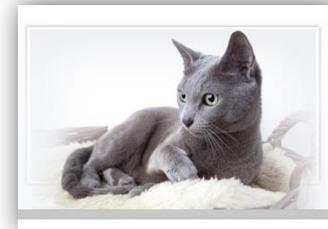


Dendritische Zelltherapie in der Onkologie

Die Geschichte von der Zelle zum Krebs Tumorentstehung, Escapemechanismen





PetBioCell Inhalt

- Definition
- Entstehungsmechanismen
- Immunreaktion
- Metastasen
- Einteilung & Tumorarten

- **Neoplasie:**

eigenständige Neubildung von Gewebe, die auf einer Störung oder dem Verlust der Wachstumsregulation beruht.



Tumor: Geschwulst; örtliche umschriebene
Zunahme des Gewebevolumens *

- Im weitesten Sinne: jede lokalisierte Anschwellung
- Im eigentlichen Sinne: Neoplasie

**nach Pschyrembel[®], 260. Auflage, de Gruyter Verlag*





PetBioCell Definition

- **Dignität:** biologisches Verhalten / Wertigkeit
- **Benigne:** gutartig
- **Maligne:** bösartig
- **Karzinogen:** krebserzeugend

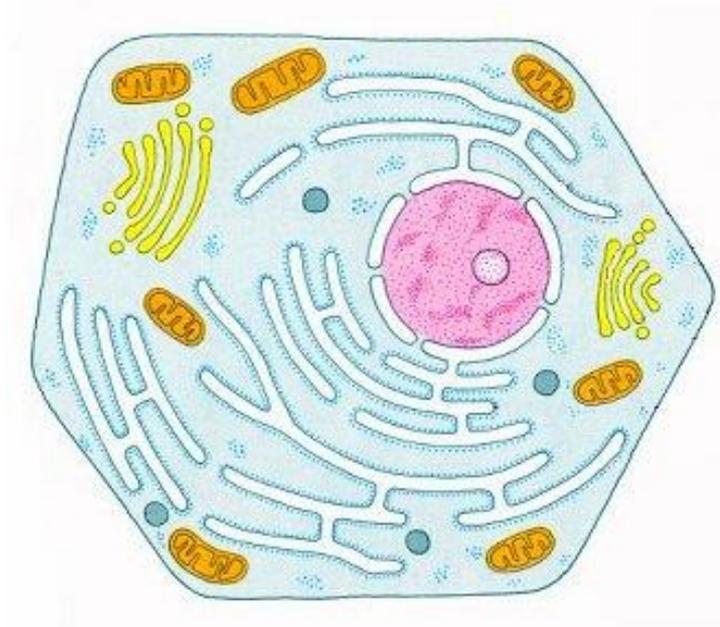




- **Transformation:** maligne Entartung der Zellen
- **Onk-/ Onko-:** Geschwulst als Wortteil
- **Onkologie:** Teilgebiet der Inneren Medizin, das sich mit Tumoren beschäftigt
- **Onkostatisch:** Tumorzellenvermehrung hemmend
- **Onkotoxisch:** Schädigung der Tumorzellen

- Jeder von uns hat veränderte Zellen!





Eine Tumorzelle ist eine genetisch defekte Zelle!

- Gesunde Zellen führen Zellteilungen durch
- Häufigkeit der Zellteilung abhängig vom Zelltyp
- Hohe Teilungsrate: Darmepithel, Leberzellen, Haut
 - Gewebe mit Kontakt zur Außenwelt
- Geringe Teilungsrate: Nervenzellen





Ursache genetischer Schäden

• **Exogene Ursachen**

➤ **Viren**

- Papilomviren, Retroviren, FEILV (Leukämie)

➤ **Parasiten**

- Indirekt, mechanische Reizung, Rundwurm, Gewebsknoten (Fibrosarkom, Osteosarkom)

➤ **Bakterien**

- Helicobacter heilmannii (felines gastrointestinales Lymphom)

➤ **Chemische Substanzen**

- Passiv rauchende Katzen (Lymphom, orales Plattenepithelkarzinom)

➤ **Physikalische Karzinogene**

- (Sonnen-)Strahlung (Plattenepithelkarzinom, kutanes Hämangiosarkom)
- Fremdkörper / physikalische Reizungen



- **Endogene Ursachen**
 - Genetische Ursachen
 - Mutation
 - Immunologische Ursachen
 - FIV Infektion
 - Wachstumsfaktoren & Hormone
 - Ovarialkarzinom Hund



PetBioCell Entstehungsmechanismen

- Veränderung in einem „Wächtergen“ durch Kopierfehler o. seltener durch angeborene Mutation
- Verändertes Gen kann den von ihm kontrollierten Teilschritt nicht mehr korrekt begleiten
- Folge: Weitere Defekte in der nächsten Zellgeneration
- Ist weiteres Wächtergen betroffen potenziert sich Effekt fortlaufend
- Theorie, dass mindestens 5-6 genetische Veränderungen notwendig sind damit maligner Tumor entsteht (multiple hit model)



Jede gesunde Zelle verfügt über genetisch kodierte:

- Tumorsuppressorgene (T)
- Protoonkogene (P)

Sie regulieren dort üblicherweise Zellwachstum (Proliferation) und Zellreifung (Differenzierung).



PetBioCell Entstehungsmechanismen (T)

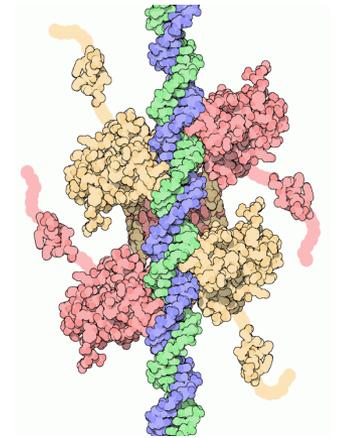
- Tumorsuppressorgene (T) haben Einfluss auf
 - Regulationsmechanismen und
 - Reparaturmechanismenin der Zelle.

- Die Fehlerhäufigkeit steigt im Alter!



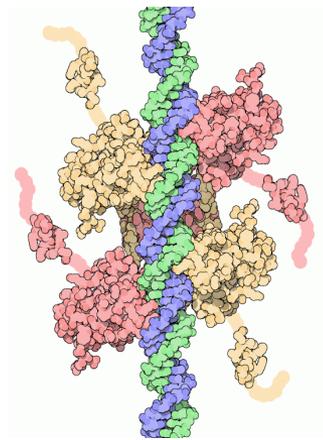
Tumorsupressorgene kodieren Proteine, die:

- Die Zellbildung kontrollieren,
- geschädigte Zellen reparieren,
- geschädigte Zellen abtöten (Apoptose).



