

Aktuelle Forschungsergebnisse zur Krebsentstehung

Prof. Dr. Ralf Küppers

Institut für Zellbiologie (Tumorforschung)

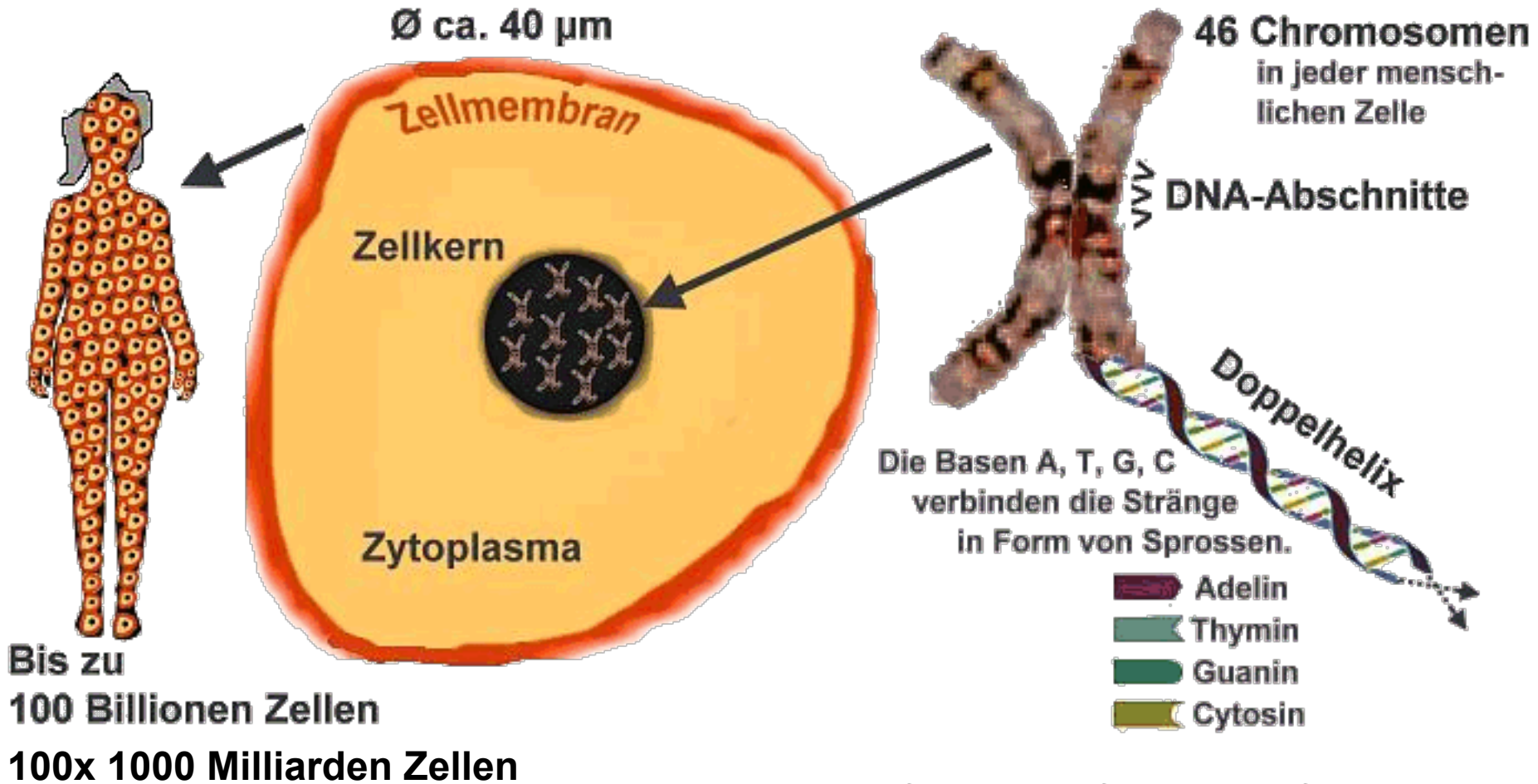
Universitätsklinikum Essen



- **Geboren in Viersen (Niederrhein)**
- **Studium der Biologie in Köln (1983-1989)**
Diplomarbeit zur chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)
- **Promotion im Fach Genetik in Köln (Immunologie) (1990-1995)**
Promotion zu B-Lymphozyten und dem Ursprung des Hodgkin-Lymphoms
- **Habilitation (Lehrbefugnis): 1999**
- **Forschungsaufenthalt in den USA (2000-2001)**
- **Seit 2004 Prof. für Molekulare Genetik an der Med. Fakultät der
Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen**

- **Biologische Grundlagen: Zellen, Gene, Zellentartung**
- **Auslöser und Ursachen der Krebsentstehung**
- **Aktuelle Entwicklungen in der Krebsforschung und –
therapie**
- **Abschlussbetrachtung**

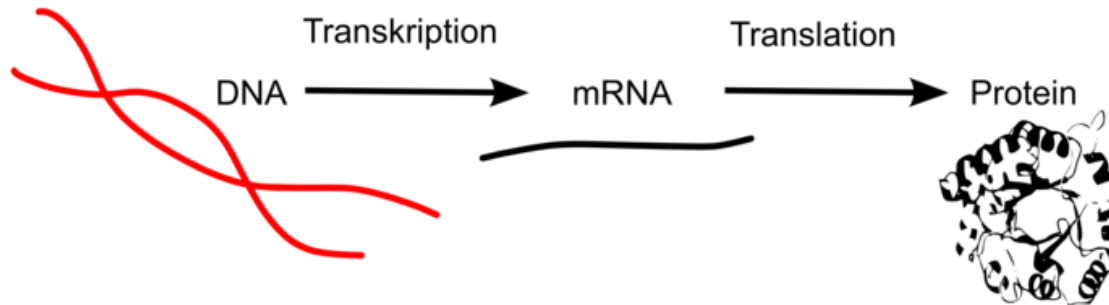
Unser Körper setzt sich aus Zellen zusammen



Die genetische Information für die Zellfunktionen (Bauplan) liegt in den Chromosomen und wird in der DNA kodiert.

