

Inhaltsverzeichnis

Filmverzeichnis	XII	
Abkürzungen	XIII	
1 Einführung	1	3.1.2
1.1 Krebs – eine Volkskrankheit	1	
1.2 Krebs – Begriffsbestimmung	1	
1.3 Geschichte der molekularen Onkologie	4	3.1.3
1.4 Beiträge der molekularen Onkologie zur Diagnose und Therapie von Krebs	4	3.1.4
Literatur	7	
2 Definition und Eigenschaften von Tumoren	8	3.1.5
2.1 Begriffsbestimmung und Klassifikation	8	
2.2 Unterschiede zwischen Normal- und Tumorgewebe	9	
2.3 In-vitro-Eigenschaften transformierter Zellen	9	
2.4 Regulation der Zellzahl durch Zellteilung, Differenzierung und Apoptose	10	3.1.6
2.5 Bösartige Tumoren	10	
2.6 Klonale Entstehung von Tumoren	11	3.1.7
2.7 Ursprungszelle von Tumoren	11	
2.8 Tumorstammzelle	13	
2.9 Mehrstufige Entwicklung eines Tumors	15	
2.10 Klonale Evolution von Tumoren	16	
Literatur	18	
3 Methoden der molekularen Onkologie	19	3.1.8
3.1 Onkogenomik	19	
3.1.1 Onkogene Retroviren	20	
Vermehrungszyklus eines Retrovirus	21	3.2
Merkmale onkogener Retroviren	21	3.2.1
		3.2.2
		Jenseits des Tumorgenoms
		Nachweis der DNA-Methylierung
		PCR (qualitativ und quantitativ)
		51

3.2.3	Mikroarrays	51	5.2.3	Aktivierung von Proto-Onkogenen durch Amplifikation	87
	Analyse der differenziellen Genexpression	51		<i>EGFR (ERBB)</i>	87
	ChIP-auf-Chip-Array	52		<i>ERBB2 (HER2/NEU)</i>	87
3.2.4	Proteomics	52		<i>MYC</i>	89
	Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen	52		<i>MDM2</i>	89
	Phosphoproteomics	54	5.2.4	Aktivierung von Proto-Onkogenen durch Punktmutationen	89
3.3	Interpretation komplexer Datensätze	55		<i>RAS-Gene</i>	89
3.3.1	Klassifikation von Tumoren	55		<i>PIK3CA</i>	92
3.3.2	Signaturen und Pathways	58		<i>BRAF</i>	92
3.3.3	caCORE – übergreifende Infrastruktur für Onkoinformatik	59	5.2.5	ERBB: somatische Aktivierung eines Onkogens durch Punktmutationen, Deletionen und Insertionen	92
	Literatur	59		Tumor-Dispositionsgene mit aktivierenden Mutationen	93
4	Ursachen der Tumorentstehung	61		<i>RET</i> – dominantes Dispositionsgen ..	93
4.1	Genetische Theorie der Tumorentstehung	61		Weitere dominante Dispositionsgene	94
4.1.1	Normale Mutationsraten der DNA ...	62	5.3	<i>TP53-Gen</i>	94
4.1.2	Mutationsformen	62	5.4	Tumorsuppressorgene	100
4.2	Spontane Veränderungen der DNA ..	63	5.4.1	Retinoblastom-Gen (RB1) – das erste klassische Tumorsuppressorgen	100
4.2.1	Punktmutationen	63	5.4.2	Gen der familiären adenomatösen Polypose coli (APC)	101
4.2.2	Deletionen	64	5.4.3	Brustkrebs-Dispositionsgene mit hoher und mittlerer Penetranz	103
4.2.3	Mutagenese durch reaktive Sauerstoffspezies	66	5.4.4	Weitere hereditäre Tumorsuppressorgene	105
4.3	Mutagene und Karzinogene	67	5.5	Nachweis von Suszeptibilitätsloci durch Assoziationsstudien	106
4.3.1	Chemische Karzinogene	69	5.6	Stufenmodell der Karzinogenese	106
4.3.2	Physikalische Karzinogene	71	5.6.1	Anzahl der Tumorgene	106
4.3.3	Biologische Karzinogene	73	5.6.2	Erforderliche Anzahl mutierter Tumorgene für die Entstehung des malignen Phänotyps	107
4.4	Genetische Disposition	74	5.6.3	Zeitraum der Akkumulation von Mutationen in einem Tumor	109
	Literatur	76	5.6.4	Sortierung von Tumorgenen	110
5	Mechanismen der Tumorentstehung	77	5.7	DNA-Reparatursysteme und genomische Stabilität	110
5.1	Tumorgene – Begriffsbestimmung ...	77	5.7.1	Basen-Exzisionssystem	111
5.1.1	Definition eines Tumorgens	77	5.7.2	Mismatch-Reparatursystem (MRS) ...	112
5.1.2	Erkennung eines Tumorgens	78		Erkennung und Reparatur von Basenfehlpaarungen durch das MRS	112
5.2	Onkogene	78		Instabilität repetitiver DNA-Sequenzen	114
5.2.1	Mechanismen der Dysregulation von Proto-Onkogenen	80		Mutationen von Genen des MRS bei Patienten mit HNPCC	116
	Ursachen von Genrearrangements und ihre Bedeutung für die Karzinogenese	80			
	Translokation des MYC-Gens bei Burkitt-Lymphomen	82			
	Rearrangements des <i>TAL1</i> -Gens	83			
5.2.2	Hybridgene und Fusionsproteine	84			
	<i>BCR-ABL1</i>	84			
	Aktivierung des <i>RET</i> -Onkogens durch Inversionen und Translokationen	86			

