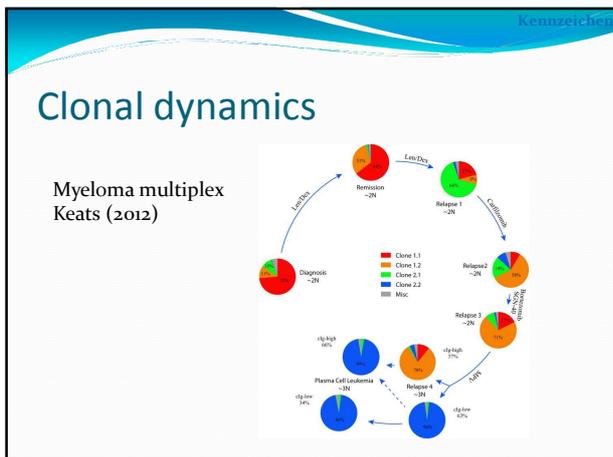
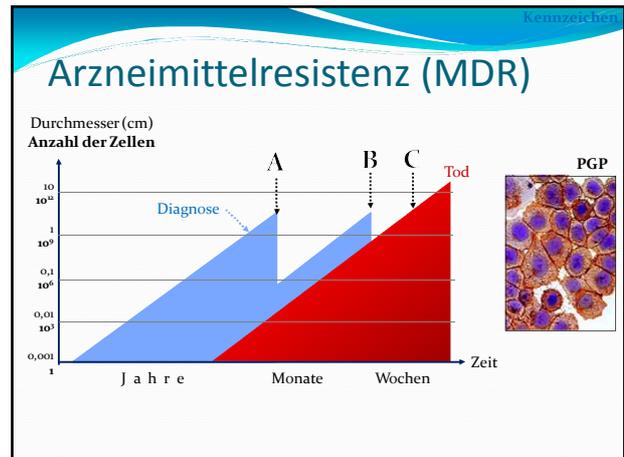
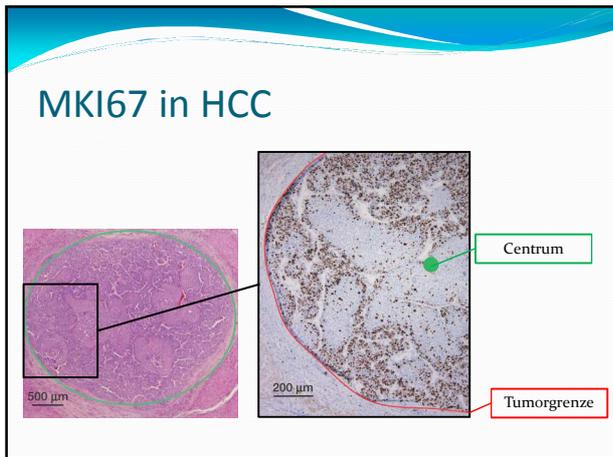
1. Störungen der Genom-Integrität
2. Deregulierung der Zellwachstums
3. Zellimmortalisierung (Störung der Apoptose)
4. Störung der Tumorimmunologie
5. Gefäßneubildung
6. Invasion und Metastasierung



Krebs = genetische Erkrankung

- Bis zu 6 Gene müssen mutiert sein
- Primär monoklonal
- Nebenzelllinien mit weiteren genetischen Aberrationen





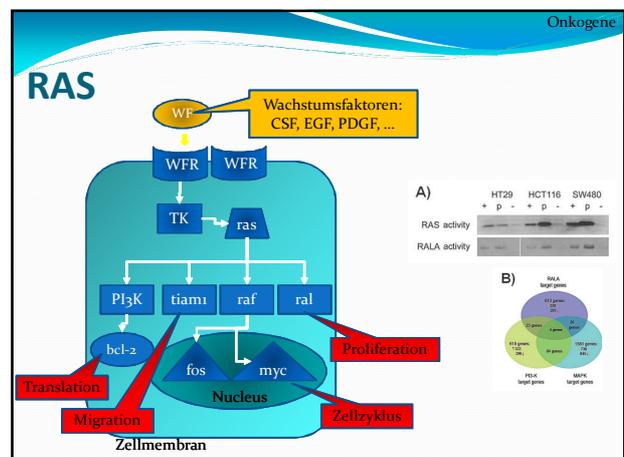
Onkogene (~200, „gain of function“)