Das menschliche Erbgut auf den 46 Chromosomen umfasst 2 x 3 Milliarden (10^9) Bausteine (Basen).

Das menschliche Erbgut umfasst ca. 30.000 Gene, die für Proteine (Eiweiße) kodieren.



Quelle: abiweb.de

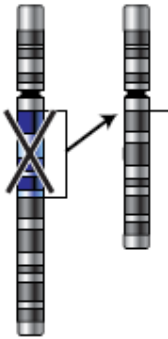
Einige Gene regulieren das Zellüberleben und die Zellteilung. Ca. 700 Gene können bei Fehlfunktion zur Krebsentstehung beitragen (Onkogene, Tumorsuppressorgene).

- **Über 100 verschiedene Krebsarten**
- **Krankhafte Veränderungen von Körperzellen, die sich dann weitgehend unkontrolliert vermehren (bösartige Gewebeneubildung)**
- **Fast 500.000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr**
- **Über 200.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland durch Krebs (ca. 25% der Todesfälle)**
- **Zahl der Neuerkrankungen nimmt zu, teilweise bedingt durch höhere Lebenserwartung**

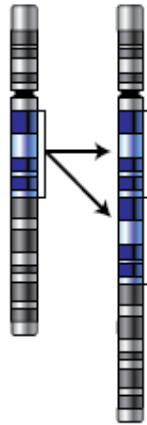
Genveränderungen (Mutationen) als Grundlage der Krebsentstehung

