

Genetische Ursachen der Krebsentstehung

Molekularbiologie menschlicher Tumoren

Literatur

Molekulare Onkologie

Entstehung und Progression maligner Tumoren

C. Wagener

Thieme Verlag

- **Was ist Krebs ?**
- **Zellzyklus**
- **Onkogene**
- **Tumorsuppressorgene**
- **Genetische Veränderungen in menschlichen Tumoren**

Mutationen

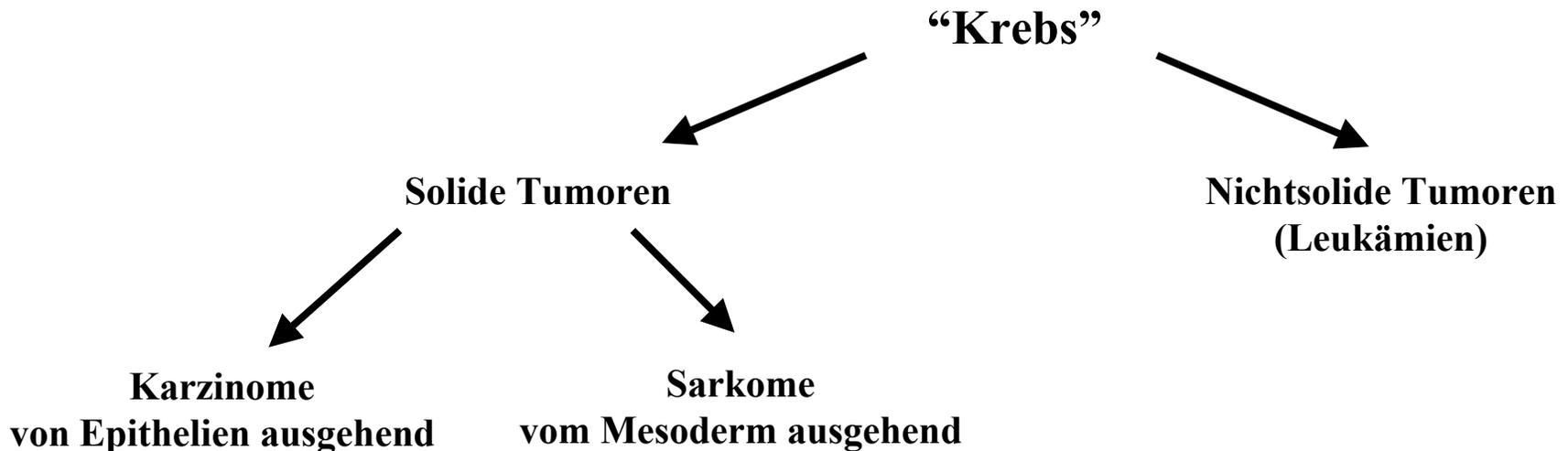
Chromosomale Aberrationen

Epigenetik

Was ist Krebs ?

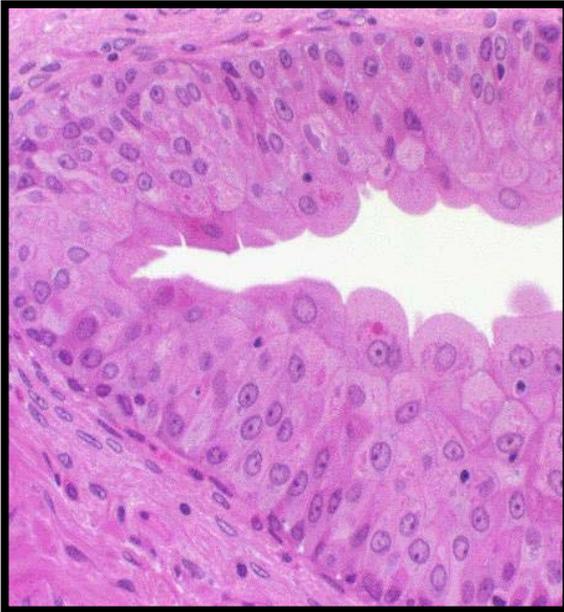
Neoplasie/Tumor : abnorme Vergrößerung eines Gewebes, welches durch autonome, progressive und überschießende Proliferation körpereigener Zellen entsteht.

“Krebs”: maligne Tumoren, die sich von benignen Tumoren durch infiltratives und destruktives Wachstum sowie die Fähigkeit zur Metastasenbildung unterscheiden.

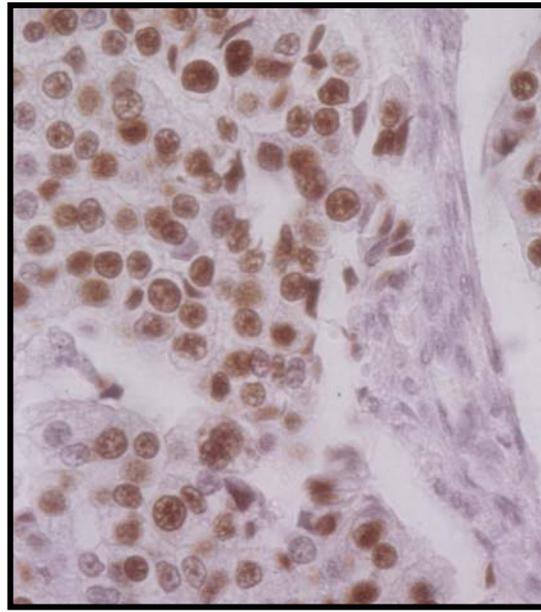


Was ist Krebs ?

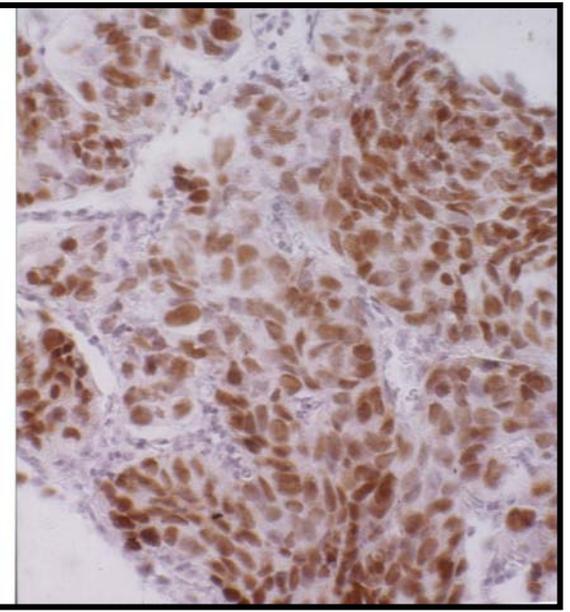
“Normal”



