



Allgemeine Tumorlehre III.

TUMORENTSTEHUNG

Prof. Dr. András Kiss Ph.D., D.Sc.

II. Institut für Pathologie

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

2021.

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



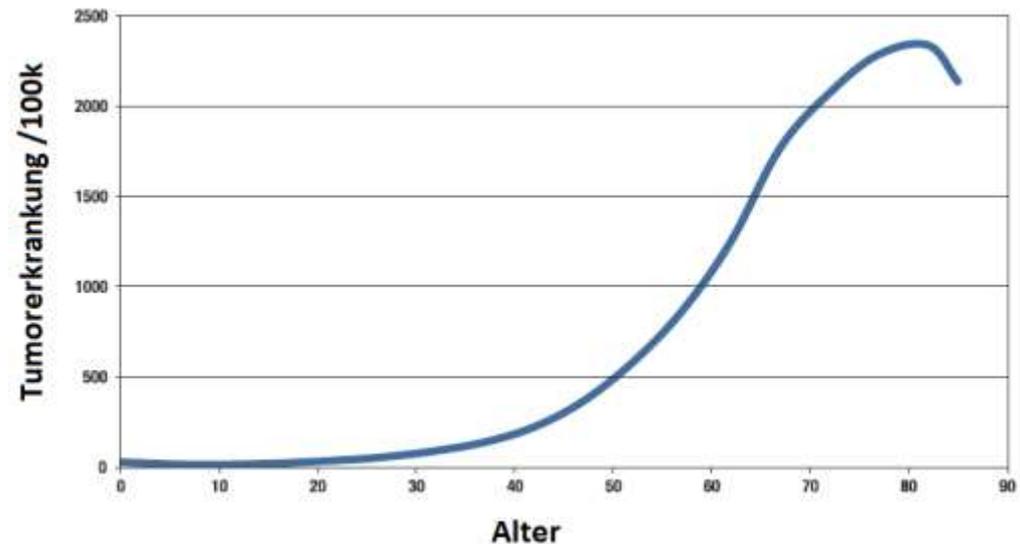
Tumorepidemiologie

1. ALTER

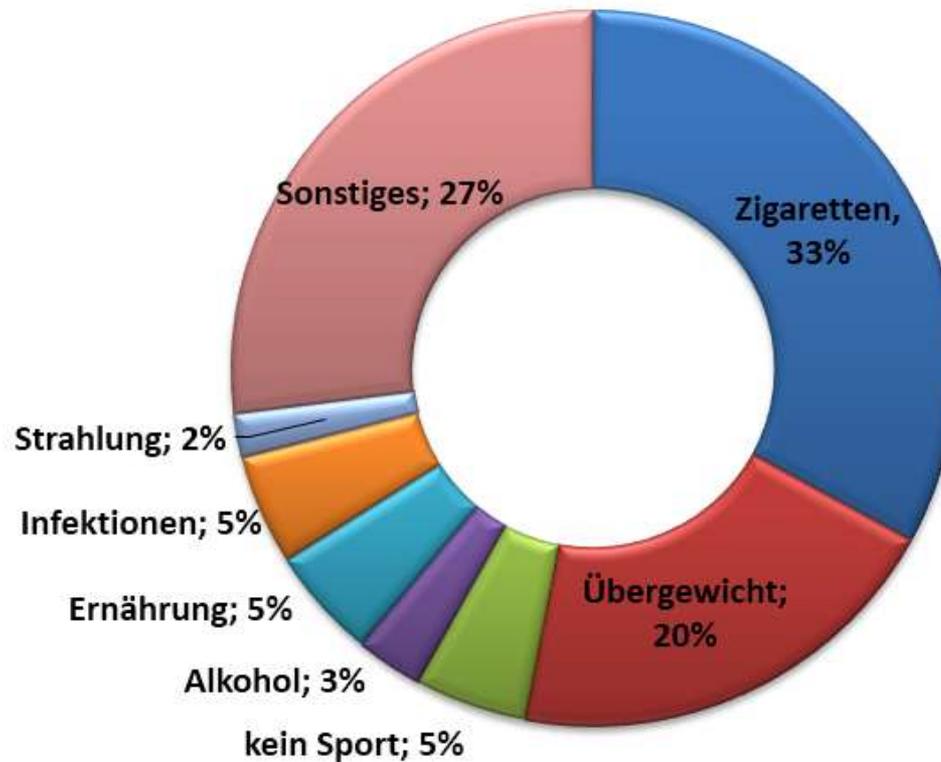
- ↳ Alterstumoren
- ↳ Kindertumoren

2. PREVALENZ

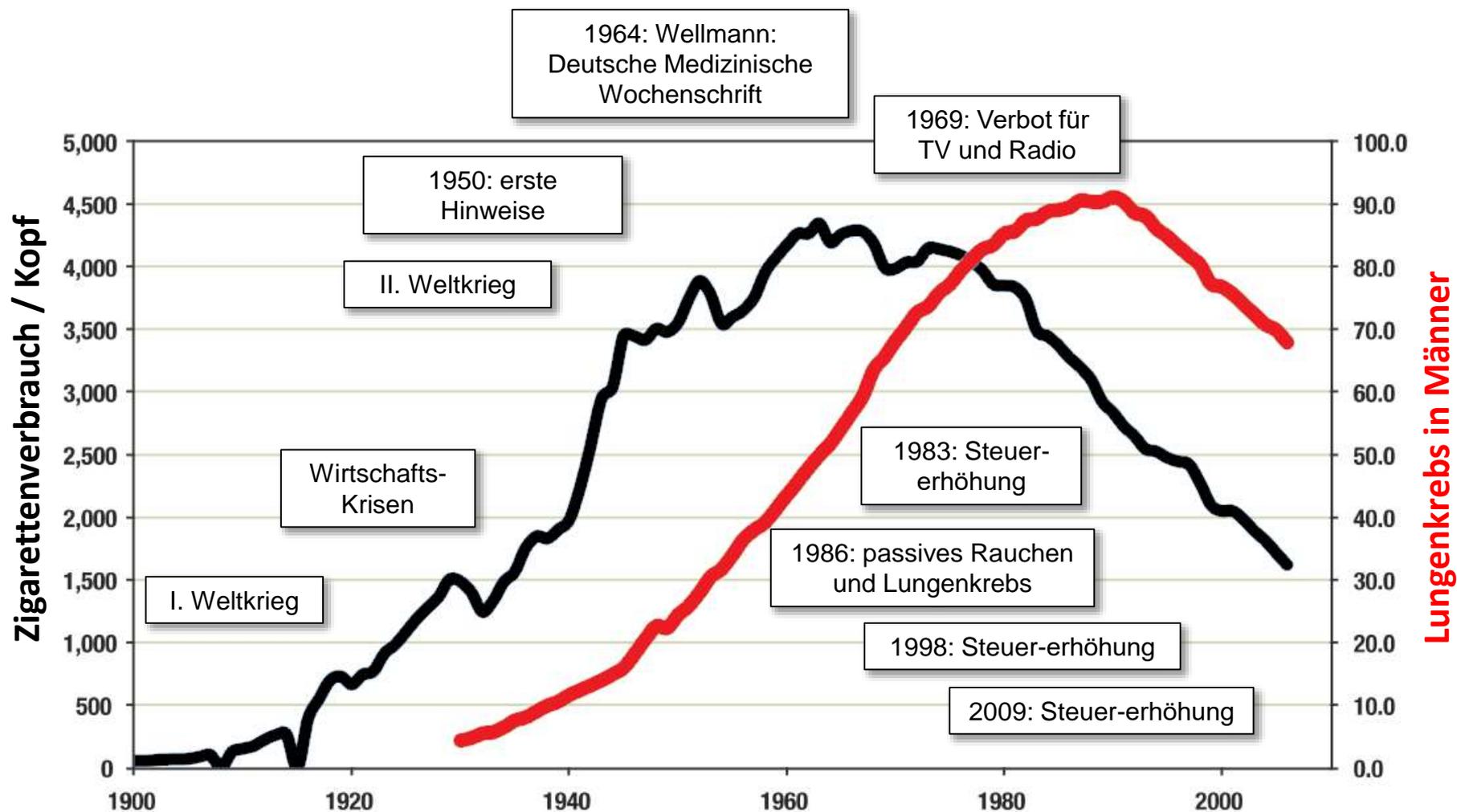
- ↳ 1:2 in Männer
- ↳ 1:3 in Frauen



2/3 aller Krebserkrankungen sind vermeidbar



Zigarettenrauch



Ernährung: Menge

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

- ↪ **ungenügende 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

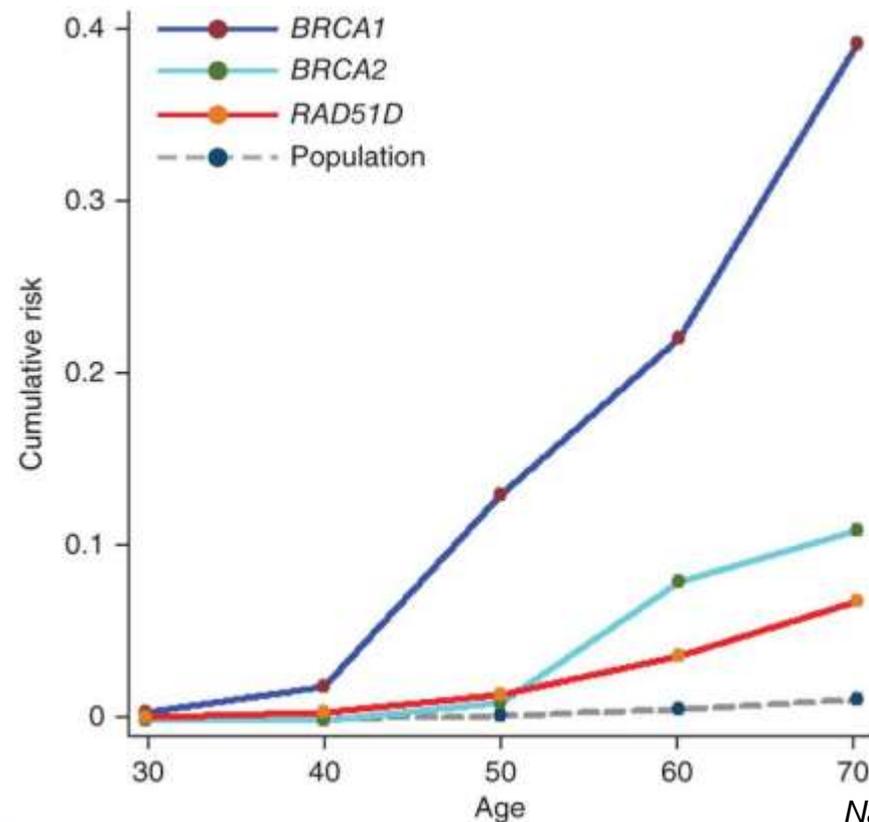
Gen	Malignome
RB-1	Fam. Retinoblastom
BRCA-1 & 2	Fam. Mammakarzinom...
WT-1	Fam. Nephroblastom
APC	Familiär adenomatöse Polypose
NF-1, NF-2	Neurofibromatose



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

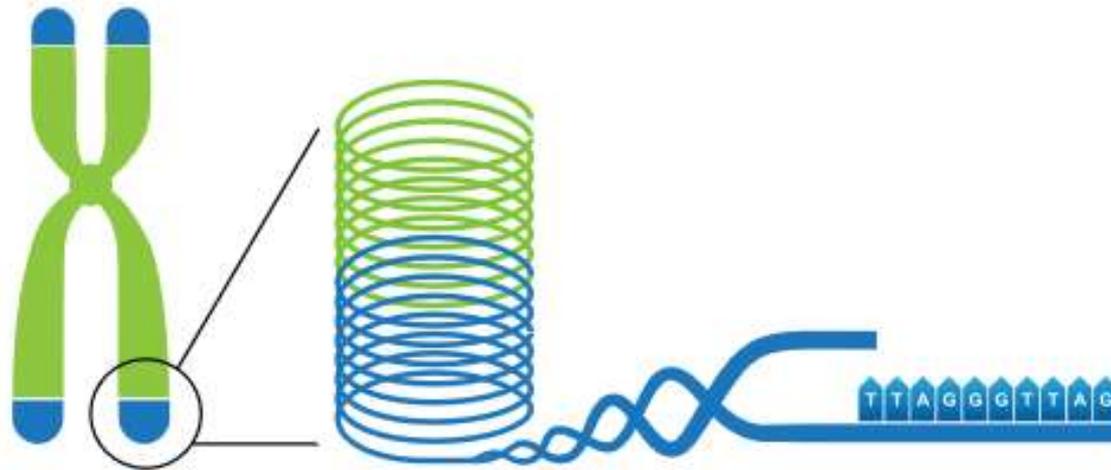
Erbfaktoren #2: Autosomal Rezessiv

betroffene Gene:

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



Entdeckung der Telomere



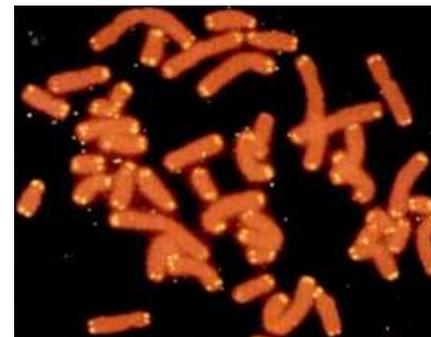
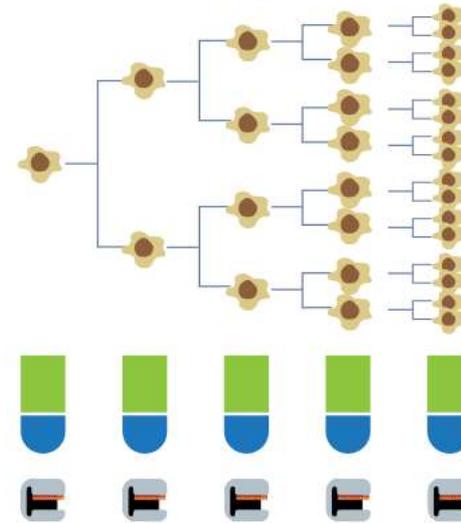
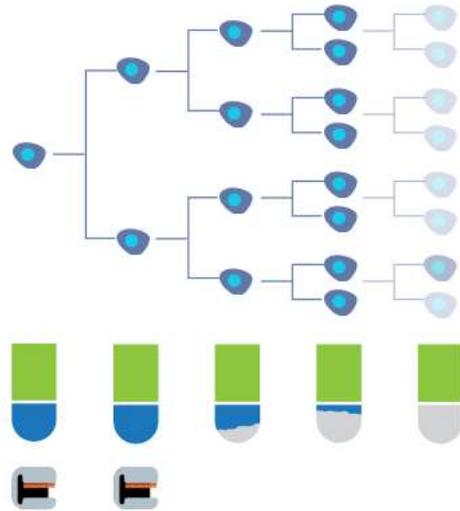
Nobelpreis für Medizin 2009