Chromosomenveränderungen

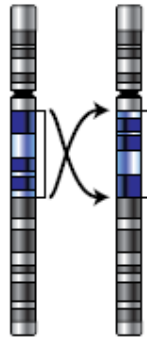
Deletion



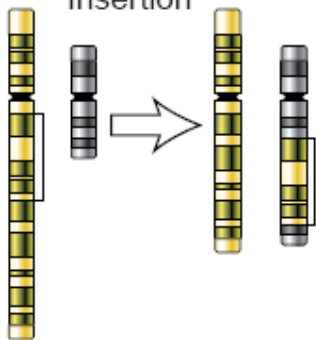
Duplikation



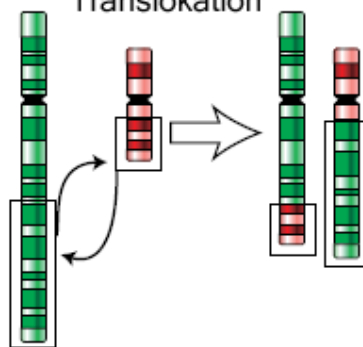
Inversion



Insertion

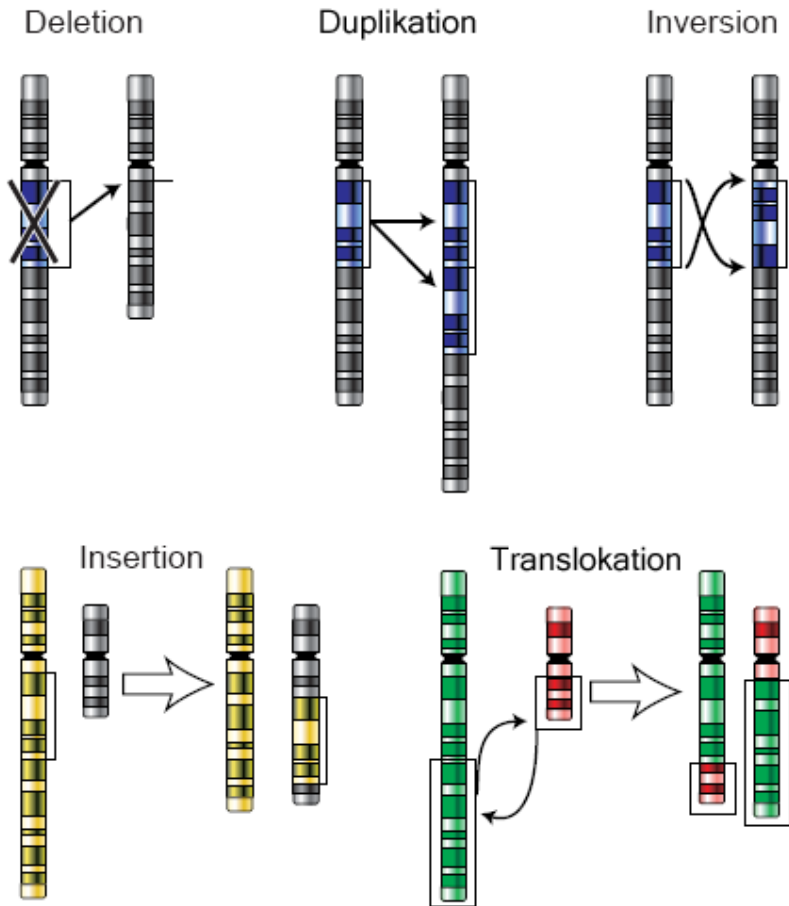


Translokation



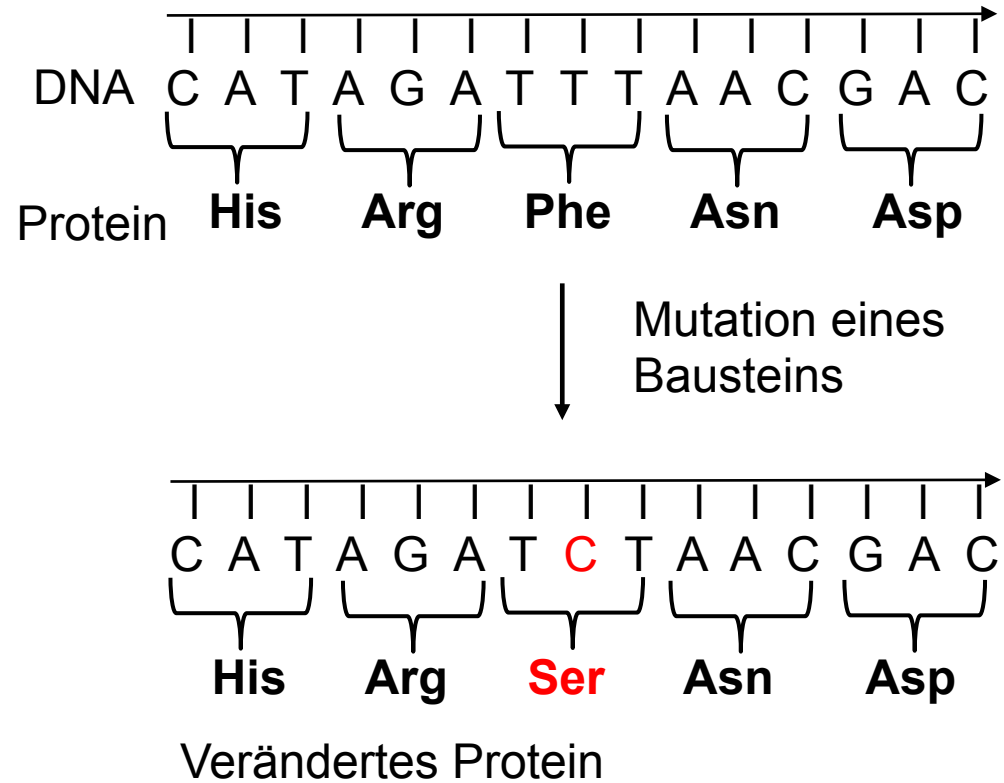
Genveränderungen (Mutationen) als Grundlage der Krebsentstehung

Chromosomenveränderungen

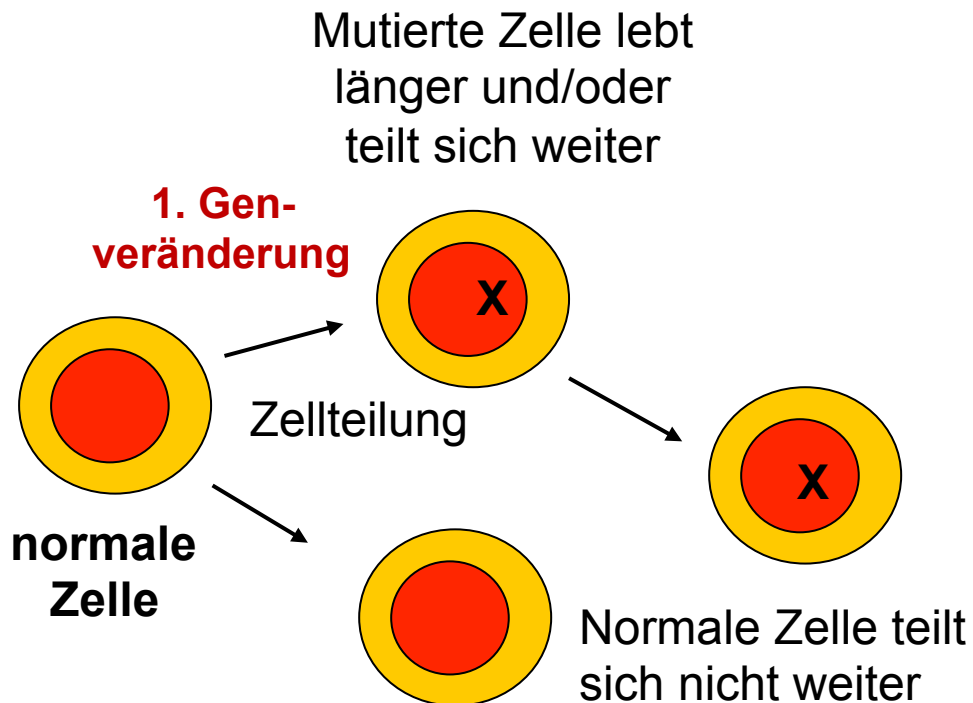


Quelle: Wikipedia

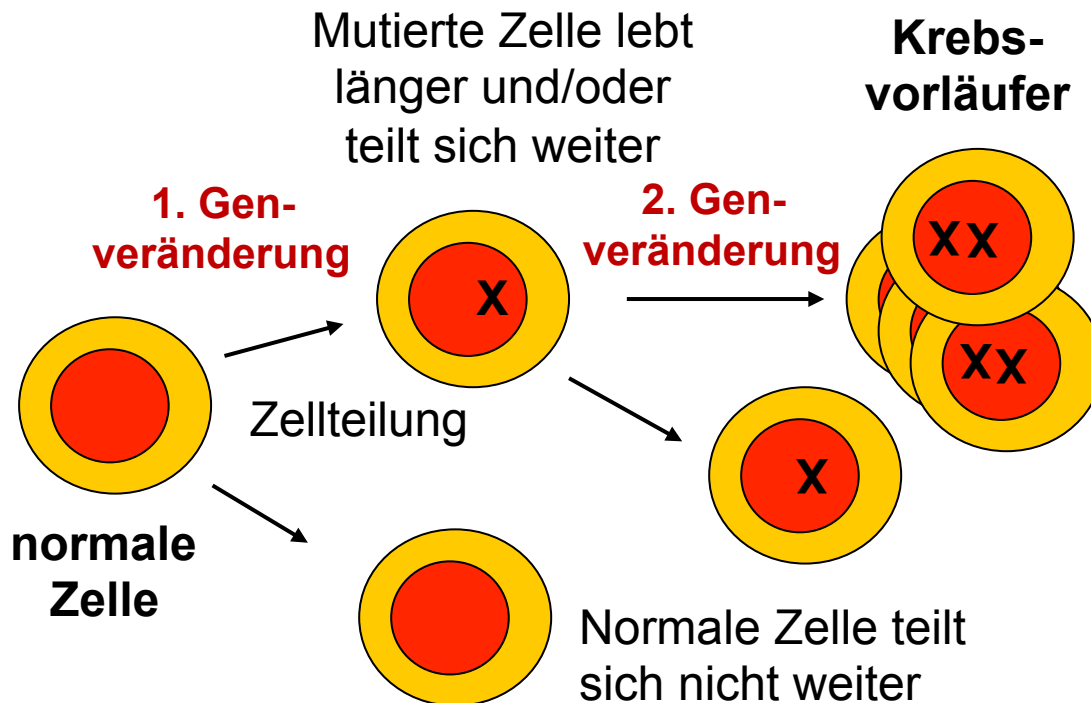
Mutationen in Genen



- Etwa 5-10 Veränderungen im Erbgut (Mutationen) einer Zelle sind erforderlich, um einen Krebs entstehen zu lassen.
- Oft dauert es Jahre oder Jahrzehnte von der ersten Genveränderung bis zur Entstehung des Krebses.

