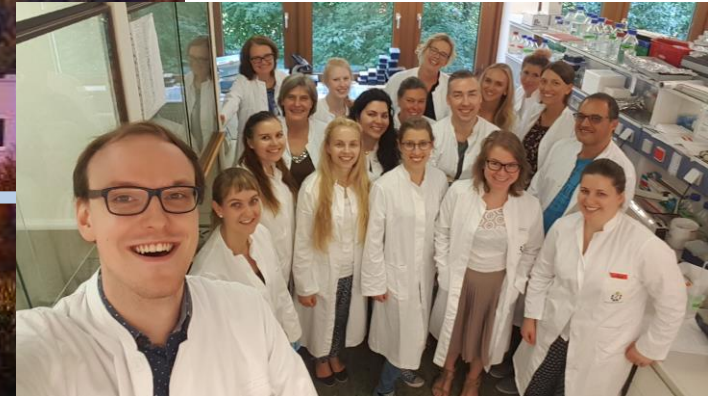


# Aktuelle Forschungsansätze zur Biologie von Tumoren und deren Rolle für die Krebstherapie

Prof. Dr. Verena Jendrossek  
Institut für Zellbiologie (Tumorforschung)  
Universitätsklinikum Essen



# Zu meiner Person:

\* 1962 in Saarlouis, Saarland; verheiratet, 2 Kinder

- 1981 Abitur
- 1981-1985 Studium **Pharmazie** (Universität Würzburg)
- 1985-1986 Studium der **Zellbiologie/Zellpharmakologie** (EPHE Paris)
- 1987 Staatsexamen Pharmazie, München
- 1992 Promotion, Universität Göttingen
- *Störungen der NADPH Oxidase in myeloiden Zellen bei Patienten mit Chronische Granulomatose und ihre Modulation durch Zytokine*
- 2003 Habilitation in **Physiologie**, Universität Tübingen  
*Mechanismen der stressinduzierten Apoptose*
- 2007 Berufung auf den **Lehrstuhl für „Zellbiologie“** an das IFZ  
***Therapieresistenz & Biologische Therapieoptimierung***
- Seit 2012 Sprecherin des DFG Graduiertenkollegs GRK1739



- **Einführung und Rückblick Vortrag Prof. Ralf Küppers zu den biologischen Grundlagen**
- **Biologie von Tumoren und deren Rolle für die Krebstherapie**
- **Aktuelle Entwicklungen in der Krebsforschung und Krebstherapie**
- **Zusammenfassung und Ausblick**



# Trotz verbesserter Behandlungsmethoden ist Krebs noch immer eine bedrohliche Erkrankung

## Zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen

- **Weltweit:** Todesfälle durch Krebs 9.6 Mio (2018)
- **Europa:** 20.3% aller Krebs-bedingten Todesfälle weltweit (Globocan)
- **Deutschland:** ca. 200.000 Todesfälle pro Jahr (ca. 25%)

## Zahl der Neuerkrankungen hat steigende Tendenz:

- **Deutschland:** ca. 500.000 Neuerkrankungen/Jahr
- **Weltweit:** Neuerkrankungen: 18.1 Mio (2018)
- **Europa:** 33% der europ. Bevölkerung;
  - nur ca 50% können geheilt werden
  - Krebsbedingte Gesundheitskosten (≈126 Billionen Euro)



# Steigerung der Neuerkrankungen bis 2040

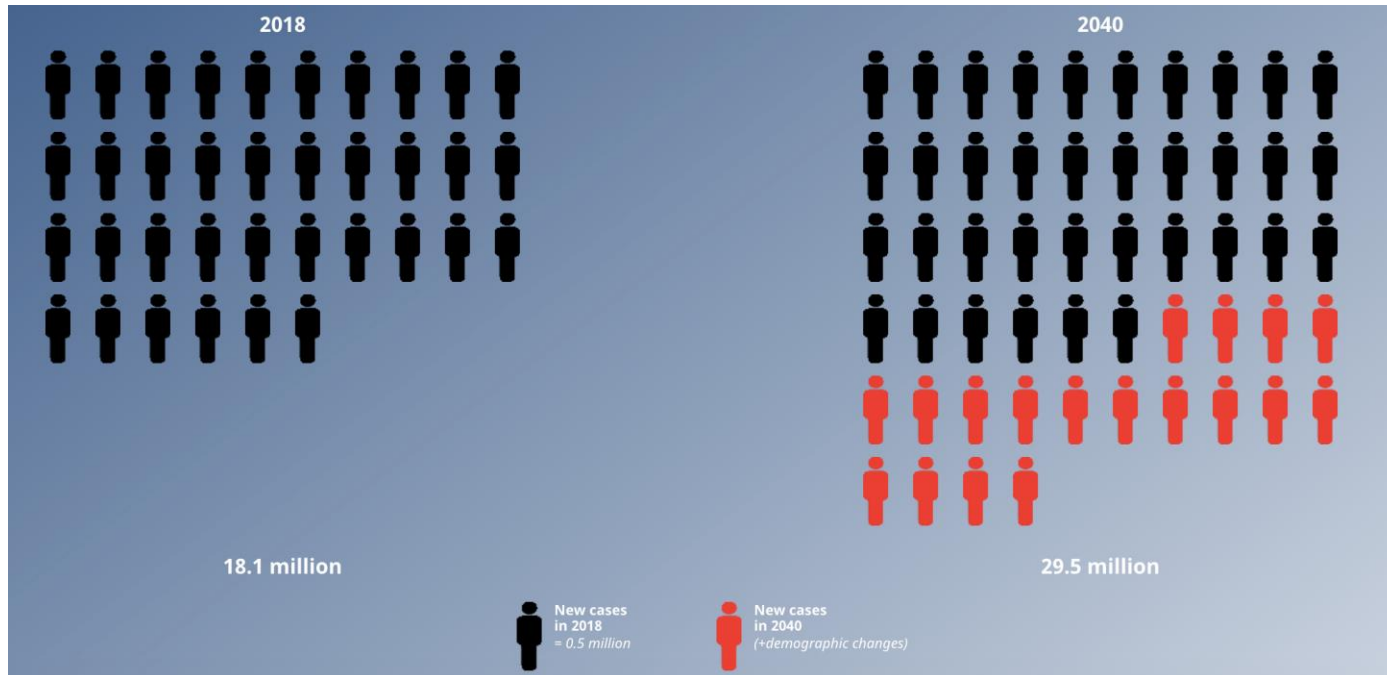
Schätzung *International Agency for Research on Cancer*

Weltweit **2018:**

**18.1 Mio** Neuerkrankungen

Weltweit **2040:**

**29.5 Mio** Neuerkrankungen



- Um Krebs effektiver vorzubeugen, zu behandeln oder zu heilen müssen wir
  - die Grundlagen der Krebsentstehung (Vortrag Ralf Küppers)
  - die Biologie bösartiger Tumoren besser verstehen (Vortrag Jendrossek)



