

# **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**

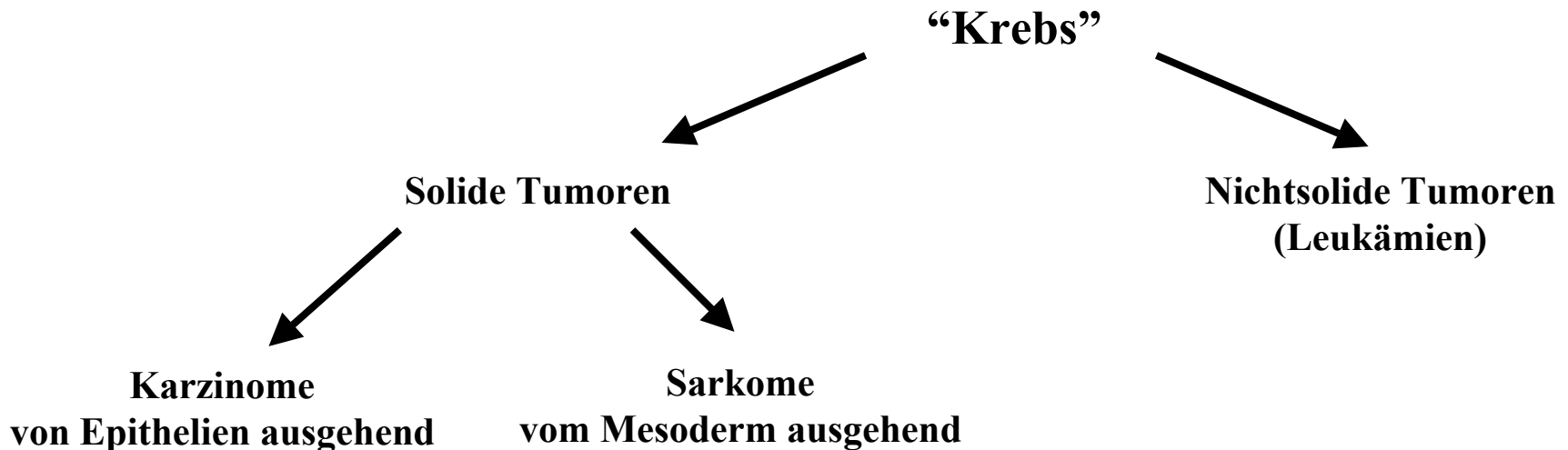
**Epigenetik**

# Was ist Krebs ?

---

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

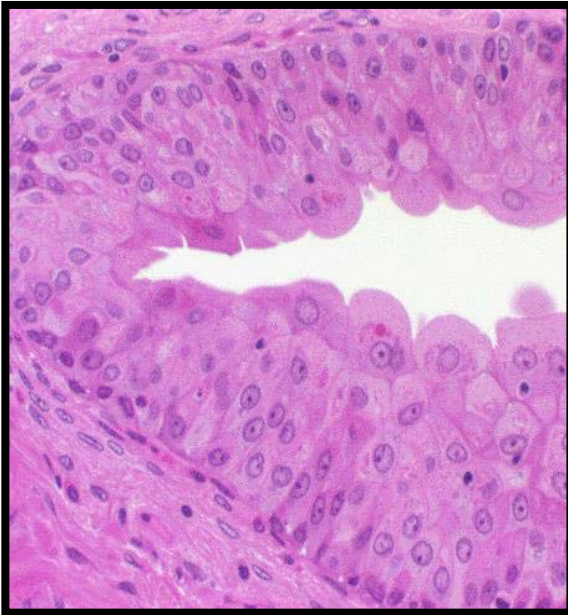
**“Krebs”**: maligne Tumoren, die sich von benignen Tumoren durch infiltratives und destruktives Wachstum sowie die Fähigkeit zur Metastasenbildung unterscheiden.



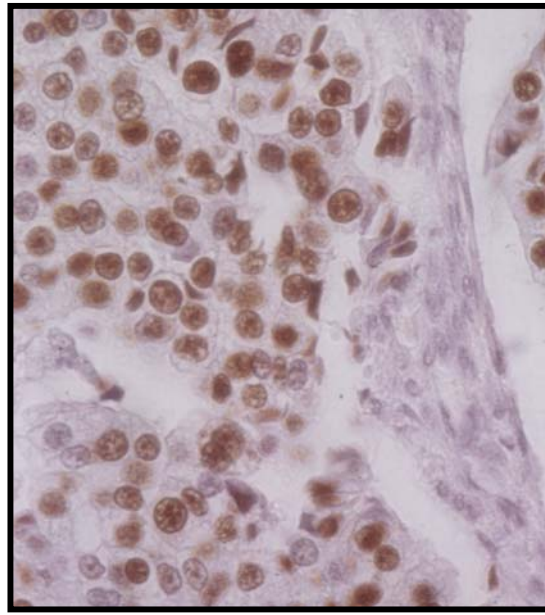
# Was ist Krebs ?

---

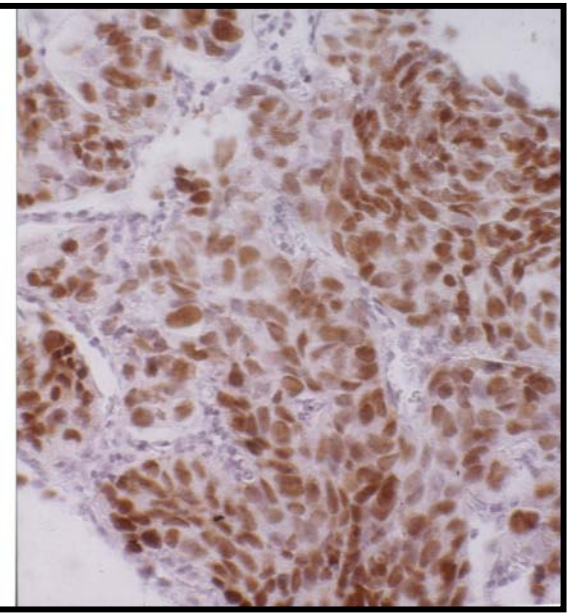
“Normal”



pTis



pT4



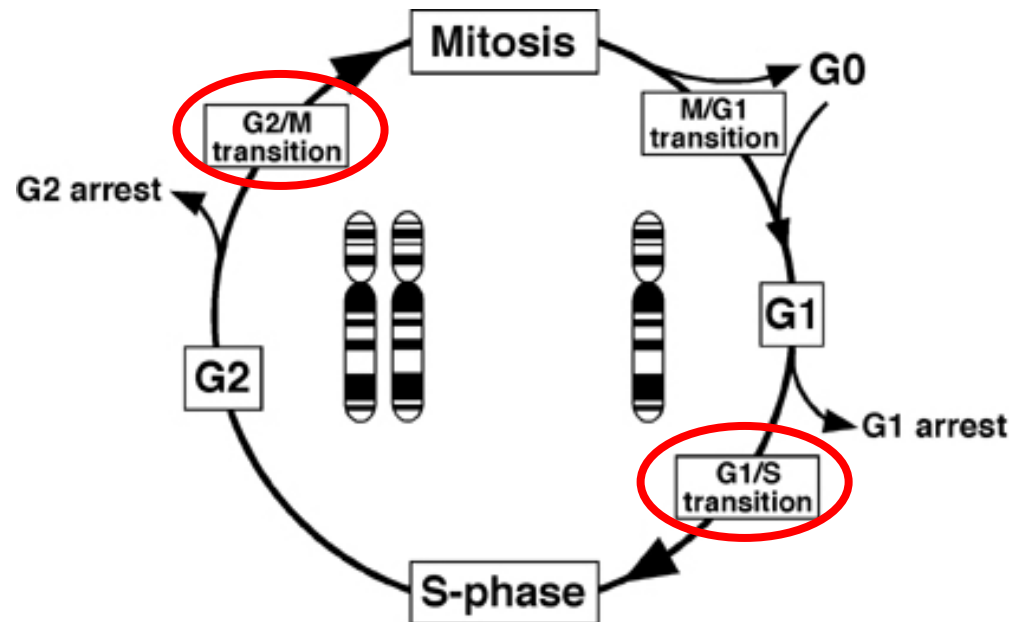
# Was ist Krebs ?