Inhaltsverzeichnis

5.7.3	Nukleotid-Excisions-Reparatursystem (NER-System)	117	6.5	Struktur- und Funktions-veränderungen von Transkriptionsfaktoren in Tumoren	144
	Erkennung und Reparatur von DNA-Läsionen durch das NER-System	117	6.5.1	Retinsäurerezeptor-Fusionsproteine bei akuter promyelozytärer Leukämie (APL, FAB M3)	146
	Mutationen im NER-System bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum	117	6.5.2	Rearrangements der <i>RUNX1</i> - und <i>CBFβ</i> -Gene bei akuten myeloischen und lymphatischen Leukämien	146
5.7.4	Erkennung und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen durch homologe Rekombination	119	6.5.3	Rearrangements und Fehlregulation des <i>MYC</i> -Gens	148
	Reparatur von DNA-Schäden durch homologe Rekombination	119	6.5.4	Mutationen des <i>PAX5</i> -Gens	151
	Erkennung von DNA-Doppelstrangbrüchen	119	6.5.5	Rearrangements der <i>TAL1</i> - und <i>LMO2</i> -Gene bei akuten T-Zell-Leukämien	152
	Prozessierung von einzelsträngiger DNA	121	6.5.6	Rearrangement des <i>TLX1</i> (HOX11)-Gens bei T-Zell-ALL	153
	Ablauf der homologen Rekombination	123	6.5.7	<i>TCF3</i> (E2A)-Fusionsgene	153
	Signale zu p53	123		E2A-PBX1-Fusionsprotein	154
	Funktionen der Tumorsuppressorproteine BRCA1 und BRCA2	123		E2A-HLF-Fusionsprotein	154
	Dysregulation des Zellzyklus und die Antwort auf DNA-Schäden	125	6.5.8	Rearrangements des <i>MLL</i> -Gens und Histonmodifikationen bei myeloischen, lymphatischen und gemischtlinigen Leukämien	154
5.7.5	Reparatur von DNA-Brüchen durch End-End-Verbindung	126	6.5.9	Translokationen von Genen, die Transkriptionsfaktoren der ETS-Familie kodieren	156
5.8	Telomere und Telomerase	127	6.5.10	p53	157
5.8.1	Verkürzung der Telomere bei der Replikation	127	6.5.11	Mutationen von Regulatoren der Transkription in Mammakolorektalen Karzinomen	158
5.8.2	Telomerase	128	6.5.12	Rearrangement des <i>HMGA2</i> -Gens	159
	Literatur	130	6.6	Epigenetische Veränderungen bei der Entstehung und Progression maligner Tumoren	159
6	Transkription	134	6.6.1	Reversion des malignen Phänotyps ..	161
6.1	Regulation der Transkription	135	6.6.2	Histon-Bindungsproteine und DNA-Methylierung	161
6.2	Strukturmotive von Transkriptionsfaktoren	135	6.7	microRNAs	165
6.2.1	Homöodomän-Proteine	136	6.7.1	Synthese und Funktion	165
6.2.2	Zinkfinger-Motive	137	6.7.2	Bedeutung von miRNAs für Tumor-entstehung und -progression	167
6.2.3	Leucin-Zipper, Helix-Loop-Helix und basische DNA-Bindungsdomänen	138	6.8	Regulatorische Netzwerke der Transkription	170
6.2.4	Weitere Strukturmotive von Transkriptionsfaktoren	139	6.9	Medizinische Anwendungen	172
6.2.5	Transkriptionsregulierende Domänen von Transkriptionsfaktoren	139	6.9.1	Diagnostik	172
6.3	Chromatin	139		RNA-Expressionsmuster	172
6.3.1	Struktur des Chromatins	139		DNA-Methylierung	173
6.3.2	Histone	140	6.9.2	Therapie	174
6.4	DNA-Methylierung	143		Literatur	174

