



Allgemeine Tumorlehre III.

Prof. Dr. András Kiss Ph.D., D.Sc.

II. Institut für Pathologie

*250 Jahre EXZELLENZ
in medizinischer Lehre,
Forschung & Innovation
und Krankenversorgung*

2020.

Krebsforschung

www.clinicaltrials.gov:

- 2019: 65,000 Studien
- 1/3 davon: Onkologie

#5 Nobelpreis seit 2000



Was lernen wir heute?

1. Tumorepidemiologie

- ↳ Lebensstil & Genetik

2. Molekulare Mechanismen der Tumorentstehung

- ↳ Krebs = genetische Erkrankung
- ↳ Onkogene
- ↳ Suppressorproteine
- ↳ Fürsorgene

3. Umweltfaktoren:

- ↳ Infektionen & Strahlung

4. Zusammenfassung



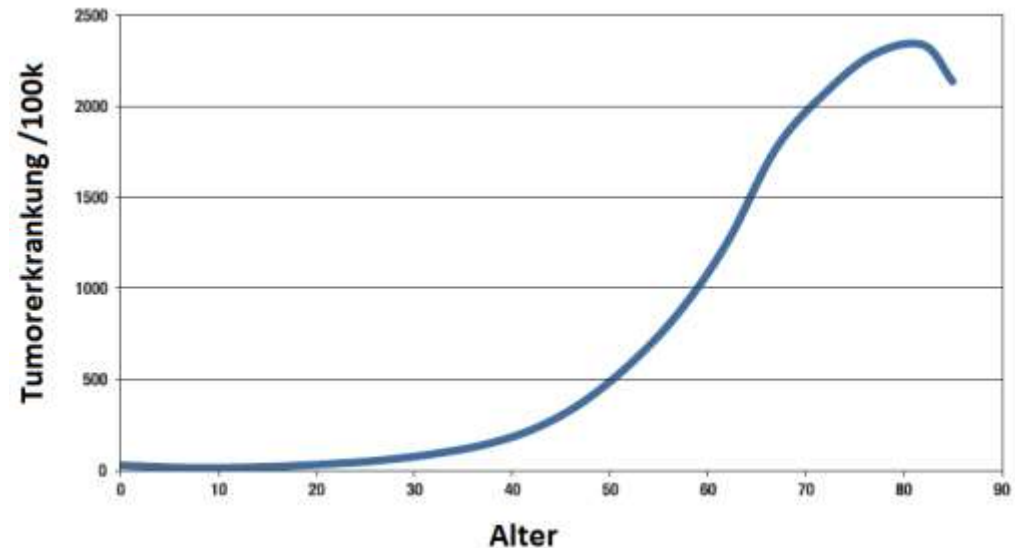
Tumorepidemiologie

1. ALTER

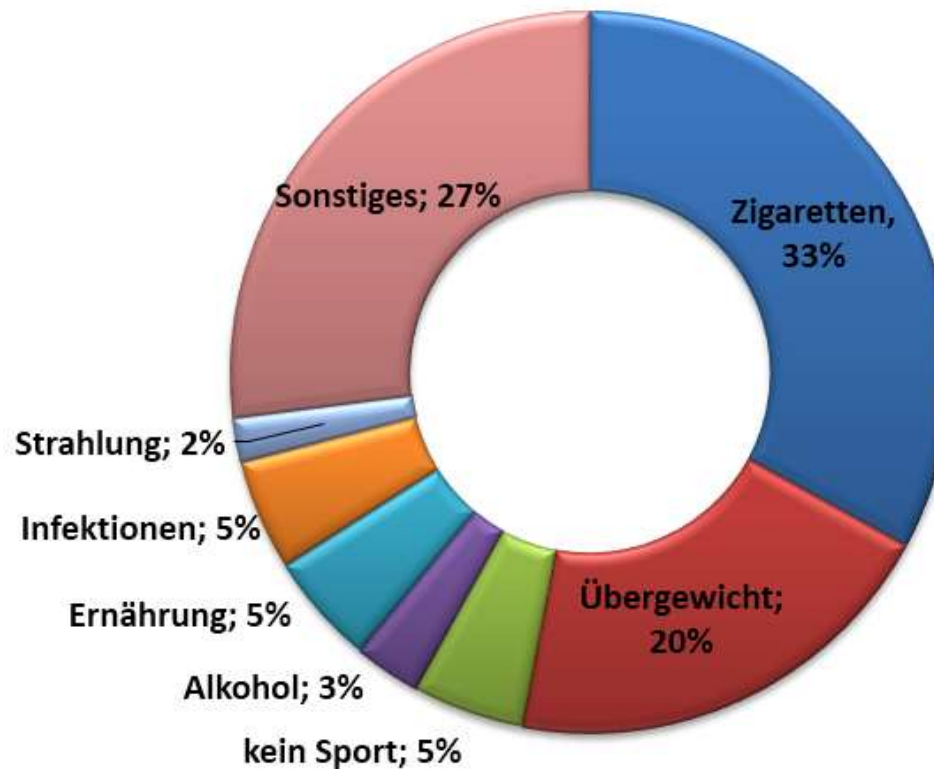
- ↳ Alterstumoren
- ↳ Kindertumoren

2. PREVALENZ

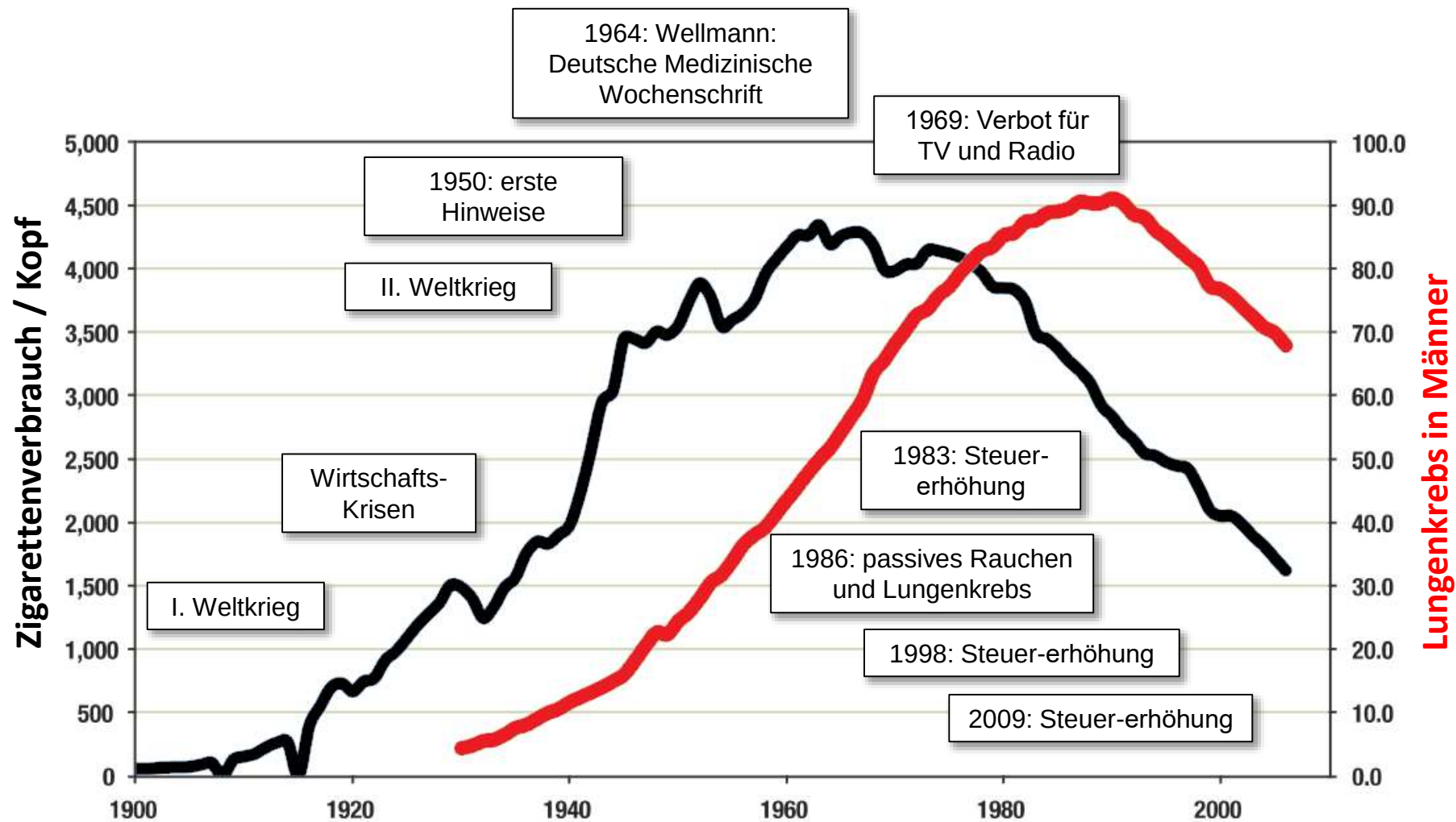
- ↳ 1:2 in Männer
- ↳ 1:3 in Frauen



2/3 aller Krebserkrankungen sind vermeidbar



Zigarettenrauch



Ernährung: Menge

- ↪ **Übergewicht: 20%**
- ↪ **Fettgewebe: Insulin + Oestrogen**
- ↪ **Colon-, Ösophagus-, Pancreas-, Nieren-, Brustkrebs**

- ↪ **Ungenügend Bewegung**
 - ↪ letzten 5 Jahre (AACR)
 - ↪ Überlebenszeit
 - ↪ kein objektives Messen

Ernährung: Qualität

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

Körperlänge



Lancet Oncol, Green et al.

↪ 1,300,000 Frauen

↪ 12,000,000 Jahre

↪ 97,000 Krebserkrankungen

Risiko: 16% / 10 cm

Krebs	Risiko / 10 cm
Melanoma	32%
Niere	29%
Colon	25%
Leukemia	25%
Brust	17%
Rektum	14%

Erbfaktoren #1:

Autosomal Dominant (<45.)

Organspezifische

Tumoren

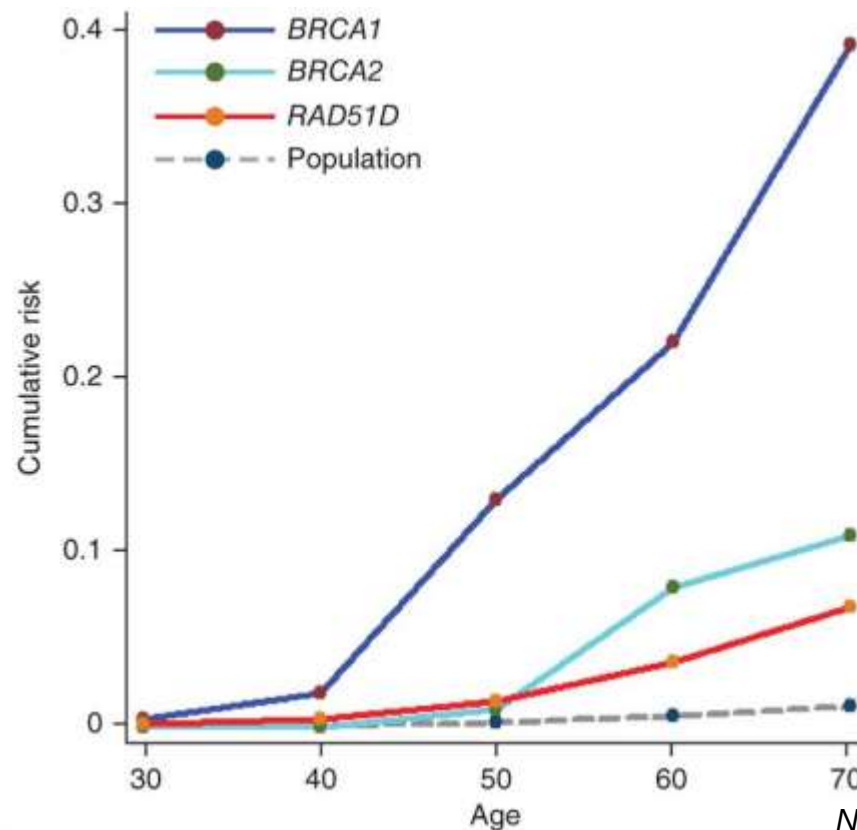
Gen	Malignome
RB-1	Fam. Retinoblastom
BRCA-1 & 2	Fam. Mammakarzinom...
WT-1	Fam. Nephroblastom
APC	Familiär adenomatöse Polypose
NF-1, NF-2	Neurofibromatose



Erbfaktoren #1:

Autosomal Dominant (<45.)

↪ BRCA Mutation vs. Brustkrebs:



Nature Genetics 43, 879–882 (2011)

Erbfaktoren #1: Autosomal Dominant (<45.)

Nichtorganspezifische Tumoren

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

Erbfaktoren #2:

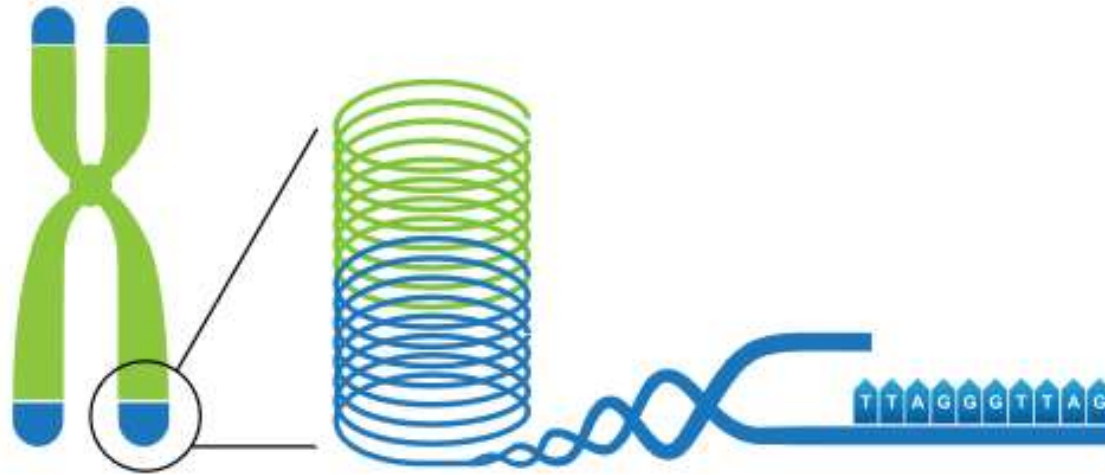
Autosomal Rezessiv

betroffene Gene:

- *DNA Reparatur*
- *Kanzerogen-Entgiftungsenzyme*
- *Immunüberwachung*
- *Signaltransduktion*
- *Telomereenerosion...*



Entdeckung der Telomere

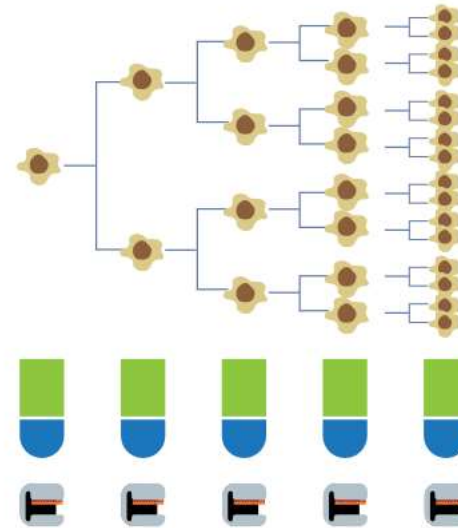
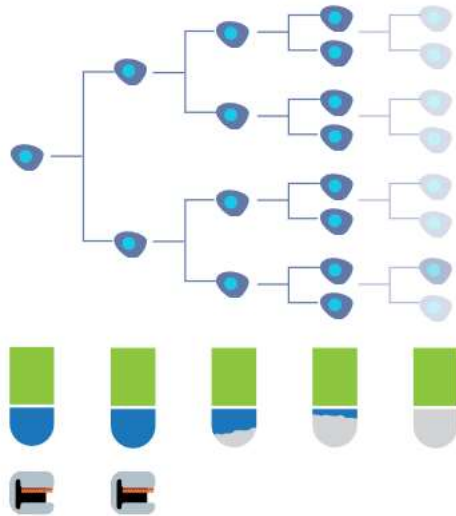


