

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

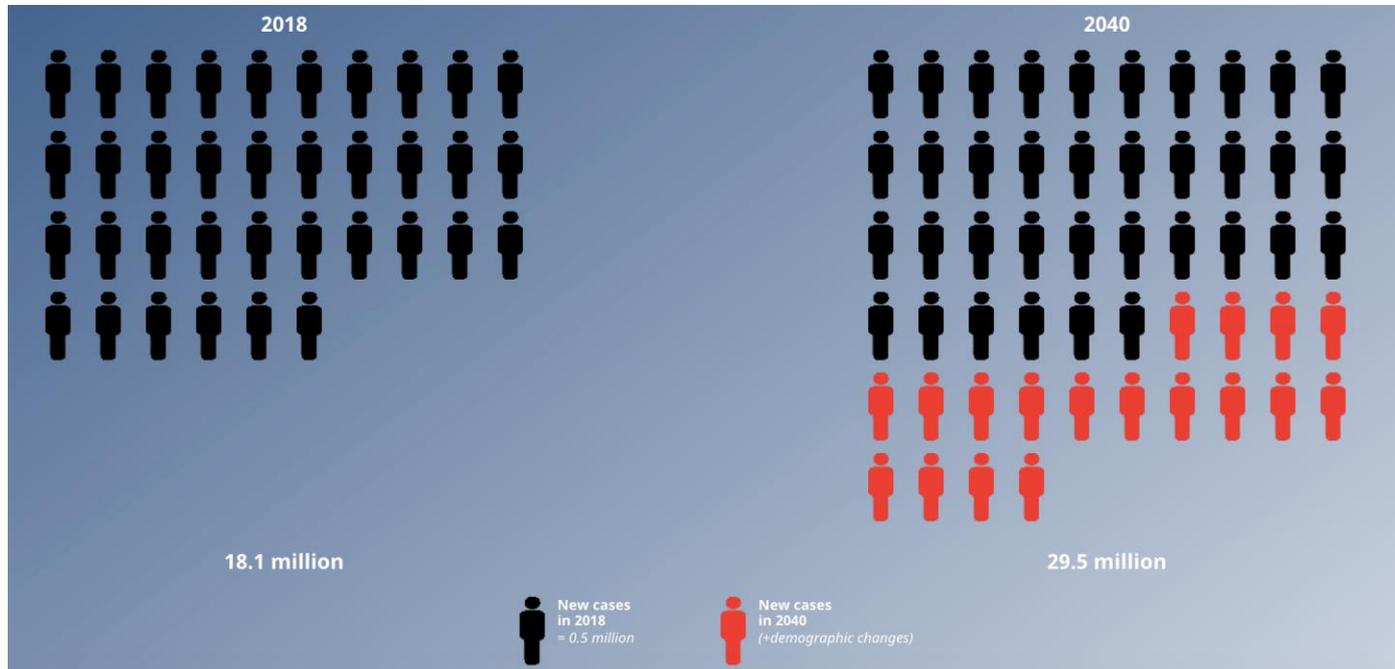
Schätzung *International Agency for Research on Cancer*

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

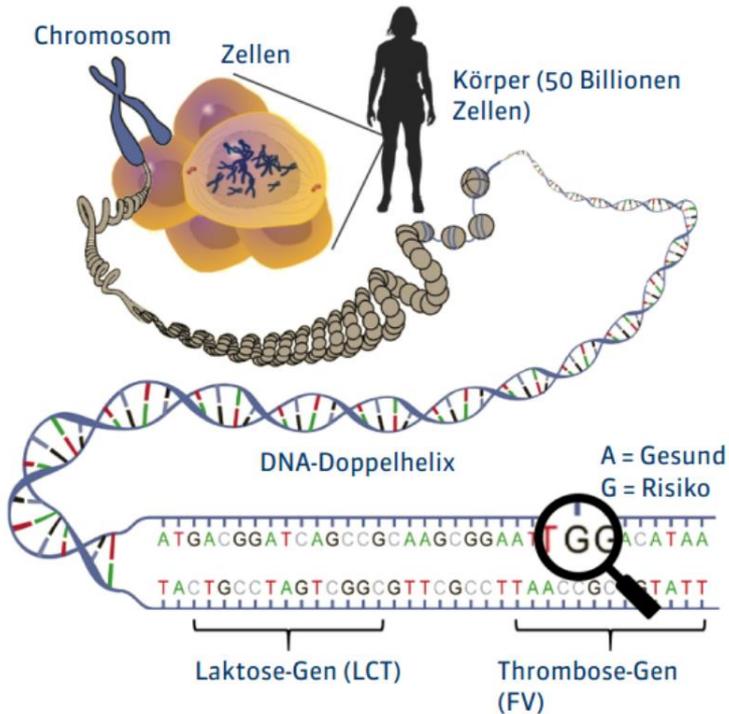
- **Krebs** = Krankhafte und unkontrollierte Vermehrung von Körperzellen mit bösartigem Verhalten (Verlust der sozialen Kontrolle im Zellverband)
- „**Krankheit der Gene**“: Veränderungen im Erbgut führen zu fehlerhafter Genausprägung (Fehlfunktion oder falscher Ort, falsche Zeit, falsche Menge)
- Die 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

