

Die Ursachen einer Krebserkrankung im individuellen Patienten sind weitgehend unbekannt

Mögliche Auslöser und Risikofaktoren sind

- Genveränderungen
- Veränderungen der Genexpression
- chemische Agenzien
- Strahlen
- Viren
- „epigenetische“ Faktoren
- ??????????????

Allein oder in Kombination

Krebsgene in der Tageszeitung



**"All the News
That's Fit to Print"**

The

NY TIMES 11/3/95

VOL. CXLV... No. 50,234

Copyright © 1995 The New York Times

Research Links One Gene To Most Breast Cancers

New Hope for Predicting and Treating Disease

By GINA KOLATA

A gene that was thought to cause only a small proportion of breast cancers now appears to be at the heart of nearly all of them, researchers report.

The finding may lead to new ways to give a prognosis and to treat breast cancer, but there is no immediate action recommended for women who have breast cancer or are concerned about a genetic predisposition to the disease.

A mutated form of the gene had about a 90 percent chance of developing breast cancer and about a 60 percent chance of developing ovarian cancer in their lifetimes.

But women with familial breast cancers constitute just 5 percent of all women with the disease, so the importance of the finding seemed of minor importance for the vast majority of women who might contract breast cancer.

Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

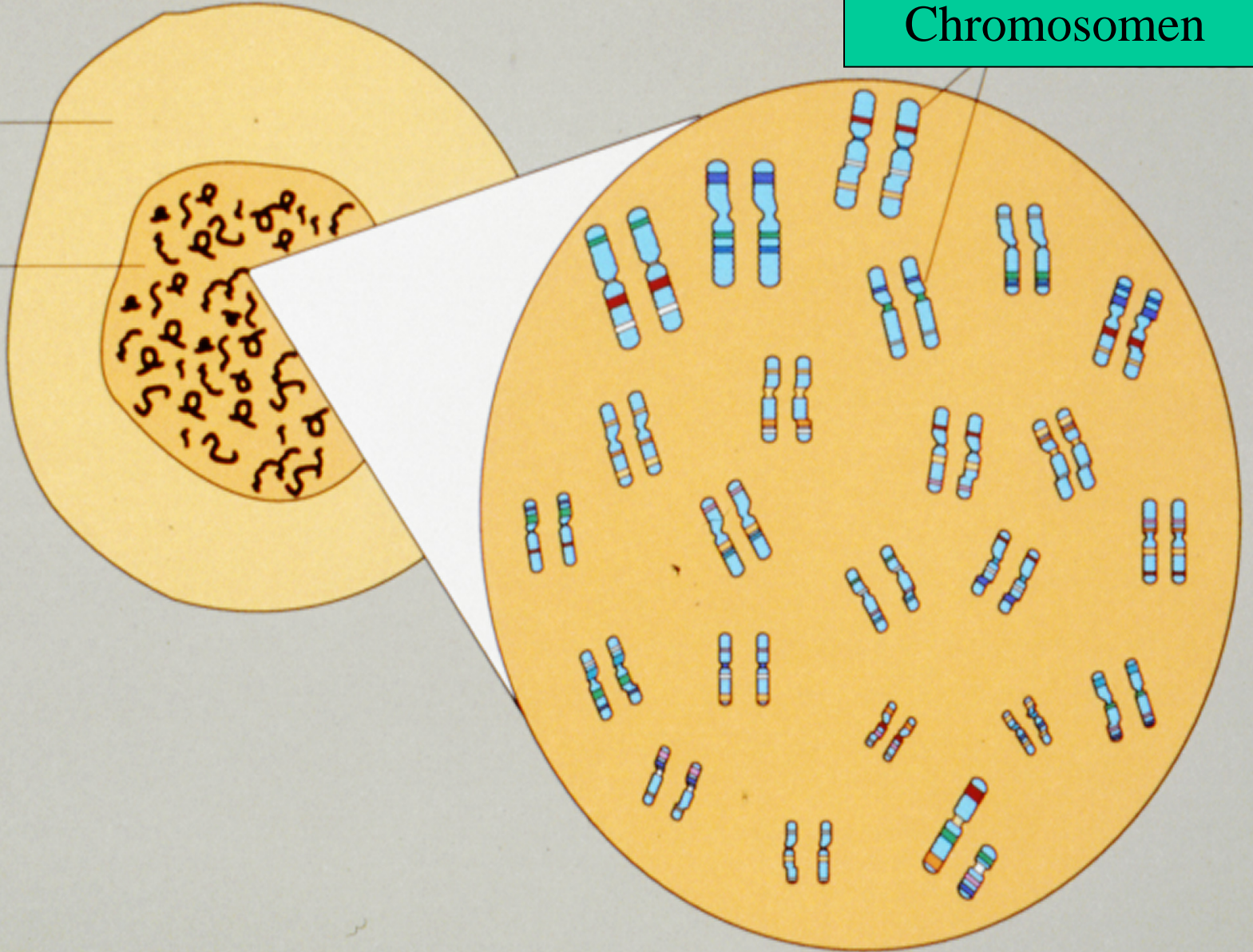
1. Starker erblich-genetischer Einfluß, Mendel-Genetik der Vererbung des Risikos mit hohem Ausprägungsgrad
2. Mittlerer erblich-genetischer Einfluß, Ausprägungsgrad begrenzt
3. Schwacher erblicher Einfluß, häufig nur diffus ableitbar
4. Somatische Genveränderungen ohne erkennbare erbliche Basis
5. „Epigenetische“ Veränderungen der Genexpression

Chromosomen enthalten DNA

Chromosomen

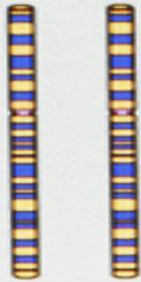
Zelle

Zellkern





1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21

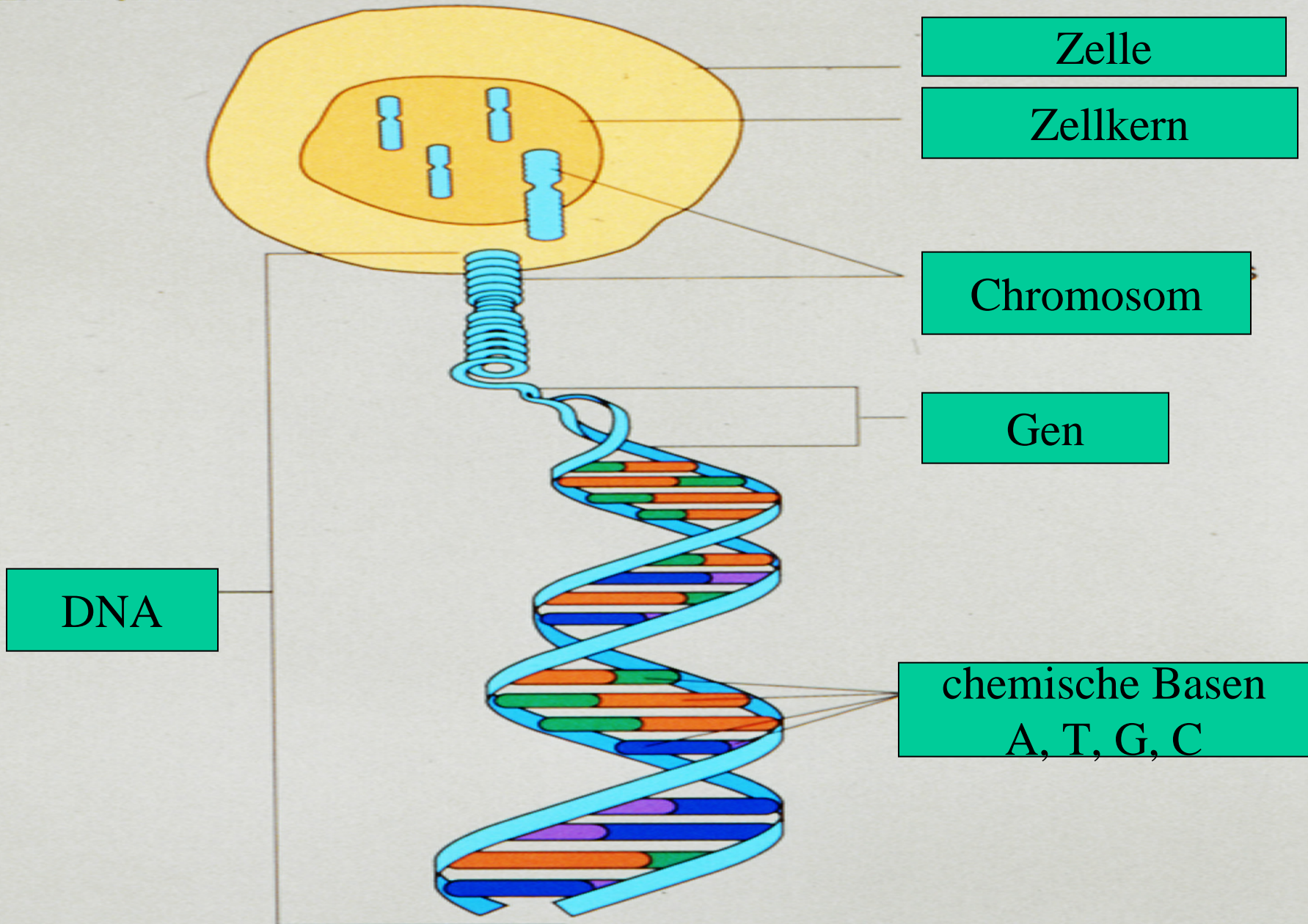


22



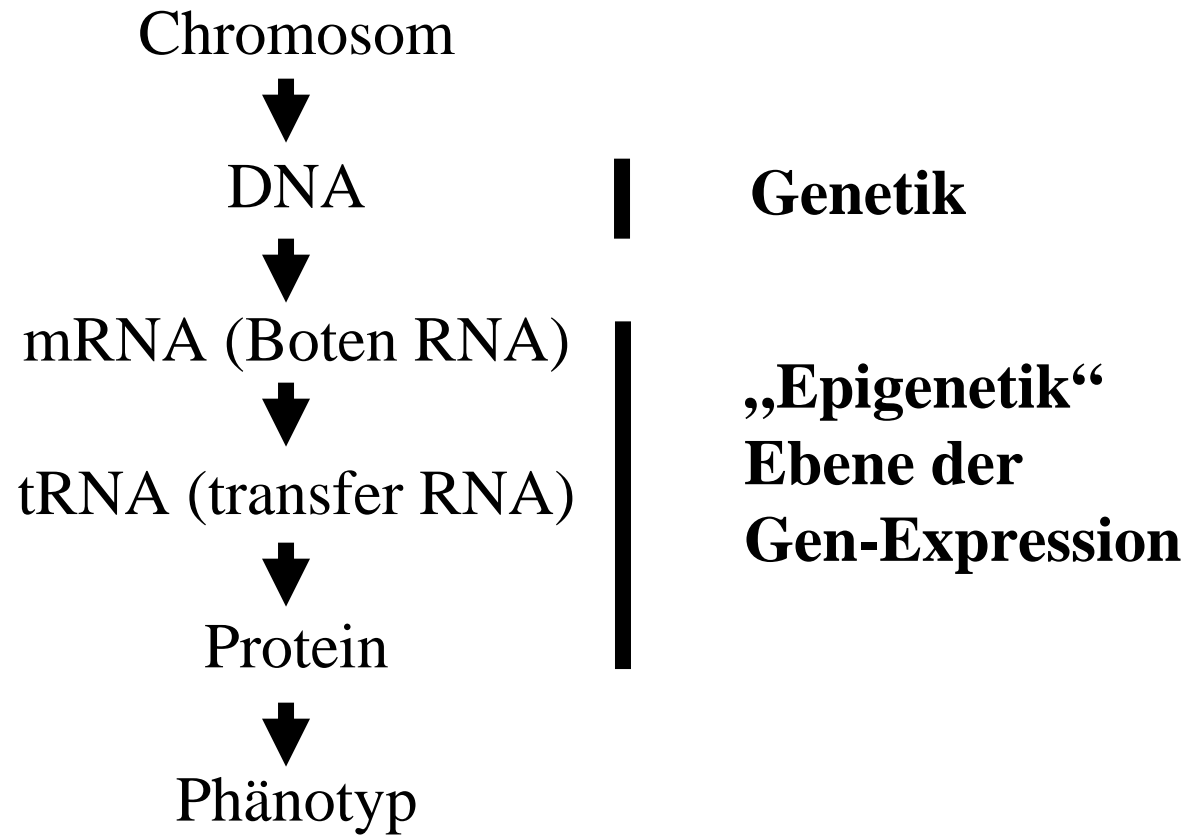
X Y

DNA

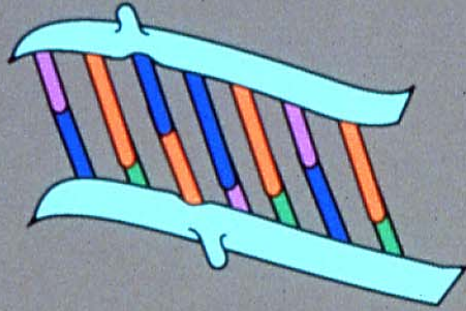


Vom Genotyp zum Phänotyp-----

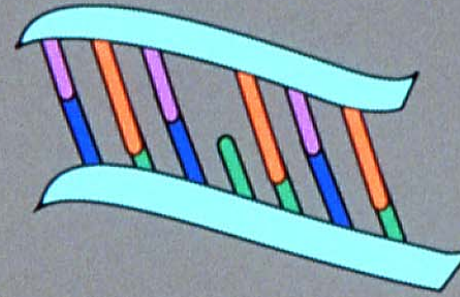
Fluss genetischer Information (klassische Reihenfolge)



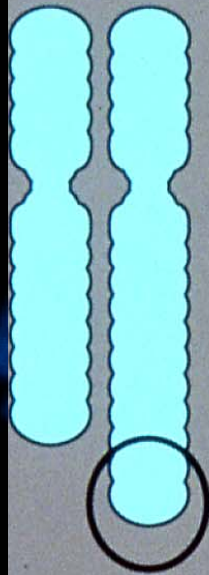
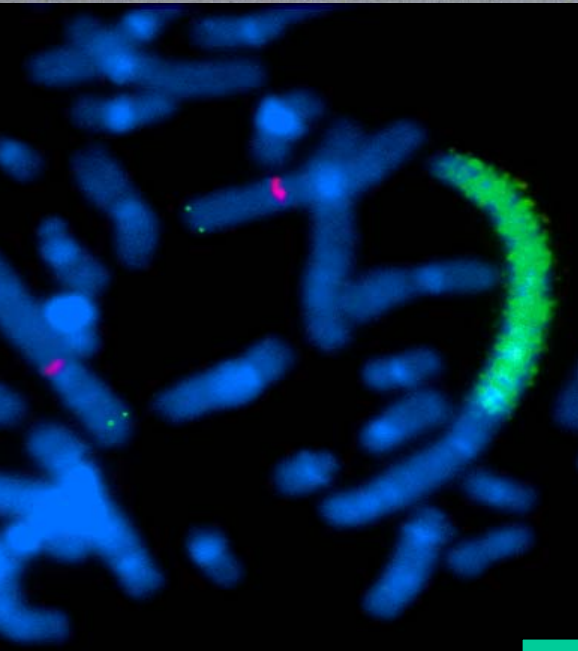
Haupt-Typen von Mutationen



