

Inhaltsverzeichnis

1	Molekulare Onkologie – Grundlage für Diagnose und Therapie der Krebserkrankung.....	11
1.1	Volkskrankheit Krebs	11
1.1.1	Krebs: Inzidenz und Mortalität. ...	11
1.2	Die Begriffe Krebs und Tumor ..	13
1.3	Der Kampf gegen Krebs	15
1.3.1	Die Säulen der Krebsbekämpfung .	15
1.3.2	Leitlinien zur Krebsdiagnose und -therapie	16
1.3.3	Klinische Studien und Zulassung eines Medikaments	16
1.3.4	Molekulare Onkologie als Grundlage für neue Ansätze in Diagnostik und Therapie	17
1.3.5	Geschichte der molekularen Onkologie.	18
1.4	Einteilung von Tumoren.....	20
1.4.1	Gutartig und bösartig.	20
1.4.2	Gewebetyp.	21
1.4.3	Größe und Ausbreitung im Körper.	21
1.4.4	Molekulare Parameter	22
1.5	Molekulare und zelluläre Grundlagen der Tumorentstehung	23
1.5.1	Regulation der Zellzahl durch Teilung, Differenzierung und Apoptose	23
1.5.2	Klonale Entstehung von Tumoren .	24
1.5.3	Ursprungszelle von Tumoren	25
1.5.4	Klonales Evolutionsmodell	27
2	Molekulare Methodik: Taktgeber des Fortschritts in der Onkologie ..	30
2.1	Onkogenomik	30
2.1.1	Onkogene Retroviren	31
2.1.2	Gentransfer	36
2.1.3	Chromosomenanomalien	40
2.1.4	Genvarianten und Haplotypen	44
2.1.5	Molekulargenetischer Nachweis von Gengewinn und Genverlust. ...	47
2.1.6	Tumorgene familiärer Krebs syndrome.....	50
2.1.7	Sequenzierung des Tumorzellgenoms	52
2.1.8	Funktionelle Genomik	62
2.2	Jenseits des Tumorgenoms	72
2.2.1	DNA-Methylierung.	72
2.2.2	Chromatin-Immunpräzipitation. ...	75
2.2.3	RNA-Nachweis	75
2.2.4	Proteomics.	80
3	Ursachen der Tumorentstehung – Ist Krebs vermeidbar?	84
3.1	Genetische Theorie der Tumorentstehung	84
3.2	Einteilung der Mutationen	85
3.3	Mutationen in verschiedenen DNA-Regionen.	87
3.3.1	Punktmutationen in kodierenden Sequenzen	87
3.3.2	Punktmutationen außerhalb kodierender Sequenzen.....	88
3.4	Mutationsursachen	88
3.4.1	Spontane Mutationen	88
3.4.2	Induzierte Mutationen.	91
3.4.3	Karzinogene und mutagene Substanzen	93
3.4.4	Chemische Mutagene.	94
3.4.5	Physikalische Mutagene	97
3.4.6	Biologische Mutagene	99
3.5	Signaturen	104

4	Tumorgene – Definition, Funktion und diagnostische Bedeutung	108
4.1	Definition eines Tumorgens	108
4.2	Erkennung eines Tumorgens	109
4.2.1	Driver-Gene	109
4.2.2	Passenger-Mutationen	110
4.2.3	Driver oder Passenger?	110
4.3	Onkogene	111
4.3.1	Mechanismen der Dysregulation von Proto-Onkogenen	112
4.4	Genetische Disposition	125
4.4.1	RET – ein dominantes Dispositionsgen	127
4.4.2	TP53	128
4.5	Tumorsuppressorgene	134
4.5.1	Einteilung der Tumorsuppressorgene	134
4.5.2	Retinoblastom-Gen (<i>RB1</i>) – das erste klassische Tumorsuppressorgen	135
4.5.3	Das Gen <i>APC</i>	136
4.5.4	<i>BRCA1/2</i>	138
4.5.5	Nachweis von Suszeptibilitätsloci durch Assoziationsstudien	140
4.6	Anzahl der Tumorgene	141
4.6.1	Wie viele Mutationen sind notwendig für die Entstehung eines Tumors?	142