- 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



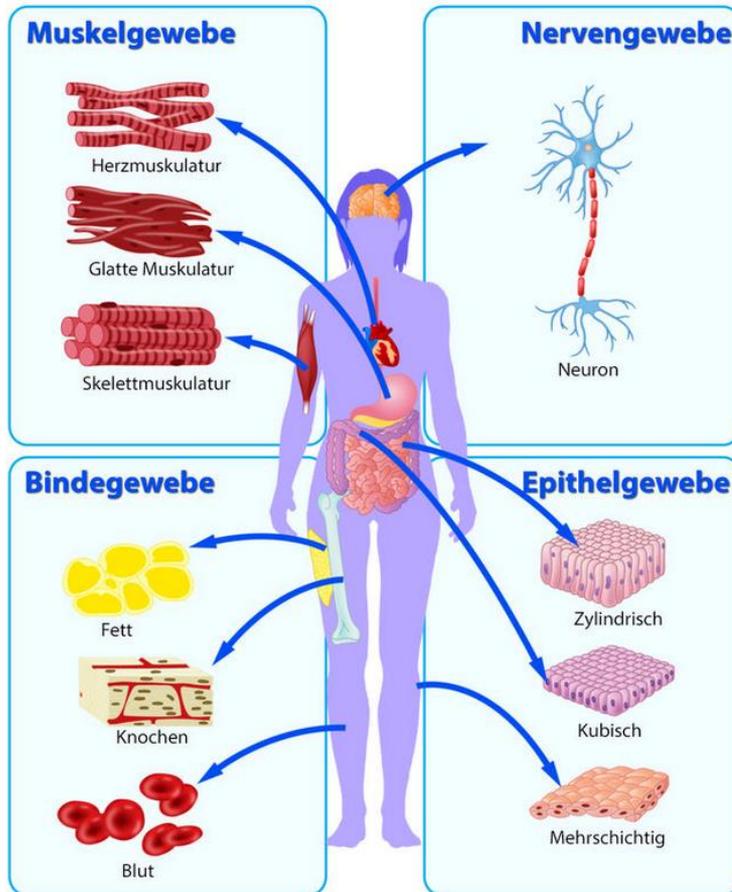
Organe / Funktionssysteme



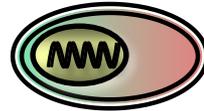
Gewebe



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 x10¹⁴ 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

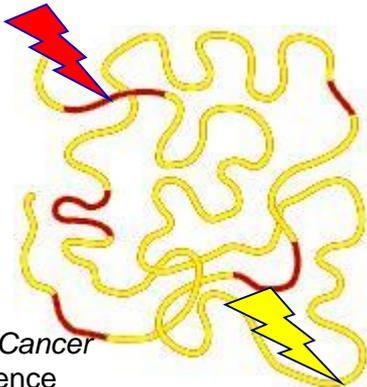
www.biologie.oncocampus.de



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

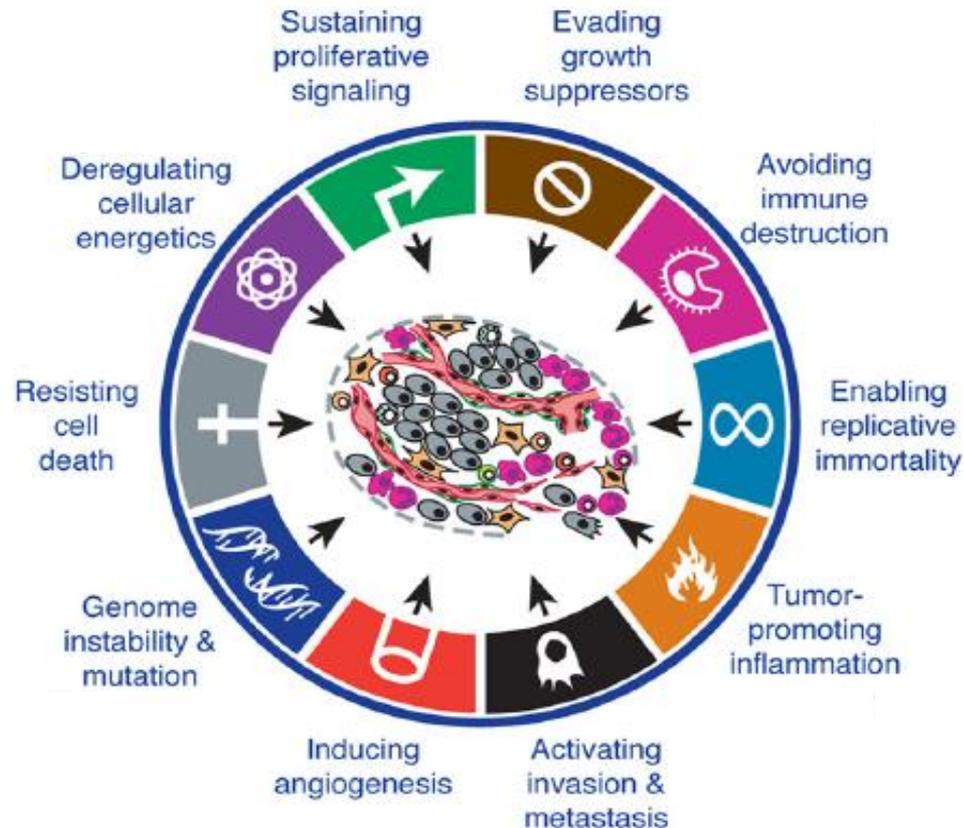
- Stimulation einer eigenen Versorgung mit Blutgefäßen („**Angiogenese**“)
- Eindringen in benachbarte Gewebe („**Invasion**“) und Blutgefäße sowie Ansiedlung an Stellen, die für andere Zellen reserviert sind („**Metastasierung**“)
- **Entzündung** und **Immunvermeidung** („Immune escape“)