# Rückblick auf den Vortrag von Prof. Küppers

## Definition und Grundlagen der Krebsentstehung

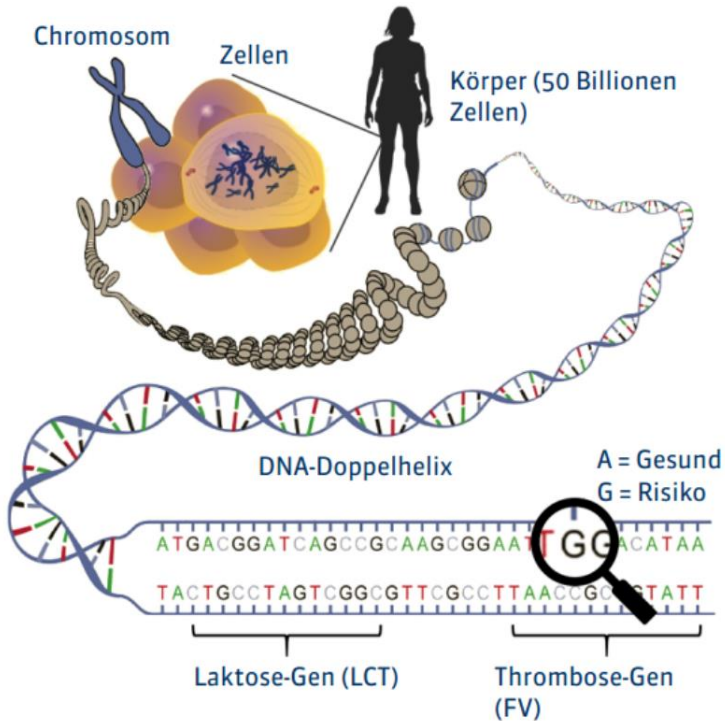
- **Krebs** = Krankhafte und unkontrollierte Vermehrung von Körperzellen mit bösartigem Verhalten (Verlust der sozialen Kontrolle im Zellverband)
- „**Krankheit der Gene**“: Veränderungen im Erbgut führen zu fehlerhafter Genausprägung (Fehlfunktion oder falscher Ort, falsche Zeit, falsche Menge)
- Die Ausprägung von Genen bestimmt die Zelleigenschaften und ihr Verhalten  
→ Veränderungen im Erbgut Grundlage für bösartiges Verhalten von Krebszellen
- Krebsentstehung ist ein **Mehrstufenprozess**
  - ca. 5-10 kritische genetische Veränderungen sind für die Entstehung nötig
  - **langfristiger Prozess** (je nach Krebsart Jahre bis Jahrzehnte)



# Rückblick auf den Vortrag von Prof. Küppers

## Grundlagen der Krebsentstehung

Zellen → Zellkern → Chromosomen → DNA → Gene → Proteine



[www.novogenia.com](http://www.novogenia.com)

- Die genetische Information liegt im **Zellkern** auf **Chromosomen**
  - Mensch 2 x 23
- Die genetische Information ist in der **DNA** kodiert  
(≈ 2 x 3 Milliarden Nukleotide)
- Das menschliche Erbgut enthält ≈ 30.000 **Gene**, diese kodieren für Eiweiße (**Proteine**)

Veränderungen im Erbgut in können Krankheiten verursachen



# Grundlagen der Tumorbilogie





# Grundlagen der Tumorbilogie

## Bauplan des Körper: Zellen als kleinste Einheiten

Körper



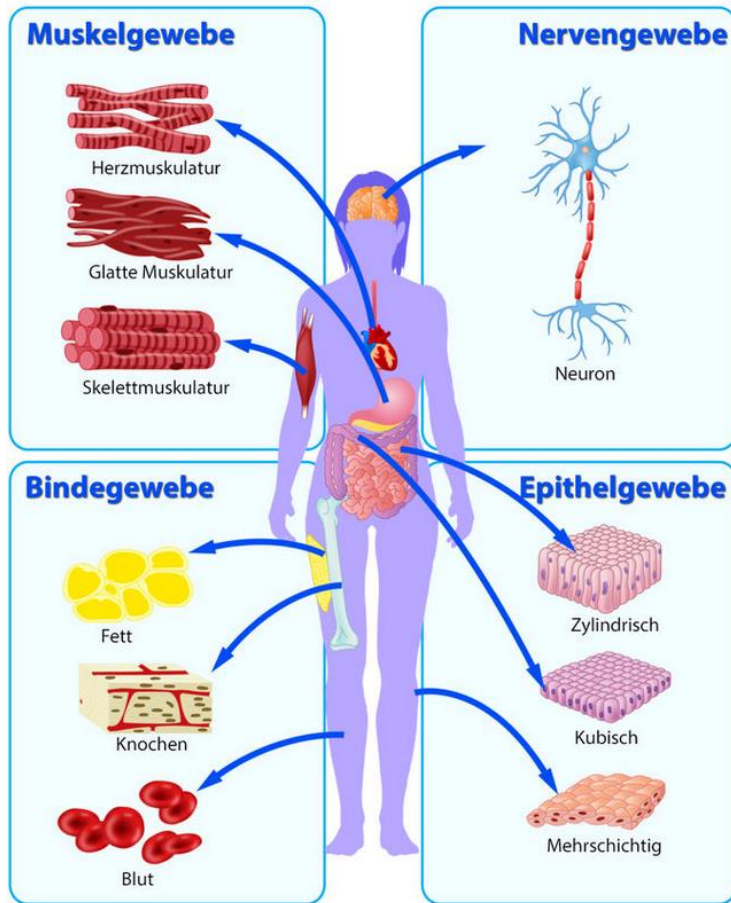
Organe / Funktionssysteme



Gewebe



Zellen



- Alle Teile unseres Körpers, seine **Organe** (z.B. Herz, Lunge, Haut) und seine **Funktionssysteme** (z.B. Blutgefäßsystem, Sklett, Immunsystem) bestehen aus **Zellen** (0,5-1 x10<sup>14</sup> Bio)



- In Organen und Funktionssystemen arbeiten mehrere **Gewebe** zusammen, die gemeinsam bestimmte Funktion erfüllen („Sozialverbände“)
- Jedes Gewebe ist gleichartigen, spezialisierten **Zellen** aufgebaut, die gemeinsam einer bestimmten Aufgabe dienen
  - **Epithelgewebe**: Oberflächen
  - **Bindegewebe**: Schutz und Formgebung

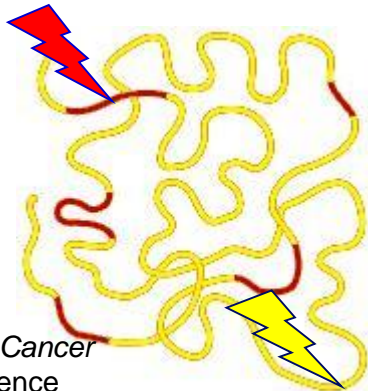
[www.biologie.oncocampus.de](http://www.biologie.oncocampus.de)



# Grundlagen der Tumorbilogie

## Warum treten Krebserkrankungen nicht noch häufiger auf?

- Mutationen sind **zufällig**
- Mutationen treffen nur selten **biologisch wichtige** Abschnitte der DNA
  - Nur ca. 1,5 % des Erbguts (DNA) enthalten kodierende Regionen
  - Weitere 2 % enthalten wichtige Informationen z.B. zur Regulation



- Mutation in einem relevanten kodierenden Gen kann zum Defekt oder zur veränderten Genausprägung führen
- Mutation in den nicht kodierenden Bereichen bleibt erhalten, hat aber keine Konsequenzen

*The Biology of Cancer*  
(© Garland Science  
2007)

- Mutation wird nur dann relevant, wenn sie der Zelle einen Vorteil verschafft
- 5 – 10 unabhängige Mutationen / Zelle sind für Transformation nötig
- Der Körper verfügt über potente Schutzmechanismen
  - Zellen verfügen über potente Mechanismen zur **DNA Reparatur**
  - Immunsystem kann veränderte Zellen **erkennen und eliminieren**



# Grundlagen der Tumorbilogie

## Zusammenwirken von Mutation, Selektion und gestörter Abwehr

Krebs entsteht wenn

- sich relevante Veränderungen in biologisch wichtigen DNA-Bereichen in **einer Zelle** anhäufen und
- diese Veränderungen der Zelle einen (Überlebens)vorteil verschaffen
- die körper eigenen Reparaturmechanismen gestört sind (erbl. Veranlagung) oder versagen (zu viel Schaden)
- die in der veränderten Zelle vorhandenen Zelltodprogramme gestört sind und die veränderte Zelle den Schaden überlebt
- die körpereigene Erkennung / Eliminierung der veränderten Zellen durch das Immunsystem gestört ist