pTis



pT4

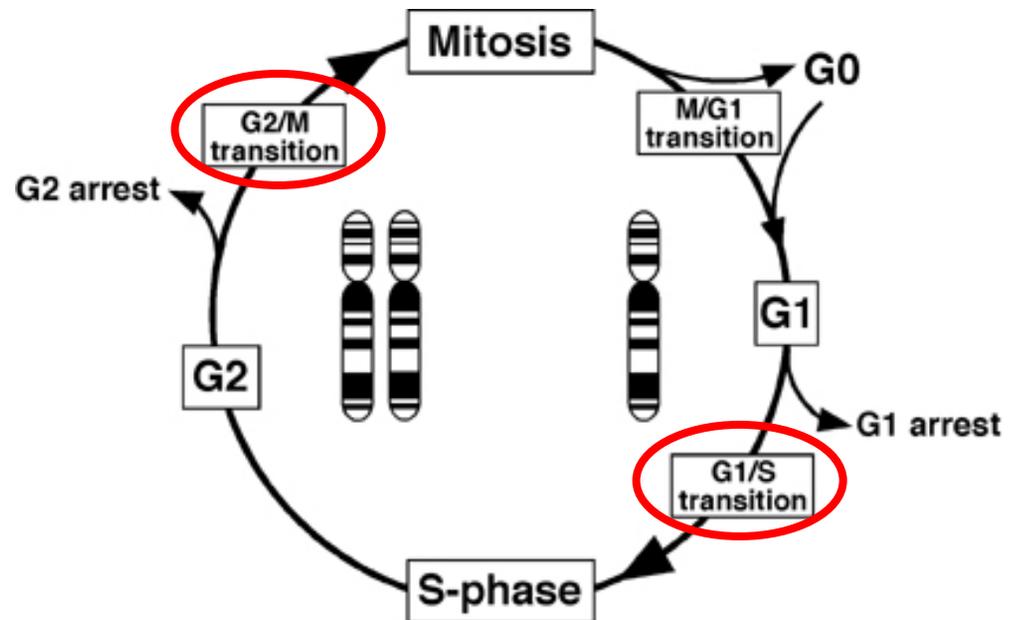


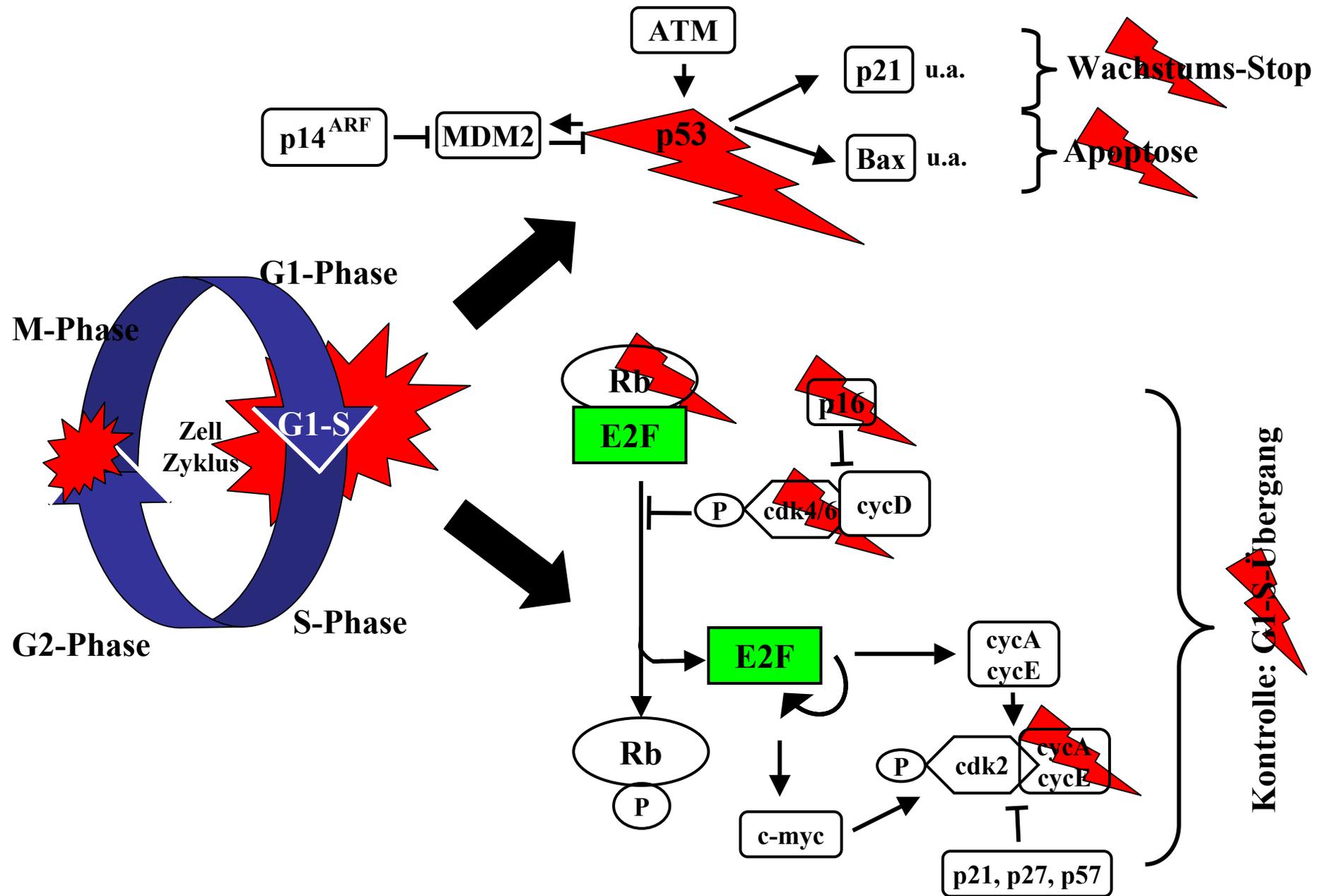
Was ist Krebs ?

Zellen teilen sich nicht unkontrolliert. Zellen teilen sich dann, wenn ein spezifischer Bedarf nach einer bestimmten Zellart besteht. Dieser Bedarf wird meist von anderen Zellen gemessen und durch Signalmoleküle mitgeteilt.

Wenn sich eine Zelle, die zur Proliferation fähig ist, teilen muß, müssen viele Gene die in G₀/G₁ aktiv waren, abgeschaltet werden und andere angeschaltet werden (zB die, die zur Replikation benötigt werden).

Dabei hat die Zelle mehrere „Kontrollpunkte“, an denen der Zellzyklus aufgehalten oder sogar unterbrochen werden kann, wenn etwas „schief läuft“.





Onkogene

Gen, das durch Veränderung kodierender oder regulatorischer Sequenzen den malignen Phänotyp aktiv beeinflusst

Klasse I :	Wachstumsfaktoren
Klasse II :	Rezeptoren für Wachstumsfaktoren
Klasse III:	Signaltransduktionsmoleküle
Klasse IV:	Transkriptionsfaktoren
Klasse V :	Bestandteile der Zellzykluskontrollmaschinerie

Onkogene

Beispiel: RAS Familie

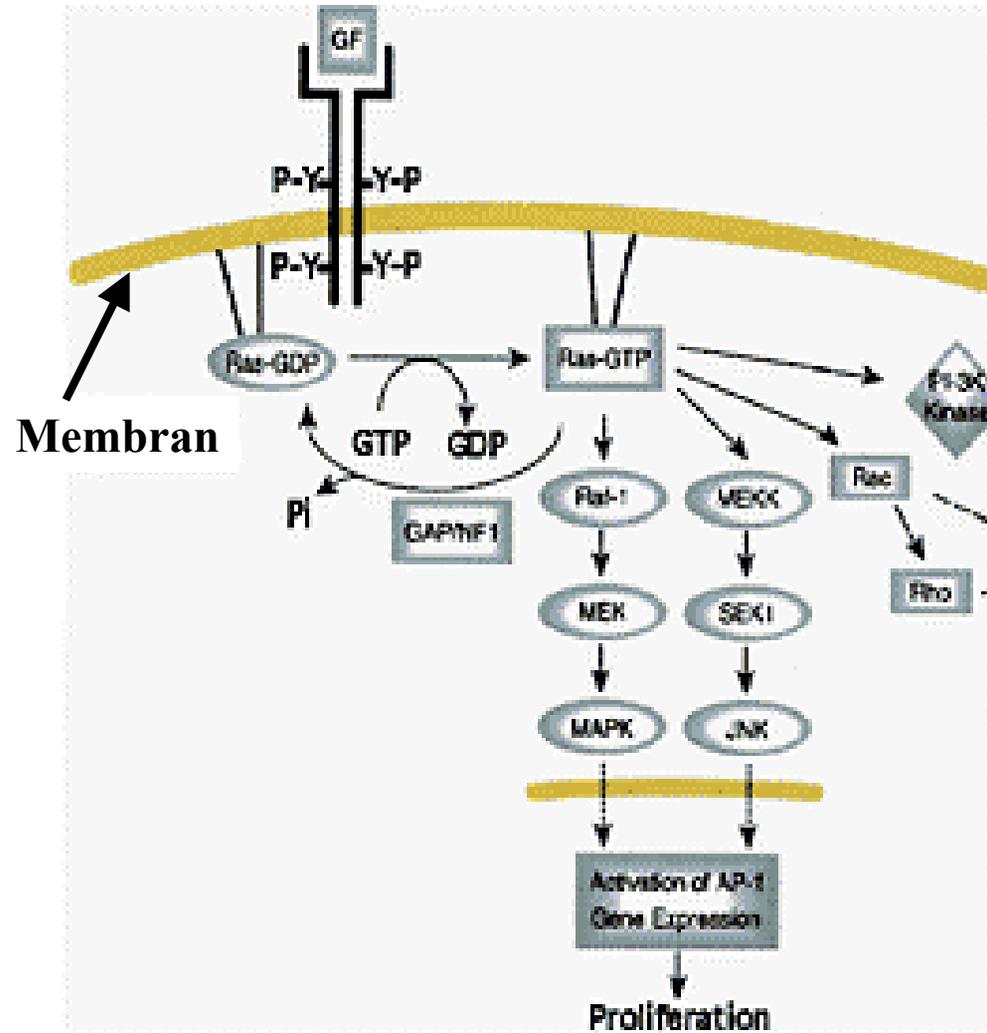
Häufigkeiten von RAS Mutationen in menschliche Tumoren

Tumor	Häufigkeit von Mutationen
Pankreaskarzinom	> 75 %
Schilddrüsenkarzinom	> 50 %
Kolorektales Karzinom	> 40 %
Multiples Myelom	ca. 30 %
Lungen Adenokarzinom	ca. 25 %
Akute myeloische Leukämie	ca. 30 %
Ph negative CML	> 50 %

Onkogene

Beispiel: RAS Familie

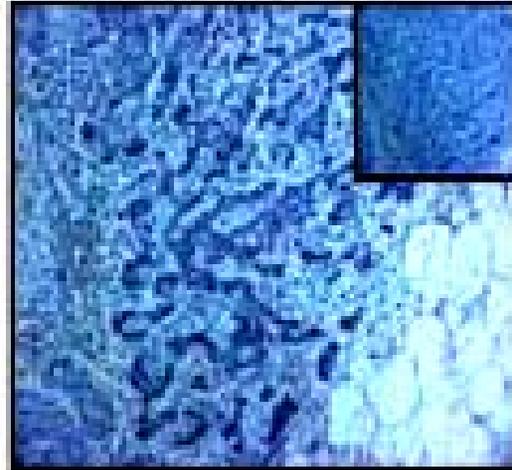
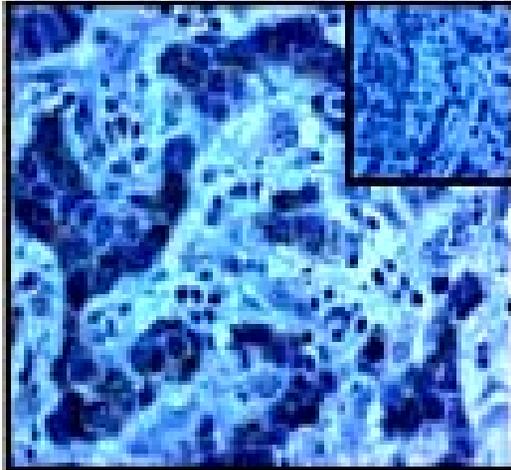
RAS:
Zentrale Schaltstelle
der Signalübertragung