Der „Star“: das p53 Tumorsuppressorgen

- Erkennt Zellen mit geschädigter DNS
- Leitet Apoptose ein
- Fehlerhaftes p53 Gen → ungehinderte Zellteilung



Verlust der normalen Funktion des **p53 Tumorsuppressorgens**

- Häufige Veränderung bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen des Menschen
- Beim Tier z.B. beim Plattenepithelkarzinom von Rind, Pferd und Katze
- Bei der präkanzerösen felines aktinischen Keratose
 - Überexpression von p53 bei Katzen mit oralem Plattenepithelkarzinom (v.a. bei Haltung in Tabakrauch belasteter Umwelt)



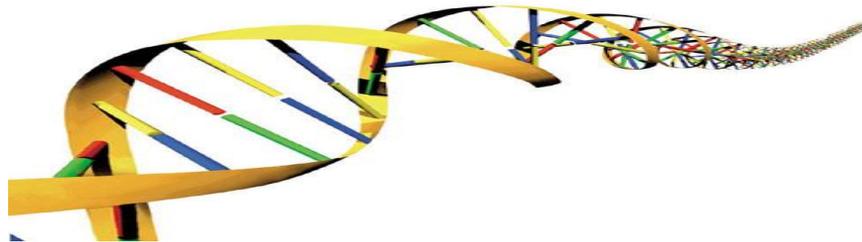
PetBioCell Entstehungsmechanismen (P)

- **Protoonkogene (P) & Onkogene**
- Physiologisch vorkommende Gene
- Kodieren u.a.:
 - Wachstumsfaktoren
 - Rezeptoren für Wachstumsfaktoren
 - Proteine der Signalübertragung
 - DNS-Teilungsregulatoren

Protoonkogene werden durch Mutation zu Onkogenen durch:

- Ionisierende Strahlung,
- Chemischen Substanzen oder
- Viralen Einflüssen.

Werden auch als „c-onc“ oder „v-onc“ bezeichnet.



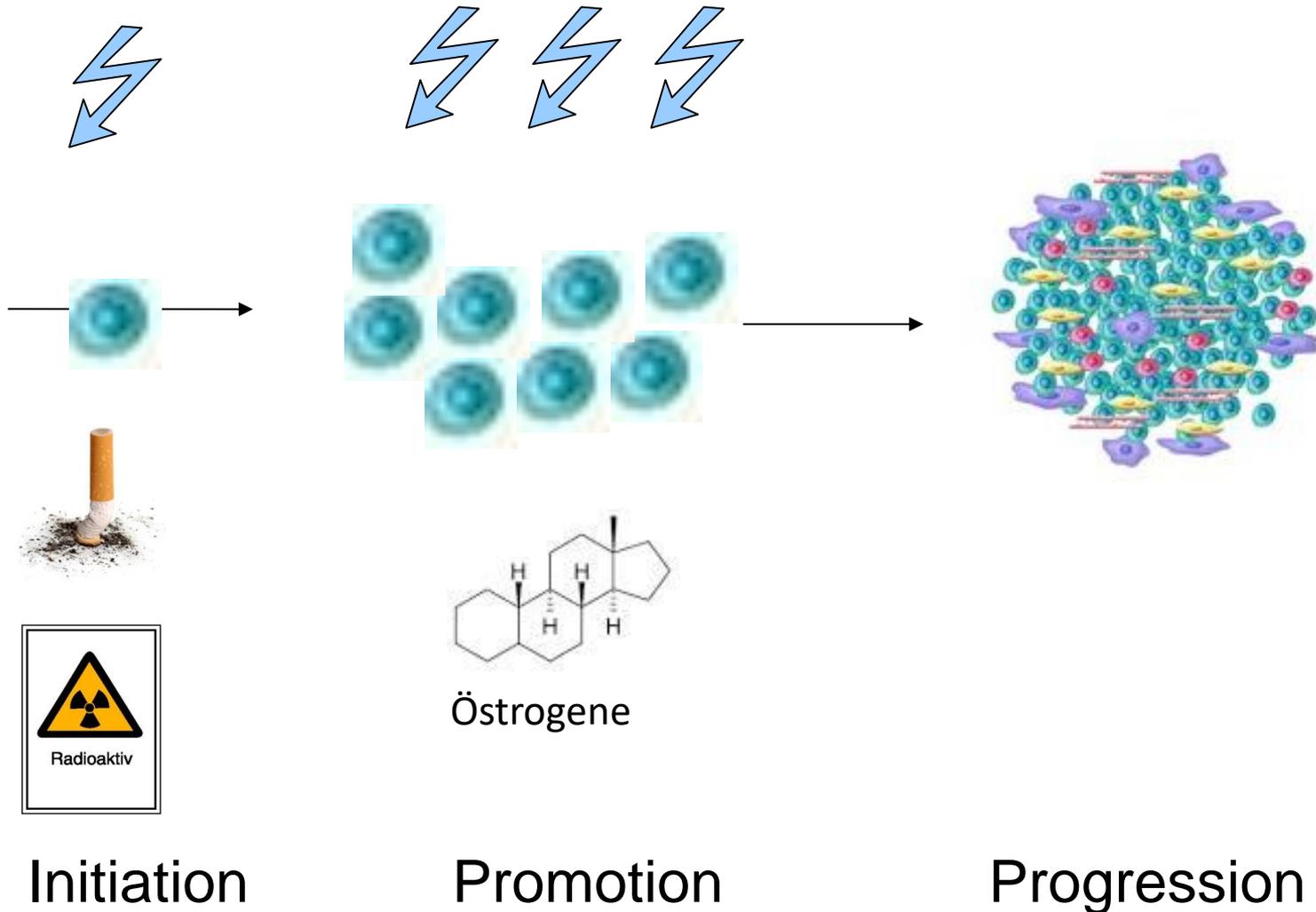
Quelle: http://puesoccurrences.files.wordpress.com/2009/07/dna_500.jpg



Transformation

- Mehrstufiger Prozess der Tumorentstehung
- Folge von Veränderungen bei (T) und (P)
- Besteht aus:
 - Initiation
 - Promotion
 - Progression

Entstehungsmechanismen





Tumore, die sich in einem immunkompetenten Patienten entwickeln sind entweder

- Der Überwachung des Immunsystems entkommen
- oder
- Die gegen sie gerichtete Immunantwort reicht nicht aus.