# Grundlagen der Tumorbilogie

## Krebs, eine Gruppe verschiedener Erkrankungen (ca. 100)

- Krebs kann von unterschiedlichen Organen ausgehen (z.B. Lunge, Darm, Brust)
- Krebs kann in einem Organ von unterschiedlichen Geweben ausgehen, z.B.
  - Epithelzellen (Karzinome)
  - Bindegewebszellen (Sarkome)
  - Blutbildendes System (Leukämien, Lymphome)
- Unterschiedlichste veränderte Gene können zur Krebsentstehung beitragen :  
veränderte Signale führen zu Zellen mit neuen Eigenschaften
- Trotzdem zeichnen sich örtlich begrenzte, von Organen ausgehende Tumoren („solide Tumoren“) durch **gemeinsame Eigenschaften (Kennzeichen) des bösartigen Zellverhaltens** aus



# Grundlagen der Tumorbilogie

## Gemeinsame Kennzeichen bösartiger solider Tumoren

*Hanahan & Weinberg, Cell, 2000, 2011*

### Zelleigenschaften

- **Ungebremste Vermehrung** (Proliferation) unabhängig von Wachstumsfaktoren
- **Verlust der Wachstumshemmung** z.B. durch soziale Kontrolle im Gewebeverband
- Verlust programmierter Zelltodmechanismen (**Zelltodresistenz**)
- **Unbegrenzte Teilungsfähigkeit**
- Veränderter **Metabolismus** und **genomische Instabilität**

### Interaktion mit der Umgebung

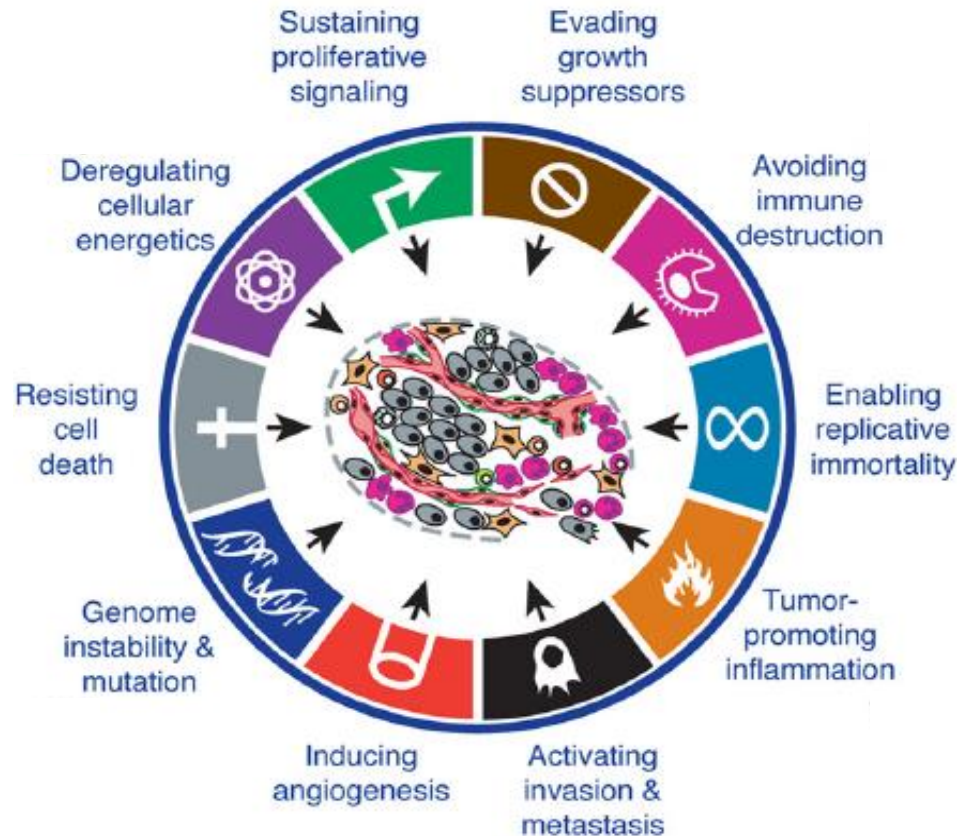
- Stimulation einer eigenen Versorgung mit Blutgefäßen („**Angiogenese**“)
- Eindringen in benachbarte Gewebe („**Invasion**“) und Blutgefäße sowie Ansiedlung an Stellen, die für andere Zellen reserviert sind („**Metastasierung**“)
- **Entzündung** und **Immunvermeidung** („Immune escape“)



# Grundlagen der Tumorbilogie

## Gemeinsame Kennzeichen bösartiger solider Tumoren

Hanahan & Weinberg, *Cell*, 2000, 2011

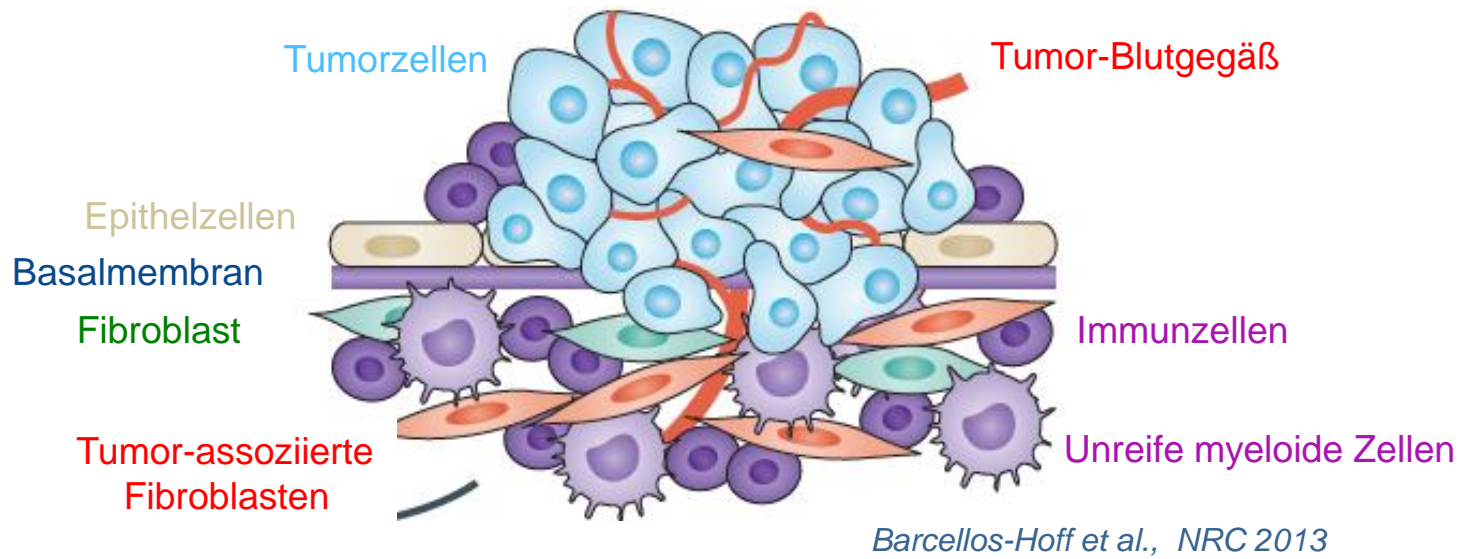


Verständnis der Mechanismen und Prozesse  
eröffnet Möglichkeiten für Prävention, Diagnose und Therapie

# Grundlagen der Tumorbilogie

Ein bösartiger Tumor besteht nicht nur aus Tumorzellen („Organ“)

Tumorzellen sind in eine komplexe Mikro-Umgebung eingebettet („Mikromilieu“)