Nobelpreis für Medizin 2009



Blackburn, Greider, Szostak (USA)

Krebs und Telomere

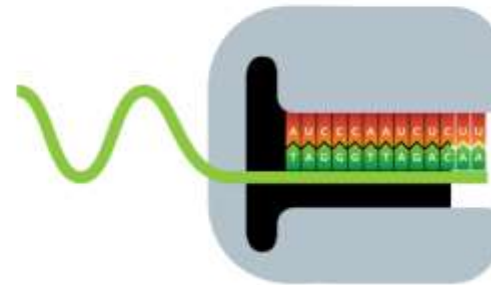


Geron

Imetelstat



Imetelstat Bound to Telomerase



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

Kennzeichen des Krebses

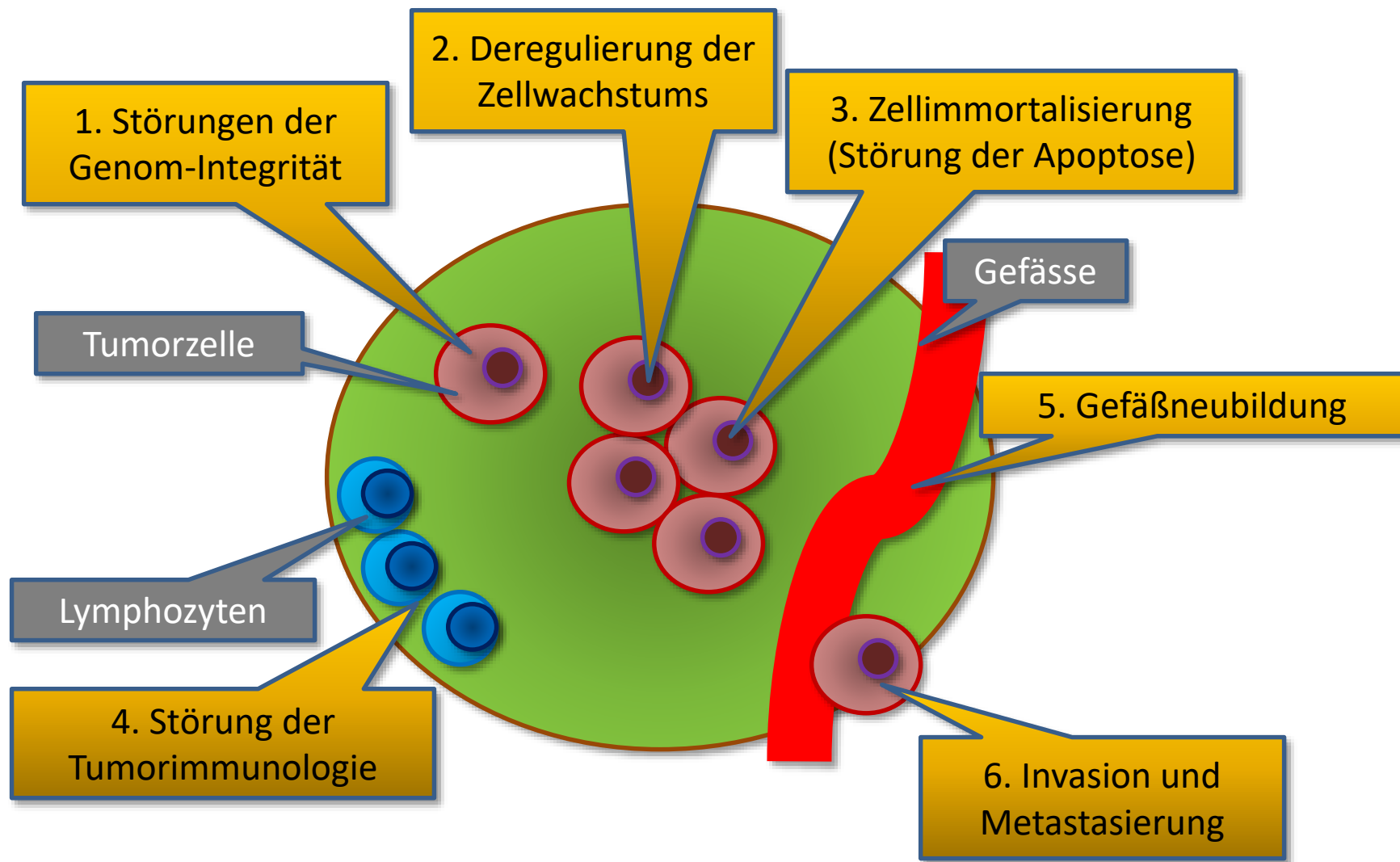


Kausale Tumorigenese

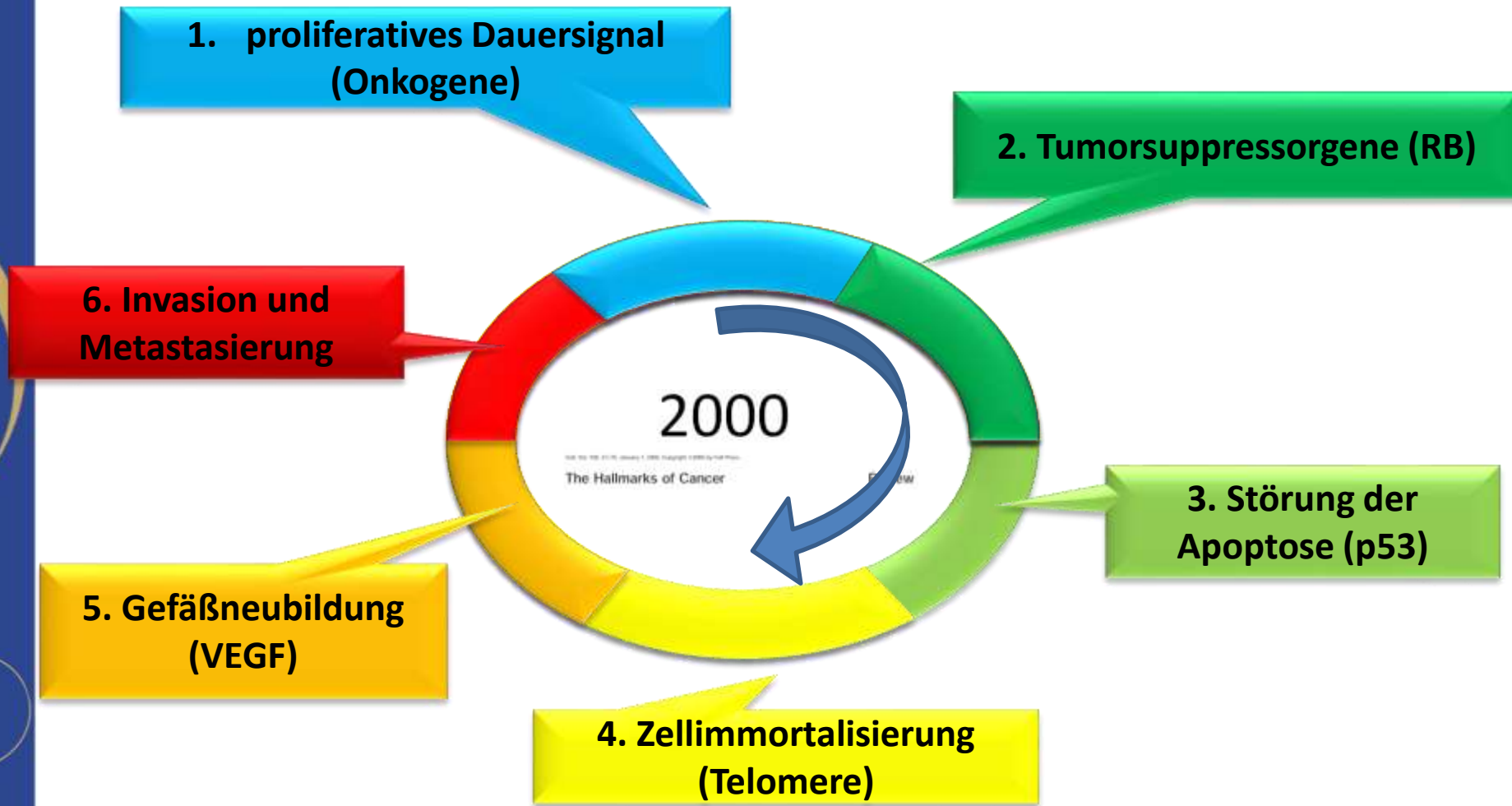
↪ Zusammenspiel von tumorverursachenden Faktoren und die Empfänglichkeit eines Organismus, das letztlich zur Entwicklung eines Tumors führt

↪ Genetischen Schädigungen sind entscheidend

Biologie der Tumorigenese



6 Kennzeichen des Krebses

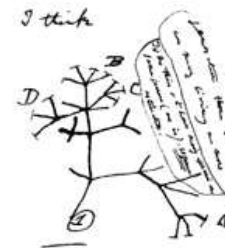
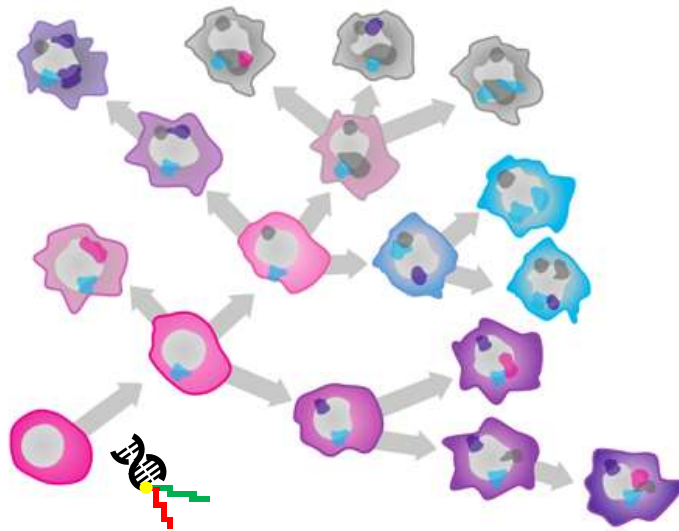


Krebs = genetische Erkrankung

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

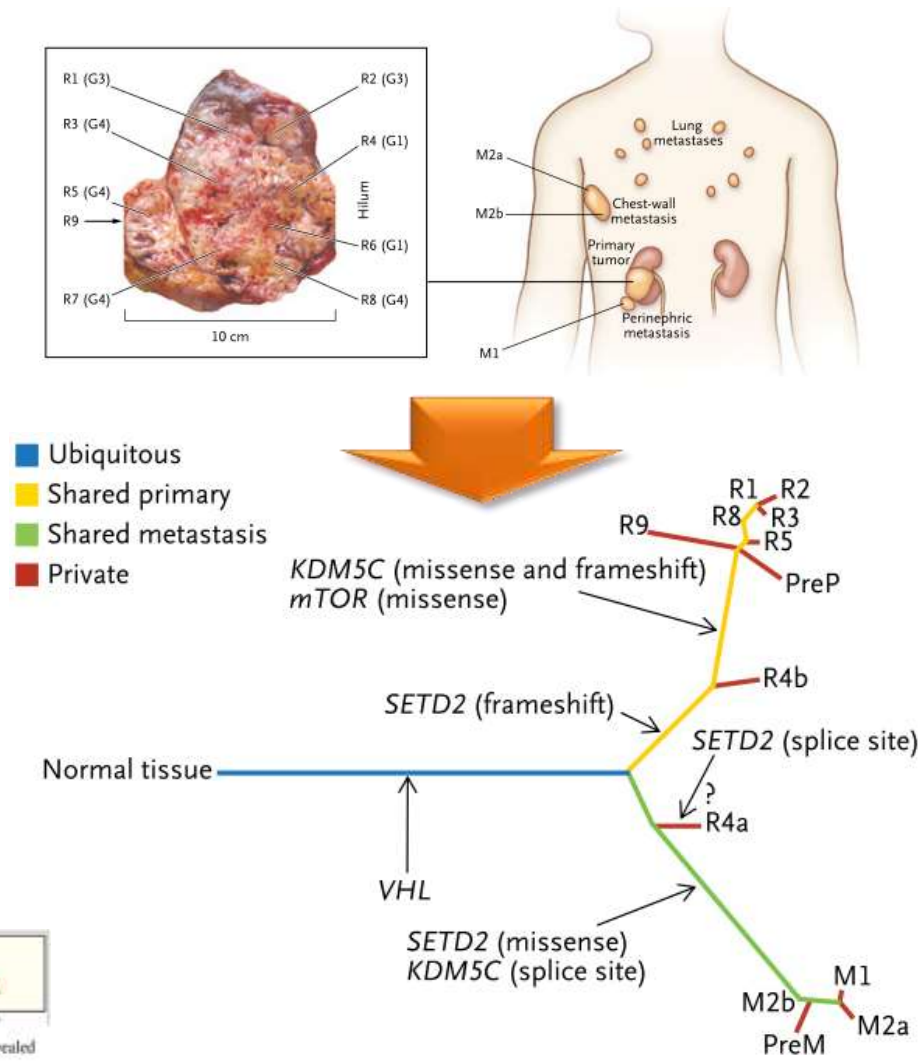
Krebs und Evolution

Krebs



Darwin / Wallace

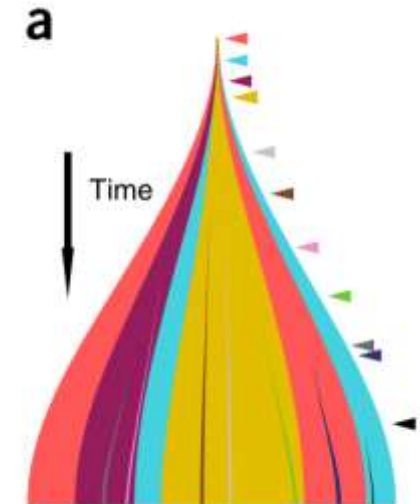
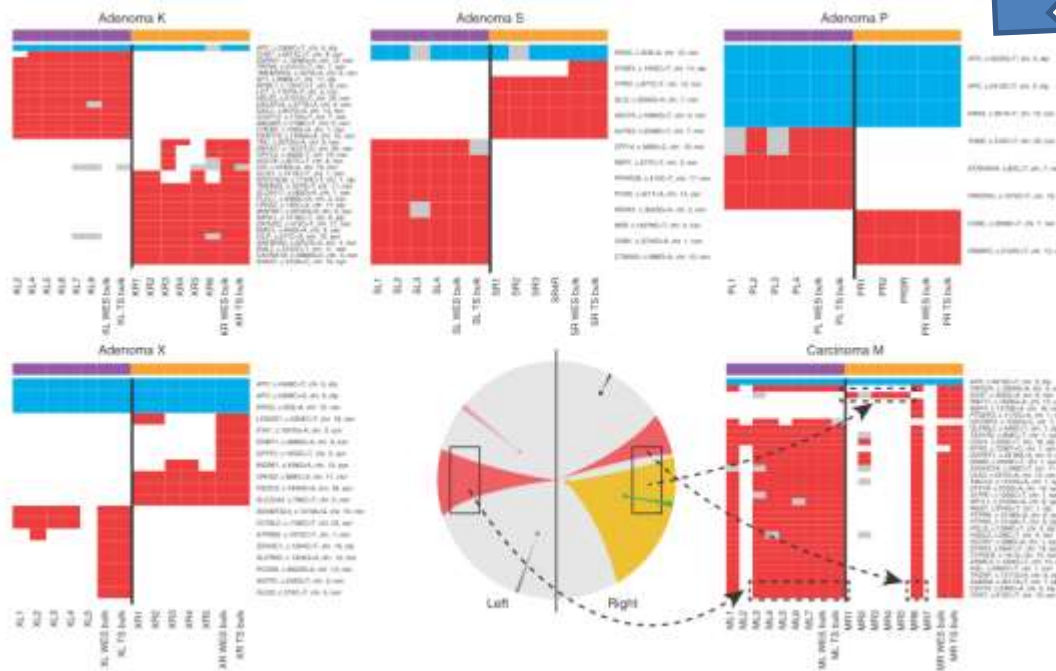
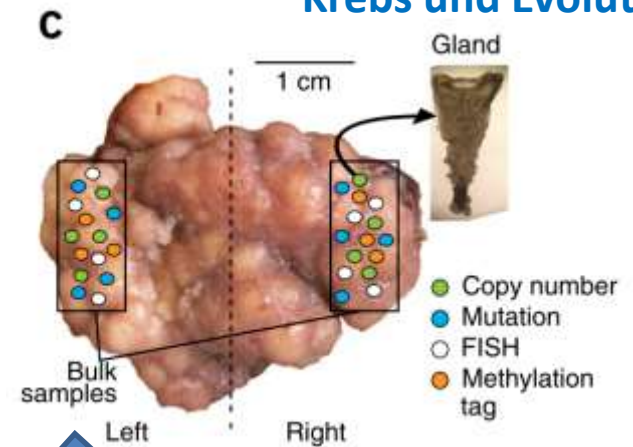
Evolution des Krebses



Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

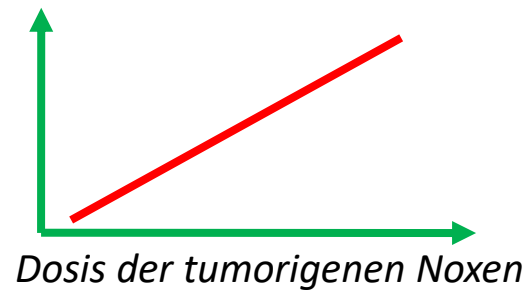


Big Bang-Theorie



4 Phasen der Tumorigenese

1. Initiation

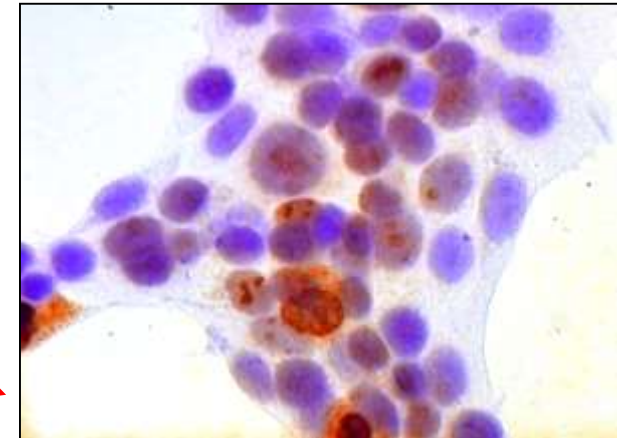


2. Promotion: *die Proliferation der initiierten Zelle*

3. Progression: *lange Latenzphase*

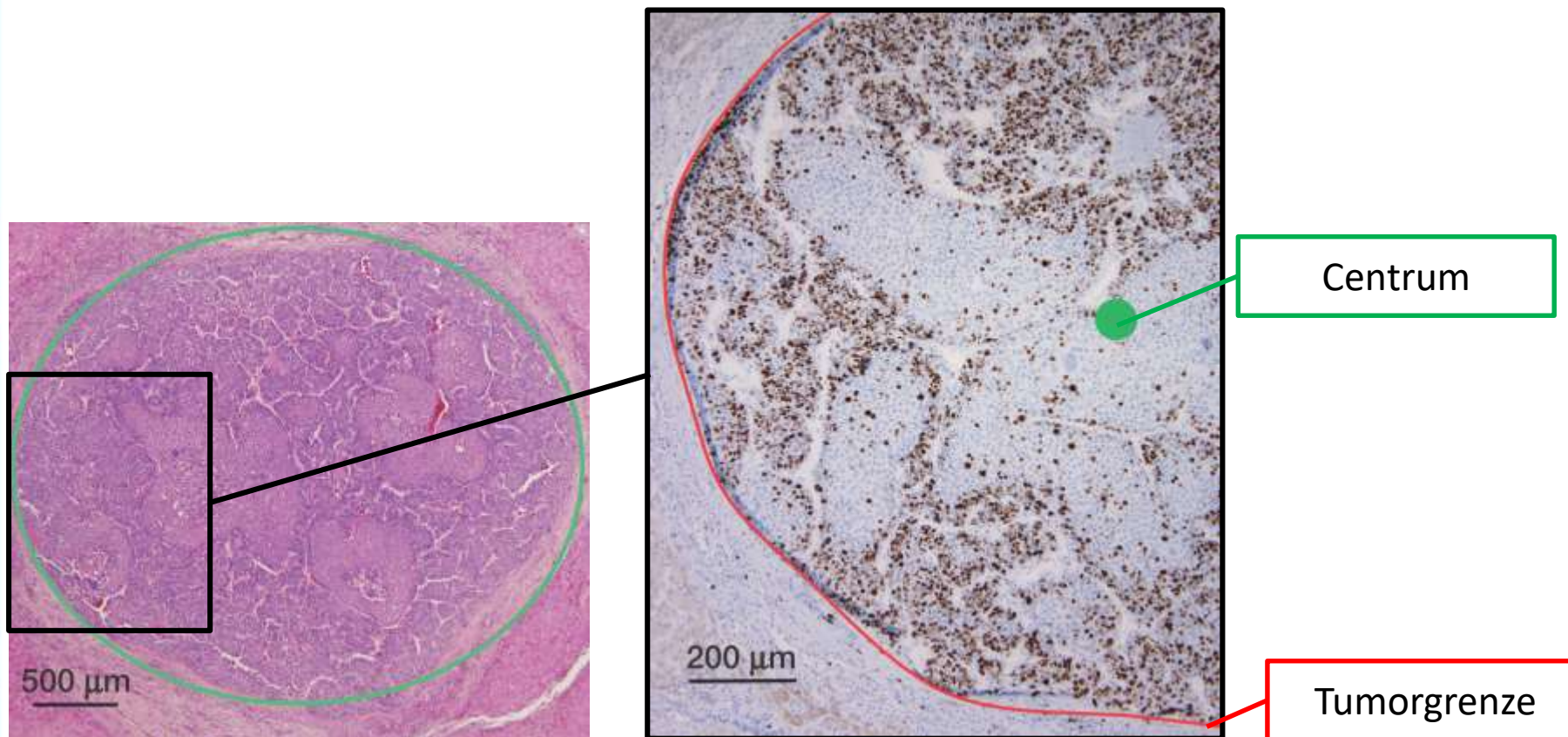
4. Metastasierung

5. *Arzneimittelristenz (MDR)...*

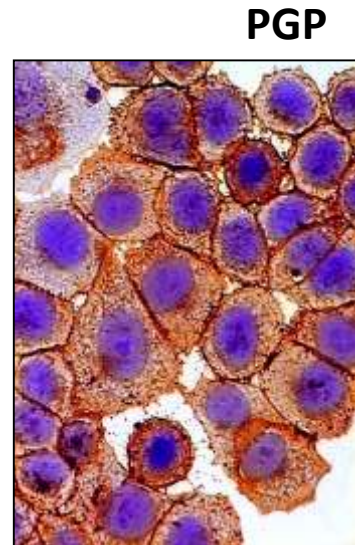
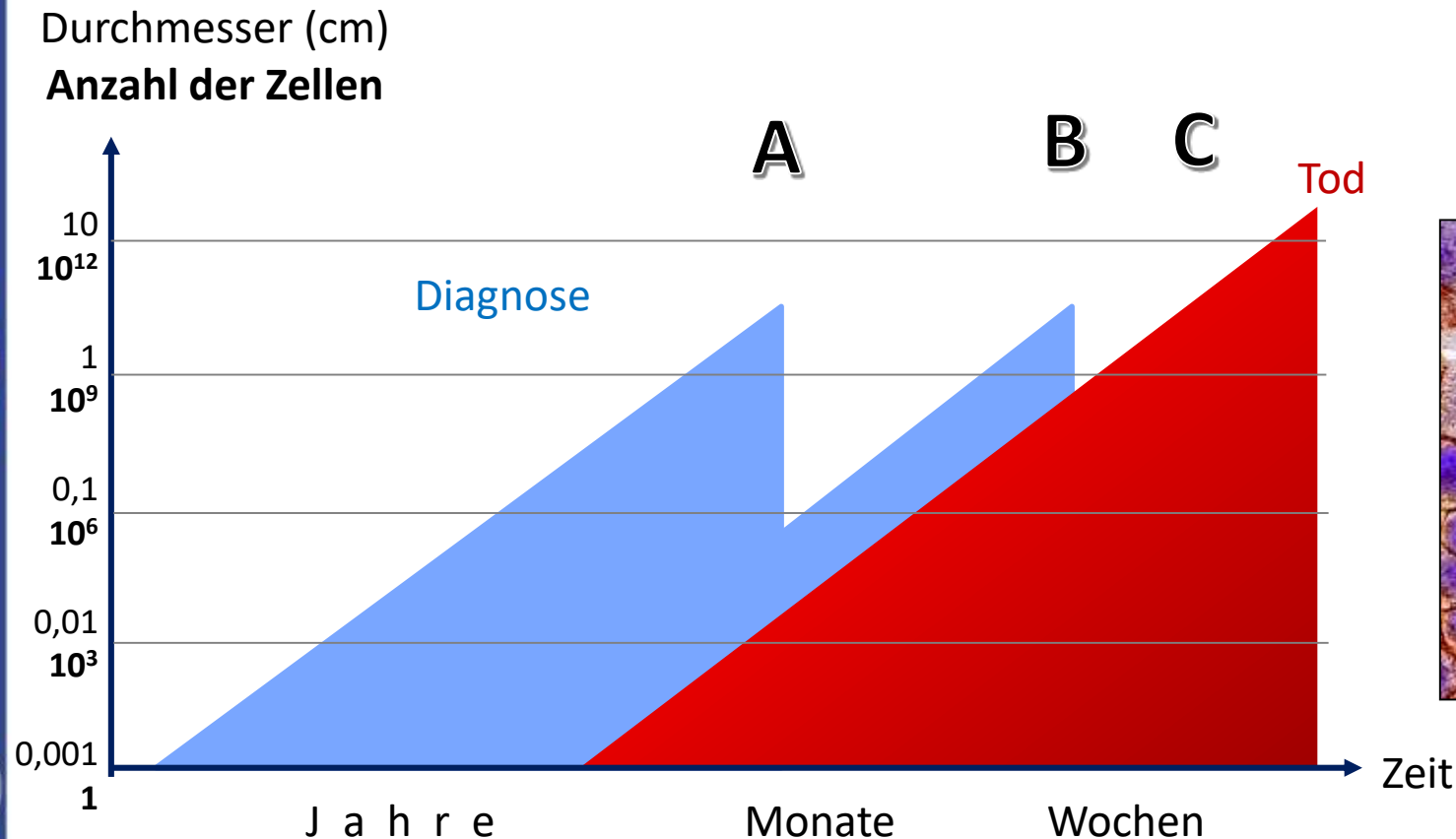


MKI67 Proliferationsmarker in
EPP85-181 Zelllinie

MKI67 in HCC

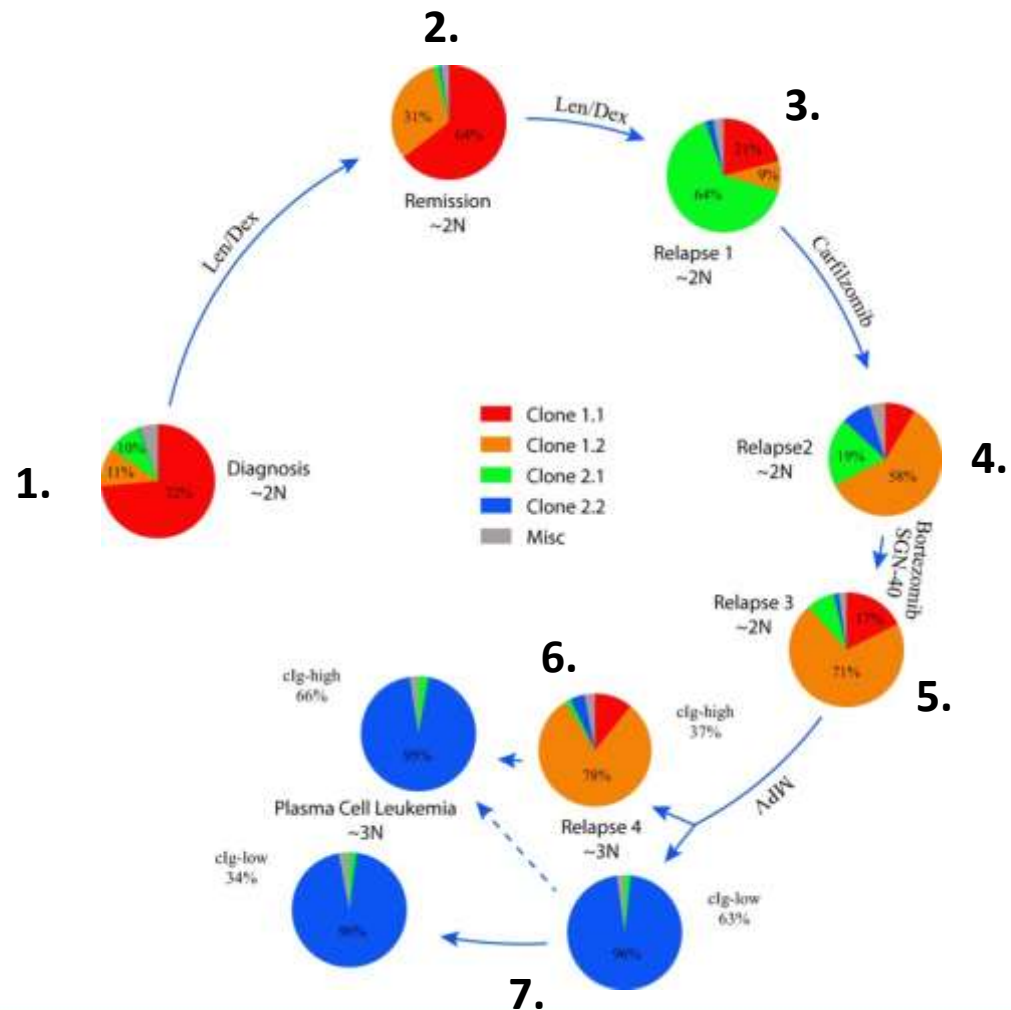
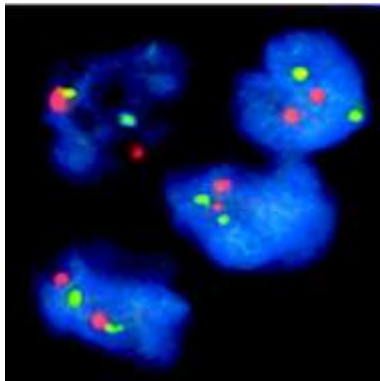


Arzneimittelresistenz (MDR)



