

Onkoproteine als Signal-Rezeptoren — zelluläre Diagnostik

Dr. Jörn Schnepel

Seminar III

Molekulare Onkologie 2007

Praxisklinik Dr. Kübler, München

Überblick

- **Signalwege zur Steuerung der Proliferation einer gesunden Zelle**
- **Störungen der Signaltransduktion in einer Tumorzelle**
- **Schaltstellen und Schlüsselfaktoren der Signaltransduktion**
- **Sicherheits-PCR als Einstiegsdiagnostik**
- **Quantifizierung und Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen mittels ELISA und FISH Techniken**
- **Kultivierung von Dendritischen Zellen und Killerzellen für die kombinierte Immuntherapie**

Signaltransduktion

extrazellulärer
Stimulus

Verstärkung des Signales
durch Second-Messenger

Aufnahme und Weiterleitung
durch Membran-Rezeptoren

intrazelluläre Umsetzung
des Reizes

Stimuli :

- Wachstumsfaktoren
- Cytokine
- Hormone (Bsp.: Insulin)
- Nährstoffe (Aminosäuren, Glucose, etc.)
- Zell-Zell-Interaktionen
- Zell-Matrix-Interaktionen

Effekte :

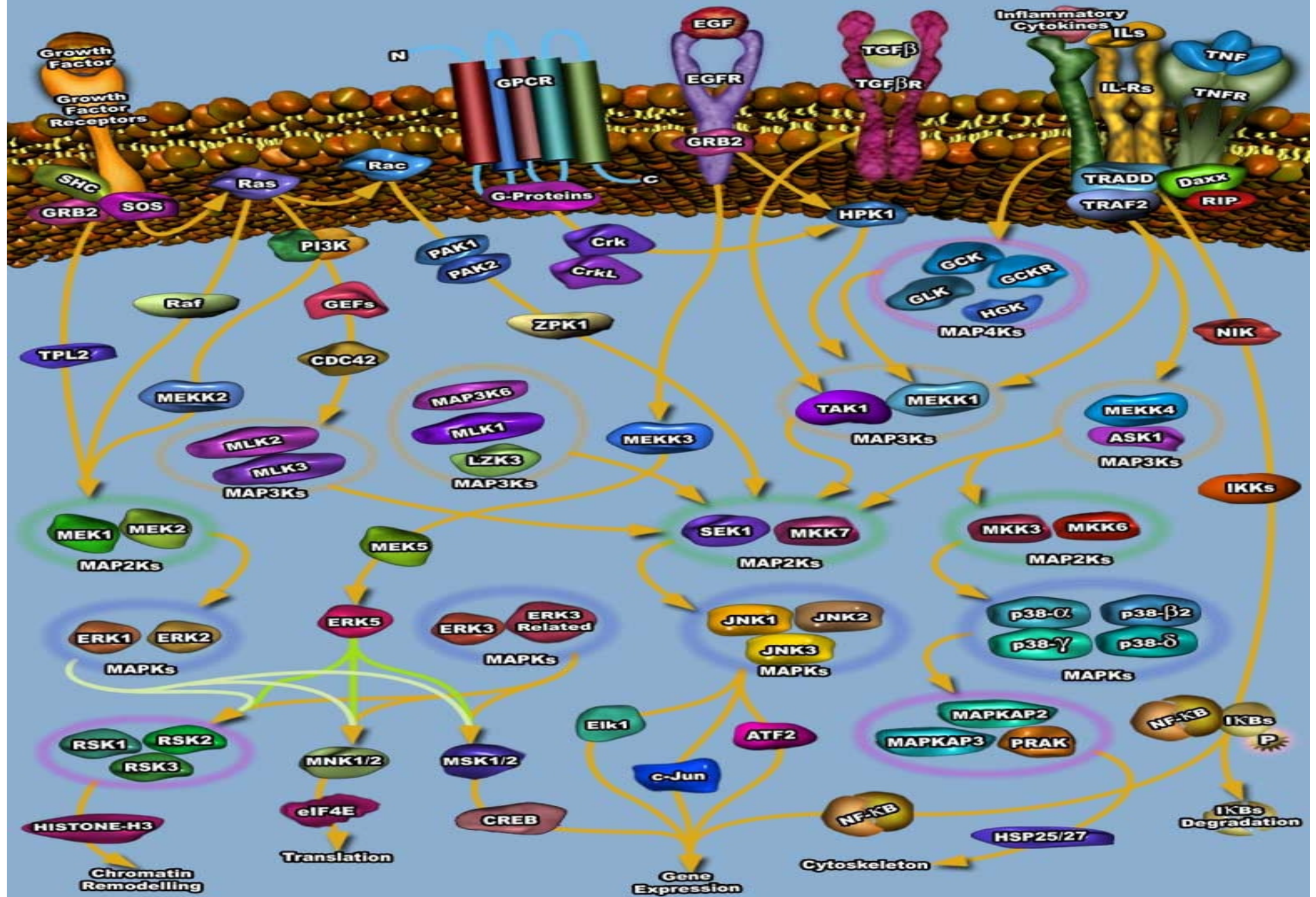
- Proliferation
- Mitose
- Migration
- Genexpression
- Survival-Effekte
- Apoptose
- etc.

Signalwege

Wichtige Signalwege zur Steuerung von Proliferation, Mitose, Apoptose, Differenzierung, etc. :

- Akt/RTKs/NF- κ B-Signaling
 - Ras/Integrin-Signaling
 - mTOR-Signaling
 - p53-Pathway
 - PI3K-Signaling
 - GPCR-Signaling
 - MAPK-Signaling
 - VEGF-Signaling
 - wnt-Signaling
 - notch Pathway
 - hedgehog Signaling
- Death Receptor Signaling
 - etc.