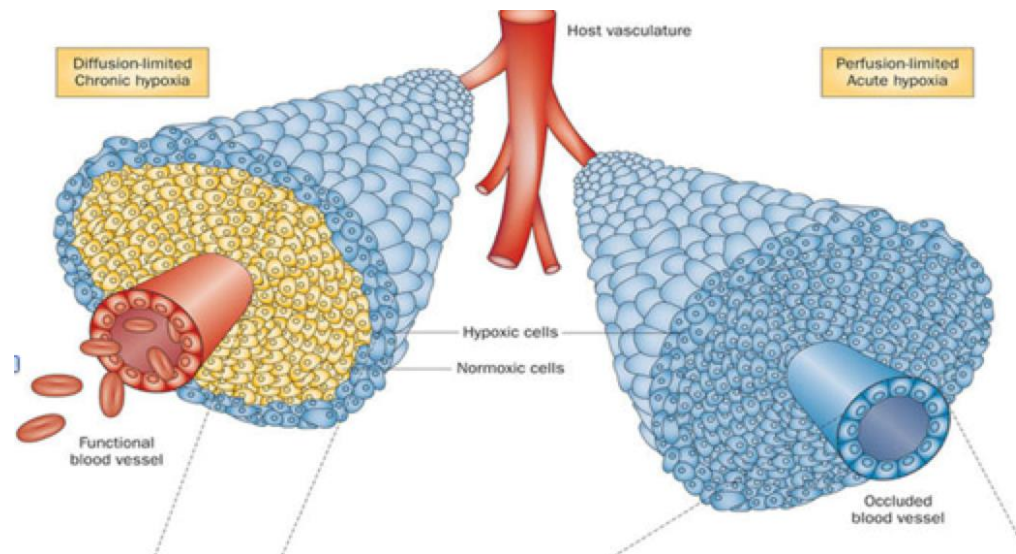


- Dynamische Interaktion von Krebszellen und Normalgewebszellen
- Tumoren machen sich Zellen des Normalgewebes und des Immunsystems zunutze (Re-Programmierung)
- Mikromilieu kontrolliert die Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff



# Wie kommt es zur Ausprägung dieser Kennzeichen? Überwindung von Wachstumsbarrieren im Mikromilieu

- Wachstum der Krebszellen verursacht **Mangelbedingungen**
- Soliden Tumoren haben häufig einen moderaten bis schweren Sauerstoffmangel (Hypoxie) da Diffusion von Sauerstoff im lebenden Gewebe maximal 200  $\mu\text{M}$



*Horsman, Mortensen et al. 2012*

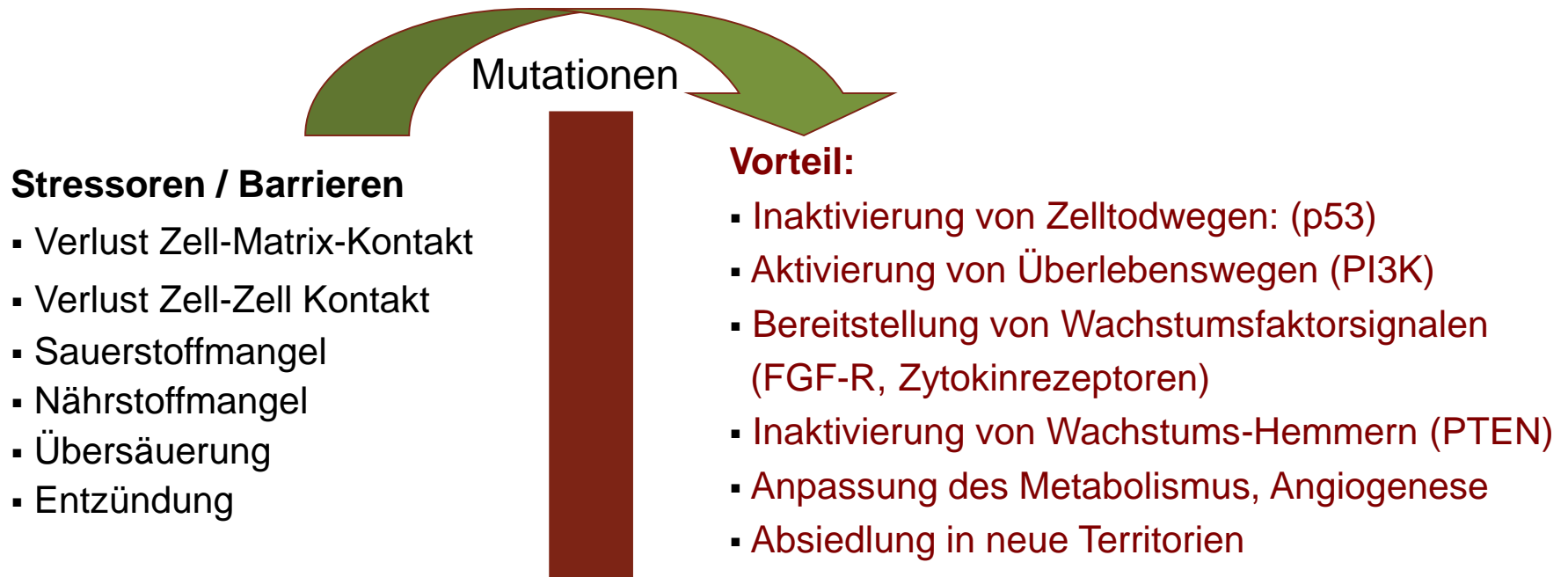
- Wechselnde Bedingungen fördern genomische Instabilität und verursachen **Anpassungsreaktionen** und die Ausbildung **heterogener Tumoren** (Biomarker /Zielstrukturen !)



# Grundlagen der Tumorbilogie

## Mikromilieu begünstigt die Ausbildung der Krebseigenschaften

- Natürliche Wachstumsbarrieren, begrenzte Ressourcen und ungünstige Umgebungsbedingungen verhindern Wachstum bösartiger Zellen
- **Selektionsdruck** zelleigener Wachstumsbarrieren und ungünstiger Bedingungen im Tumormikromilieu die Ausbildung der Krebseigenschaften und Therapieresistenz



Verständnis der Veränderungen kann uns neue therapeutische Wege aufzeigen  
Unterschiedliche Genveränderungen können äquivalente Effekte haben



# Beispiel: Selektion von Zelltodresistenz

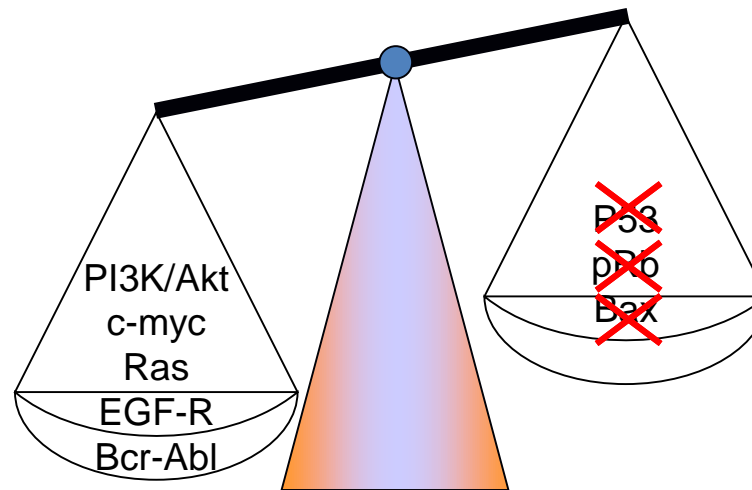
## Zelltodresistenz fördert Nettowachstum des Tumors

Funktionsgewinn

Onkogene:

**Gaspedal**

Proliferationssignale  
Wachstumssignale  
Überlebenssignale



**Zellvermehrung** ↑

Funktionsverlust  
Suppressor Gene

**Bremse**

~~Zelltodssignale~~  
~~Wachstumsinhibition~~

**Zelltod** ↓

**Unkontrolliertes Tumorwachstum**

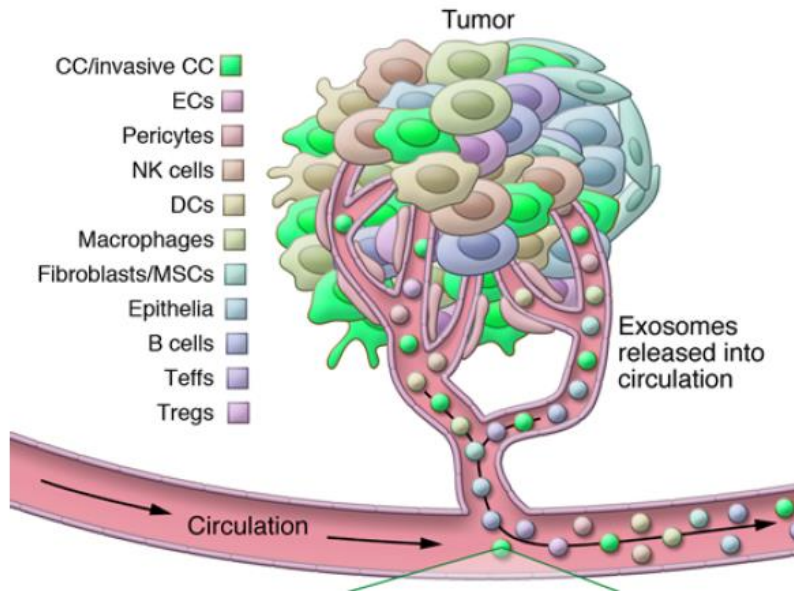


# Neue Entwicklungen in der Krebsforschung und Krebstherapie



# Neue Möglichkeiten für die Diagnostik

## Exosomen als neue Möglichkeit für „Liquid Biopsy“



*Kalluri, JCI 2016*

### Funktion

- Zellhomöostase (Abfallentsorgung)
- Zell-Zell-Kommunikation
- Tumormikromilieu
- Regulation von Angiogenese, Immunität und Metastasierung

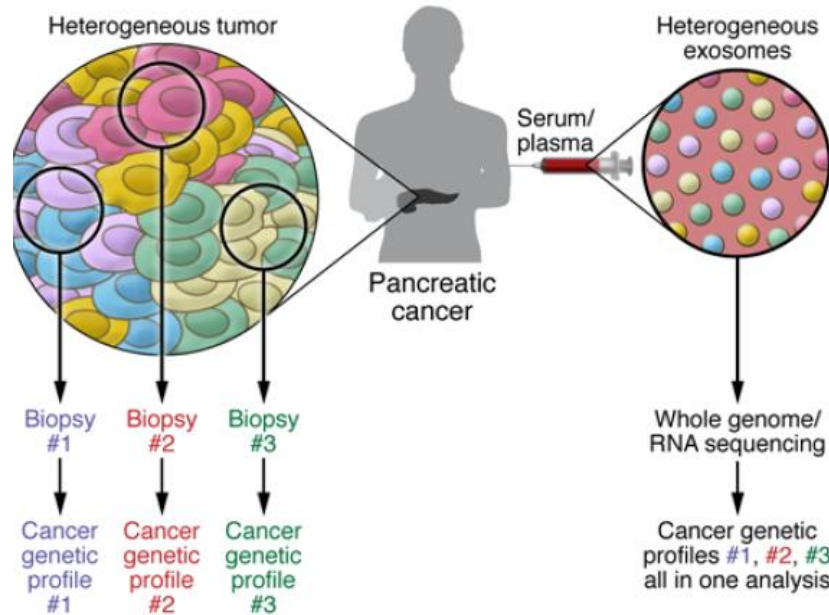
### Exosomen und Krebs (Extrazelluläre Vesikel (40-150 nm) aus allen Körperzellen)

- Spezifische Oberflächenmarker, Inhalt (DNA, RNA, ncRNA, Proteine, Lipide, Metabolite)
- Neue Möglichkeiten für die (frühe) Krebsdiagnostik aus dem Blut (nicht-invasiv): Genomanalyse, Mutationsanalyse, Epigenetik, Proteom)
- Biomarker für die Patientenselektion bei klinischen Studien
- Kontrolle Therapieverlauf / Rezidiv



# Neue Möglichkeiten für die Diagnostik

## Exosomen als neue Möglichkeit für „Liquid Biopsy“



*Kalluri, JCI 2016*

### Krebsdiagnostik:

- Heterogene Tumoren setzen heterogene Exosomen frei (Abbild aller Zellklone)
- Sequenzierung von DNA/RNA erlaubt Identifikation aller Mutationen des Tumors und damit möglicher therapeutischer Zielstrukturen
- Möglicherweise besseres Abbild der Tumorerogenität als Biopsien



# Säulen der Krebstherapie

## Klassische und neue, personalisierte Therapien

Operation

Bestrahlung

Chemotherapie

Signalwegs-  
inhibitoren

Immun-  
therapie

*Target:*  
sichtbarer Tumor  
1. Wahl

*Target:*  
DNA  
*Lokal*      *Systemisch*

*Target:*  
gestörte  
Signalwege

*Target:*  
Immunvermeidung/  
Hemmung

Voraussetzung: Methodenentwicklung, Grundlagenforschung und translationale Forschung:  
z.B. Genomsequenzierung, Systembiologie, Funktionelle Analysen, Tumorimmunologie

Weitere Forschung nötig:

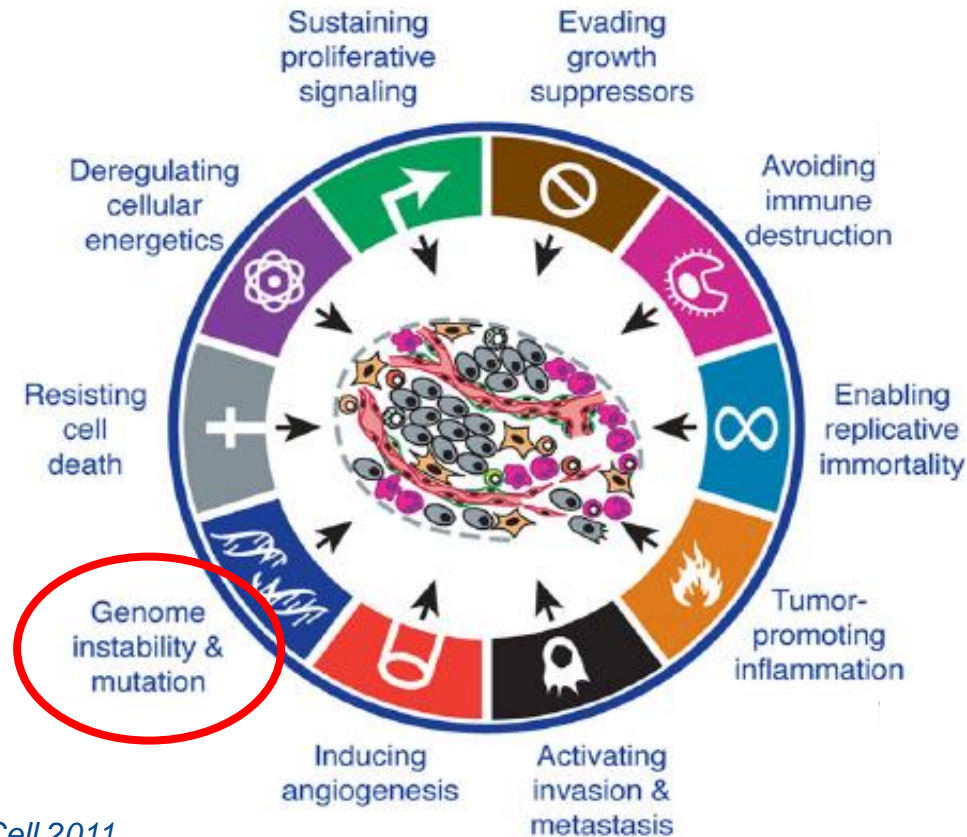
Biomarker für die Patientenselektion,  
Resistenz- und Ausweichmechanismen  
Kombinationstherapien