7	Die Tumorzelle	177	8.3	Tyrosinkinasen	207
7.1	Lebenswege einer Zelle	177	8.3.1	Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs)	207
7.2	Zellzyklus	177		Signale und Bindungsproteine der RTKs	209
7.2.1	Cycline, cyclinabhängige Kinasen und deren Inhibitoren	178		Assoziation von Tyrosinkinase- Rezeptoren mit zytoplasmatischen Proteinen	210
7.2.2	Checkpoints des Zellzyklus und DNA-Integrität	180		EGF-Rezeptorfamilie	211
7.2.3	Zellzyklusphase entscheidet über Reparatursystem	181		PDGF-Rezeptorfamilie	213
7.2.4	Tumorproteine des Zellzyklus	181		Kit	214
7.3	Zelltod	182		Insulin-Rezeptorfamilie und Liganden	214
7.3.1	Unterschiede zwischen Apoptose und Nekrose	182		Konstitutive Aktivierung der Rezeptor-Tyrosinkinasen in Tumorzellen	216
7.3.2	Apoptose	183		Therapie: Herceptin und andere Antikörper	217
	Phasen der Apoptose im Überblick ..	184		Nichtrezeptor-Tyrosinkinasen	219
	Extrinsischer Weg der Initiation ..	185		Tyrosinkinasen der Src-Familie	220
	Intrinsischer Weg der Initiation ..	187		Abl und das Fusionsprotein BCR-Abl ..	222
	Exekutionsphase	188		Therapie: Kinase-Inhibitoren	223
	Phagozytose und Degradation	188		G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	225
7.3.3	Mechanismen verringrigerter Apoptose in Tumorzellen	189		Signalwege in Tumoren	226
7.3.4	Autophagie	189	8.4	MAPK-Signalweg	227
	Autophagie und Tumorentstehung ..	190		MAPK-Signalweg in Tumoren	229
	Autophagie als Angriffspunkt einer gezielten therapeutischen Strategie ..	191	8.5	Ras	230
7.4	Zelluläre Seneszenz	191		B-Raf	234
7.4.1	Replikative Seneszenz	191		Neurofibromin	235
	Überwindung der replikativen Seneszenz in Tumorzellen	192	8.5.1	PI3K/AKT-Signalweg	235
7.4.2	Nicht replikative Seneszenz	192		Erste Schritte des PI3K/AKT- Signalwegs	235
7.5	Therapeutischer Angriffspunkt „Zelle“	193		PI3-Kinasen	237
7.5.1	DNA	193		AKT (Proteinkinase B)	239
	DNA-Integrität	194		Hamartin und Tuberin	240
	Synthese von DNA und deren Vorstufen	195	8.5.2	PTEN	241
7.5.2	Zellzykluskinasen	196		FOXO	241
7.5.3	Mikrotubuli	197		WNT-Signalweg	243
7.5.4	Resistenz	198		WNT-Signalweg in der Dickdarm- schleimhaut	246
	Literatur	199	8.5.3	APC	246
				β-Catenin	249
				Axin	251
8	Signalwege der Tumorentstehung ..	200	8.5.4	p53/Rb-Signalnetzwerk	252
8.1	Prinzipien der intrazellulären Signaltransduktion	200		Rb	252
8.1.1	Mechanismen der Signalweitergabe	202		p53	257
8.1.2	Wichtige Proteindomänen für die Signalweitergabe	203		Zusammenspiel von Rb und p53	264
8.1.3	Mutierte Proteinfunktionen in Signalwegen von Tumoren	205	8.5.5	Inaktivierung von Rb und p53 durch virale Proteine	266
8.2	Wachstumsfaktoren	206		Onkolytische Virustherapie	267
				TGF-β/SMAD-Signalweg	267
				TGF-β-Signalweg in Tumoren	269
				SMAD4	269
			8.5.6	JAK/STAT-Signalweg	269