Grundlagen der Tumorbilogie

Gemeinsame Kennzeichen bösartiger solider Tumoren

Hanahan & Weinberg, *Cell*, 2000, 2011

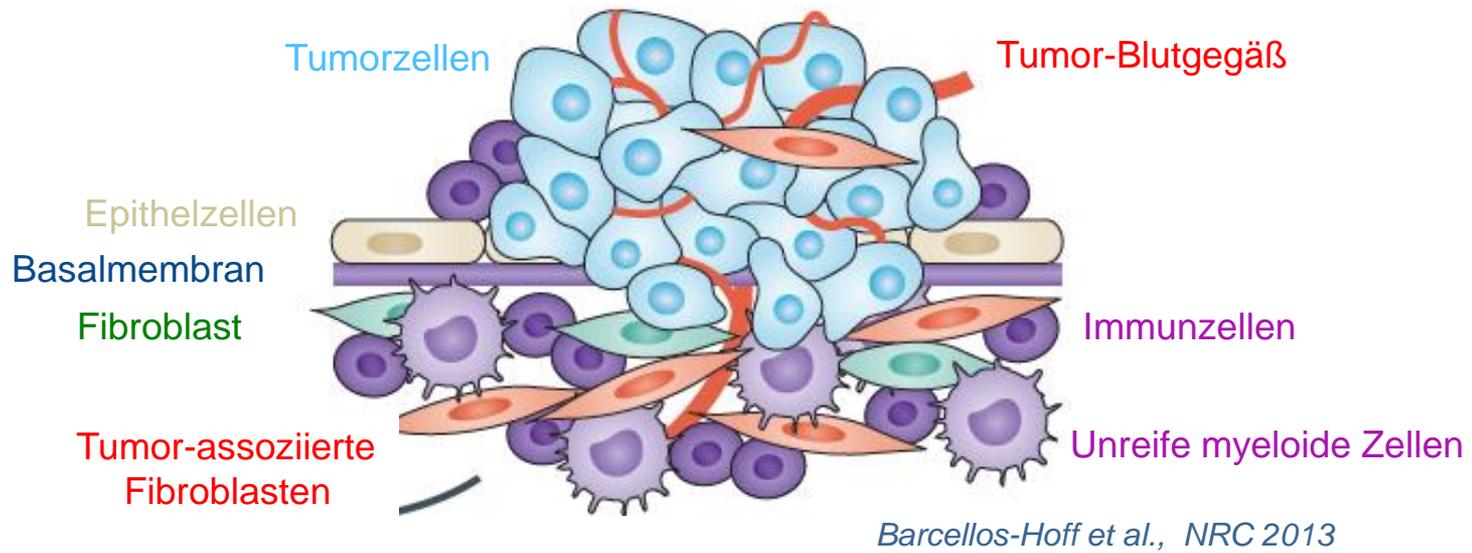


Verständnis der Mechanismen und Prozesse
eröffnet Möglichkeiten für Prävention, Diagnose und Therapie

Grundlagen der Tumorbilogie

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

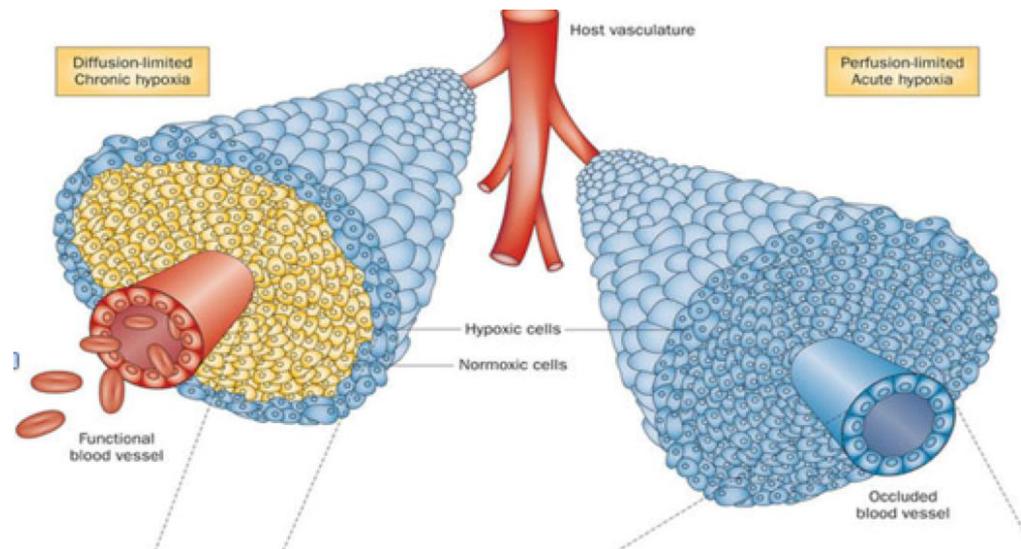
Tumorzellen sind in eine komplexe Mikro-Umgebung eingebettet („Mikromilieu“)



