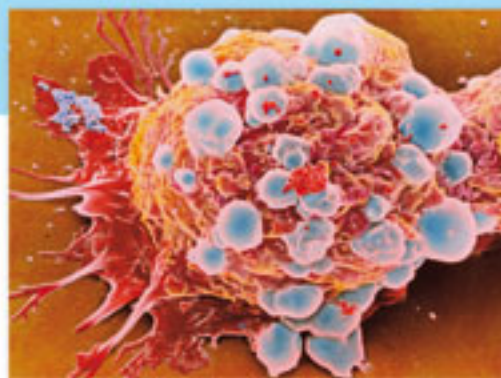


Molekulare Onkologie

Entstehung, Progression, klinische Aspekte

Christoph Wagener
Oliver Müller

3., komplett aktualisierte
und erweiterte Auflage



Thieme

Molekulare Onkologie

Entstehung, Progression, klinische Aspekte

Christoph Wagener
Oliver Müller

3., komplett aktualisierte und erweiterte Auflage

360 Abbildungen
95 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Autoren:

Prof. Dr. med. Christoph Wagener
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Klinische Chemie
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Müller
Fachhochschule Kaiserslautern
Abteilung für Molekulare Onkologie
Amerikastraße 1
66482 Zweibrücken

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese
Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Auflage 1995 erschienen unter dem Titel:
Einführung in die molekulare Onkologie
2. Auflage 1999

© 2010 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Deutschland
Telefon: +49/(0)711/8931-0
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Karin Baum, Cyprus/Zypern
nach Vorlagen der Autoren
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlagfotos: Steve Gschmeissner/SPL/Agentur Focus
und PhotoDisc Inc.
Satz: Hagedorn Kommunikation GmbH, Viernheim
gesetzt aus 3B2
Druck: Grafisches Centrum Cuno, Calbe

ISBN 978-3-13-103513-4

1 2 3 4 5 6

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Die „Molekulare Onkologie“ liegt in einer neuen Auflage vor. Seit der letzten Auflage sind mehr als zehn Jahre vergangen. In dieser Zeit hat sich das Wissen um die molekularen Grundlagen von Tumorerkrankungen enorm erweitert. Es war daher für einen einzelnen Autor nicht mehr möglich, das gesamte Feld zu überblicken. Wir haben uns daher entschlossen, das Buch gemeinsam zu verfassen. Das Manuskript entstand in einem intensiven und fruchtbaren Diskussionsprozess, und wir hoffen, dass uns eine einheitliche Linie gelungen ist. Gemessen daran, dass sich die Erkenntnisse zur molekularen Onkologie im letzten Jahrzehnt vervielfacht haben, wurde der Umfang des Buchs „nur“ um ein Drittel erweitert. Um den Inhalt zu begrenzen, mussten wir Schwerpunkte setzen und auf manche Aspekte verzichten. Der Leser möge uns den notwendigerweise subjektiven Blick nachsehen.

Bösartige Tumoren stehen von Beginn an in einer dauernden Auseinandersetzung mit den Zellen und Geweben des Wirts. Dieser zentrale Aspekt kann experimentell nur in In-vivo-Modellen untersucht werden. In-vivo-Modelle sind auch unerlässlich für die präklinische Testung neuer molekularer Diagnose- und Therapieverfahren. Tiermodelle wurden daher verstärkt berücksichtigt und sind mit einem Maus-Symbol gekennzeichnet.

Erkenntnisse der molekularen Onkologie halten verstärkt Einzug in die Klinik. Beispiele sind die Erfolge in der Therapie des Mammakarzinoms und der chronisch-myeloischen Leukämie und die damit verbundenen diagnostischen Anwendungen. Die enger werdende Verbindung zwischen Grundlagenwissenschaft und Klinik erfordert vom Grundlagenwissenschaftler ein Verständnis klinischer Aspekte und vom Kliniker ein Wissen um die molekularen Grundlagen neuer Diagnose- und Therapieverfahren. Wie aus dem Untertitel deutlich wird, möchte die „Molekulare Onkologie“ diesen Brückenschlag unterstützen und fördern. Entsprechend richtet sich das Buch an Studierende

der Naturwissenschaften und Medizin sowie an Naturwissenschaftler/innen und Ärzte/Ärztinnen. Aber auch Wissenschaftsjournalisten und interessierte Laien mögen manche Anregung und Information finden. Klinische Anwendungen, die aus der molekularen Onkologie erwachsen sind, werden durch einen Äskulapstab gekennzeichnet.

Viele komplexe Zusammenhänge konnten durch einzelne Abbildungen verständlich gemacht werden. Wenn allerdings eine Abfolge von Ereignissen dargestellt werden sollte, reichte eine einzelne Abbildung nicht aus. Daher eröffnen wir parallel ein Videportal, über das Videos zu wichtigen Themen der molekularen Onkologie frei verfügbar sind (www.onkoview.com). Wir werden die Videosammlung in Zukunft sukzessive erweitern.