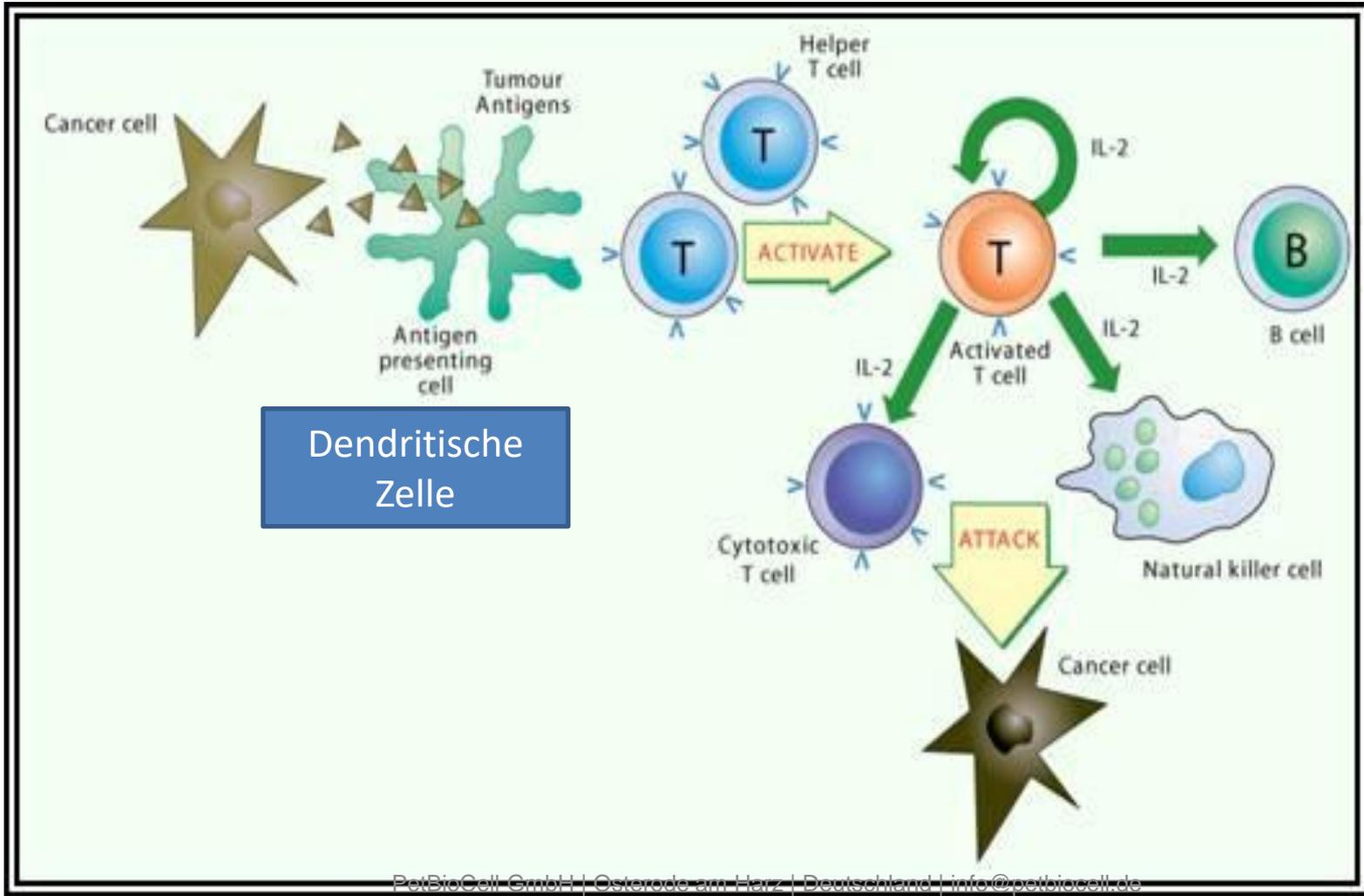


Immunsystem und Krebs: Ein kompliziertes Wechselspiel

- Eliminierung der Tumorzelle durch Antigenpräsentation u. Erkennung durch T-Zellen
- Tumorequilibrium (Ruhezustand) durch erworbenes Immunsystem
- Escapemechanismen