4.6.2	Wie lange dauert die Akkumulation von Mutationen in einem Tumor?	145
4.7	Genomische Instabilität und DNA-Reparatursysteme	146
4.7.1	Genomische Instabilität	146
4.7.2	DNA-Reparatursysteme	148
5	Transkription und Epigenetik	165
5.1	Regulation der Transkription	165
5.2	Strukturmotive von Transkriptionsfaktoren	168
5.2.1	Homöodomän-Proteine	168
5.2.2	Zinkfinger-Motive	169
5.2.3	Leucin-Zipper, Helix-Loop-Helix und basische DNA-Bindungsdomänen	170
5.2.4	Weitere Strukturmotive von Transkriptionsfaktoren	171
5.2.5	Transkriptionsregulierende Domänen von Transkriptionsfaktoren	171
5.3	Chromatin	171
5.3.1	Struktur des Chromatins	171
5.3.2	Histone	172
5.3.3	Nukleosomen	174
5.3.4	Insulated Neighbourhood	174
5.3.5	Topologie-assoziierte Domänen	176
5.3.6	Weitere Ebenen der Chromatinstruktur	176
5.4	DNA-Methylierung	178
5.5	microRNAs	180
5.6	Struktur- und Funktionsveränderungen von Transkriptionsfaktoren in Tumoren	182
5.6.1	p53	182
5.6.2	ERG und weitere Mitglieder der ETS-Familie	183
5.6.3	Retinsäurerezeptor-Fusionsproteine bei akuter promyelozytärer Leukämie (APL, FAB M3)	185
5.6.4	Rearrangements der <i>RUNX1</i> - und <i>CBFB</i> -Gene bei akuten myeloischen und lymphatischen Leukämien	186
5.6.5	Fehlregulation des <i>MYC</i> -Gens	188
5.6.6	Mutationen des <i>PAX5</i> -Gens	189
5.6.7	Rearrangements der <i>TAL1</i> - und <i>LMO2</i> -Gene bei akuten T-Zell-Leukämien	190
5.6.8	<i>TCF3</i> -Fusionsgene (<i>E2A</i> -Fusionsgene)	191

5.7	Epigenetische Veränderungen bei der Entstehung und Progression maligner Tumoren .	191	5.7.4	Bedeutung von miRNAs für Tumorentstehung und -progression	199
5.7.1	Reversion des malignen Phänotyps	191	5.8	Diagnostik und Therapie	201
5.7.2	Chromatin-Remodellierung	192	5.8.1	Diagnostik	201
5.7.3	DNA-Methylierung	198	5.8.2	Therapie	206
6	Tumorheterogenität und Therapieresistenz	215			
6.1	Klonale Tumorevolution.	215	6.1.5	Therapeutische Implikationen: Klonale Evolution und Therapieresistenz.	233
6.1.1	Klone und Subklone.	215	6.1.6	Diagnostische Implikationen	236
6.1.2	Neutrale Drift und positive Selektion	217	6.2	Somatische Stammzellen.	236
6.1.3	Nachweis und Timing der klonalen Tumorevolution	220	6.2.1	Gewebestammzellen	236
6.1.4	Präkanzerosen und Mikro-neoplasmen.	223	6.2.2	Tumorstammzellen	239
			6.3	Tumorumgebung	242
7	Die Zelle als kleinste funktionelle Einheit eines Tumors	245			
7.1	Unterschiede zwischen gesunden Zellen und Tumorzellen	245	7.3	Zellzyklus	248
7.1.1	Dauerhafte Aktivierung zellteilungsaktivierender Signalwege .	245	7.3.1	Zellzyklus-Checkpoints	249
7.1.2	Verlust von Wachstumssuppressoren oder Unempfindlichkeit gegen wachstumshemmende Signale. . .	245	7.3.2	Cycline, Cyclin-abhängige Kinasen und deren Inhibitoren	250
7.1.3	Unfähigkeit zu sterben.	246	7.3.3	Zellzyklus-Checkpoints und DNA-Integrität	253