Abschließend gilt es denjenigen zu danken, die zum Gelingen des Buchs beigetragen haben. Folgenden Kolleginnen und Kollegen danken wir für die Überlassung von Abbildungen: Patrick Derksen, Sonja Röhrs, Udo Schumacher und Ingrid Vetter. Unser besonderer Dank gilt auch den Pathologen Günter Klöppel, Kiel, Cornelius Kuhnen, Münster, und Hansjörg Schäfer, Hamburg. Für Anregungen und Korrekturen danken wir Rebecca Genteck, Christian Herrmann, Ingrid Hoffmann, Anette Langerak, Tobias Meyer, Sonja Sievers und Annica Vlad-Fiegen. Viele Abbildungen haben ihren Ursprung in Vorlagen, die wir in Vorlesungen verwendet haben. In diesem Zusammenhang muss Sabine Wuttke besondere Erwähnung finden. Julica Fischer danken wir dafür, dass sie die letzten Druckfehler ausgemerzt hat. Außerdem danken wir dem Georg Thieme Verlag, vor allem den Mitarbeitern Alexander Brands, Heike Tegude und Marion Holzer, für die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Hamburg und Zweibrücken
Prof. Dr. C. Wagener

Prof. Dr. O. Müller

Inhaltsverzeichnis

Filmverzeichnis	XII		
Abkürzungen	XIII		
1 Einführung	1		
1.1 Krebs – eine Volkskrankheit	1		
1.2 Krebs – Begriffsbestimmung	1		
1.3 Geschichte der molekularen Onkologie	4		
1.4 Beiträge der molekularen Onkologie zur Diagnose und Therapie von Krebs	4		
Literatur	7		
2 Definition und Eigenschaften von Tumoren	8		
2.1 Begriffsbestimmung und Klassifikation	8		
2.2 Unterschiede zwischen Normal- und Tumorgewebe	9		
2.3 In-vitro-Eigenschaften transformierter Zellen	9		
2.4 Regulation der Zellzahl durch Zellteilung, Differenzierung und Apoptose	10		
2.5 Bösartige Tumoren	10		
2.6 Klonale Entstehung von Tumoren ...	11		
2.7 Ursprungszelle von Tumoren	11		
2.8 Tumorstammzelle	13		
2.9 Mehrstufige Entwicklung eines Tumors	15		
2.10 Klonale Evolution von Tumoren	16		
Literatur	18		
3 Methoden der molekularen Onkologie	19		
3.1 Onkogenomik	19		
3.1.1 Onkogene Retroviren	20		
Vermehrungszyklus eines Retrovirus .	21		
Merkmale onkogener Retroviren	21		
Identifizierung von Onkogenen durch chronisch transformierende Retroviren	22		
Identifizierung von Onkogenen in akut transformierenden Retroviren ..	23		
3.1.2 Gentransfer	25		
Nachweis von Onkogenen	25		
Nachweis von Tumorsuppressorgenen durch Transfektion	26		
3.1.3 Chromosomenanomalien	27		
Zytogenetik	27		
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	30		
3.1.4 Genpolymorphismen und Haplotypen	31		
Definition und Nachweismethoden ..	31		
Bedeutung des Haplotyps	33		
3.1.5 Molekulargenetischer Nachweis von Gengewinn und Genverlust	34		
CNV und allele Imbalance	34		
Verlust der Heterozygotie (LOH)	35		
Comparative Genomic Hybridization (CGH)	36		
Paralleler Nachweis von LOH und variabler Kopienzahl	37		
3.1.6 Tumorgene familiärer Krebssyndrome	37		
Kopplungsanalysen	37		
Assoziationsstudien	38		
3.1.7 Sequenzierung des Tumorzellgenoms	39		
Klassische Sequenzierung nach Sanger	39		
Neue Sequenziermethoden	39		
Sequenzierung durch Mikroarrays ...	40		
Auswertung der Daten	41		
Beispiele zur Sequenzierung des Tumorgenoms	41		
3.1.8 Funktionelle Genomik	41		
Genetische Manipulation von Zellen .	41		
In-vitro-Modelle	43		
In-vivo-Modelle	43		
3.2 Jenseits des Tumorgenoms	48		
3.2.1 Nachweis der DNA-Methylierung	49		
3.2.2 PCR (qualitativ und quantitativ)	51		