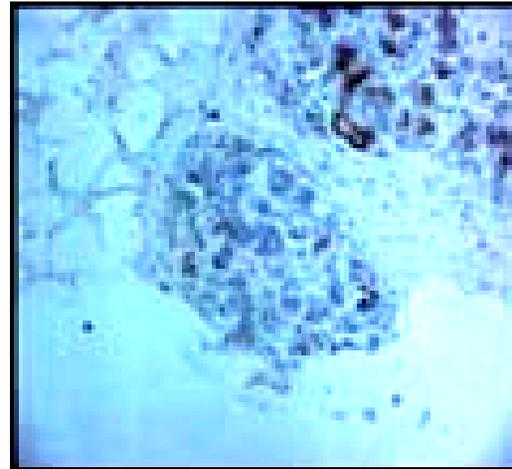
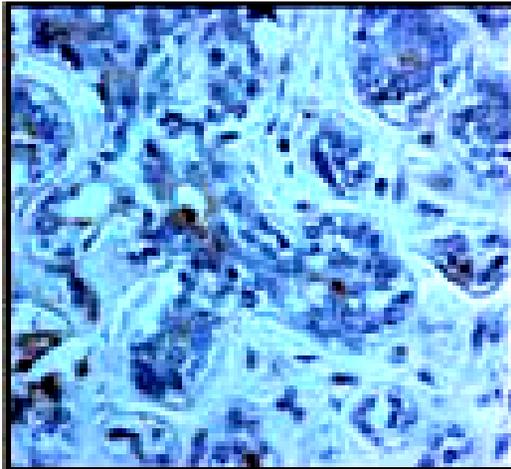
Onkogene

Beispiel: RAS Familie

Tumor 1



Normal

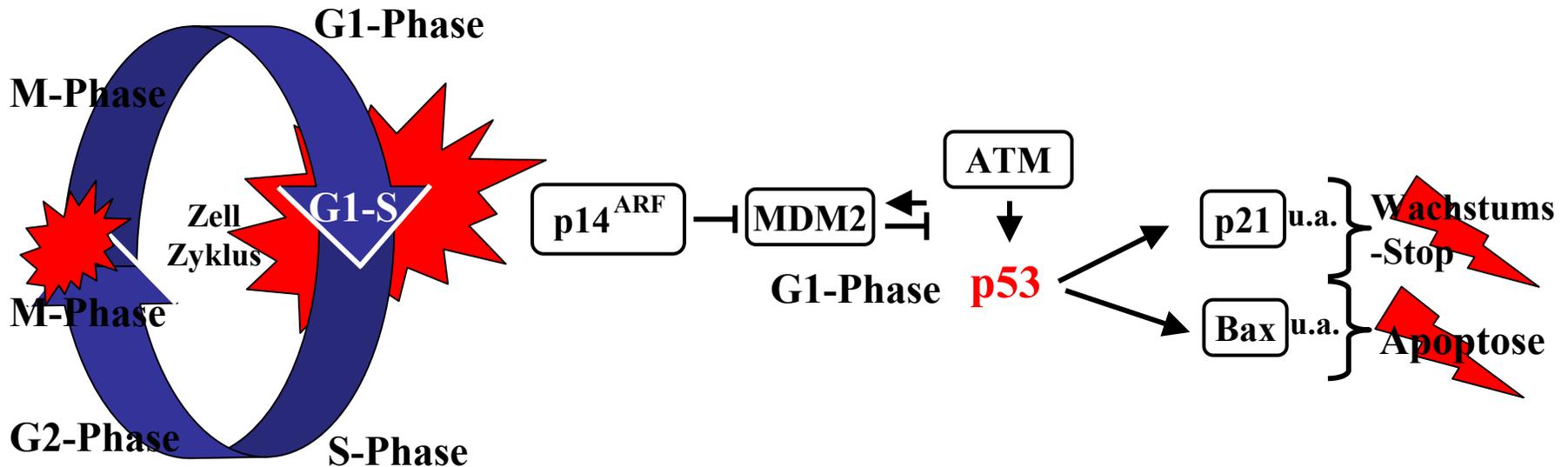


**RAS
Überexpression**

Tumorsuppressorgene

Definition

Gene, die durch Funktionsverlust die Entwicklung von Tumoren fördern



Tumorsuppressorgene

Beispiel p53

Häufigkeiten von p53 Mutationen in menschliche Tumoren

Tumor	Häufigkeit von Mutationen
Leukämien	< 10 %
Cervix	3 %
Mamma	24 %
Leber	30 %
Blase	40 %
Prostata	42 %
Magen	48 %
Kolon	55 %
Lungenkarzinom	71 – 74 %
Tumoren gesamt	40 – 50%

Tumorsuppressorgene APC Modell

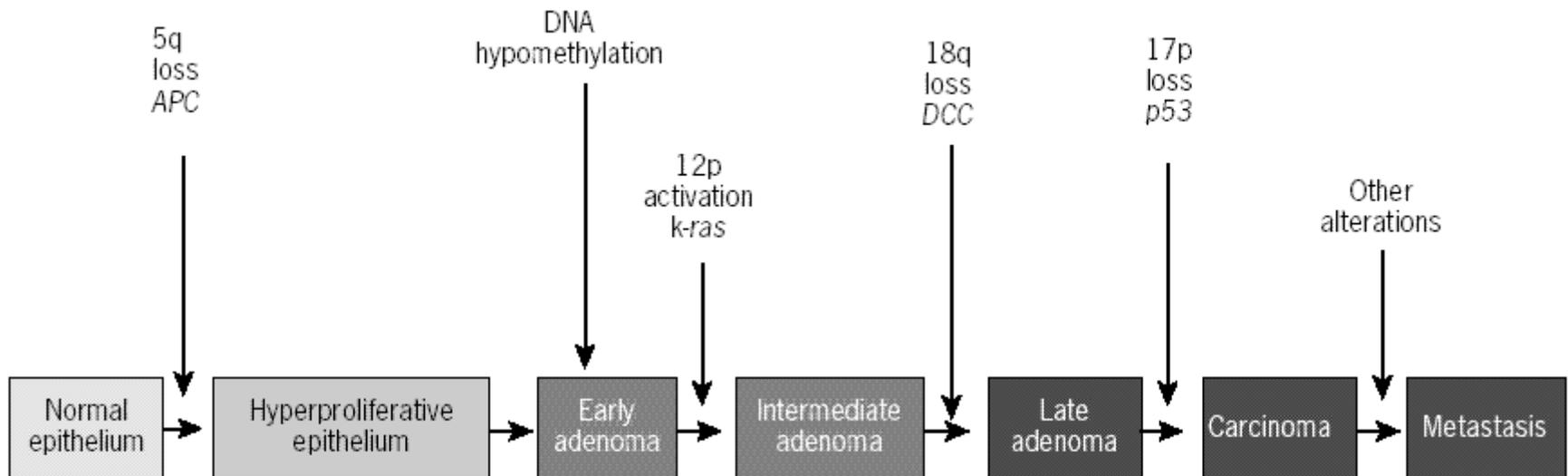
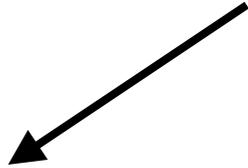


Figure 3 The Vogelstein model of multistep carcinogenesis. The progression of a normal colonic epithelium to metastatic colon cancer can be observed as it passes through several distinct stages. Chromosomal loss can be noted at different steps of progression. For example, chromosomal loss at 5q appears to occur prior to development of hyperproliferative epithelium whereas loss at 17p does not occur until the late adenoma transitions to a full carcinoma.