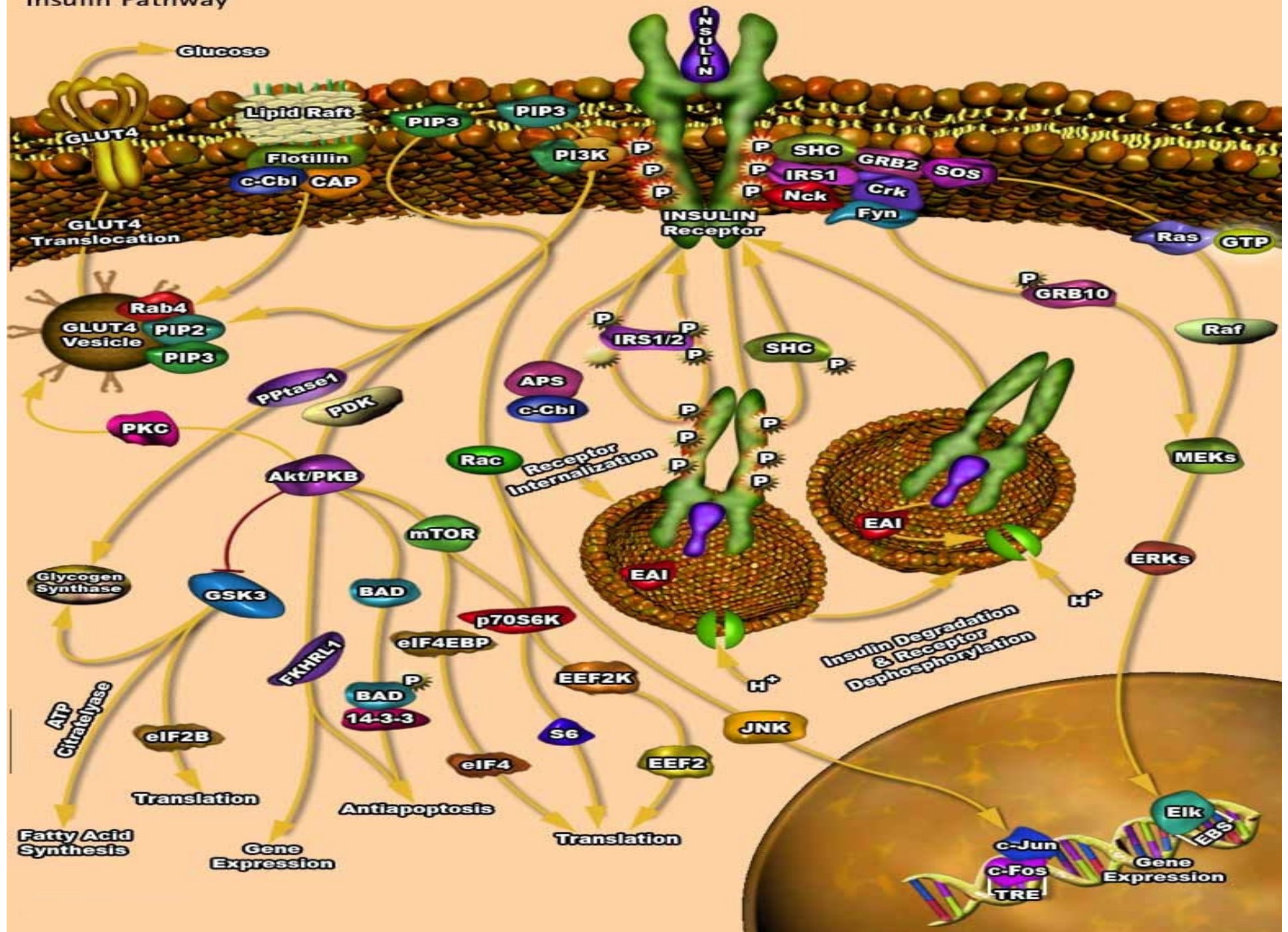
MAPK Family Pathway



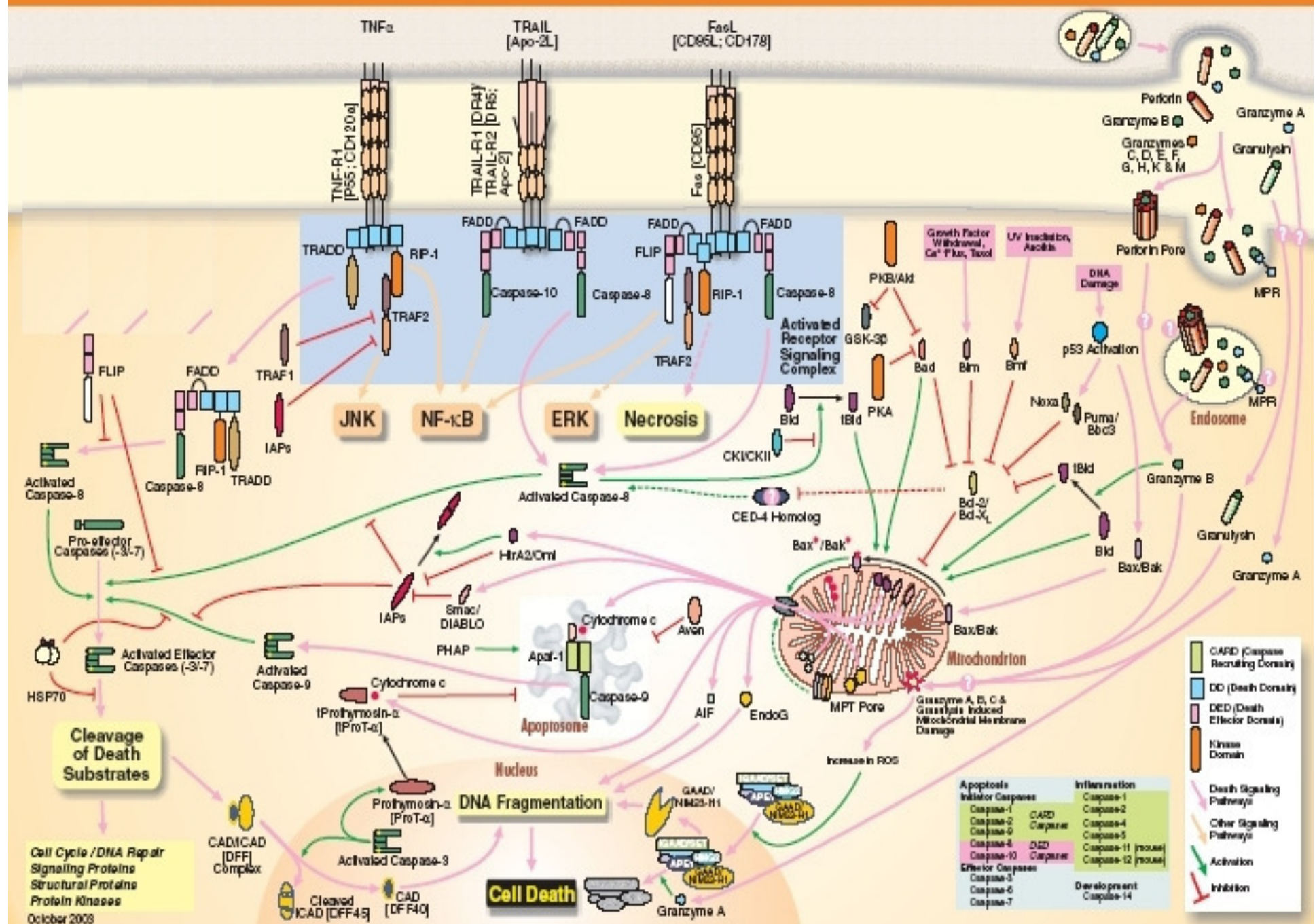
GPCR Pathway



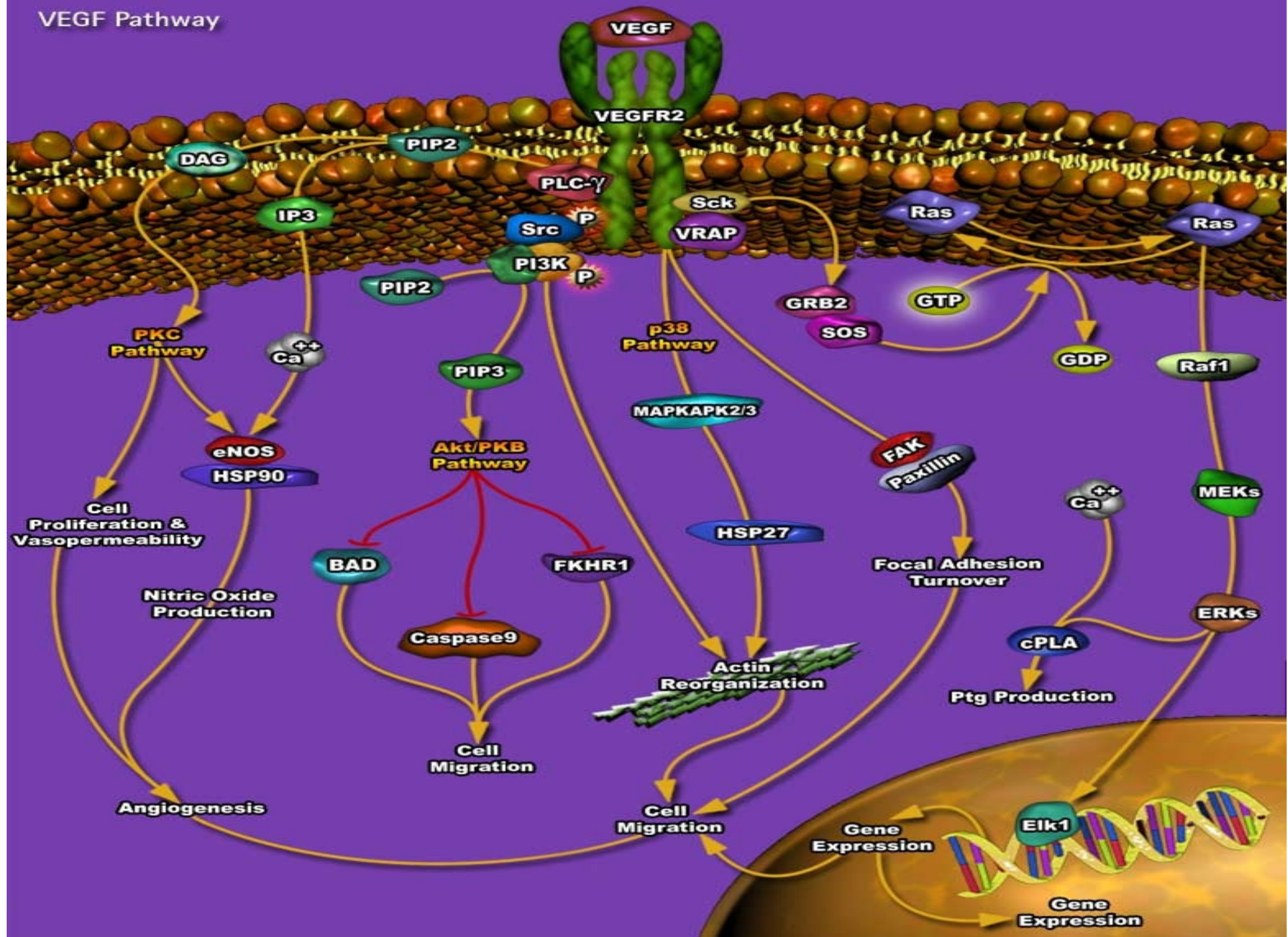
Insulin Pathway



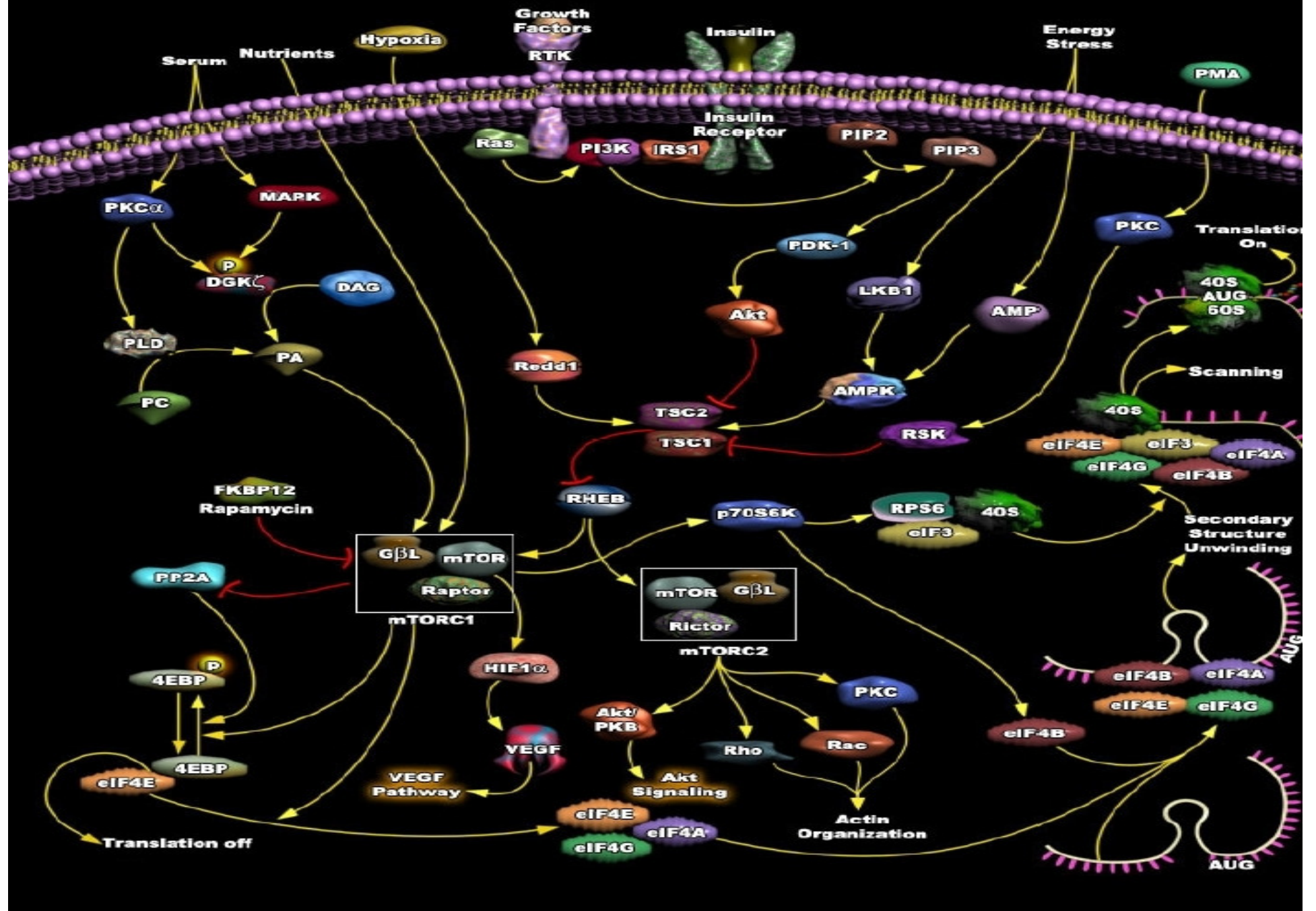