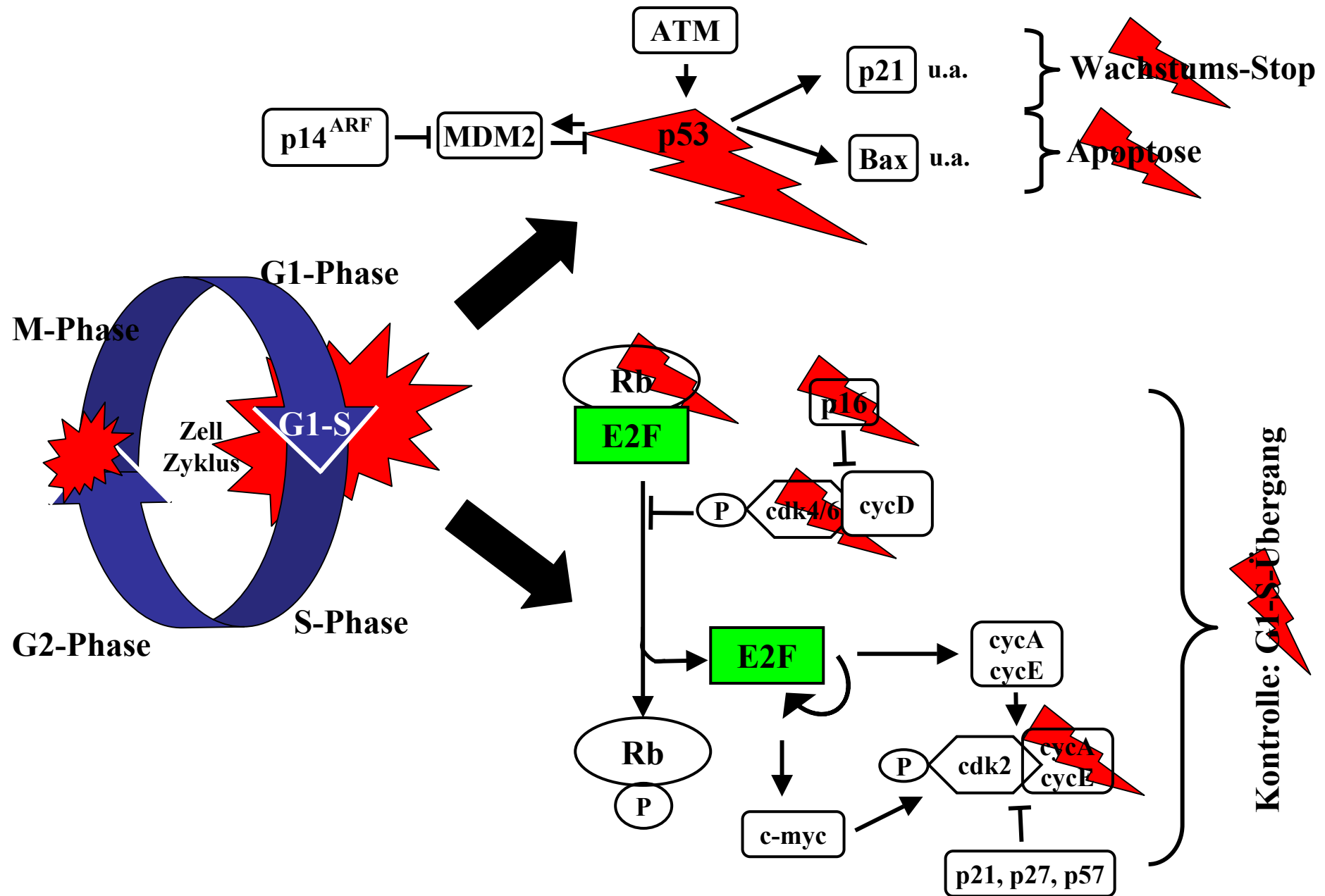
---

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 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 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**

<b>Klasse I :</b>	<b>Wachstumsfaktoren</b>
<b>Klasse II :</b>	<b>Rezeptoren für Wachstumsfaktoren</b>
<b>Klasse III:</b>	<b>Signaltransduktionsmoleküle</b>
<b>Klasse IV:</b>	<b>Transkriptionsfaktoren</b>
<b>Klasse V :</b>	<b>Bestandteile der Zellzykluskontrollmaschinerie</b>

# Onkogene

## Beispiel: RAS Familie

---

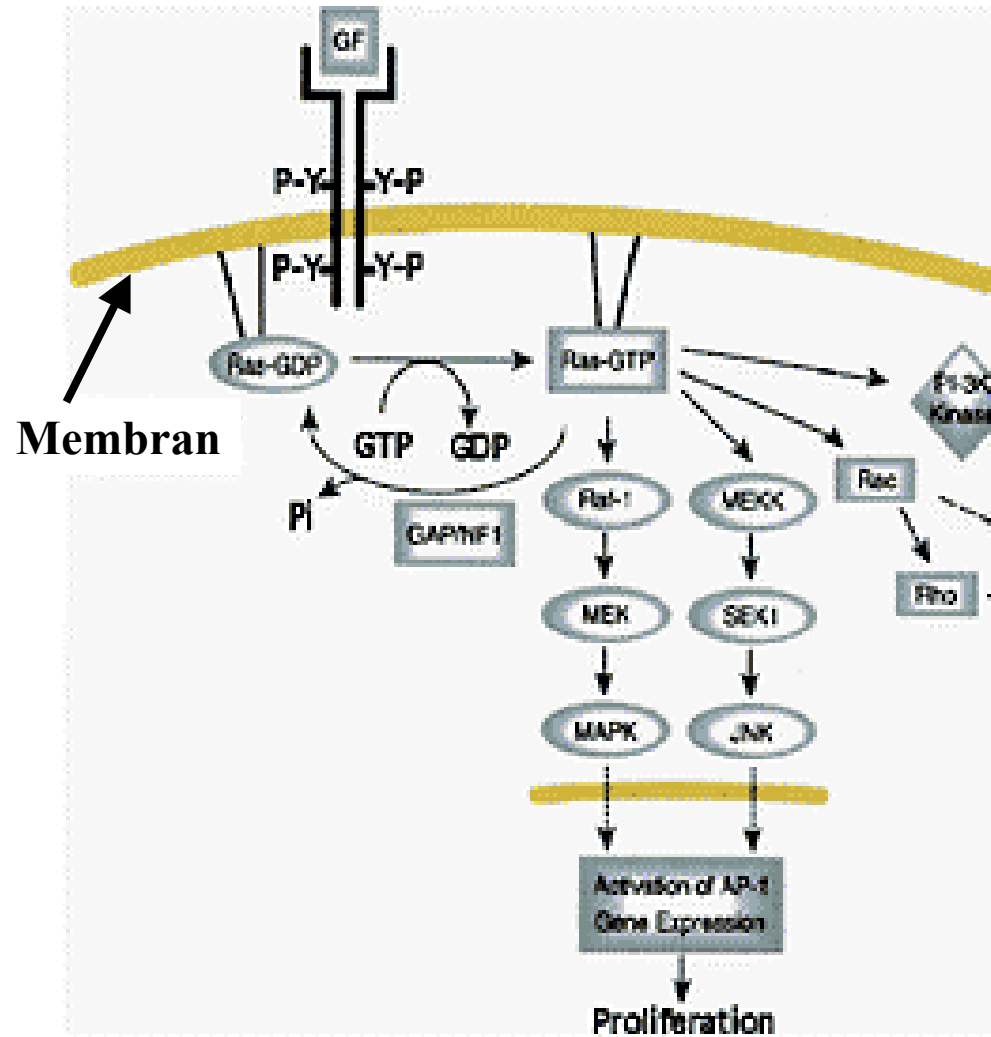
### Häufigkeiten von RAS Mutationen in menschliche Tumoren

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

# Onkogene

## Beispiel: RAS Familie

RAS:  
Zentrale Schaltstelle  
der Signalübertragung



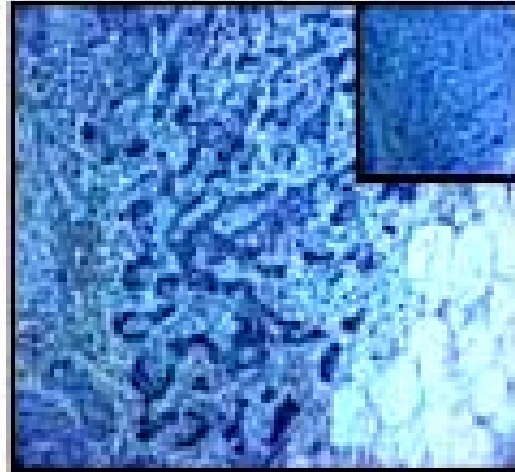
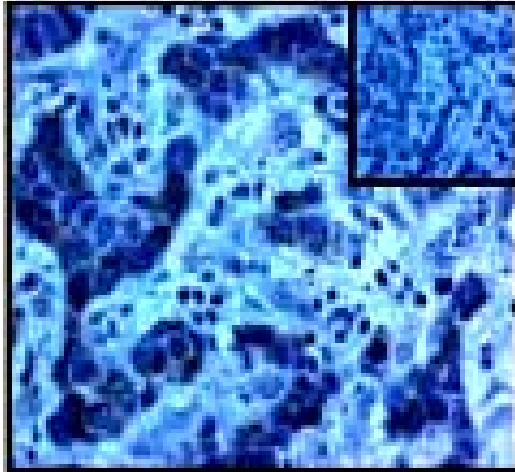