PetBioCell Immunreaktion

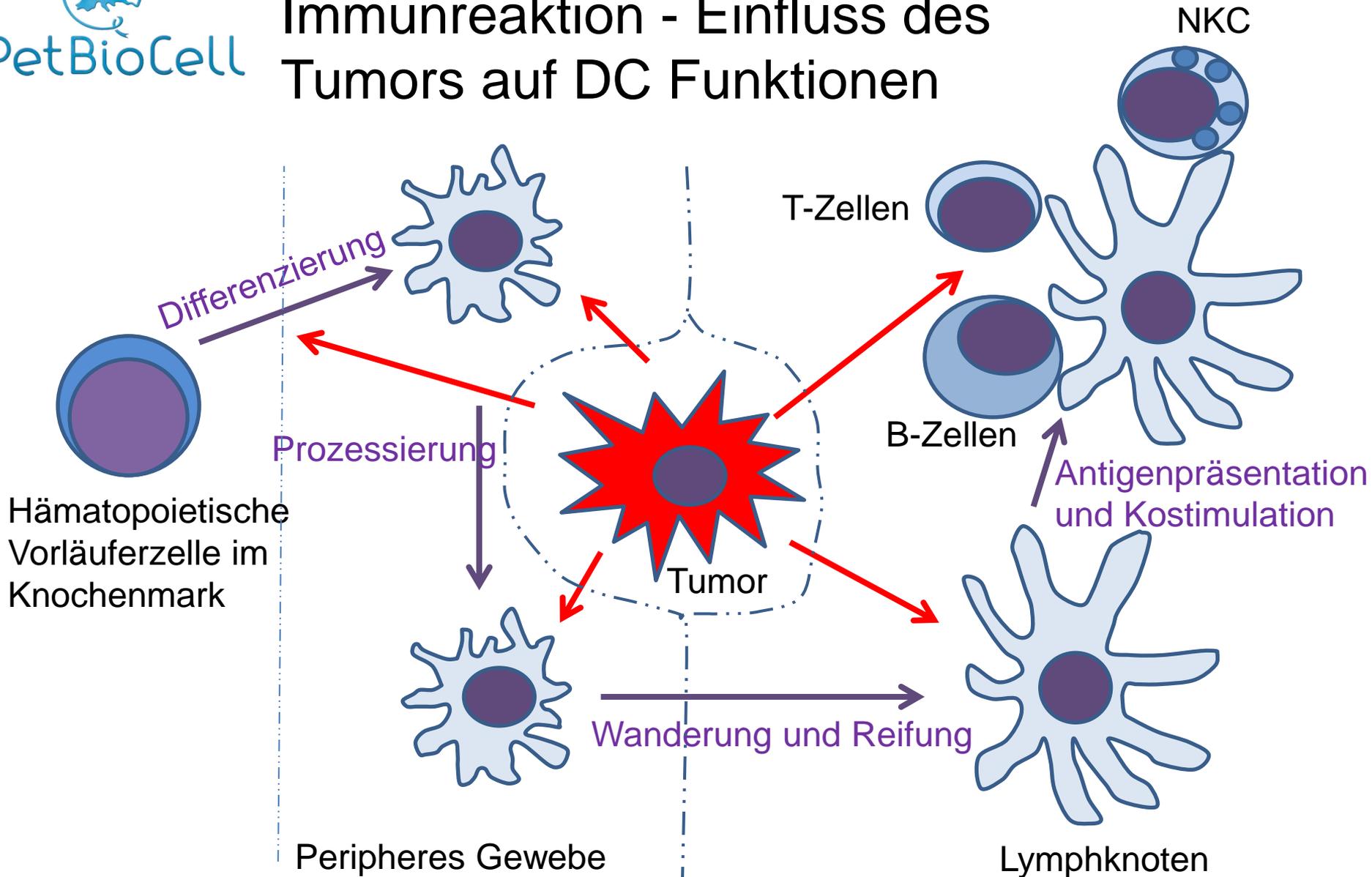




PetBioCell Immunreaktion - Escapemechanismen

- Keine/ zu geringe Ausbildung von Molekülen auf Tumorzellen zur Erkennung durch Antigen-präsentierende Zellen
- Verhindern von Co-Stimulation
→ Tolerierung durch T-Zellen
- Sekretion immunsuppressiver Faktoren durch Tumorzellen (bspw. TGF- β)
→ Störung der Kommunikation der Immunzellen (NK-Zellen, dendritische Zellen, T-Zellen)
- Tumore entlassen lösliche Moleküle (z.B. HLA-I)
→ reduziert T-Zell-vermittelte Immunantwort & zerstören NK sowie zytotoxische T-Zellen

Immunreaktion - Einfluss des Tumors auf DC Funktionen





- Immunität gegenüber wachstumshemmenden Signalen
- Selbstversorgung mit Wachstumssignalen
- In der Lage
 - zur unbegrenzten Zellvermehrung (Replikation)
 - zur selbstständigen Blutgefäßneubildung (Angiogenese)
 - dem programmierten Zelltod (Apoptose) zu entgehen
 - zur Invasion u. Metastasierung
- Manipulation des Energiestoffwechsels des Patienten
- In der Lage der Zerstörung durch das Immunsystem zu entkommen



Definition

Abtrennung von Zellen des Primärtumors mit Ablagerung und Anwachsen an neuer Lokalisation.

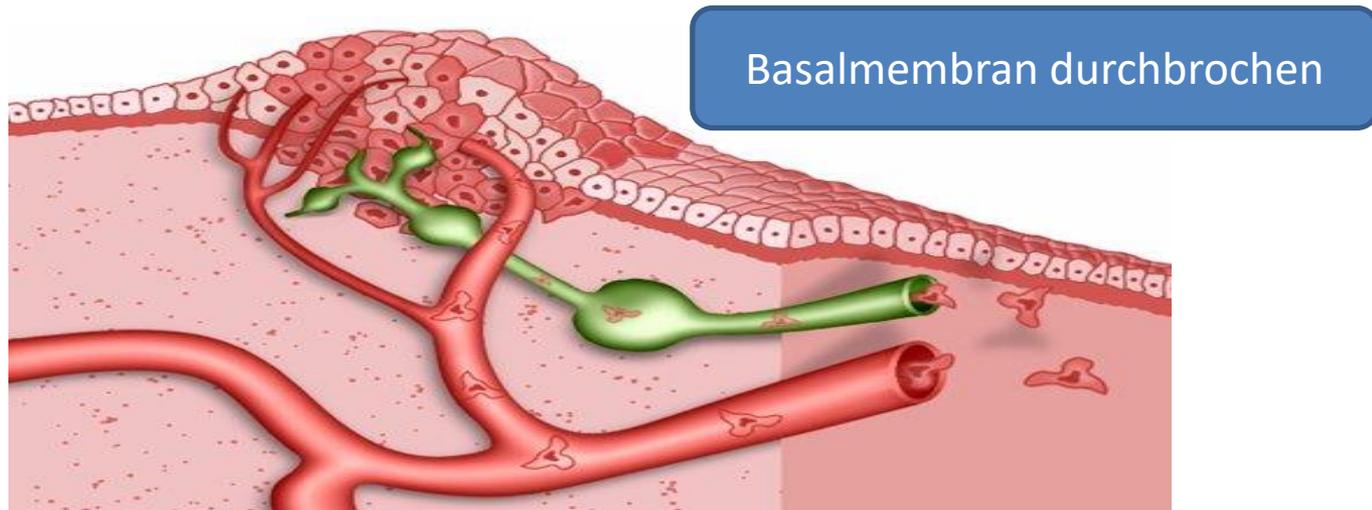
Es folgt ein Wachstum der Sekundärtumoren.

90% der Tumorpatienten versterben an den Metastasen und nicht am Primärtumor (Roessner et al. 2004).