Death Cascades



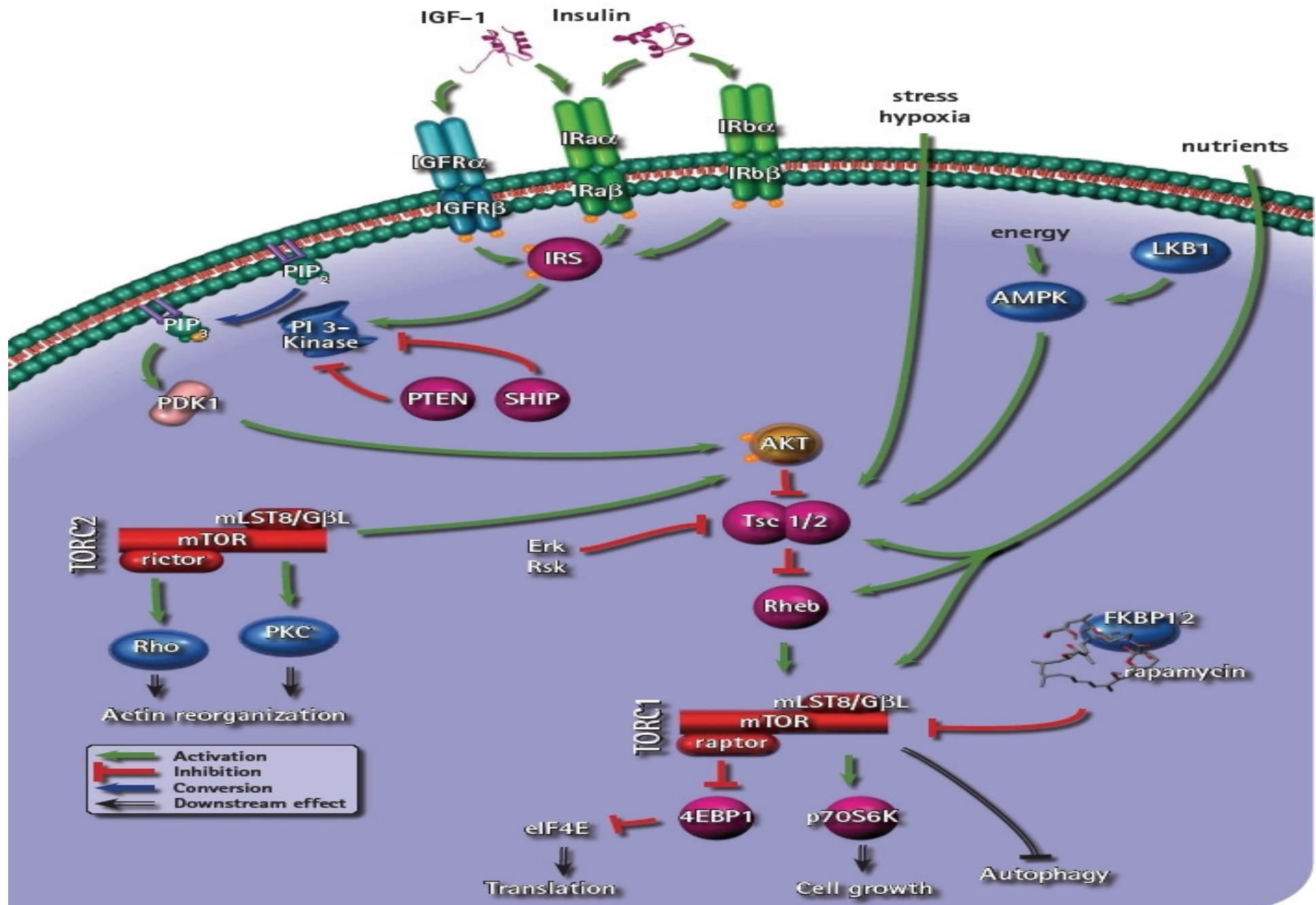
VEGF Pathway



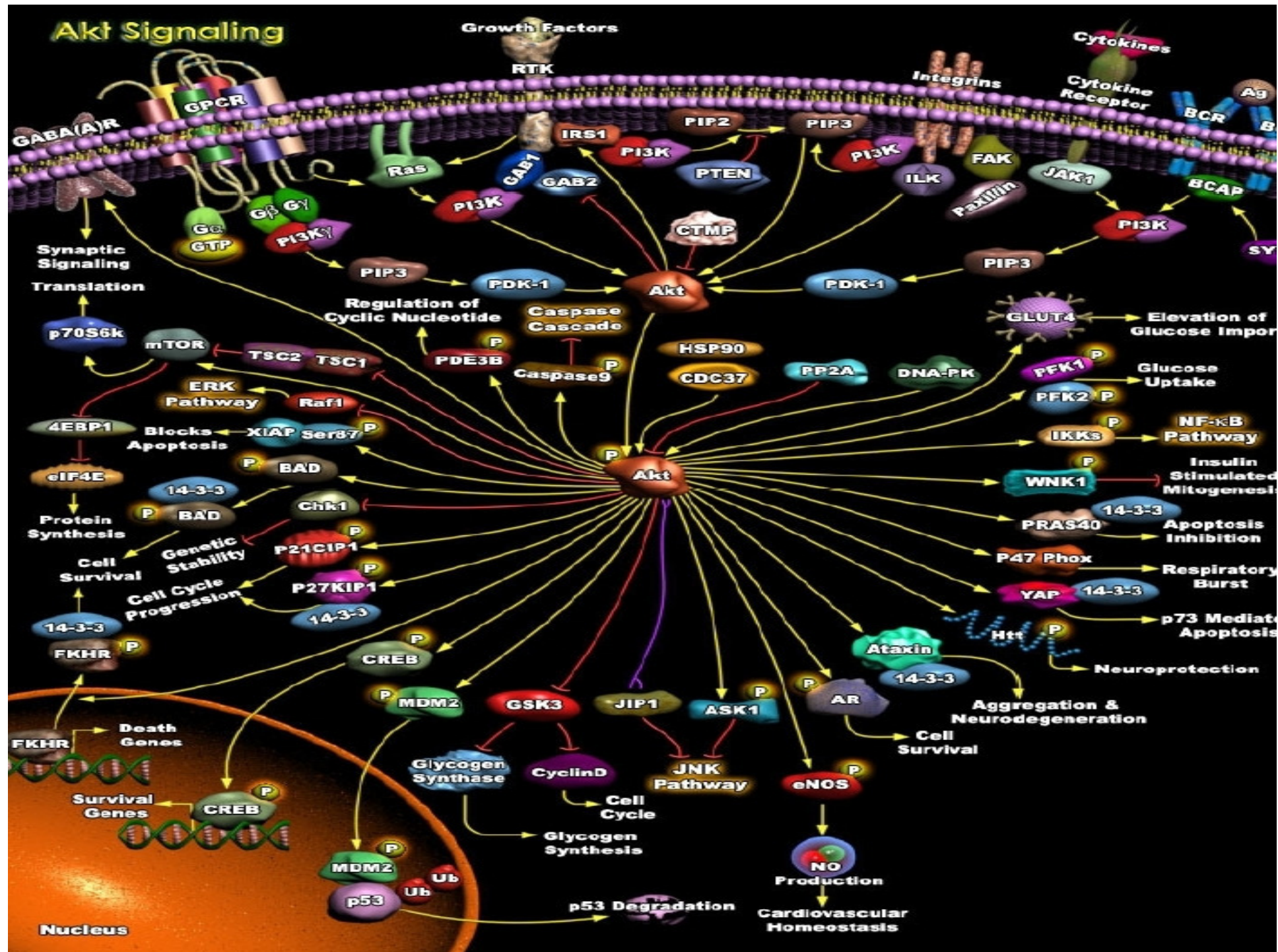
mTOR Pathway



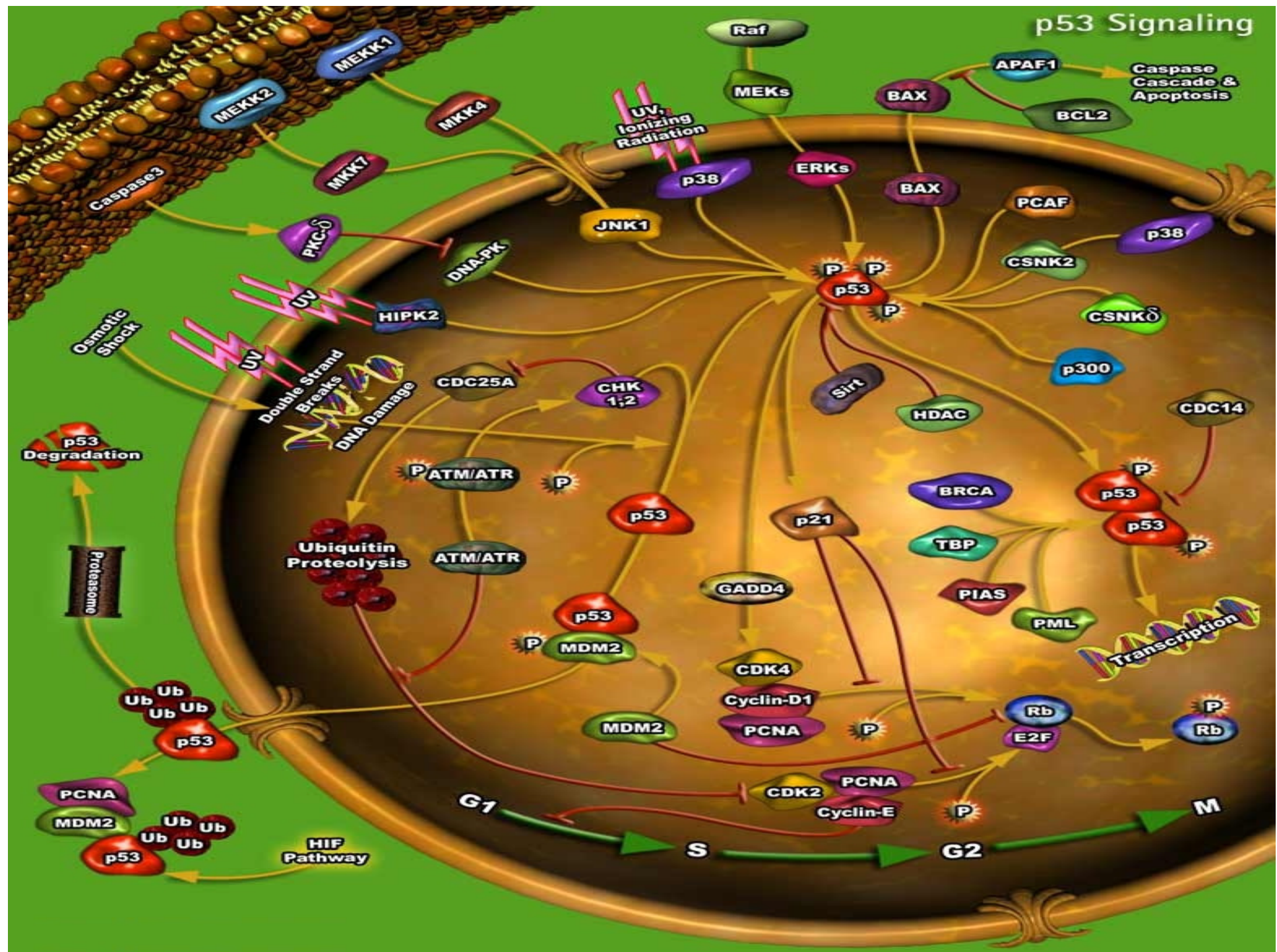
mTOR Signaling



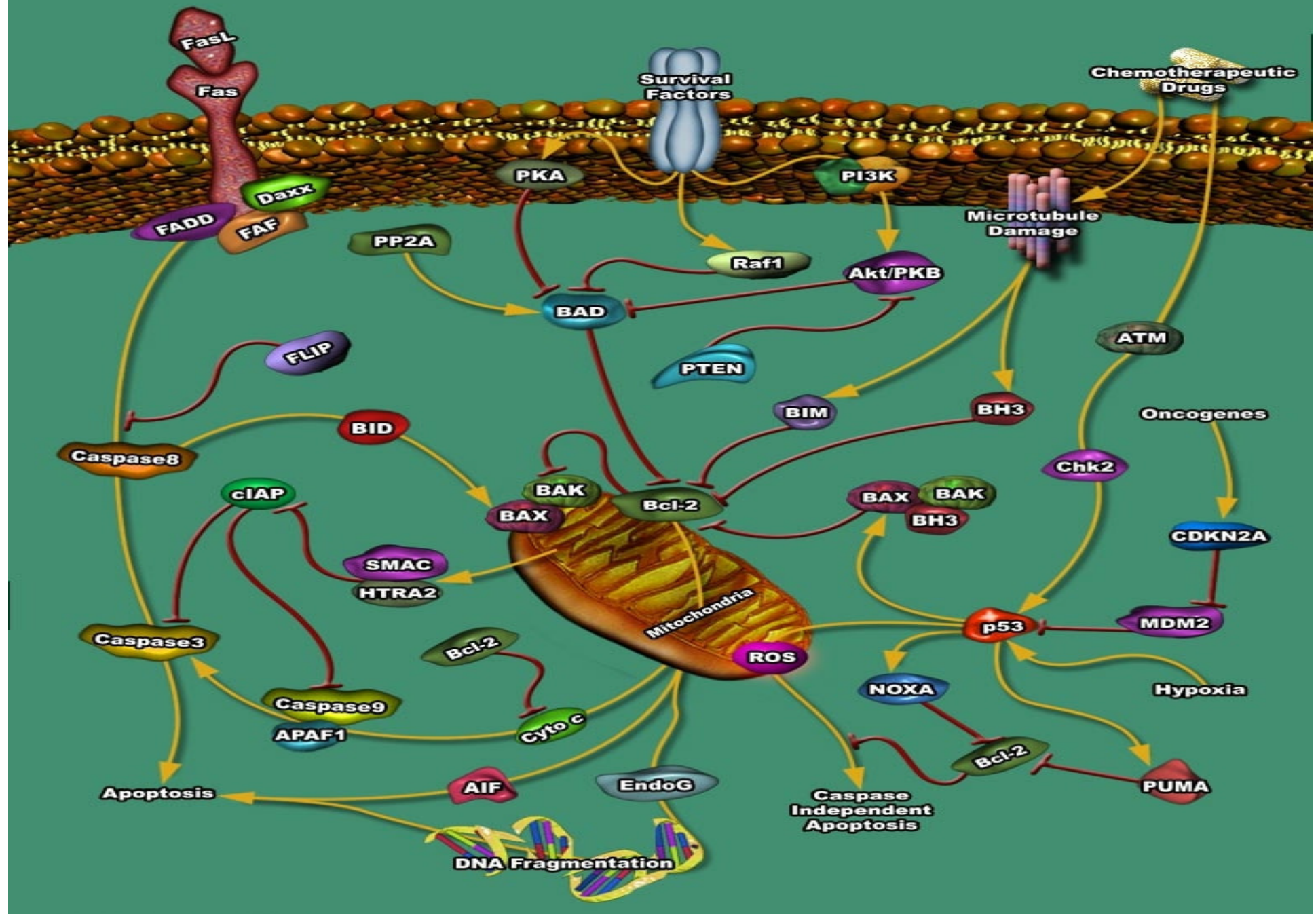