# Onkogene

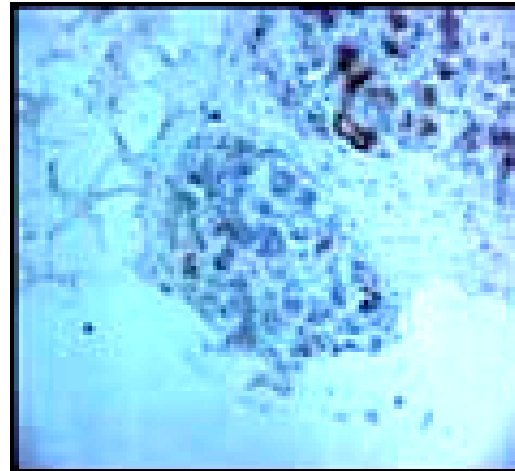
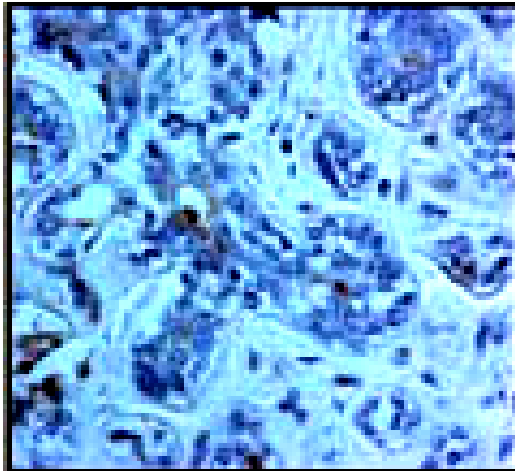
## Beispiel: RAS Familie