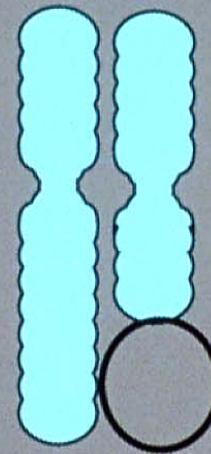
Fehl-Paarung



Verlust



Vervielfachung



Verlust



Genotyp

individuelle Genkombination eines Individuums; individuelle Genkombination an einem Genlocus; jedem Genotyp entspricht ein bestimmter Phänotyp

Phänotyp

Summe aller Merkmale eines Individuums; Einzelmerkmal eines Individuums

homozygot

reinerbig für gegebenen Genlocus; zwei Gene mit identischer Wirkung auf dem Genort homologer Chromosomen

heterozygot

mischerbig für gegebenen Genlocus; zwei Gene mit unterschiedlicher Wirkung (=Allele) auf dem Genlocus homologer Chromosomen

hemizygot

homologer Genort fehlt; ein oder mehrere Genorte sind im sonst diploiden Chromosomensatz nur einmal vorhanden

z.B. X-chromosomale bzw. Y-chromosomale Genorte beim XY-Mann, bei Monosomie X (45,X)

Allele

Gene eines Genlocus mit unterschiedlicher Wirkung

mutierte Gene eines Locus; DNA-Abschnitte eines homologen Locus mit unterschiedlicher Basensequenz (z.B. RFLPs)

Wildtypallele

ursprüngliche Form des Gens innerhalb einer Art

multiple Allelie

in einer Population sind mehr als 2 Allele für einen Genort vorhanden

gekoppelte Gene

liegen auf demselben oder homologen Chromosom

in enger Lagebeziehung; (in Kopplungsphase auf demselben Chromosom lokalisiert, in Abstoßungsphase auf homologen Chromosomen lokalisiert); werden durch Crossing over seltener rekombiniert als nicht gekoppelte Gene; werden während der Meiose nicht zufällig verteilt; für Genlokalisierung wichtig (Genkartierung); für indirekte Gendiagnose wichtig

Haplotyp

Satz eng gekoppelter Gene; werden meistens als Block vererbt

Grundbegriffe der Genetik I

Grundbegriffe der Genetik II

monogen

durch die Wirkung eines Genlocus bedingtes Merkmal

polygen

durch die gleichzeitige Wirkung mehrerer Genloci bedingtes Merkmal

multifaktoriell

durch die gleichzeitige Wirkung mehrerer Genloci (Polygenie) und nicht genetischer Faktoren bedingtes Merkmal

heterogen

ein bestimmtes monogenes Merkmal kann durch die Wirkung der Allele verschiedener Genloci bedingt sein

dominant

Merkmal auch im heterozygoten Zustand ausgeprägt; einfache Gendosis genügt zur Ausprägung des Merkmals

rezessiv

Merkmal nur im homozygoten Zustand ausgeprägt; doppelte Gendosis für die Ausprägung des Merkmals notwendig (Ausnahme: Hemizygotie)

kodominant

2 Allele prägen unabhängig je 1 Merkmal aus

Grundbegriffe der Genetik III

Penetranz

Manifestationswahrscheinlichkeit; Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein dominant wirkendes Gen im Phänotyp ausprägt; 100% Penetranz = alle Genträger sind Merkmalsträger; Penetranzschwankung (verminderte Penetranz) = nicht jeder Genträger ist Merkmalsträger

Expressivität

Manifestationsstärke; Ausmaß der phänotypischen Ausprägung eines Gens; Expressivitätsschwankung = unterschiedlich starke Ausprägung eines Merkmals (Krankheitsbildes)

Pleiotropie = Polyphänie

ein Gen bewirkt mehrere verschiedene Symptome (gleiche molekulare Grundlage)

Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

- 1. Starker erblich-genetischer Einfluß,
Mendel-Genetik der Vererbung des Risikos
mit hohem Ausprägungsgrad; individuelles Risiko
gut abschätzbar, da Gen-Träger fast zu 100% Krebs entwickeln**

Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

Oncogenes and

Tumor Suppressor Genes

influence the proliferation pattern of cells

#####

other groups of genes: only indirect influence on proliferation

Example: Genes responsible for genetic stability (DNA Repair)

Cancer predisposition genes

1. *Tumour suppressor genes*

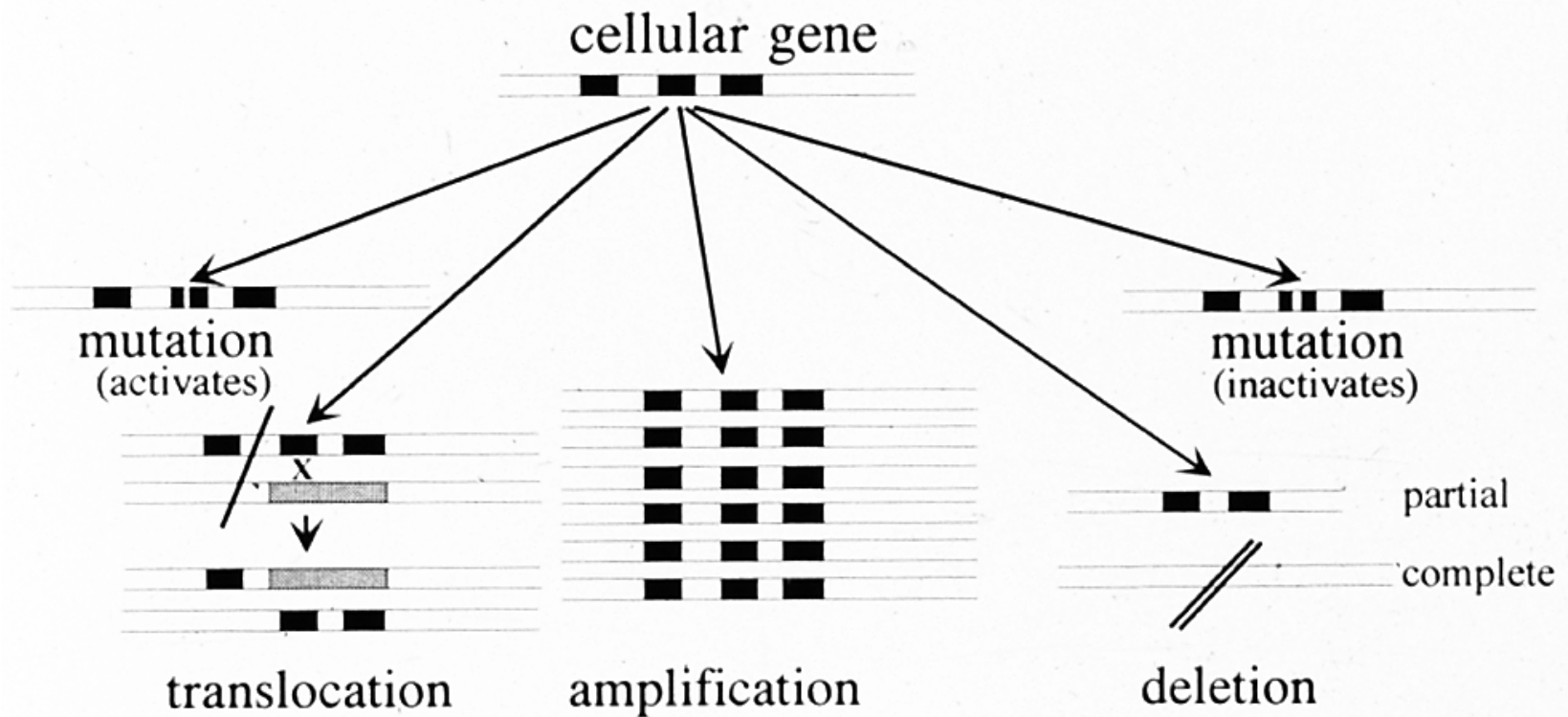
- **gatekeeper genes** (the classic tumour suppressors) limit cell growth by regulating basic cell functions and controlling cell cycling, proliferation, differentiation and apoptosis
- **caretaker genes** correct errors in and repair DNA

both alleles must be inactivated

2. *Oncogenes*

- encode proteins such as growth factors, growth factors receptors, membrane associated signalling proteins or transcription factors; they are activated during cell growth in response to growth promoter stimulation
- oncogenes are abnormally derived from proto-oncogenes; transformation to cancer involves retroviral action, point mutation, chromosome rearrangements (translocation) or amplification