Akt Signaling

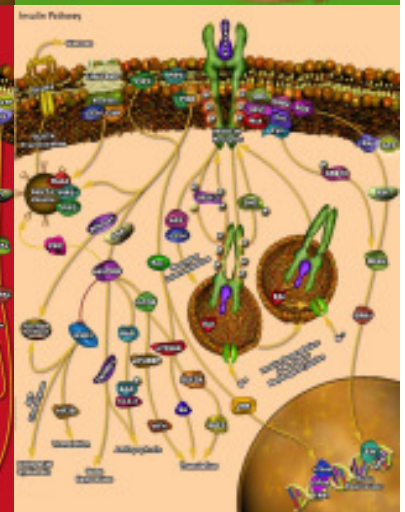
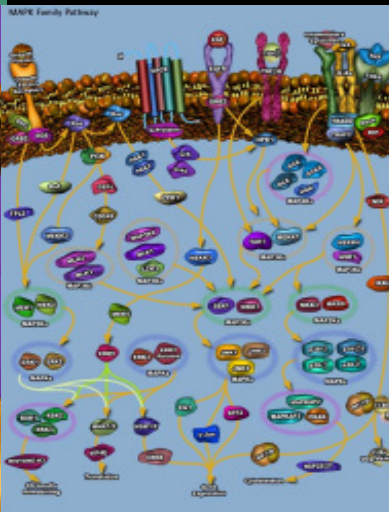
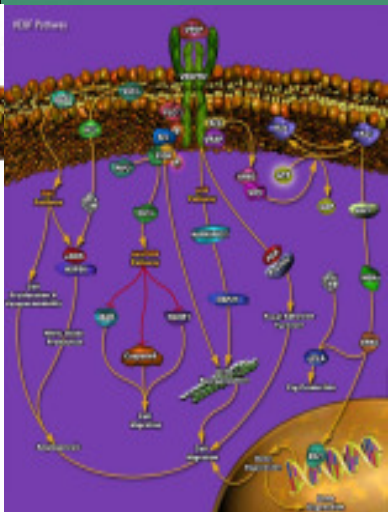
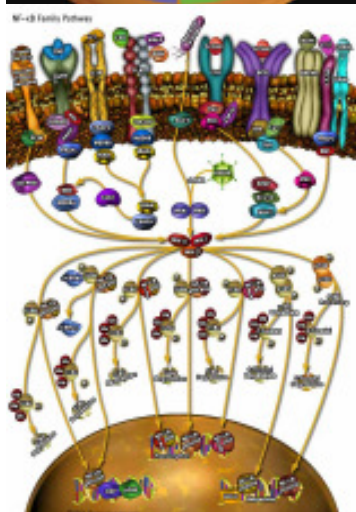
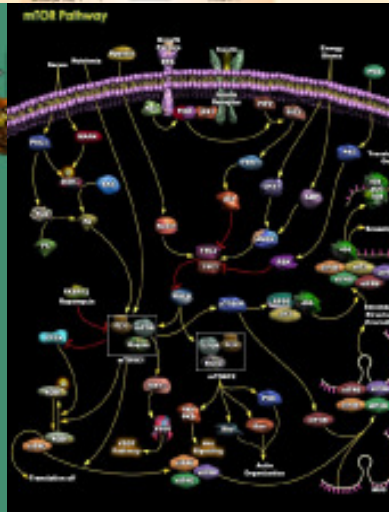
