

Inhaltsverzeichnis

	Filmverzeichnis	XII		Identifizierung von Onkogenen durch chronisch transformierende Retroviren	22
	Abkürzungen	XIII		Identifizierung von Onkogenen in akut transformierenden Retroviren ..	23
1	Einführung	1	3.1.2	Gentransfer	25
1.1	Krebs – eine Volkskrankheit	1		Nachweis von Onkogenen	25
1.2	Krebs – Begriffsbestimmung	1		Nachweis von Tumorsuppressorgenen durch Transfektion	26
1.3	Geschichte der molekularen Onkologie	4	3.1.3	Chromosomenanomalien	27
1.4	Beiträge der molekularen Onkologie zur Diagnose und Therapie von Krebs	4		Zytogenetik	27
	Literatur	7	3.1.4	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	30
2	Definition und Eigenschaften von Tumoren	8	3.1.5	Genpolymorphismen und Haplotypen Definition und Nachweismethoden ..	31
2.1	Begriffsbestimmung und Klassifikation	8		Bedeutung des Haplotyps	33
2.2	Unterschiede zwischen Normal- und Tumorgewebe	9	3.1.6	Molekulargenetischer Nachweis von Gengewinn und Genverlust	34
2.3	In-vitro-Eigenschaften transformierter Zellen	9		CNV und allele Imbalance	34
2.4	Regulation der Zellzahl durch Zellteilung, Differenzierung und Apoptose	10		Verlust der Heterozygotie (LOH)	35
2.5	Bösartige Tumoren	10		Comparative Genomic Hybridization (CGH)	36
2.6	Klonale Entstehung von Tumoren	11		Paralleler Nachweis von LOH und variabler Kopienzahl	37
2.7	Ursprungszelle von Tumoren	11	3.1.7	Tumorgene familiärer Krebssyndrome	37
2.8	Tumorstammzelle	13		Kopplungsanalysen	37
2.9	Mehrstufige Entwicklung eines Tumors	15		Assoziationsstudien	38
2.10	Klonale Evolution von Tumoren	16	3.1.8	Sequenzierung des Tumorzellgenoms	39
	Literatur	18		Klassische Sequenzierung nach Sanger	39
3	Methoden der molekularen Onkologie	19		Neue Sequenziermethoden	39
3.1	Onkogenomik	19		Sequenzierung durch Mikroarrays ...	40
3.1.1	Onkogene Retroviren	20		Auswertung der Daten	41
	Vermehrungszyklus eines Retrovirus .	21		Beispiele zur Sequenzierung des Tumorgenoms	41
	Merkmale onkogener Retroviren	21	3.2	Funktionelle Genomik	41
				Genetische Manipulation von Zellen .	41
				In-vitro-Modelle	43
				In-vivo-Modelle	43
			3.2	Jenseits des Tumorgenoms	48
			3.2.1	Nachweis der DNA-Methylierung	49
			3.2.2	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</i> -Gene	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	<i>ERBB</i>: somatische Aktivierung eines Onkogens durch Punktmutationen, Deletionen und Insertionen	92
	Literatur	59	5.2.6	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</i>-Gen	94
4.1.2	Mutationsformen	62	5.4	Tumorsuppressorgene	100
4.2	Spontane Veränderungen der DNA ..	63	5.4.1	Retinoblastom-Gen (<i>RB1</i>) – das erste klassische Tumorsuppressorgen	100
4.2.1	Punktmutationen	63	5.4.2	Gen der familiären adenomatösen Polyposis coli (<i>APC</i>)	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 <i>MYC</i> -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			