- 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 μM



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

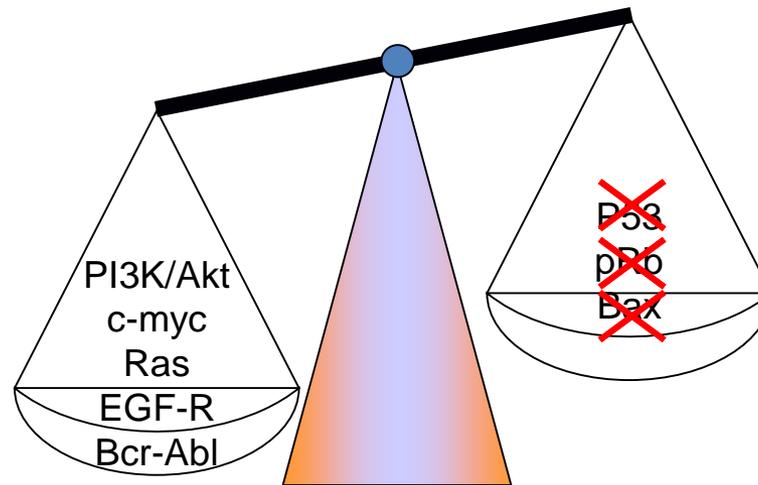
Zelltodresistenz fördert Nettowachstum des Tumors

Funktionsgewinn

Onkogene:

Gaspedal

Proliferationssignale
Wachstumssignale
Überlebenssignale



Zellvermehrung ↑

Funktionsverlust
Suppressor Gene

Bremse

~~Zelltodsignale~~
~~Wachstumshemmung~~

Zelltod ↓

Unkontrolliertes Tumorstadium

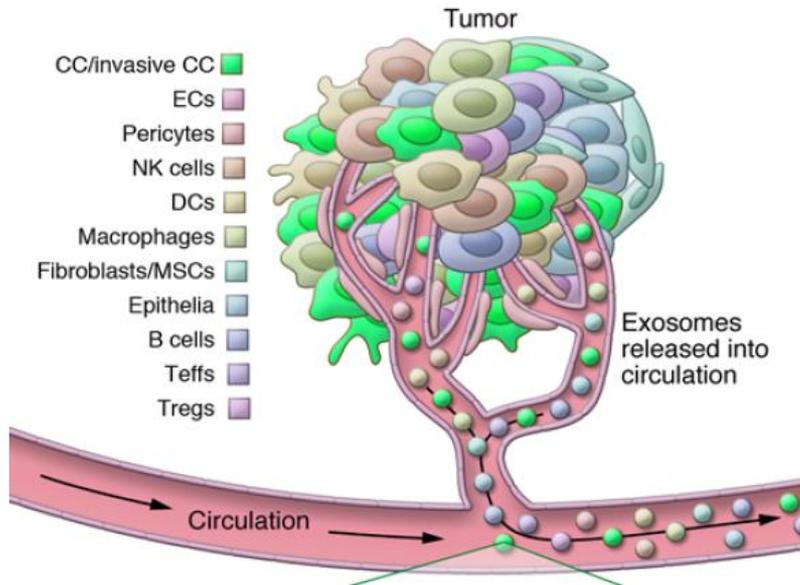


Neue Entwicklungen in der Krebsforschung und Krebstherapie



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

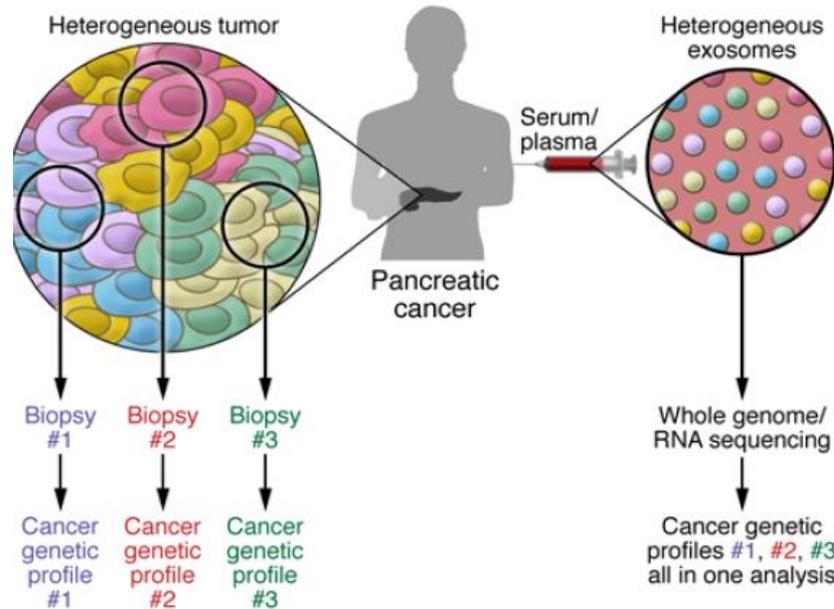
Exosomen und Krebs (Extrazelluläre Vesikel (40-150 nm) aus allen Körperzellen)