Clonal dynamics

Myeloma multiplex



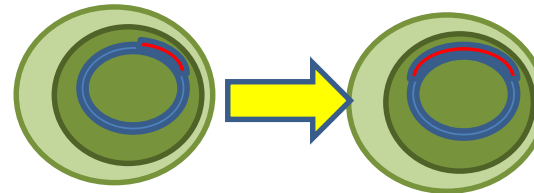
Onkogene (~200, „gain of function“)

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

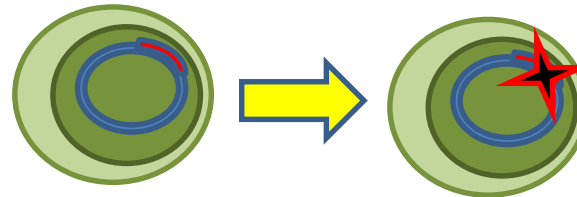
Onkogene

⇒ Onkogenaktivierung:

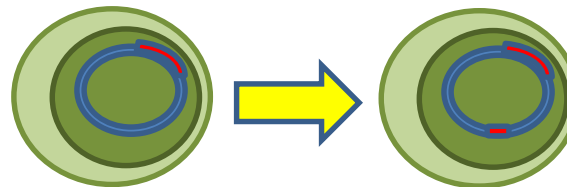
1. Genamplifikation (her2)



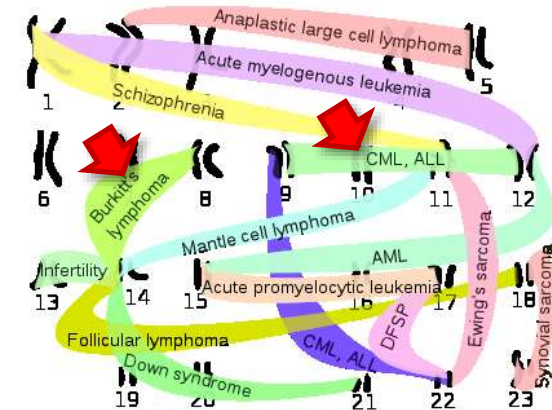
2. Punktmutation (ras)



3. Insertionsmutation

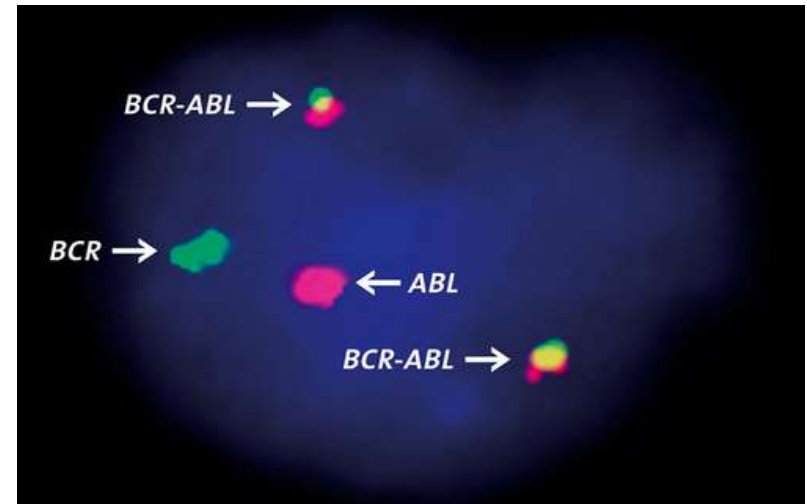
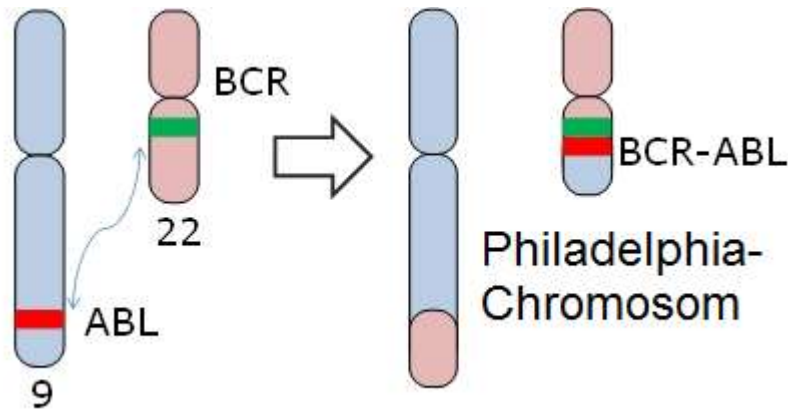


4. Chromosomale Umlagerung, Translokation



Philadelphia-Chromosom

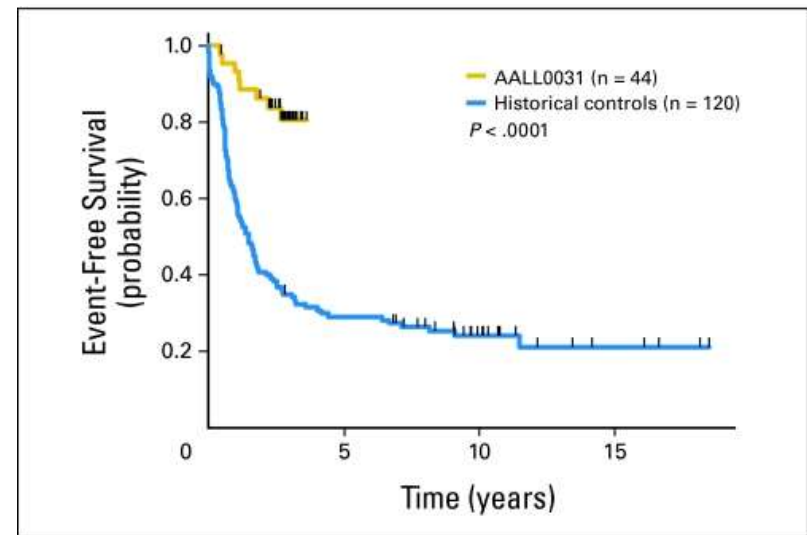
CML, ALL



-> TKI: imatinib (Gleevec)

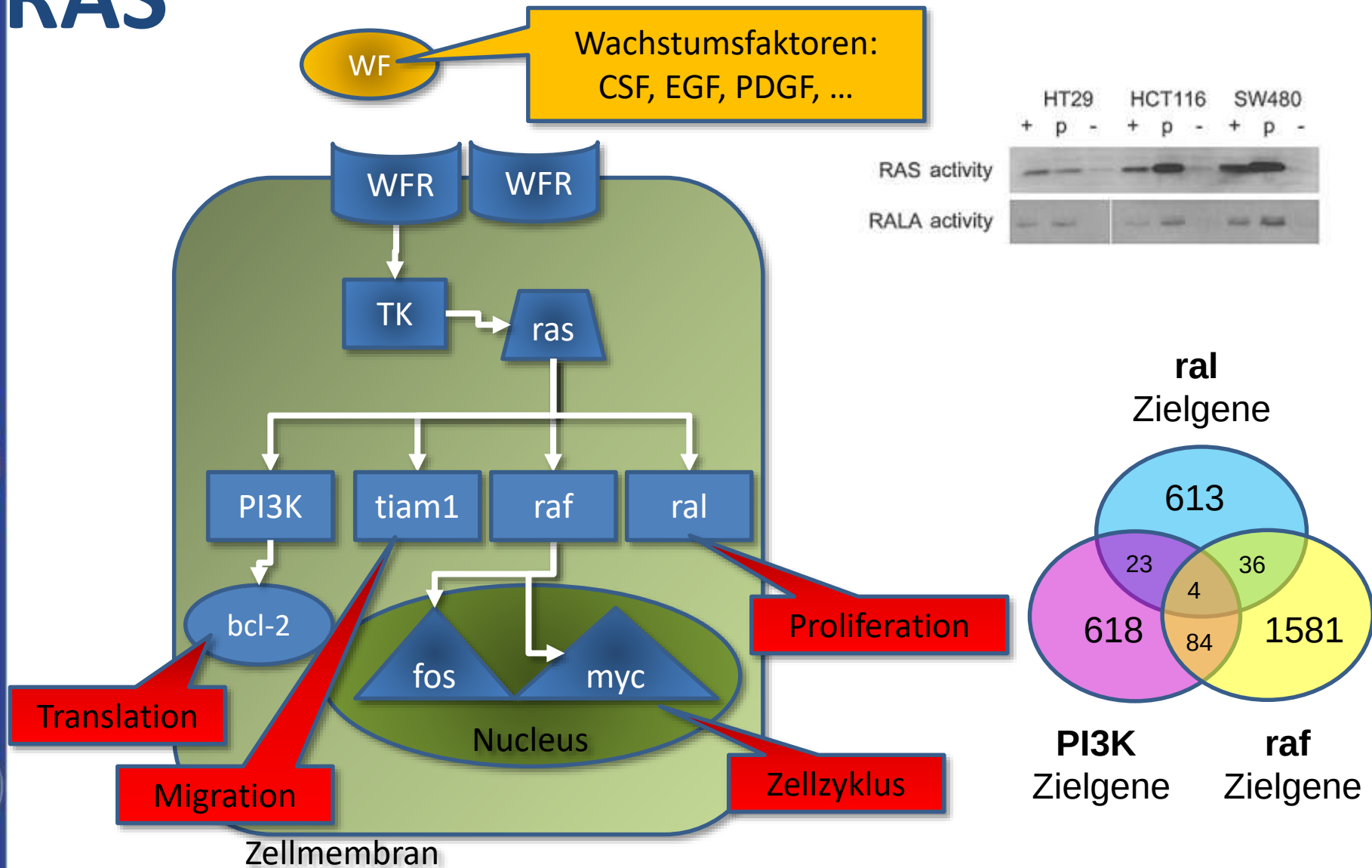
↳ Zugelassen: 2003

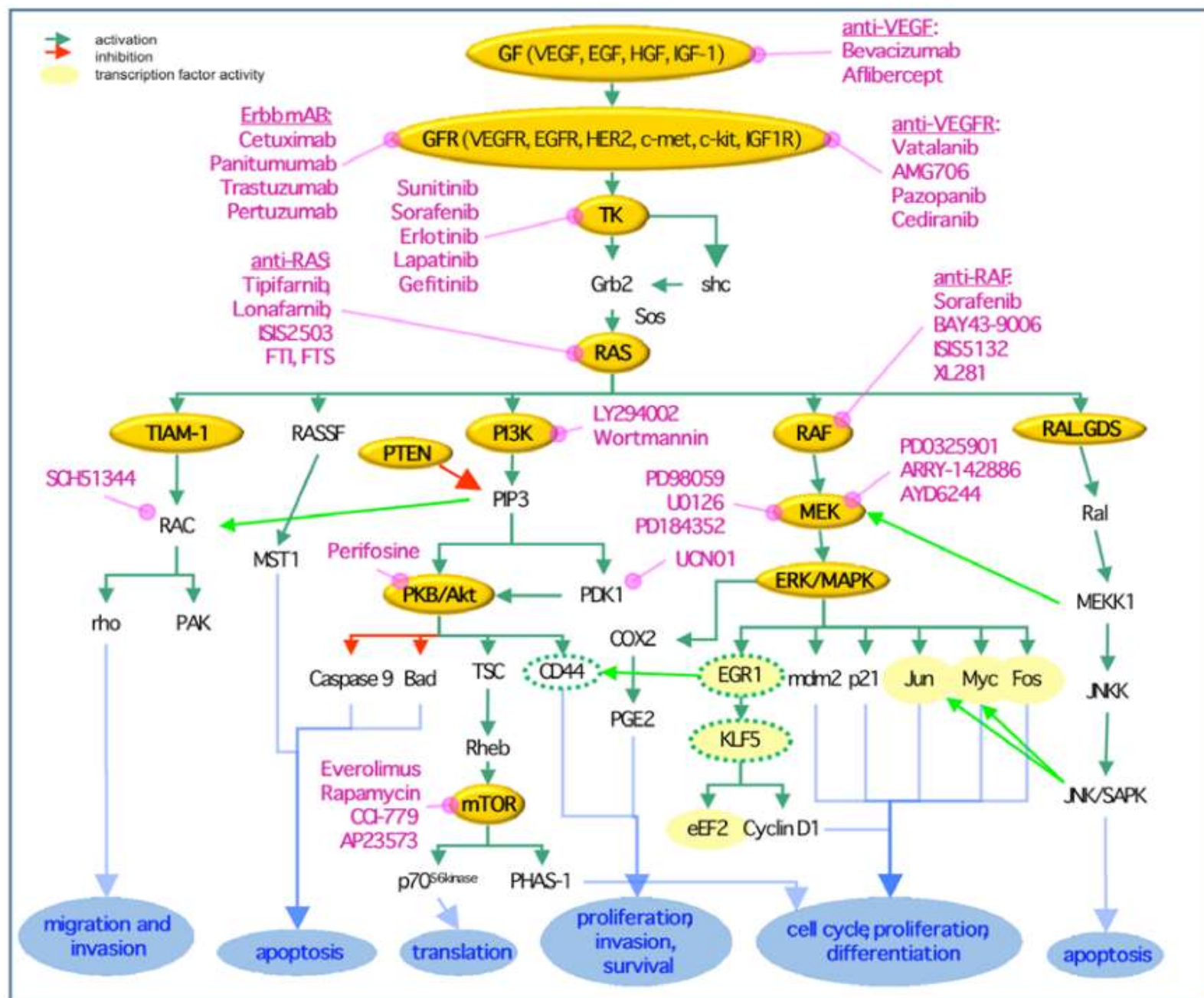
↳ Bei Kindern: 2013:



RAS

Onkogene





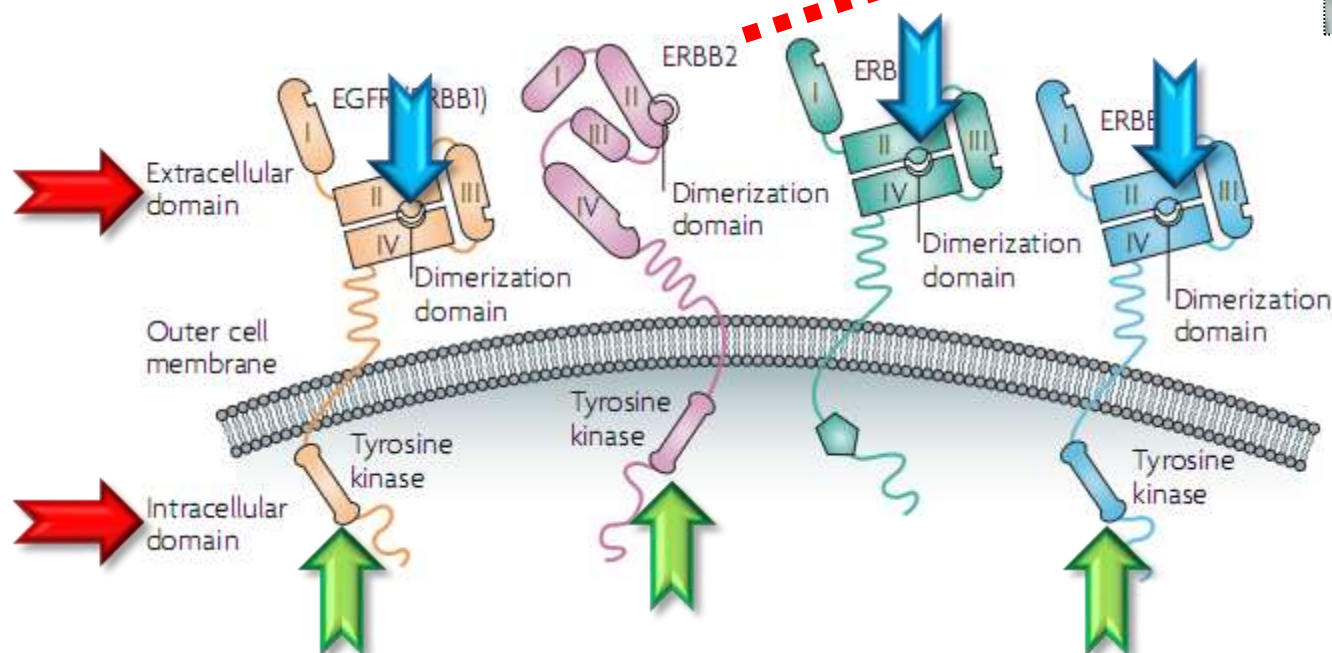
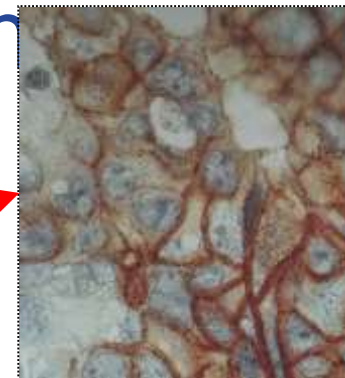
A wiring diagram depicting pathways associated with RAS and their biological effects. Inhibitors targeting members of the pathways are also shown.