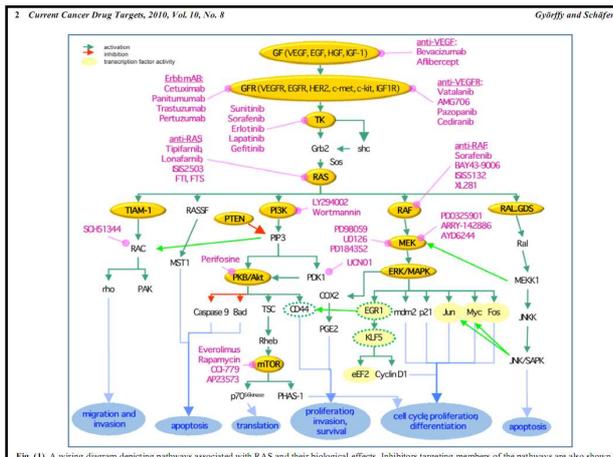
„Krebsgene“, gesteigerte Funktion des Gens oder des Genprodukts = „gain of function“

Onkogene

Onkogenaktivierung:

1. Genamplifikation (herz)
2. Punktmutation (ras)
3. Chromosomale Umlagerung, Translokation
4. Insertionsmutation





Onkogene

Onkoproteinfunktion

1. Wachstumsfaktoren (+autokrine Sekr.)
2. Wachstumsfaktorrezeptoren...
3. Signalübertragungsproteine...
4. Zykline / zyklinabhängige Kinasen...
5. Apoptose-Regulatorproteine...

Onkogene

Wachstumsfaktorrezeptoren ERBB – Familie (2/6)

Onkogene

Signalübertragungsproteine (3/6)

1. Signal-Rezeptor-Kopplung ->
2. Transmembranöse Signaltransduktion ->
3. Zweitbotenstoffbildung ->
4. Zytoplasmatische-nukleäre Effektorproteine

A, Proteinkinase

- Rezeptorassoziierte Proteinkinase: **G-Proteine**
- Nichtrezeptorassoziierte Proteinkinase: **Metalloproteinase**

Onkogene

Signalübertragungsproteine (4/6)

1. Signal-Rezeptor-Kopplung ->
2. Transmembranöse Signaltransduktion ->
3. Zweitbotenstoffbildung ->
4. Zytoplasmatische-nukleäre Effektorproteine

B, Transkriptionsfaktoren

- Zellkern
- Promoter / enhancer
- Steuern mRNA-Synthese
- **c-myc, c-jun, c-fos**

Onkogene

Zykline / zyklinabhängige Kinasen (5/6)

- Steuerung der Zellteilungszyklus
- Block: CDK-Inhibitoren

Zykin-D1
Adenokarzinom des distalen Ösophagus

normale Stromazellen

Tumorzellen

Onkogene

Nobelpreis für Medizin 2001

- Leland H. Hartwell¹, Tim Hunt² und Sir Paul M. Nurse³

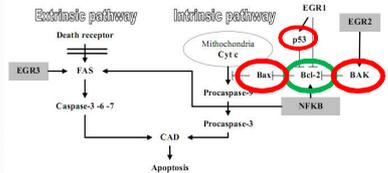
- Erforschung des Zellzyklus (1)
- Cycline (2)
- CDKs (3)



Onkogene

Apoptose-Regulatorproteine (6/6)

- zelluläre Absterbeprogramm



Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene

- „Antionkogene“ - Unterbrechen die Zellvermehrung unter physiologischen Bedingungen
- “Two-Hit“-Hypothese: Defekt erst wenn beide Allele betroffen sind

- Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren...
- Signaltransduktions-Regulatoren...
- Zelloberflächenrezeptoren...