mutation of one allele is sufficient to produce uncontrolled cell growth

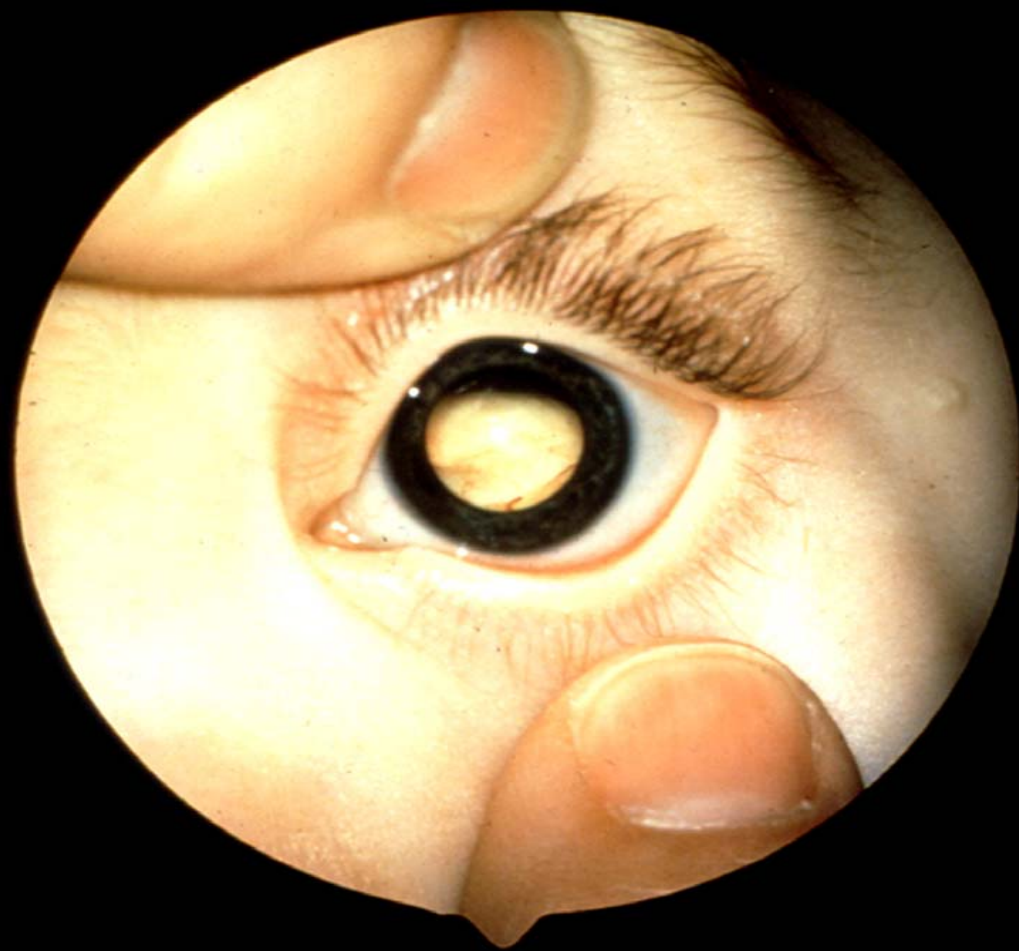


oncogenes

*tumor
suppressorgenes*



Fig. 9-2. Leukocoria as a presenting sign of retinoblastoma





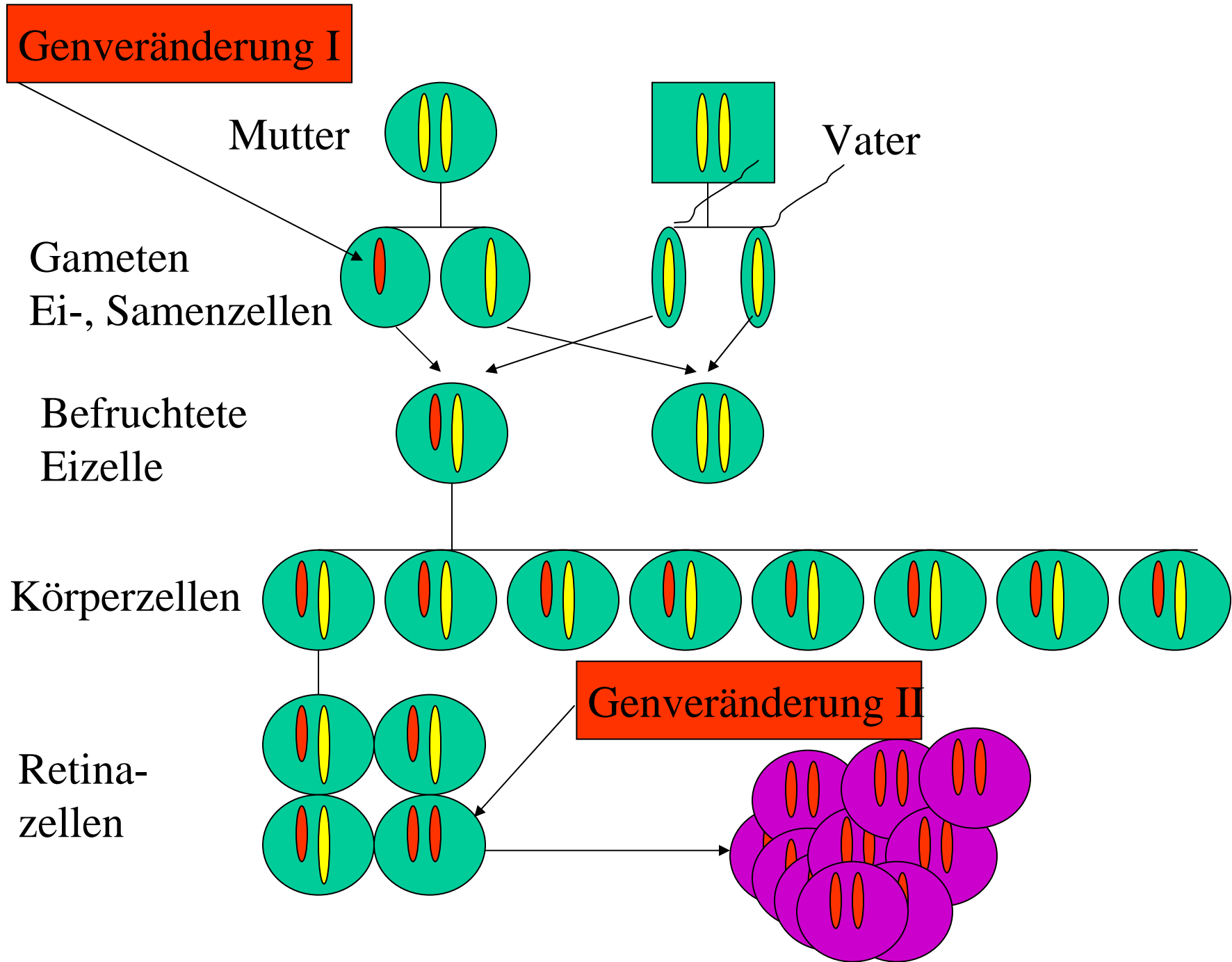


Table 1 | **Hereditary cancer syndromes**

Syndrome	Associated genes	Predominant tumour types or abnormalities
Hereditary breast and ovarian cancer	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	Breast carcinomas, ovarian carcinomas
Carney complex	<i>PRKAR1A</i>	Skin pigment abnormalities, endocrine tumours, schwannomas
Cowden	<i>PTEN</i>	Breast carcinomas, thyroid carcinomas, endometrial carcinomas
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>	Adenomatous polyps of the colon/rectum, gastrointestinal cancers, papillary thyroid carcinomas
Familial melanoma	<i>CDKN2A</i> <i>CDK4</i>	Cutaneous malignant melanoma, pancreatic cancers
Hereditary papillary renal carcinoma	<i>MET</i>	Papillary renal-cell carcinomas
Hereditary non-polyposis colorectal cancer	<i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>MLH1</i> <i>PMS1</i> <i>PMS2</i>	Colorectal and endometrial adenocarcinomas
Hereditary diffuse gastric cancer	<i>CDH1</i>	Diffuse adenocarcinomas of the stomach wall
Juvenile polyposis coli	<i>MADH4</i>	Multiple juvenile polyps in the gastrointestinal tract, colorectal and gastrointestinal malignancies
Li-Fraumeni brain	<i>TP53</i>	Breast cancers, soft-tissue sarcomas, tumours, adrenocortical tumours, leukaemia
Multiple endocrine neoplasia type 1	<i>MEN1</i>	Primary hyperparathyroidism, pancreatic islet-cell tumours, anterior pituitary tumours
Multiple endocrine neoplasia type 2	<i>RET</i>	Medullary thyroid carcinomas, pheochromocytomas, mucosal neuromas
Nevoid basal-cell carcinoma	<i>PTCH</i>	Basal-cell carcinomas
Neurofibromatosis type 1	<i>NF1</i>	Neurofibrosarcomas, astrocytomas, melanomas, rhabdomyosarcomas, chronic myeloid leukaemia
Neurofibromatosis type 2	<i>NF2</i>	Bilateral vestibular schwannomas, meningiomas, spinal tumours, skin tumours
Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	Gastrointestinal-tract carcinomas, breast carcinomas, testicular cancers, gynaecological malignancies
Pheochromocytoma	<i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i>	Pheochromocytomas, glomus tumours
Retinoblastoma	<i>RB</i>	Paediatric retinal tumours
Tuberous sclerosis complex	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	Multiple hamartomas, renal-cell carcinoma, astrocytomas
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Renal-cell carcinomas, retinal and central nervous system haemangioblastomas, pheochromocytomas

BRCA1, BRCA2 – breast and ovarian carcinoma

APC – familial adenomatous polyposis (APC)

MET – hereditary papillary renal carcinoma

MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2 – hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)

TP53 – Li-Fraumeni syndrome

RET – multiple endocrine neoplasia type 2

NF1, NF2 – neurofibromatosis type 1 / type 2

RB – retinoblastoma

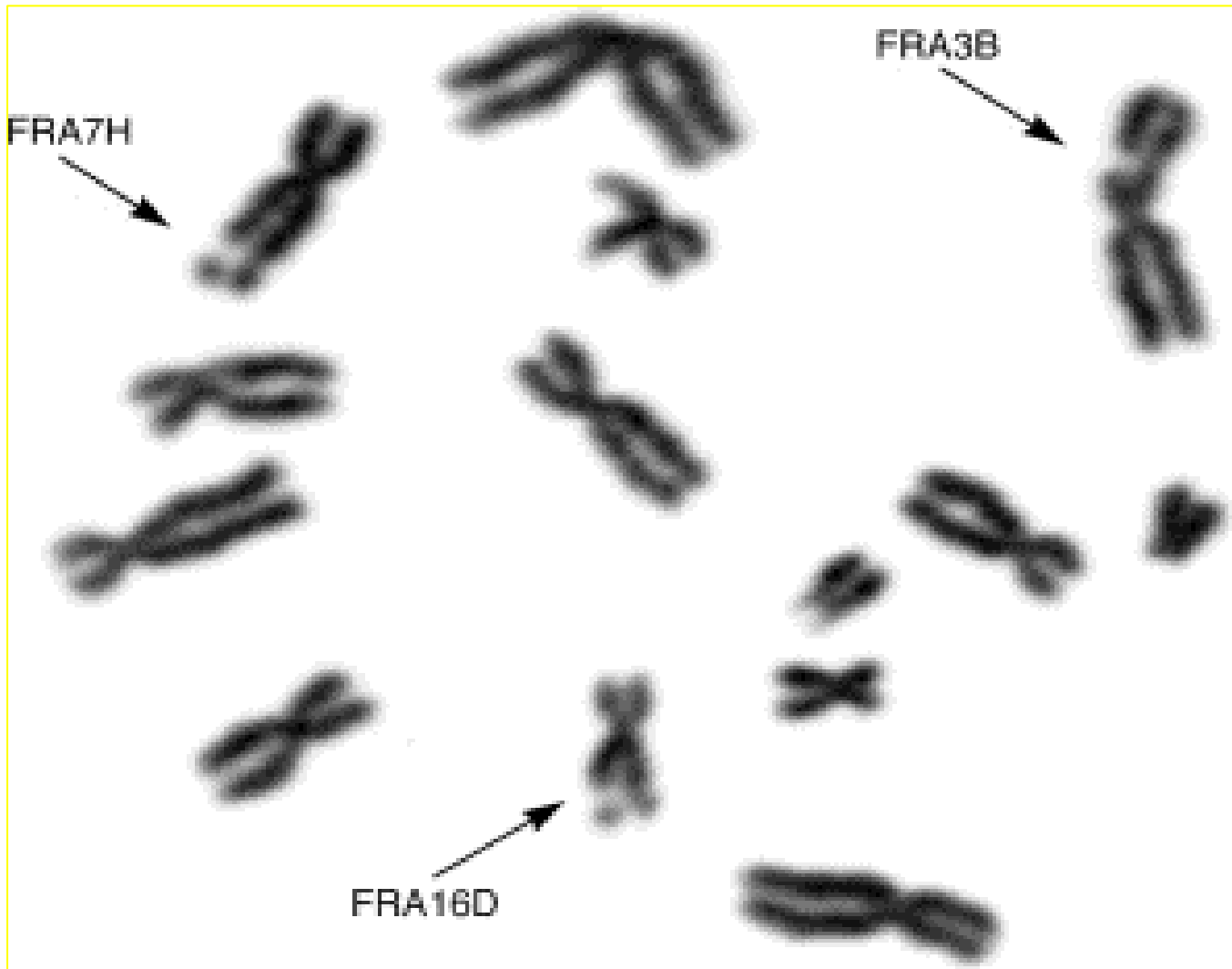
■ Oncogene

■ Tumor-suppressor genes

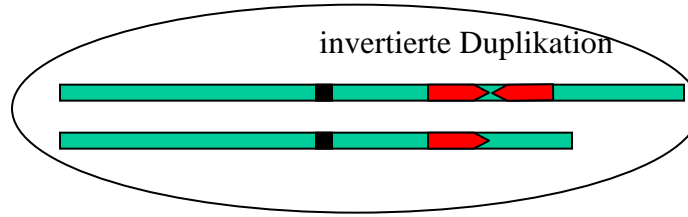
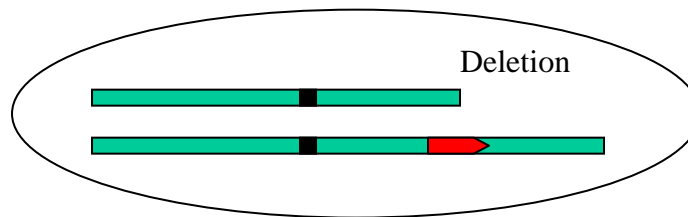
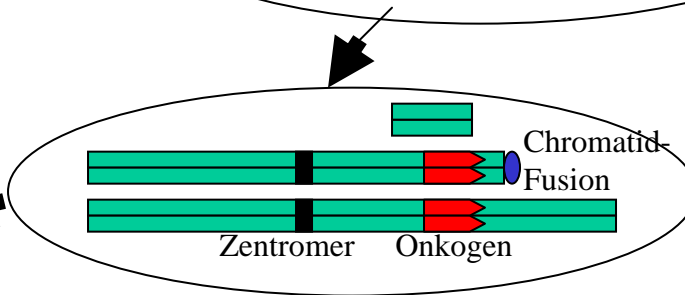
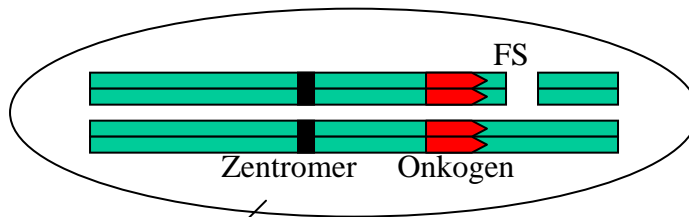
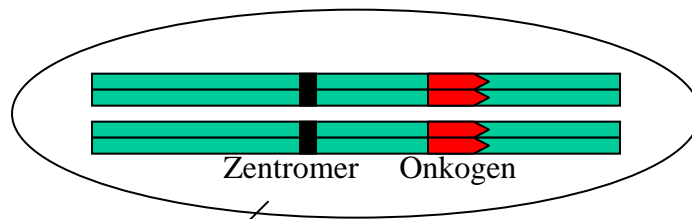
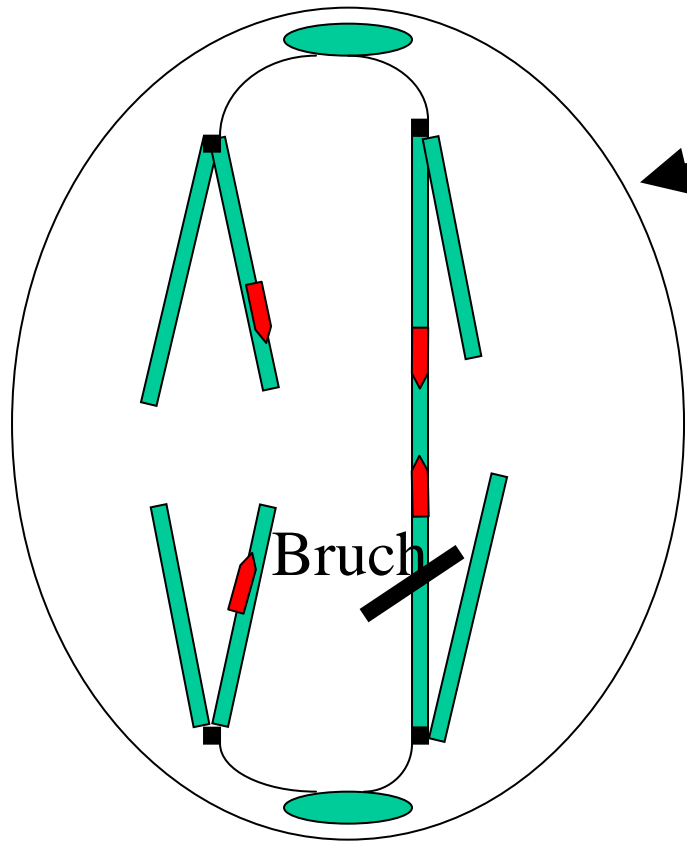
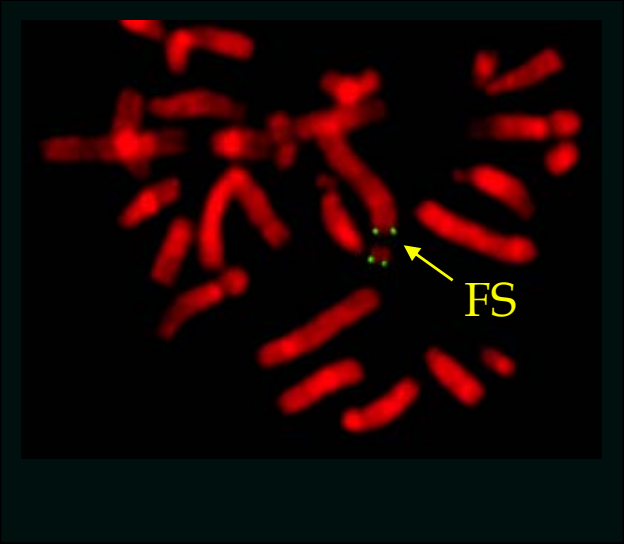
■ Stability genes