Genetische Veränderungen in Tumoren



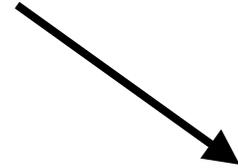
Mutationen

- Punktmutationen
- Deletion
- Insertion



Chromosomal

- Polyploidisierung
- Verlust
- Zugewinn
- Translokation
- Inversion

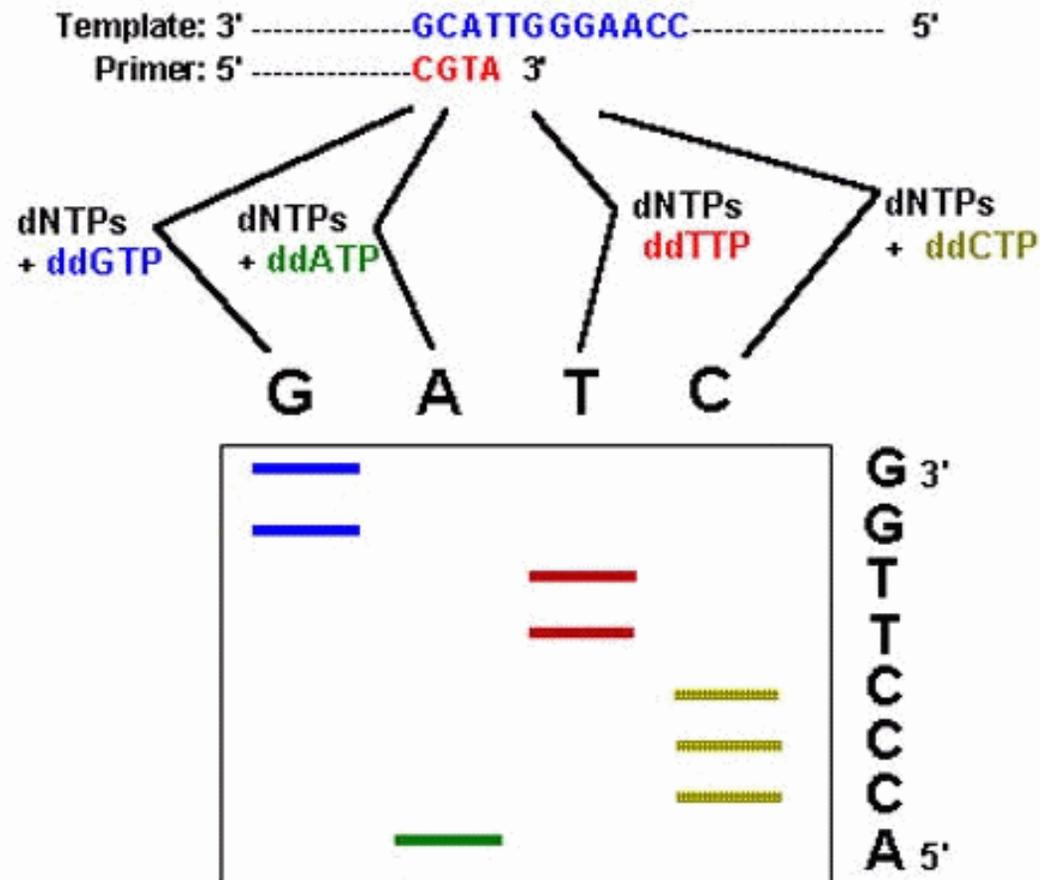


Epigenetik

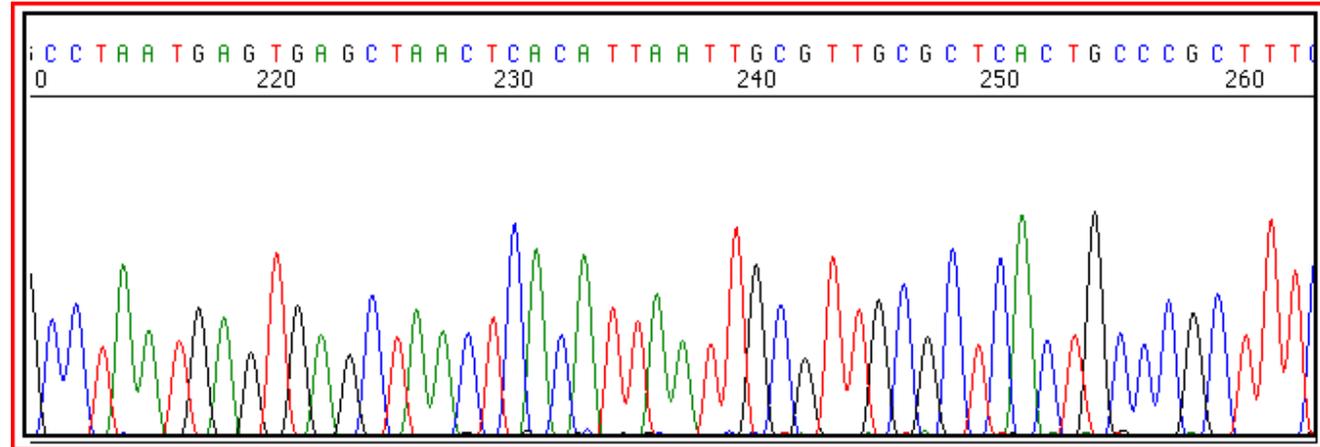
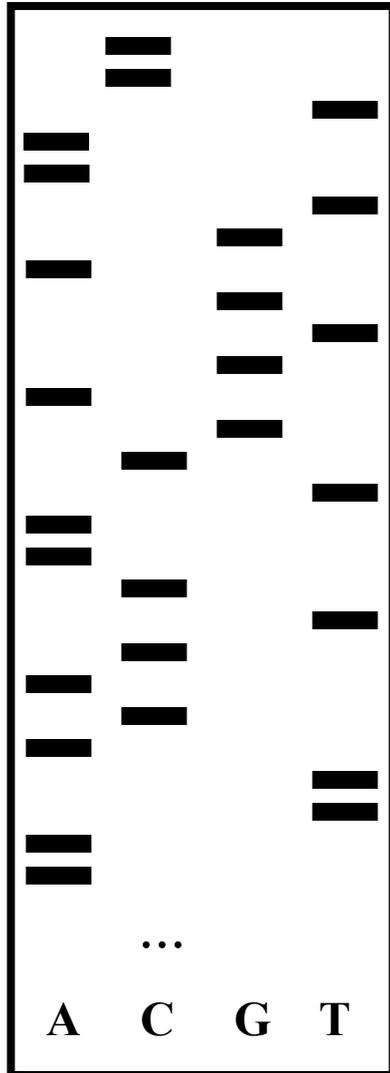
- Methylierungs-
veränderungen

Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen

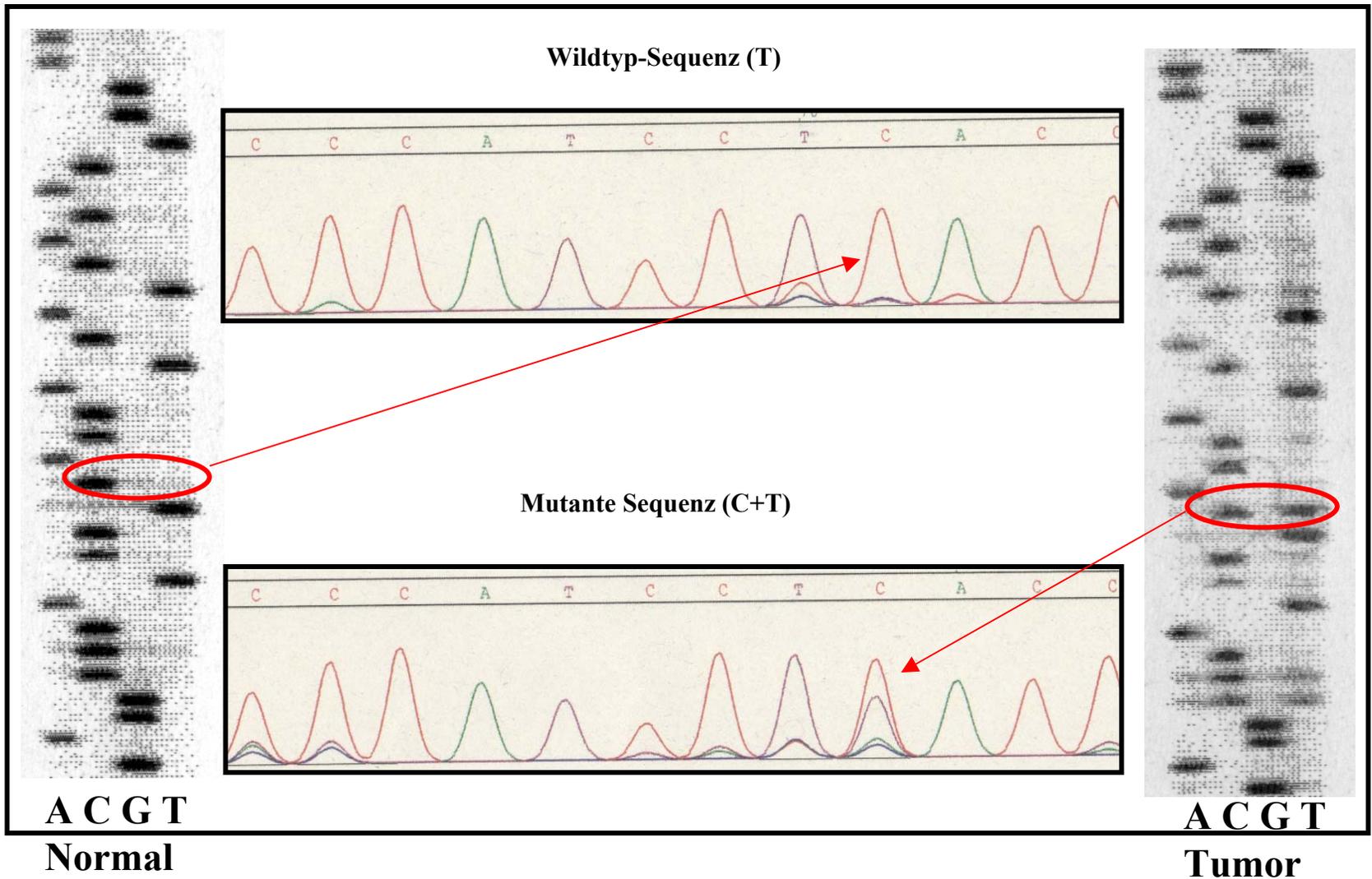
Sanger ddNTP Chain Termination Sequencing



Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen



Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen



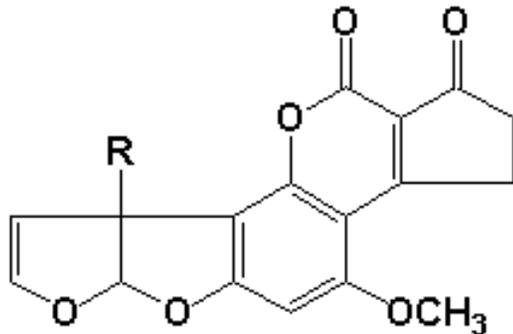
Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen Beispiel

Chemische Karzinogene:

Epidemiologische Untersuchungen:

Karzinogen	Karzinogener Inhaltsstoff	Tumorlokalisation
Tabak	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	Mund, Rachen, Kehlkopf, Speiseröhre, Lunge, Blase
Schimmelpilz	Aflatoxine	Leber
Ruß	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	Skrotum (Schornsteinfeger)
Anilinfarben	Aromatische Amine	Blase (Anilinfarbenarbeiter)

Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen Beispiel



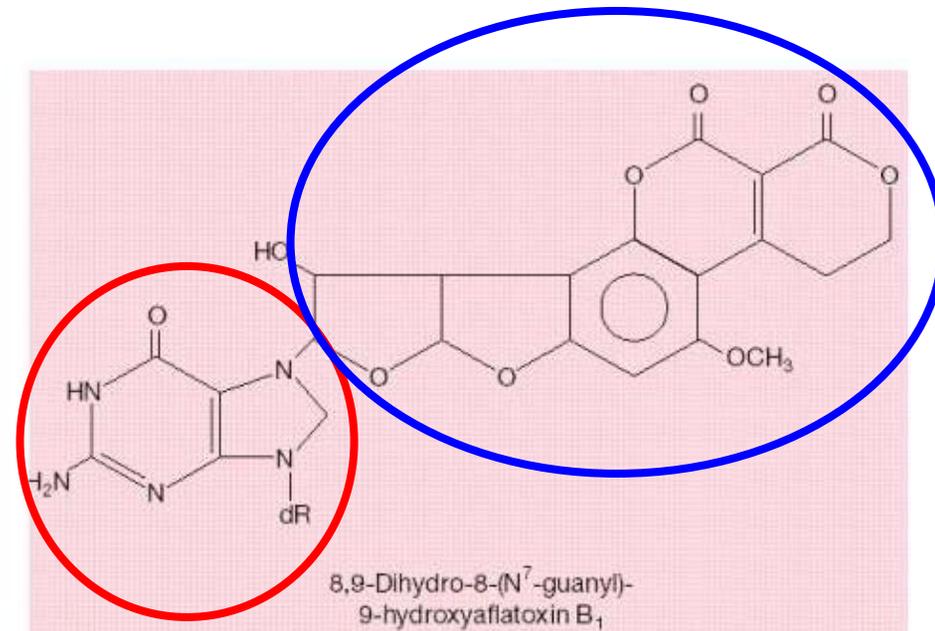
Aflatoxin B1 (Naturprodukt)

Es wird vom Pilz *Aspergillus flavus* gebildet, der gute Wachstumsbedingungen vorfindet, wenn Pistazien, Erdnüsse und Getreide warm und feucht gelagert werden.

Aflatoxin ist primär nicht mutagen.

Nach Aufnahme in den Darm gerät es in die Leber, wo es metabolisch aktiviert wird. Dieses aktive Produkt ist ein Karzinogen, das mit N7 von **Guanin** reagiert. Durch Reparaturversuche findet sich schließlich ein Thymin an der Stelle des ursprünglichen Guanins.

G > T Mutationen



Genetische Veränderungen in Tumoren: Mutationen

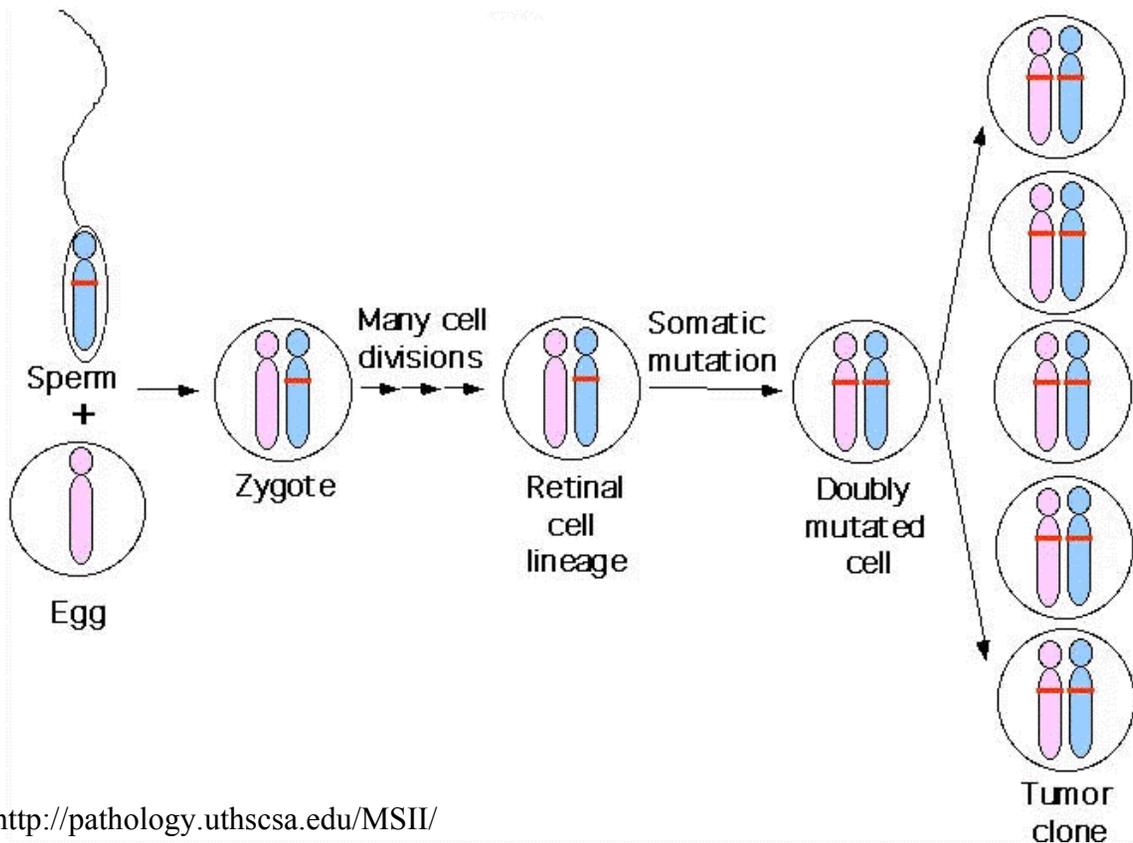
Mutationen treten auch spontan auf: 10^{-6} Mutationen pro Gen pro Zellteilung

Ein Mensch macht ca 10^{16} Zellteilungen im Leben durch

$\Rightarrow 10^{10}$ Mutationen treffen im Lauf des Lebens jedes Gen

Genetische Veränderungen in Tumoren: Two-Hit-Modell

Knudson, A.G. (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.
PNAS 4, 820-823.



Genetische Veränderungen in Tumoren: Deletionen

Beispiele Deletionen

Gen	Deletion	Erkrankung
APC	del(5)(q15-22)	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
RB	del(13)(q14.11)	Retinoblastom
WT1	del(11)(p13)	Wilms Tumor

Familiäre adenomatöse Polyposis coli

ist eine autosomal dominant erbliche Erkrankung. Im späten Kindes- und frühen Erwachsenenalter entwickeln sich bis zu 1000 und mehr Polypen in der Schleimhaut des Dickdarms. Jeder Polyp kann sich zu einem Kolon Karzinom entwickeln.

Retinoblastom

Ist ein von der undifferenzierten Retina (Netzhaut) ausgehender Tumor des Säuglings- und frühen Kindesalter in einem oder beiden Augen.

Wilms Tumor

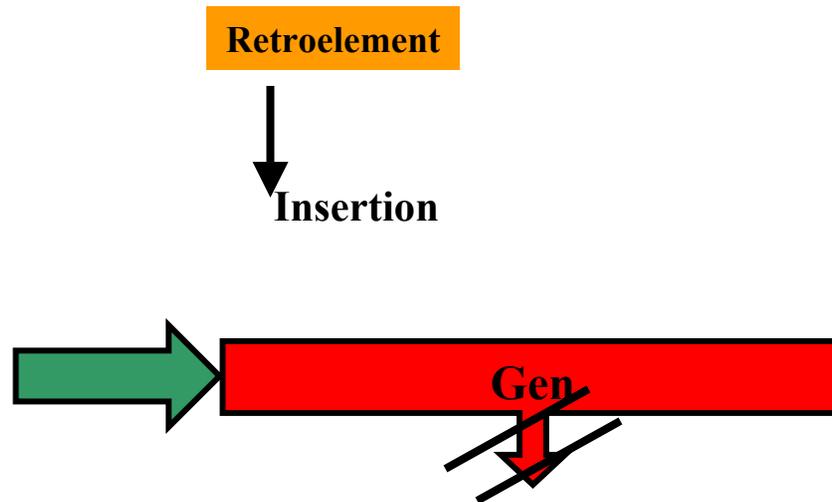
Der Wilms-Tumor ist ein bösartiger relativ seltener, Tumor der Niere und die häufigste Form des Nierenkrebses im Kindesalter.

Genetische Veränderungen in Tumoren: Insertion

Cancer Res. 1992 Feb 1;52(3):643-5.

Disruption of the APC gene by a retrotransposal insertion of L1 sequence in a colon cancer.

Miki Y, Nishisho I, Horii A, Miyoshi Y, Utsunomiya J, Kinzler KW, Vogelstein B, Nakamura Y.
Department of Biochemistry, Cancer Institute, Tokyo, Japan.