Onkoproteinfunktion

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

Wachstumsfaktorrezeptoren

ERBB – Familie (2/5)

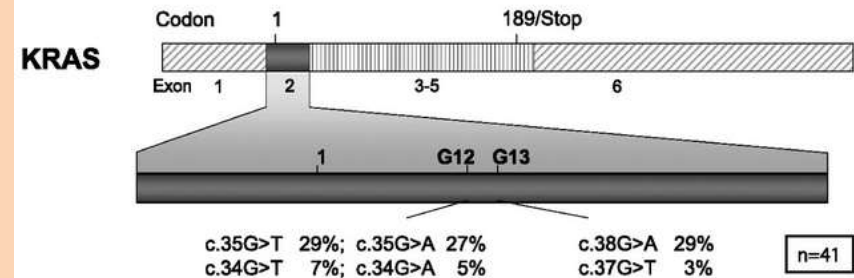


Signalübertragungsproteine (3/5)

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

A, Proteinkinase

- Rezeptorassoziierte
Proteinkinase: **G-Proteine**

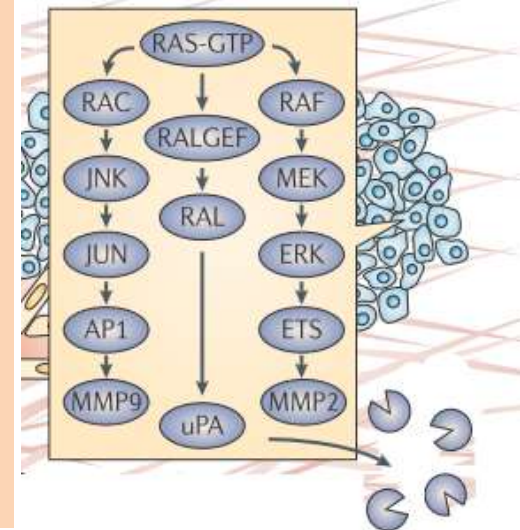


Signalübertragungsproteine (3/5)

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

A, Proteinkinase

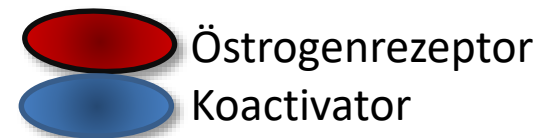
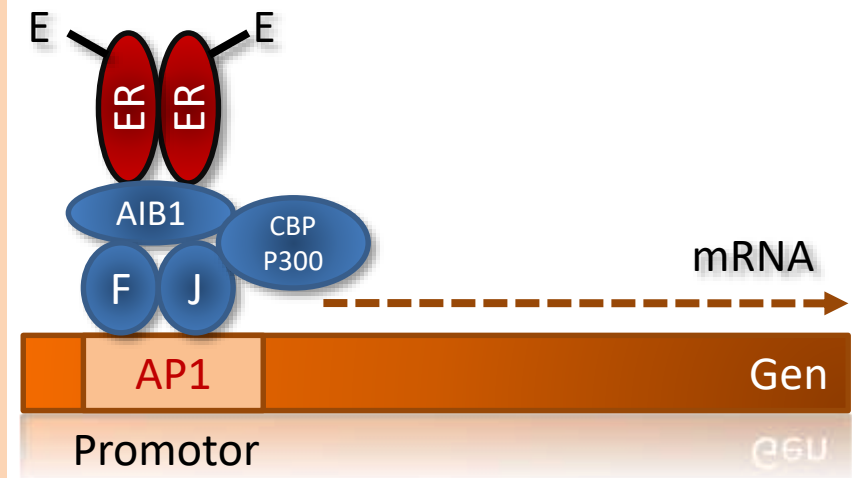
- Rezeptorassoziierte Proteinkinase: **G-Proteine**
- Nichtrezeptorassoziierte Proteinkinase: **Matrix-Metalloproteasen (MMP)**



Signalübertragungsproteine (3/5)

B, Transkriptionsfaktoren

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

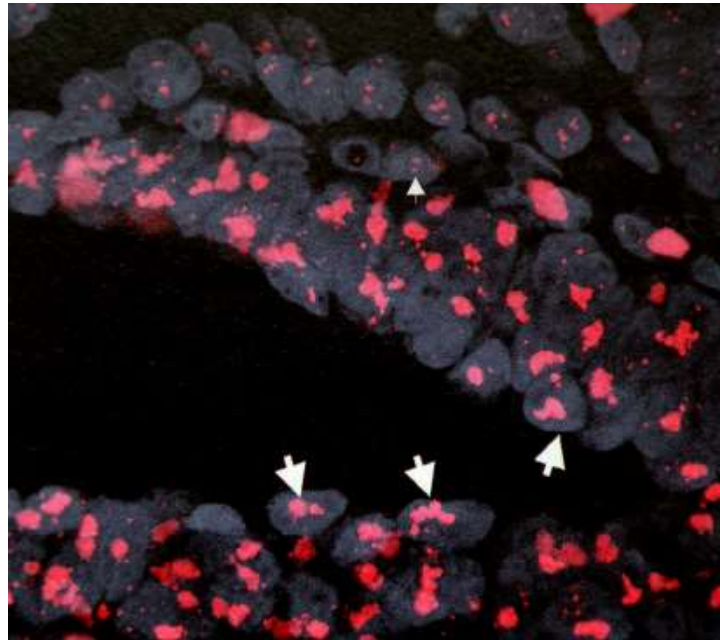


Zykline / zyklinabhängige Kinasen (4/5)

- ↳ Steuerung der Zellteilungszyklus
- ↳ Block: CDK-Inhibitoren

Zyclin-D1

Adenokarzinom des distalen Ösophagus



Nobelpreis für Medizin 2001



⇒ Hartwell¹, Hunt² und Nurse³ für die Erforschung des

- Zellzyklus (¹)



- Cycline (²)

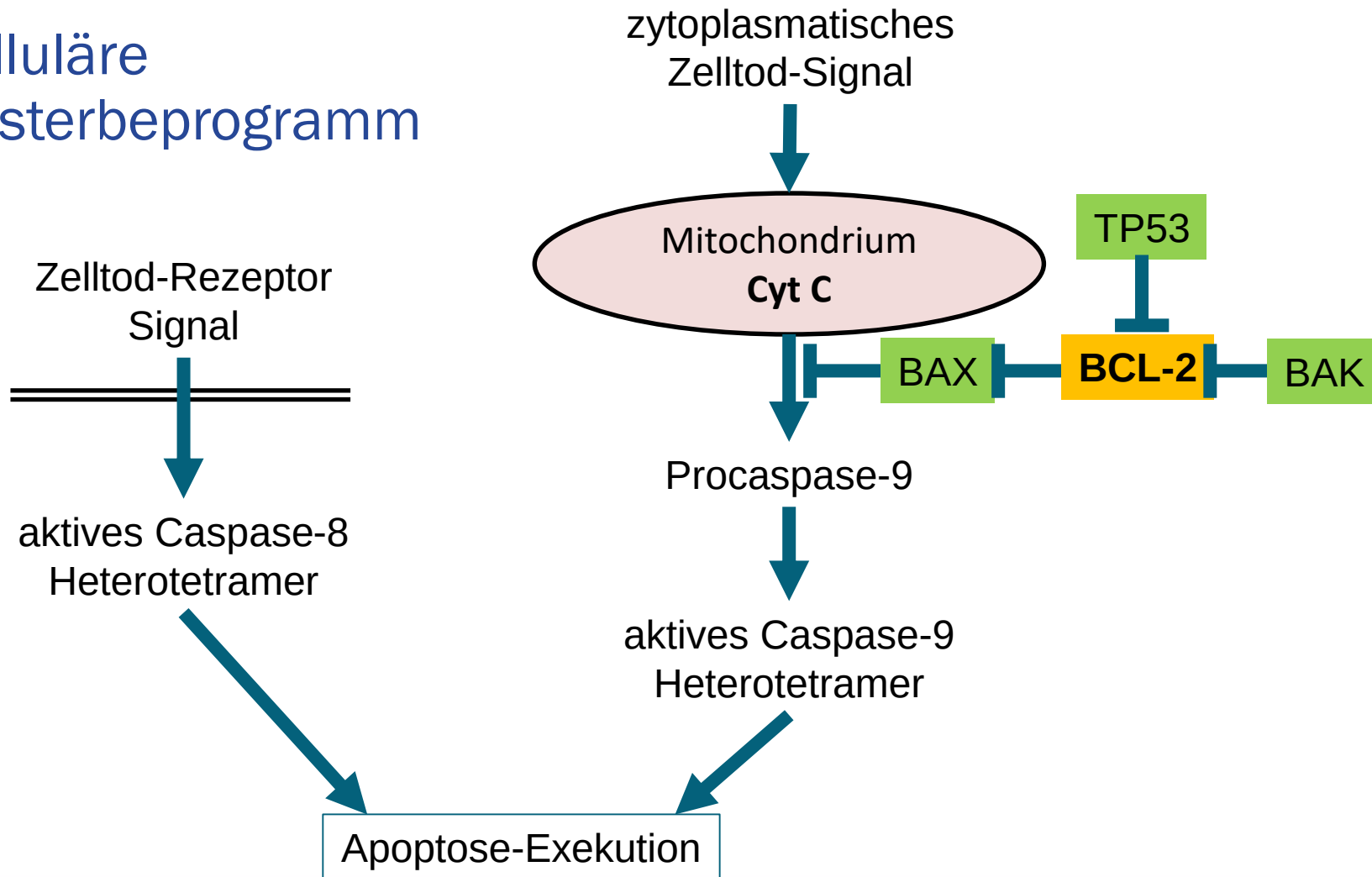


- CDKs (³)



Apoptose-Regulatorproteine (5/5)

zelluläre
Absterbeprogramm



Tumorsuppressorgene

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

1. Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren...
2. Signaltransduktions-Regulatoren...
3. Zelloberflächenrezeptoren...

Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (1/3)

1. RB: Retinoblastomgen

Produkt (pRB110): verhindert die Transkription von S-Phasen spezifische Gene

=“ Zellteilungsbremse“

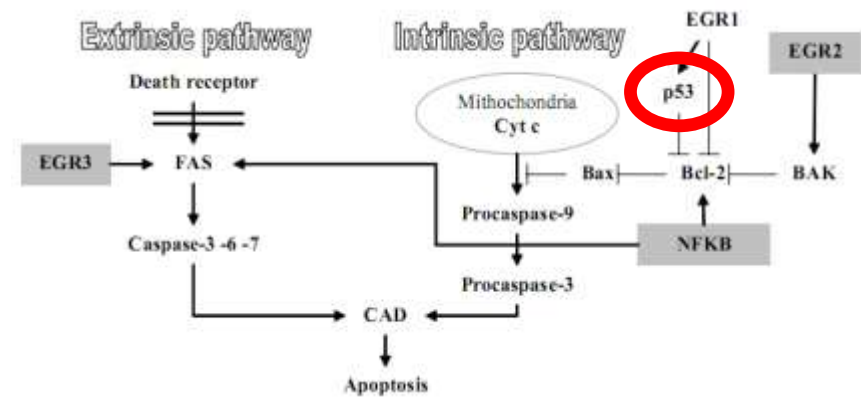


2. p53-Suppressorgen (TP53)