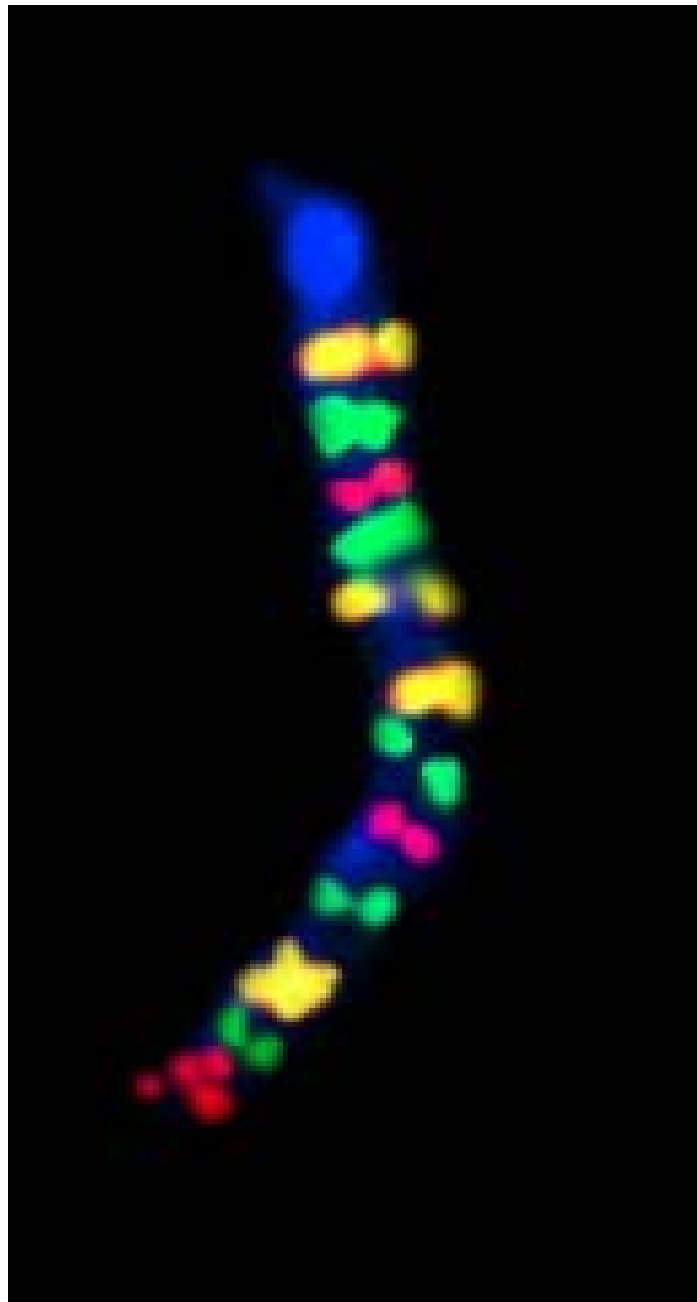
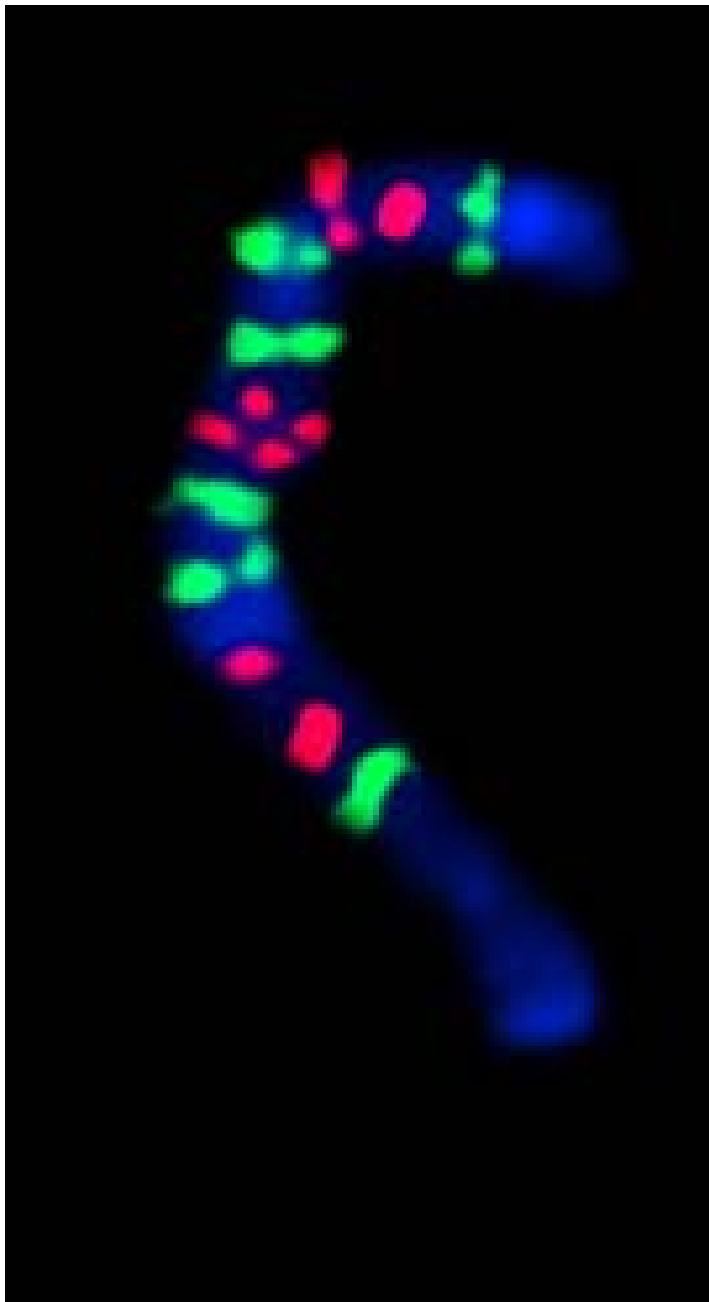
FRAGILOME

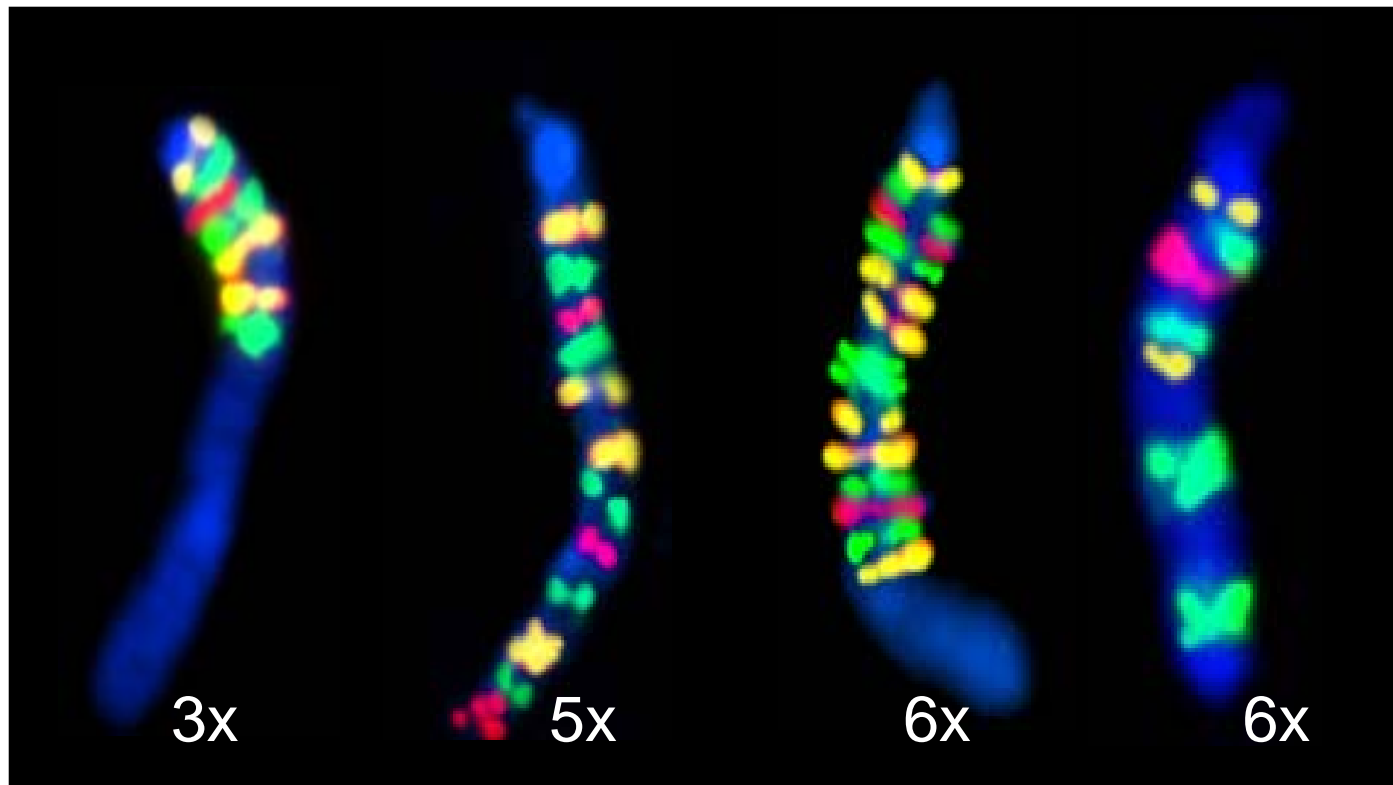
Identifying the repertoire of common fragile sites and determining their role in cancer-associated genomic damage



Partial human metaphase showing chromosomal expression of three common fragile sites following exposure to aphidicolin.

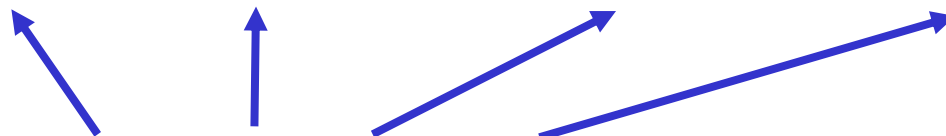




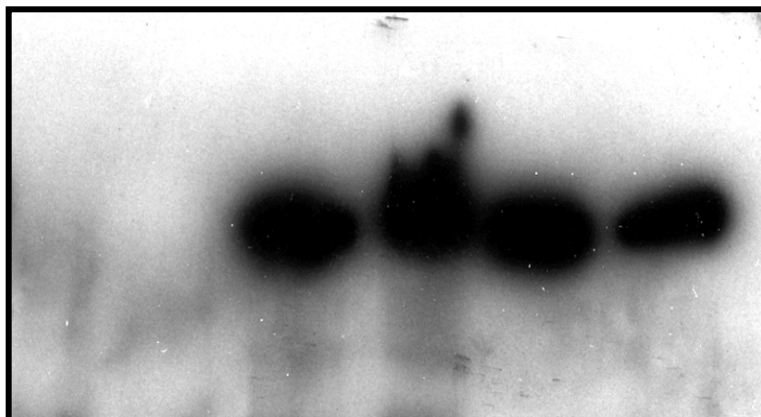


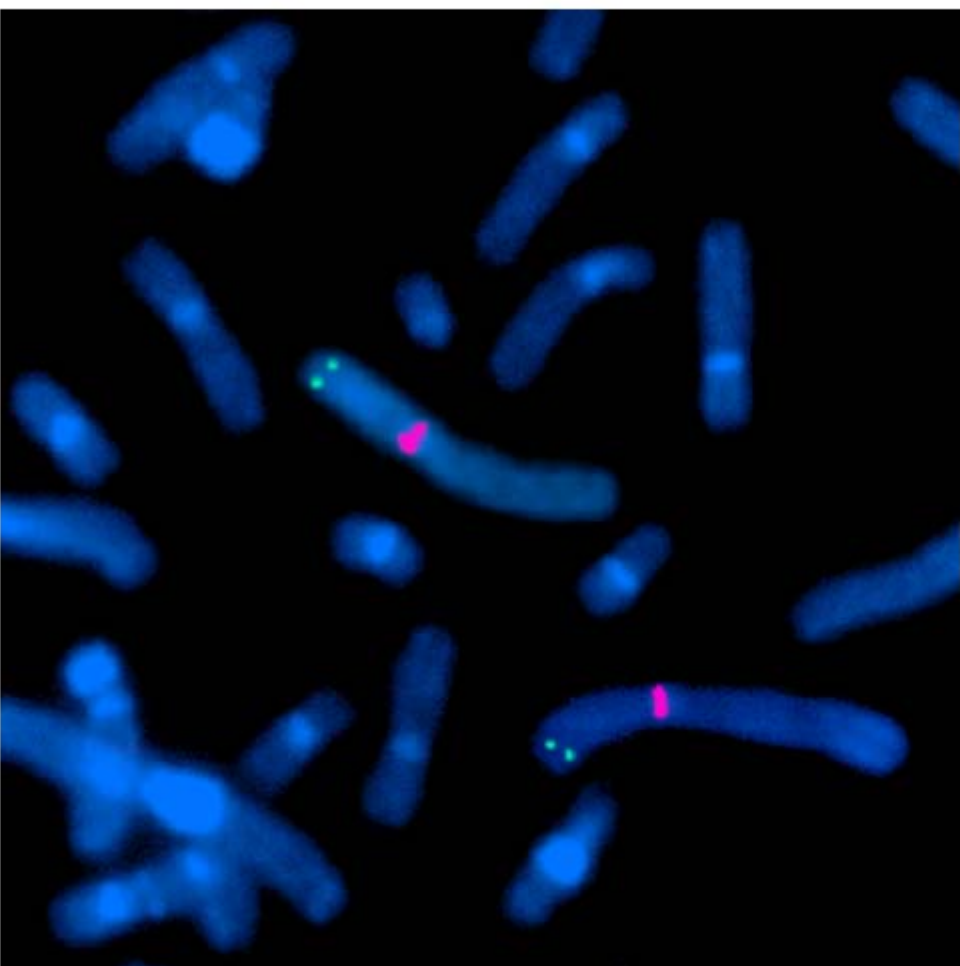
ATCC

2x

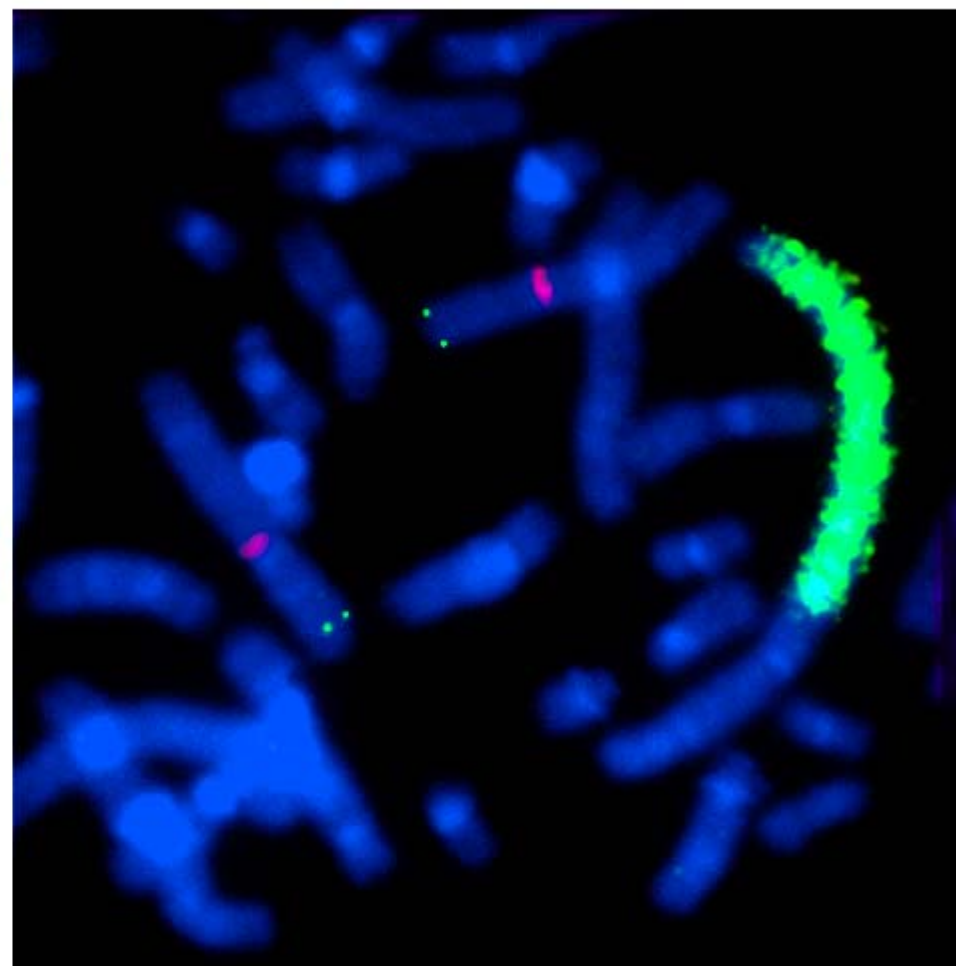


230 -





Normale Zelle



Tumorzelle

Genetische Instabilität führt zur genetischen Heterogenität von Tumorzell-Populationen

a b c d
e f g h
i

a b u v
w g h
i

a b c d
e m l x
y

a b k h
p q ü ö
t

Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

- 2. Mittlerer erblich-genetischer Einfluß,
Ausprägungsgrad begrenzt; individuelles Risiko
kaum abschätzbar, da Gen-Träger mit nicht vorhersehbarer
Wahrscheinlichkeit Krebs entwickeln.**