Blackburn, Greider, Szostak (USA)



Krebs und Telomere

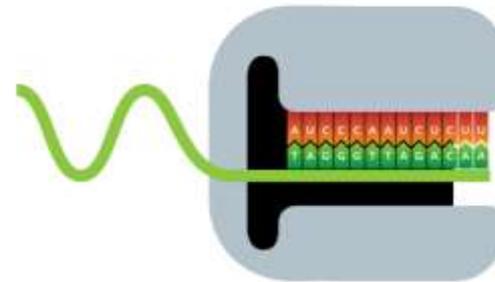


Geron

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



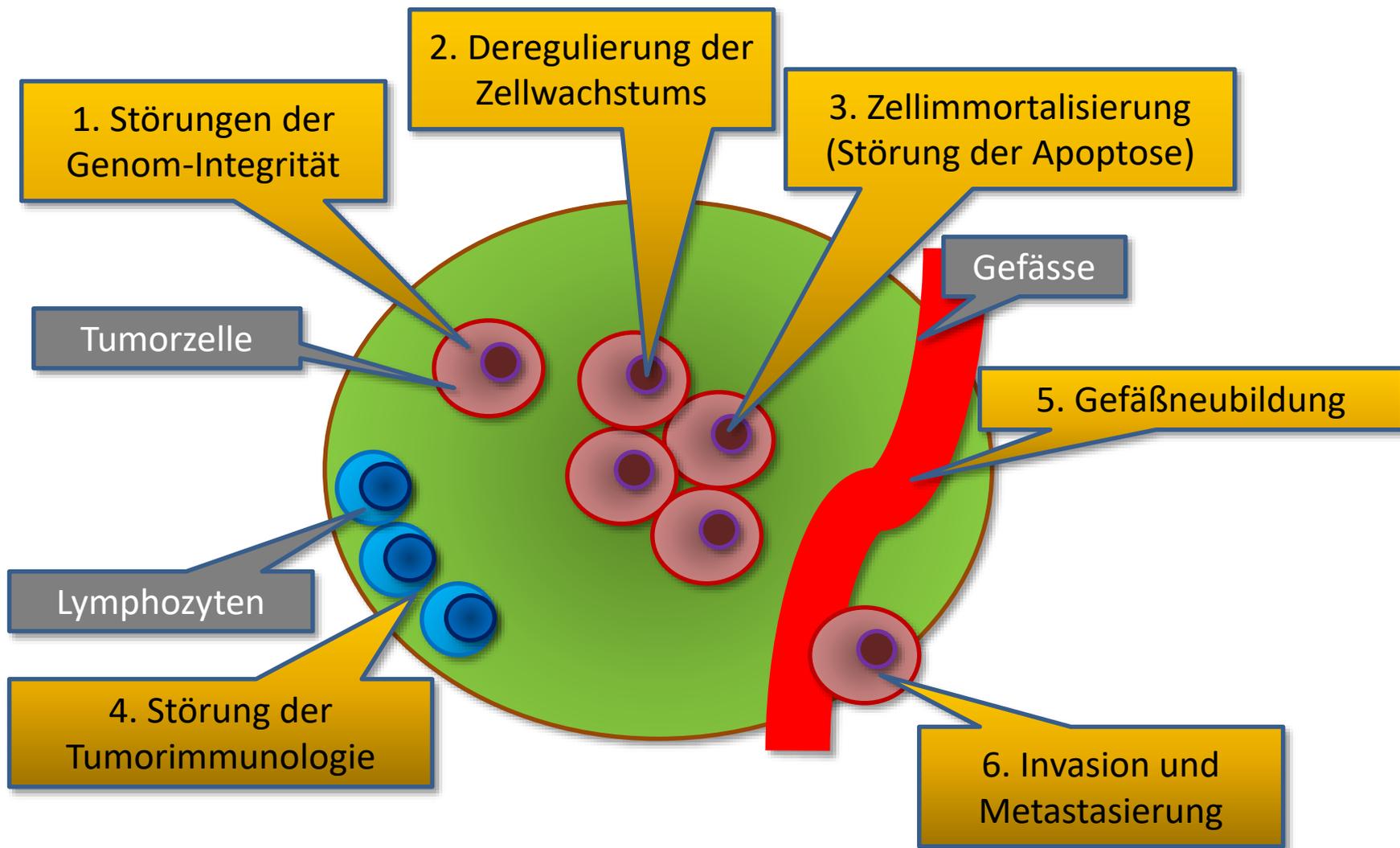
Kausale Tumorigenese

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

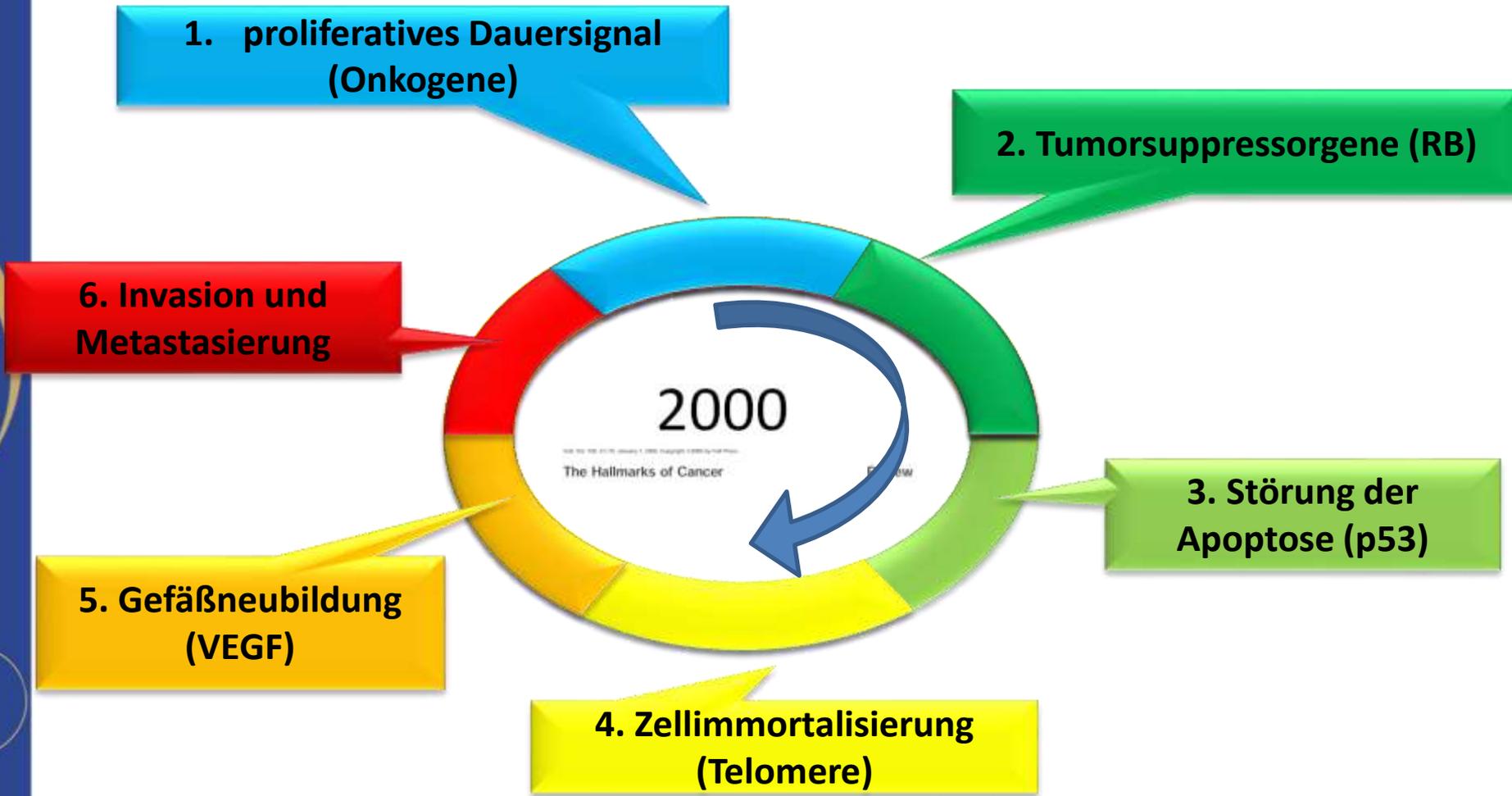
↪ Genetischen Schädigungen sind entscheidend



Biologie der Tumorigenese



6 Kennzeichen des Krebses



Krebs = genetische Erkrankung

↪ Bis zu 6 Gene müssen mutiert sein

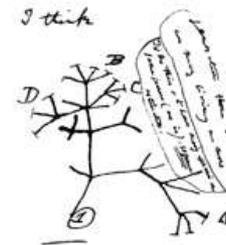
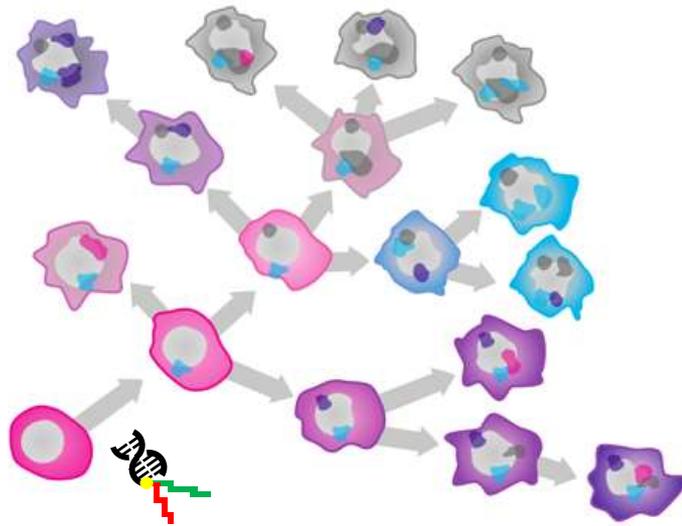
↪ Primär monoklonal