3.2.3	Mikroarrays	51	5.2.3	Aktivierung von Proto-Onkogenen durch Amplifikation	87
	Analyse der differentiellen Genexpression	51		<i>EGFR (ERBB)</i>	87
	ChIP-auf-Chip-Array	52		<i>ERBB2 (HER2/NEU)</i>	87
3.2.4	Proteomics	52		<i>MYC</i>	89
	Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen	52	5.2.4	Aktivierung von Proto-Onkogenen durch Punktmutationen	89
	Phosphoproteomics	54		<i>RAS</i> -Gene	89
3.3	Interpretation komplexer Datensätze	55		<i>PIK3CA</i>	92
3.3.1	Klassifikation von Tumoren	55		<i>BRAF</i>	92
3.3.2	Signaturen und Pathways	58	5.2.5	<i>ERBB</i>: somatische Aktivierung eines Onkogens durch Punktmutationen, Deletionen und Insertionen	92
3.3.3	caCORE – übergreifende Infrastruktur für Onkoinformatik	59	5.2.6	Tumor-Dispositionsgene mit aktivierenden Mutationen	93
	Literatur	59		<i>RET</i> – dominantes Dispositionsgen ..	93
				Weitere dominante Dispositionsgene	94
4	Ursachen der Tumorentstehung	61	5.3	<i>TP53</i>-Gen	94
4.1	Genetische Theorie der Tumorentstehung	61	5.4	Tumorsuppressorgene	100
4.1.1	Normale Mutationsraten der DNA ...	62	5.4.1	Retinoblastom-Gen (<i>RB1</i>) – das erste klassische Tumorsuppressorgen	100
4.1.2	Mutationsformen	62	5.4.2	Gen der familiären adenomatösen Polyposis coli (<i>APC</i>)	101
4.2	Spontane Veränderungen der DNA ..	63	5.4.3	Brustkrebs-Dispositionsgene mit hoher und mittlerer Penetranz	103
4.2.1	Punktmutationen	63	5.4.4	Weitere hereditäre Tumorsuppressorgene	105
4.2.2	Deletionen	64	5.5	Nachweis von Suszeptibilitätsloci durch Assoziationsstudien	106
4.2.3	Mutagenese durch reaktive Sauerstoffspezies	66	5.6	Stufenmodell der Karzinogenese	106
4.3	Mutagen und Karzinogene	67	5.6.1	Anzahl der Tumorgene	106
4.3.1	Chemische Karzinogene	69	5.6.2	Erforderliche Anzahl mutierter Tumorgene für die Entstehung des malignen Phänotyps	107
4.3.2	Physikalische Karzinogene	71	5.6.3	Zeitraum der Akkumulation von Mutationen in einem Tumor	109
4.3.3	Biologische Karzinogene	73	5.6.4	Sortierung von Tumorgenen	110
4.4	Genetische Disposition	74	5.7	DNA-Reparatursysteme und genomische Stabilität	110
	Literatur	76	5.7.1	Basen-Exzisionssystem	111
5	Mechanismen der Tumorentstehung 77		5.7.2	Mismatch-Reparatursystem (MRS) ...	112
5.1	Tumorgene – Begriffsbestimmung ...	77		Erkennung und Reparatur von Basenfehlpaarungen durch das MRS	112
5.1.1	Definition eines Tumorgens	77		Instabilität repetitiver DNA-Sequenzen	114
5.1.2	Erkennung eines Tumorgens	78		Mutationen von Genen des MRS bei Patienten mit HNPCC	116
5.2	Onkogene	78			
5.2.1	Mechanismen der Dysregulation von Proto-Onkogenen	80			
	Ursachen von Genrearrangements und ihre Bedeutung für die Karzinogenese	80			
	Translokation des <i>MYC</i> -Gens bei Burkitt-Lymphomen	82			
	Rearrangements des <i>TAL1</i> -Gens	83			
5.2.2	Hybridgene und Fusionsproteine	84			
	<i>BCR-ABL1</i>	84			
	Aktivierung des <i>RET</i> -Onkogens durch Inversionen und Translokationen	86			