7.1.4	Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation	246	7.3.4	Tumorproteine des Zellzyklus. . . .	254
7.1.5	Induktion der Angiogenese.	246	7.3.5	Der Zellzyklus als therapeutischer Angriffspunkt	255
7.1.6	Invasion und Metastasierung	247	7.4	Zellalterung und Zellsterben . . .	261
7.1.7	Veränderter Energiestoffwechsel. .	247	7.4.1	Lebenswege einer Zelle	261
7.1.8	Fähigkeit, Angriffen des Immunsystems zu entgehen.	247	7.4.2	Zellalterung und Seneszenz	262
7.1.9	Genomische Instabilität.	247	7.4.3	Nicht replikative Seneszenz	269
7.1.10	Tumorfördernde Entzündungszellen	247	7.4.4	Seneszenz in der Krebstherapie . . .	270
7.2	Unterschiede zwischen Tumorzellen und normalen Zellen in vitro	248	7.5	Zellsterben.	270
7.2.1	Regulation der Zellzahl	248	7.5.1	Morphologie sterbender Zellen . . .	271
			7.5.2	Apoptose im gesunden Organismus	273
			7.5.3	Die 4 Phasen der Apoptose	275
			7.5.4	Mechanismen verringerter Apoptose in Tumorzellen.	279
			7.5.5	Apoptose in der Tumorthherapie . . .	279

7.6	Autophagie	282	7.6.2	Autophagie und Tumorentstehung.	283
7.6.1	Autophagie der gesunden Zelle....	282	7.6.3	Autophagie als Angriffspunkt einer gezielten therapeutischen Strategie	284
8	Intrazelluläre Signalwege als Angriffspunkte für Therapeutika	286			
8.1	Prinzipien der intrazellulären Signaltransduktion	286	8.2.5	Nichtrezeptor-Tyrosinkinasen.....	312
8.1.1	Das menschliche Interaktom.....	288	8.2.6	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren .	323
8.1.2	Mechanismen der Signalweitergabe	289	8.3	Wichtige Signalwege in Tumoren	324
8.1.3	Wichtige Proteindomänen für die Signalweitergabe.....	290	8.3.1	Der MAPK-Signalweg	325
8.2	Funktionen mutierter Proteine in Signalwegen von Tumoren ...	291	8.3.2	Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg ...	339
8.2.1	Wachstumsfaktoren und Rezeptor-Tyrosinkinasen.....	293	8.3.3	Wnt-Signalweg	352
8.2.2	Proteinkinasen.....	293	8.3.4	p53/Rb-Signalnetzwerk	363
8.2.3	Rezeptor-Tyrosinkinasen	296	8.3.5	TGF- β /SMAD-Signalweg.....	380
8.2.4	Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren als Angriffspunkte einer gezielten Therapie.....	307	8.3.6	JAK/STAT-Signalweg	384
			8.3.7	Hedgehog-Signalweg	387
			8.3.8	Notch-Signalweg	390
			8.3.9	NF- κ B-Signalweg.....	394
			8.3.10	Das Ubiquitin-System	398
			8.3.11	Der pVHL-HIF-Signalweg	402
9	Tumormimmunologie und Immuntherapie	418			
9.1	Angeborenes und klonales (adaptives) Immunsystem	418	9.5	Ko-Stimulatoren und Ko-Inhibitoren von T-Lymphozyten	425
9.2	Immuneditierung von Tumoren .	419	9.6	Erkennung von Tumoren durch Zellen des Immunsystems	427
9.2.1	Stadium 1: Potenzielle Tumorzellen werden vom Immunsystem erkannt und eliminiert.....	419	9.6.1	Neoantigene.....	427
9.2.2	Stadium 2: Das Immunsystem hält okkulte Tumorzellen in Schach....	420	9.6.2	Natürliche Killer-Zellen	429