**Zukunft: Komplexe Kombinationstherapien**



# Beispiel: Gezielte Radiosensitivierung von Tumoren

## Genomische Instabilität als therapeutisches Zielstruktur

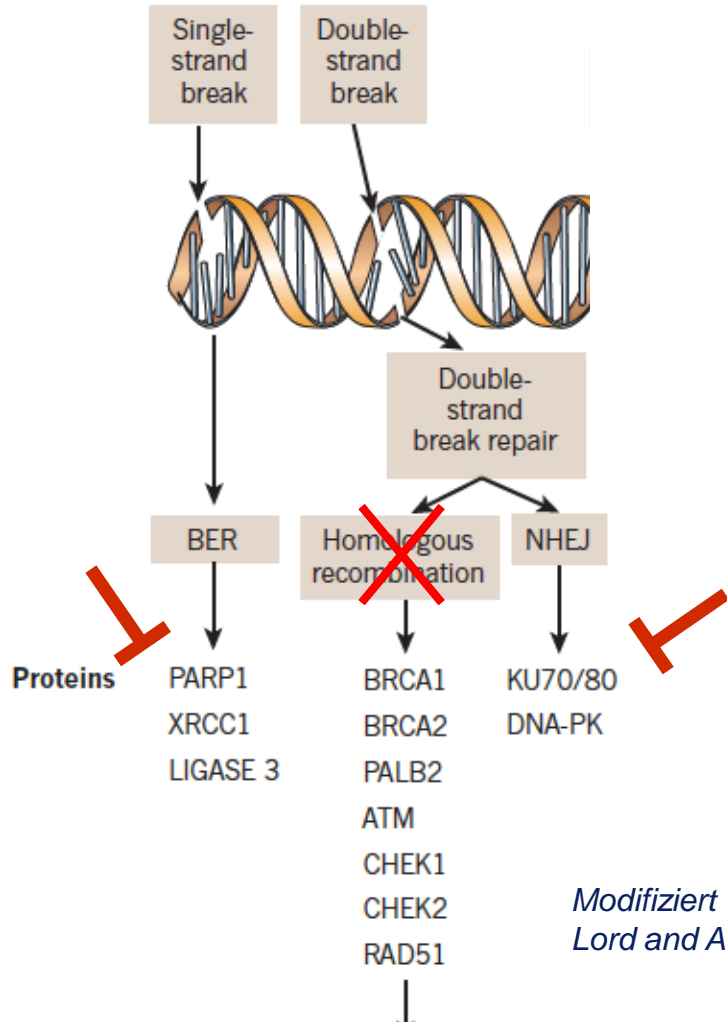


Hanahan & Weinberg, Cell 2011



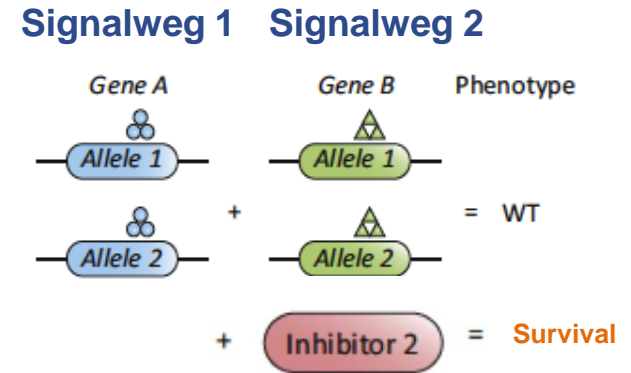
# Krebszellen mit Defekten in DNA Reparatur

## Empfindlich auf Hemmstoffe alternativer Reparaturmechanismen

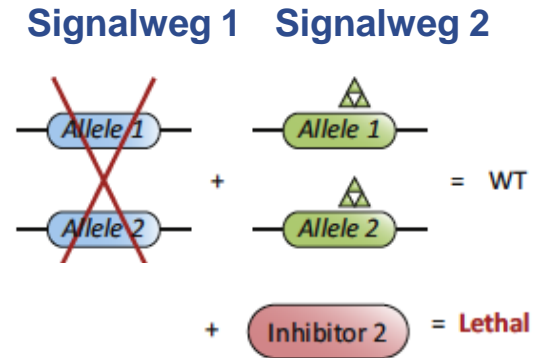


Modifiziert von  
Lord and Ashworth *A Nature*, 2012

### Normale Zelle



### Tumorzelle



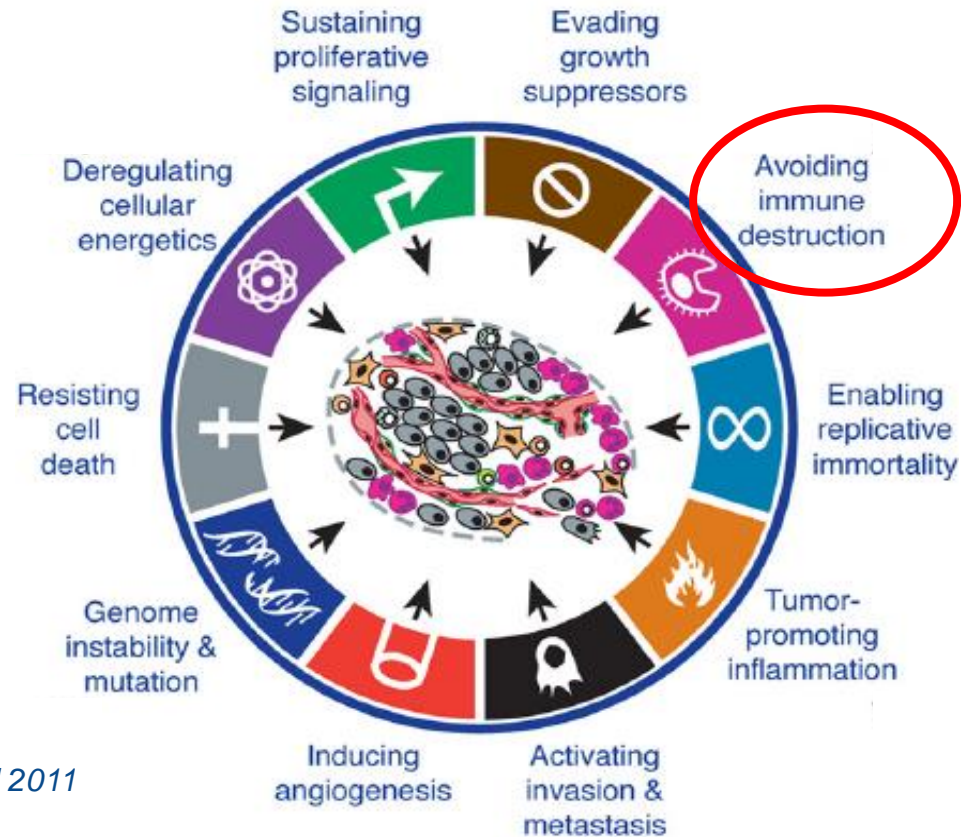
Paul et al., *Trends Mol Med* 2015

Möglichkeiten zur selektiven Zerstörung von Tumorzellen („synthetische Lethalität“), vor allem in Kombination mit Bestrahlung (DSB!)