5.7.3	Nukleotid-Exzisions-Reparatursystem (NER-System)	117	6.5	Struktur- und Funktionsveränderungen von Transkriptionsfaktoren in Tumoren	144
	Erkennung und Reparatur von DNA-Läsionen durch das NER-System	117	6.5.1	Retinsäurerezeptor-Fusionsproteine bei akuter promyelozytärer Leukämie (APL, FAB M3)	146
	Mutationen im NER-System bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum	117	6.5.2	Rearrangements der <i>RUNX1</i>- und <i>CBFB</i>-Gene bei akuten myeloischen und lymphatischen Leukämien	146
5.7.4	Erkennung und Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen durch homologe Rekombination	119	6.5.3	Rearrangements und Fehlregulation des <i>MYC</i>-Gens	148
	Reparatur von DNA-Schäden durch homologe Rekombination	119	6.5.4	Mutationen des <i>PAX5</i>-Gens	151
	Erkennung von DNA-Doppelstrangbrüchen	119	6.5.5	Rearrangements der <i>TAL1</i>- und <i>LMO-2</i>-Gene bei akuten T-Zell-Leukämien	152
	Prozessierung von einzelsträngiger DNA	121	6.5.6	Rearrangement des <i>TLX1</i> (<i>HOX11</i>)-Gens bei T-Zell-ALL	153
	Ablauf der homologen Rekombination	123	6.5.7	<i>TCF3</i> (<i>E2A</i>)-Fusionsgene	153
	Signale zu p53	123		<i>E2A</i> -PBX1-Fusionsprotein	154
	Funktionen der Tumorsuppressorproteine BRCA1 und BRCA2	123		<i>E2A</i> -HLF-Fusionsprotein	154
	Dysregulation des Zellzyklus und die Antwort auf DNA-Schäden	125	6.5.8	Rearrangements des <i>MLL</i>-Gens und Histonmodifikationen bei myeloischen, lymphatischen und gemischtlinigen Leukämien	154
5.7.5	Reparatur von DNA-Brüchen durch End-End-Verbindung	126	6.5.9	Translokationen von Genen, die Transkriptionsfaktoren der ETS-Familie kodieren	156
5.8	Telomere und Telomerase	127	6.5.10	p53	157
5.8.1	Verkürzung der Telomere bei der Replikation	127	6.5.11	Mutationen von Regulatoren der Transkription in Mamma- und kolorektalen Karzinomen	158
5.8.2	Telomerase	128	6.5.12	Rearrangement des <i>HMGA2</i>-Gens	159
	Literatur	130	6.6	Epigenetische Veränderungen bei der Entstehung und Progression maligner Tumoren	159
6	Transkription	134	6.6.1	Reversion des malignen Phänotyps ..	161
6.1	Regulation der Transkription	135	6.6.2	Histon-Bindungsproteine und DNA-Methylierung	161
6.2	Struktur motive von Transkriptionsfaktoren	135	6.7	microRNAs	165
6.2.1	Homöodomän-Proteine	136	6.7.1	Synthese und Funktion	165
6.2.2	Zinkfinger-Motive	137	6.7.2	Bedeutung von miRNAs für Tumorentstehung und -progression	167
6.2.3	Leucin-Zipper, Helix-Loop-Helix und basische DNA-Bindungsdomänen	138	6.8	Regulatorische Netzwerke der Transkription	170
6.2.4	Weitere Struktur motive von Transkriptionsfaktoren	139	6.9	Medizinische Anwendungen	172
6.2.5	Transkriptionsregulierende Domänen von Transkriptionsfaktoren	139	6.9.1	Diagnostik	172
6.3	Chromatin	139		RNA-Expressionsmuster	172
6.3.1	Struktur des Chromatins	139		DNA-Methylierung	173
6.3.2	Histone	140	6.9.2	Therapie	174
6.4	DNA-Methylierung	143		Literatur	174

7	Die Tumorzelle	177	8.3	Tyrosinkinasen	207
7.1	Lebenswege einer Zelle	177	8.3.1	Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs)	207
7.2	Zellzyklus	177		Signale und Bindungsproteine	
7.2.1	Cycline, cyclinabhängige Kinasen			der RTKs	209
	und deren Inhibitoren	178		Assoziation von Tyrosinkinase-	
7.2.2	Checkpoints des Zellzyklus			Rezeptoren mit zytoplasmatischen	
	und DNA-Integrität	180		Proteinen	210
7.2.3	Zellzyklusphase entscheidet			EGF-Rezeptorfamilie	211
	über Reparatursystem	181		PDGF-Rezeptorfamilie	213
7.2.4	Tumorproteine des Zellzyklus	181		Kit	214
7.3	Zelltod	182		Insulin-Rezeptorfamilie	
7.3.1	Unterschiede zwischen Apoptose			und Liganden	214
	und Nekrose	182		Konstitutive Aktivierung	
7.3.2	Apoptose	183		der Rezeptor-Tyrosinkinasen	
	Phasen der Apoptose im Überblick ..	184		in Tumorzellen	216
	Extrinsischer Weg der Initiation	185		Therapie: Herceptin	
	Intrinsischer Weg der Initiation	187		und andere Antikörper	217
	Exekutionsphase	188	8.3.2	Nichtrezeptor-Tyrosinkinasen	219
	Phagozytose und Degradation	188		Tyrosinkinasen der Src-Familie	220
7.3.3	Mechanismen verringerter Apoptose			Abl und das Fusionsprotein BCR-Abl ..	222
	in Tumorzellen	189		Therapie: Kinase-Inhibitoren	223
7.3.4	Autophagie	189	8.4	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	225
	Autophagie und Tumorentstehung ..	190	8.5	Signalwege in Tumoren	226
	Autophagie als Angriffspunkt einer		8.5.1	MAPK-Signalweg	227
	gezielten therapeutischen Strategie ..	191		MAPK-Signalweg in Tumoren	229
7.4	Zelluläre Seneszenz	191		Ras	230
7.4.1	Replikative Seneszenz	191		B-Raf	234
	Überwindung der replikativen			Neurofibromin	235
	Seneszenz in Tumorzellen	192	8.5.2	PI3K/AKT-Signalweg	235
7.4.2	Nicht replikative Seneszenz	192		Erste Schritte des PI3K/AKT-	
7.5	Therapeutischer Angriffspunkt			Signalwegs	235
	„Zelle“	193		PI3-Kinasen	237
7.5.1	DNA	193		AKT (Proteinkinase B)	239
	DNA-Integrität	194		Hamartin und Tuberin	240
	Synthese von DNA			PTEN	241
	und deren Vorstufen	195		FOXO	241
7.5.2	Zellzykluskinasen	196	8.5.3	WNT-Signalweg	243
7.5.3	Mikrotubuli	197		WNT-Signalweg in der Dickdarm-	
7.5.4	Resistenz	198		schleimhaut	246
	Literatur	199		APC	246
8	Signalwege der Tumorentstehung ..	200		β-Catenin	249
8.1	Prinzipien der intrazellulären			Axin	251
	Signaltransduktion	200	8.5.4	p53/Rb-Signalnetzwerk	252
8.1.1	Mechanismen der			Rb	252
	Signalweitergabe	202		p53	257
8.1.2	Wichtige Proteindomänen			Zusammenspiel von Rb und p53	264
	für die Signalweitergabe	203		Inaktivierung von Rb und p53	
8.1.3	Mutierte Proteinfunktionen			durch virale Proteine	266
	in Signalwegen von Tumoren	205		Onkolytische Virustherapie	267
8.2	Wachstumsfaktoren	206	8.5.5	TGF-β/SMAD-Signalweg	267
				TGF-β-Signalweg in Tumoren	269
				SMAD4	269
			8.5.6	JAK/STAT-Signalweg	269