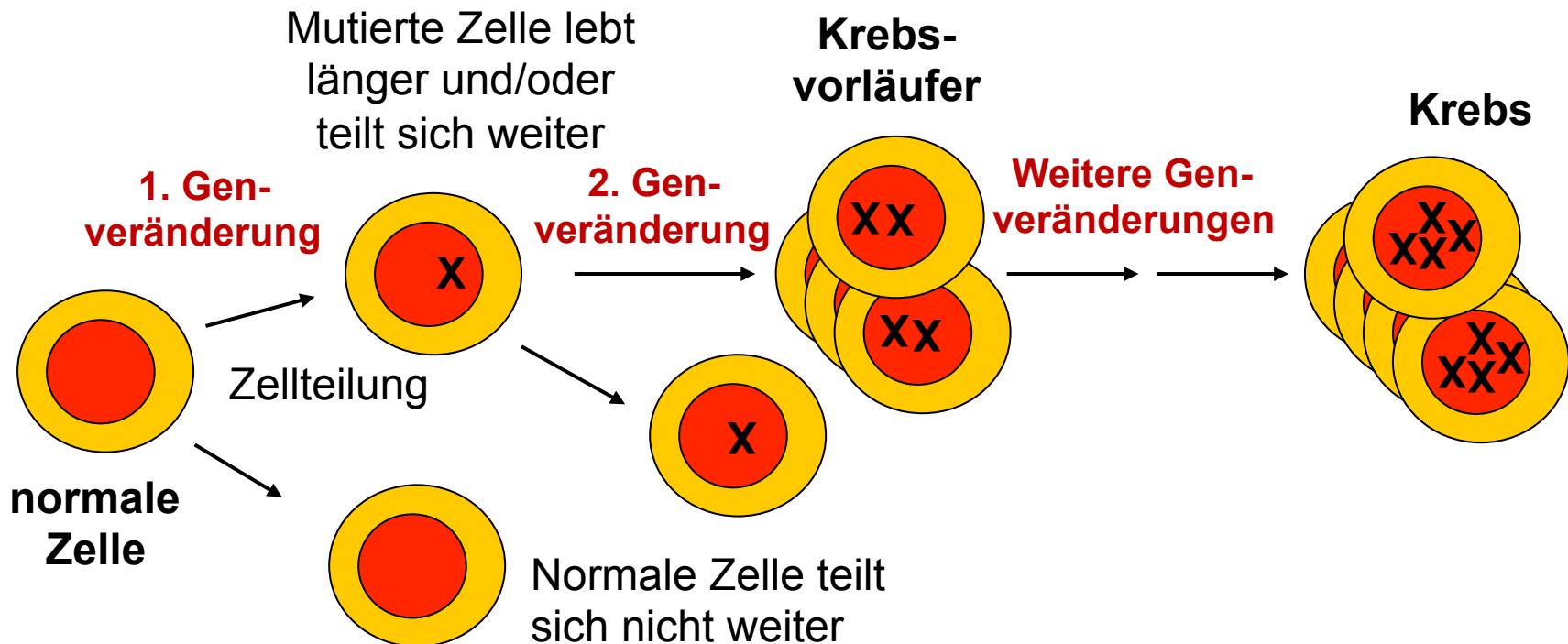


- Etwa 5-10 Veränderungen im Erbgut (Mutationen) einer Zelle sind erforderlich, um einen Krebs entstehen zu lassen.
- Oft dauert es Jahre oder Jahrzehnte von der ersten Genveränderung bis zur Entstehung des Krebses.