---

**Tumor 1**



**Normal**

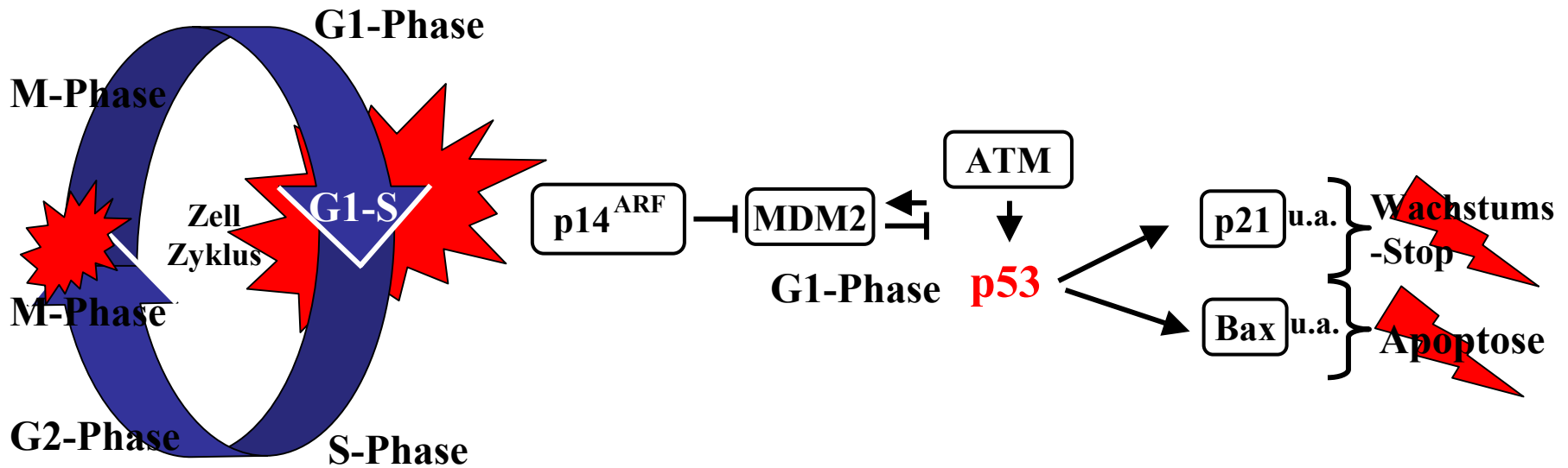


**RAS  
Überexpression**

# Tumorsuppressorgene

## Definition

Gene, die durch Funktionsverlust die Entwicklung von Tumoren fördern



# Tumorsuppressorgene

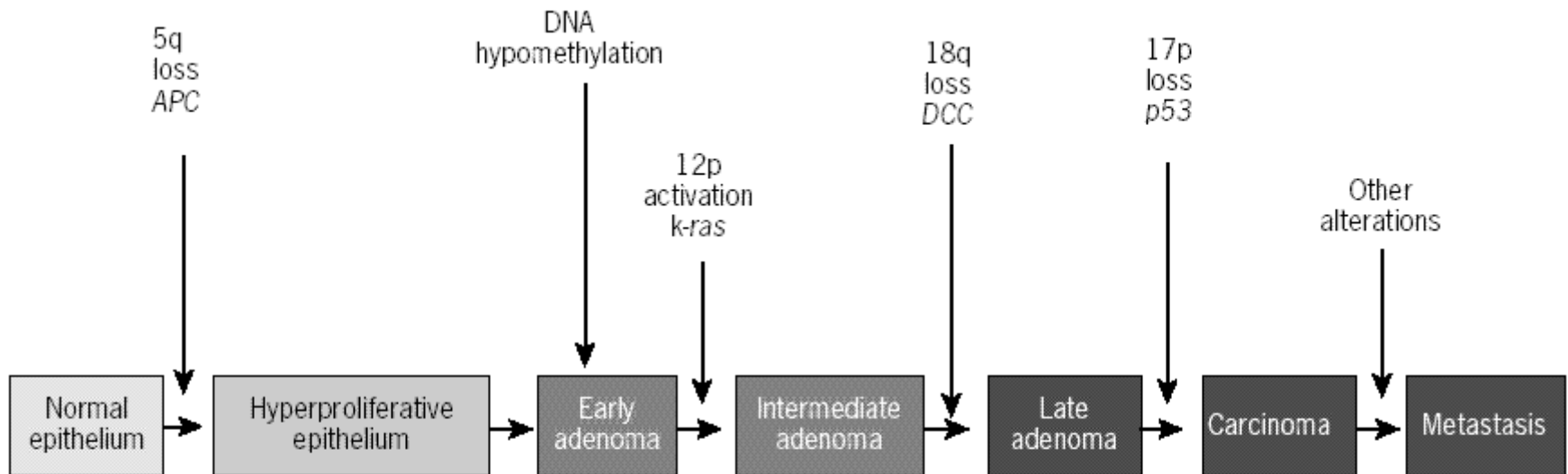
## Beispiel p53

---

### Häufigkeiten von p53 Mutationen in menschliche Tumoren

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

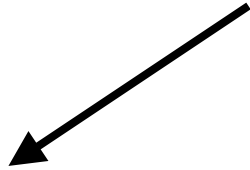
# Tumorsuppressorgene APC Modell



**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

---



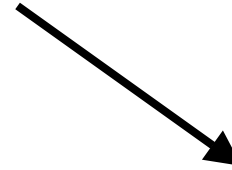
## Mutationen

- Punktmutationen
- Deletion
- Insertion



## Chromosomal

- Polyploidisierung
- Verlust
- Zugewinn
- Translokation
- Inversion

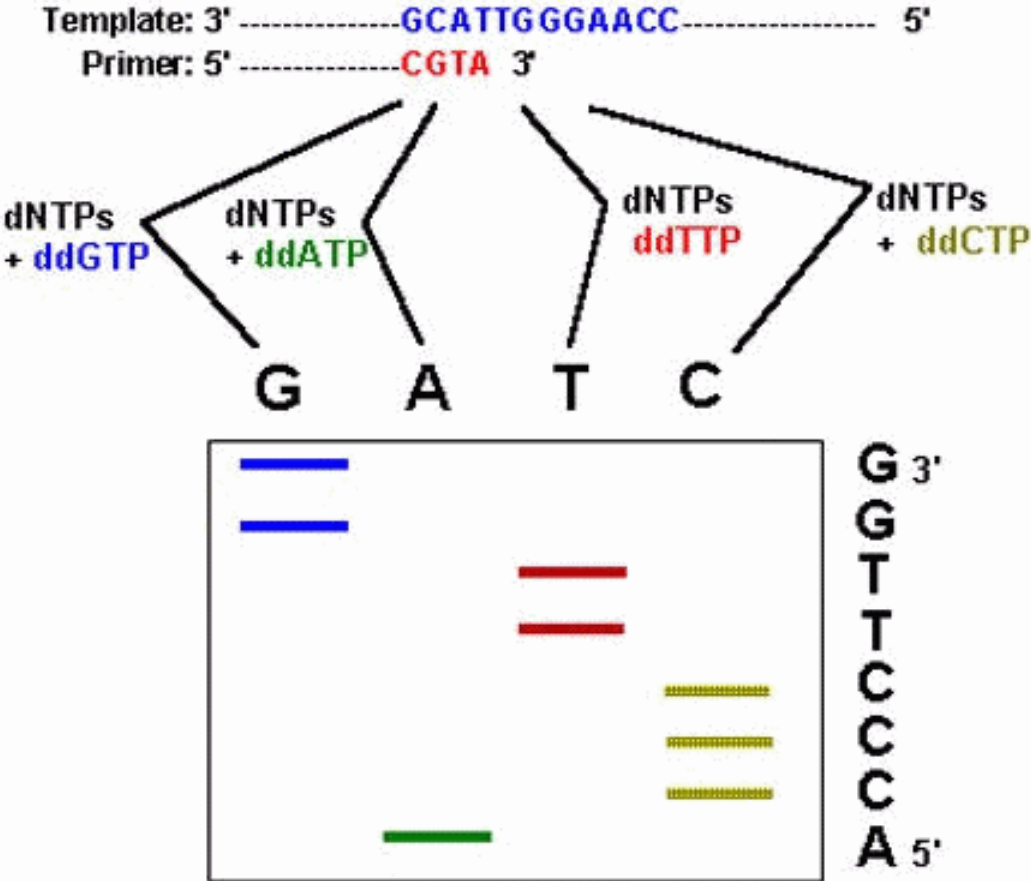


## Epigenetik

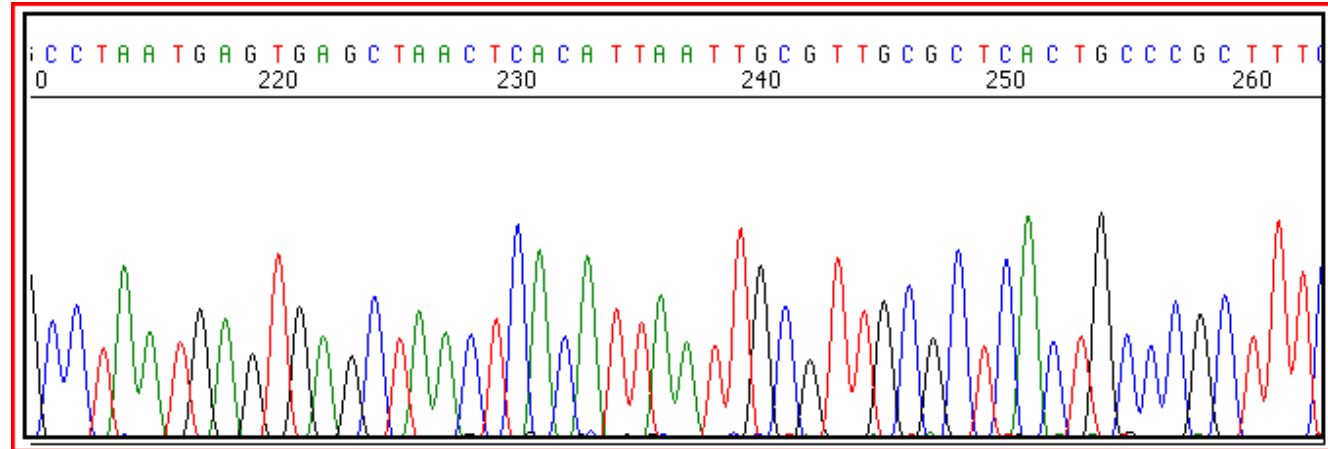
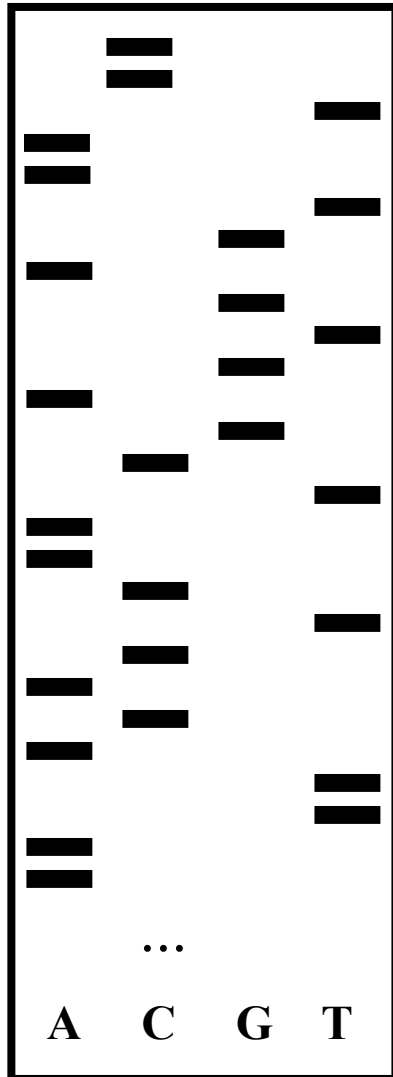
- Methylierungs-  
veränderungen

# Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen

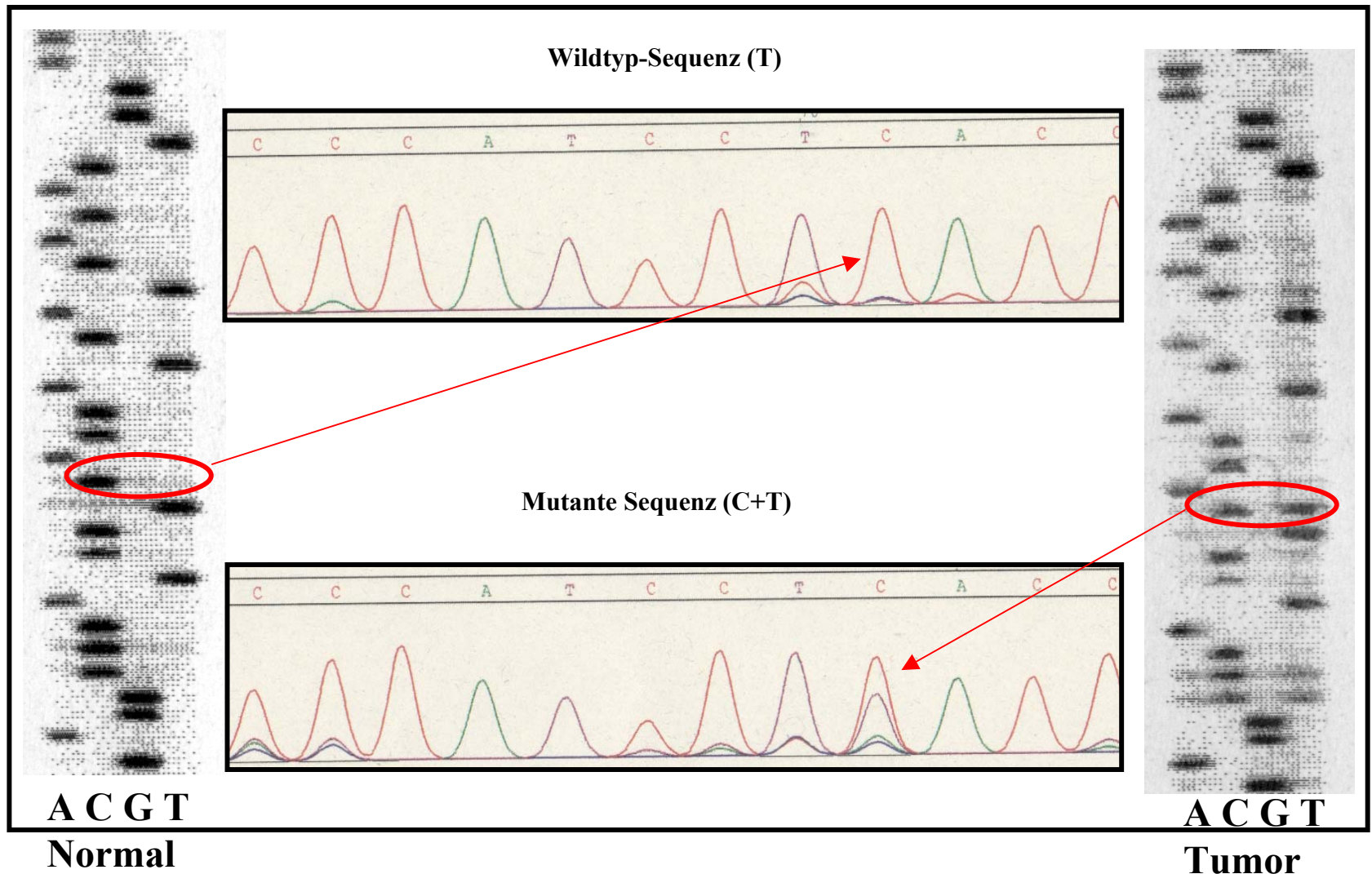
## Sanger ddNTP Chain Termination Sequencing



# Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen



# Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen





# Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen Beispiel

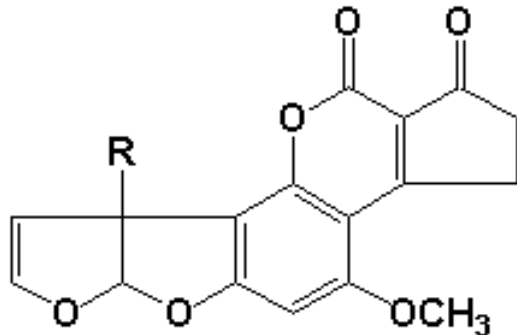
---

Chemische Karzinogene:

Epidemiologische Untersuchungen:

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

# Genetische Veränderungen in Tumoren: Punktmutationen Beispiel



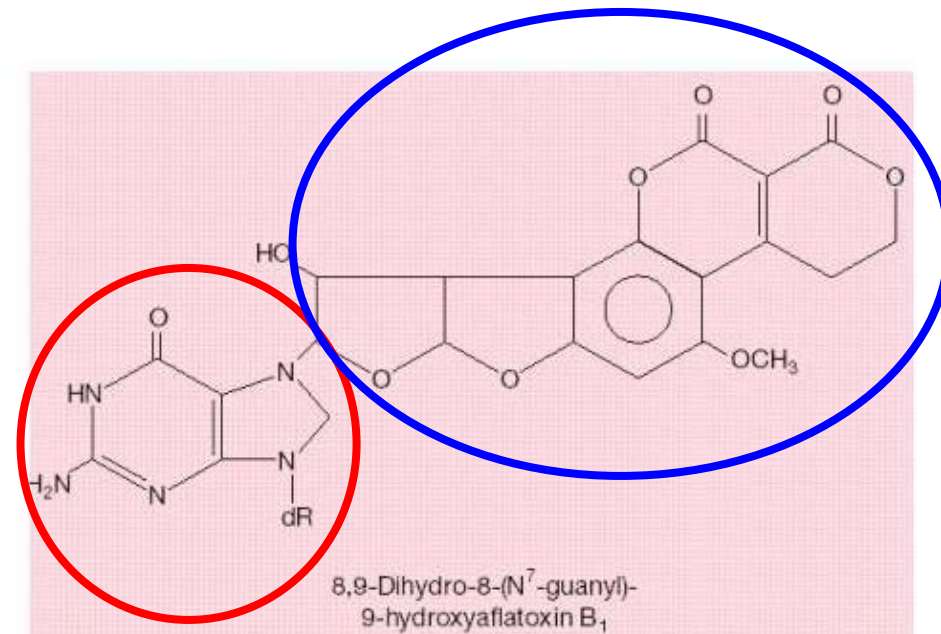
## Aflatoxin B1 (Naturprodukt)

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

---

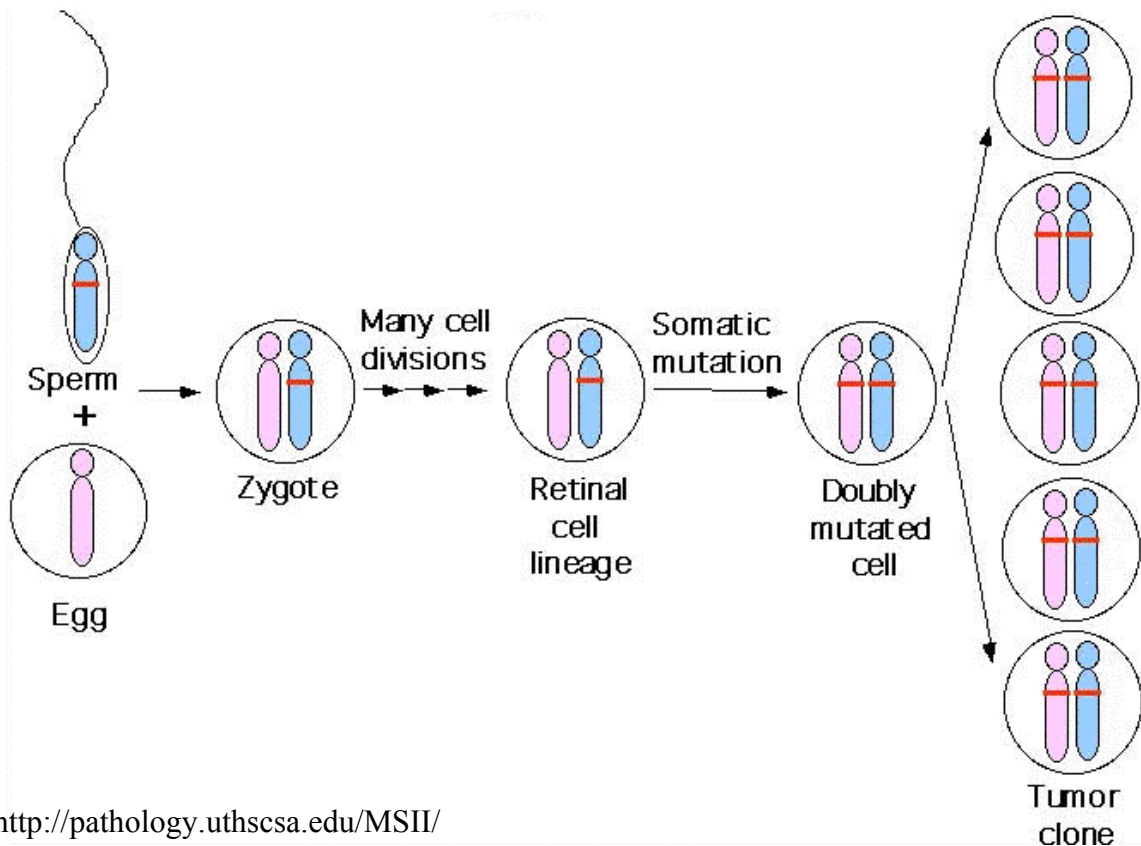
**Mutationen treten auch spontan auf:  $10^{-6}$  Mutationen pro Gen pro Zellteilung**

**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

<b>Gen</b>	<b>Deletion</b>	<b>Erkrankung</b>
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.

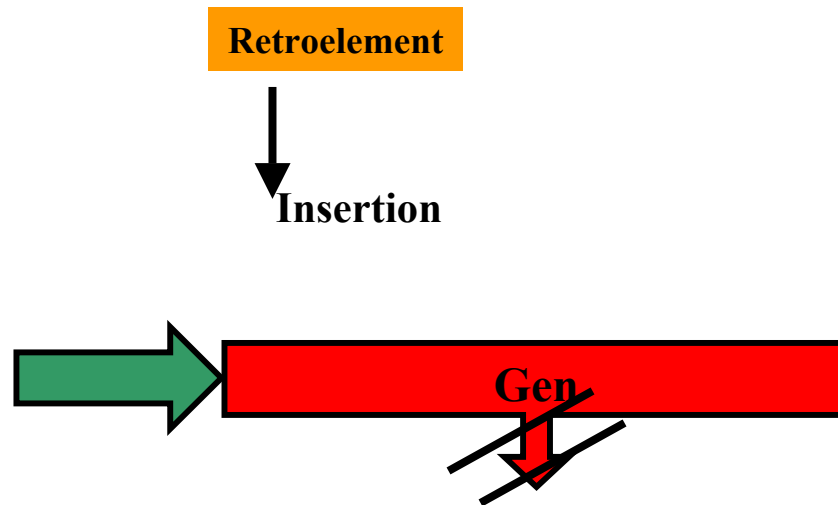
# Genetische Veränderungen in Tumoren: Insertion

---

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.



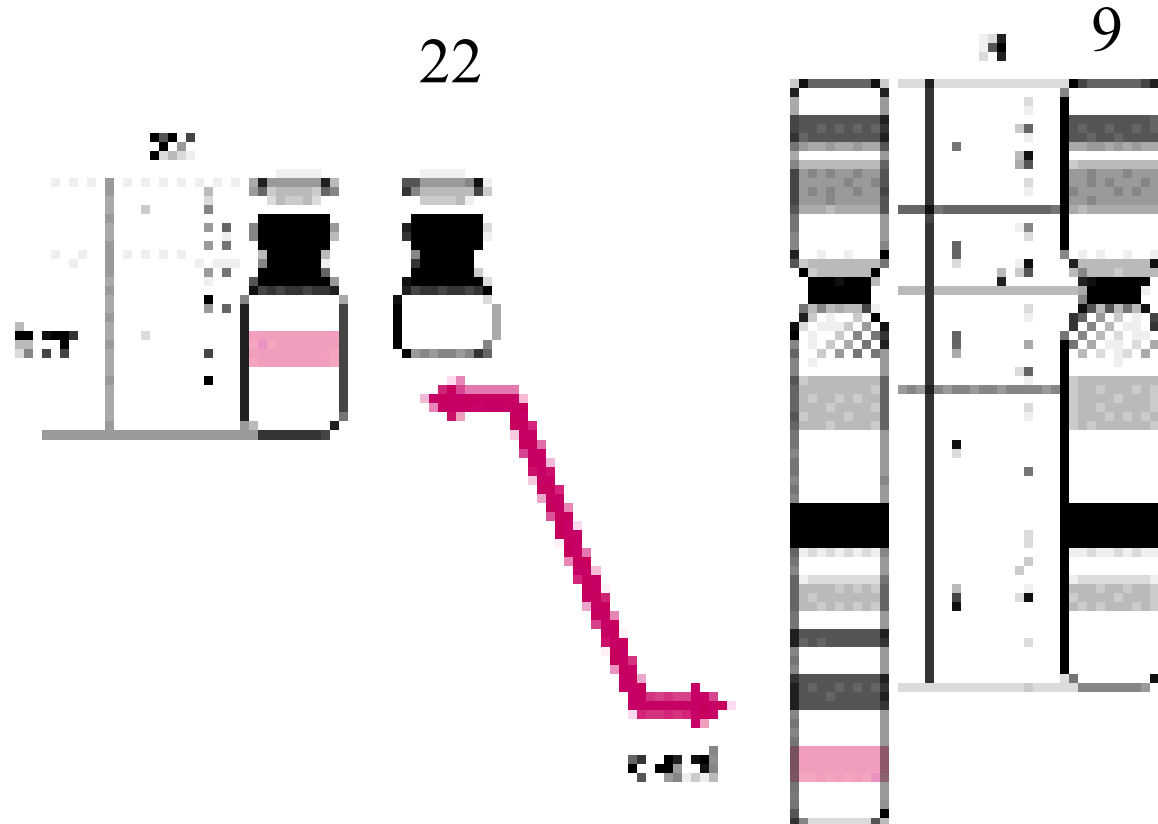
# Genetische Veränderungen in Tumoren: Translokation