Tumorsuppressorgene

Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (1/3)

- RB: Retinoblastomen
- p53-Suppressorgen (TP53)

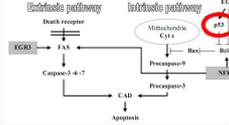
Produkt (pRBno): verhindert die Transkription von S-Phasen spezifische Gene

= “Zellteilungsbremse“

40% aller Tumore

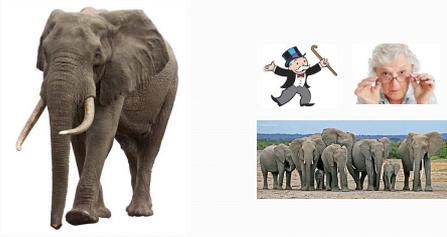
Li-Fraumeni-Syndrom

DNA-Schaden in der Zelle -> p53 entscheidet...

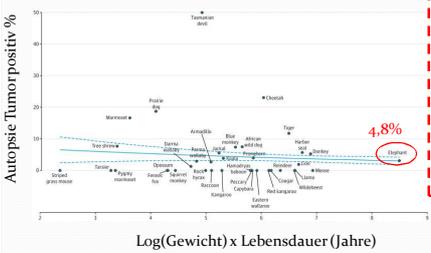
Tumorsuppressorgene

Elefanten und Krebs

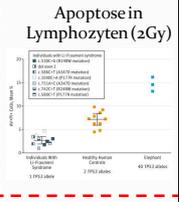


Tumorsuppressorgene

Elefanten haben kein Krebs – TP53



Apoptose in Lymphozyten (2Gy)



Tumorsuppressorgene

Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (2/3)

DNA-Schaden

p53 aktiviert

persistierender DNA-Schaden

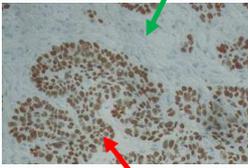
p21-waf1 → Zyklin/CDK → **Senescence**

GADD45 → DNA-Reparatur → **Mitose**

BAX → **Apoptose**

mutierte TP53 in Larynxkarzinom

Normale Zellen



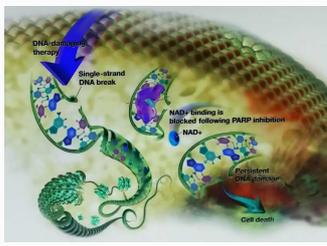
Tumorzellkerne

Tumorsuppressorgene

Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (3/3)

3. BRCA-1 / BRCA-2

- BReast-Cancer-Antigenes
 - Kontrollieren den Zellzyklus
 - Überwachung und Ausbesserung von Genschäden
- Familiären Mamma Karzinom



➤ PARP-Inhibitor
➤ Zugelassen: 2014
➤ Ovarialkrebs

Tumorsuppressorgene

Signaltransduktions-Regulatoren

1. APC
 - Adenomatöse-Polyposis-coli Gen
2. NF-1 Gen
 - Neurofibromatose 1: unterdrückt c-ras-assoziierten GTPase-Aktivierungsprotein durch Strukturhomologie

Zelloberflächen-Rezeptoren

1. E-Cadherin
 - Stabilisiert Zell-Zell Adhäsion
 - familiären Magenkarzinomsyndrom
2. DCC-Gen
 - Deleted in Colorectal Cancer
 - Zell-Matrix Zusammenhalt

Suszeptibilitätsgene

Suszeptibilitätsgene

- **Veranlagung eines Individuums, einen oder mehrere Tumoren zu entwickeln**
- Die Läsion meist Anfang der Tumorigenese

1. Türwächtergene (=Tumorsuppressorgene)
2. Fürsorgegene...

Suszeptibilitätsgene

Fürsorgegene (Caretaker-Gene)

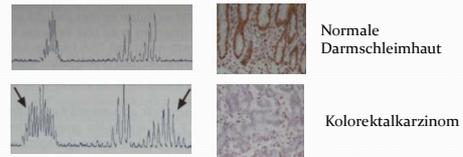
Exakte DNA-Reparatur

1. **Base Excision Repair (PARP)**
2. **Nucleotide Excision Repair: Fanconi-Anämie+Leukämien**
3. **DNA-Mismatch Repair: Mikrosatelliteninstabilität...**