↪ Nebenzelllinien mit weiteren genetischen Aberrationen



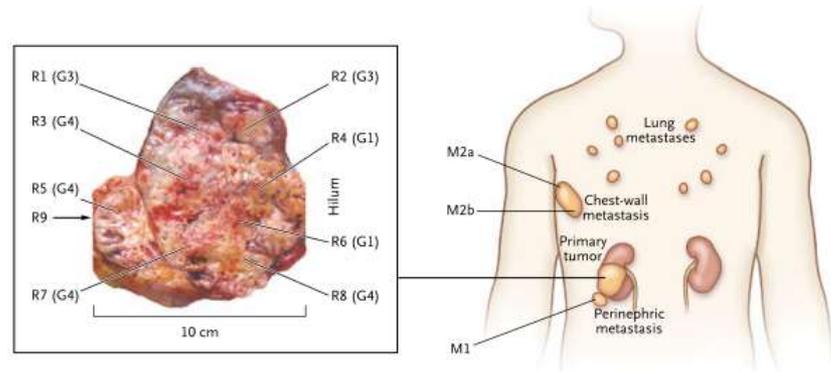
Krebs und Evolution

Krebs

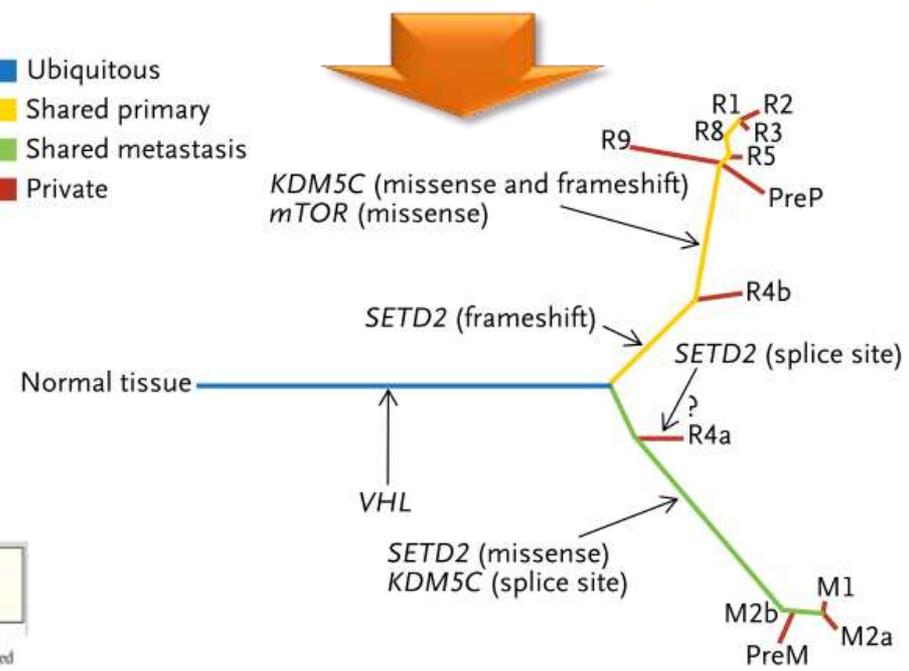


Darwin / Wallace

Evolution des Krebses



- Ubiquitous
- Shared primary
- Shared metastasis
- Private



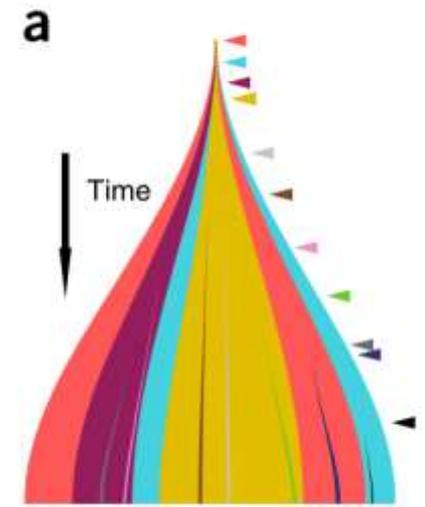
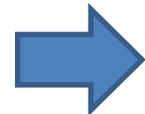
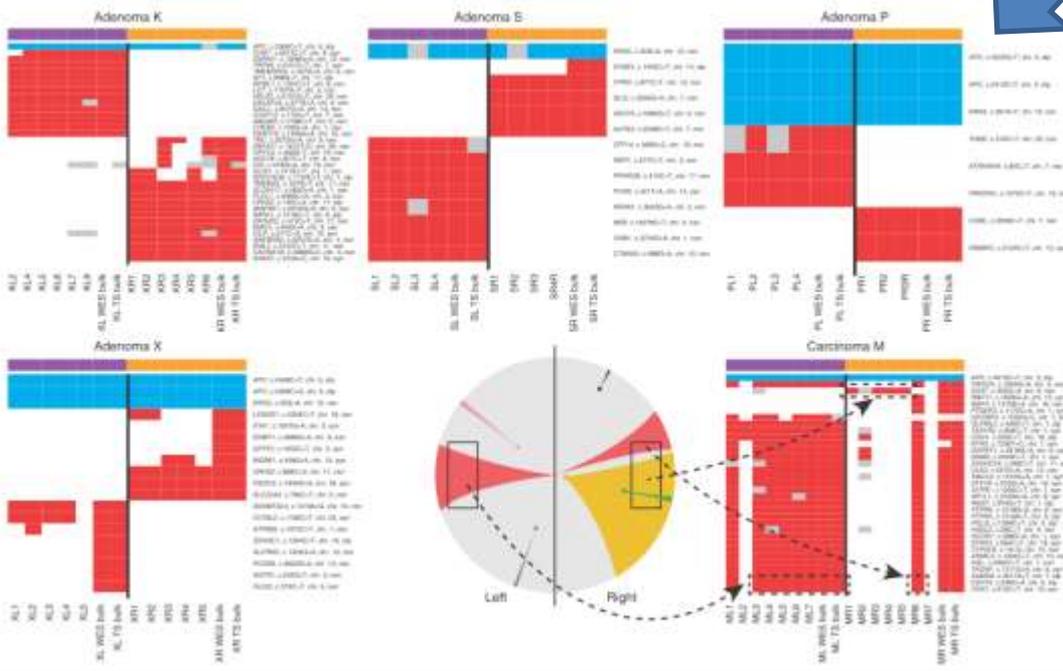
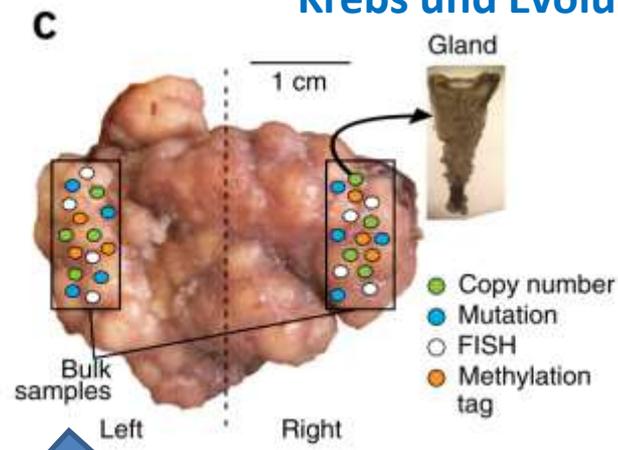
Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing



Big Bang-Theorie

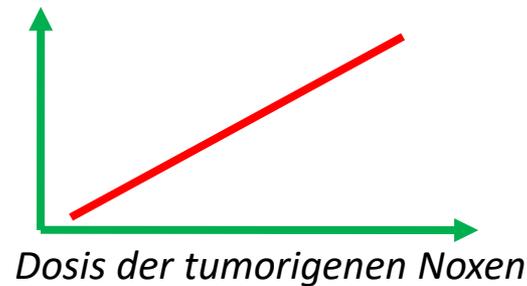


n=350



4 Phasen der Tumorigenese

1. Initiation

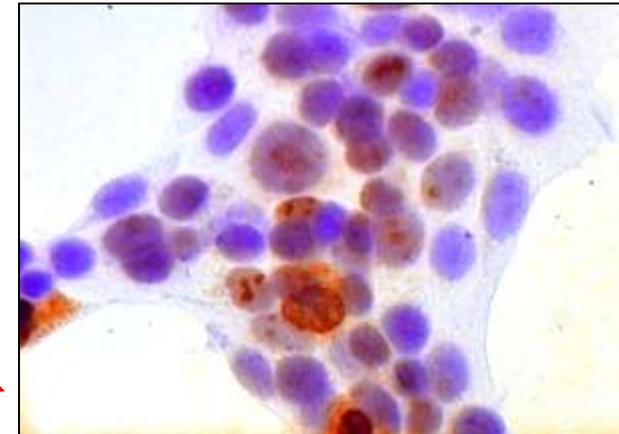


2. Promotion: *die Proliferation der initiierten Zelle*

3. Progression: *lange Latenzphase*

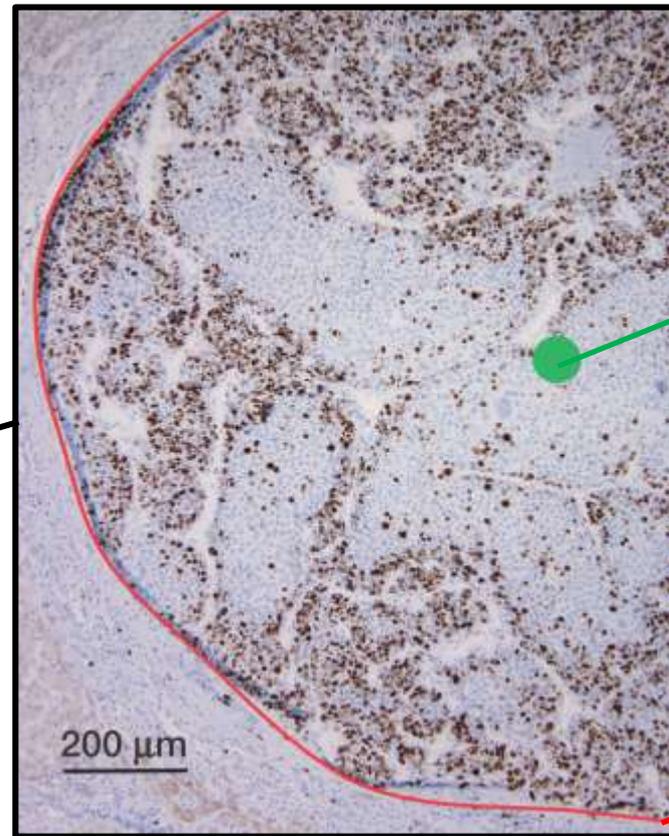
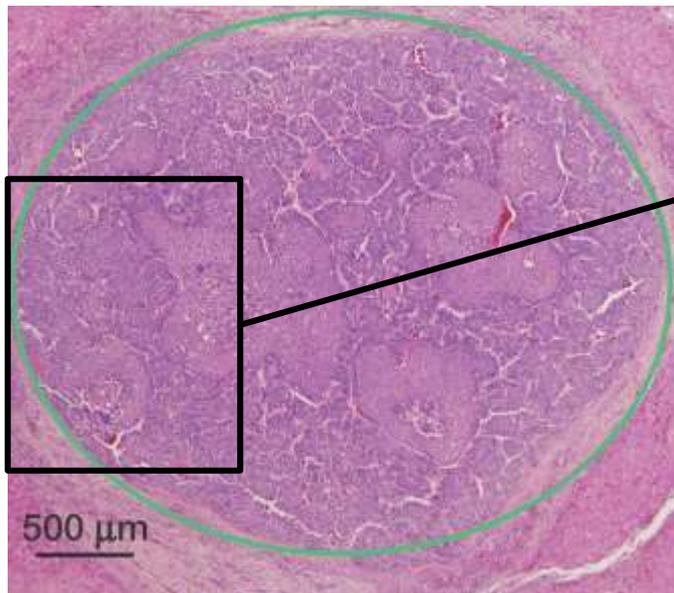
4. Metastasierung

5. *Arzneimittelresistenz (MDR)...*



MKI67 Proliferationsmarker in EPP85-181 Zelllinie

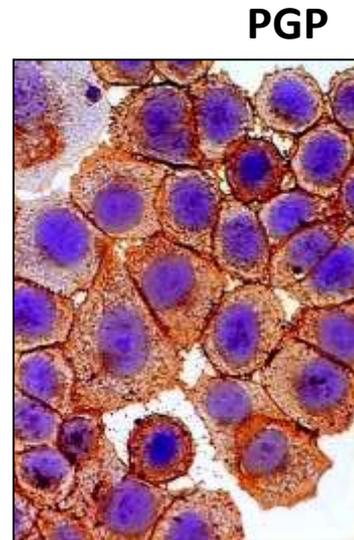
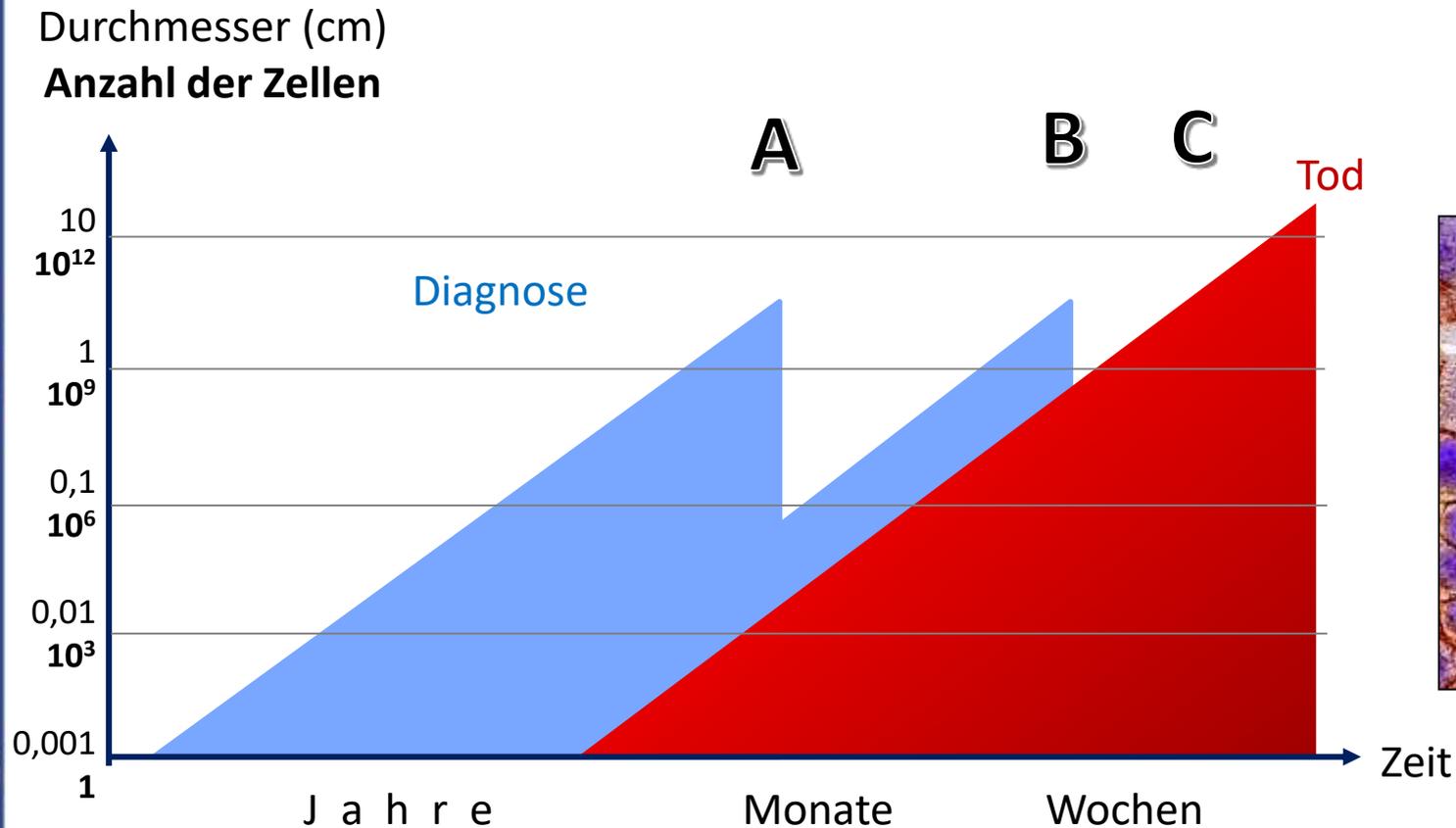
MKI67 in HCC