**"All the News
That's Fit to Print"**

The

NY TIMES 11/3/95

VOL. CXLV... No. 50,234

Copyright © 1995 The New York Times

Research Links One Gene To Most Breast Cancers

New Hope for Predicting and Treating Disease

By GINA KOLATA

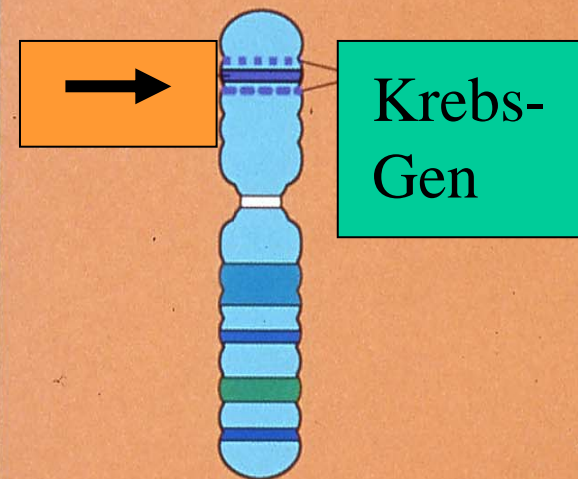
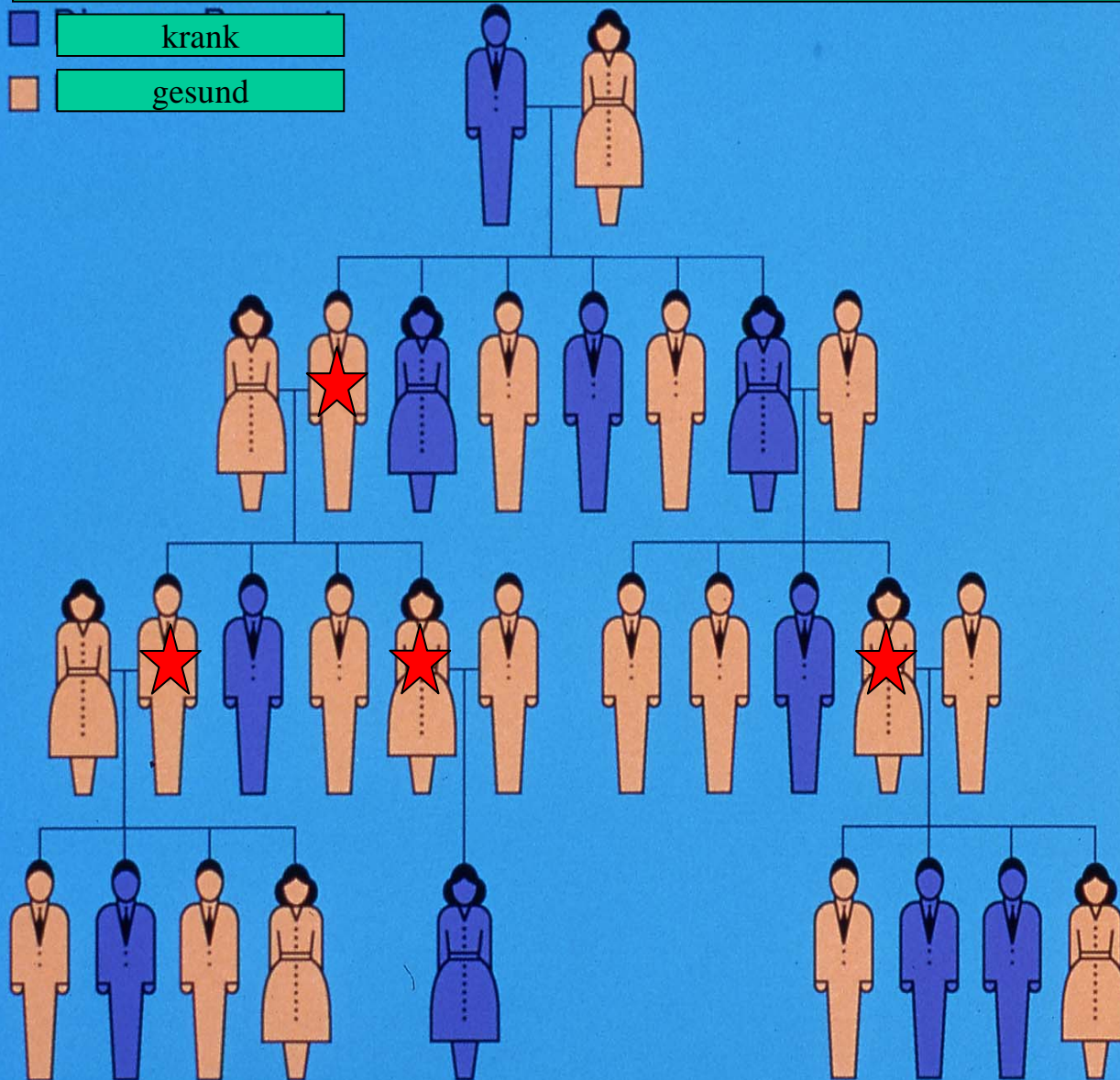
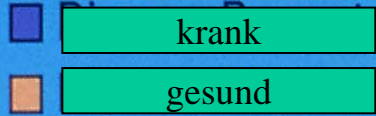
A gene that was thought to cause only a small proportion of breast cancers now appears to be at the heart of nearly all of them, researchers report.

The finding may lead to new ways to give a prognosis and to treat breast cancer, but there is no immediate action recommended for women who have breast cancer or are concerned about a genetic predisposition to the disease.

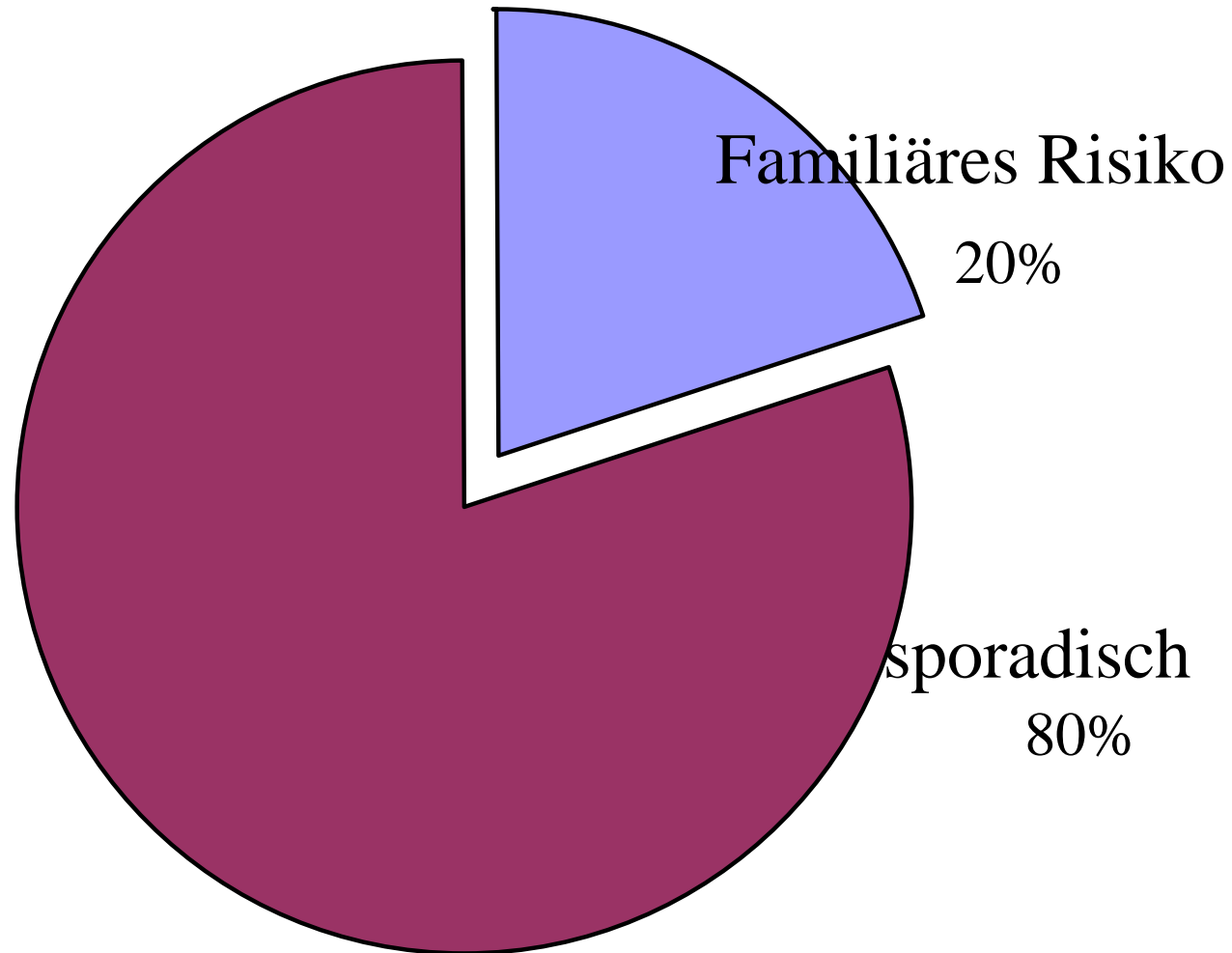
A mutated form of the gene had about a 90 percent chance of developing breast cancer and about a 60 percent chance of developing ovarian cancer in their lifetimes.

But women with familial breast cancers constitute just 5 percent of all women with the disease, so the importance of the finding seemed of minor importance for the vast majority of women who might contract breast cancer.

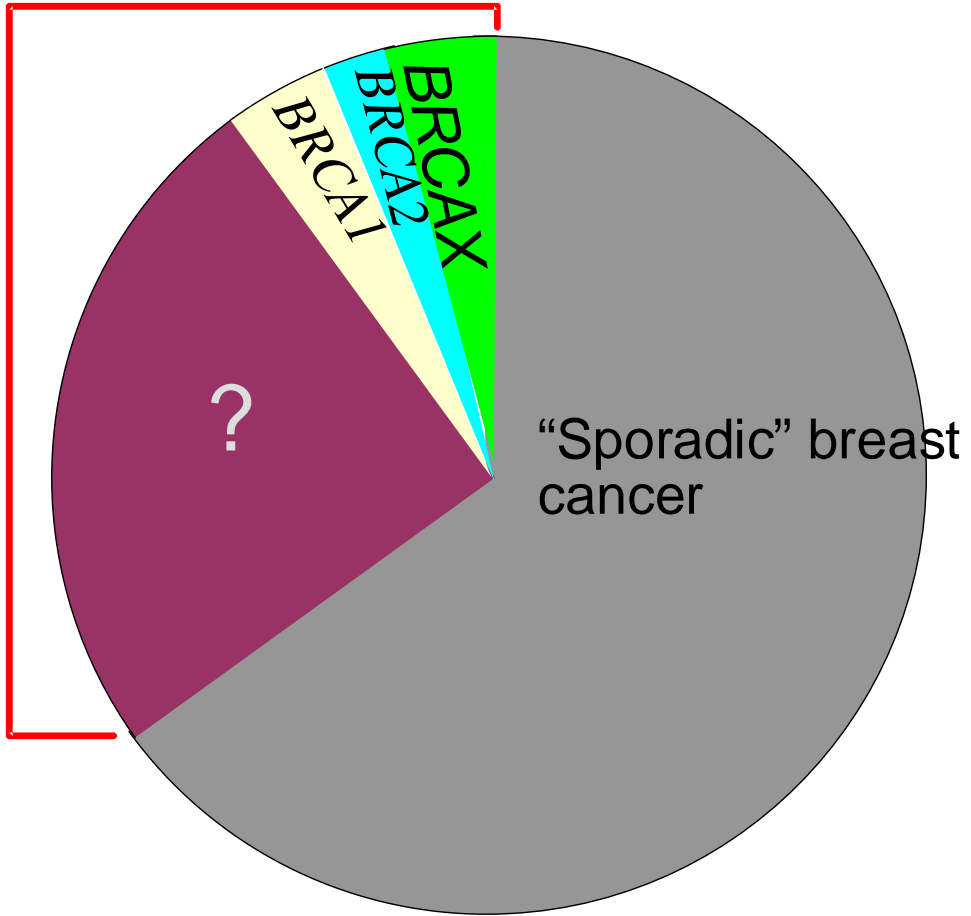
Familiäres Risiko



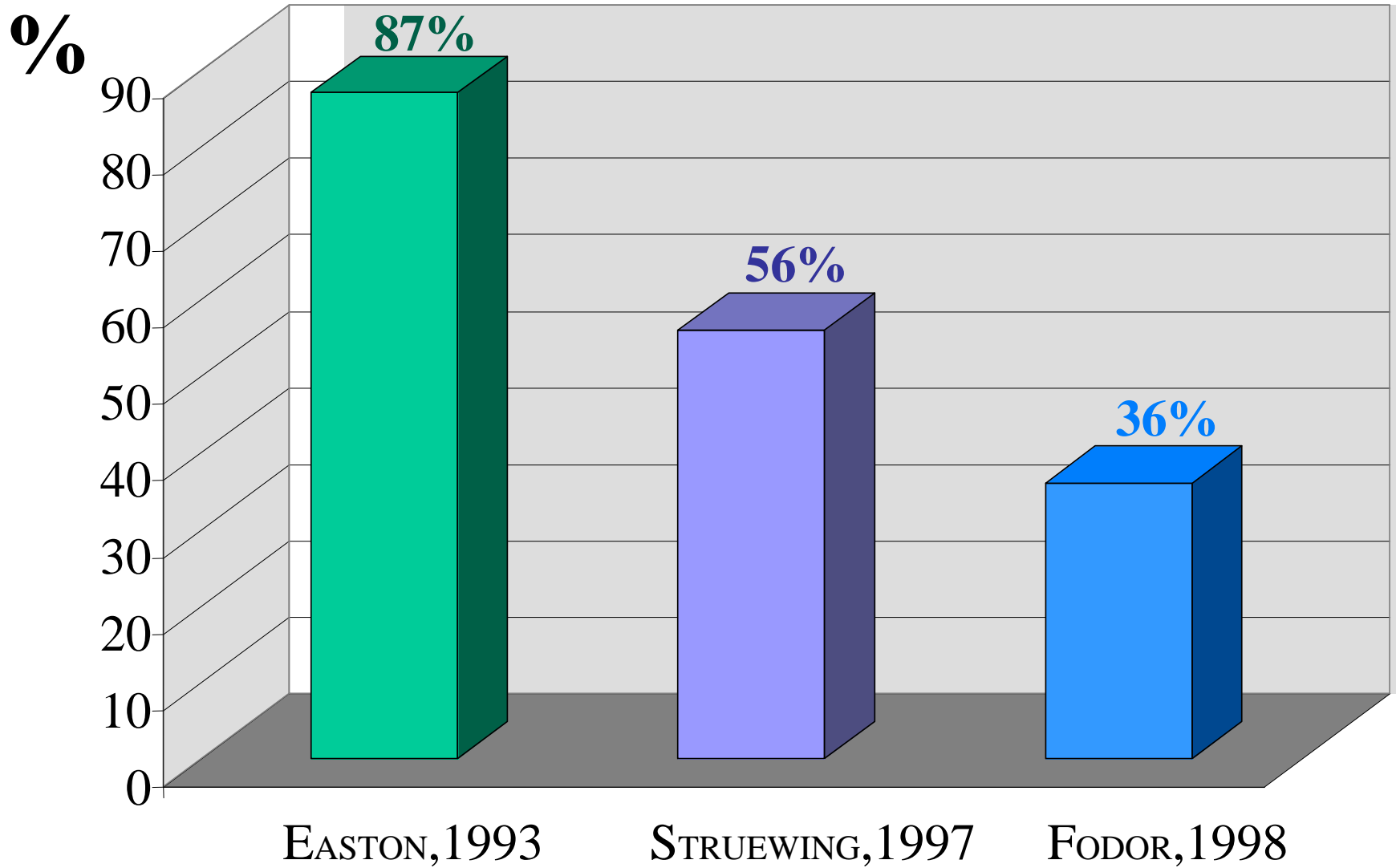
Anteil erblicher Faktoren bei Brustkrebs