- 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:

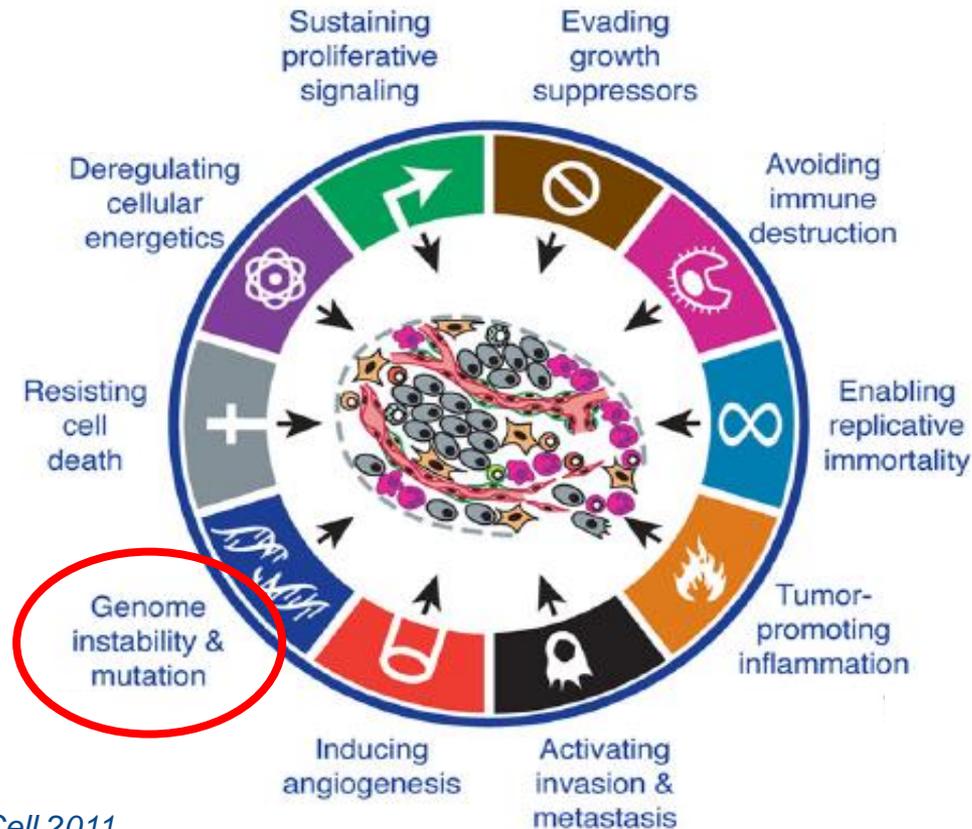
Biomarker für die Patientenselektion,
Resistenz- und Ausweichmechanismen
Kombinationstherapien

Zukunft: Komplexe Kombinationstherapien



Beispiel: Gezielte Radiosensitivierung von Tumoren

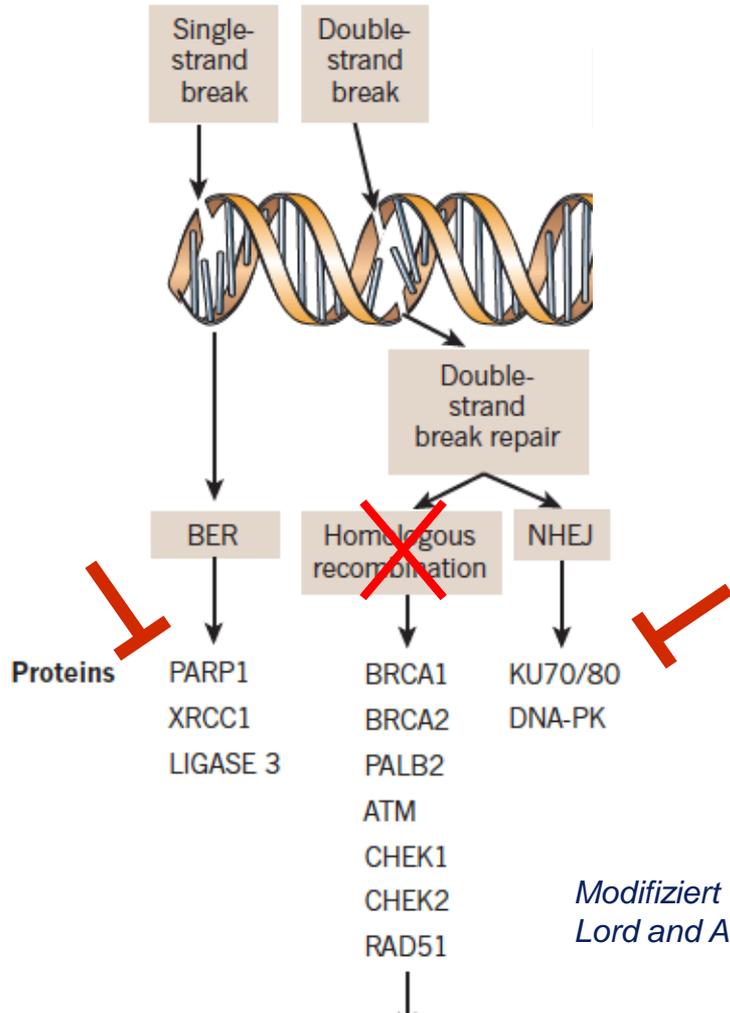
Genomische Instabilität als therapeutisches Zielstruktur