Centrum

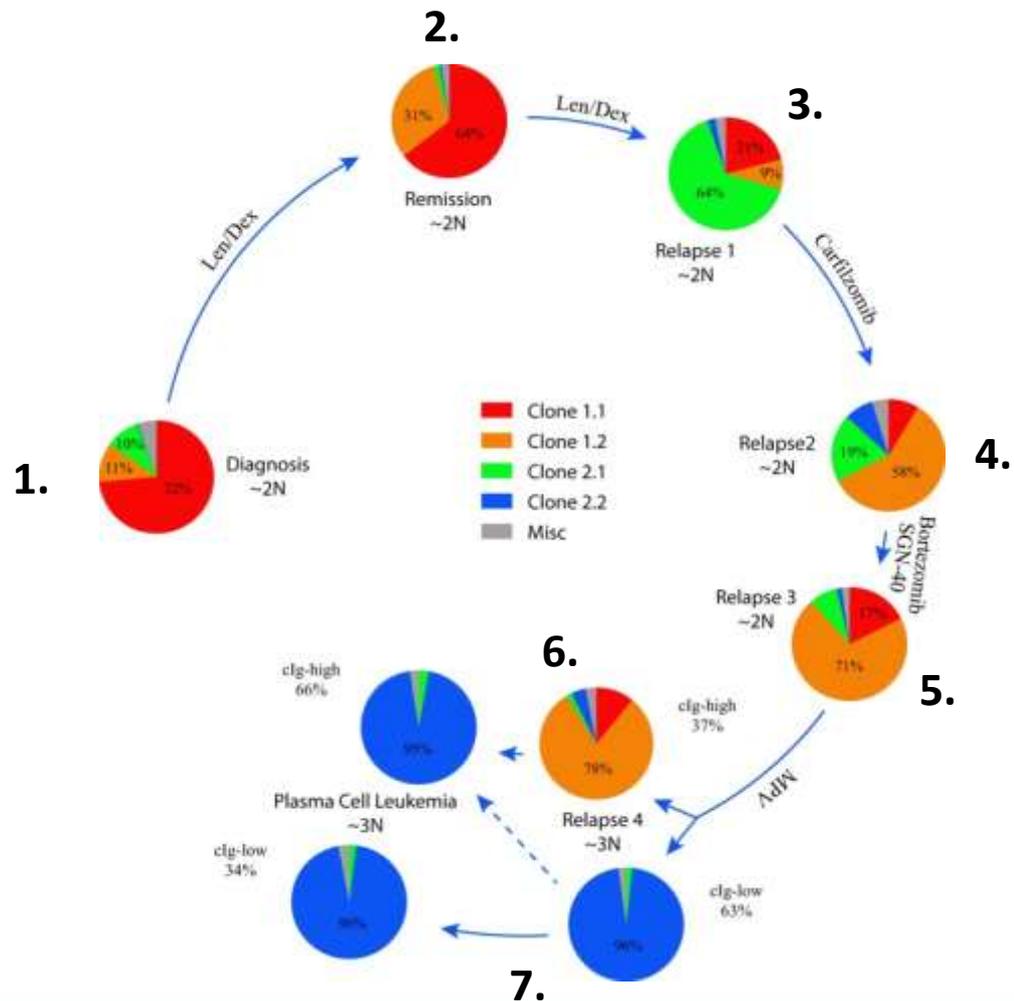
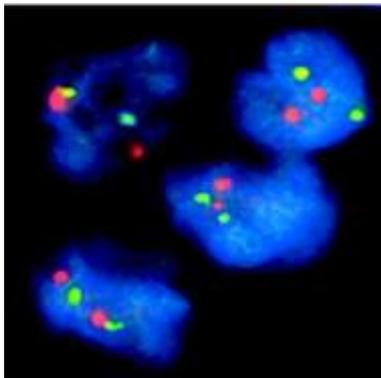
Tumorgrenze

Arzneimittelresistenz (MDR)



Clonal dynamics

Myeloma multiplex



Onkogene (~200, „gain of function“)

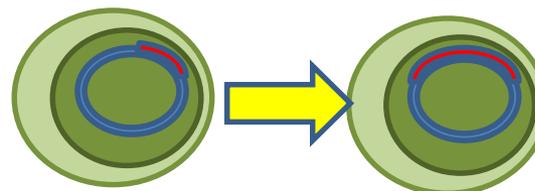
↳ „Krebsgene“, gesteigerte Funktion des Gens oder des Genprodukts = „gain of function“



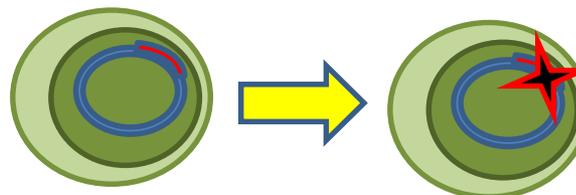
Onkogene

⇒ Onkogenaktivierung:

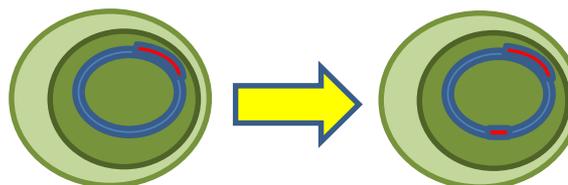
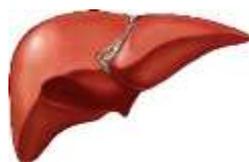
1. Genamplifikation (her2)



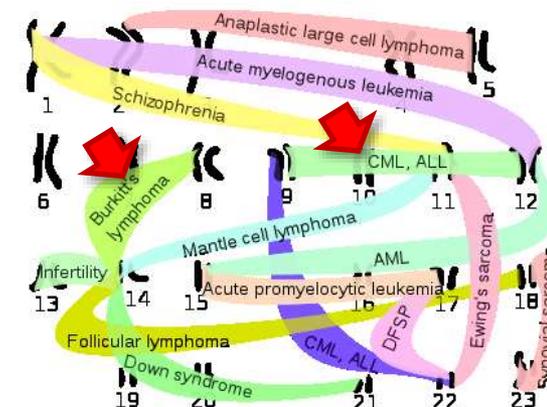
2. Punktmutation (ras)



3. Insertionsmutation

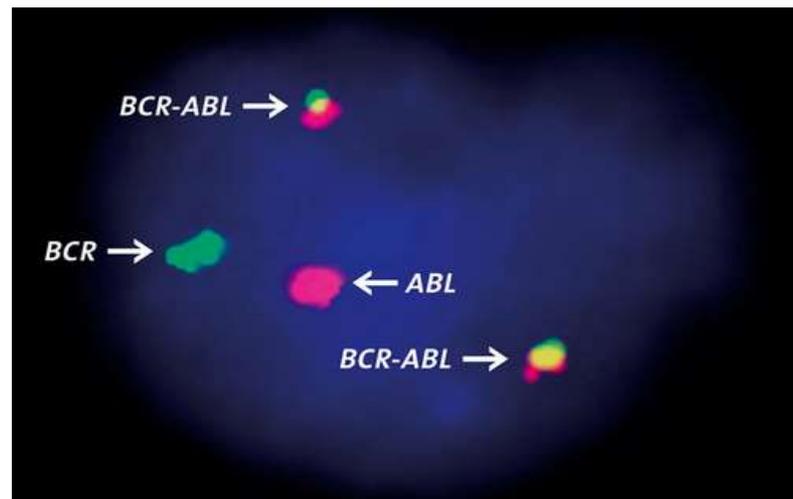
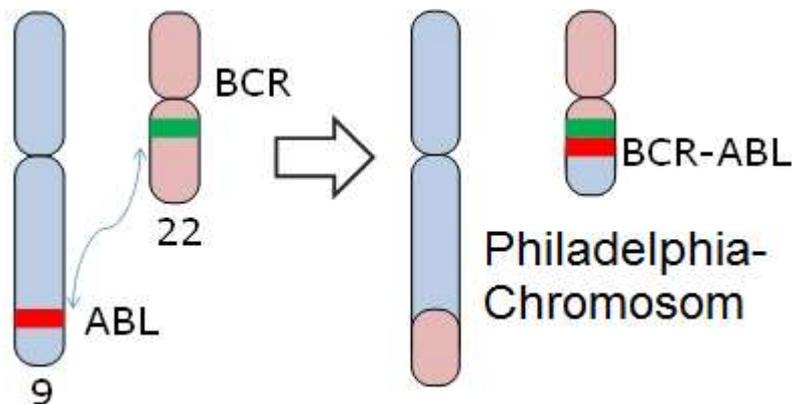


4. Chromosomale Umlagerung, Translokation



Philadelphia-Chromosom

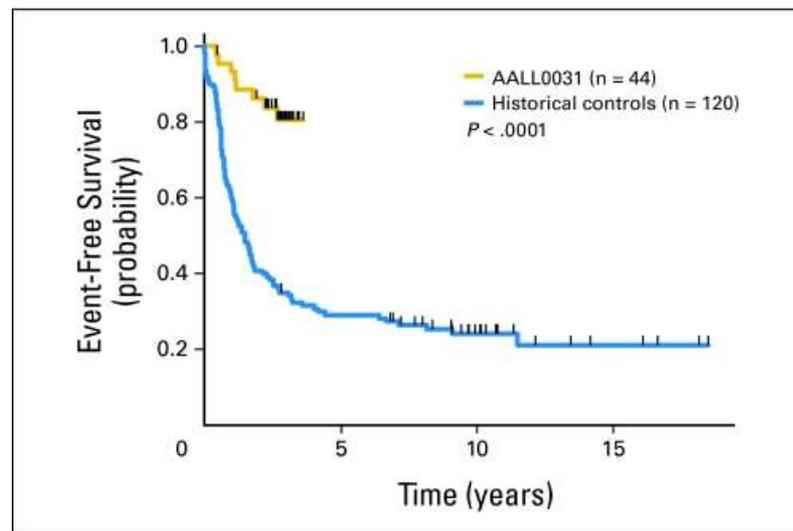
CML, ALL



-> TKI: imatinib (Gleevec)

↳ Zugelassen: 2003

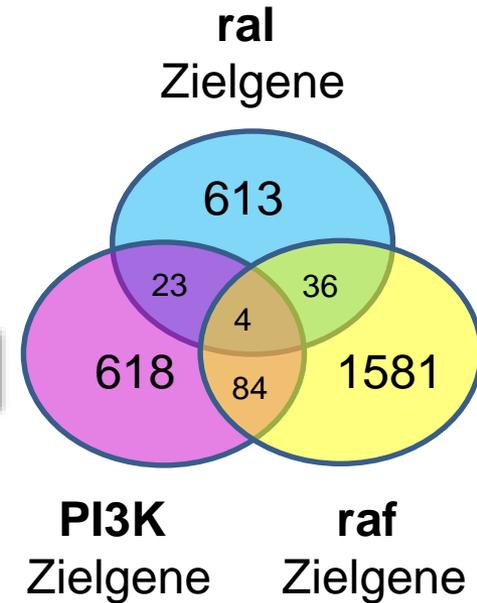
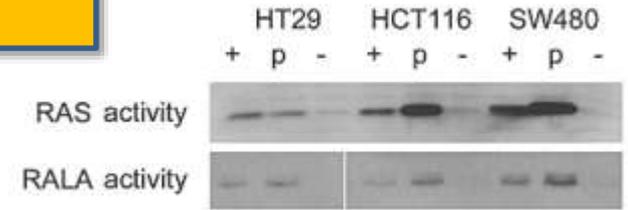
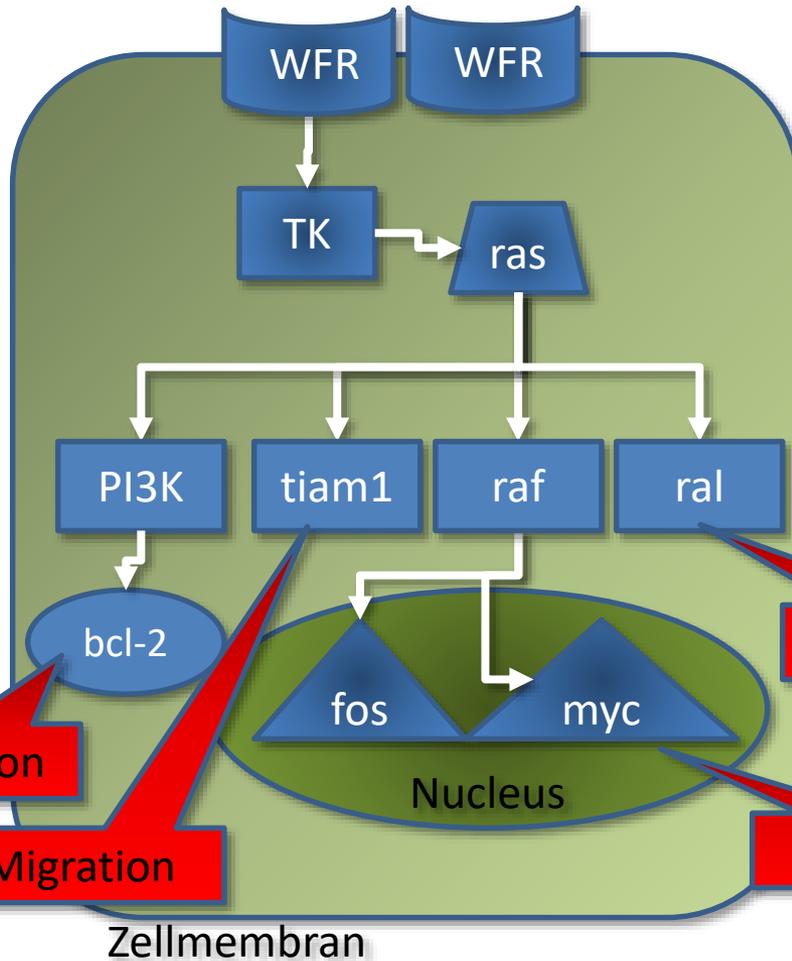
↳ Bei Kindern: 2013:



RAS

Onkogene

WF
 Wachstumsfaktoren:
 CSF, EGF, PDGF, ...