8.5.7	Hedgehog-Signalweg	271	9.4.3	Immunglobulin-Superfamilie	303
	Hedgehog-Signalweg in Tumoren	272		Strukturelle Merkmale von	
	Therapie: Inhibitoren des			Mitgliedern der Immunglobulin-	
	Hedgehog-Signalwegs	272		Superfamilie	303
8.5.8	Notch-Signalweg	272		Signaltransduktion durch CAMs	
	Notch-Signalweg in Tumoren	274		der Ig-Superfamilie	304
8.5.9	NF-κB-Signalweg	275		Veränderungen von Ig-CAMs	
	NF-κB-Signalweg in Tumoren	276		in menschlichen Tumoren	305
	Therapie: antiinflammatorische		9.4.4	CD44	305
	Wirkstoffe mit antineoplastischer		9.4.5	Glykane und Lectine	306
	Wirkung	277		Glykane	306
	Literatur	278		Lectine	307
				Diagnose	308
				Therapie	308
9	Maligne Progression:		9.5	Proteinasen	308
	molekulare Grundlagen		9.5.1	uPA-System	308
	und klinische Bedeutung	283		Funktion des uPA-Systems	308
9.1	Organisation epithelialer			Expression von Komponenten	
	Zellverbände	283		des uPA-Systems in menschlichen	
9.2	Extrazelluläre Matrix	284		Tumoren	309
9.2.1	Basalmembran	285		Klinische Bedeutung von	
9.2.2	Interstitielles Bindegewebe	286		Komponenten des uPA-Systems	310
9.3	Aktinzytoskelett als intrinsischer		9.5.2	Kallikreine	310
	Motor der Zellbewegung	287	9.5.3	Matrix-Metalloproteinasen	
9.3.1	Aktin und assoziierte Proteine	287		und ADAMs	311
9.3.2	Regulation der Zellmotilität			Matrix-Metalloproteinasen	311
	durch Rho-GTPasen	290		ADAM und ADAMTS	312
9.3.3	Regulation von Rac durch Guanin-			Funktionen von MMPs und ADAMs	313
	nukleotid-Austauschfaktoren (GEFs)	292		Expression von MMPs und ADAMs	
9.3.4	Podosomen und Invadopodien	292		in menschlichen Tumoren	315
9.4	Moleküle der Zell- und			Inhibitoren von MMPs und ADAMs	
	Substratadhäsion	292		in der Tumorthherapie	316
9.4.1	Cadherine	293	9.6	Chemokine	316
	Struktur	293	9.7	Hypoxie-induzierbare Faktoren	
	Signaltransduktion	294		(HIFs)	317
	Regulation der Transkription	295	9.7.1	Funktion Hypoxie-induzierbarer	
	Verlust der E-Cadherin-Funktion			Faktoren	317
	in menschlichen Karzinomen	295	9.7.2	Therapeutische Aspekte von HIFs	319
	E-Cadherin-Expression in		9.7.3	Antioxidanzien zur	
	menschlichen Tumoren, Tumor-			Tumorprävention?	320
	stadium und Prognose	297		Literatur	321
9.4.2	Integrine	297			
	Struktur und Bindungsspezifität	297	10	Mechanismen der malignen	
	Regulation der Bindungsaktivität			Progression	324
	von Integrinen	298	10.1	Stadien der malignen Progression	324
	Assoziation von Integrinen		10.2	Histopathologische Einteilung	
	mit dem Zytoskelett	299		von Tumoren	326
	Regulation und Signalübertragung	300	10.3	Tumorstroma	326
	Expression von Integrinen, FAK		10.3.1	Begriffsbestimmung	327
	und ILK in menschlichen Tumoren	301	10.3.2	Einfluss der Umgebung	
	Therapie	301		auf die Tumorentstehung	328
			10.3.3	Verwundung und Entzündung	329