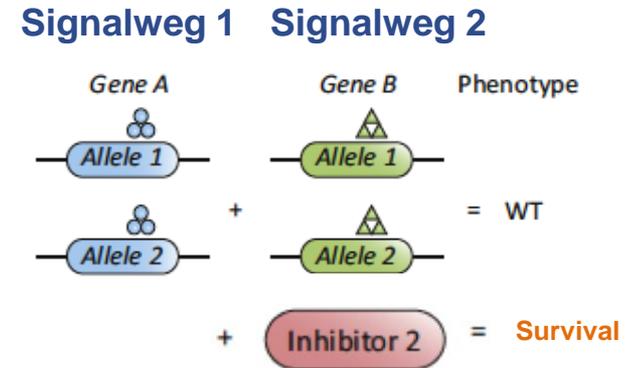
Hanahan & Weinberg, Cell 2011

Krebszellen mit Defekten in DNA Reparatur

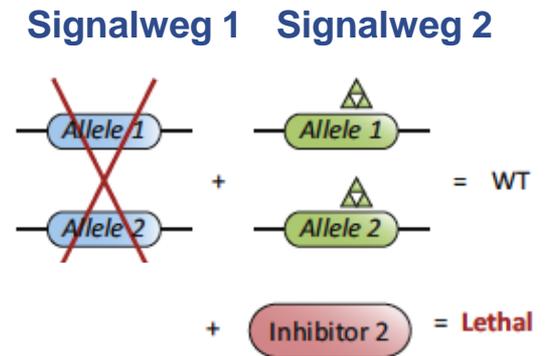
Empfindlich auf Hemmstoffe alternativer Reparaturmechanismen