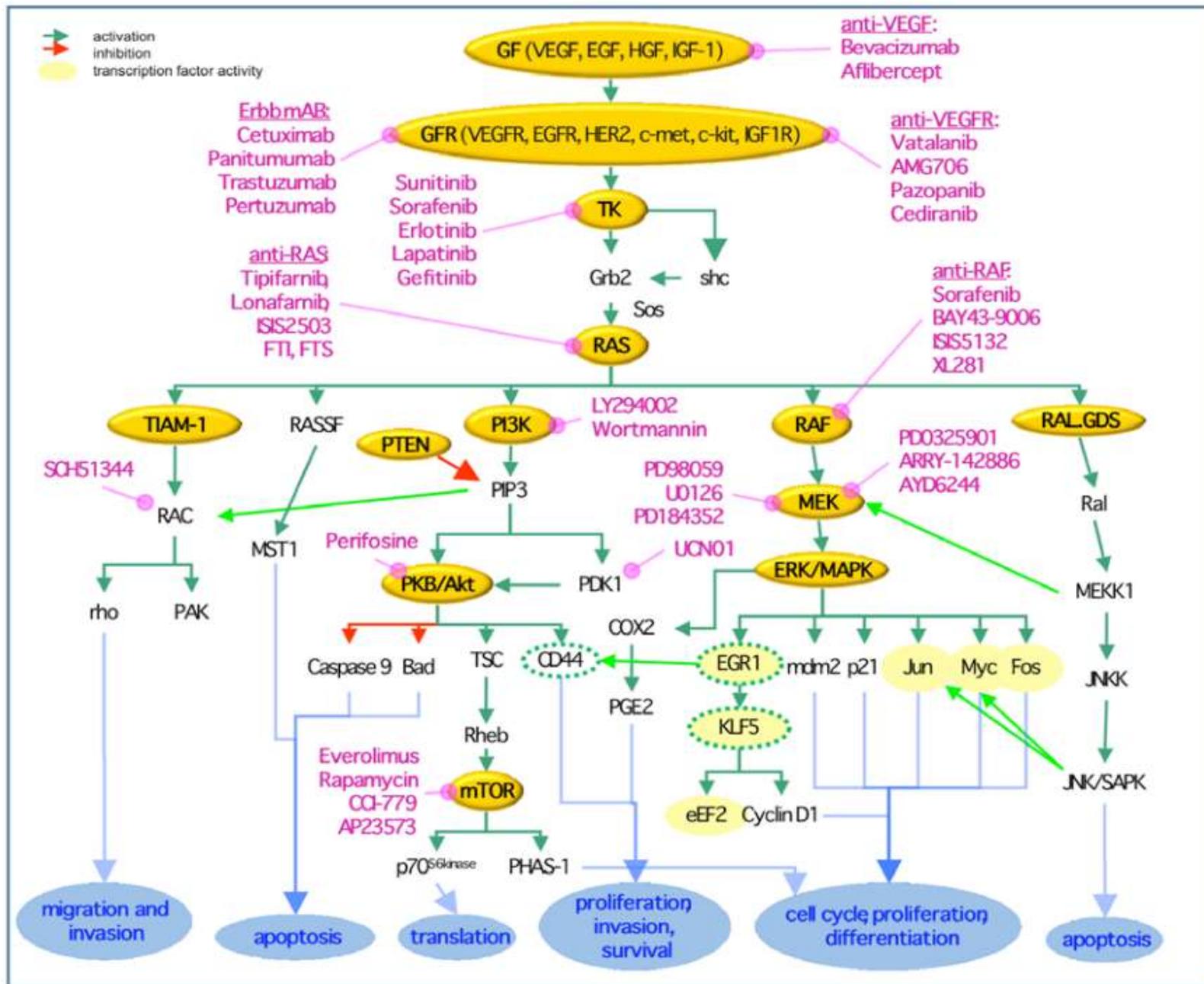
Translation

Migration

Proliferation

Zellzyklus





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

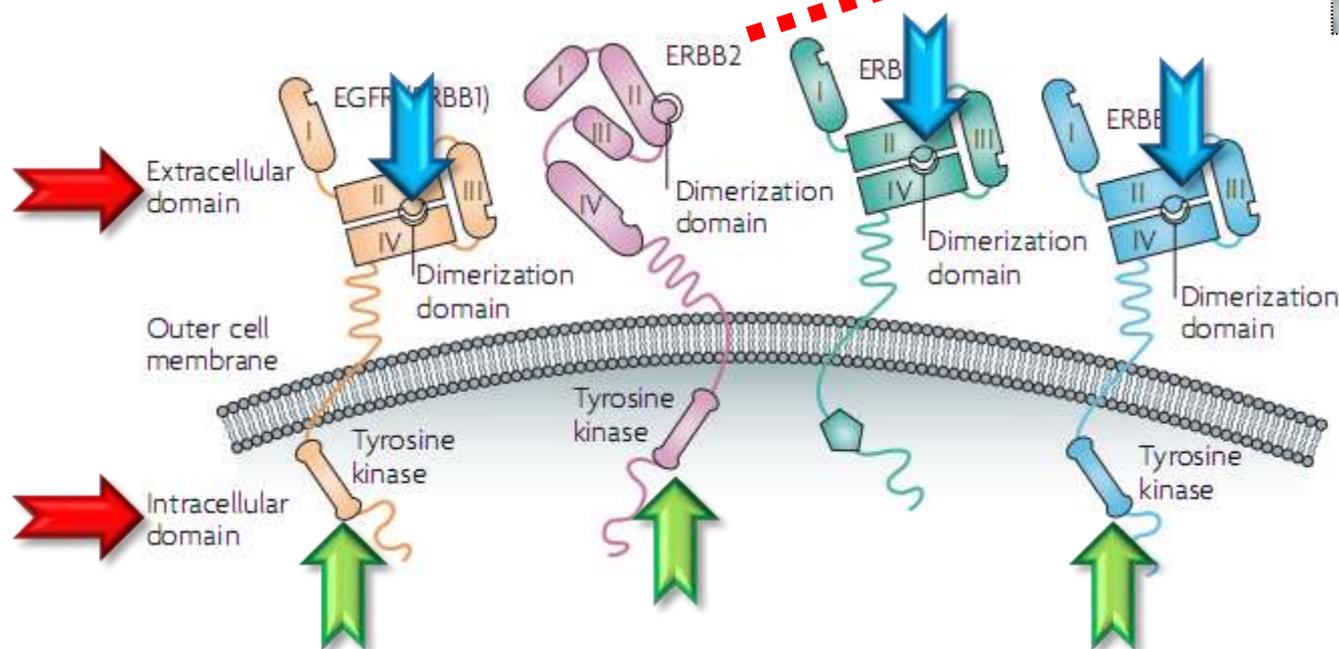
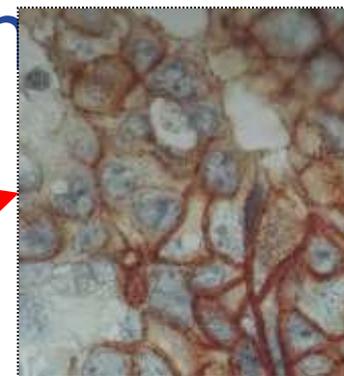
Onkoproteinfunktion

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



Wachstumsfaktorrezeptoren

ERBB – Familie (2/5)

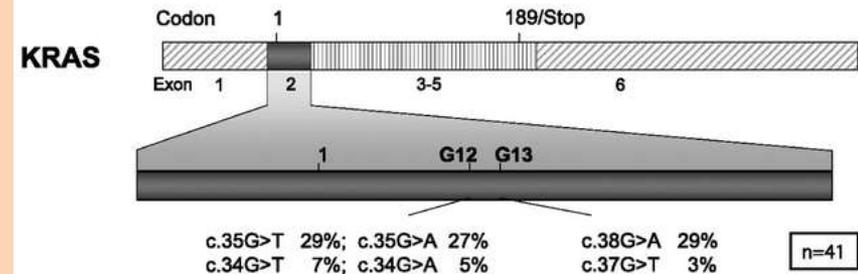


Signalübertragungsproteine (3/5)

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

A, Proteinkinase

- Rezeptorassoziierte
Proteinkinase: **G-Proteine**

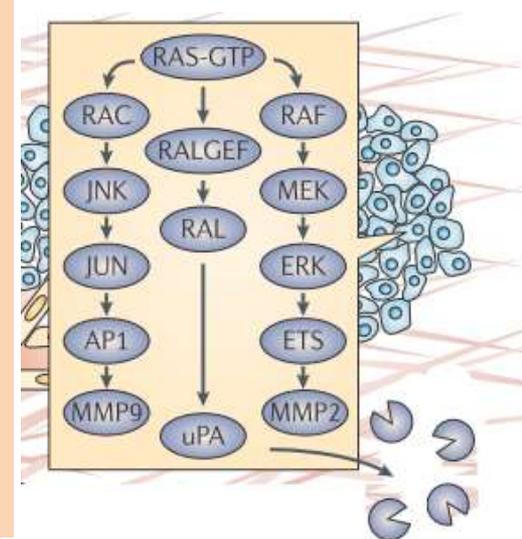


Signalübertragungsproteine (3/5)

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

A, Proteinkinase

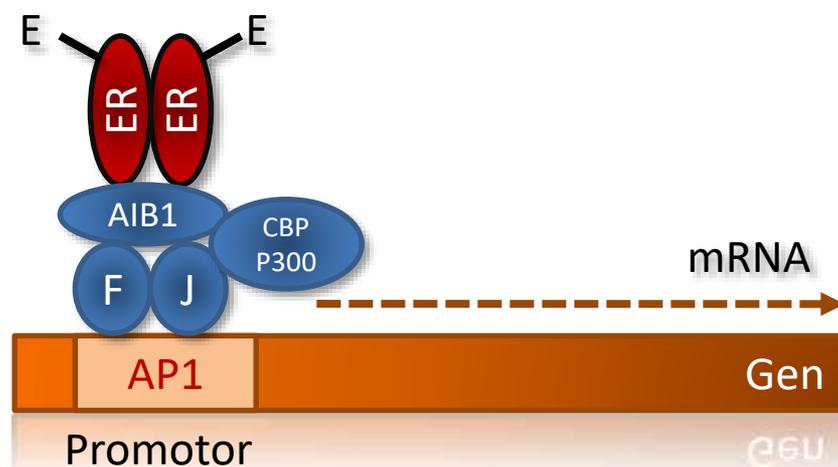
- Rezeptorassoziierte Proteinkinase: **G-Proteine**
- Nichtrezeptorassoziierte Proteinkinase: **Matrix-Metalloproteasen (MMP)**



Signalübertragungsproteine (3/5)

B, Transkriptionsfaktoren

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

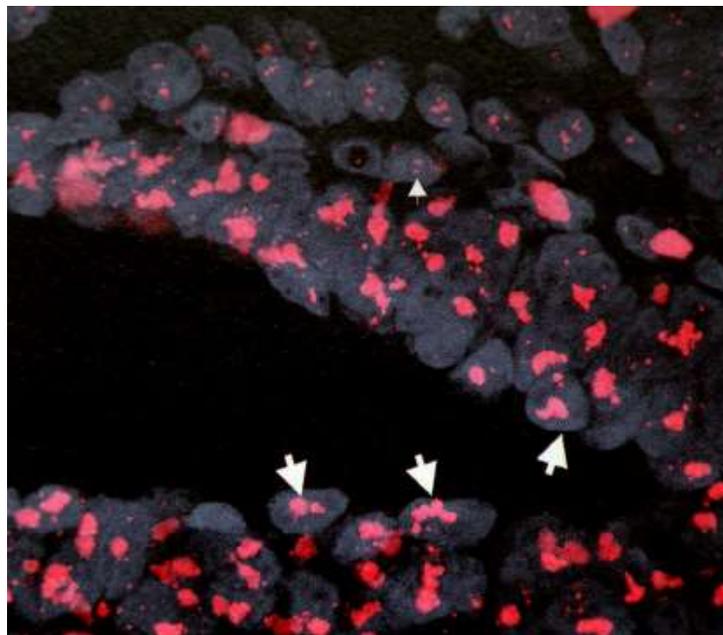


Zykline / zyklinabhängige Kinasen (4/5)

- ↪ 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)

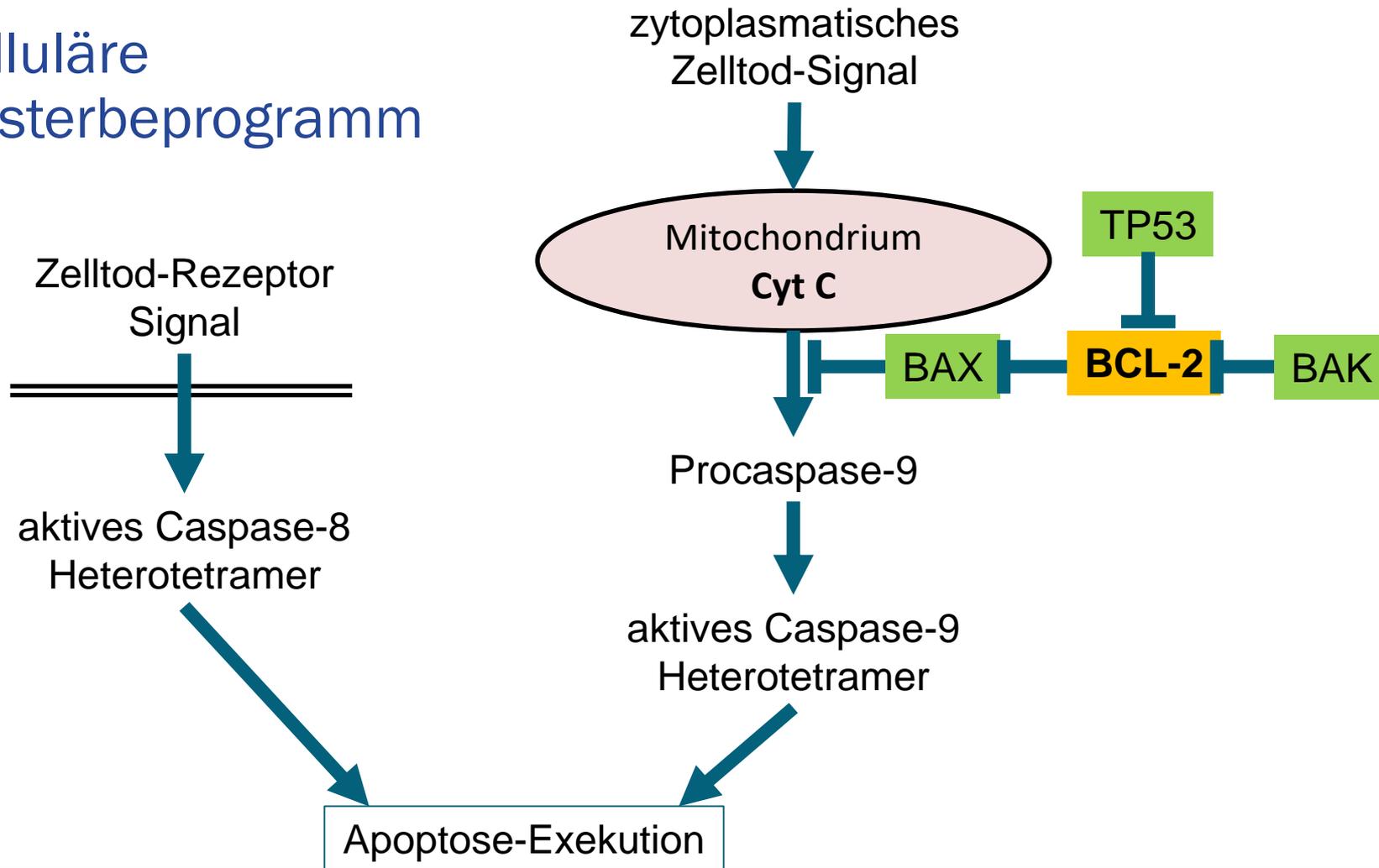


- CDKs (3)