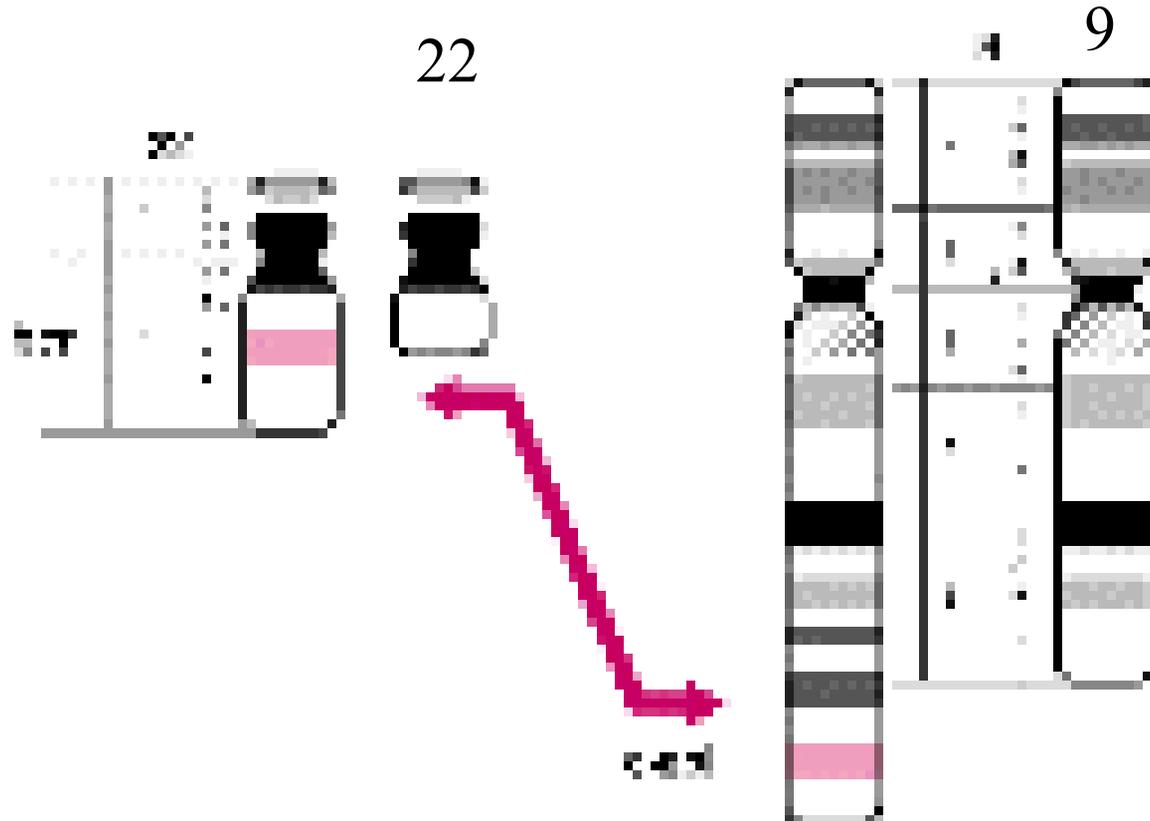


Genetische Veränderungen in Tumoren: Translokation

Beispiel Philadelphia Translokation

Das Philadelphia Chromosom entsteht durch reziproke Translokation zwischen Chromosom 22 und Chromosom 9.

$t(9;22)(q34;q22)$



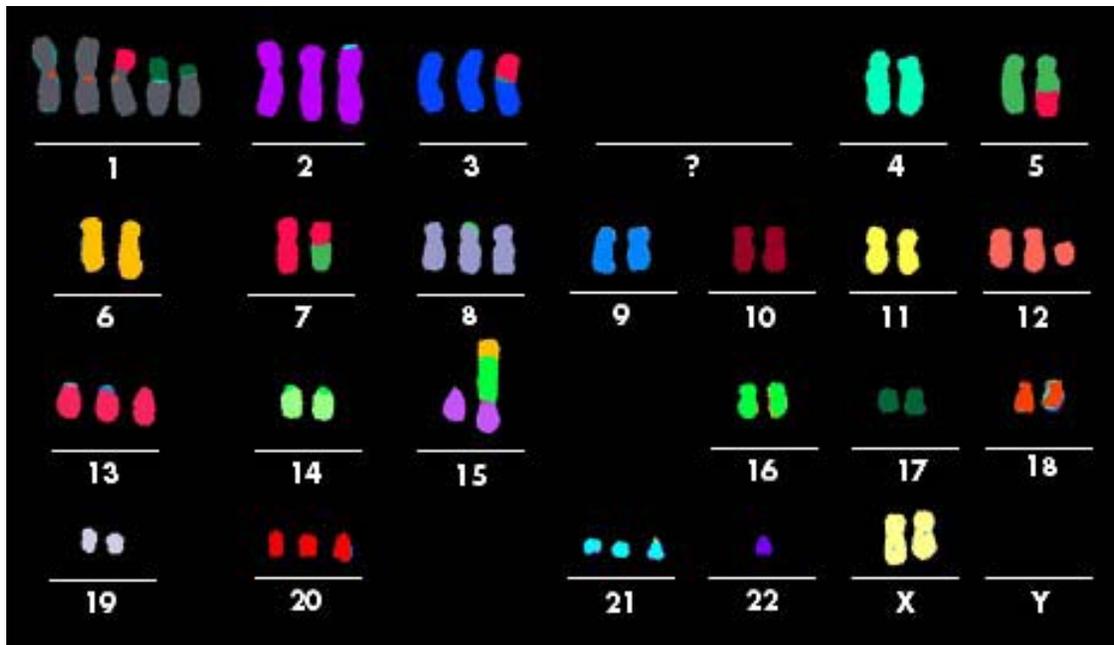
Genetische Veränderungen in Tumoren:

Polyploidisierung

Vervielfältigung eines haploiden Chromosomensatzes um mehr als das Doppelte.

Chromosomaler Verlust (teilweise oder ganze Chromosom)

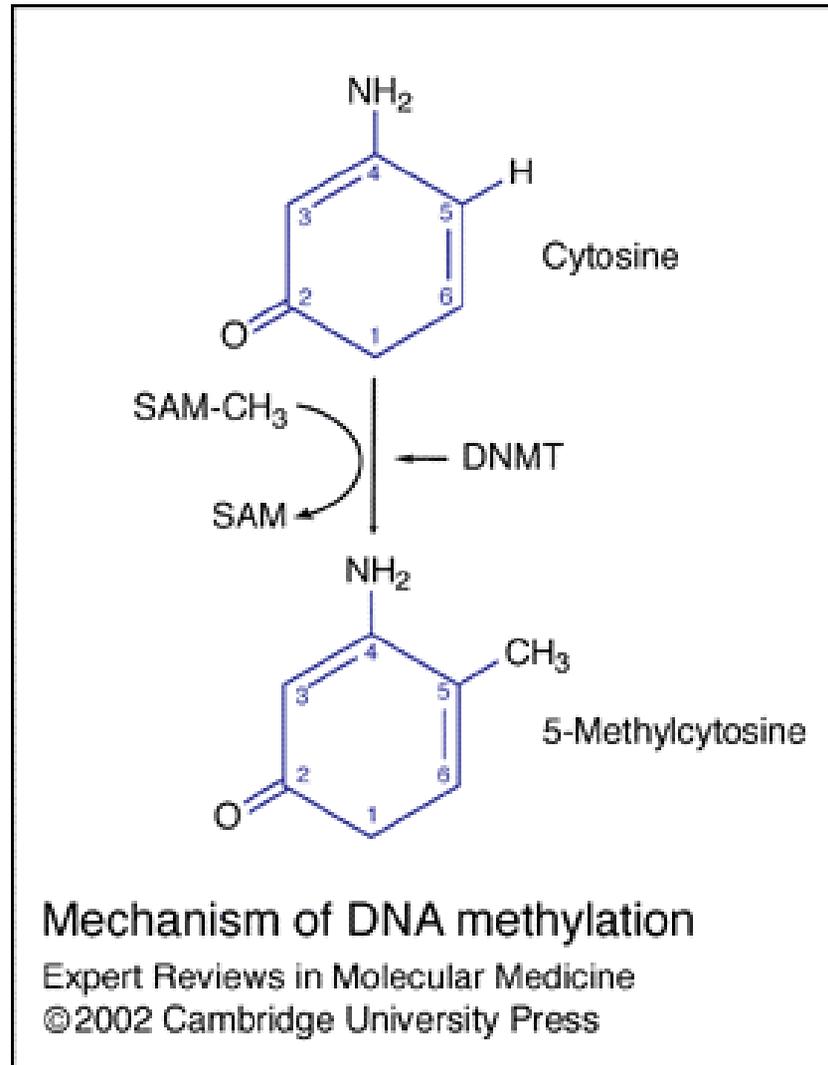
Chromosomaler Zugewinn (teilweise oder ganze Chromosom)



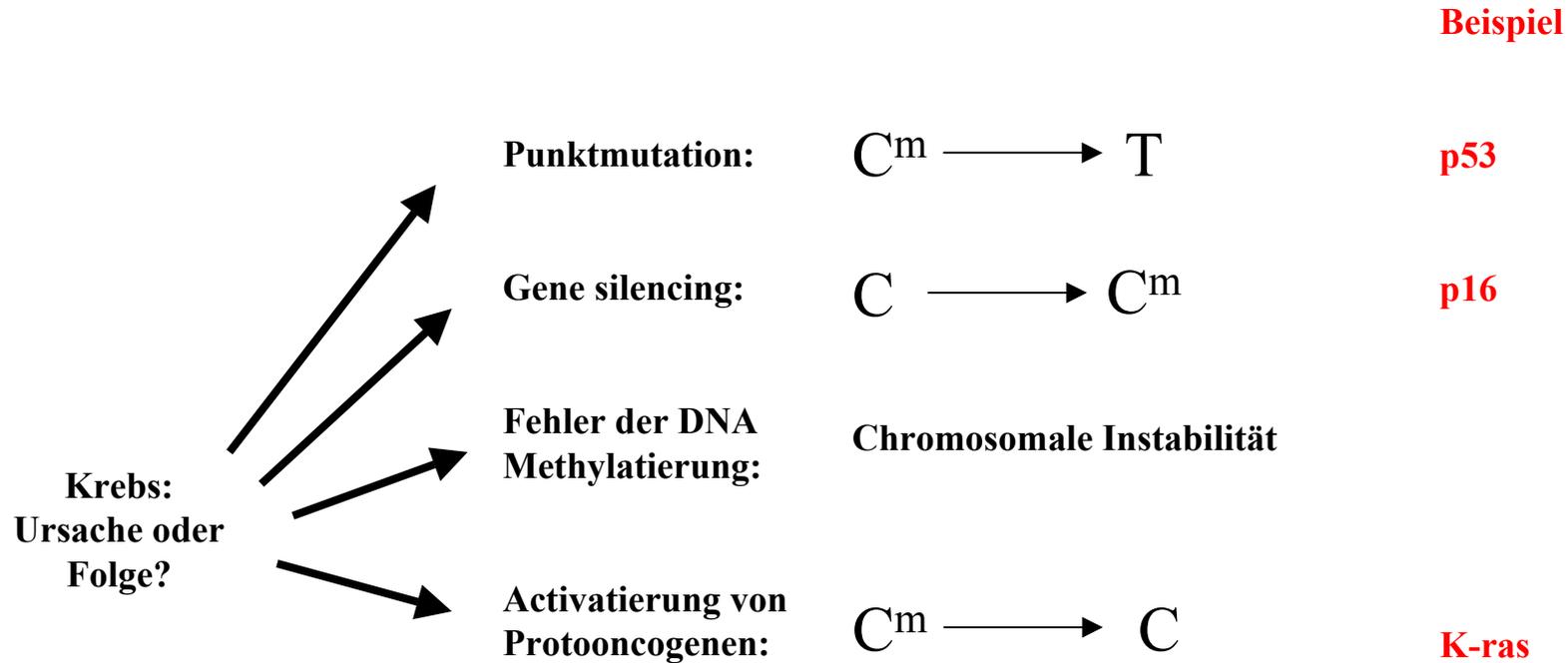
Genetische Veränderungen in Tumoren: Zugewinn/Verlust