Normale Zelle



Tumorzelle

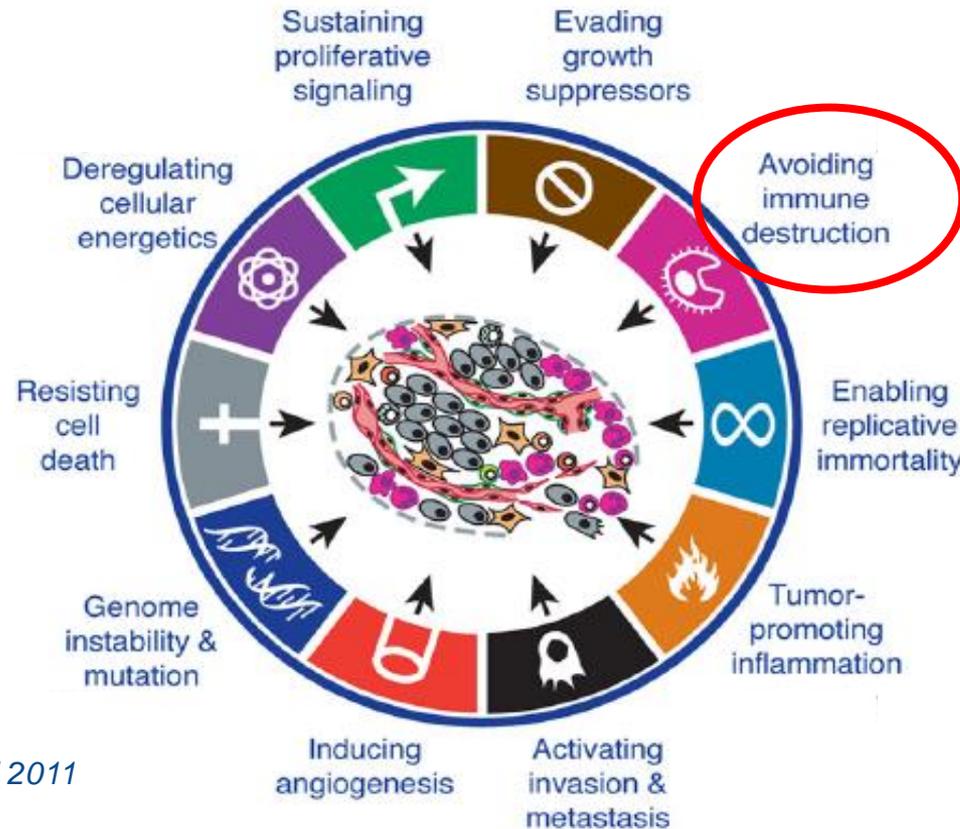


Paul et al., *Trends Mol Med* 2015

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

Beispiel : Gezielte Radiosensitivierung von Tumoren

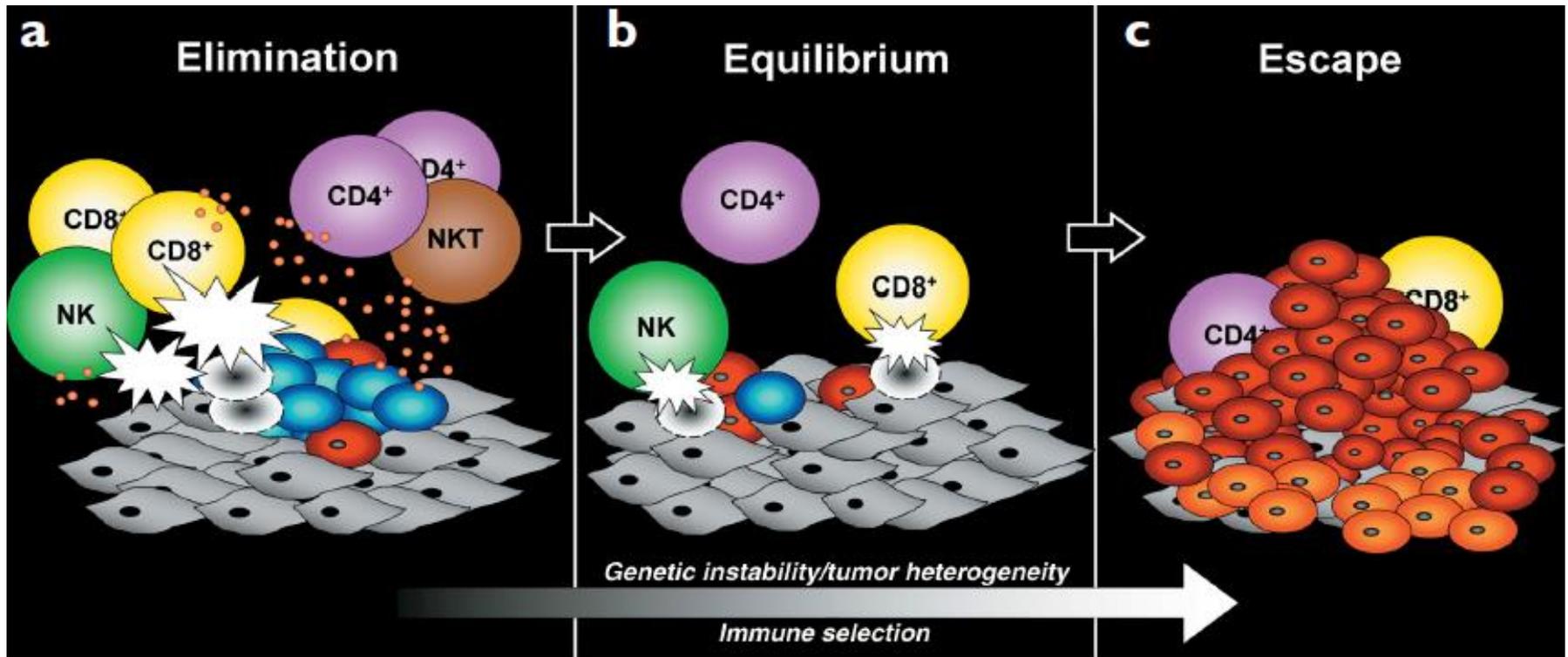
Immunvermeidung als therapeutisches Zielstruktur



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., *Jl* 2012; Liang H et al., *Jl* 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)