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“

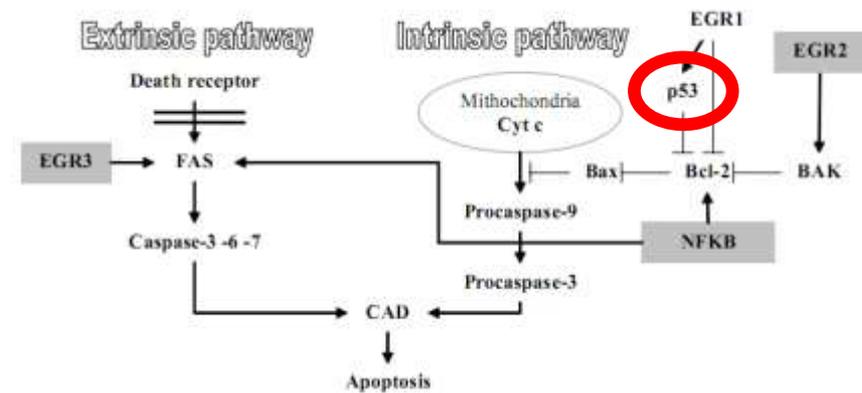


2. p53-Suppressorgen (TP53)

40% aller Tumore

Li-Fraumeni-Syndrom

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

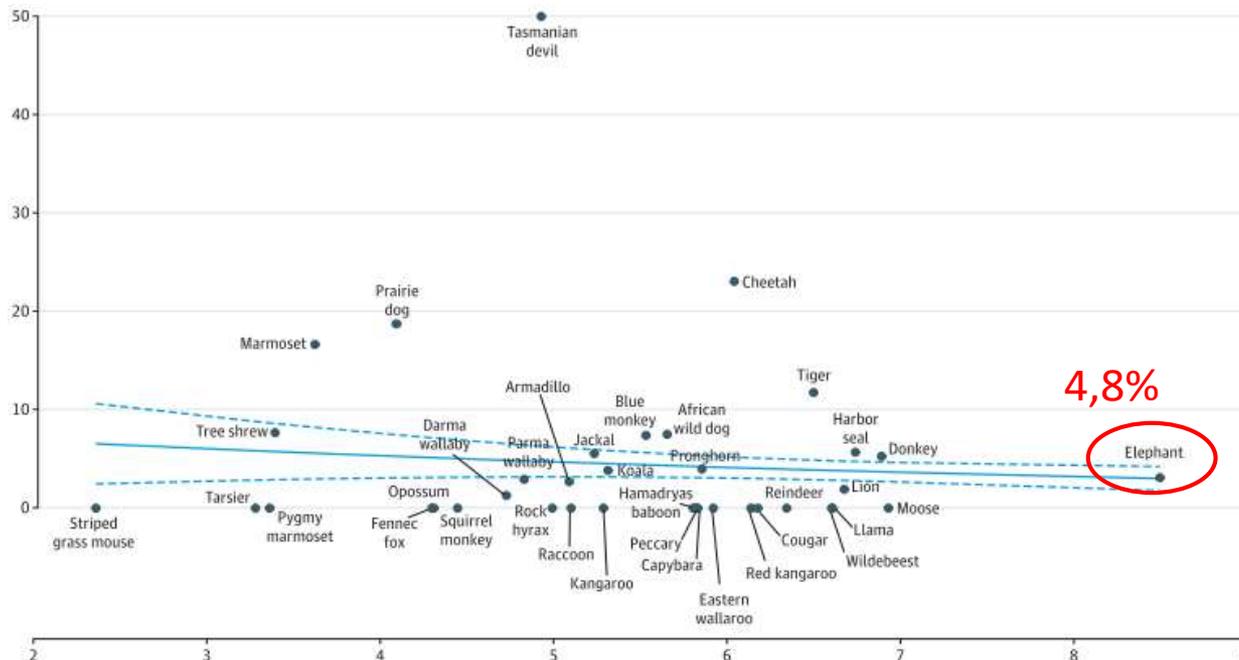


Elefanten und Krebs



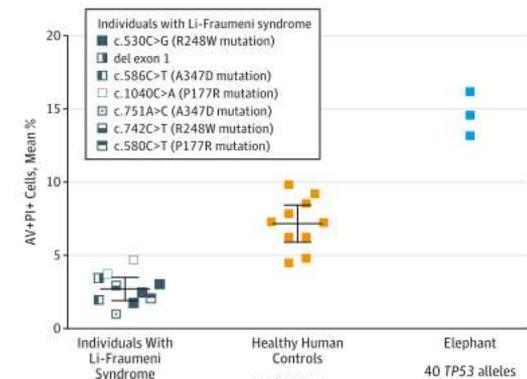
Elefanten haben kein Krebs – TP53

Autopsie Tumor positiv %

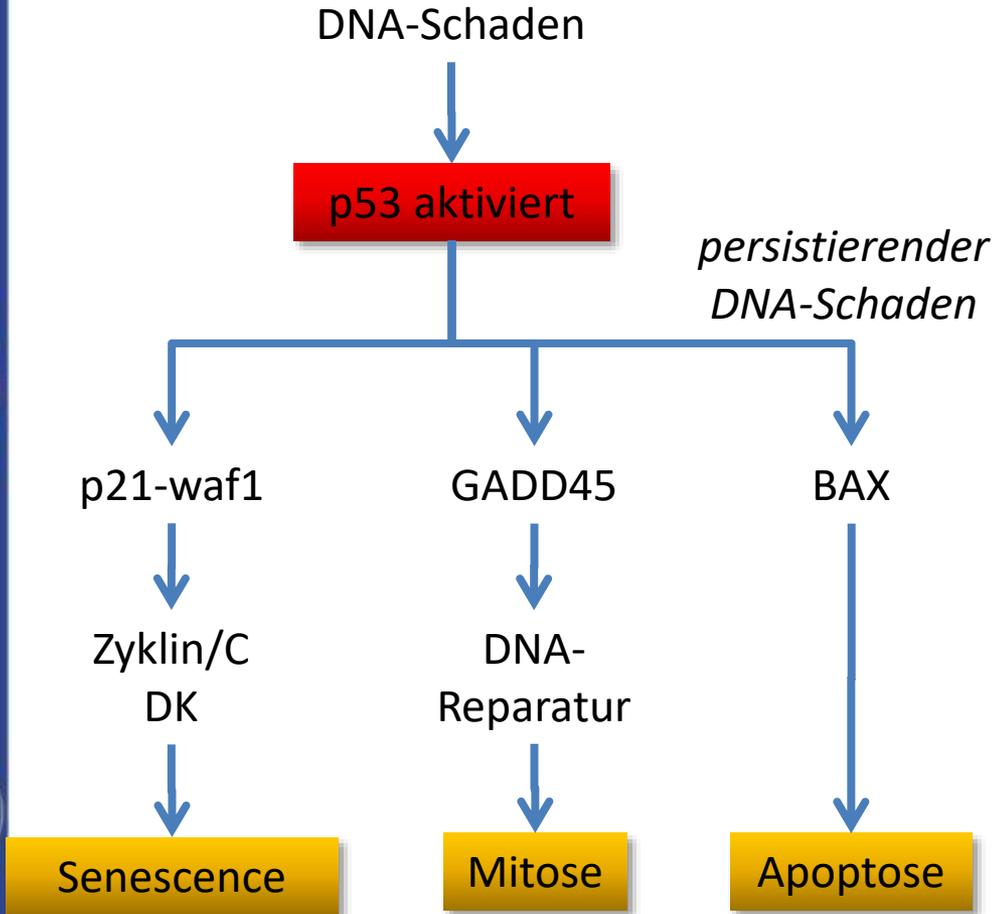


Log(Gewicht) x Lebensdauer (Jahre)

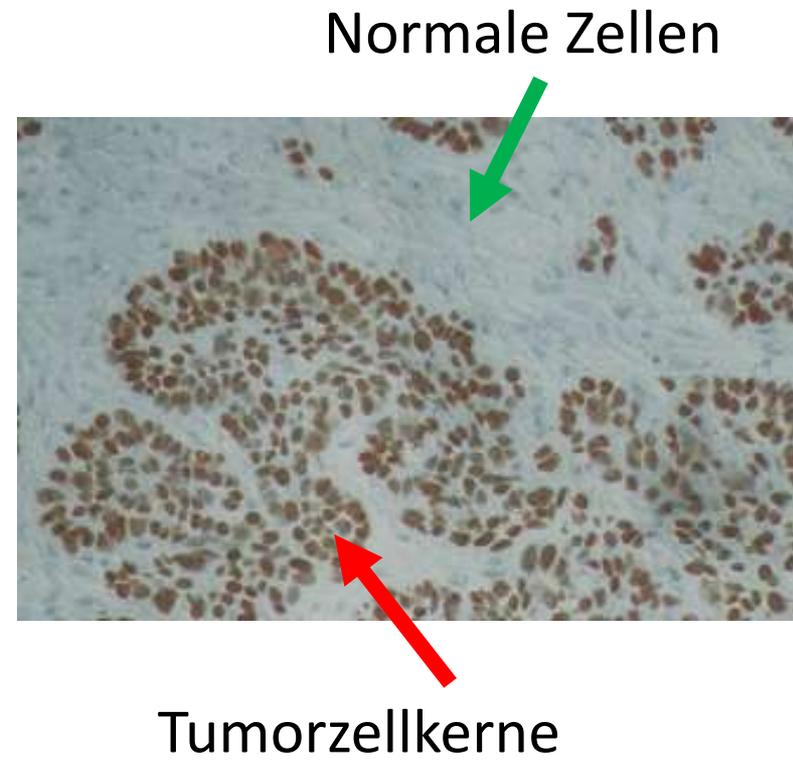
Apoptose in Lymphozyten (2Gy)



Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (2/3)



mutierte TP53 in Larynxkarzinom

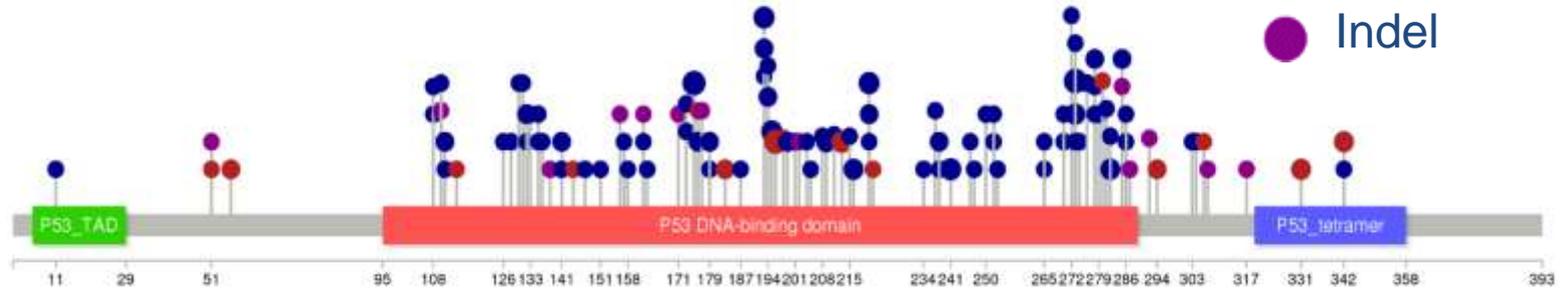


Verteilung der TP53-Mutationen

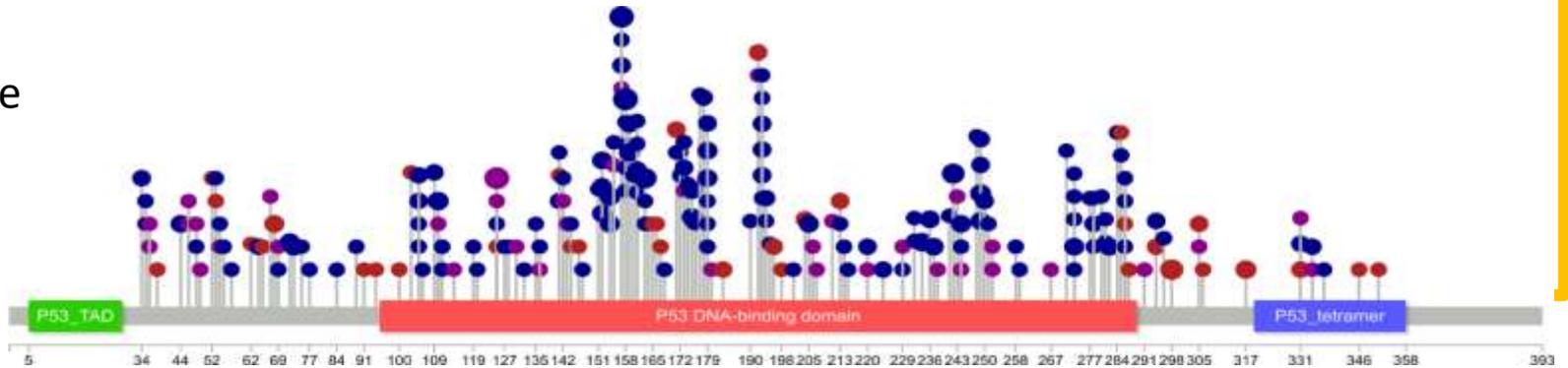
Tumorsuppressorgene

- Missense
- Nonsense
- Indel

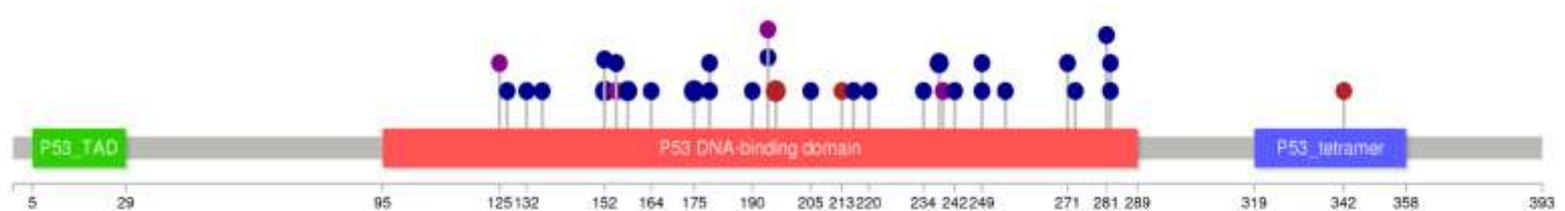
Brust



Lunge



GBM



Zellzyklus/Transkriptionsregulatoren (3/3)