Gen	Lokalisation	Tumor
AKT2	19q13	Ovarialkarzinom
CyclinD1	11q13	Speiseröhre, Mamma, Leber
CyclinE	19q12	Magenkarzinom
CDK4	12q14	Sarkom
ERBB	7p12	Glioblastom
ERBB2	17q11	Mamma, Ovarialkarzinom
FGFR1	8p12	Mammakarzinom
FGFR2	10q25	Mammakarzinom
H RAS	11p15	Kolorektales Karzinom
K RAS	12p13	Kolorektales, Magen Karzinom
MDM2	12q14	Sarkom
MYB	6q23	Kolorektales Karzinom
MYC	8q22	Mamma, Ovarial, Lunge, Speiseröhre Ka
N MYC	2p24	Neuroblastom

Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen



Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen



Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

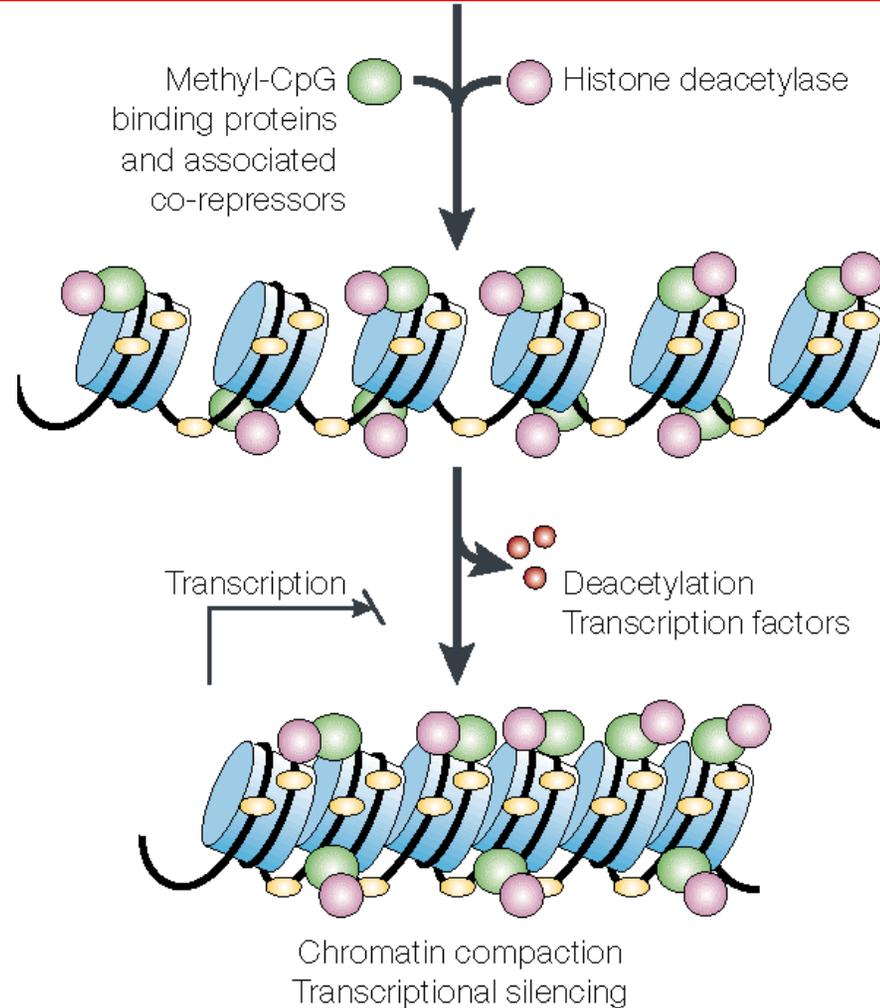


- (1) Methylierungsabhängige Transkriptionsfaktoren
- (2) Aktive Repression:



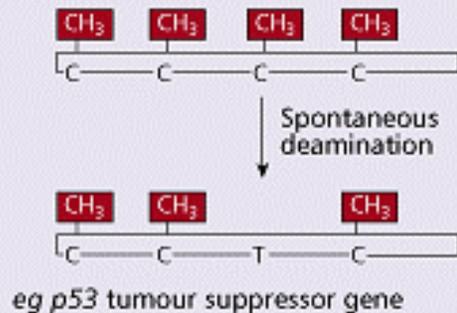
Methyl bindende Proteine
zB: MeCP2

Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

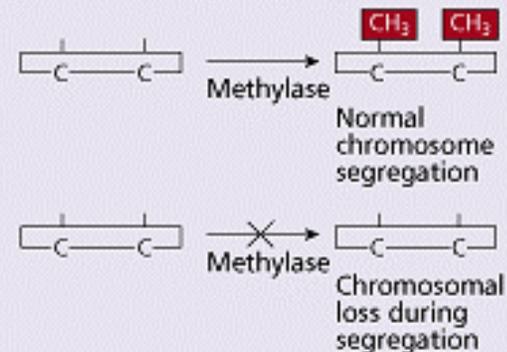


Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

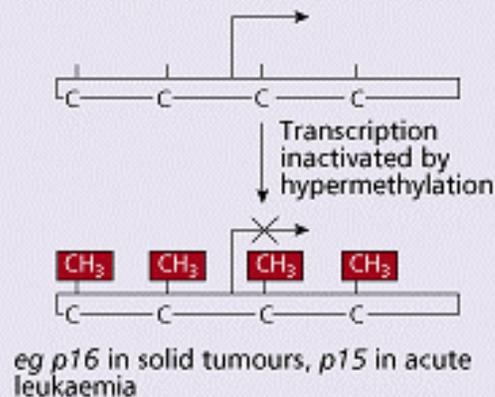
Point mutations



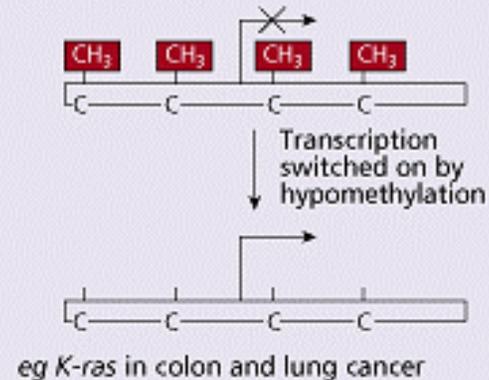
Failure of DNA methylation



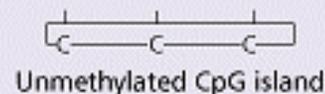
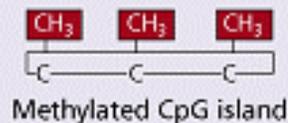
Silencing tumour suppressor genes