# Beispiel : Gezielte Radiosensitivierung von Tumoren

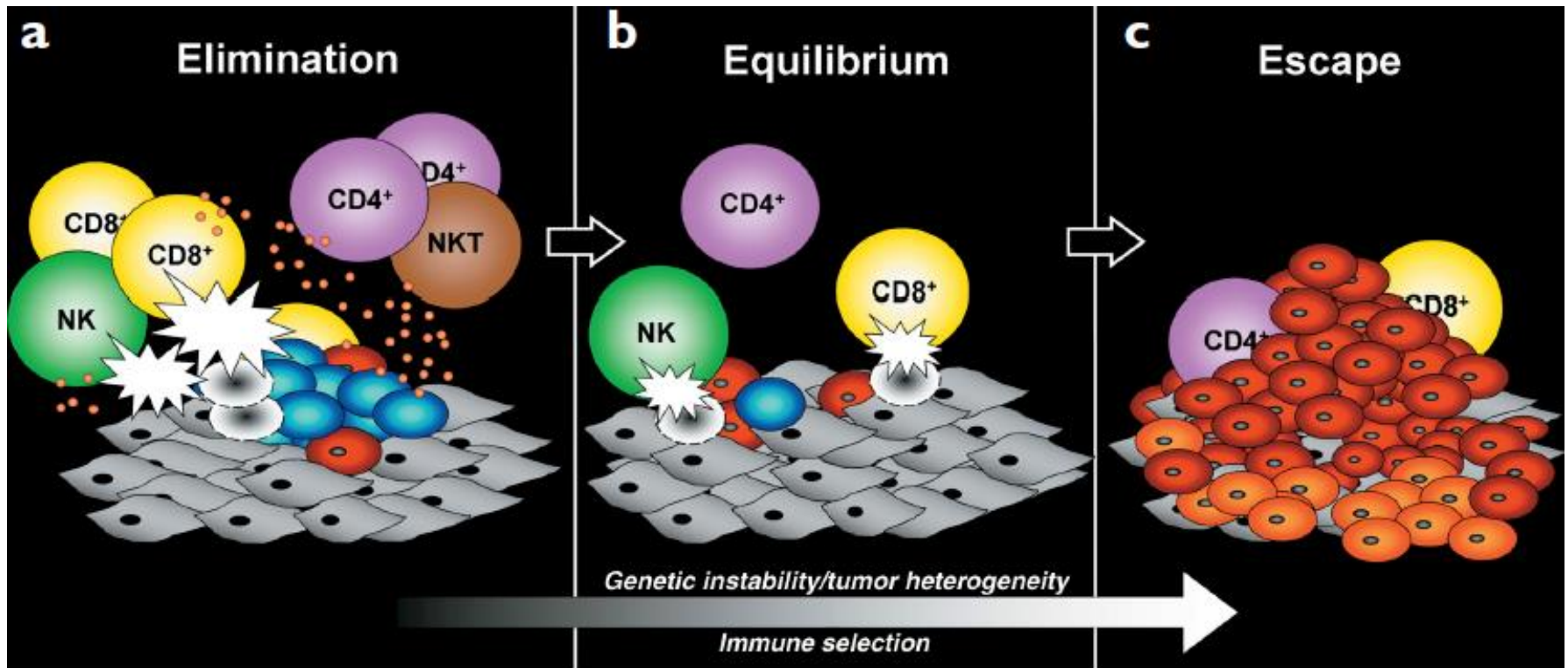
## Immunvermeidung als therapeutisches Zielstruktur



*Hanahan & Weinberg, Cell 2011*



# Grundlagen der Tumorimmunität und Vermeidung der Tumoreliminierung durch das Immunsystem



Dunn et al. Nat Immunol 2002

- Das Immunsystem erkennt veränderte Krebszellen und eliminiert sie (Immunität)
- Im Zuge der Tumorigenese kommt es zu einer zunehmenden Selektion von Tumorzellen, die durch das Immunsystem nicht erkannt werden (Gleichgewicht)
- Etablierte Tumoren entkommen der Eliminierung durch das Immunsystem (Escape)

# Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie

## Bestrahlung hat lokale und systemische Effekte

- Bestrahlung reduziert effektiv Tumorlast (kurativ oder adjuvant)

### Historisch:

- Lokale Induktion von **DNA Doppelstrangbrüchen (DSB)** in bestrahlten Zellen
- **Direkter toxischer Effekt** durch Akkumulation nicht reparierter DSB

### Heute:

- Bestrahlung moduliert das Immunsystem auf vielfältige Weise
  - Transiente **Immunsuppression** durch Immunzelltod im Bestrahlungsfeld  
(*Belka et al., Radiother Oncol 1999*)
  - Reprogrammierung des Tumormikromilieus, v.a. Blutgefäße
  - Aktivierung des **angeborenen und adaptiven Immunsystems**  
(*Formenti & Demaria Lancet Oncol 2009; Gupta A et al., JI 2012; Liang H et al., JI 2013*)
  - **Verstärkung der Effekte** verschiedener Immuntherapien  
(*Ganss R Cancer Res 2002; Demaria et al., Oncoimmunol 2013*)
  - Wirkung auf Metastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes  
(*Mole, Br J Radiol 1953; Kingsley et al., Br. J. Radiol 1975; Ohba et al., Gut 1998; Wersall et al., Acta Oncol 2006*)