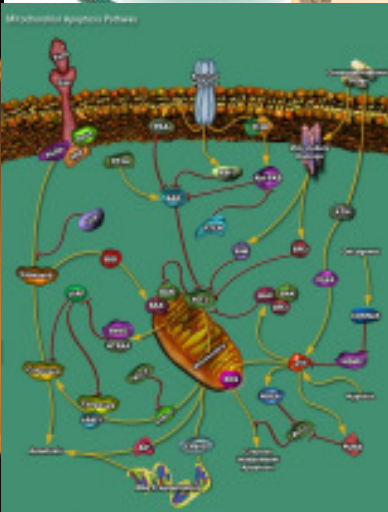
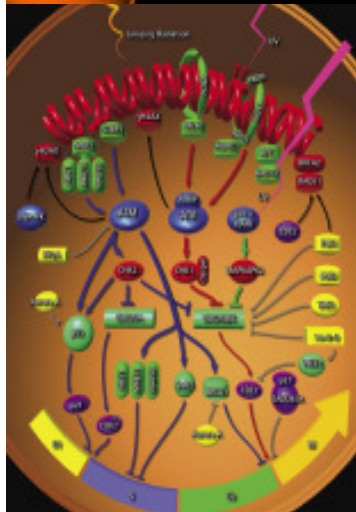
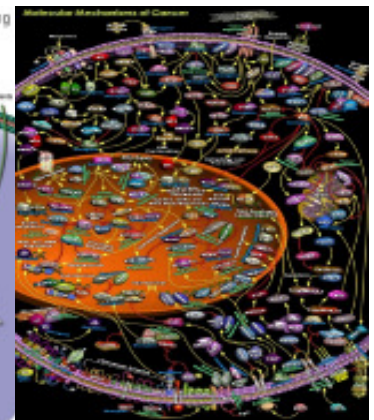
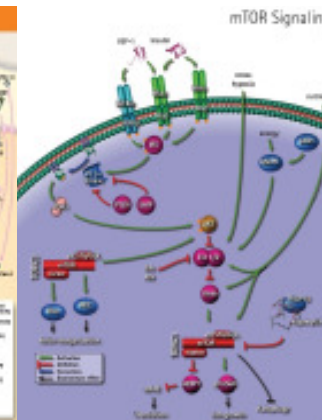
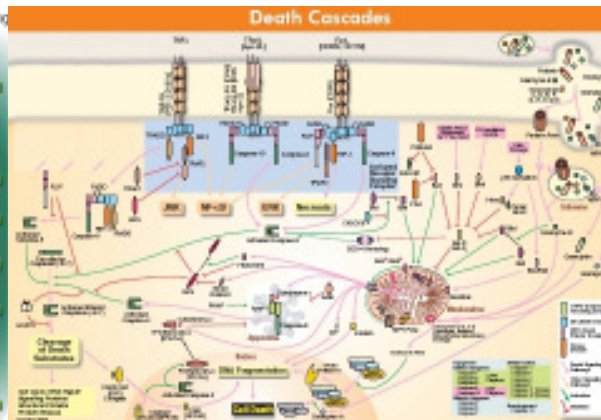