Activating proto-oncogenes

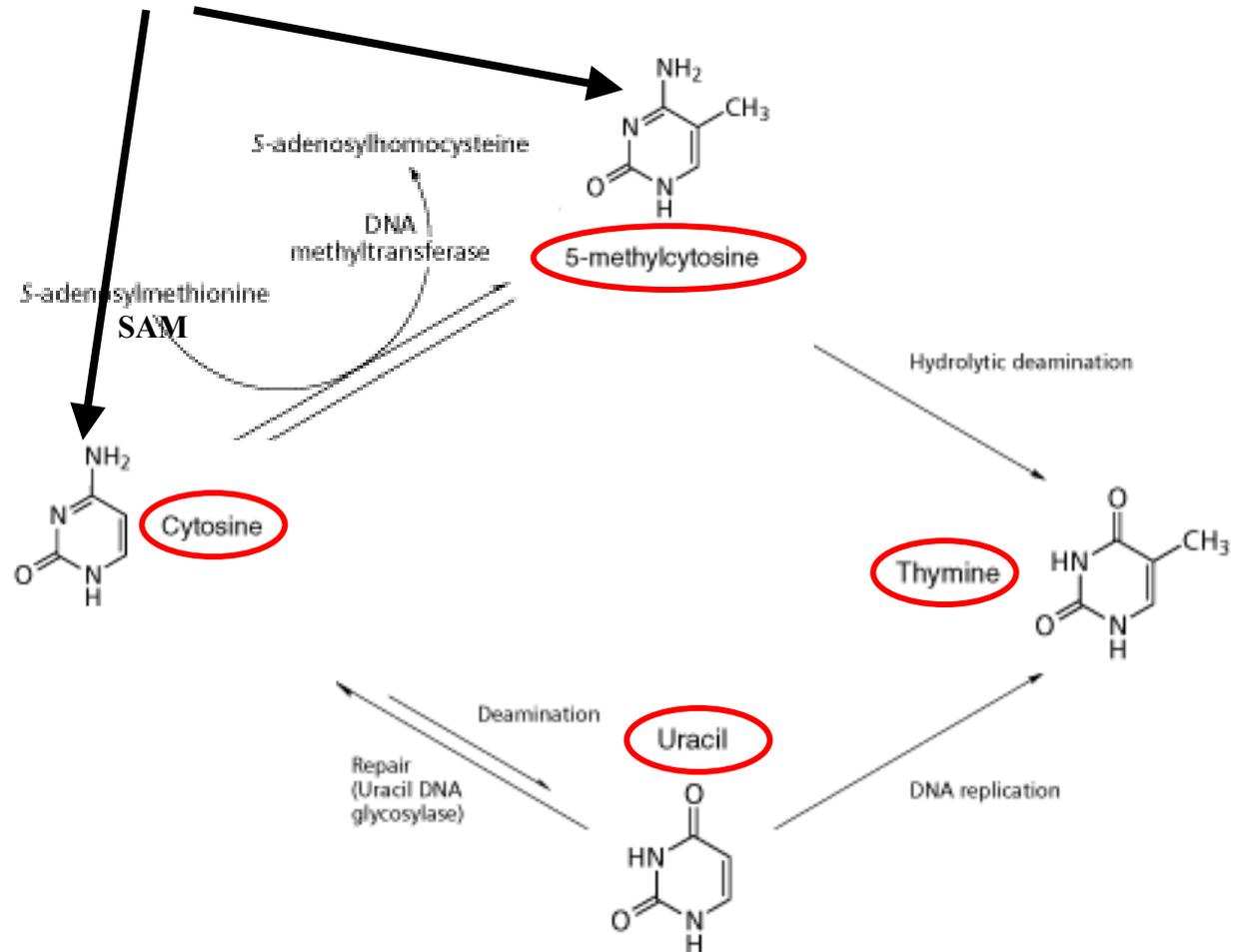


Key

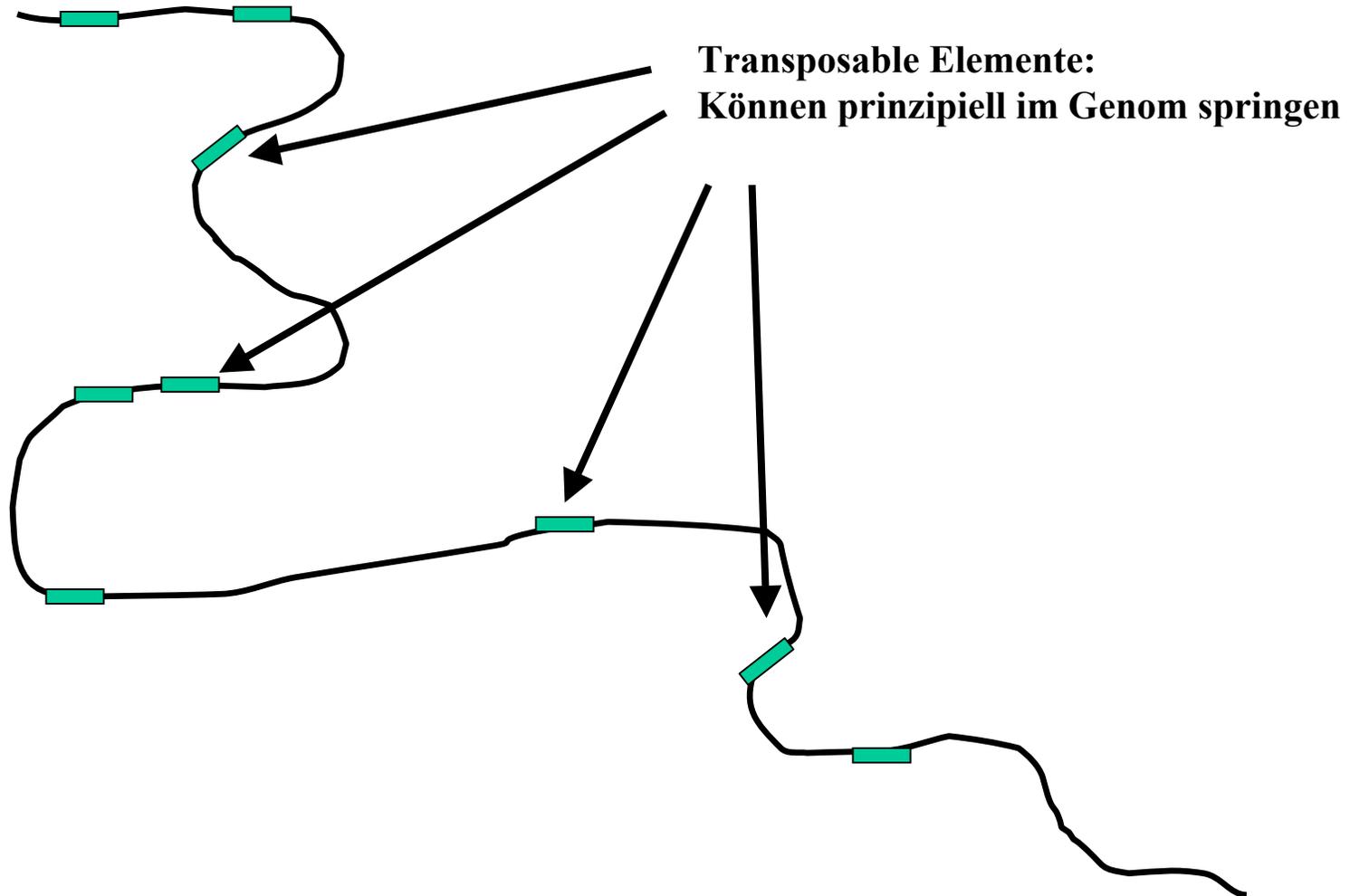


Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

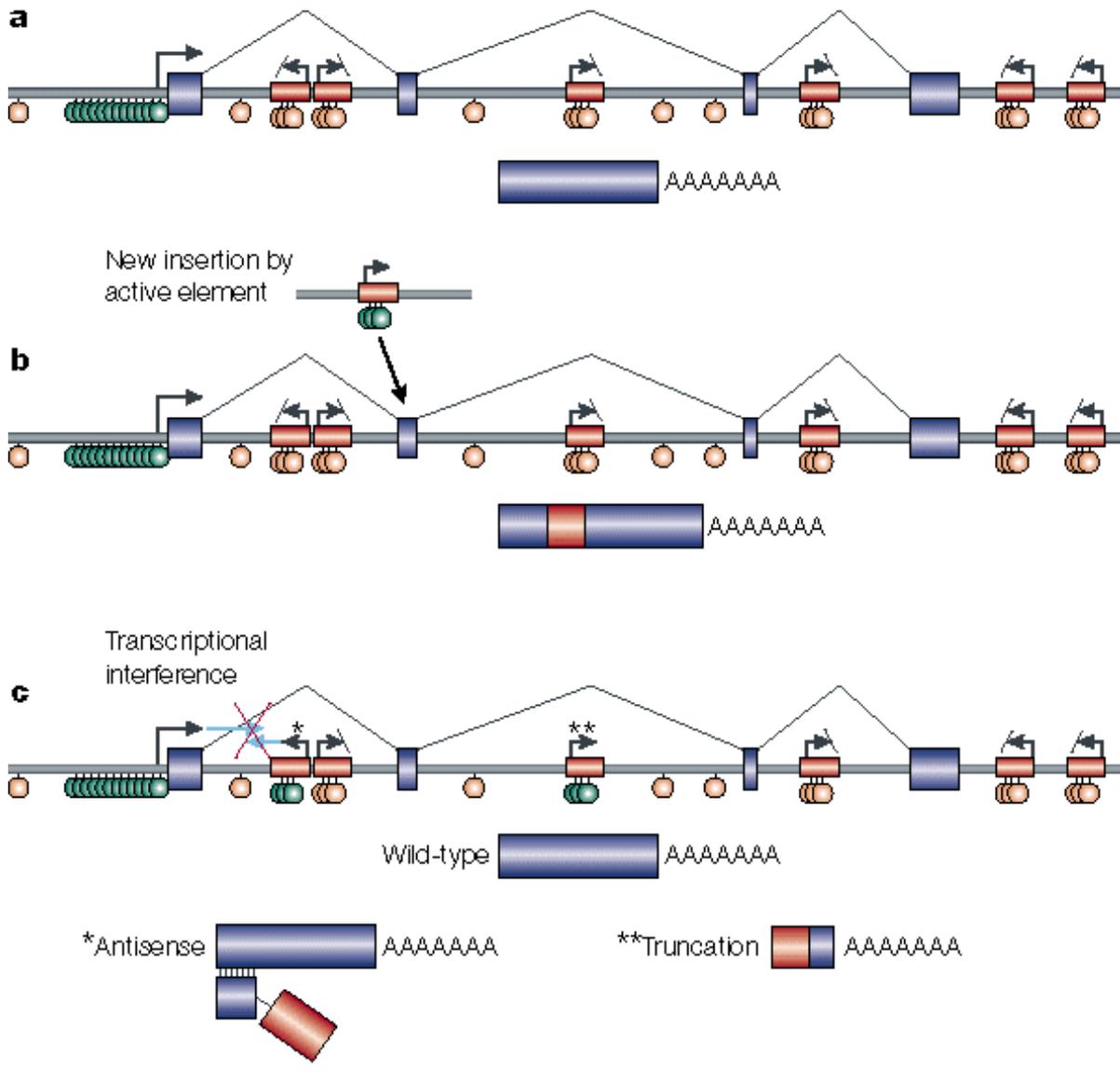
TGTGTACCGGTACGTAAACGTGCA



Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen



Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen



↗ Promoter, active ■ Repetitive element ● CpG ■ AAAA mRNA transcript
 ↘ Promoter, repressed ■ Exon ● Met hyl-CpG