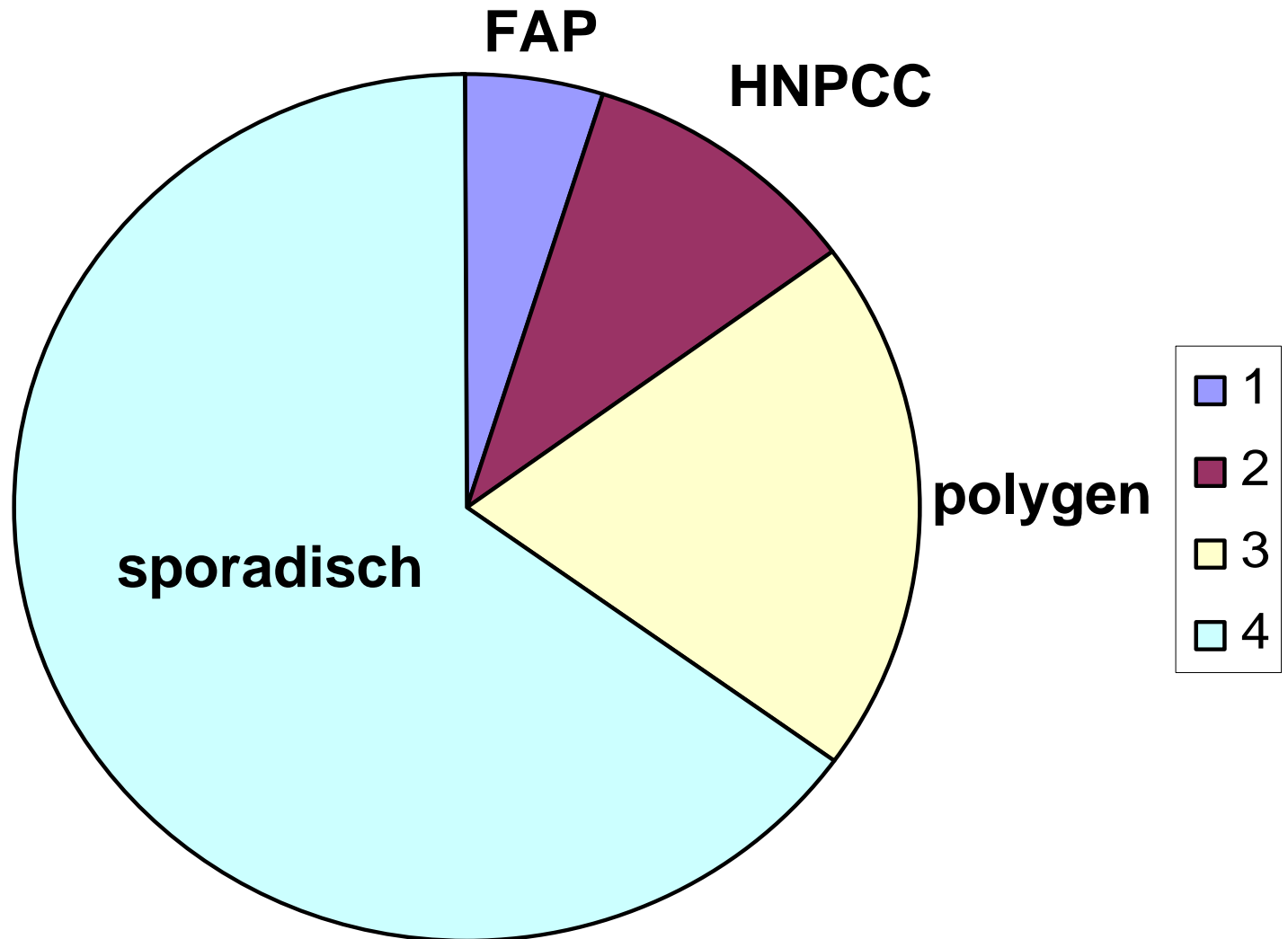
**Familiäre
Häufungen**



Lebenszeit-Brustkrebsrisiko von BRCA Mutationsträgern (>75 J)

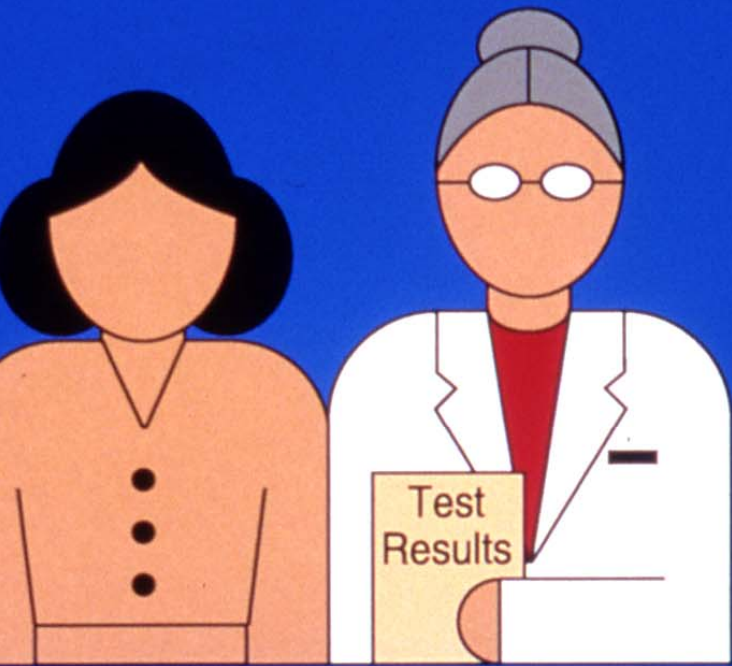


Genetics and colorectal cancer



Genetische Beratung





Erwartungen an Gentests

1. Erleichterung bei negativem Resultat
2. Weniger Vorsorgeuntersuchungen
3. Informierte Entscheidungen
4. Interventionen
(Ernährung, sonstige Maßnahmen)



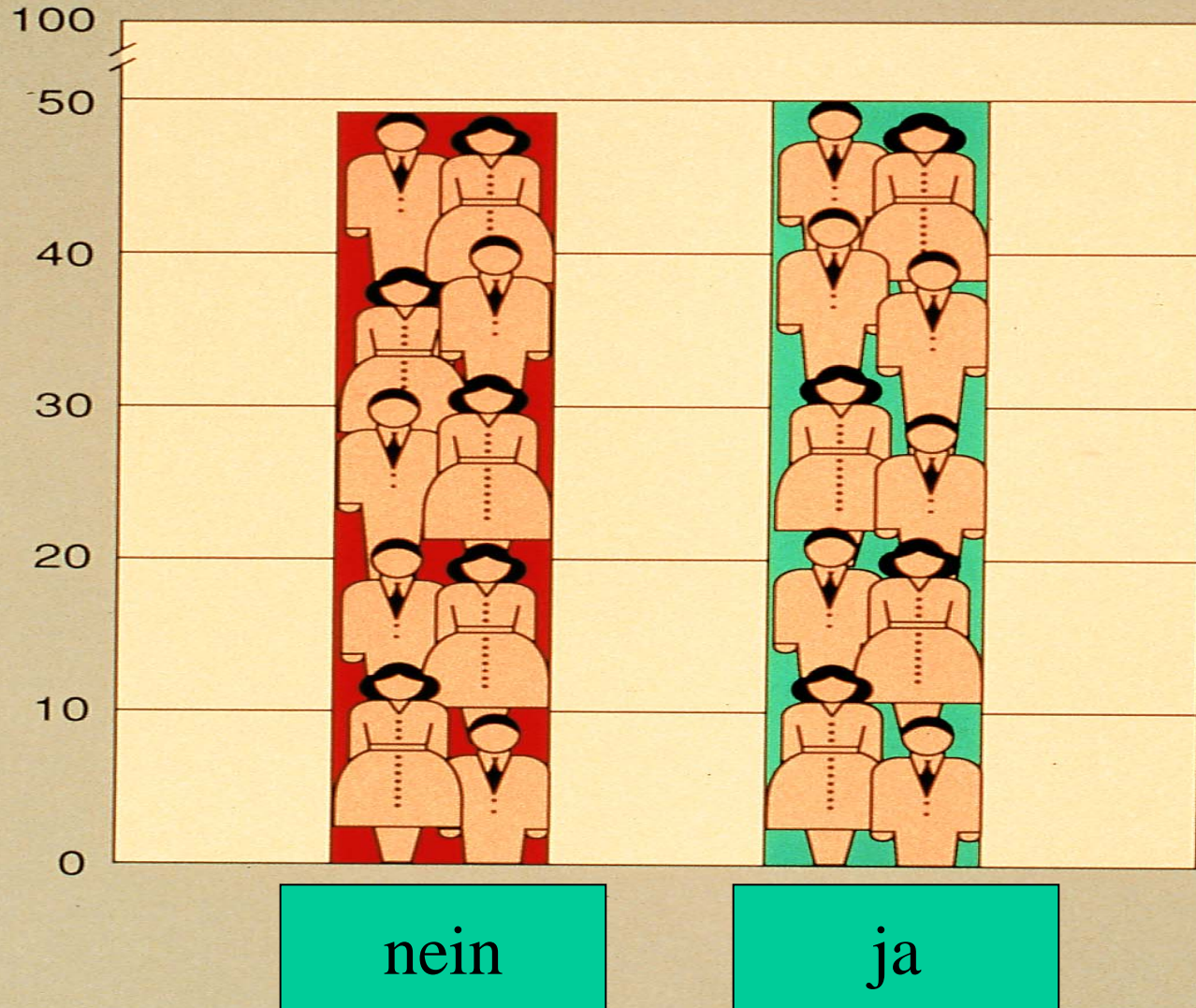
Grenzen genetischer Tests

Mutation

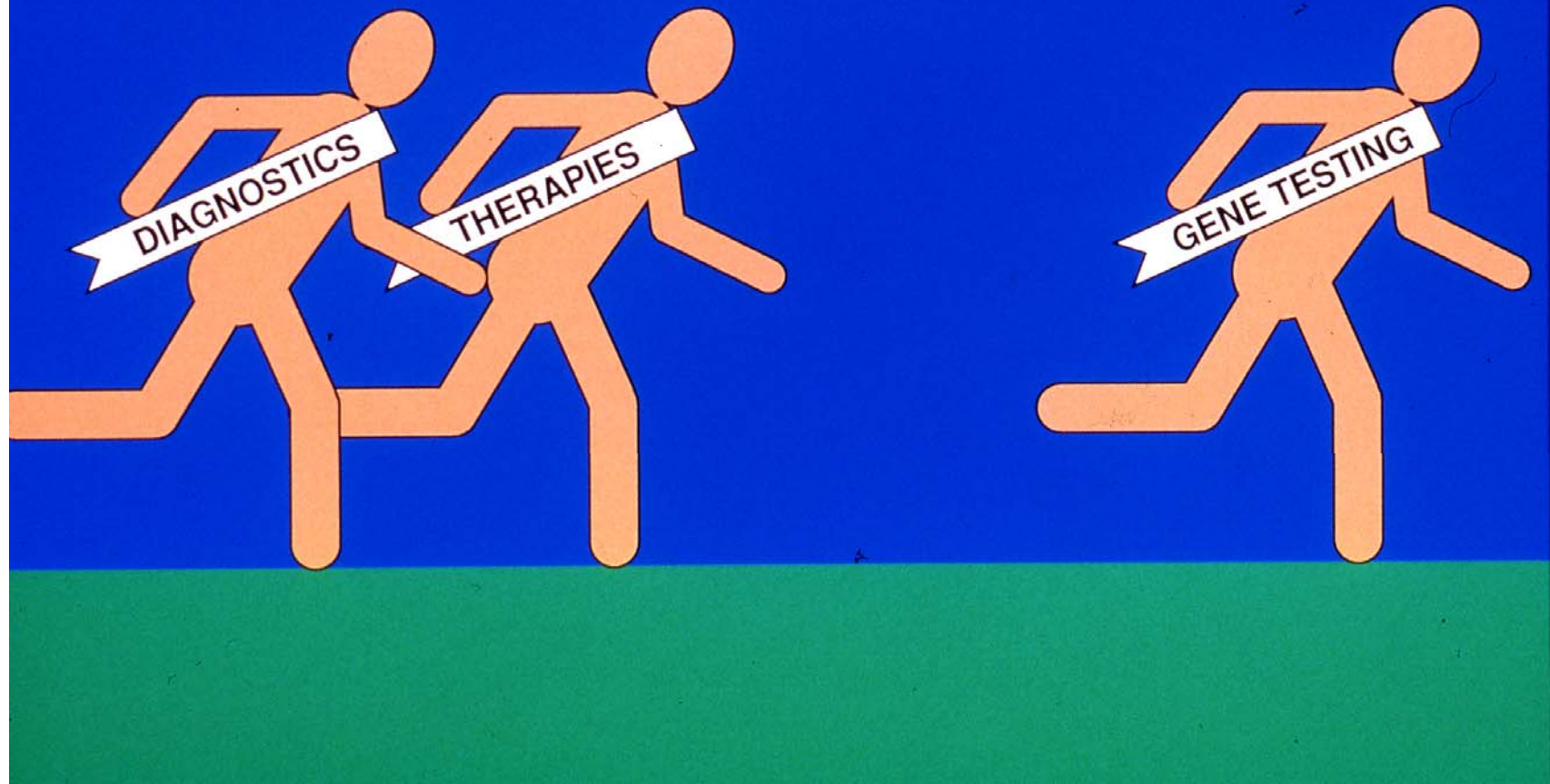
-führt möglicherweise nicht zur Erkrankung