p53 Signaling

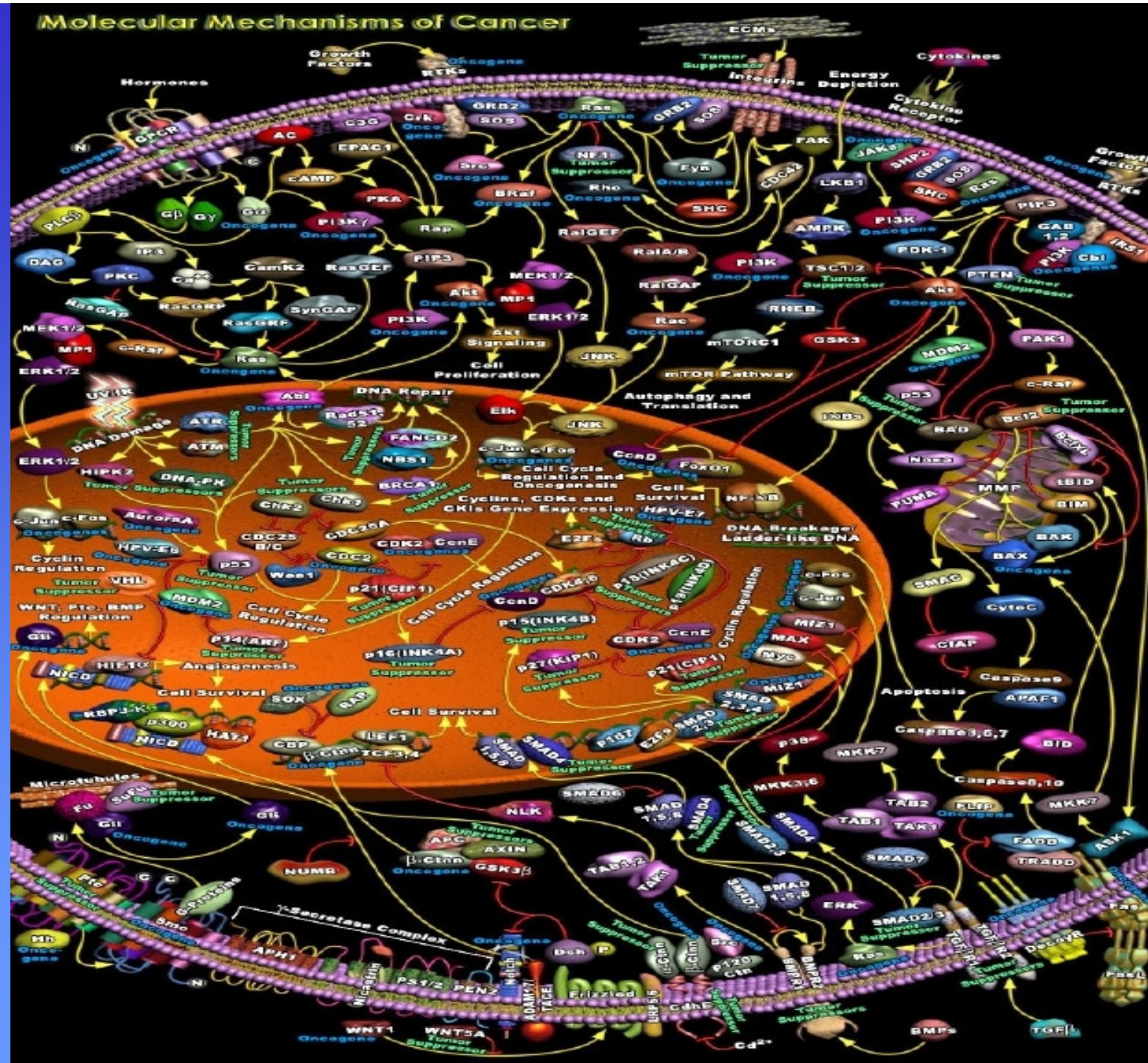


Mitochondrial Apoptosis Pathway





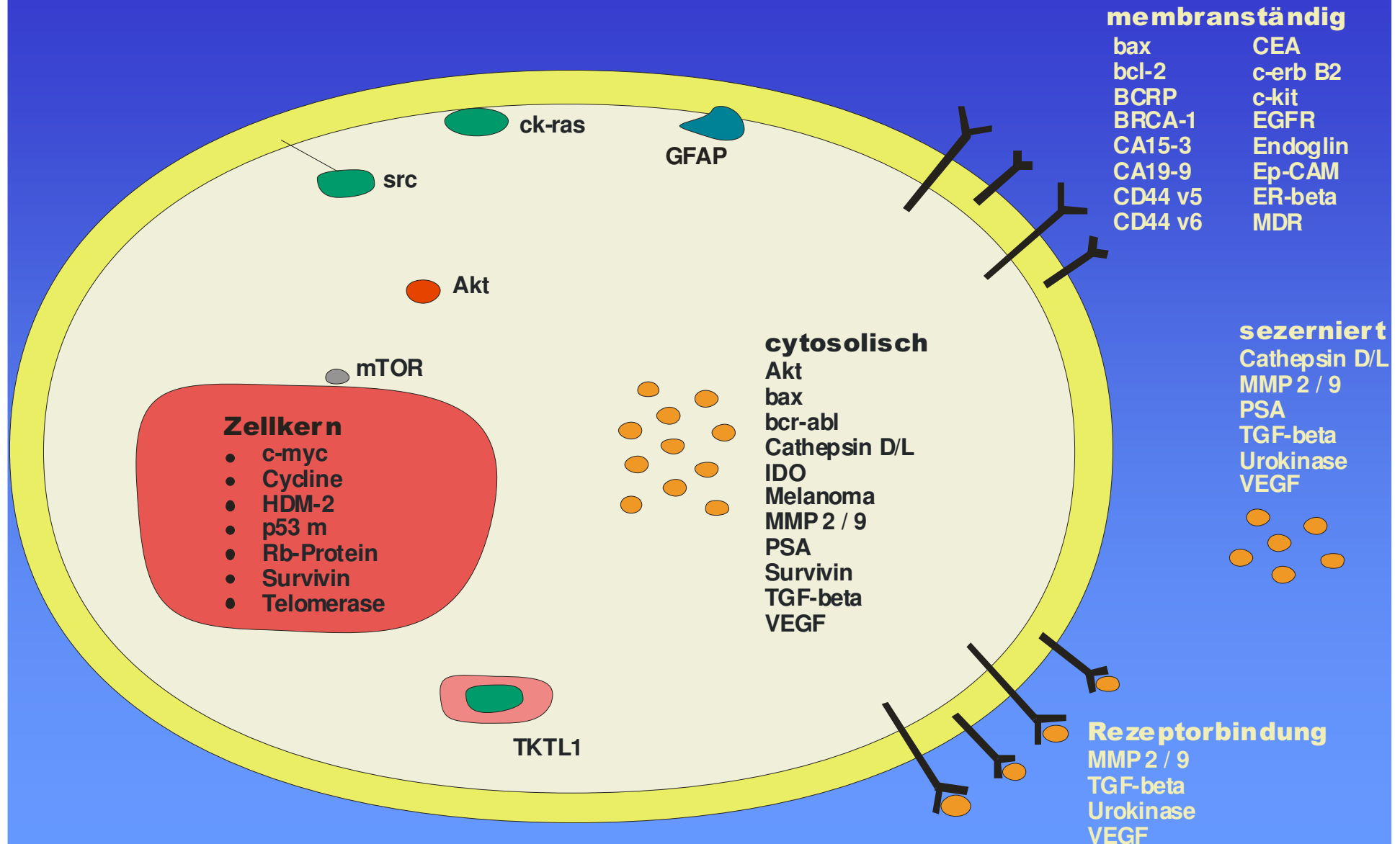
Molecular Mechanisms of Cancer



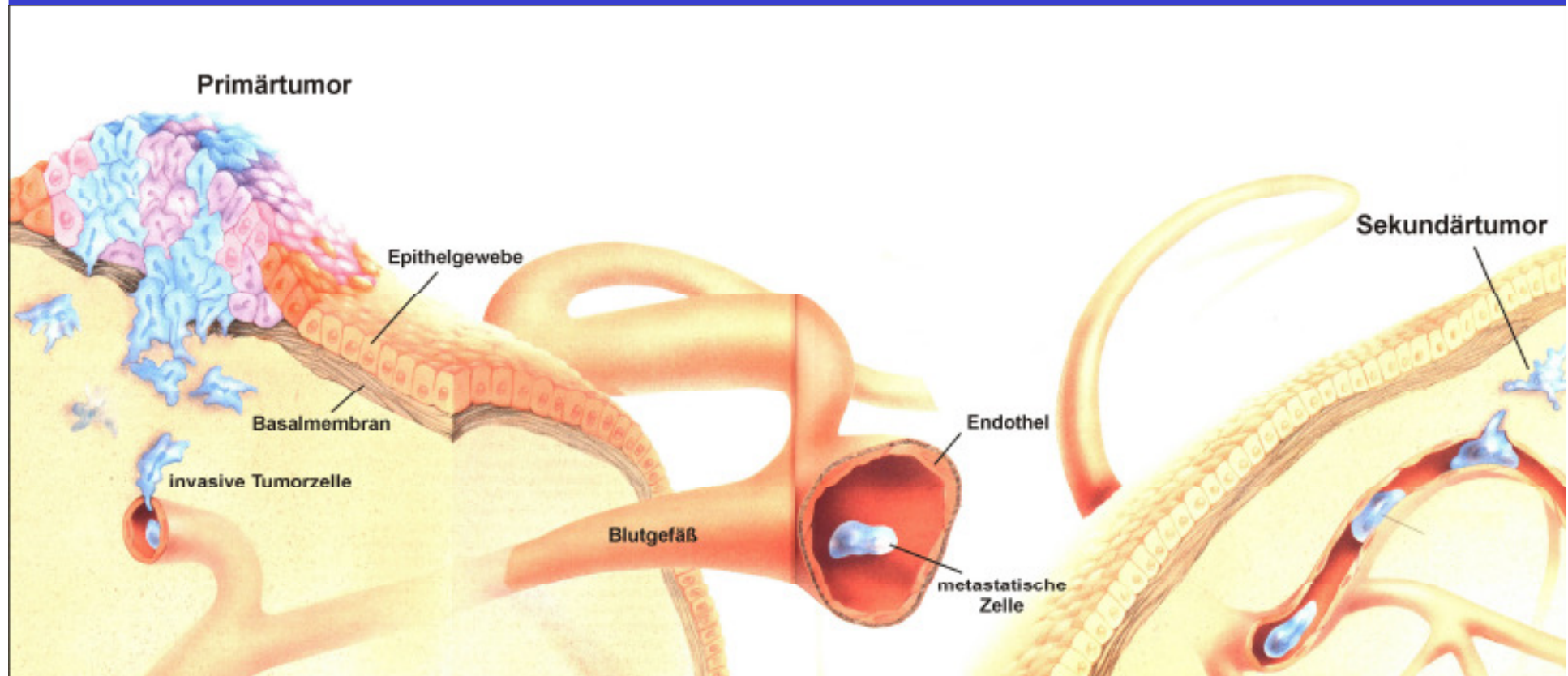
Veränderungen der Zellphysiologie einer Tumor-Stammzelle

1. Selbstversorgung mit Wachstumssignalen