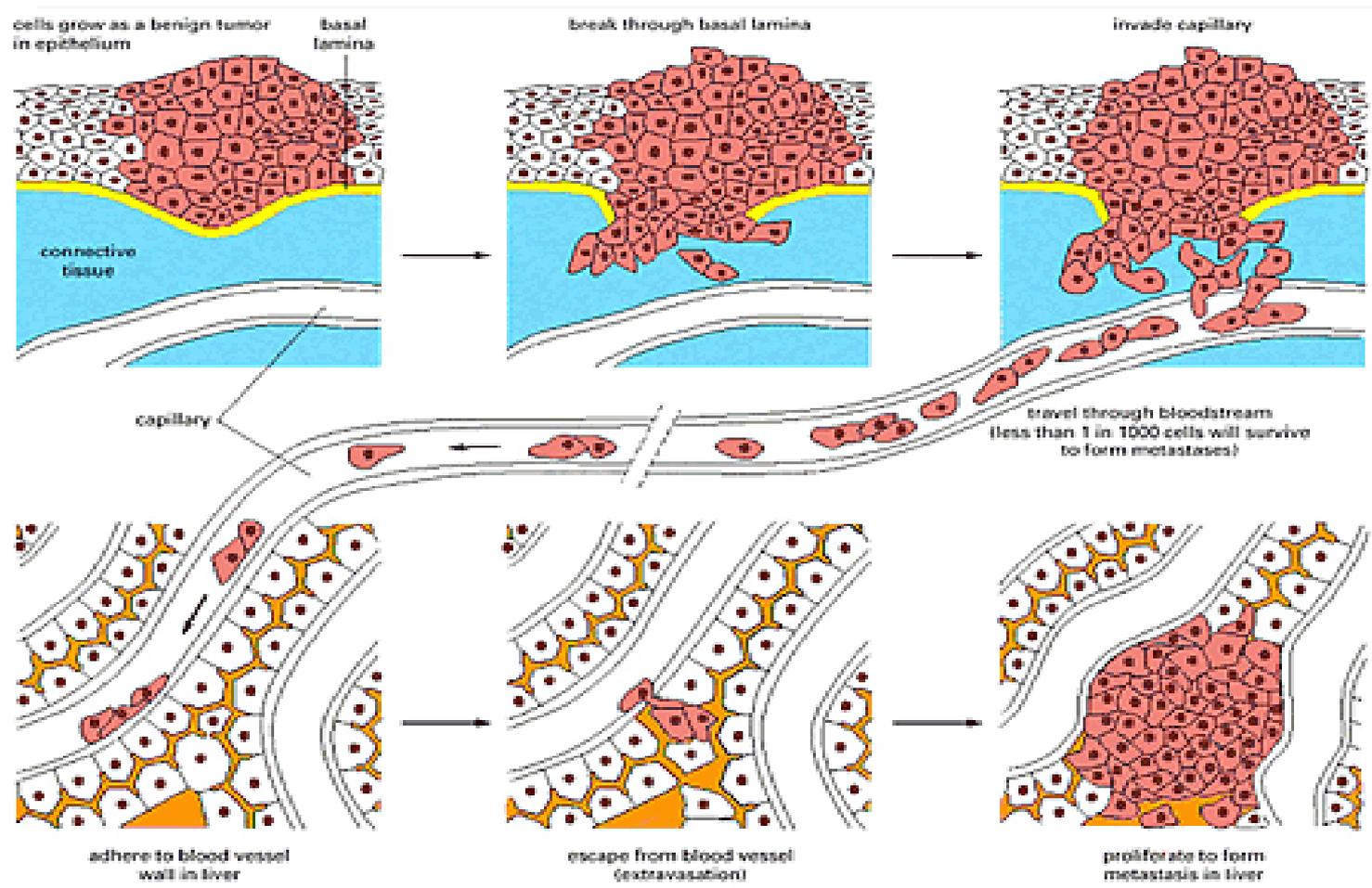


PetBioCell Metastasen

- Zerstörende Infiltration & Tumorzellablösung
- Verschleppung
- Anwachsen am Metastasierungsort



Quelle: www.Planet-Schule.de



Quelle: ncbi.nlm.nih.gov



Formen der Verschleppung

- Lymphogene Metastasierung
 - Mammatumor
- Hämatogene Metastasierung
 - Vena cava: Mamma-, Haut-, Weichteil-, Knochentumore vorwiegend Metastasierung in die **Lunge, Skelett und Gehirn** und
 - Vena Portae: Tumore des Gastrointestinaltrakt, Milz, Pankreas, vorwiegend Metastasierung in die **Leber**
- Kanalikuläre Metastasierung (mechanisch)
 - FNA bei Übergangskarzinom, iatrogen bei OP
- Abklatschmetastasen
 - Mechanisch, räumliche Nähe



Metastasierungsorte

- Anatomie
- Homing
 - „optimale Bedingungen“
 - „Seed“ & „Soil“ Hypothese
- Bestimmte Tumore haben „beliebte Organe“ z.B.:
 - Melanome → Lunge
 - Prostatakarzinom → Knochen





Form der Einteilung:

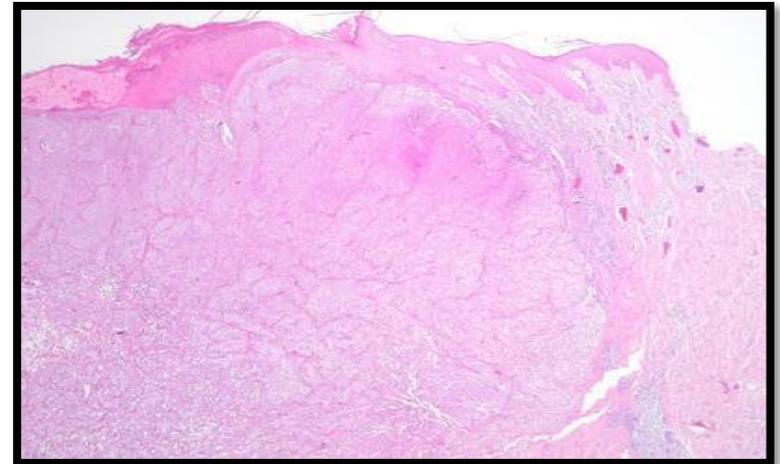
- Nach der Dignität
- Staging
- Grading
- Nach dem Gewebe





Nach Dignität

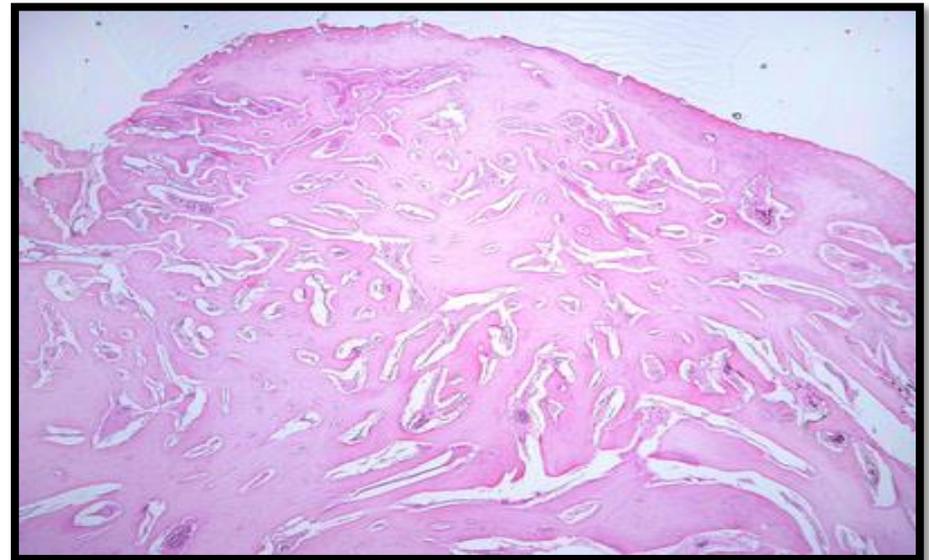
- Maligne:
Bösartige Tumore mit hoher Teilungsrate, großer Wachstumsgeschwindigkeit, infiltrativem Wachstum und Tendenz zur Metastasierung.