Schwierige Entscheidung

% der Population, die das Ergebnis des Tests wissen wollen



Probleme genetischer Tests



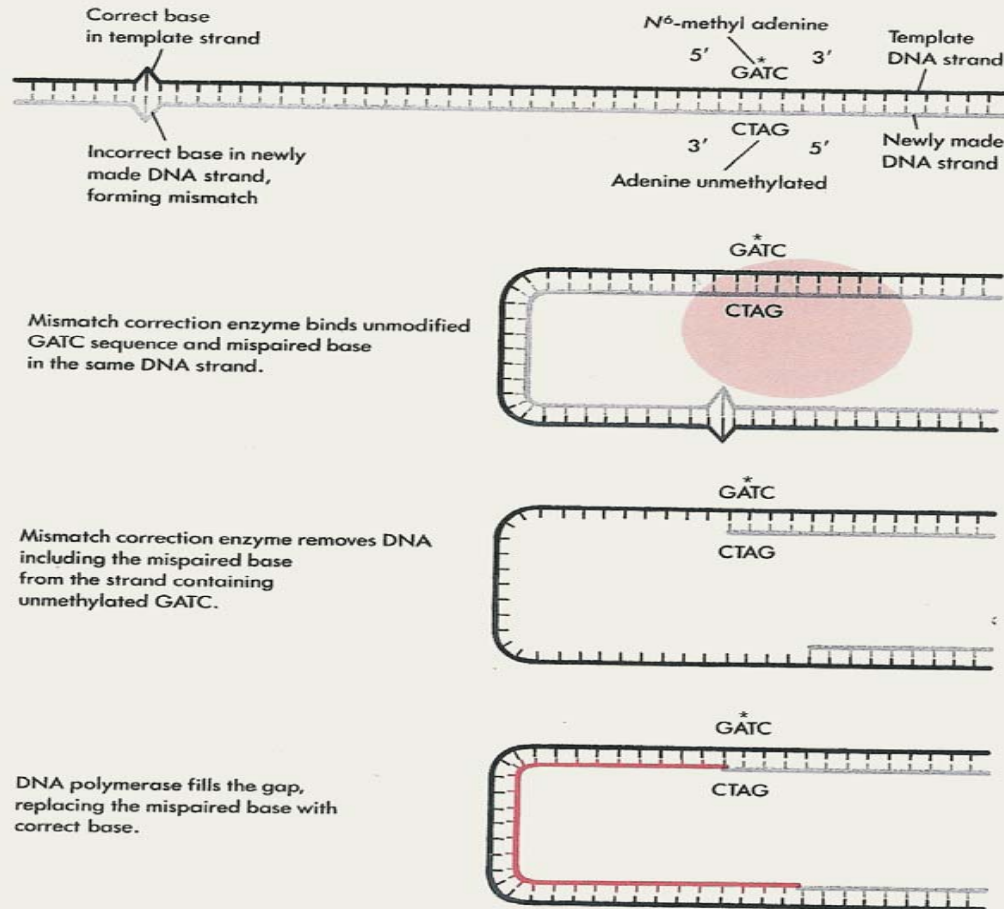
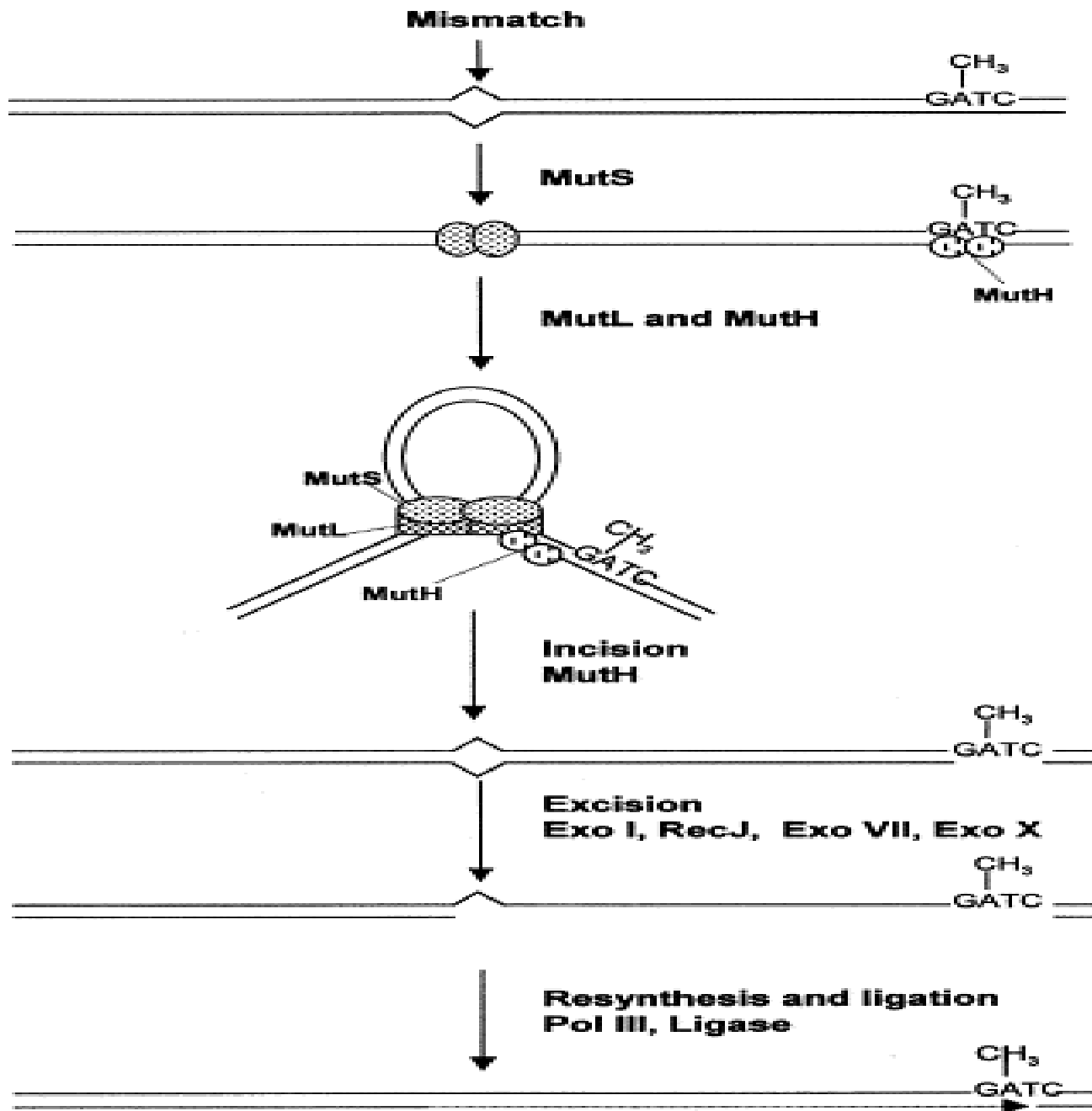


Figure 12-11

A model showing how the *E. coli* mismatch repair system could act to replace an incorrect and mismatched base in double-stranded DNA.

that DNA polymerase leaves about one mistake per 10^8 replicated base pairs. However, not even these usually appear as mutations, since the measured mutation rate can be as low as one mistake per 10^{10} or 10^{11} nucleotides. In *E. coli*, the final degree of accuracy is the responsibility of a **mismatch correction enzyme** encoded by genes *mutH*, *mutL*, and *mutS*. The enzyme scans newly replicated DNA for mismatched base pairs and removes a single-stranded segment containing the wrong nucleotide, thereby allowing a DNA polymerase to insert the correct base when it fills the resulting gap. The obvious problem that this entails is that of distinguishing which base of a mismatched pair is wrong, because both are natural components of DNA. If one of the bases is



Mikrosatelliten

Sind in hoher Anzahl im humanen Genom vorhanden

<u>Einzelkopie</u>	<u>Repeat</u>	<u>Einzelkopie</u>
Mononucleotid	---GGTAGCC <u>AAAAAA (A)n</u>	CGATCCA-----
Dinucleotid	---TCGCATG <u>CA CA CA (CA)n</u>	ATTCGCA---
Trinucleotid	---TTAGCAT <u>CAG CAG (CAG)n</u>	CCAGTGA---
Tetranucleotid	---AATGGTA <u>CCGG (CCGG)n</u>	GTCACGT-----
Pentanucleotid	---CGATGAT <u>CCAAG (CCAAG)n</u>	TTACGTA---
Hexanucleotid	---GCTAAGG <u>CCATTG (CCATTG)n</u>	ACTGTCA---

N

T



N

T



Mikrosatelliten Instabilität führt zu Verschiebungen des Leserasters in der kodierenden Region Tumor-assoziiierter Gene

BAX	--AATGGGGGGGGGAGG-- ↓ + 1 base --AATGGGGGGGGGGAGG—	(G)8
MSH6	--ATACCCCCCCTTC-- ↓ - 1 base --ATACCCCCCTTC—	(C)8
TCF4	--GAGAAAAAAAAAGTG-- ↓ - 1 base --GAGAAAAAAAAAGTG—	(A)9
TGFβRII	--AGGAAAAAAAAAGCC-- ↓ - 1 base --AGGAAAAAAAAAGCC--	(A)10

Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

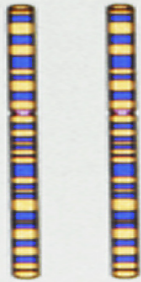
3. Schwacher erblicher Einfluß, schwer nachweisbar

**Hinweise kommen aus der Erkrankung multipler Organe
in demselben Patienten, ohne erkennbaren erblichen
Hintergrund**

vermutete Basis: „ungünstige“ Allel-Kombinationen



1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21

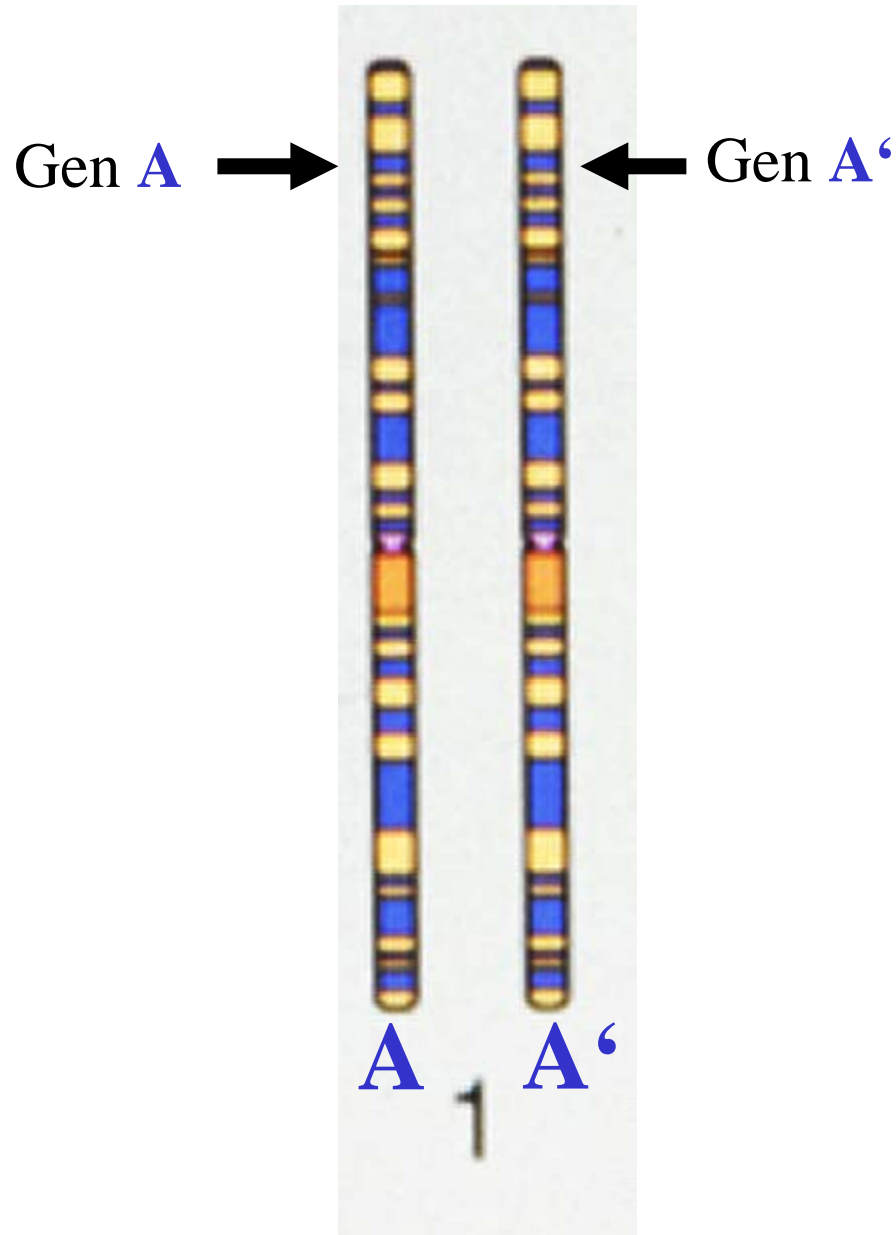


22



X Y

Ist die DNA Sequenz der Gene A und A' identisch??



Ist die DNA Sequenz der Gene A und A' identisch??

Allel A



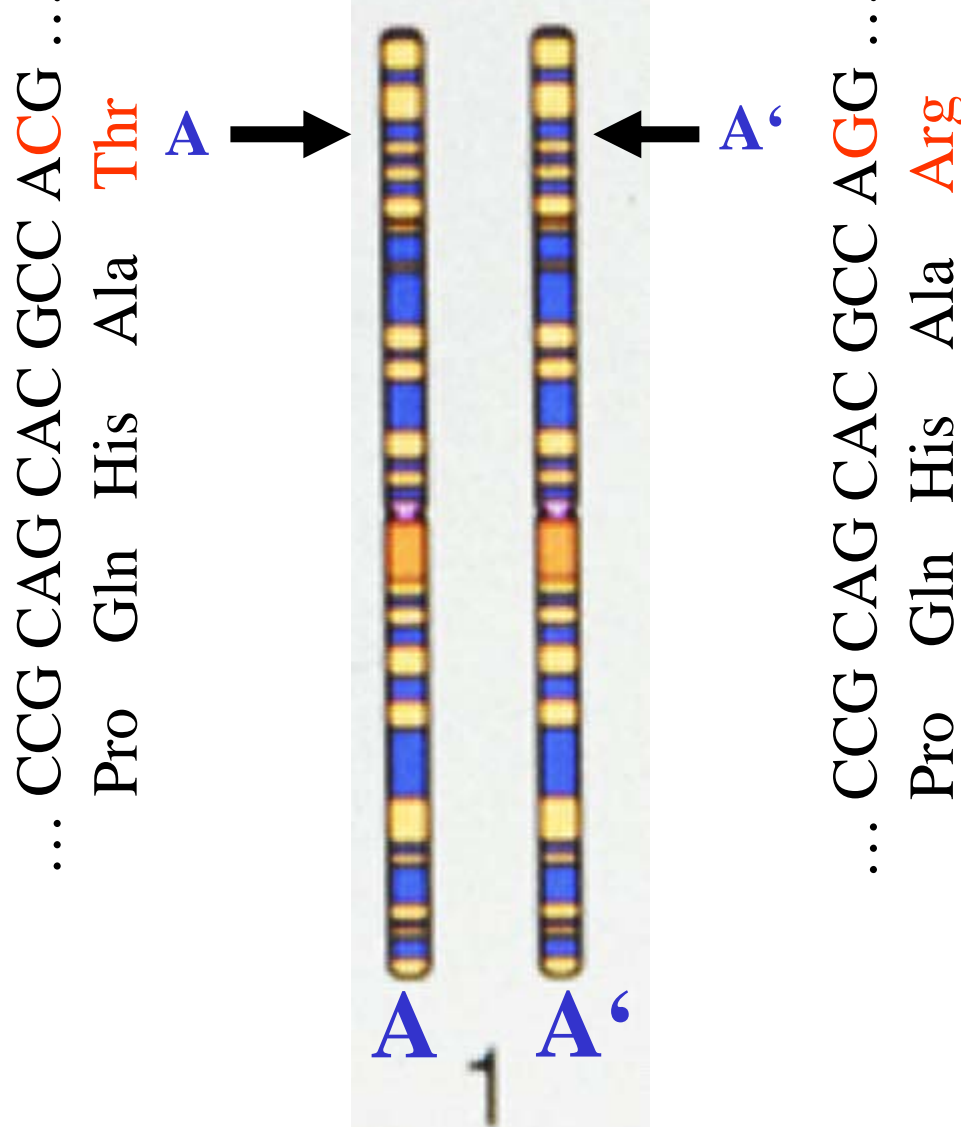
Allel A'



Unwahrscheinlich

Die Mitglieder der humanen Spezies besitzen zwar die gleichen Gene. Diese Gene kommen aber in unterschiedlichen DNA Sequenzvarianten vor, die als **Polymorphismen** bezeichnet werden.