2. Unempfindlichkeit gegenüber wachstumsinhibierenden Signalen
3. Umgehung des programmierten Zelltodes (Apoptose)
4. grenzenloses Replikationspotential
5. verstärkte Angiogenese
6. Gewebe-invasiv und somit metastasierend

Lokalisierung der Tumorzell-Onkogene



Metastasierung

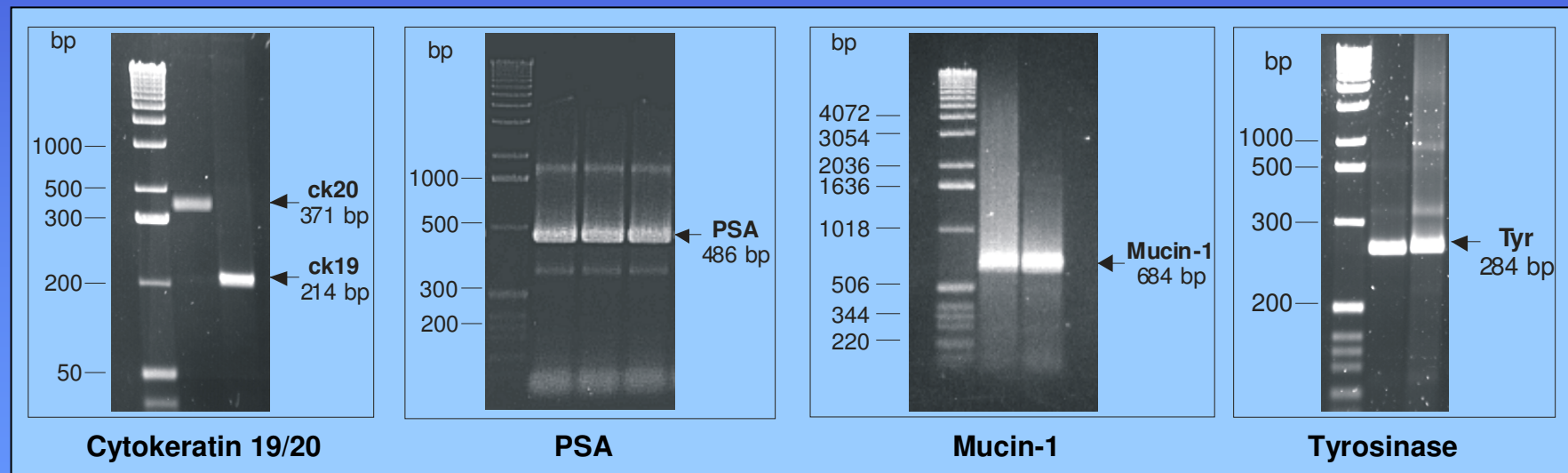
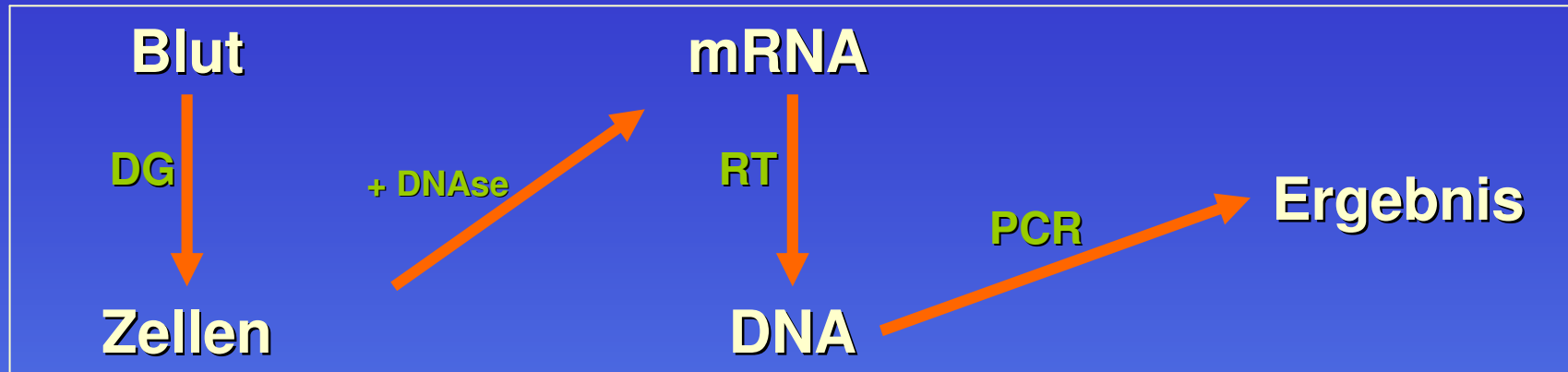