Inhaltsverzeichnis

8.5.7	Hedgehog-Signalweg	271	9.4.3	Immunglobulin-Superfamilie	303
	Hedgehog-Signalweg in Tumoren	272		Strukturelle Merkmale von Mitgliedern der Immunglobulin- Superfamilie	303
	Therapie: Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs	272		Signaltransduktion durch CAMs der Ig-Superfamilie	304
8.5.8	Notch-Signalweg	272		Veränderungen von Ig-CAMs in menschlichen Tumoren	305
	Notch-Signalweg in Tumoren	274	9.4.4	CD44	305
8.5.9	NF-κB-Signalweg	275	9.4.5	Glykane und Lectine	306
	NF-κB-Signalweg in Tumoren	276		Glykane	306
	Therapie: antiinflammatorische Wirkstoffe mit antineoplastischer Wirkung	277		Lectine	307
	Literatur	278		Diagnose	308
				Therapie	308
9	Maligne Progression: molekulare Grundlagen und klinische Bedeutung	283	9.5	Proteininasen	308
9.1	Organisation epithelialer Zellverbände	283	9.5.1	uPA-System	308
9.2	Extrazelluläre Matrix	284		Funktion des uPA-Systems	308
9.2.1	Basalmembran	285		Expression von Komponenten des uPA-Systems in menschlichen Tumoren	309
9.2.2	Interstitielles Bindegewebe	286		Klinische Bedeutung von Komponenten des uPA-Systems	310
9.3	Aktinzytoskelett als intrinsischer Motor der Zellbewegung	287	9.5.2	Kallikreine	310
9.3.1	Aktin und assoziierte Proteine	287	9.5.3	Matrix-Metalloproteininasen und ADAMs	311
9.3.2	Regulation der Zellmotilität durch Rho-GTPasen	290		Matrix-Metalloproteininasen	311
9.3.3	Regulation von Rac durch Guanin- nukleotid-Austauschfaktoren (GEFs)	292		ADAM und ADAMTS	312
9.3.4	Podosomen und Invadopodien	292		Funktionen von MMPs und ADAMs ..	313
9.4	Moleküle der Zell- und Substratadhäsion	292		Expression von MMPs und ADAMs in menschlichen Tumoren	315
9.4.1	Cadherine	293		Inhibitoren von MMPs und ADAMs in der Tumortherapie	316
	Struktur	293	9.6	Chemokine	316
	Signaltransduktion	294	9.7	Hypoxie-induzierbare Faktoren (HIFs)	317
	Regulation der Transkription	295	9.7.1	Funktion Hypoxie-induzierbarer Faktoren	317
	Verlust der E-Cadherin-Funktion in menschlichen Karzinomen	295	9.7.2	Therapeutische Aspekte von HIFs	319
	E-Cadherin-Expression in menschlichen Tumoren, Tumor- stadium und Prognose	297	9.7.3	Antioxidanzien zur Tumorprävention?	320
9.4.2	Integrine	297		Literatur	321
	Struktur und Bindungsspezifität	297	10	Mechanismen der malignen Progression	324
	Regulation der Bindungsaktivität von Integrinen	298	10.1	Stadien der malignen Progression	324
	Assoziation von Integrinen mit dem Zytoskelett	299	10.2	Histopathologische Einteilung von Tumoren	326
	Regulation und Signalübertragung ..	300	10.3	Tumorstroma	326
	Expression von Integrinen, FAK und ILK in menschlichen Tumoren ..	301	10.3.1	Begriffsbestimmung	327
	Therapie	301	10.3.2	Einfluss der Umgebung auf die Tumorentstehung	328
			10.3.3	Verwundung und Entzündung	329