9.2.3	Stadium 3: Tumorzellen entkommen der Immunüberwachung („Tumor Escape“)	421	9.6.3	T-Zell-Hilfe und Kreuzpräsentation	430
9.3	Zelluläre Abwehr des klonalen Immunsystems	421	9.6.4	Checkpoint-Blockade	431
9.4	Aktivierung („Priming“) naiver CD8⁺-T-Lymphozyten, Kreuzpräsentation	424	9.6.5	Weitere ko-inhibitorische Signalwege	435
			9.6.6	Resistenzmechanismen	435
			9.6.7	Prädiktive Biomarker	439
			9.6.8	Aktive Vakzinierung	439
			9.6.9	Passive Vakzinierung durch Transfusion von T-Lymphozyten...	440
			9.6.10	Passive Vakzinierung mit Antikörpern	443

10	Invasives Wachstum und Metastasierung	449
10.1	Stadien der malignen Progression	449
10.2	Histopathologische Einteilung von Tumoren	451
10.3	Tumorstroma	451
10.3.1	Begriffsbestimmung	452
10.3.2	Einfluss der Umgebung auf Tumorentstehung und -progression	453
10.3.3	Verwundung und Entzündung	454
10.3.4	Molekulare und zelluläre Grundlagen der Stromareaktion	455
10.4	Invasives Wachstum	458
10.4.1	Molekulare Grundlagen der Zellmotilität	458
10.4.2	Hypoxie als Motor des invasiven Wachstums	461
10.4.3	Intrinsische und extrinsische Bedingungen der Zellmotilität	461
10.4.4	Formen der Migration von Tumorzellen	462
10.4.5	Ursachen für die erhöhte Motilität von Tumorzellen	463
10.4.6	Zelladhäsionsmoleküle	465
10.4.7	Invasion des Bindegewebes	474
10.4.8	Proteasen in der Diagnostik und Therapie von Tumoren	485
10.5	Metastasierung	488
10.5.1	Intravasation	489
10.5.2	Lymphatische Metastasierung	490
10.5.3	Überleben disseminierter Zellen in der Blutbahn	492
10.5.4	Muster der hämatogenen Metastasierung	493
10.5.5	Molekulare und zelluläre Mechanismen der Arretierung disseminierter Tumorzellen in der Blutbahn	494
10.5.6	Intravaskuläres Wachstum oder Extravasation	497
10.5.7	Ineffizienz der hämatogenen Metastasierung	497
10.5.8	Metastaseninitiiierende Zelle	499
10.5.9	Metastatische Nische	501
10.5.10	„Seed and Soil“	503
10.5.11	Dormancy	505
10.6	Angiogenese und Lymphangiogenese	509
10.6.1	Begriffsbestimmung	509
10.6.2	Zelluläre und molekulare Grundlagen von Angiogenese und Tumorangiogenese	509
10.6.3	Klinische Hinweise auf die Bedeutung der Angiogenese für das Wachstum solider Tumoren	515
10.6.4	Experimentelle Hinweise auf die Bedeutung der Angiogenese für das Wachstum solider Tumoren	516
10.6.5	Lymphangiogenese und lymphatische Metastasierung	520
10.6.6	Angiogenesehemmer in der Tumorthherapie	521
10.6.7	Resistenz gegen Angiogenesehemmer	523
11	Ausblick	529
11.1	Aktuelle Trends in der medikamentösen Krebsbehandlung	529
11.1.1	Personalisierte Therapie	529
11.1.2	Aktivierung von Immunzellen gegen Tumorzellen	531
11.1.3	Künftige Trends in der medikamentösen Krebsbehandlung	531
11.2	Bisher vergeblich attackierte Zielproteine	531
11.3	Neue Methoden als Grundlage größerer Fortschritte	532
	Abkürzungsverzeichnis	535
	Sachverzeichnis	543