Ruoslathi, E.; 1996

Ausschüttung von Proteasen
Veränderung der Zelladhäsion
Stimulierung der Neoangiogenese
Fehlregulierung des Zellzyklus
Beeinflussung umliegenden Gewebes

Sicherheits-RT-PCR

Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction



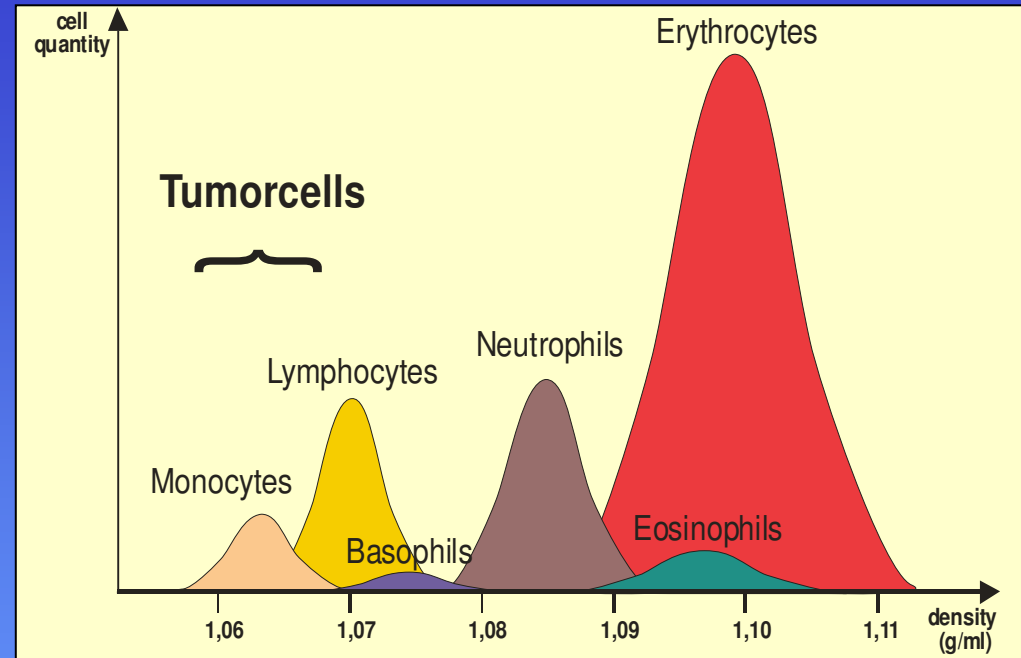
Frühdiagnostik durch biopsiefreien Tumorzellnachweis.
PCR ist der Einstieg in die biopsiefreie Onkologie.

Leukozyten-Apherese

Apherese (*griechisch*) : Abtrennung, Wegnahme



Haemonetics-Apherese-System
mit
Apherese-Glocke zur Erzeugung
des
Dichtegradienten

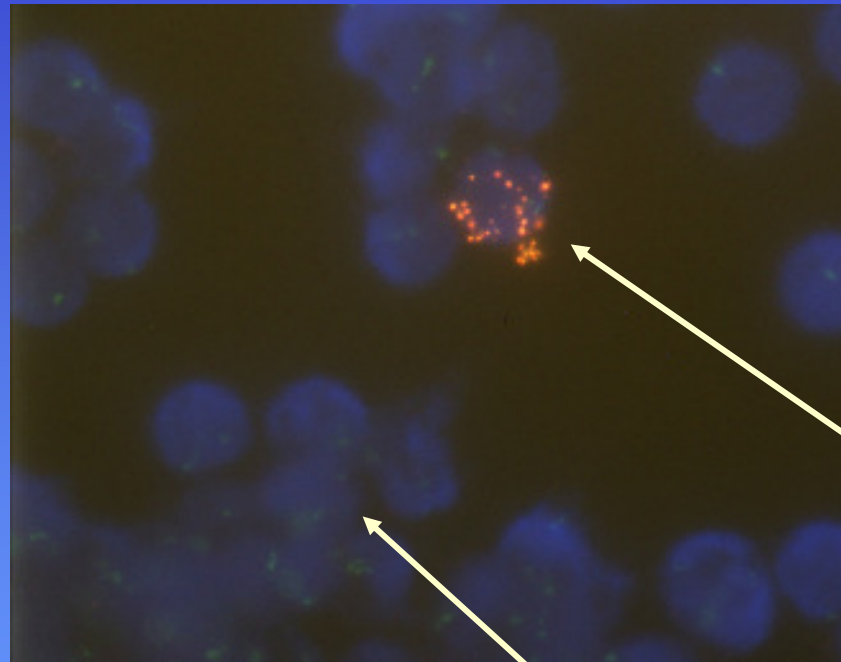


Dichtegradienten-
Zentrifugation

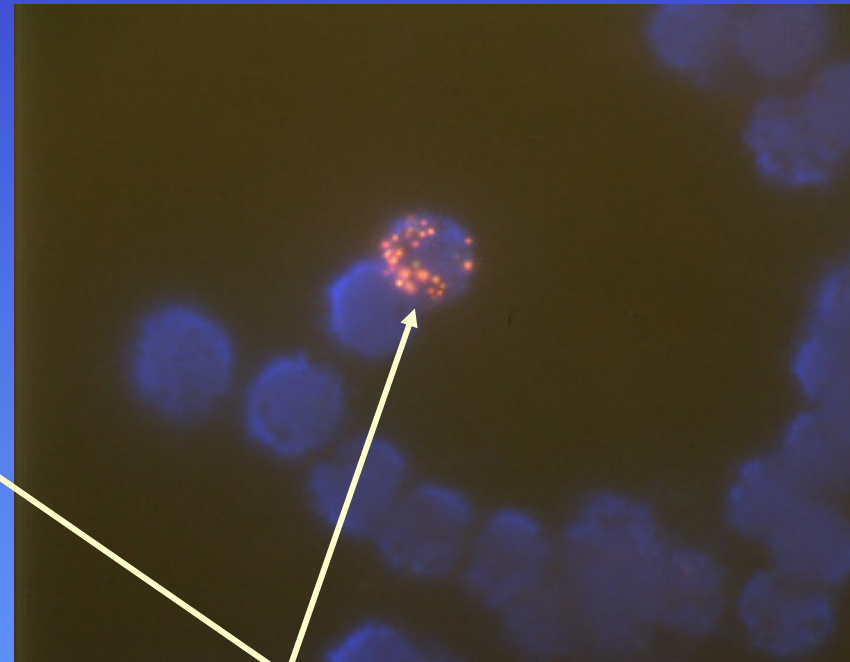
Diagnostik : FISH

FISH : Fluoreszenz in situ Hybridisierung

positive c-erb/B2- Amplifikation



normale Zellkerne



entartete Zellkerne

→ Einzelzellnachweis

→ Quantifizierung von zirkulierenden Tumorzellen

Diagnostik : ELISA

Enzyme Linked Immunosorbent Assay



negativ



MDR-positive Zelle : Chemoresistenz



CD34+ Tumor-Stammzellen



c-erb/B3-positive Zellen

Ablauf