10.3.4	Molekulare und zelluläre Grundlagen der Stromareaktion	330	10.5.8	Intravaskuläres Wachstum oder Extravasation	360
	Extrazelluläre Matrix (ECM)	331	10.5.9	„Seed and Soil“	360
	Fibroblasten	331	10.5.10	Ineffizienz der hämatogenen Metastasierung	362
	Makrophagen	332	10.5.11	Die metastatische Nische	364
10.3.5	NF-κB – Mediator von Inflammation und Tumorprogression	335	10.5.12	Die metastasierende Zelle	364
10.4	Invasives Wachstum	336		Modell der Evolution metastatischer Zellklone	364
10.4.1	Hypoxie als Motor des invasiven Wachstums	336		Die metastaseninitiierende Tumorzelle	365
10.4.2	Intrinsische und extrinsische Bedingungen der Zellmotilität	337		Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Patientinnen mit Mammakarzinom	366
10.4.3	Formen der Migration von Tumorzellen im Bindegewebe	337	10.6	Angiogenese und Lymphangiogenese	366
10.4.4	Ursachen für die erhöhte Motilität von Tumorzellen	338	10.6.1	Begriffsbestimmung	367
	Signatur der Y-Verzweigung von Aktinfilamenten in metastasierenden Tumoren	338	10.6.2	Zelluläre Grundlagen von Angiogenese und Tumorangiogenese	367
	Phosphatidylinositol-3-Kinasen als zentrale Regulatoren der Zellmotilität	338	10.6.3	Bedeutung von Endothelzellen für die Nische von Gewebs- und Tumorstammzellen	369
	Guaninnukleotid-Austauschfaktoren (GEFs)	339	10.6.4	Regulation der Angiogenese	369
	GTPasen der Rho-Familie	340		VEGF/VEGF-Rezeptorachse	370
	Merlin und ERM-Proteine	340		Angiopoietin/Tie2-Achse	371
	FAK (Focal Adhesion Kinase) und ILK (Integrin linked Kinase)	341		EPH/Ephrin-System	372
10.4.5	Bedeutung von Adhäsionsmolekülen für Gewebestruktur und invasives Wachstum	342		PDGF-B/PDGF-Rezeptor- β -Achse	373
	E-Cadherin-Verlust und epithelial-mesenchymale Transition	342		Fibroblasten-Wachstumsfaktoren	373
	Integrine und der Verlust des Kontakts zur ECM	346		Integrine	374
10.4.6	Invasion des Bindegewebes	347		Proteinasen	374
	Methodische Aspekte	347	10.6.5	Klinische Hinweise auf die Bedeutung der Angiogenese und der Lymphangiogenese für das Wachstum solider Tumoren	375
	Zelladhäsionsmoleküle und Proteinasen	348	10.6.6	Therapeutische Ansätze zur Hemmung der Blutzufuhr zu Tumoren	376
	Wachstumsfaktoren und Chemokine	350		Verminderung der Tumormasse durch Unterbindung der Blutzufuhr	376
10.5	Metastasierung	351		Hemmung der Tumorangiogenese	378
10.5.1	Intravasation	351	10.6.7	Lymphangiogenese und lymphatische Metastasierung	382
10.5.2	Lymphatische Metastasierung	352	10.6.8	Klinische Anwendung von Angiogenesehemmern	383
10.5.3	Anoikis und Amorphose	353		Therapeutischen Anwendungen	383
10.5.4	Muster der hämatogenen Metastasierung	354		Biomarker der Angiogenese	384
10.5.5	Molekulare und zelluläre Mechanismen der Arretierung von Tumorzellen in der Blutbahn	356		Literatur	384
10.5.6	Interaktion von Tumorzellen mit Adhäsionsmolekülen des Endothels	356			
10.5.7	Thrombosierung der Endstrombahn	358			
				Sachverzeichnis	391