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

↳ BReast-Cancer-Antigenes

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

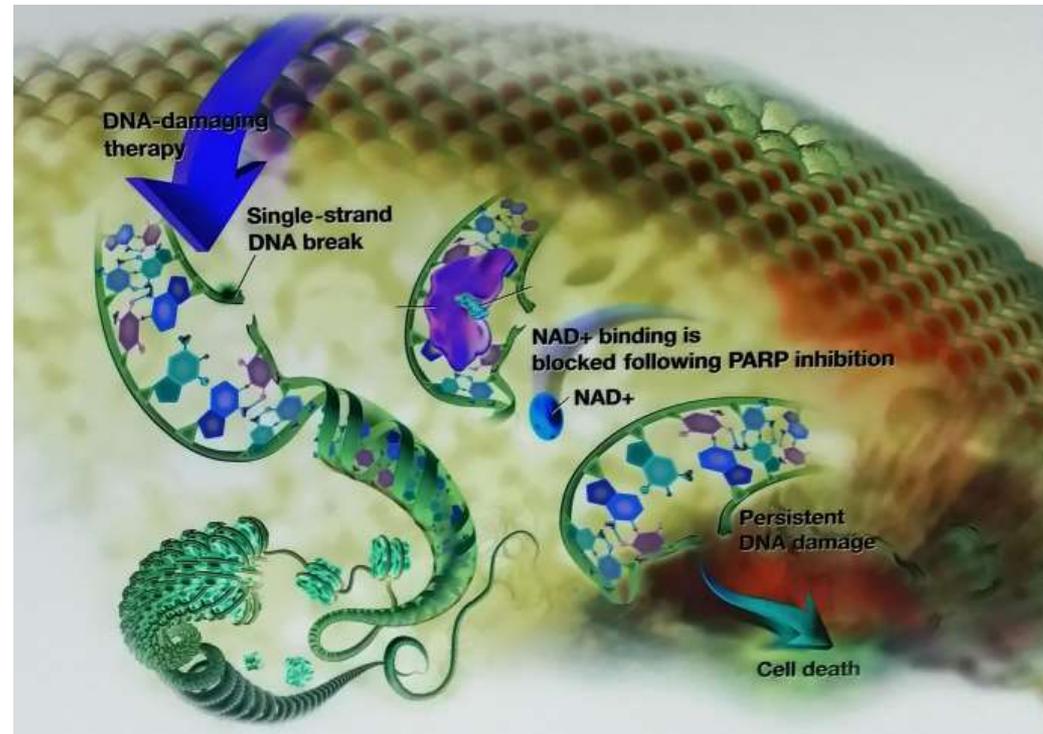
↳ Familiären Mamma Karzinom



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)

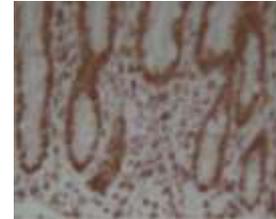
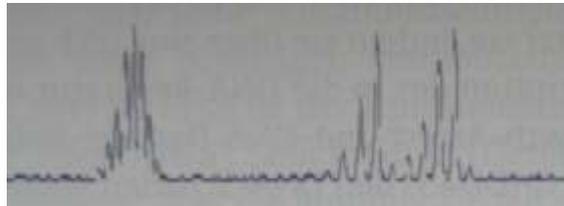
Exakte DNA-Reparatur

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

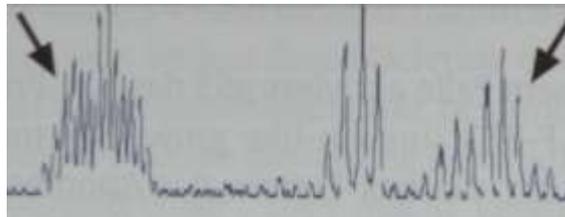


Fürsorgegene

Defekt des Mismatch-Repair-Systems in Kolorektalkarzinom



Normale
Darmschleimhaut



Kolorektalkarzinom

Mikrosatellitenanalyse

IHC
(MLH-1 Reparaturgen)

Nobelpreis für Chemie 2015



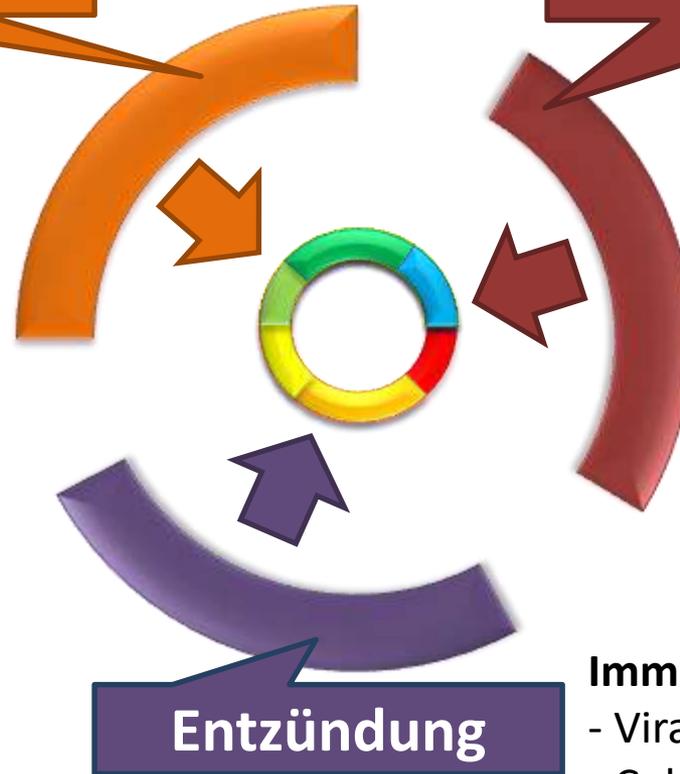
Lindahl, Modrich, Sancar



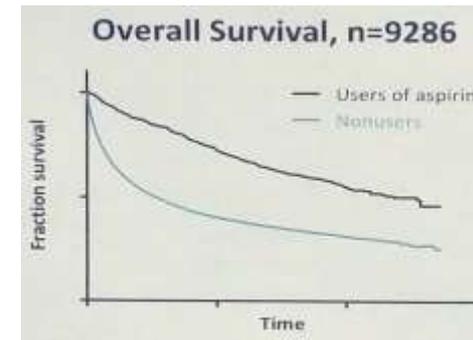
3 Stützfaktoren des Krebses

Energiehaushalt

Genom-Instabilität



Europäischer
Krebskongress, 2016



Immunsystem gegen Krebs:

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

2011

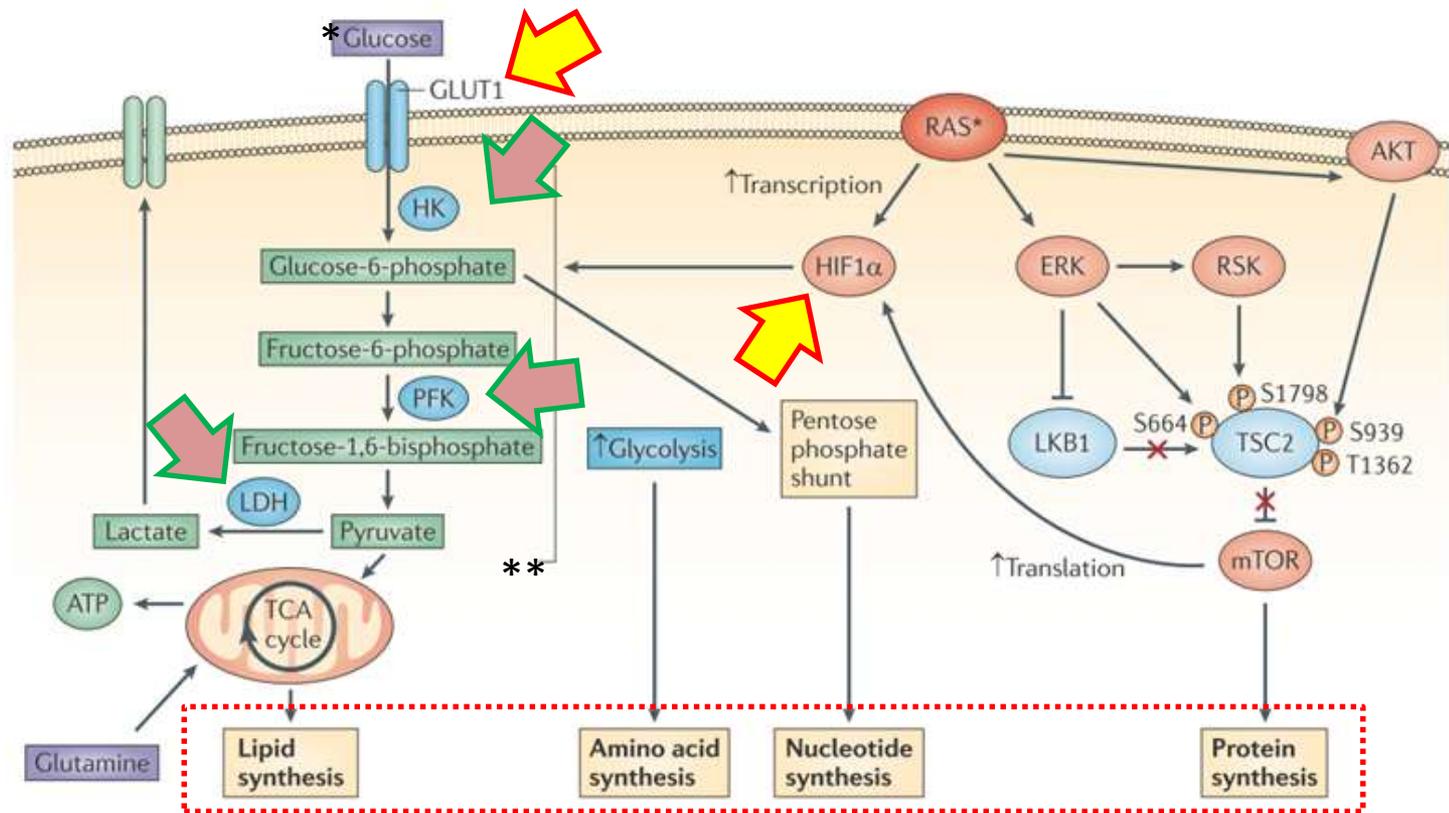
Cell
Hallmarks of Cancer: The Next Generation



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

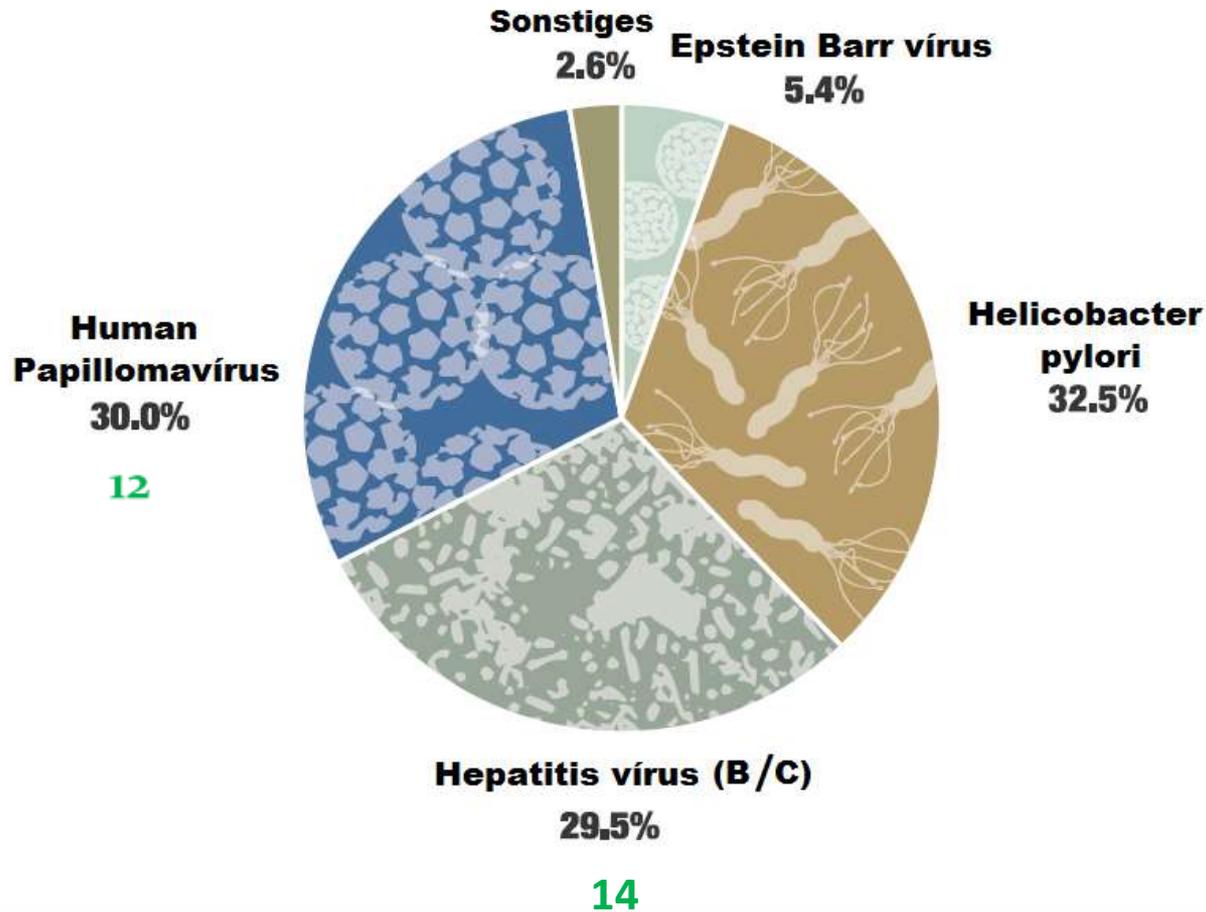
↪ **ABER!**



Umweltfaktoren



Infektionen (5%)

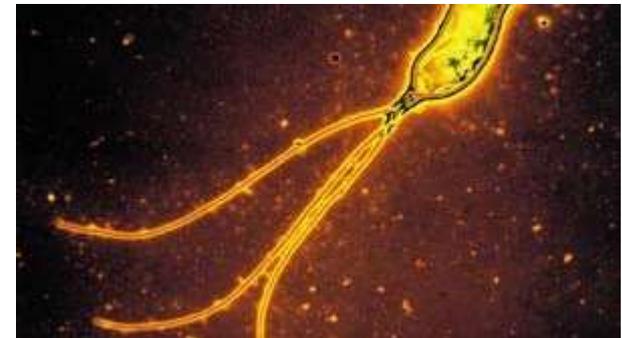


Nobelpreis für Medizin 2005



↪ 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-Tumorviren...