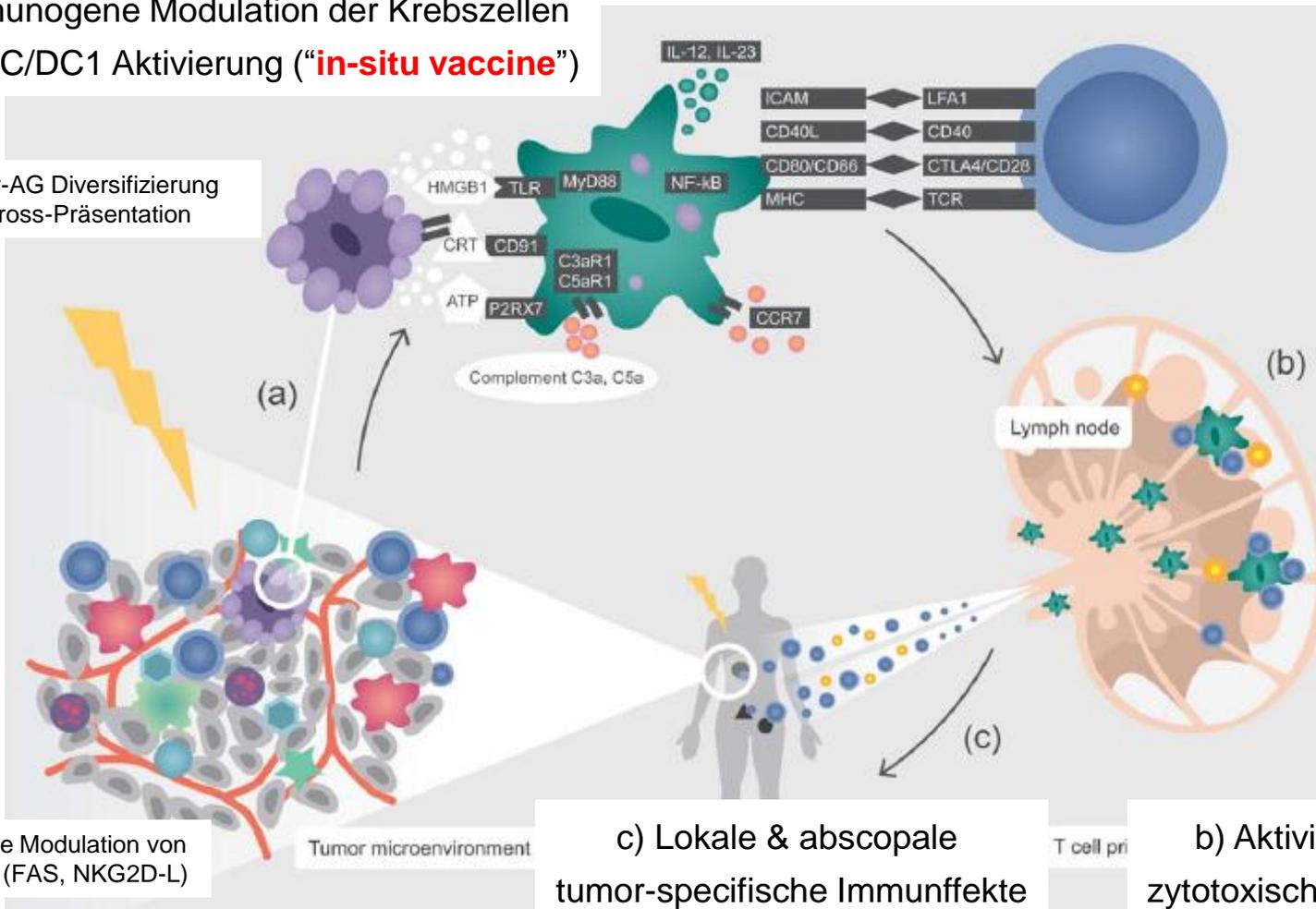


Immunogener Zelltod und Reprogrammierung des Mikromilieus führen zu tumor-spezifischer Immunantwort

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)

Tumor microenvironment

c) Lokale & abscopale tumor-spezifische Immuneffekte

T cell pri

b) Aktivierung zytotoxischer Zellen

Eradikation der Tumorzellen durch Tumor AG-spezifische T Zellen

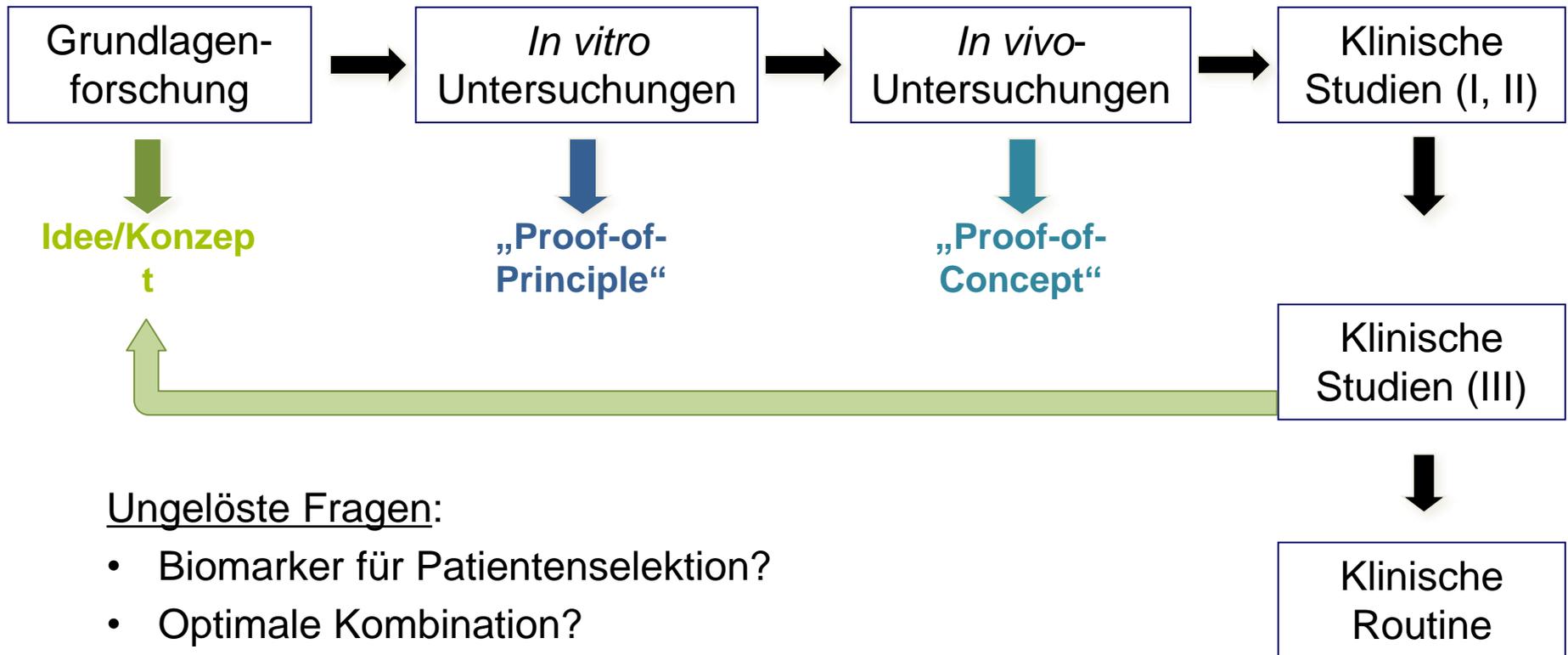


Zusammenfassung und Ausblick



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