Suszeptibilitätsgene

Fürsorgegene

Defekt des Mismatch-Repair-Systems in Kolorektalkarzinom



Mikrosatellitenanalyse

IHC (MLH-1 Reparaturgen)

Normale Darmschleimhaut

Kolorektalkarzinom

Nobelpreis für Chemie 2015



- Tomas Lindahl, Paul Modrich, Aziz Sancar



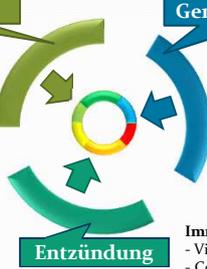
- "auf molekularer Ebene entschlüsselt, wie Zellen beschädigte DNA reparieren und die genetischen Informationen erhalten können"

3 Stützfaktoren des Krebses

Energiehaushalt

Genom-Instabilität

anaerob Umgebung:
 Glykolyse
 - Warburg (1930): „aerob Glykolyse“
 - GLUT1, HIF1a und HIF2a
 - Potter (1958): Biosynthese von Makromolekülen
 - Chemotherapie?

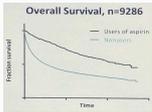


Entzündung

Immunsystem gegen Krebs:

- Virale Tumorigenese...
- Colon und Ovarialtumore: Infiltration = bessere Prognose

European Cancer Congress, 2015



Overall Survival, n=9286

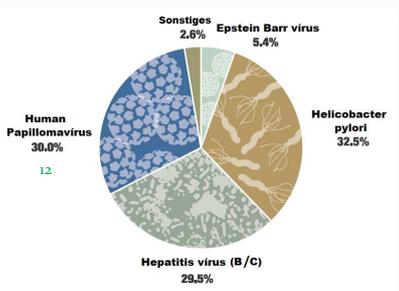
2011
Helmholtz Institute for Radiation and Nuclear Physics

Tumorimmunüberwachung

- Vernichtung der immer wieder entstehenden transformierte Zellen
- Patienten mit Immundefekten: erhöhtes Tumorrisiko
- **ABER!**

Umweltfaktoren

Infektionen (5%)

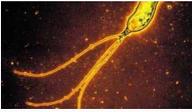


Infection	Percentage
Human Papillomavirus	30.0%
Hepatitis virus (B/C)	29.5%
Helicobacter pylori	32.5%
Epstein Barr virus	5.4%
Sonstiges	2.6%

Nobelpreis für Medizin 2005



- J. Robin Warren und Barry J. Marshall
- Entdeckung: Magenbakterium namens *Helicobacter pylori* die Hauptursache für Entzündungen der Magenschleimhaut (Gastritis) ist
- Anzucht während Osterfeiertage 1982

Infektionen

Virale Tumorigenese

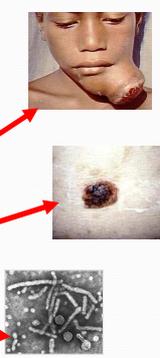
- **Durch Infektion mit onkogenen Viren ausgelöste Tumorentstehung**
- DNA-Tumorviren...
- RNA-Tumorviren..

Infektionen

DNA-Tumorviren #1/2

- werden nicht stabil ins Genom der Wirtszelle eingebaut

1. **Papovaviren**
 - **Papillomaviren**
 - Zervixkarzinome, anogenitale Karzinome, ...
 - **Polyomavirus** („poly-oma“)
2. **Adenoviren**
3. **Herpesviren**
 - Epstein-Barr-Virus
 - Human Herpesvirus
4. **Hepatitis-B-Virus**



Infektionen

Nobelpreis für Medizin 2008

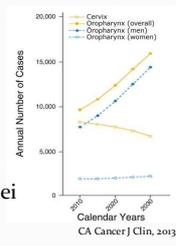
- Harald zur Hausen (...)
- Die Entstehung von Krebsarten aus Virusinfektionen (1976)
- **HPV vs. Zervixkarzinom**