40% aller Tumore

Li-Fraumeni-Syndrom

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

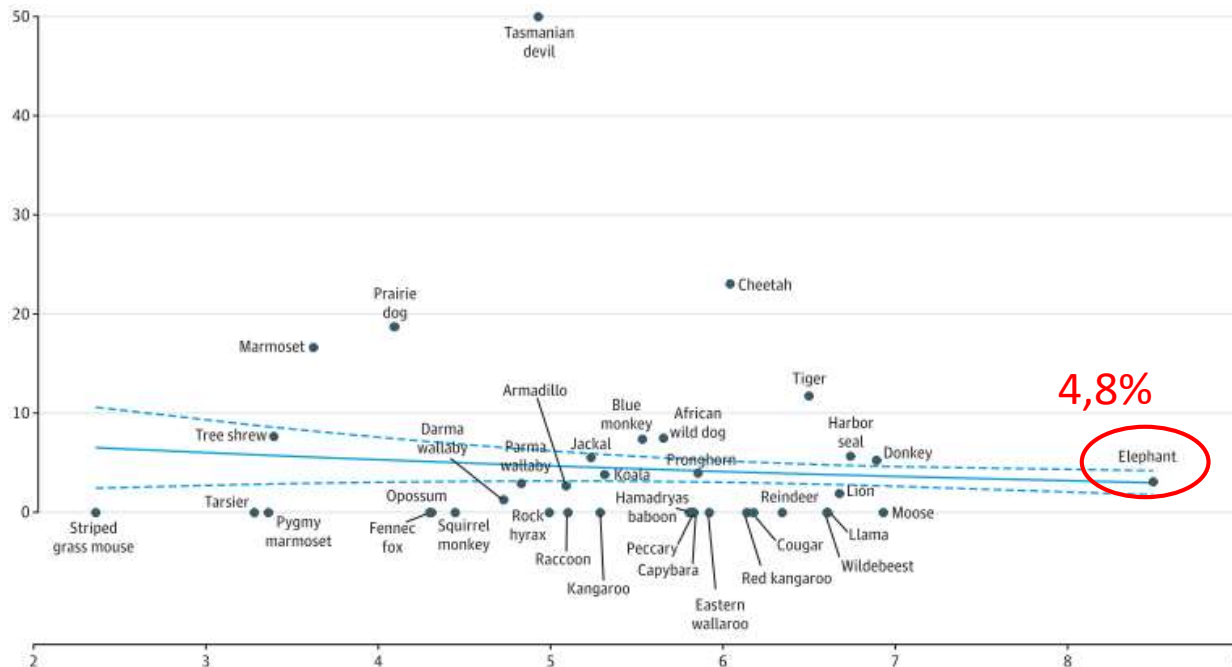


Elefanten und Krebs



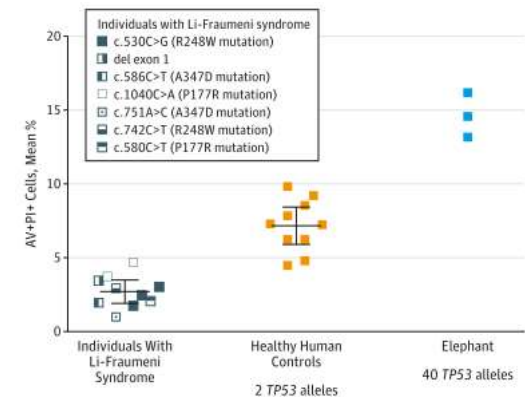
Elefanten haben kein Krebs – TP53

Autopsie Tumor positiv %

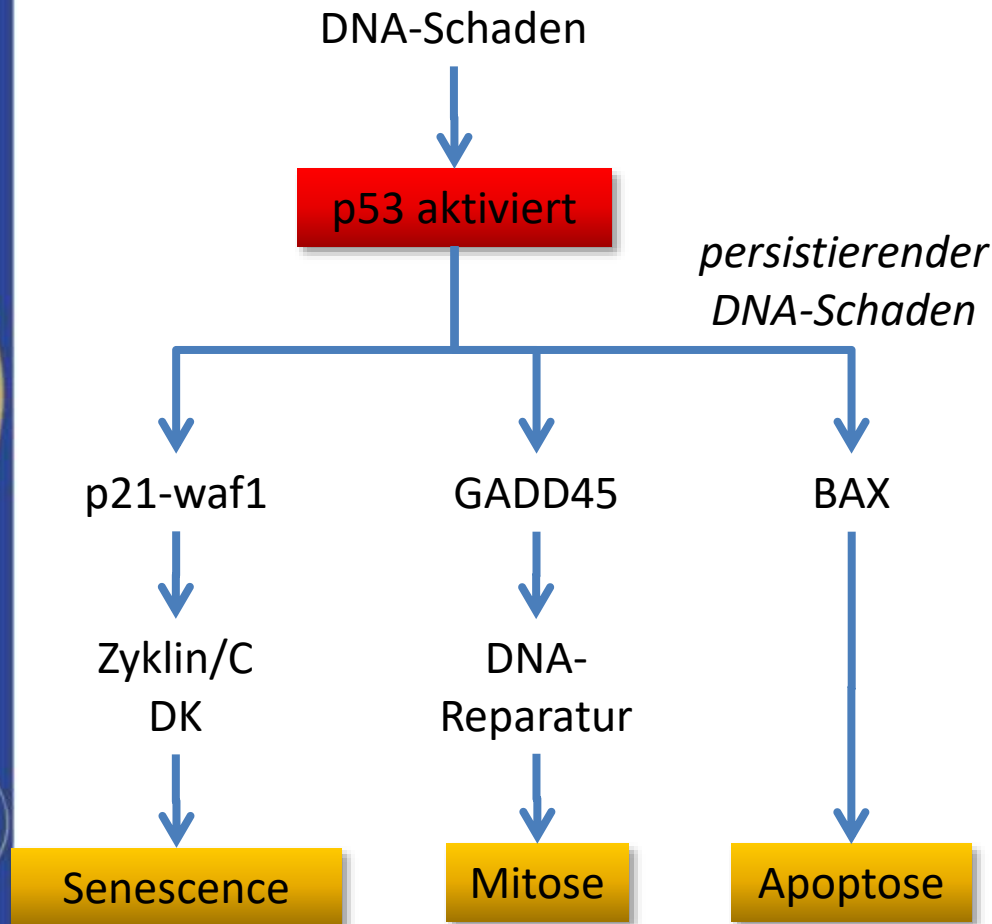


Log(Gewicht) x Lebensdauer (Jahre)

Apoptose in Lymphozyten (2Gy)

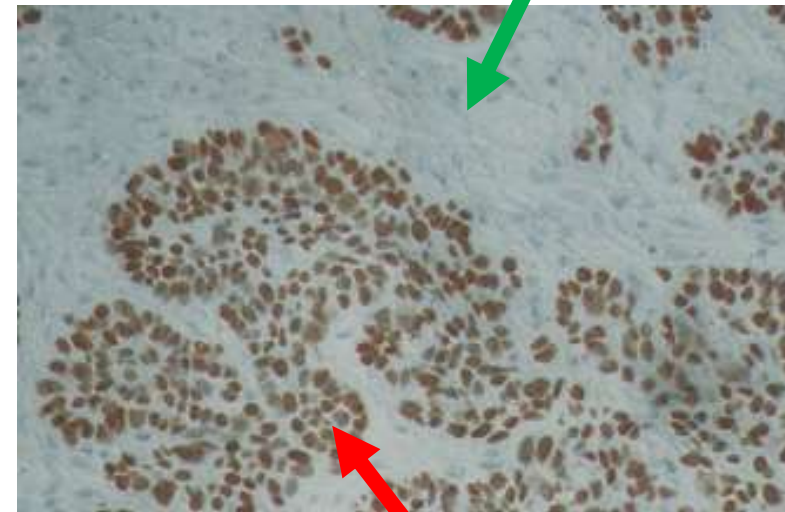


Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (2/3)



*mutierte TP53 in
Larynxkarzinom*

Normale Zellen



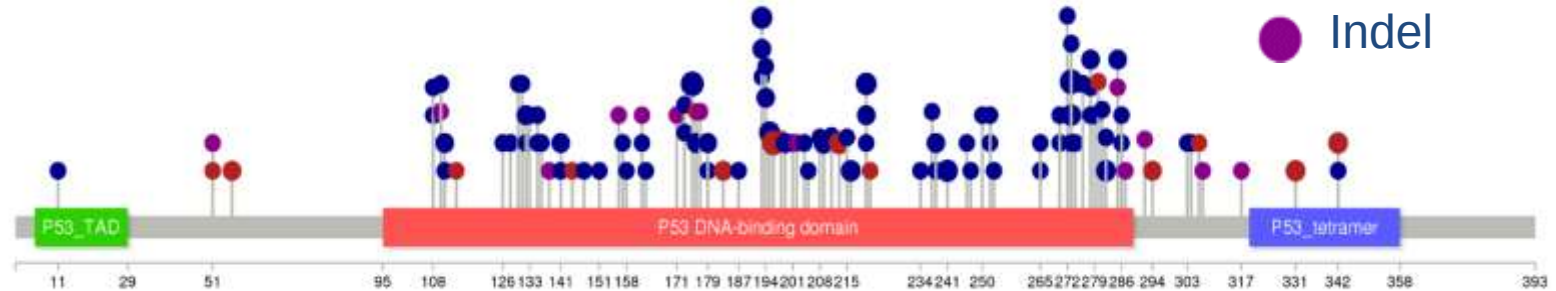
Tumorzellkerne

Verteilung der TP53-Mutationen

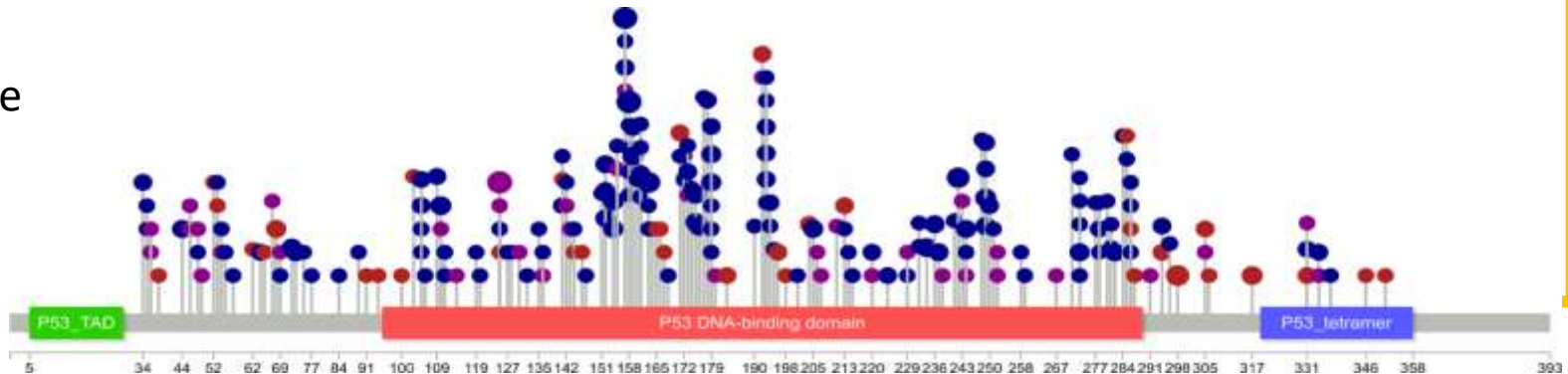
Tumorsuppressorgene

- Missense
- Nonsense
- Indel

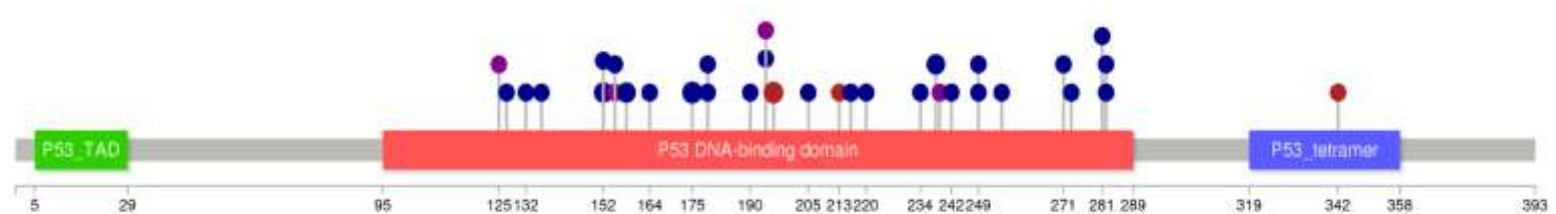
Brust



Lunge



GBM



Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (3/3)

3. BRCA-1 / BRCA-2 / BRCA-3

↳ BReast-Cancer-Antigenes

- ↳ Überwachung und Ausbesserung von Genschäden
- ↳ Reparatur von Doppelstrangbrüchen

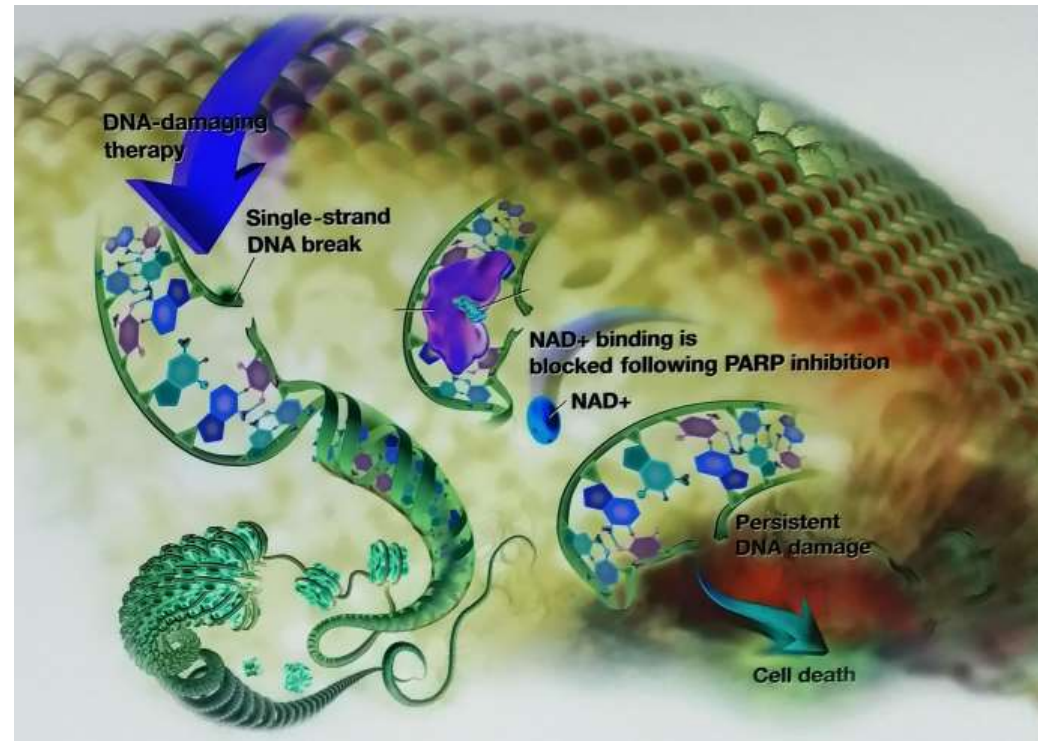
↳ Familiären Mamma Karzinom



Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (3/3)

3. BRCA-1 / BRCA-2

Olaparib



- PARP-Inhibitor
- Zugelassen: 2014 & 2018
- Ovarialkrebs & Brustkrebs

Signaltransduktions-Regulatoren

1. APC



↪ Adenomatöse-Polyposis-coli

2. NF-1 Gen

↪ Neurofibromatose 1: unterdrückt c-ras-assoziierten GTPase-Aktivierungsprotein durch Strukturhomologie

Zelloberflächen-Rezeptoren

1. E-Cadherin

- Stabilisiert **Zell-Zell** Adhäsion
- Magenkarzinomsyndrom



2. DCC-Gen

- Deleted in Colorectal Cancer
- **Zell-Matrix** Zusammenhalt



Fürsorgegene (Caretaker-Gene)

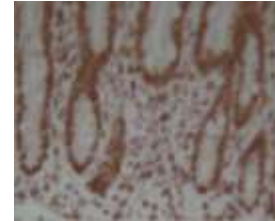
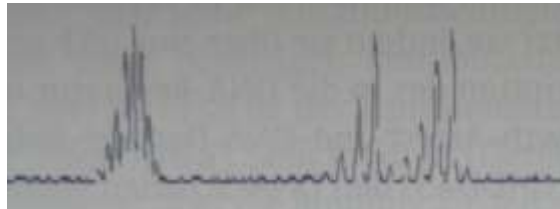
Exakte DNA-Reparatur

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

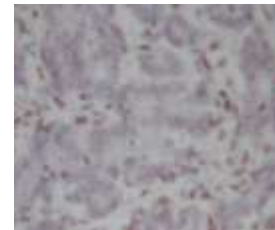
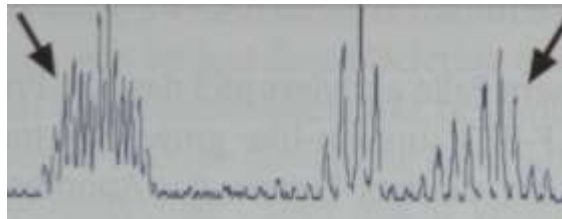


Fürsorgegene

Defekt des Mismatch-Repair-Systems in Kolorektalkarzinom



Normale
Darmschleimhaut



Kolorektalkarzinom

Mikrosatellitenanalyse

IHC
(MLH-1 Reparaturen)

Nobelpreis für Chemie 2015



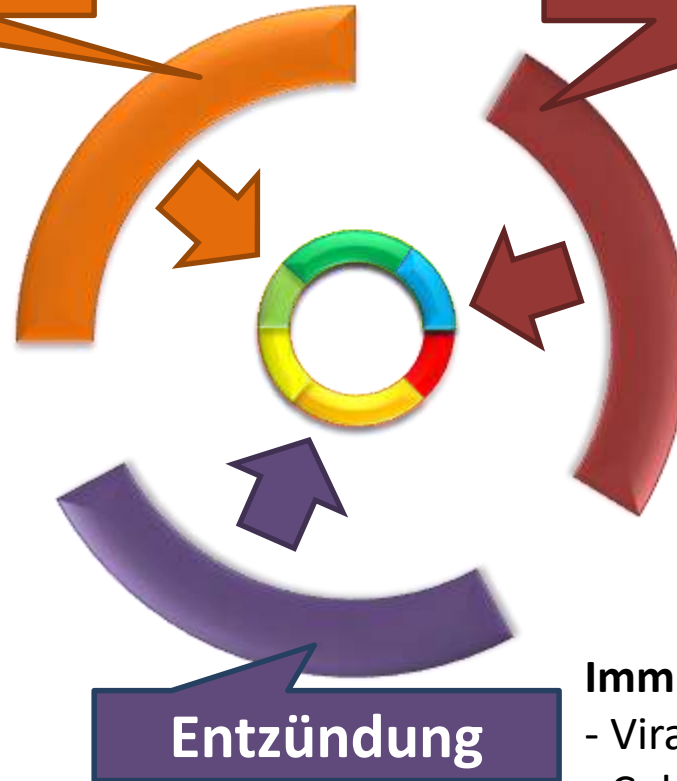
Lindahl, Modrich, Sancar



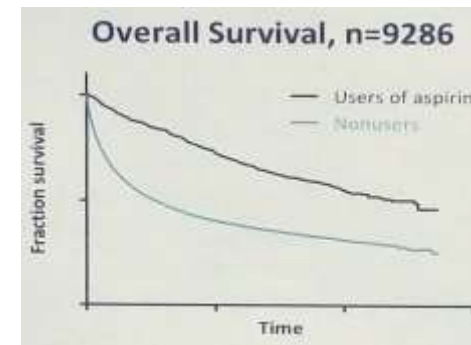
3 Stützfaktoren des Krebses

Energiehaushalt

Genom-Instabilität



Europäischer
Krebekongress, 2016



2011

Entzündung

Immunsystem gegen Krebs:

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



Hallmarks of Cancer: The Next Generation



Semmelweis Universität
<http://semmelweis.hu/>

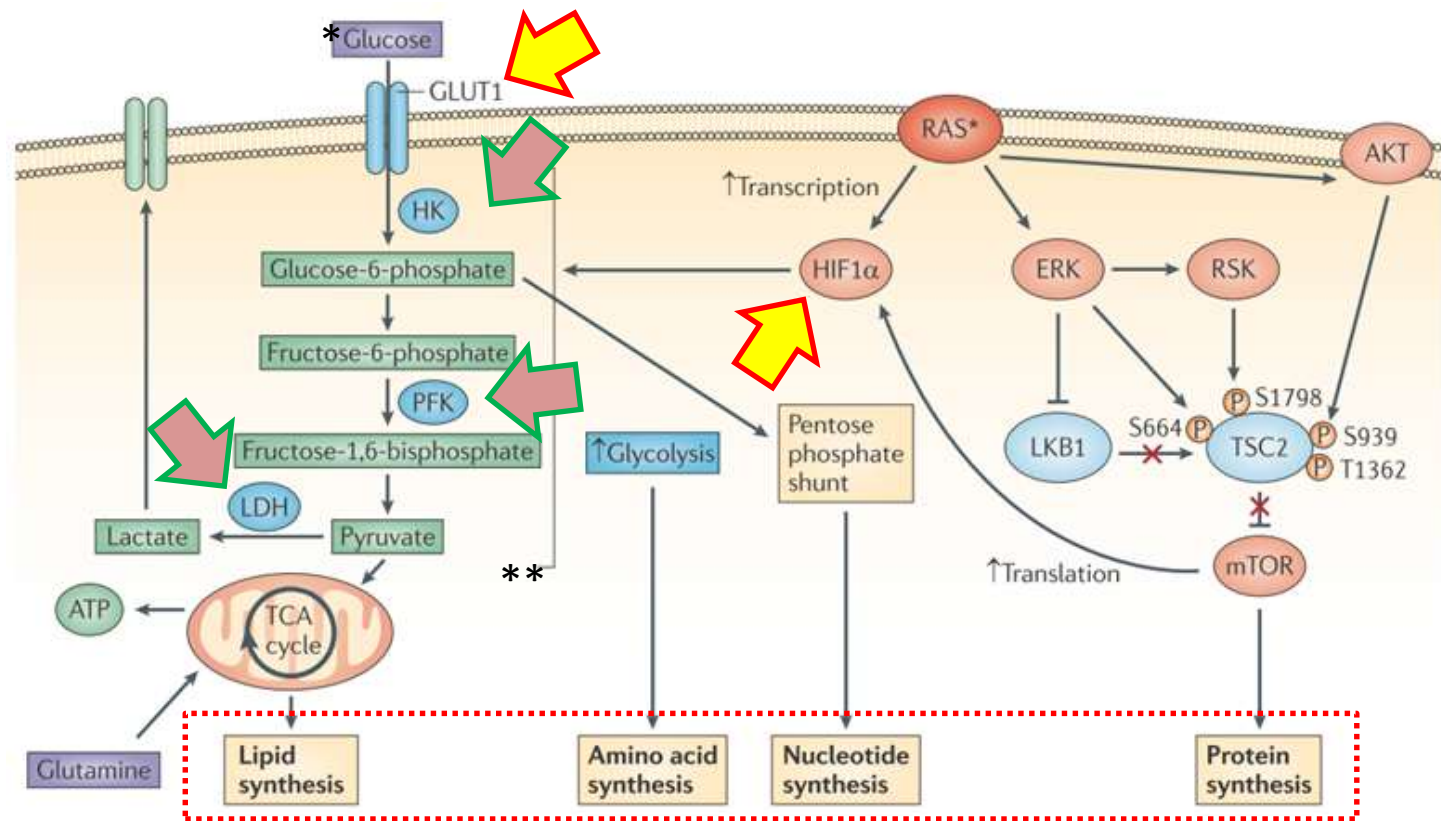
Allgemeine Tumorlehre III.

Prof. Dr. András Kiss
Ph.D., D.Sc.

3 Stützfaktoren des Krebses

Energiehaushalt

anaerob Umgebung: Glykolyse
Warburg (1930): „aerob Glykolyse“
Potter (1958)



Tumorimmunüberwachung

- ↪ Vernichtung der immer wieder entstehenden transformierte Zellen
- ↪ Patienten mit Immundefekten: erhöhtes Tumorrisiko

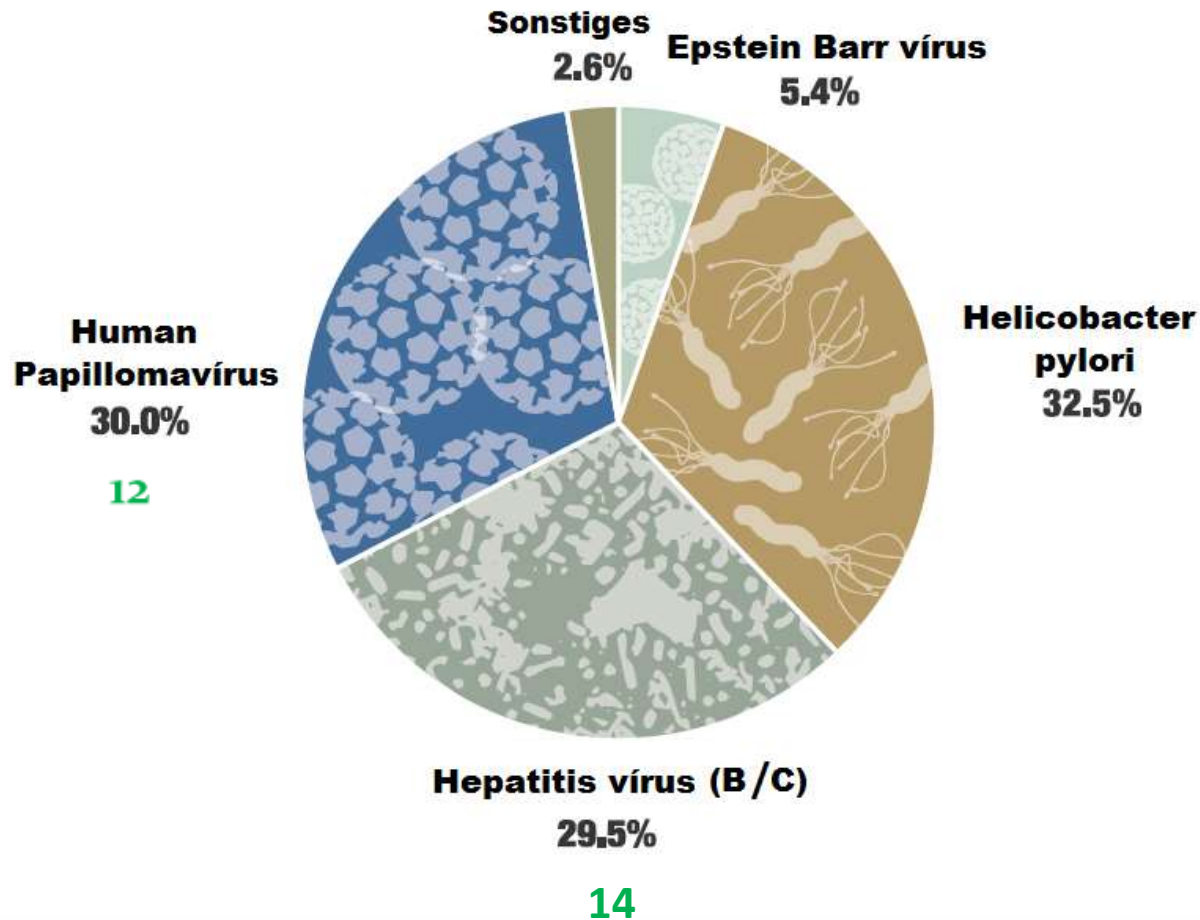
↪ **ABER!**



Umweltfaktoren



Infektionen (5%)



Nobelpreis für Medizin 2005



↪ Warren und Marshall

↪ Entdeckung: *Magenbakterium* namens ***Helicobacter pylori*** die Hauptursache für Entzündungen der Magenschleimhaut (Gastritis) ist



↪ Anzucht während Osterfeiertage 1982



Virale Tumorigenese

➤ Durch Infektion mit onkogenen Viren ausgelöste Tumorentstehung

➤ DNA-Tumoviren...

➤ RNA-Tumoviren..



Nobelpreis für Medizin 2008



➤ zur Hausen (...)

➤ Die Entstehung von
Krebsarten aus
Virusinfektionen (1976)



➤ **HPV** vs. Zervixkarzinom



DNA-Tumorviren #1/2

1. Papovaviren

↳ Papillomenviren

→ Zervixkarzinome, anogenitale Karzinome, ...

↳ Polyomavirus („poly-oma“)



2. Adenoviren

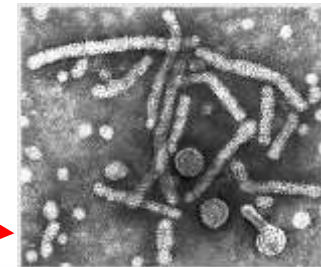
3. Herpesviren

↳ Epstein-Barr-Virus

↳ Human Herpesvirus



4. Hepatitis-B-Virus



DNA-Tumorviren #2/2

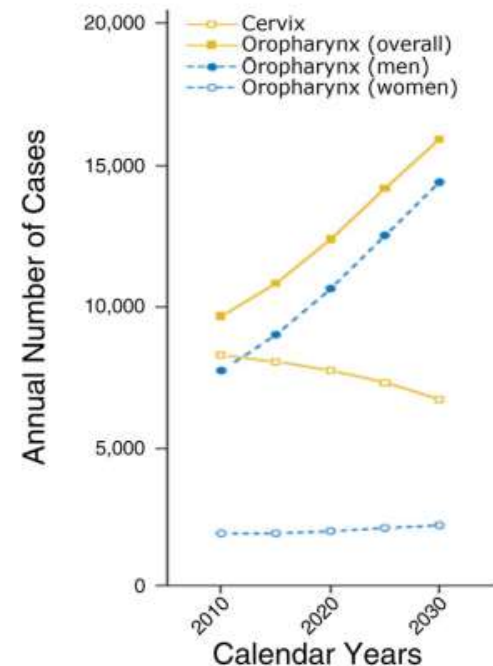
➤ NEJM 2007: Mundkrebs – # der Partnerschaften

➤ **Mundkrebs: HPV+:**

➤ 1984: 16%

➤ 2004: 72%

➤ **Prognose:** bald mehr Mundkrebs bei Männer als Ovarialkrebs bei Frauen?



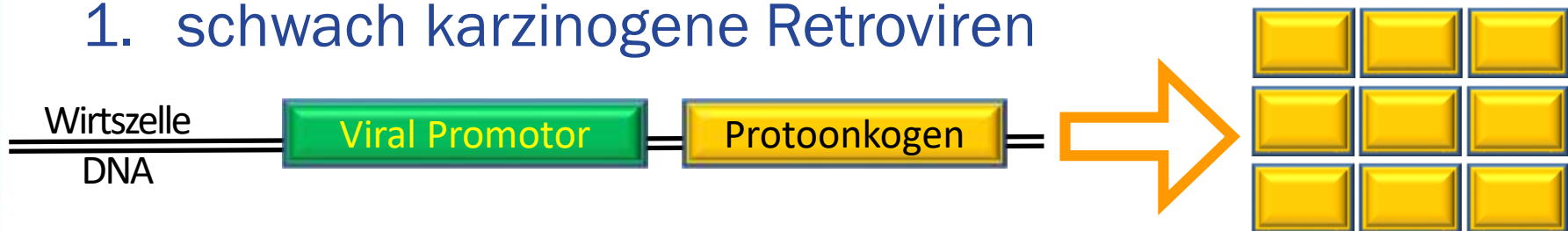
CA Cancer J Clin, 2013



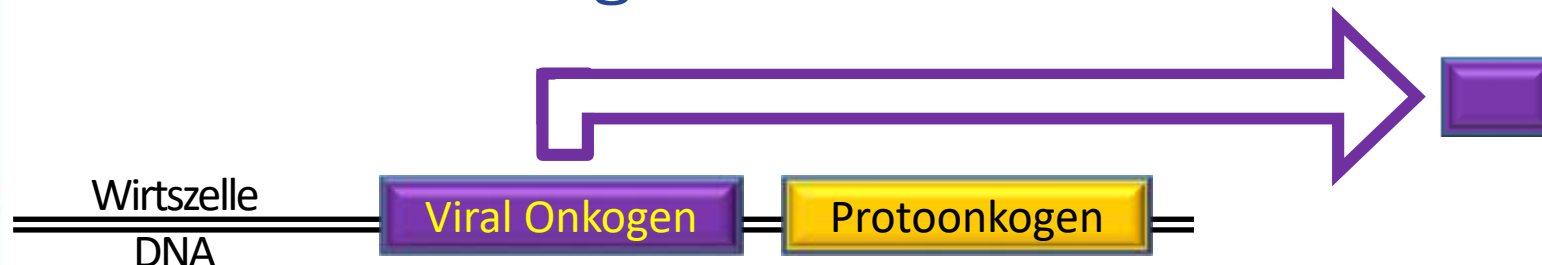
linearen, einzelsträngigen RNA („OncoRNAviren“)



1. schwach karzinogene Retroviren



2. stark karzinogene Retroviren: v-onc



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

Physikalische Tumorigenese

➤ Durch Einwirkung bestimmter physikalischer Kräfte ausgelöste Tumorentstehung.

➤ Fremdkörper

➤ Chemische Tumorigenese

➤ Ionisierende Strahlen...