Nach Dignität

- Benigne:
Gutartige Tumore mit niedriger Zellteilungsrate, geringer Tendenz zu infiltrativem Wachstum und Metastasierung.



http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/mu/s007_a.jpg

Dignität*

benigne

organoides, differenziertes
homologes Gewebe

homogene Schnittfläche

keine Entzündung

gleichmäßiger Zelltyp

isomorphe Zellen

Kern-Plasma 1:4-8

maligne

nicht org., verschiedenes,
heterologes Gewebe

inhomogene Schnittfläche

perifokale Entzündung

ungleichmäßiger Zelltyp

polymorphe Zellen

Kern-Plasma 1:1

*nach Institut für Pathologie der TiHO

Staging

- Stadieneinteilung von Tumoren
- Bessere Beurteilung
- Bessere Dokumentation





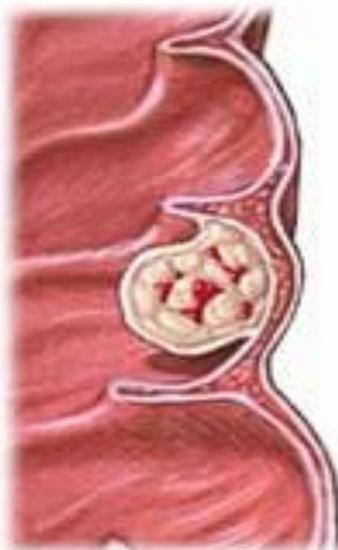
Staging → TNMR-System

- Eigenschaften des Primärtumors **-T**
- Veränderungen der regionären Lymphknoten **-N**
- Vorhandensein von Metastasen **-M**
- Resektionsradius **-R**

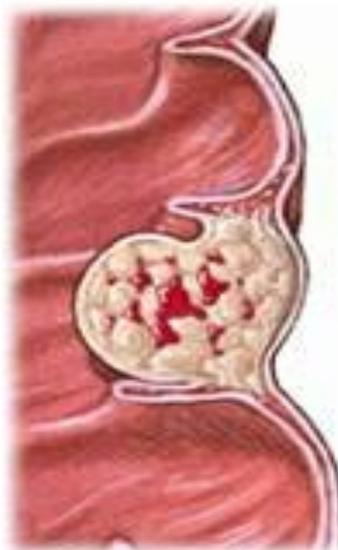




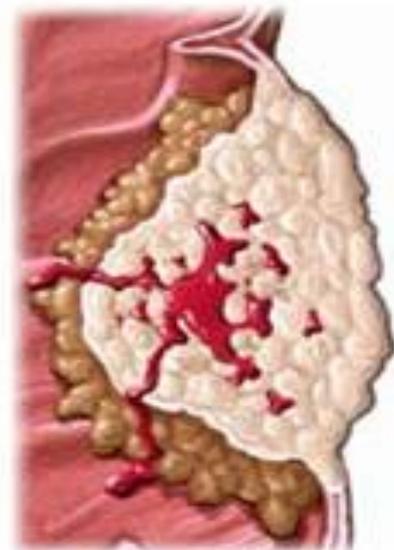
Tumorarten & Einteilung



Stage I



Stage II



Stage III



Staging

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1*	N0	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

Basalmembran noch nicht durchbrochen

Quelle: <http://www.touchoncology.com/img/Image/staging.gif>



Grading

Bestimmung des Malignitätsgrades an Hand des histologischen Bildes:

- Je differenzierter ein Tumor, desto benigner
- Je weniger differenziert, desto maligner



PetBioCell Tumorarten & **Einteilung**

Nach Gewebe

- Epitheliale Tumoren
- Mesenchymale Tumoren
- Rundzelltumoren (blutbildendes Systems)



Epitheliale Tumoren

- ...-om → benigne Epithelneoplasie
- Karzinome → maligne Epithelneoplasie
- Adenome → benigne Drüsenneoplasie
- Adenokarzinome → maligne Drüsenneoplasie



Epitheliale Tumoren

- Papillom
- Plattenepithelkarzinom
- Malignes Melanom
- Adenom der Hepatoiden Zellen
- Adenokarzinom der Speicheldrüsen