Infektionen

DNA-Tumorviren #2/2

- NEJM 2007: **Mundkrebs** – # der Partnerschaften
- JCO 2011: **Mundkrebs: HPV+**:
 - 1984: 16%
 - 2004: 72%
- **225% / 15 Jahre** -> **Prognose: 2020: mehr Mundkrebs bei Männer als Ovarialkrebs bei Frauen**

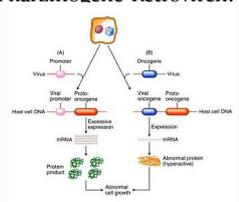


Infektionen

RNA-Tumorviren

linearen, einzelsträngigen RNA („Oncornaviren“)

1. schwach karzinogene Retroviren
2. stark karzinogene Retroviren: **v-onc**



- **HTLV-1: Humane T-Zell-Leukämie-Virus**

Physikalische Tumorigenese

Physikalische Tumorigenese

- **Durch Einwirkung bestimmter physikalischer Kräfte ausgelöste Tumorentstehung.**
- **Ionisierende Strahlen...**
- **Ultraviolette Strahlen...**
- **Fremdkörper...**
- **Chemische Tumorigenese...**

Physikalische Tumorigenese

Ionisierende Strahlen (1/2)

- Pionierzeit der Radiologie: **Hautkrebs** der Ärzte
- **Osteosarkome**, **Leukämien**, **Schilddrüsenkarzinome**
- Radikale und Peroxide > DNA-Strangbrüche DNA-Strangvernetzungen > Punktmutationen > c-ras

Physikalische Tumorigenese

Ionisierende Strahlen (2/2)

Strahlungsquelle	Anteil (%)
Hintergrundstrahlung	82%
Vermeidbare Strahlung	18%
Medizinisches Röntgen	58%
andere medizinische Untersuchungen	21%
Industrieprodukte	16%
Nukleare Katastrophen	4%
Sonstiges	1%

Physikalische Tumorigenese

Ultraviolette Strahlen

- Geringe Eindringtiefe > Hauttumoren
- Xeroderma Pigmentosum (defekten Caretaker-Gene):



100'000 DNA Brüche / Stunde

Physikalische Tumorigenese

Mobiltelefone 1/3

- **Elektromagnetischer Strahlung**
- WHO
- Review: 31 Wissenschaftler aus 14 Staaten
- **INTERPHONE Studie**
 - Gliome OR: 1.4
 - Meningeome OR: 1.15



Physikalische Tumorigenese

Mobiltelefone 2/3

Schweden-Studie

- N=1,200 Hirntumor-patienten
- N=2,500 Kontrolle
- 1997-2003 + 10 Jahre

- Gliome OR: 2.7
- Mobiltelefon bei unter-20 Jahre: OR: 4.9



Physikalische Tumorigenese

Mobiltelefone 3/3

- „recall-bias“

STUDIEN

- **COSMOS-Studie:**
 - 250 000 Probanden für 20 Jahre
 - Start: 2010
- **Mobi-Kids:**
 - 2000 Kinder mit Hirntumoren + Kontrolle
 - Start: 2007



Zusammenfassung 2/2

- **Tumorepidemiologie**
- **Krebs** = genetische Erkrankung
- **Phasen**: Initiation -> Promotion -> Progression -> Metastasierung
- **Kausale Tumorigenese**:
 1. **Onkogene** ("gain of function")
 - WF
 - WFR
 - Signalübertragungsproteine
 - Zykline
 - Apoptose
 2. **Tumorsuppressorgene** ("Anti-Onkogene")
 - Transkriptionsregulatoren: RB, p53, BRCA1/2
 - Signaltransduktion: APC, NF-1
 - Oberflächenrezeptoren
 3. **Suszeptibilitätsgene** (Fürsorgene)
 5. **Virale Tumorigenese**:
 - DNA (HPV, Herpes, Hepatitis-B)
 - RNA (HTLV)