Polymorphismen kommen in unterschiedlichen humanen Populationen in bestimmten Häufigkeiten vor



Unterschiede der Aminosäuren-Zusammensetzung eines Proteins beeinflussen die Stärke seiner Funktion.

Polymorphismen und Krebsrisiko : Ein Modell-Beispiel

Allel A: starker Schutz, z.B. gegen bestimmte Agenzien


Allel A': schwacher Schutz

Allel-Häufigkeit jeweils 50%

Mutter: A A'

Vater: A A'

Erbschema

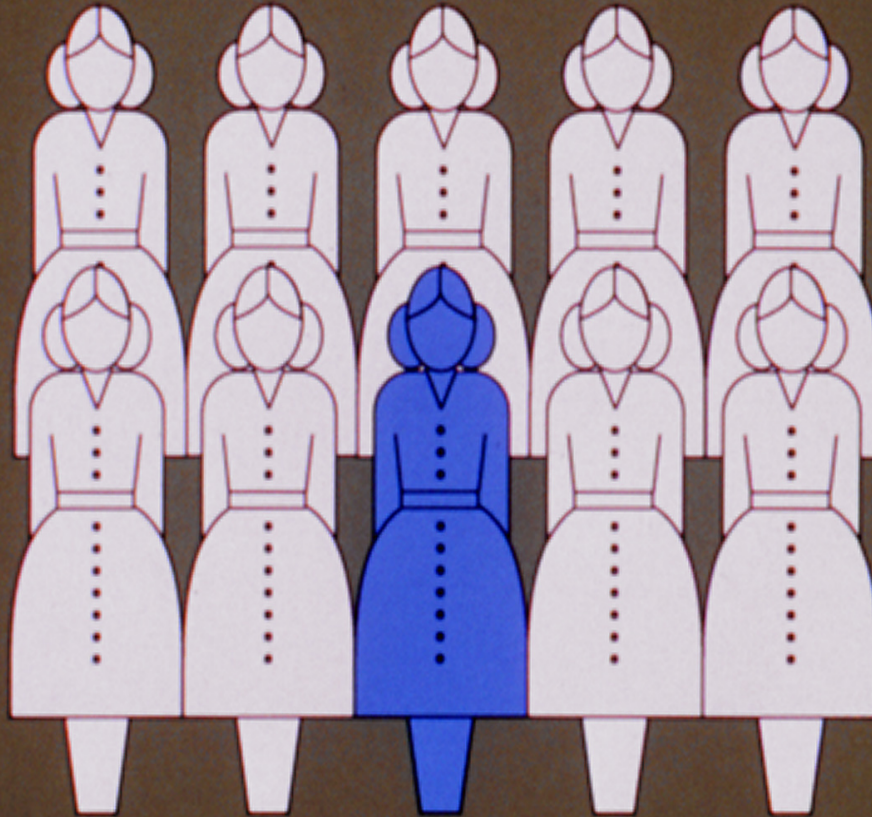
	A	A'
A	AA	AA'
A'	AA'	 A'A' Erhöhtes Risiko gegenüber AA

Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

4. **Somatische Genveränderungen ohne erkennbare erbliche Basis**

Die überwiegende Anzahl von Krebserkrankungen basiert nicht auf einem erblichen Risiko

Summe aller
Patienten mit
Brustkrebs



■ Erbliche Risiko-Faktoren
bekannt

□ Grund für Krebsentstehung
unbekannt

Jedes Gen hat eine spontane Mutationsrate, die in der Größenordnung von 10^{-7} bis 10^{-9} Veränderungen pro Zellteilung liegt.

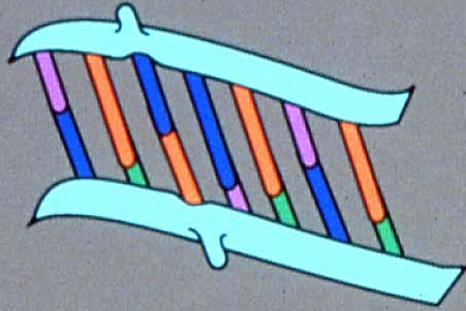
Das humane Genom besteht aus etwa 3 Milliarden Einzelbausteinen, die im Verlaufe jeder Zellteilung exakt kopiert werden müssen.

Kopierfehler werden in der Regel durch spezielle Proteinsysteme korrigiert. Bleibende Fehler führen zur Mutation.

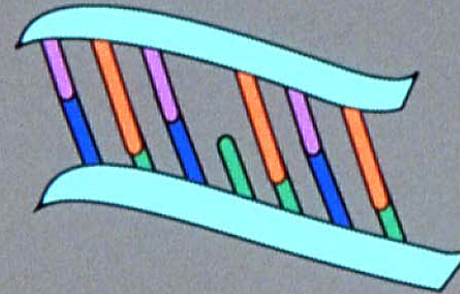
Konsequenz kann sein:

- kein Effekt; in Zusammenhang mit Mutationen anderer Gene kann in Abkömmlingen der Zelle ein Effekt auftreten
- Zelltod
- Veränderung des Zellwachstums

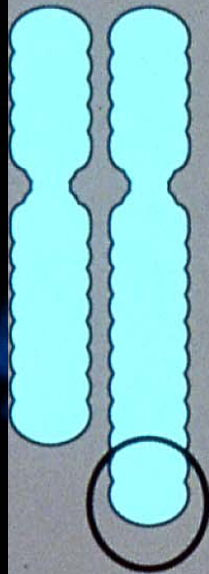
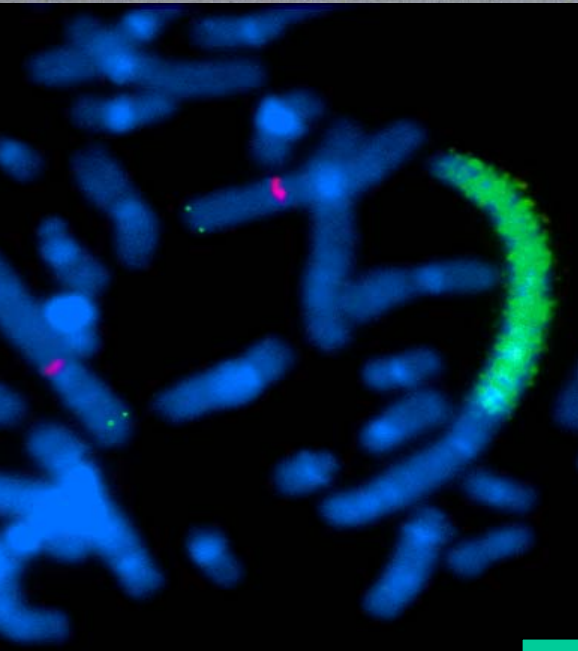
Haupt-Typen von Mutationen



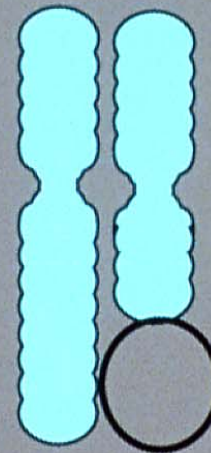
Fehl-Paarung



Verlust



Vervielfachung



Verlust



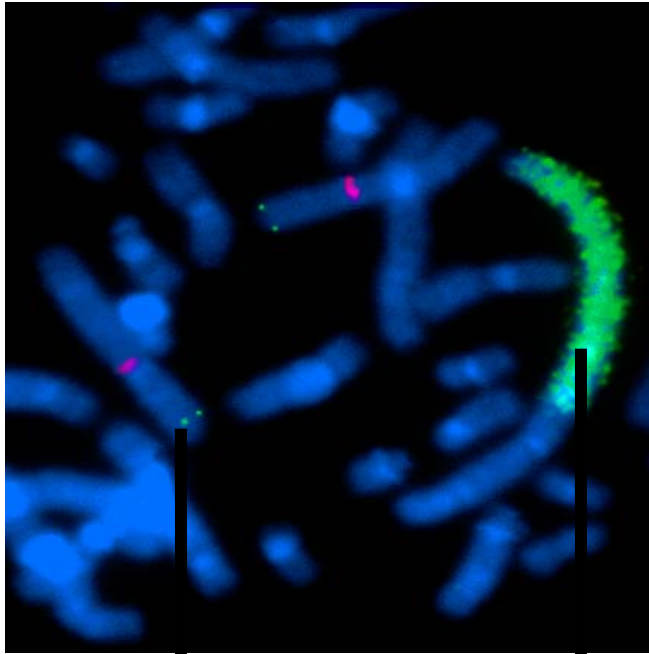
Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

5. „Epigenetische“ Veränderungen der Genexpression

Wahrscheinlich, aber im Einzelfall schwer nachweisbar, da eine genetische Veränderung in einem der ca. 30.000 Gene des Menschen nicht auszuschließen ist.

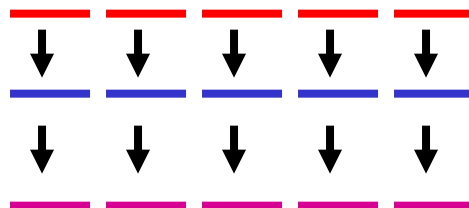
Der Phänotyp einer Zelle wird durch die regulierte Stärke von Genen bestimmt. „Induzierte“ Veränderungen der Genexpression können den Phänotyp, also die Zell-Vermehrung, verändern!

Beispiel: Genvermehrung
führt zur abnormal
erhöhten Expression
und ist häufig an
Krebsentstehung
beteiligt



normales Gen

vermehrtes Gen



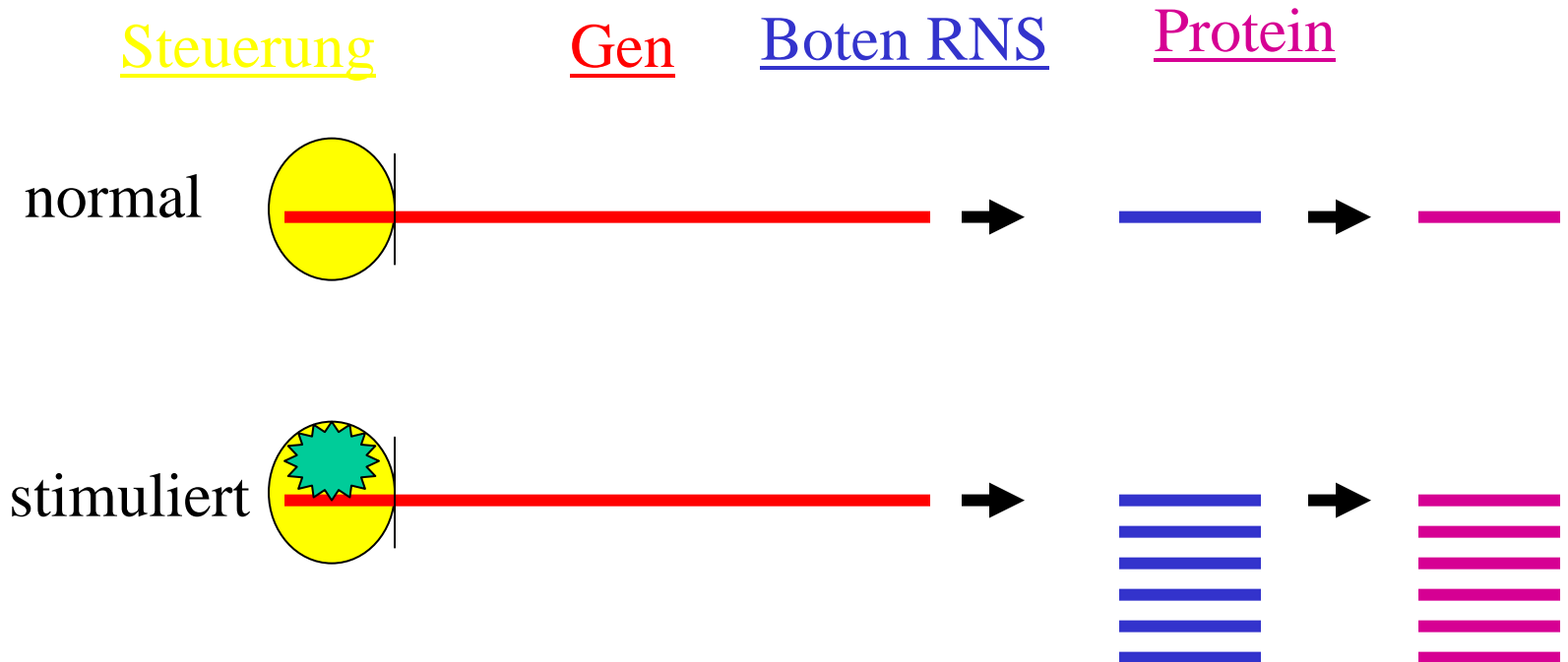
(bis zu 1000 Genkopien)

Boten RNS

Protein

Die Expression von Genen kann durch äußere Einflüsse abnormal verändert werden. Abnormale innere Einflüsse können ebenfalls eine Rolle spielen. Als Folge kann sich der Phänotyp der Zelle verändern.

Modell: Stimulation der Genexpression durch eine chemische Substanz



Die Rolle von Genen bei der Krebsentstehung

1. Starker erblich-genetischer Einfluß, Mendel-Genetik der Vererbung des Risikos mit hohem Ausprägungsgrad
2. Mittlerer erblich-genetischer Einfluß, Ausprägungsgrad begrenzt
3. Schwacher erblicher Einfluß, häufig nur diffus ableitbar
4. Somatische Genveränderungen ohne erkennbare erbliche Basis
5. „Epigenetische“ Veränderungen der Genexpression