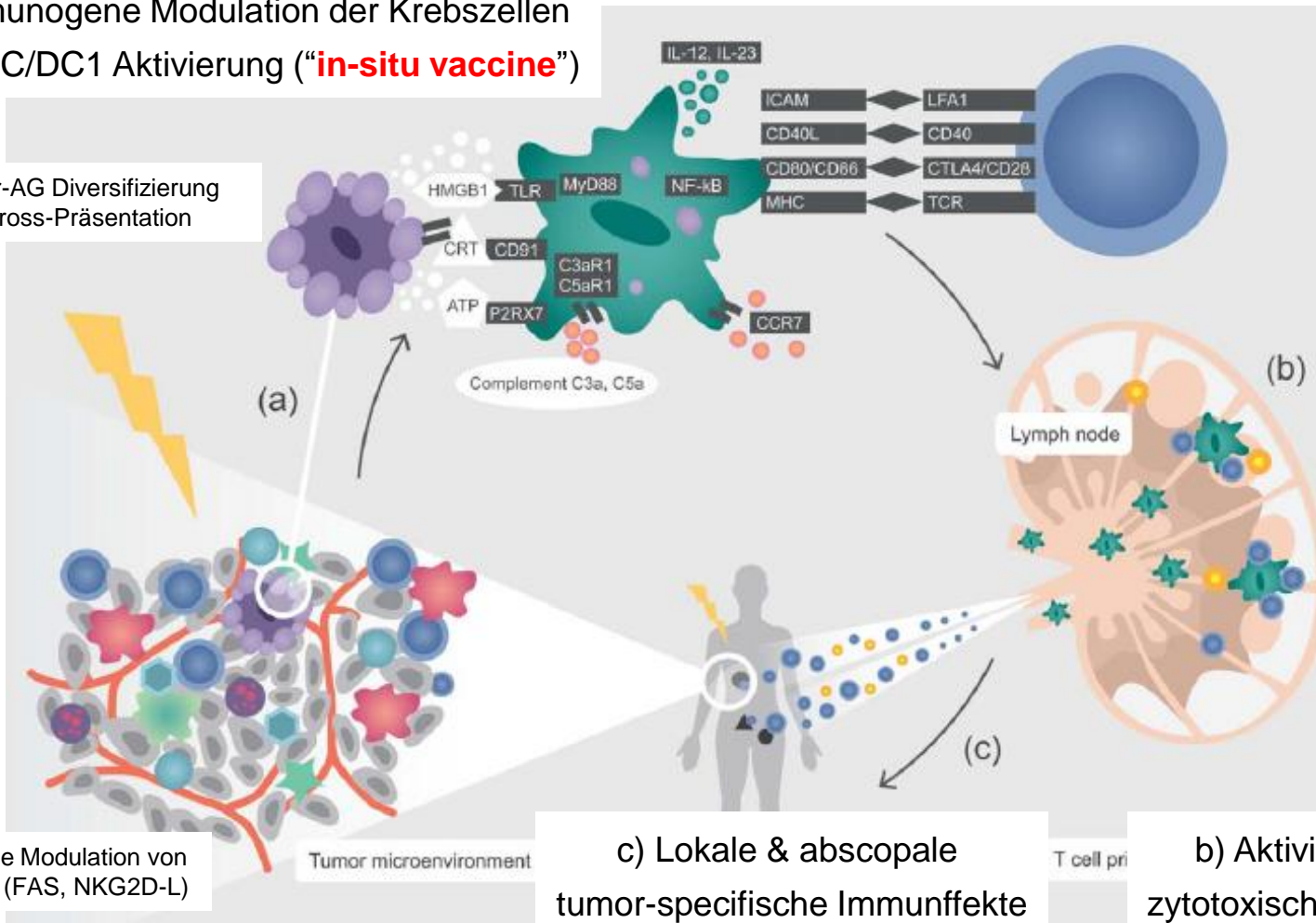


# Immunogener Zelltod und Reprogrammierung des Mikromilieus führen zu tumor-spezifischer Immunantwort

Herrera CA Cancer J Oncol 2017

a) Immunogene Modulation der Krebszellen und APC/DC1 Aktivierung ("in-situ vaccine")

Tumor-AG Diversifizierung & Cross-Präsentation



Immunogene Modulation von Krebszellen (FAS, NKG2D-L)

Eradikation der Tumorzellen durch Tumor AG-spezifische T Zellen

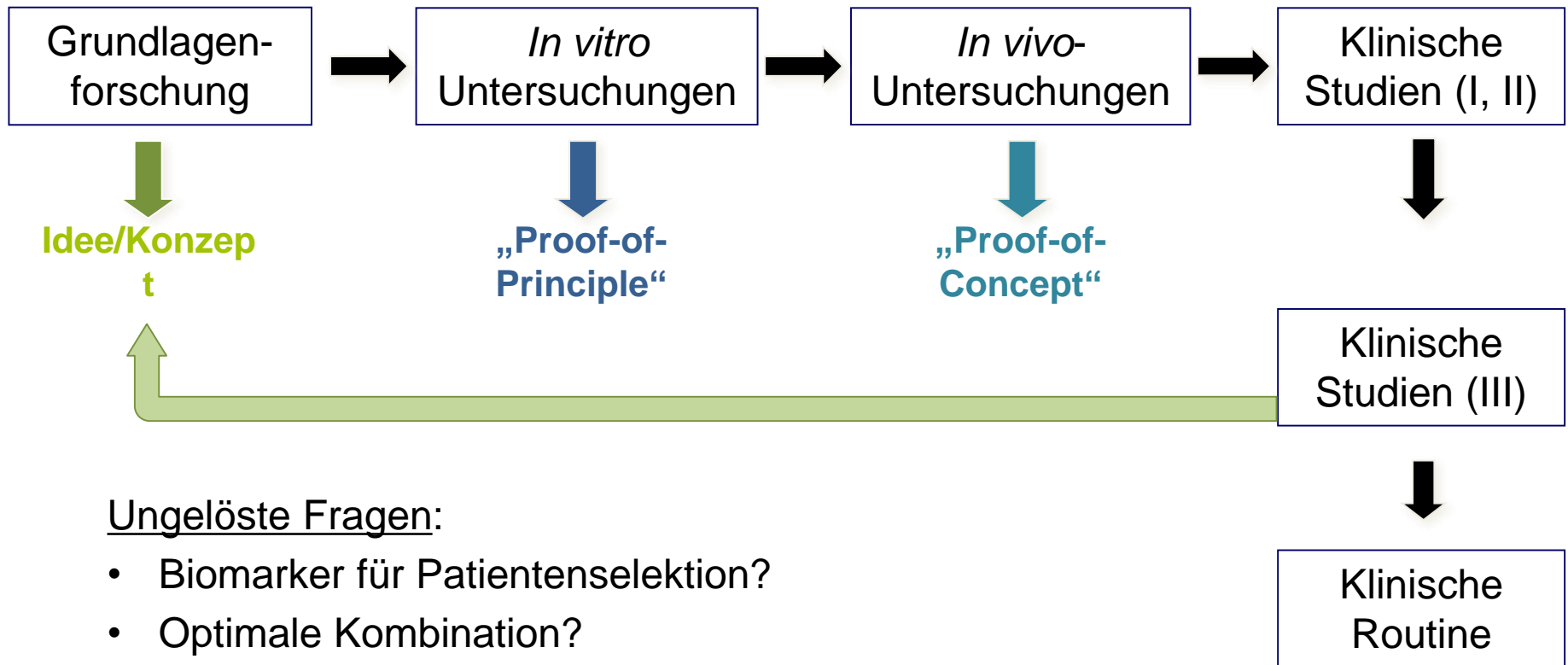


# Zusammenfassung und Ausblick



# Zusammenspiel von Grundlagenforschung und Klinik

## „From bench to bed-side (and back)“



### Ungelöste Fragen:

- Biomarker für Patientenselektion?
- Optimale Kombination?
- Welches Bestrahlungsregime?
- Toxizität?
- Chronische Effekte
- ➔ Weitere Forschung nötig



# Zusammenfassung und Ausblick

## Grundlagen der Krebsentstehung

- Trotz verbesserter Behandlungsoptionen steigt die Zahl der Krebsfälle weiter
- Krebs bleibt eine bedrohliche Erkrankung
  - ➔ wichtig: Risiken minimieren / Prävention / sportliche Aktivität
- Jeder Krebs ist eine komplexe Erkrankung, daher gibt es kein „Superheilmittel“, aber vielversprechende neue Ansätze zur Diagnostik & Therapie
  - Exosomen zur verbesserten Krebsdiagnose (R. Küppers, zirkulierende DNA)
  - Hemmstoffe der gestörten Signaltransduktion in Tumorzellen
  - Radioimmuntherapie
- Notwendigkeit intensiver Forschung in
  - Grundlagen der Krebsentstehung und der Biologie von Tumoren
  - Möglichkeiten zur Prävention, Therapie
  - Auswirkungen von Therapien auf Lebensqualität und Sekundäre Tumoren
  - Bedeutung neuer Technologien und von Verbundforschung



# Positive Wirkung von Sport

## Auch positive Wirkung unter Therapie

- Krebs-Diagnose und Therapie führen zu Abnahme der Lebensqualität (Fatigue), und reduzieren körperliche Aktivität
- Körperliche Aktivität verbessert die Lebensqualität, das Therapieergebnis (Effekte CT, RT, IT) und reduziert die Mortalität und die Rückfallquoten
- Normalisierung der abnormen Blutgefäße (Reduzierte Hypoxie, Angiogenese, Metastasierung), Reduktion Entzündungsparameter, Aktivierung des Immunsystems, Anstieg VEGF, Antioxidantien, Stoffwechsellnormalisierung, ggf. Autophagie
- Immer unter Anleitung auf dem aktuellen Leistungsstand & in Abstimmung mit Therapie
- Trainingspausen können erforderlich sein (Komplikationen, Frakturgefahr bei Knochenmetastasen, Wundheilungsstörungen)

*Ashcraft KA, et al., Semin Radiat Oncol 2019 und Pressemitteilung DEGRO*