PetBioCell Adenom der Hepatoiden Zellen

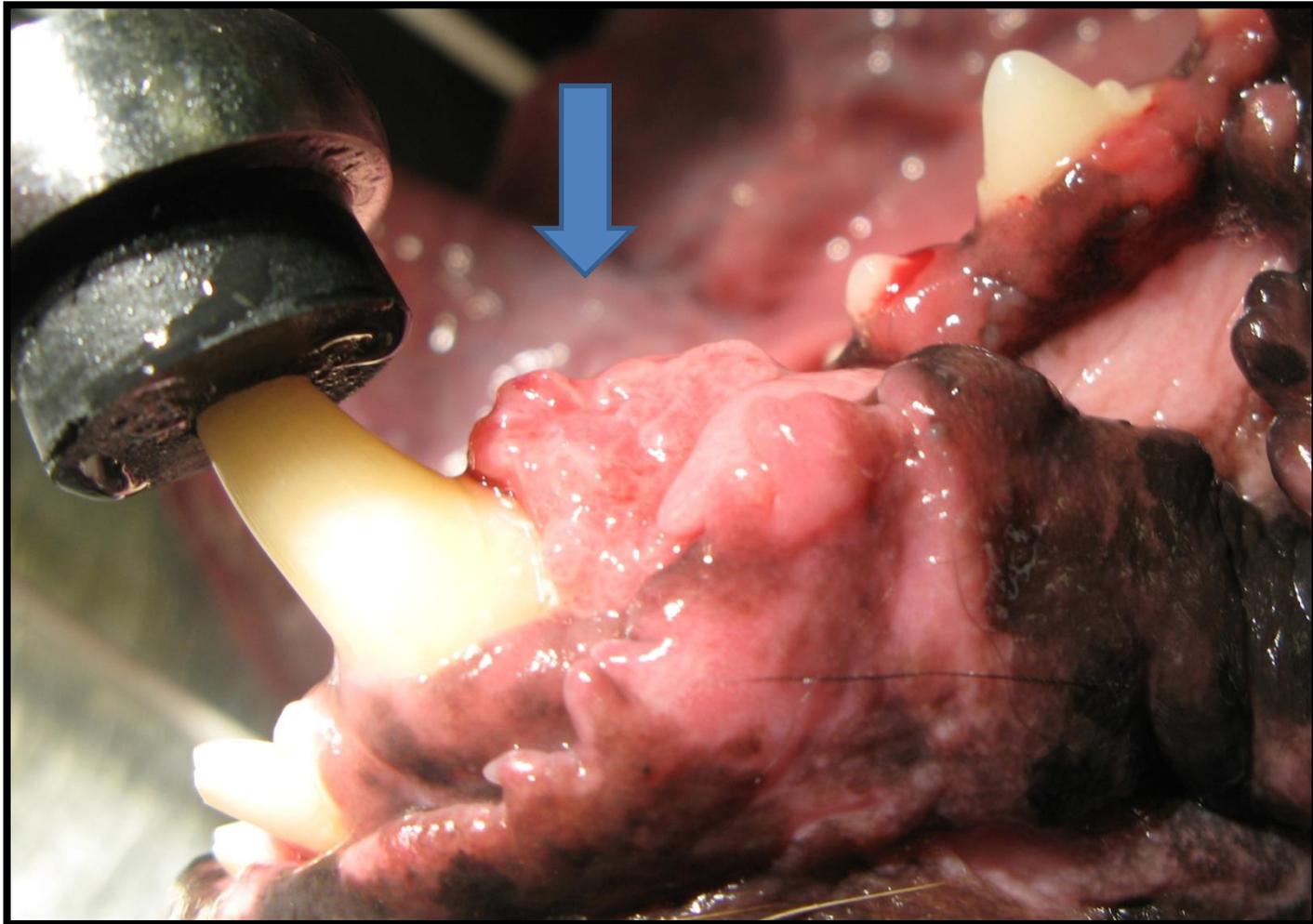
Ggf. auch durch Hormone beeinflusst





PetBioCell

Plattenepithelkarzinom



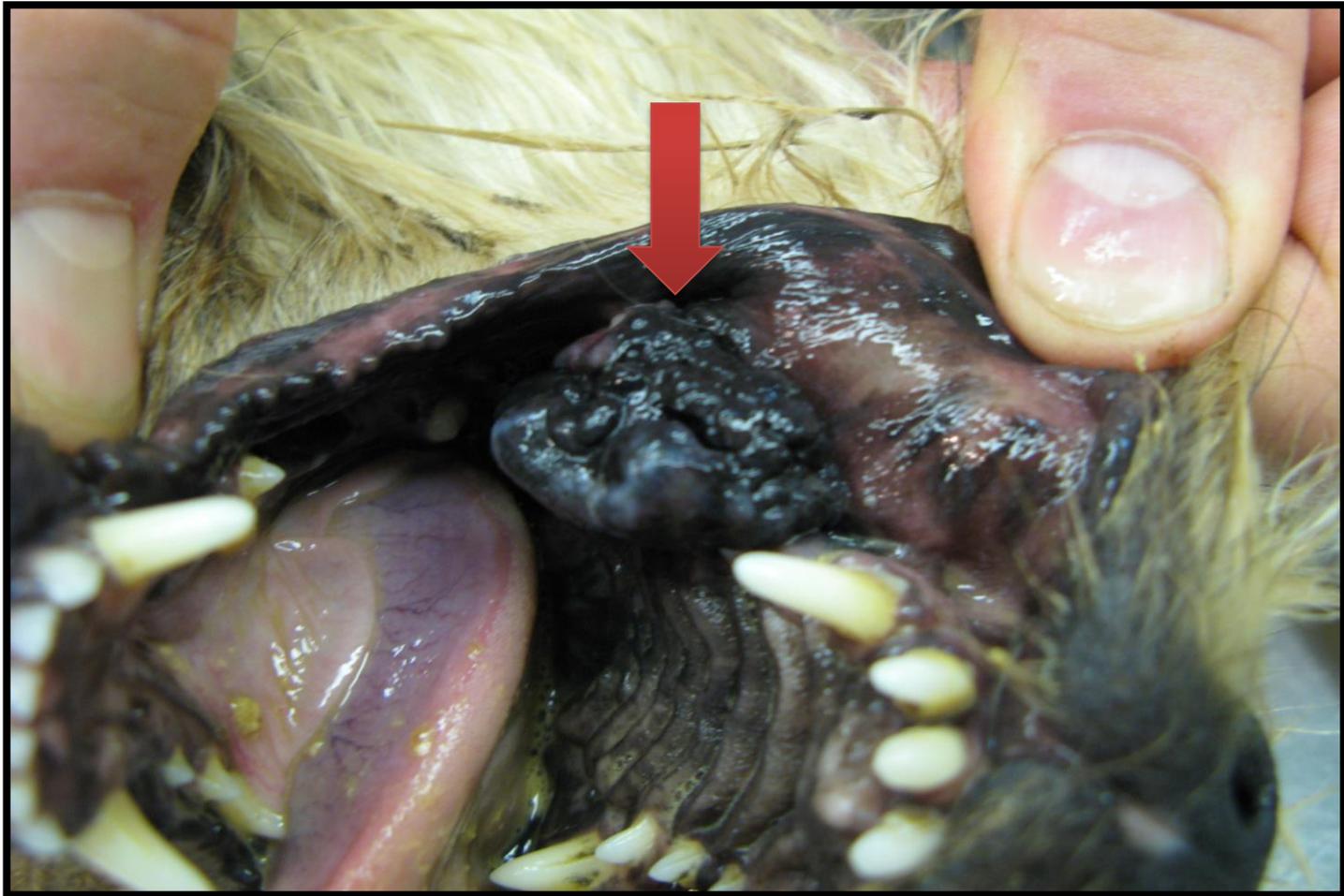
Plattenepithelkarzinom



Plattenepithelkarzinom



Quelle: Institut für Veterinärpathologie, FU Berlin





Mesenchymale Tumore

- ...-om → benigne mesenchymale Neoplasie
- Sarkom → maligne mesenchymale Neoplasie