Filmverzeichnis

Link zu den Filmen: www.onkoview.com

Thematischer Bezug zum Buch:

Kap. 2.10 Klonale Evolution von Tumoren

Video: „Klonale Evolution von Tumoren“

Kap. 6.5 Struktur- und Funktionsveränderungen von Transkriptionsfaktoren in Tumoren

Video: „Molekulare Wirkungsmechanismen von p53 in der Onkogenese“

Kap. 6.6 Epigenetische Veränderungen bei der Entstehung und Progression maligner Tumoren

Video: „Molekulare Wirkungsmechanismen des PML-RAR α -Fusionsproteins bei Promyelozyten-Leukämie“

Kap. 7.3 Zelltod

Video: „Die Apoptose“

Kap. 8.3 Tyrosinkinasen

Video: „Onkogene Aktivierung von Rezeptor-tyrosinkinasen“

Kap. 8.5 Signalwege in Tumoren

Video: „Der MAP-Kinase (MAPK)-Signalweg“

Video: „Der PI3K/AKT-Signalweg“

Video: „Das Tumorsuppressorprotein PTEN“

Video: „Proteinkinase C“

Video: „Der WNT-Signalweg in der normalen und in der Tumorzelle“

Kap. 9.5 Proteinasen

Video: „Beeinflussung der Tumorprogression durch Proteinasen mit Metalloproteinasedomänen“

Kap. 10.3 Tumorstroma

Video: „Kommunikation von Tumorzellen mit ihrer Umgebung“

Kap. 10.4 Invasives Wachstum

Video: „Beeinflussung der Tumorprogression durch Proteinasen mit Metalloproteinasedomänen“

Kap. 10.5 Metastasierung

Video: „Der metastatische Thrombus“

Video: „Circulus vitiosus der Ausbildung osteoklastischer Metastasen des Mammakarzinoms“

Hinweis: Die Sammlung der Filme wird sukzessive erweitert.

Abkürzungsverzeichnis

53BP	p53 binding Protein (p53 bindendes Protein)	BAC	bacterial artificial Chromosome
5-FU	5-Fluorouracil	BAD	Bcl-2 Antagonist of Cell Death
ABL	ABL-Proto-Onkogen, homolog zum Abelson-Mäuseleukämievirus-Gen	BCR	Breakpoint-Cluster-Region
ACD	Adrenocortical Dysplasia Homologue (adrenocorticales Dysplasie-Homolog)	BER	Basenexzisionsreparatur
ADAM	a Disintegrin and Metalloproteinase	bHLH	basisches Helix-Loop-Helix-Motiv
Ago	Argonaut	BMP	Bone morphogenetic Protein
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (erworbenes Immundefizienzsyndrom)	BPDE	Benzo(a)pyren-7,8-dihydrodiol-9,10-Epoxid
AKT	zelluläres Homolog des transformierenden viralen Onkogens v-Akt; identisch mit PKB	BRCA	Breast Cancer
AKT8	acute transforming Retrovirus 8 (akut transformierendes Retrovirus aus T-Zell-Lymphom der AKR-Maus)	BRCT	BRCA1 carboxyterminal
ALL	akute lymphatische Leukämie	bZIP	basisches Leucin-Zipper-Motiv
ALV	avian Leukaemia Virus (Vogel-Leukämievirus)	CA	Carboanhydrase
AML	akute myeloische Leukämie	CA	Carcinoma
Ang	Angiopoietin	CAF	Cancer associated Fibroblast
AP	apurinic oder apyrimidic	CAM	Cell Adhesion Molecule
APAF	Apoptosis activating Factor (Apoptose aktivierender Faktor)	CAM-DR	Cell Adhesion-mediated Drug Resistance (zelladhäsionsvermittelte Resistenz gegen Chemotherapeutika)
APC	adenomatöse Polyposis Coli	cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate (zyklisches Adenosinmonophosphat)
APL	akute Promyelozyten-Leukämie	CAM-RR	Cell Adhesion-mediated Radioresistance (zelladhäsionsvermittelte Strahlenresistenz)
APRE	acute-Phase Response Element (Akutphase-Antwortelement)	CAP	College of American Pathologists
ARF	alternate Reading Frame (alternativer Leserahmen)	CARD	Caspase recruiting Domain (caspaserekrutierende Domäne)
ARP	Actin-related Protein	Caspase	Cysteiny-Aspartate-cleaving Proteinase (Cysteiny-Aspartat-spaltende Proteinase)
ASCO	American Society of Clinical Oncology	CBF	Core binding Factor
ASO	allelspezifisches Oligonukleotid	CBP	CREB binding Protein (CREB bindendes Protein)
ASS	Acetylsalicylsäure	CCL	C-C Chemokine Ligand
ASV	avian Sarkoma Virus (Vogel-Sarkomvirus)	CCR	C-C Chemokine Ligand Receptor
AT	Ataxia telangiectasia	CD95L	Cluster of Differentiation 95 Ligand (Fas-Ligand)
ATG	Autophagy	CDK	Cyclin dependent Kinase (cyclinabhängige Kinase)
ATM	ataxia-telangiectasia mutated (mutiert bei Ataxia telangiectasia)	CDKN	Cyclin dependent Kinase Inhibitor (Inhibitor der cyclinabhängigen Kinase)
ATR	Ataxia Telangiectasia and Rad3 related	G-Domäne	konstante (constant) Domäne
ATRA	all-trans retinoic Acid (all-trans-Retinsäure)	CEA	carcinoembryonales Antigen
ATRIP	ATR interacting Protein	CEACAM	carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule
		ces	Cell Death Specification