↪ RNA-Tumorviren..



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

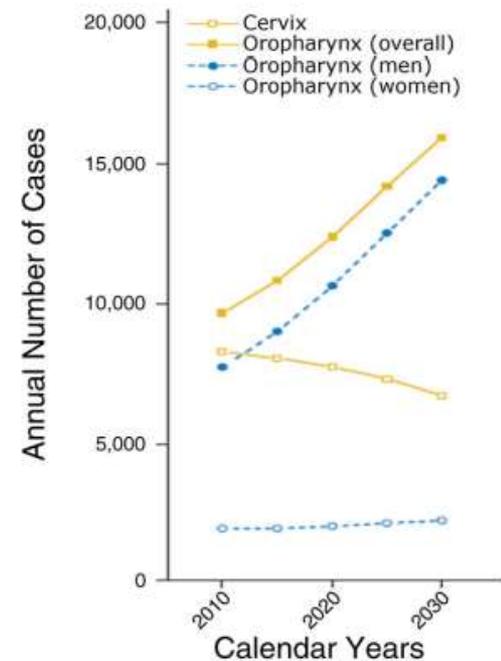
↪ NEJM 2007: Mundkrebs – # der Partnerschaften

↪ **Mundkrebs: HPV+:**

↪ 1984: 16%

↪ 2004: 72%

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



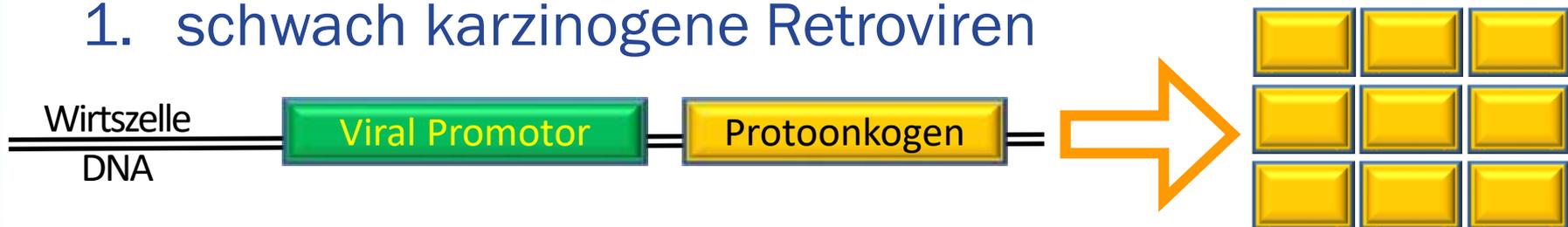
CA Cancer J Clin, 2013



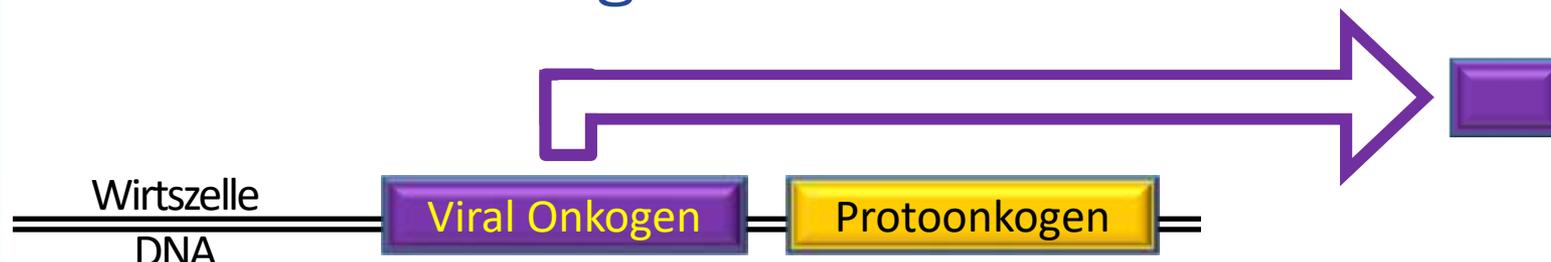
linearen, einzelsträngigen RNA („OncoRNAviren“)



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...

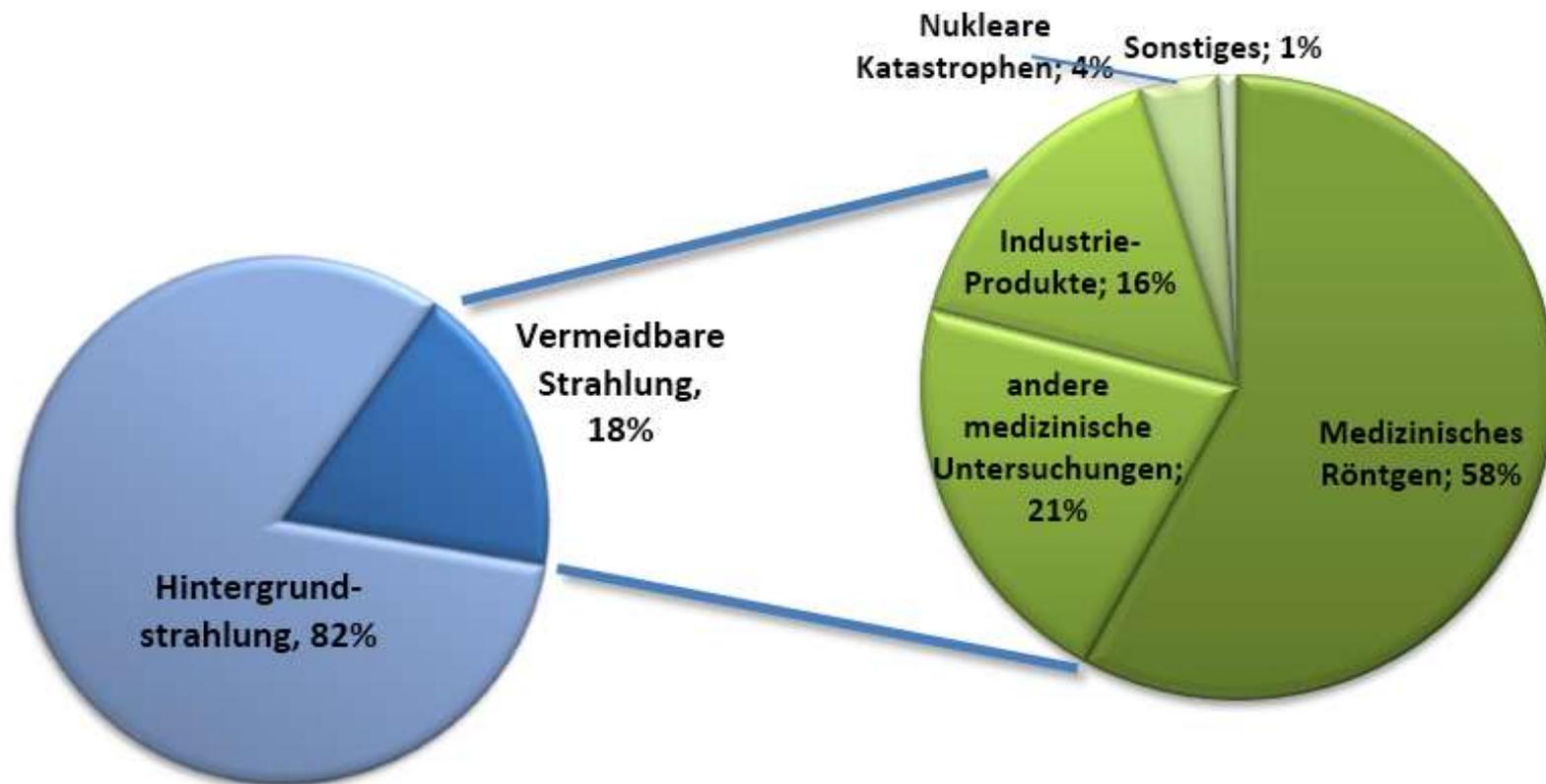


Ionisierende Strahlen (1/2)

- ↪ 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

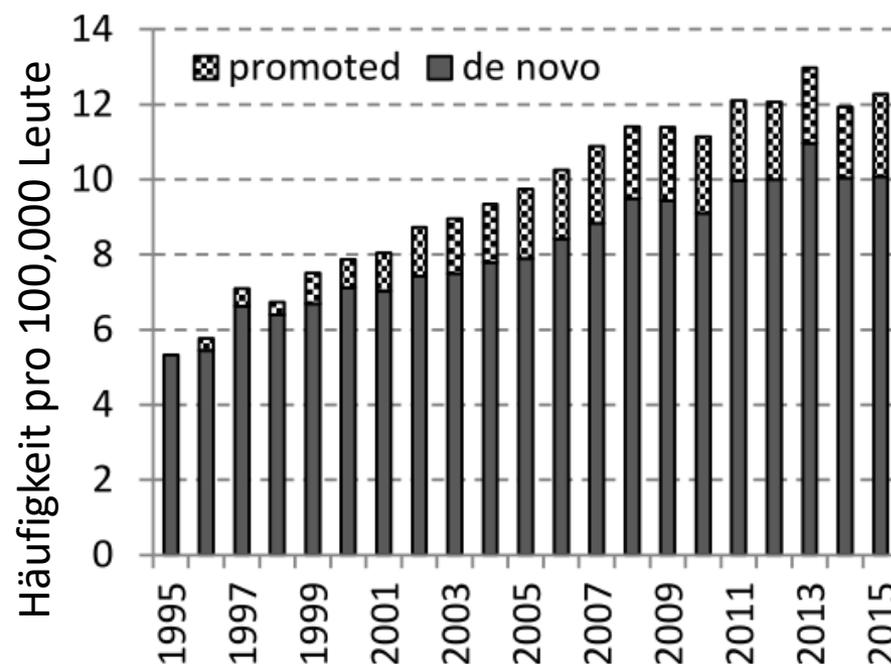
³Professor Emeritus, University of Bristol, UK

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

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

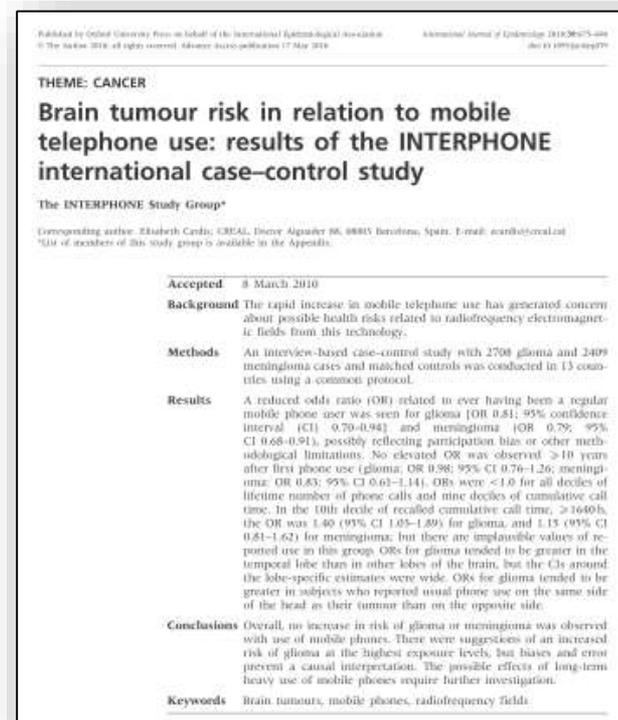
Received 19 December 2017; Revised 14 March 2018; Accepted 21 March 2018;
 Published 24 June 2018

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

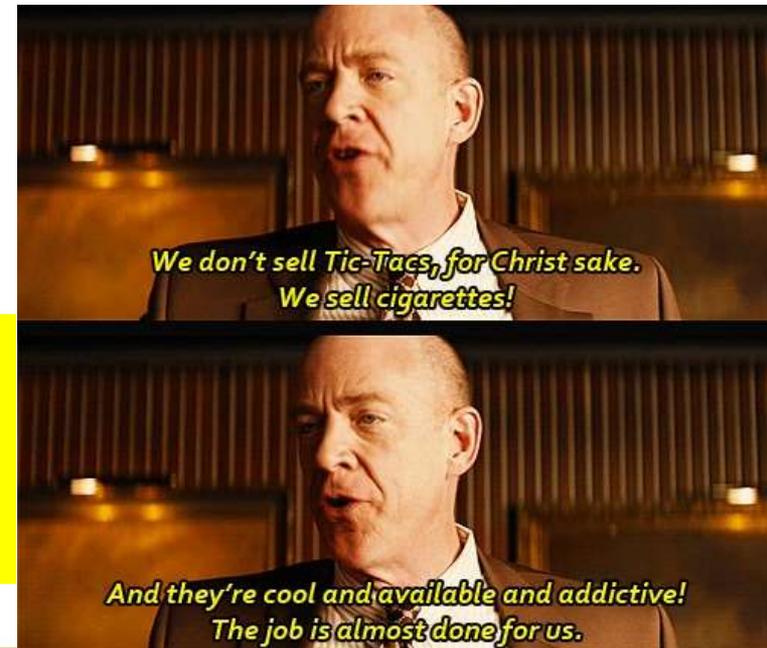
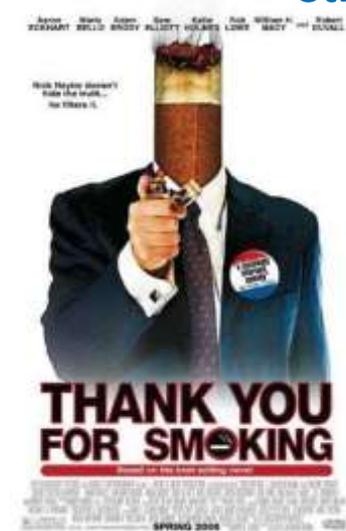


Mobiltelefon 3/4

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



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)