---

## 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:

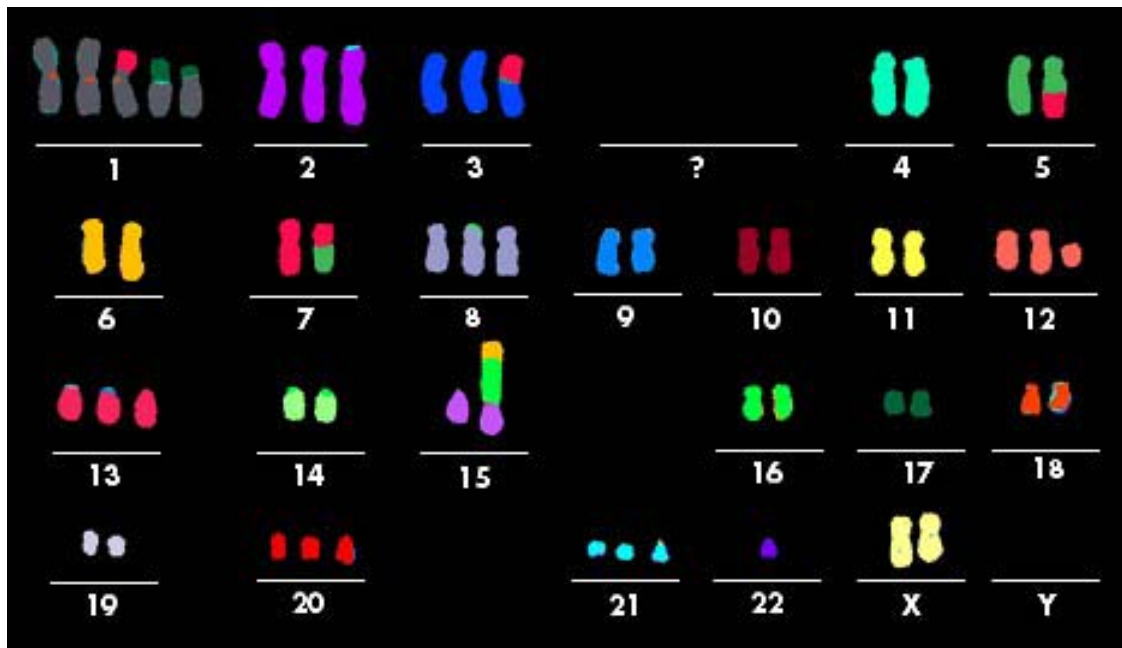
---

## Polyploidisierung

Vervielfältigung eines haploiden Chromosomensatzes um mehr als das Doppelte.

Chromosomaler Verlust (teilweise oder ganze Chromosom)

Chromosomaler Zugewinn (teilweise oder ganze Chromosom)



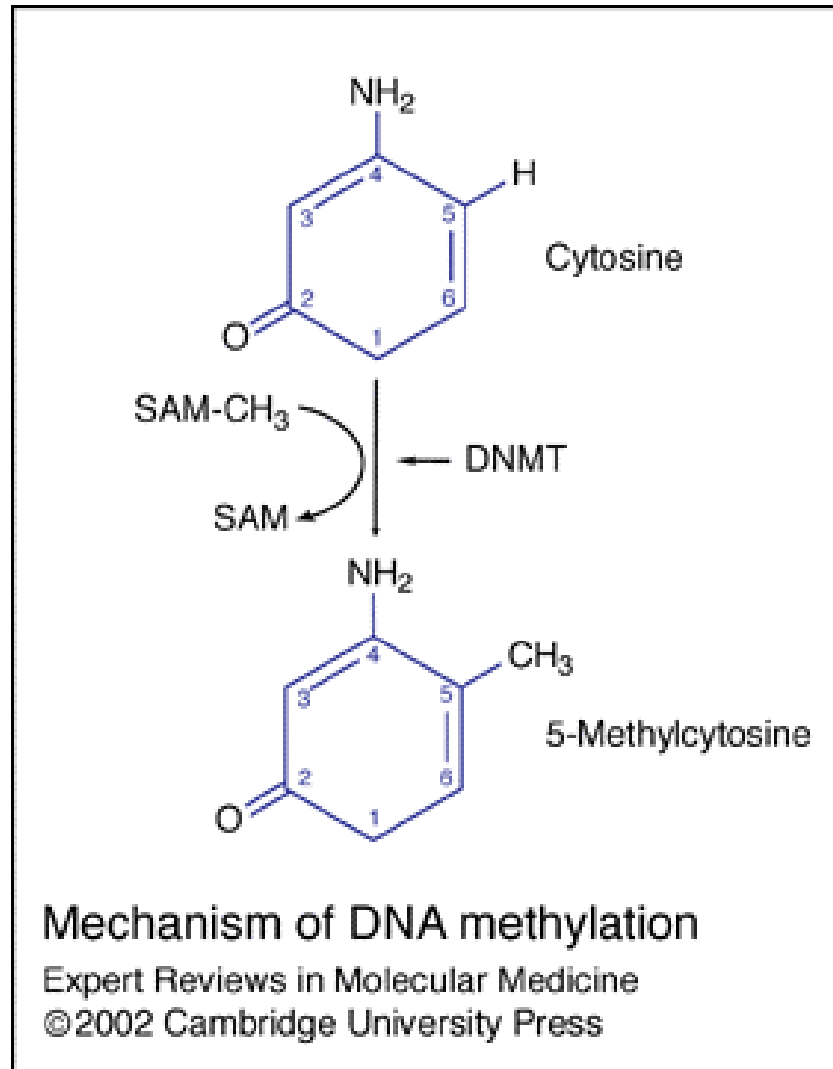


# Genetische Veränderungen in Tumoren: Zugewinn/Verlust

---

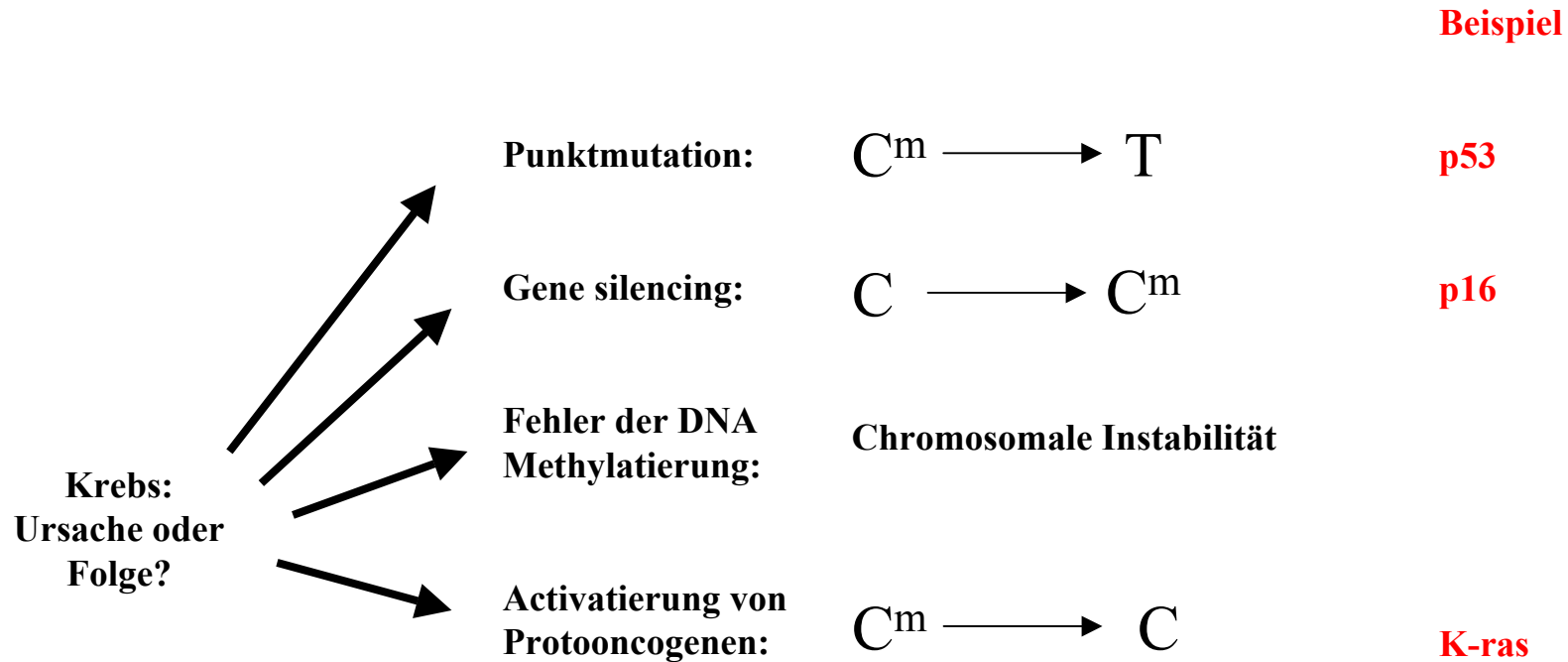
<b>Gen</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Tumor</b>
<b>AKT2</b>	<b>19q13</b>	<b>Ovarialkarzinom</b>
<b>CyclinD1</b>	<b>11q13</b>	<b>Speiseröhre, Mamma, Leber</b>
<b>CyclinE</b>	<b>19q12</b>	<b>Magenkarzinom</b>
<b>CDK4</b>	<b>12q14</b>	<b>Sarkom</b>
<b>ERBB</b>	<b>7p12</b>	<b>Glioblastom</b>
<b>ERBB2</b>	<b>17q11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

# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen



# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

---

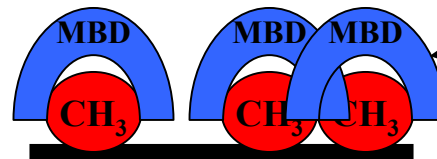


# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

---



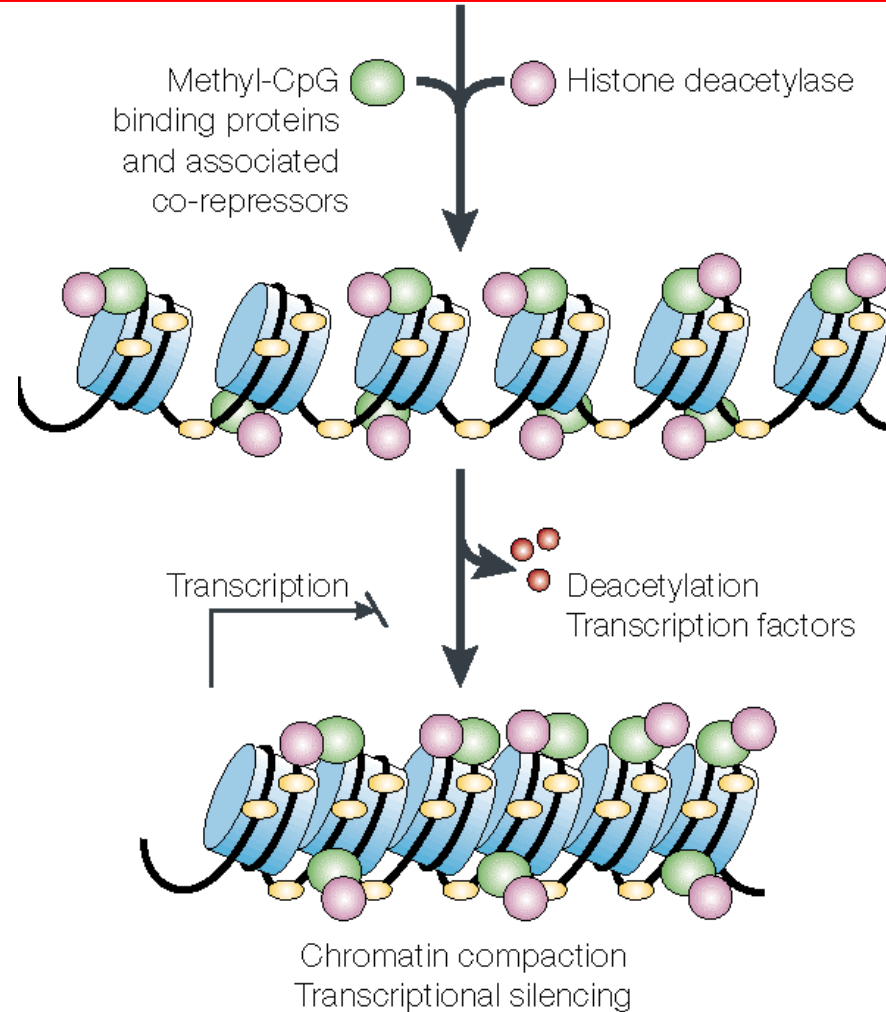
- (1) Methylierungsabhängige Transkriptionsfaktoren
- (2) Aktive Repression:



Methyl bindende Proteine  
zB: MeCP2

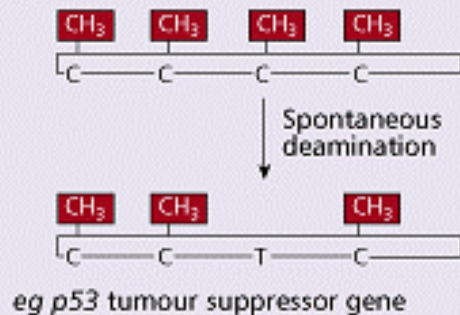
# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

---

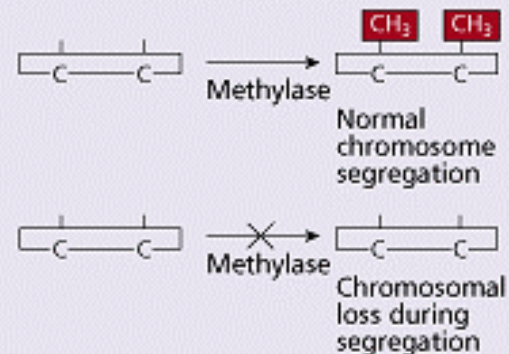


# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

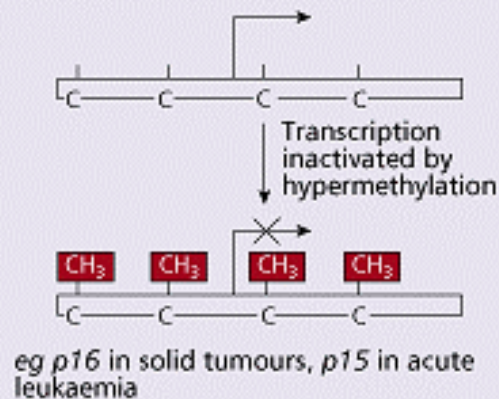
## Point mutations



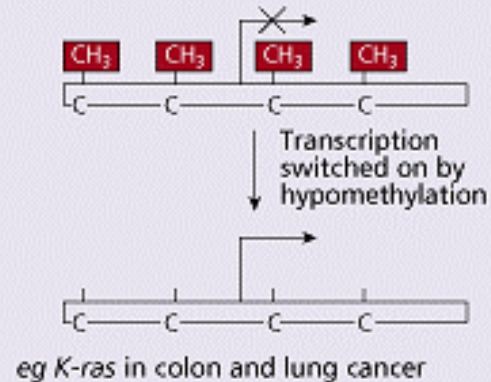
## Failure of DNA methylation



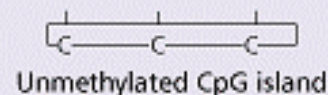
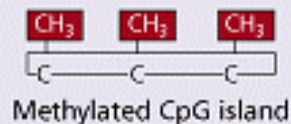
## Silencing tumour suppressor genes