PetBioCell Tumorarten & Einteilung

Mesenchymale Tumore

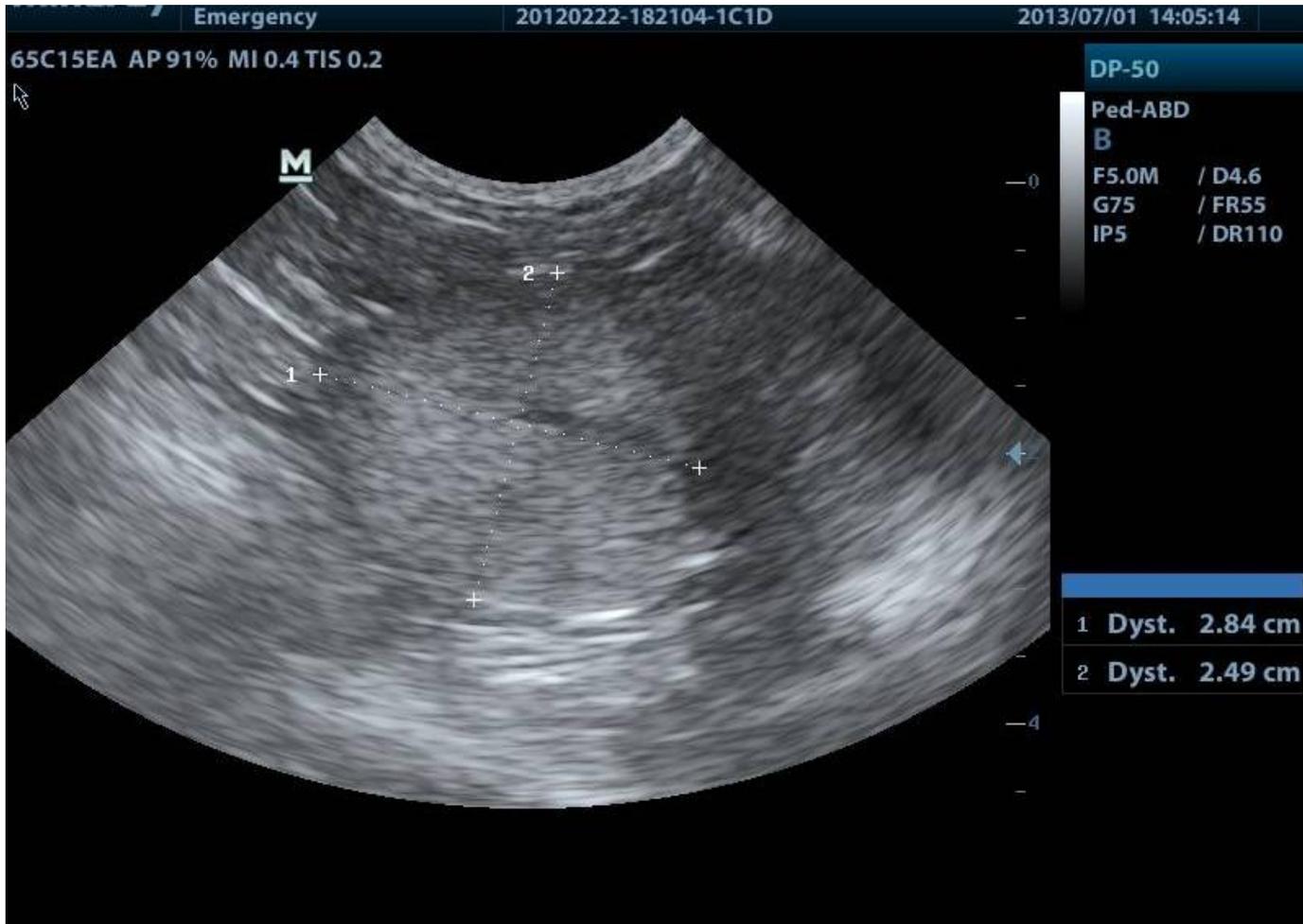
- Lipom
- Fibrom
- Fibrosarkom
- Leiomyosarkom
- Osteosarkom
- Hämangiosarkom



„Canine osteosarcoma“ von Joel Mills – Eigenes Werk. Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons - http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Canine_osteosarcoma.JPG #mediaviewer/File:Canine_osteosarcoma.JPG



PetBioCell Sarkom der Leber





Rundzelltumore (hämatopoetisches System)

- Lymphom
- Histiozytom (kutan, systemisch, maligne)
- Leukose
- Plasmozytom





PetBioCell Darm einer Katze mit Leukose



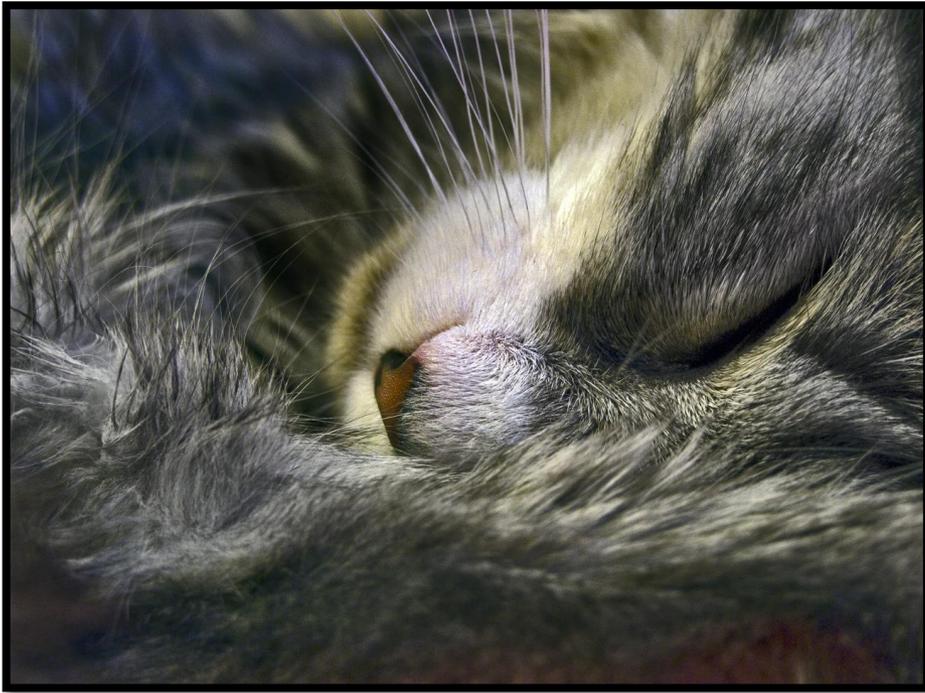
Leukose-Mesenterium“ von Uwe Gille - Eigenes Werk.
Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons
- [http://commons.wikimedia.org/wiki/
File:Leukose-Mesenterium.jpg#mediaviewer/
File:Leukose-Mesenterium.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Leukose-Mesenterium.jpg#mediaviewer/File:Leukose-Mesenterium.jpg)



PetBioCell Histiocytom Hund



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Noch Fragen?