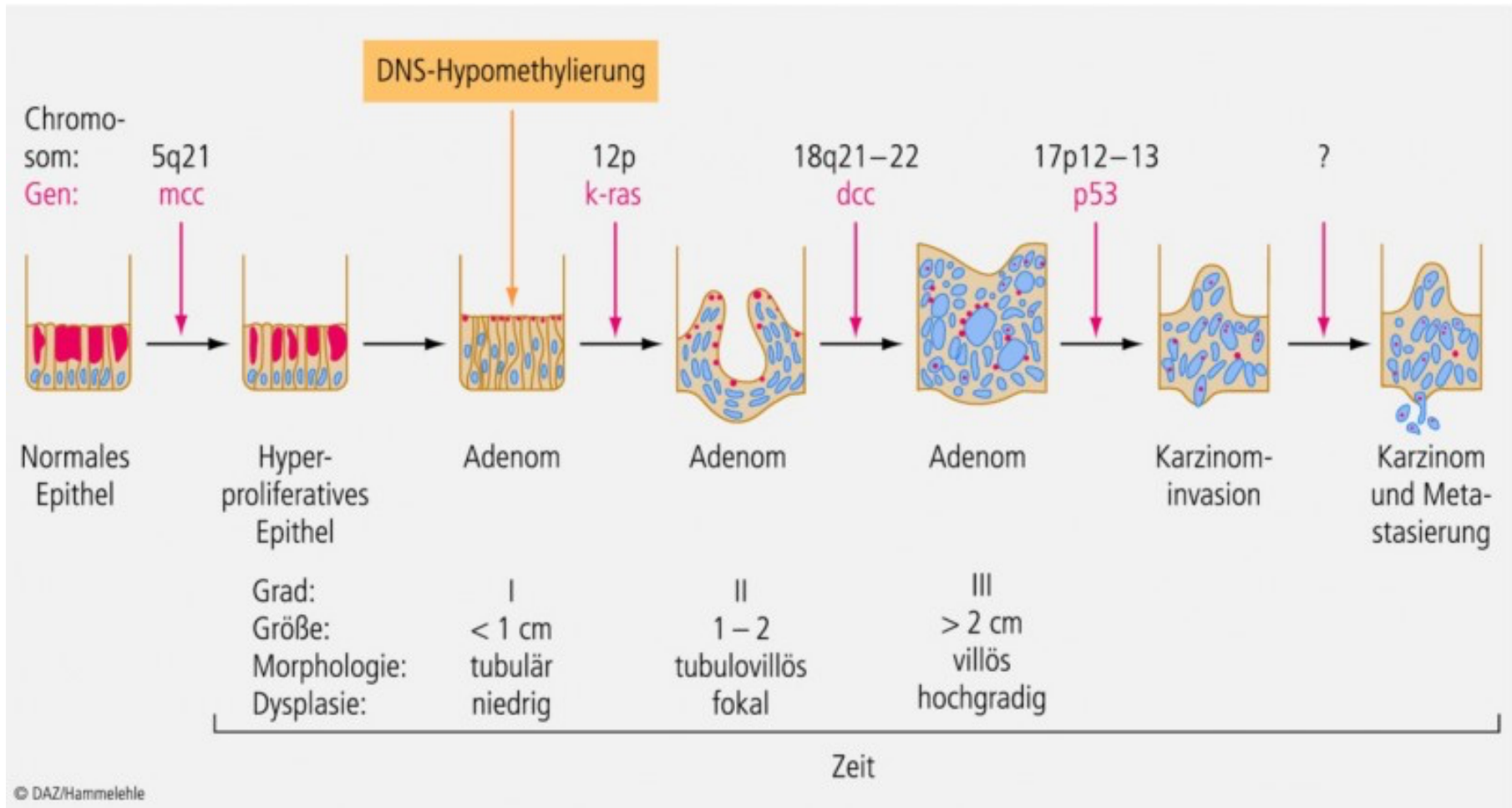
Krebsentstehung als Mehrschrittprozess

- Etwa 5-10 Veränderungen im Erbgut (Mutationen) einer Zelle sind erforderlich, um einen Krebs entstehen zu lassen.
- Oft dauert es Jahre oder Jahrzehnte von der ersten Genveränderung bis zur Entstehung des Krebses.



Krebsentstehung als Mehrschritprozess

- Beispiel Dickdarmkrebs:



- **Spontane Mutationen (z.B. Fehler bei der Zellteilung)**
- **Chemische Substanzen**
- **Strahlen**
- **Viren und Bakterien**
- **Erbliche Vorbelastung**

Die Rolle chemischer Substanzen in der Krebsentstehung

- **Zahlreiche Substanzen können DNA-Schäden hervorrufen und erhöhen somit das Risiko zur Entstehung einer Krebserkrankung.**
- **Beispiele:**
 - **Aflatoxin (produziert vom Schimmelpilz)**
 - **Benzol (chemische Industrie)**
 - **Nitrosamine, Benzpyren (zu starke Erhitzung von rotem Fleisch)**

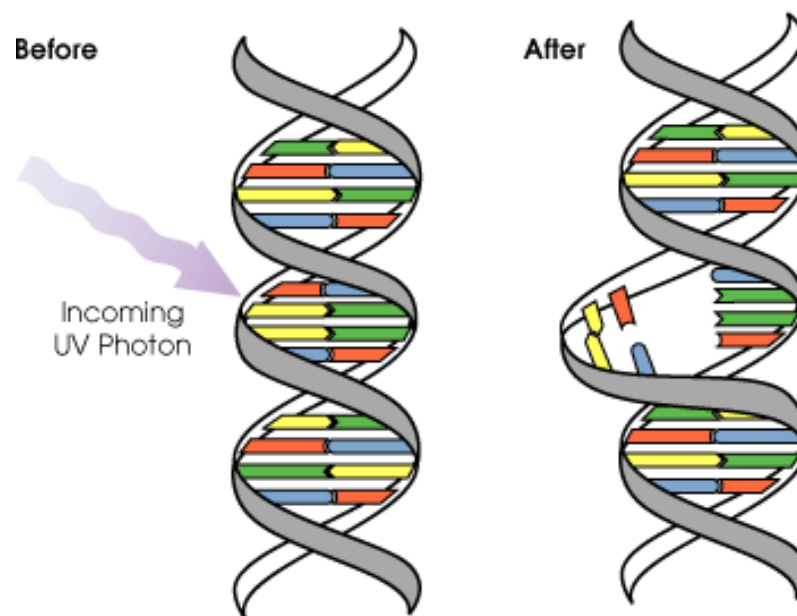
Die Rolle chemischer Substanzen in der Krebsentstehung

- **Zahlreiche Substanzen können DNA-Schäden hervorrufen und erhöhen somit das Risiko zur Entstehung einer Krebserkrankung.**
- **Beispiele:**
 - **Aflatoxin (produziert vom Schimmelpilz)**
 - **Benzol (chemische Industrie)**
 - **Nitrosamine, Benzpyren (zu starke Erhitzung von rotem Fleisch)**
 - **Tabakrauch**
 - **Erhöhtes Risiko nicht nur für Lungenkrebs, sondern auch für zahlreiche weitere Krebsarten (z.B. in Kehlkopf, Speiseröhre, Bauchspeicheldrüse, Nieren)**
 - **Krebstodesrisiko bei regelmäßigen Rauchern ca. 50%!**

Die Rolle von Strahlen in der Krebsentstehung

Radioaktive und Röntgenstrahlung sowie UV-Licht können zu DNA-Schäden führen und damit ein Risiko für die Entstehung von Krebszellen darstellen.

**Keine Untergrenze für Dosis,
Risiko nimmt mit Dosis zu.**



Möglichkeit der Prävention: z.B. vor UV-Licht schützen, Sonnenbänke meiden

Die Rolle von Viren und Bakterien in der Krebsentstehung

Bei der Entstehung von ca. 15% aller Krebserkrankungen sind Viren oder Bakterien beteiligt.