10.3.4	Molekulare und zelluläre Grundlagen der Stromareaktion	330
	Extrazelluläre Matrix (ECM)	331
	Fibroblasten	331
	Makrophagen	332
10.3.5	NF-κB – Mediator von Inflammation und Tumorprogression	335
10.4	Invasives Wachstum	336
10.4.1	Hypoxie als Motor des invasiven Wachstums	336
10.4.2	Intrinsische und extrinsische Bedingungen der Zellmotilität	337
10.4.3	Formen der Migration von Tumorzellen im Bindegewebe	337
10.4.4	Ursachen für die erhöhte Motilität von Tumorzellen	338
	Signatur der Y-Verzweigung von Aktinfilamenten in metastasierenden Tumoren	338
	Phosphatidylinositol-3-Kinasen als zentrale Regulatoren der Zellmotilität	338
	Guaninnukleotid-Austauschfaktoren (GEFs)	339
	GTPasen der Rho-Familie	340
	Merlin und ERM-Proteine	340
	FAK (Focal Adhesion Kinase) und ILK (Integrin linked Kinase)	341
10.4.5	Bedeutung von Adhäsionsmolekülen für Gewebestruktur und invasives Wachstum	342
	E-Cadherin-Verlust und epithelial-mesenchymale Transition	342
	Integrine und der Verlust des Kontakts zur ECM	346
10.4.6	Invasion des Bindegewebes	347
	Methodische Aspekte	347
	Zelladhäsionsmoleküle und Proteinasen	348
	Wachstumsfaktoren und Chemokine ..	350
10.5	Metastasierung	351
10.5.1	Intravasation	351
10.5.2	Lymphatische Metastasierung	352
10.5.3	Anoikis und Amorphose	353
10.5.4	Muster der hämatogenen Metastasierung	354
10.5.5	Molekulare und zelluläre Mechanismen der Arretierung von Tumorzellen in der Blutbahn	356
10.5.6	Interaktion von Tumorzellen mit Adhäsionsmolekülen des Endothels ..	356
10.5.7	Thrombosierung der Endstrombahn ..	358
10.5.8	Intravaskuläres Wachstum oder Extravasation	360
10.5.9	„Seed and Soil“	360
10.5.10	Ineffizienz der hämatogenen Metastasierung	362
10.5.11	Die metastatische Nische	364
10.5.12	Die metastasierende Zelle	364
	Modell der Evolution metastatischer Zellklone	364
	Die metastaseninitierende Tumorzelle	365
	Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Patientinnen mit Mammakarzinom	366
10.6	Angiogenese und Lymphangiogenese	366
10.6.1	Begriffsbestimmung	367
10.6.2	Zelluläre Grundlagen von Angiogenese und Tumorangiogenese	367
10.6.3	Bedeutung von Endothelzellen für die Nische von Gewebs- und Tumorstammzellen	369
10.6.4	Regulation der Angiogenese	369
	VEGF/VEGF-Rezeptorachse	370
	Angiopoietin/Tie2-Achse	371
	EPH/Ephrin-System	372
	PDGF-B/PDGF-Rezeptor-β-Achse ..	373
	Fibroblasten-Wachstumsfaktoren ..	373
	Integrine	374
	Proteininasen	374
10.6.5	Klinische Hinweise auf die Bedeutung der Angiogenese und der Lymphangiogenese für das Wachstum solider Tumoren	375
10.6.6	Therapeutische Ansätze zur Hemmung der Blutzufuhr zu Tumoren	376
	Verminderung der Tumormasse durch Unterbindung der Blutzufuhr ..	376
	Hemmung der Tumorangiogenese ..	378
10.6.7	Lymphangiogenese und lymphatische Metastasierung	382
10.6.8	Klinische Anwendung von Angiogenesehemmern	383
	Therapeutischen Anwendungen ..	383
	Biomarker der Angiogenese ..	384
	Literatur	384
	Sachverzeichnis	391