Abkürzungsverzeichnis

CGH	comparative genomic Hybridization (vergleichende Genomhybridisierung)	DNA-DR	DNA-Damage Response (Antwort auf DNA-Schäden)
ChIP	Chromatin-Immünpräzipitation	DNA-PK	DNA-dependent Proteinkinase (DNA-abhängige Proteinkinase)
CHK	Checkpoint-Kinase	DNMT	DNA-Methyltransferase
CHRPE	congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium (erbliche Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels)	DOCK	Dedicator of Cytokinesis
cIAP	cytosolic Inhibitor of Apoptosis (cytosolischer Inhibitor der Apoptose)	DPC	deleted in Pancreatic Carcinoma
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie	DSB	DNA-Doppelstrangbruch
CIN	chromosomale Instabilität	DSG	Daughter Strand Gap (Lücke im Tochterstrang)
Cip	CDK-interacting Protein	DTC	disseminated Tumour Cells (disseminierte Tumorzellen)
CIS	Carcinoma-in-Situ	DVL	Dishevelled („zerzaust“)
CIS	common Integration Site (häufige Integrationsstelle)	E2F	Transkriptionsfaktor, der den E2-Promotor des Adenovirus aktiviert, Bezeichnung für Familie der E2F-homologen Transkriptionsfaktoren
CK	Casein-Kinase	ECM	extracellular Matrix (extrazelluläre Matrix)
cM	Centimorgan	eEF2K	eukaryote Elongationsfaktor 2-Kinase
CML	chronisch-myeloische Leukämie	EGF	epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
CMV	Cytomegalovirus (Zytomegalievirus)	EGFR	epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
CNV	Copy Number Variation (Variation der Kopienanzahl)	EMT	epithelial-mesenchymale Transition
c-onc	cellular Oncogene (zelluläres Onkogen)	env	Envelope (retrovirale für Hüllproteine kodierende Gengruppe)
Cox-2	Cyclooxygenase	EPH	Erythropoietin producing human hepatocellular Carcinoma (Erythropoietin produzierendes humanes hepatozelluläres Karzinom)
CR	cysteinreich	Ephrin	EPH Family Receptor interacting Protein (Protein, das mit einem Rezeptor der EPH-Familie interagiert)
CRD	Carbohydrate Recognition Domain (Kohlenhydrat-Erkennungsdomäne)	ERG	ETS-related Gene
Cre	causes Recombination (verursacht Rekombination)	ERK	extrazellulär regulierte MAP Kinase
CREB	cAMP Response Element binding Protein (cAMP Antwortelement bindendes Protein)	ERM	Ezrin, Radixin, Moesin
cs	catalytic Subunit	ES	embryonale Stammzelle
CSF	Colony stimulating Factor	E-Selectin	endotheliales Selectin
CSK	c-Src-Kinase	ETV	ETS Translocation Variant (ETS-Translokationsvariante)
DAG	Diacylglycerol	EVI	ecotropic Virus Integration Site
DAPK	Death-associated Protein Kinase	EWS	Ewing Sarcoma
DD	Death Domain	Exo	Exonuklease
del	Deletion	FADD	Fas associated Death Domain
DGCR	DiGeorge Syndrome critical Region	FAK	focal Adhesion Kinase (fokale Adhäsionskinase)
DH	DBL-Homologie	F-Aktin	filamentöses Aktin
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase	FAP	familiäre adenomatöse Polyposis Coli
DHR	Dock-Homologie-Region	FAT	focal Adhesion Targeting
Dkk	Dickkopf	F _c R1IB	F _c -Rezeptor-1IB
DLBCL	diffuse large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)	FDA	Food and Drug Administration
Dll	Delta-like (Delta-ähnlich)		
DM	double minute („doppeltwzig“)		
DMBA	Di-Methyl-Benz(a)Anthrazen		
DMH	differential Methylation Hybridisation (differenzielle Methylierungs-hybridisierung)		
DMNA	Dimethylnitrosamin		