Krankheits- erreger	Assoziierte Krebsarten	Anteil Fälle mit Beteiligung von Virus oder Bakterium (ca.)
Helicobacter pylori	Magenkarzinom	90%
	Magenlymphom	74%
Hepatitis B-Virus	Leberkrebs	20% (D)
Hepatitis C-Virus	Leberkrebs	40% (D)
	Lymphome	2%
Epstein-Barr- Virus	Lymphome	40% (Hodgkin-Lymphom), 90% (Burkitt-Lymphom in Afrika)
	Nasopharyngealkarzinom	80%
Papillom-Virus	Gebärmutterhalskrebs	100%

Die Rolle von Viren und Bakterien in der Krebsentstehung

- **Insgesamt ca. 2 Millionen neue Krebsfälle jährlich weltweit mit Beteiligung von Viren oder Bakterien.**
- **Wichtig: Infektion alleine reicht nicht aus, erhöht aber das Risiko der spezifischen Krebserkrankungen.**

Beispiel: Falls alle Menschen tragen das Epstein-Barr-Virus in sich, nur sehr wenige entwickeln EBV-positive Lymphome.

Die Rolle von Viren und Bakterien in der Krebsentstehung

- **Insgesamt ca. 2 Millionen neue Krebsfälle jährlich weltweit mit Beteiligung von Viren oder Bakterien.**
- **Wichtig: Infektion alleine reicht nicht aus, erhöht aber das Risiko der spezifischen Krebserkrankungen.**
 - **Beispiel: Falls alle Menschen tragen das Epstein-Barr-Virus in sich, nur sehr wenige entwickeln EBV-positive Lymphome.**
- **Möglichkeit, Krebsrisiko zu reduzieren, bzw. gegen Krebs zu impfen:**
 - **Antibiotikatherapie zur Eliminierung von Helicobacter pylori**
 - **Neue sehr effiziente Medikamente gegen Hepatitis C-Virus**
 - **Impfung gegen Hepatitis B-Virus**
 - **Impfung gegen Papillomviren (Harald zur Hausen, Nobelpreis Medizin 2008)**

- **Einige sehr seltene Erbkrankheiten sind mit einem hohen Krebsrisiko verbunden**

Beispiel: Li-Fraumeni-Syndrom.

- **Mutation im TP53-Gen, das eine zentrale Rolle in der Reaktion auf DNA-Schäden und der Kontrolle des programmierten Zelltodes hat.**
- **Mutation vererbt oder neu entstanden.**
- **Lebenszeitrisiko für Krebs bei 70-100%**

- **Einige Genvarianten sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Krebserkrankung assoziiert**

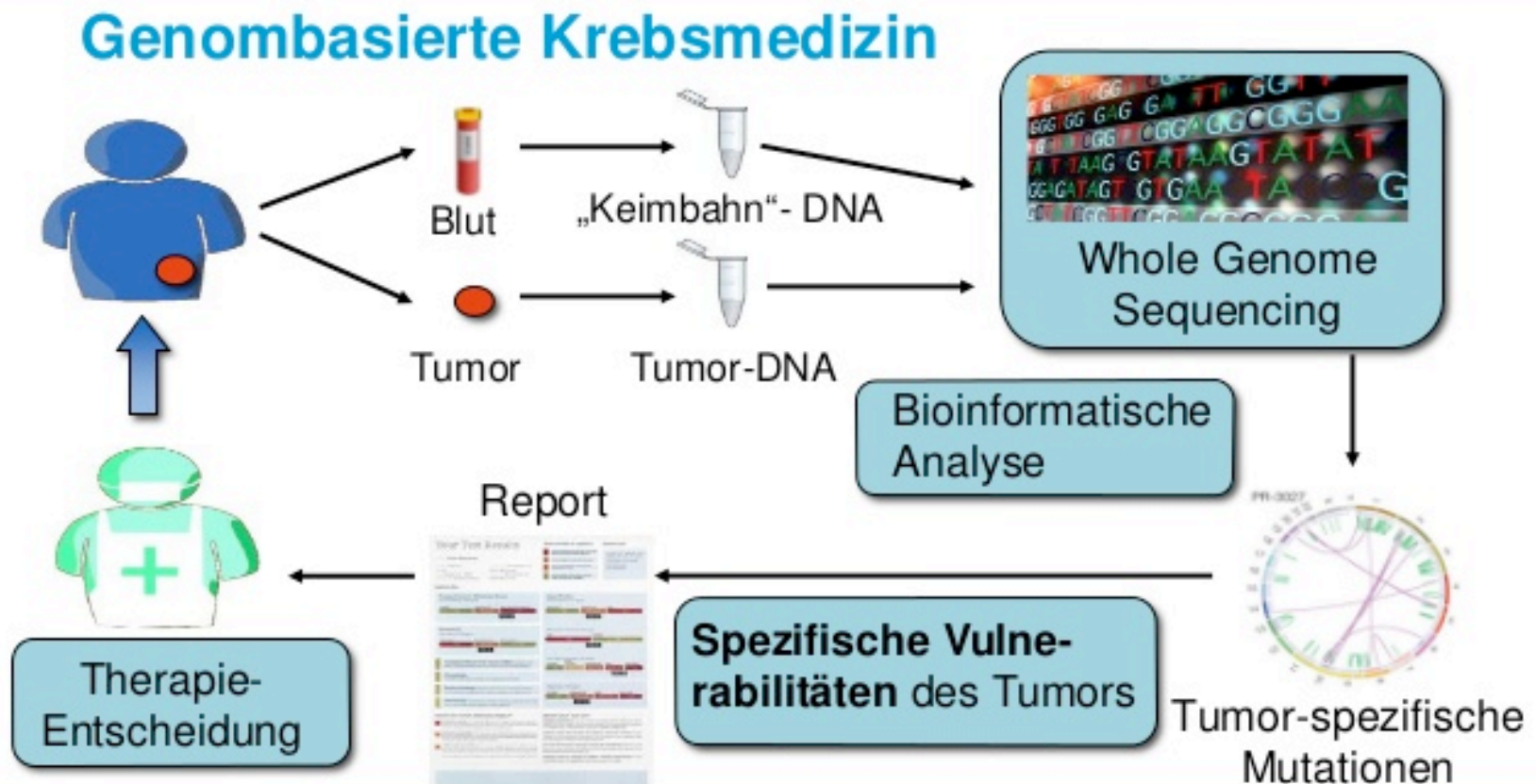
Beispiel: erblicher Brustkrebs

- **familiäre Häufung von Brustkrebserkrankungen**
- **Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen (Rolle in DNA-Reparatur)**
- **Lebensrisiko Brustkrebs: 10%; bei Frauen mit BRCA-Mutationen Risiko für Erkrankung 50-80%, zudem Auftreten ca. 20 Jahre früher als in nicht belasteten Frauen**
- **Bei familiärem Risiko engmaschige Kontrollen, eventuell vorsorgliche Brustamputation**