## Activating proto-oncogenes

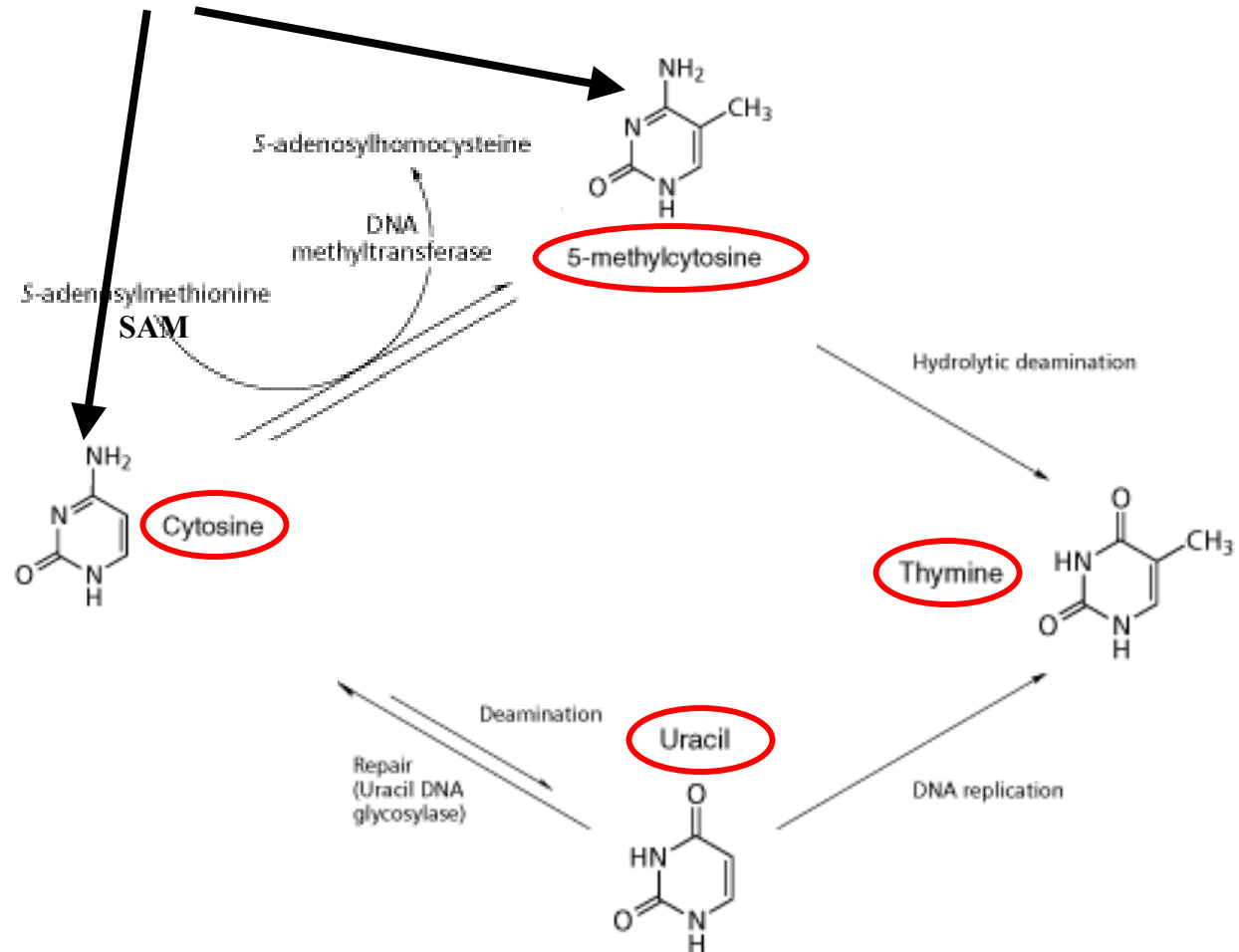


## Key



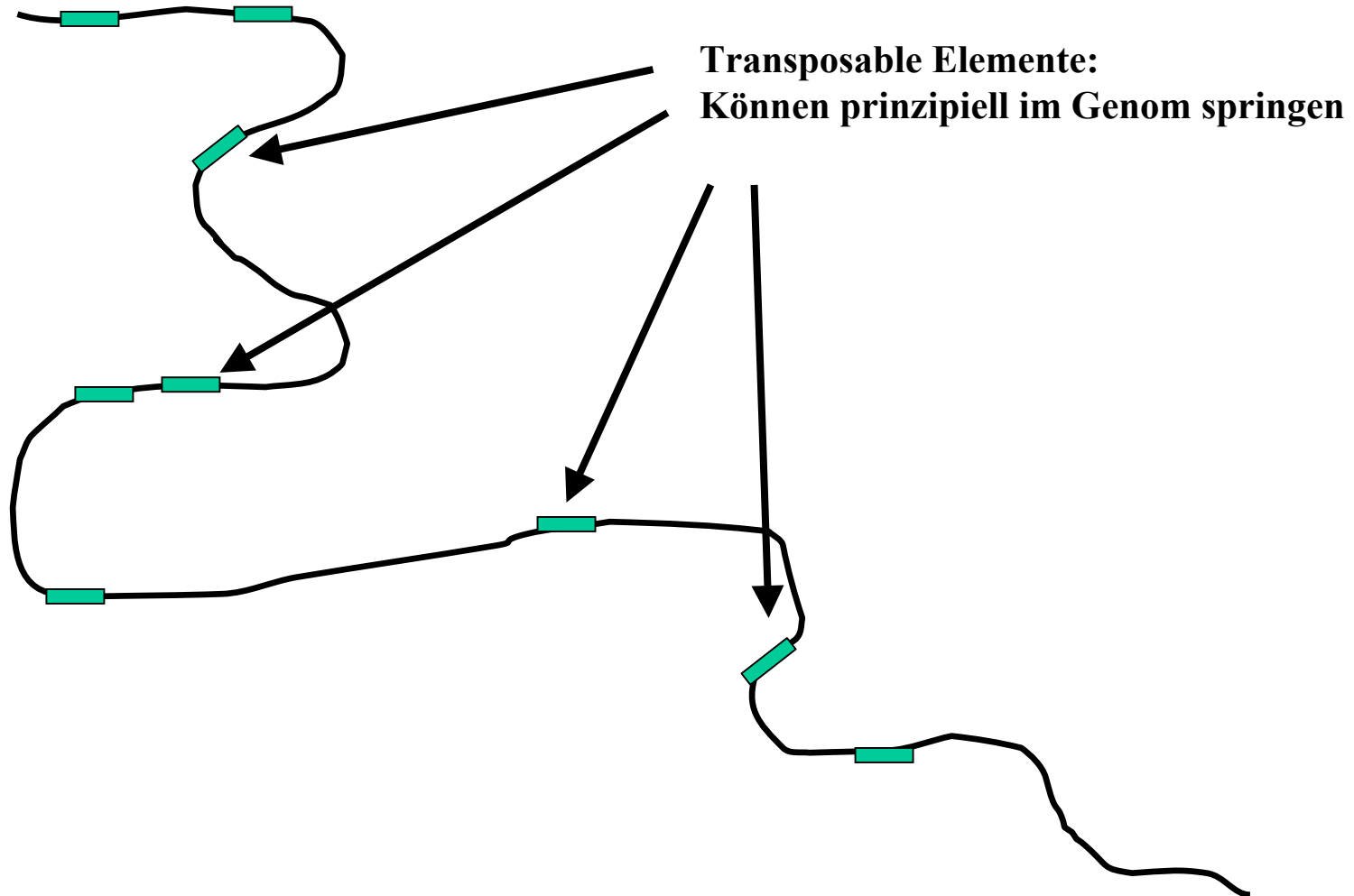
# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

TGTGTACCGGTACGTAAACGTGCA



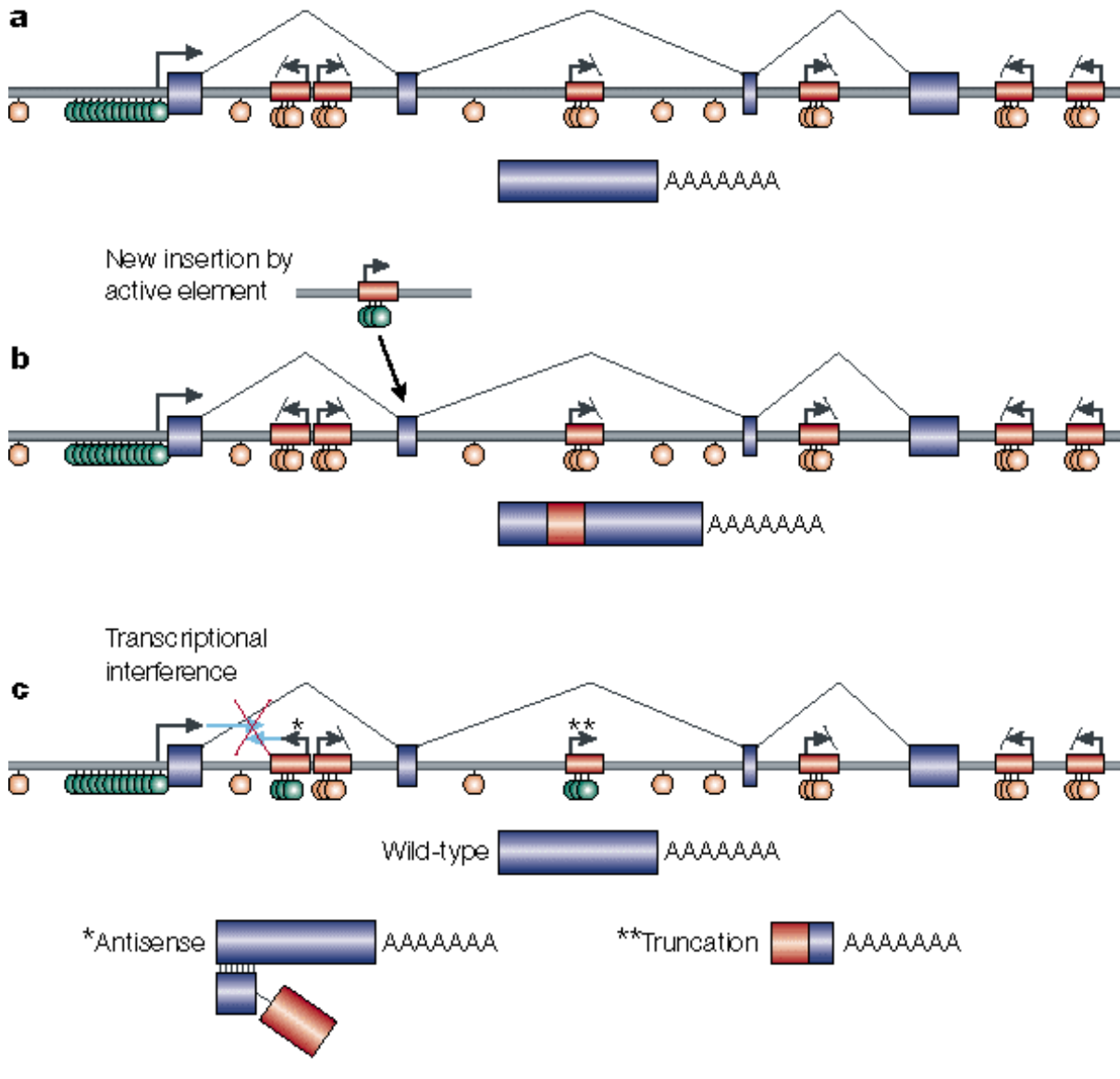
# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen

---





# Genetische Veränderungen in Tumoren: Methylierungsveränderungen



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