5.7.3	Nukleotid-Exzisions-Reparatursystem (NER-System)	117	6.5	Struktur- und Funktionsveränderungen 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 RUNX1- und CBFβ-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 MYC-Gens	148
	Reparatur von DNA-Schäden durch homologe Rekombination	119	6.5.4	Mutationen des PAX5-Gens	151
	Erkennung von DNA-Doppelstrangbrüchen	119	6.5.5	Rearrangements der TAL1- und LMO-2-Gene bei akuten T-Zell-Leukämien	152
	Prozessierung von einzelsträngiger DNA	121	6.5.6	Rearrangement des TLX1 (HOX11)-Gens bei T-Zell-ALL	153
	Ablauf der homologen Rekombination	123	6.5.7	TCF3 (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 MLL-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 Mamma- und kolorektalen Karzinomen	158
5.8.2	Telomerase	128	6.5.12	Rearrangement des HMGA2-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 Tumorentstehung 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	
7.2.1	Cycline, cyclinabhängige Kinasen	177		der RTKs	209
	und deren Inhibitoren	178		Assoziation von Tyrosinkinase-	
7.2.2	Checkpoints des Zellzyklus			Rezeptoren mit zytoplasmatischen	
	und DNA-Integrität	180		Proteinen	210
7.2.3	Zellzyklusphase entscheidet			EGF-Rezeptorfamilie	211
	über Reparatursystem	181		PDGF-Rezeptorfamilie	213
7.2.4	Tumorproteine des Zellzyklus	181		Kit	214
7.3	Zelltod	182		Insulin-Rezeptorfamilie	
7.3.1	Unterschiede zwischen Apoptose			und Liganden	214
	und Nekrose	182		Konstitutive Aktivierung	
7.3.2	Apoptose	183		der Rezeptor-Tyrosinkinasen	
	Phasen der Apoptose im Überblick	184		in Tumorzellen	216
	Extrinsischer Weg der Initiation	185		Therapie: Herceptin	
	Intrinsischer Weg der Initiation	187		und andere Antikörper	217
	Exekutionsphase	188	8.3.2	Nichtrezeptor-Tyrosinkinasen	219
	Phagozytose und Degradation	188		Tyrosinkinasen der Src-Familie	220
7.3.3	Mechanismen verringerter Apoptose			Abl und das Fusionsprotein BCR-Abl	222
	in Tumorzellen	189		Therapie: Kinase-Inhibitoren	223
7.3.4	Autophagie	189	8.4	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	225
	Autophagie und Tumorentstehung	190	8.5	Signalwege in Tumoren	226
	Autophagie als Angriffspunkt einer		8.5.1	MAPK-Signalweg	227
	gezielten therapeutischen Strategie	191		MAPK-Signalweg in Tumoren	229
7.4	Zelluläre Seneszenz	191		Ras	230
7.4.1	Replikative Seneszenz	191		B-Raf	234
	Überwindung der replikativen			Neurofibromin	235
	Seneszenz in Tumorzellen	192	8.5.2	PI3K/AKT-Signalweg	235
7.4.2	Nicht replikative Seneszenz	192		Erste Schritte des PI3K/AKT-	
7.5	Therapeutischer Angriffspunkt			Signalwegs	235
	„Zelle“	193		PI3-Kinasen	237
7.5.1	DNA	193		AKT (Proteinkinase B)	239
	DNA-Integrität	194		Hamartin und Tuberin	240
	Synthese von DNA			PTEN	241
	und deren Vorstufen	195		FOXO	241
7.5.2	Zellzykluskinasen	196	8.5.3	WNT-Signalweg	243
7.5.3	Mikrotubuli	197		WNT-Signalweg in der Dickdarm-	
7.5.4	Resistenz	198		schleimhaut	246
	Literatur	199		APC	246
				β-Catenin	249
8	Signalwege der Tumorentstehung	200		Axin	251
8.1	Prinzipien der intrazellulären		8.5.4	p53/Rb-Signalnetzwerk	252
	Signaltransduktion	200		Rb	252
8.1.1	Mechanismen der			p53	257
	Signalweitergabe	202		Zusammenspiel von Rb und p53	264
8.1.2	Wichtige Proteindomänen			Inaktivierung von Rb und p53	
	für die Signalweitergabe	203		durch virale Proteine	266
8.1.3	Mutierte Proteinfunktionen			Onkolytische Virustherapie	267
	in Signalwegen von Tumoren	205	8.5.5	TGF-β/SMAD-Signalweg	267
8.2	Wachstumsfaktoren	206		TGF-β-Signalweg in Tumoren	269
				SMAD4	269
			8.5.6	JAK/STAT-Signalweg	269

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

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