Aktuelle Entwicklungen in der Krebsforschung und Krebstherapie

Genomsequenzierung

Mit neuen Sequenzierautomaten kann das gesamte Erbgut von Zellen (6 Milliarden Bausteine der DNA), d.h. auch von Tumoren, für ca. 1000 € bestimmt werden.

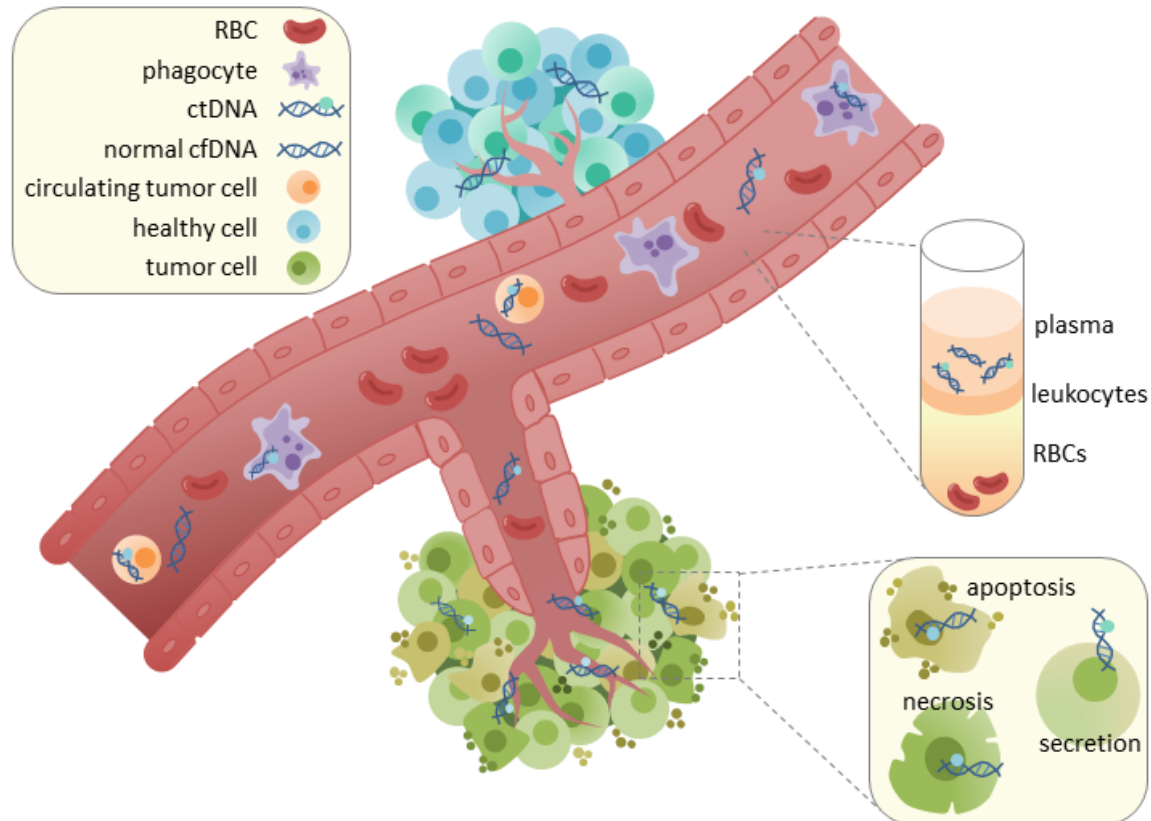


Ausgewählte aktuelle Entwicklungen in der Krebsforschung und -therapie

- Absterbende Tumorzellen geben oft Tumor-DNA in das Blut ab
- Isolierung der „DNA-Schnipsel“ und Sequenzierung

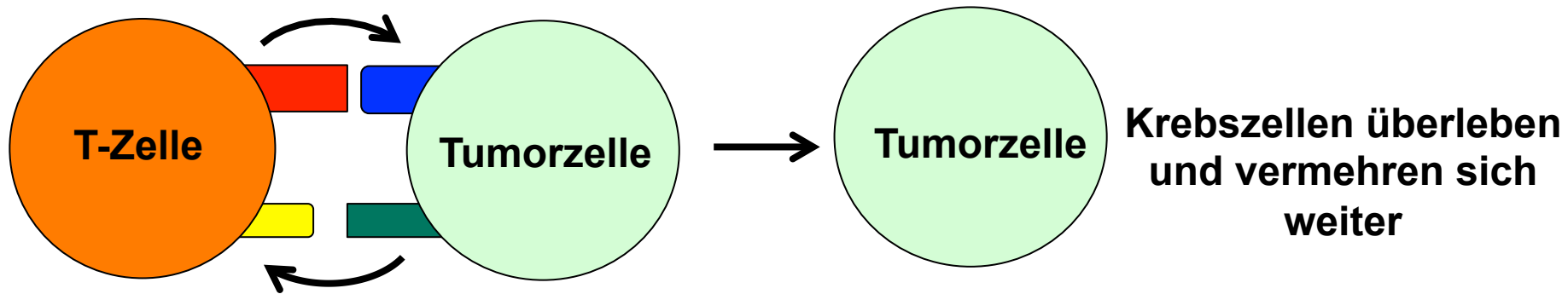
Mögliche Verwendung:

- Schonende Diagnose
- Mutationsanalyse
- Kontrolle Therapie-
verlauf
- Kontrolle Wiederkehr
der Erkrankung



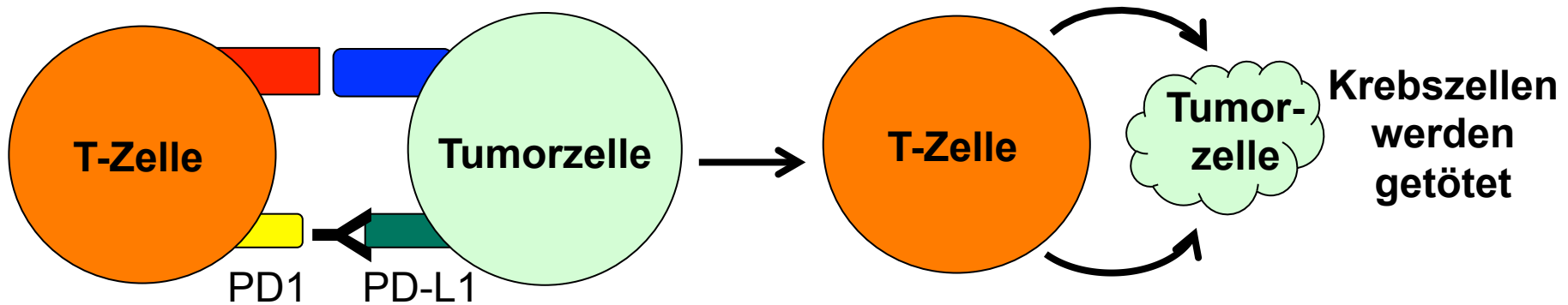
Immuntherapie mit *Checkpoint*-Inhibitoren

Killer-T-Zellen erkennen Veränderungen
in Krebszellen und versuchen, sie zu eliminieren



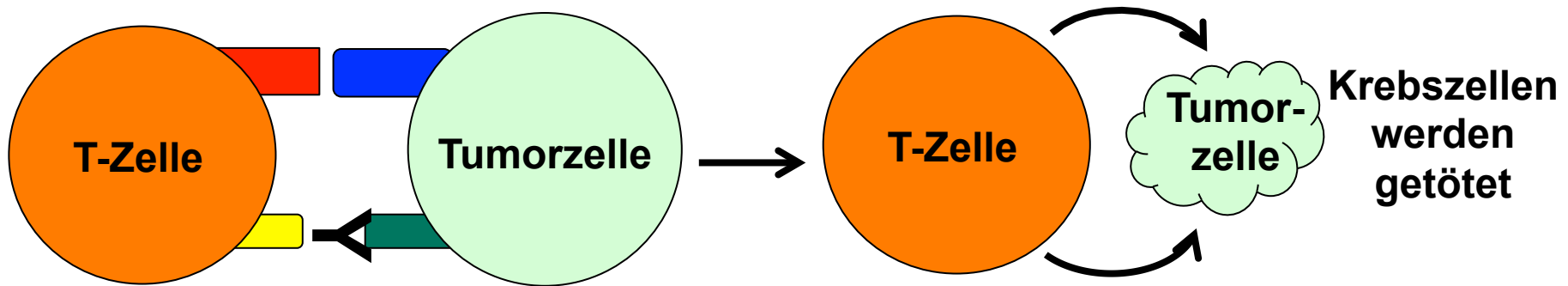
Krebszellen prägen Oberflächenmoleküle aus, die die Aktivität der
T-Zellen hemmen, so dass die Tumorzellen nicht zerstört werden

Immuntherapie mit *Checkpoint*-Inhibitoren



Antikörper gegen die „Hemmer“ der T-Zellen führen zur Reaktivierung der T-Zellen, die nun die Krebszellen attackieren und töten können

Immuntherapie mit *Checkpoint*-Inhibitoren



Antikörper gegen die „Hemmer“ der T-Zellen führen zur Reaktivierung der T-Zellen, die nun die Krebszellen attackieren und töten können

Nobelpreis für Medizin 2018 für Tasuku Honjo und James Allison für Entdeckung der Checkpoints

Große Erfolge insbesondere beim Hautkrebs und beim Hodgkin-Lymphom

- **Krebs wird sich auf absehbare Zeit nicht eliminieren lassen und eine der bedrohlichsten Erkrankungen bleiben.**
- **Es ist nicht mit einem „Superheilmittel“ zu rechnen, da sich die über 100 Krebsarten in vielfältigen Aspekten voneinander unterscheiden.**

- Krebs wird sich auf absehbare Zeit nicht eliminieren lassen und eine der bedrohlichsten Erkrankungen bleiben.
- Es ist nicht mit einem „Superheilmittel“ zu rechnen, da sich die über 100 Krebsarten in vielfältigen Aspekten voneinander unterscheiden.
- **Das persönliche Krebsrisiko kann reduziert werden:**
 - Nicht rauchen
 - Chemische Kanzerogene vermeiden (Ernährung)
 - Übermäßige Strahlenaussetzung vermeiden
 - Impfung gegen krebsauslösende Viren (HBV, Papillomviren)
 - Eliminierung von HCV, H. pylori durch Medikamente
 - Enge Kontrollen bei erblicher Vorbelastung
- **Aktuelle Zahlen: Vermeidbare Risikofaktoren verursachen 37% der Krebsfälle in Deutschland**

- **Neue Methoden der Molekularbiologie und Erkenntnisse der Grundlagenforschung finden wichtige Anwendungen in der Krebsdiagnostik und -therapie (Zirkulierende DNA der Krebszellen im Blut, Bestimmung aller Genschäden der Tumorzellen)**
- **Entwicklung neuartiger Krebstherapien, die spezifischer und nebenwirkungsärmer sind:**
 - **Antikörper gegen Krebszellen**
 - **Aktivierung des Immunsystems gegen Krebszellen**
 - **Kleine Substanzen, die gezielt Krebszellen angreifen**