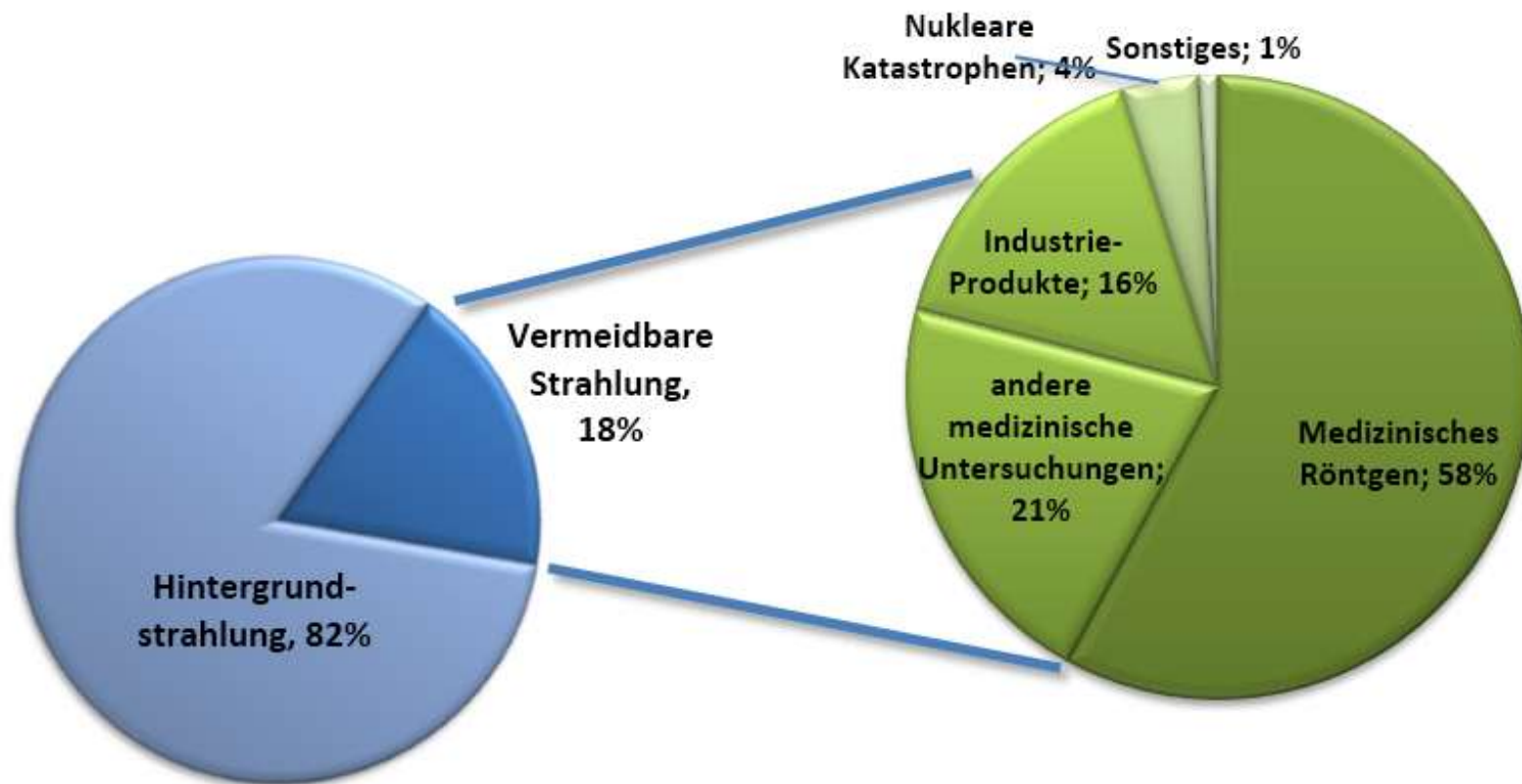
➤ Ultraviolette Strahlen...

➤ Elektromagnetischer Strahlung...

Ionisierende Strahlen (1/2)

- ↪ Pionierzeit der Radiologie: Hautkrebs der Ärzte
- ↪ Osteosarkome, Leukämien, Schilddrüsenkarzinome
- ↪ Radikale und Peroxide > DNA-Strangbrüche
DNA-Strangvernetzungen > Punktmutationen > kras

Ionisierende Strahlen (2/2)



Ultraviolette Strahlen

↪ Geringe Eindringtiefe > Hauttumoren

↪ Xeroderma Pigmentosum (defekten
Caretaker-Gene):
(1/1 mio Geburten)



100'000 DNA Brüche /
Stunde

Inzidenz von Gliomen in England

Research Article

Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995–2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor

Alasdair Philips^{1,2}, Denis L. Henshaw^{1,3}, Graham Lamburn² and Michael J. O'Carroll⁴

¹Children with Cancer UK, 51 Great Ormond Street, London, WC1N 3JQ, UK

²Powerwatch, Cambridgeshire, UK

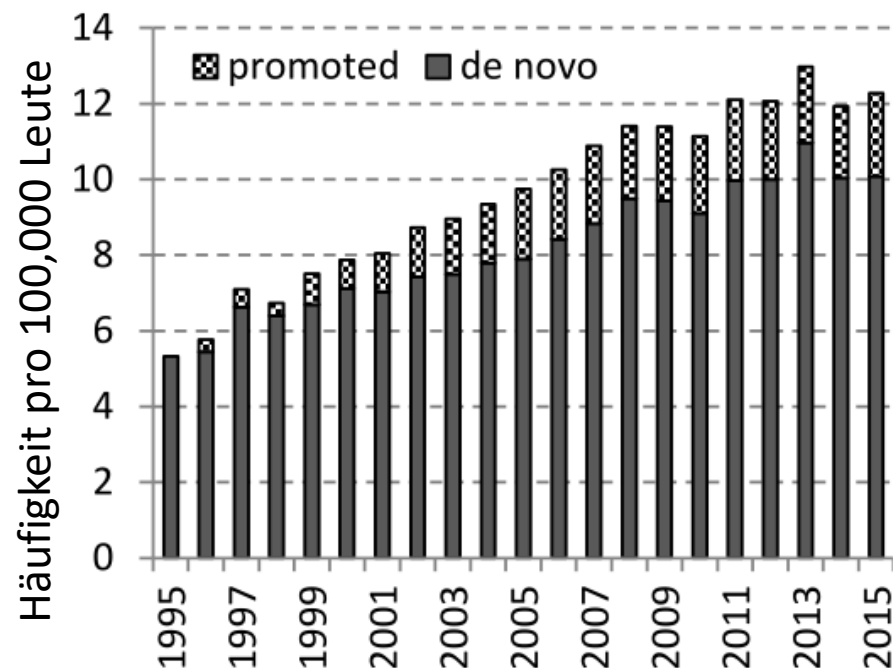
³Professor Emeritus, University of Bristol, UK

⁴Professor Emeritus, Vice-Chancellor's Office, University of Sunderland, UK

Correspondence should be addressed to Alasdair Philips;
alsadair.philips@childrenwithcancer.org.uk

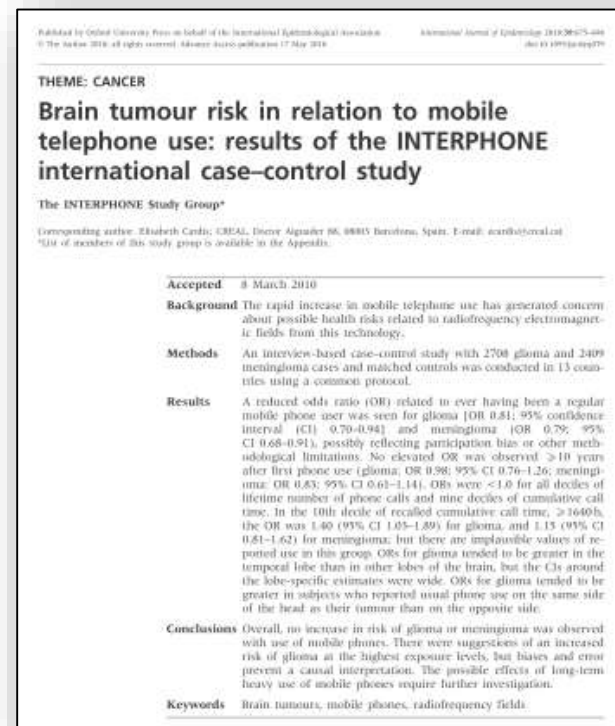
Received 19 December 2017; Revised 14 March 2018; Accepted 21 March 2018;
 Published 24 June 2018

Altersstandardisiert GBM (Erwachsene)



Mobiltelefone 2/4

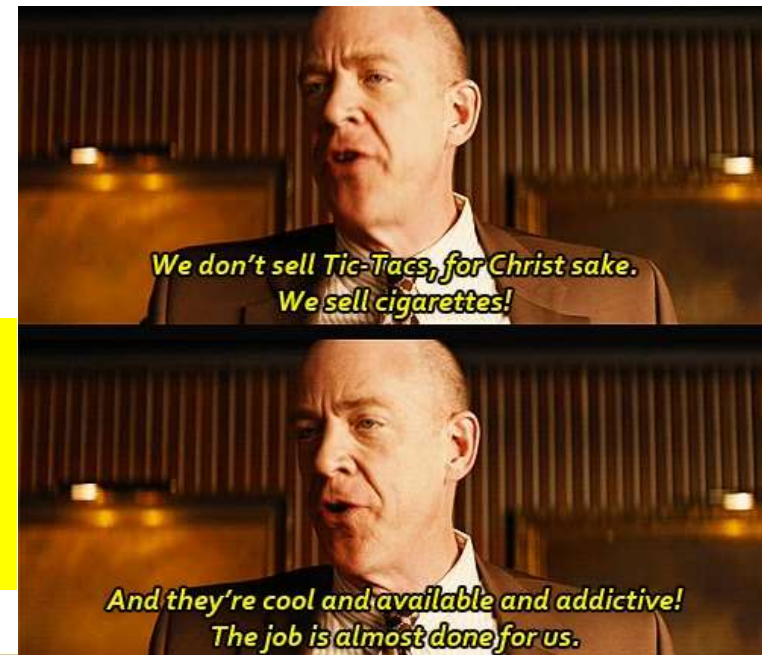
- Elektromagnetischer Strahlung
- WHO
- Review: 31 Wissenschaftler aus 14 Staaten
- INTERPHONE Studie
 - ➔ Gliome OR: 1.4
 - ➔ Meningeome OR: 1.15



Mobiltelefone 3/4

Schweden-Studie

- N=1,200 Hirntumorpatienten
 - N=2,500 Kontrolle
 - 10 Jahre follow-up
- Gliome OR: 2.7 (+170%)
 - Astrocytom bei unter-20 Jahre: OR: 4.9 (+390%)



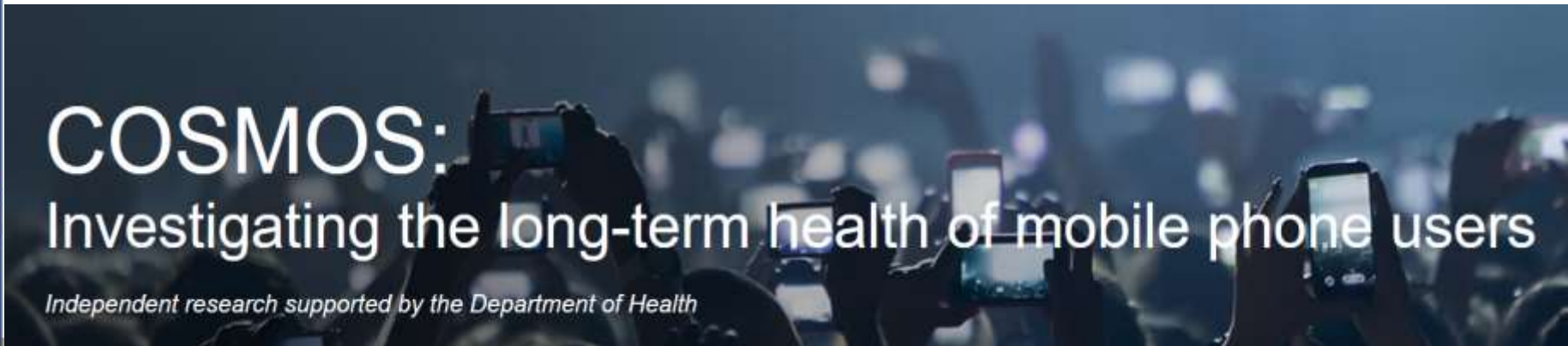
Mobiltelefone 4/4

↪ „recall-bias”

STUDIEN

↪ **COSMOS-Studie:**

- ↪ 250 000 Probanden für 20 Jahre
- ↪ Start: 2010

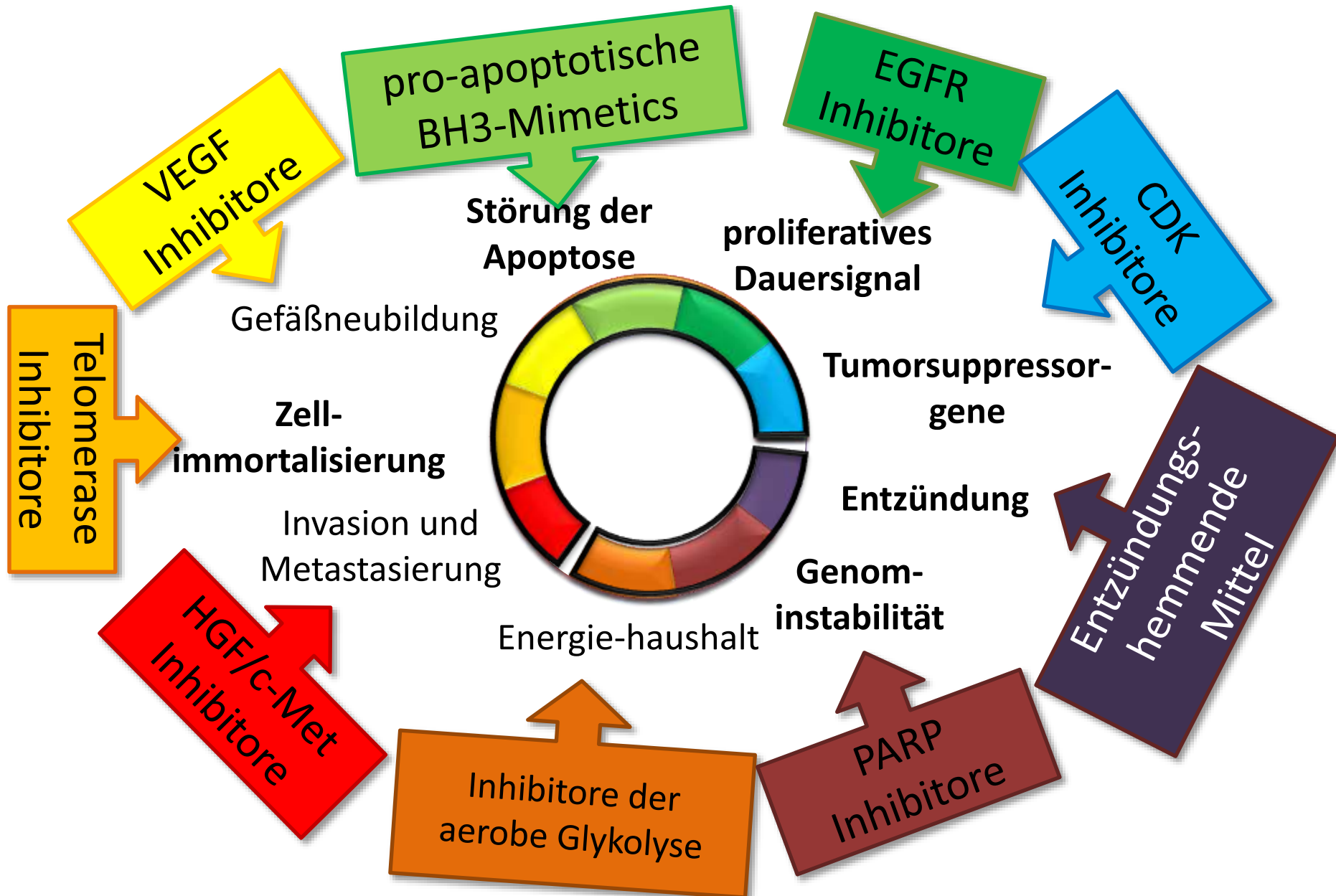
A banner for the COSMOS study. It features a dark background with a blurred city skyline at night. In the foreground, several hands are holding up smartphones, their screens glowing. The text 'COSMOS: Investigating the long-term health of mobile phone users' is overlaid in white.

COSMOS:
Investigating the long-term health of mobile phone users

Independent research supported by the Department of Health



Zusammenfassung 1/2





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. Fürsorgene

5. Virale Tumorigenese

→DNA (HPV, Hepatitis-B)

→RNA (virale Onkogene)

