



# Krebsentstehung

## ➔ **Leben ist Balance**

- ◆ Geordneter Tod der einzelnen Zelle (Apoptose) ist für das Überleben des Organismus unabdingbar
- ◆ Kurzfristige oder chronische Zell- oder Gewebsschäden können zur Störung des Gleichgewichts führen
  - Überaktivierung von Wachstumsreizen
  - Verlust von Kontroll- oder Reparaturmechanismen

## ➔ **Krebszellen**

- ◆ Ungehindertes Wachstum
- ◆ Heterogenität
- ◆ Invasivität (Metastasenbildung)

———— PD Dr. Manfred Jung ————



# Krebsentstehung

## ➔ **Carcinogenese**

- ◆ Angeboren
  - Spontanmutation
  - Vererbt (z. B. Brustkrebsrisiko bei BRCA-Mutation)
- ◆ Erworbene Mutation
  - Spontan
  - Chemische Carcinogenese
  - photochemische Carcinogenese
  - Virale Transformation

———— PD Dr. Manfred Jung ————



## Carcinogenese (Beispiele)

- ➔ **Alkylierende Verbindungen**
  - ◆ Primäre Alkylantien (einige Cytostatika !!)
  - ◆ Alkylierung nach Bioaktivierung
    - z.B. polycyclische Aromaten, Aflatoxine
    - Nitrosaminbildung
  - ◆ Aktive Sauerstoffspezies (ROS)
    - z. B. bei chronischen Entzündungsvorgängen
- ➔ **Licht**
  - ◆ Nucleinbasendimerisierung

———— PD Dr. Manfred Jung ————



## Krebsprävention

- ➔ **Generelle Prävention durch Lebensweise !!**
  - ◆ v.a. Ernährung !! (Fünf am Tag)
  - ◆ UV-Schutz
- ➔ **Einnahme von Vitaminen, Radikalfängern etc. in hoher Dosierung fragwürdig**
- ➔ **Gezielte Chemoprävention bei definierten Risikogruppen**
  - ◆ Pathomechanismus muß gut geklärt sein
    - darauf abgestimmte Medikation
    - z.B. NSAID bei bestimmten Darmerkrankungen
    - Retinoide bei bestimmten oralen Präcancerosen

———— PD Dr. Manfred Jung ————



## Schutz vor Lichtschäden

### ➔ UV-Licht

- ◆ UV-A (320-400 nm)
  - Akut: Lichtdermatose, chronisch: Hautalterung
- ◆ UV-B (280-320 nm)
  - Akut: Sonnenbrand, chronisch: Hautkrebs

### ➔ Lichtschutzfilter

- ◆ Öllösliche, wasserlösliche (sulfoinierte Aromaten)
- ◆ Reine UV-A Filter: z. B. Dibenzoylmethane
- ◆ Reine UV-B-Filter: Methoxylimtsäureester
- ◆ Breitbandfilter: Benzophenone, oft Kombination mit B-Filtern

### ➔ Photolyase

PD Dr. Manfred Jung



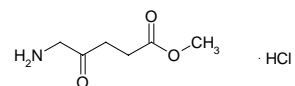
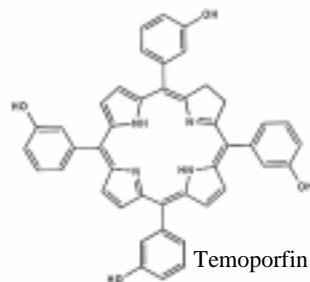
## Photodynamische Therapie

### ➔ Photosensitizer

- ◆ Lokale Therapie: Haut, Rachenbereich

### ➔ Anregung mit Laserlicht

- ◆ Bildung aktivierter Sauerstoffspezies
- ◆ Porphyrine
  - Temoporfin (Foscan<sup>®</sup>)
  - Porphyrinsynthesebaustein: Aminolävulinsäure
    - als Methylester (Metvix<sup>®</sup>)
    - Prodrug



PD Dr. Manfred Jung



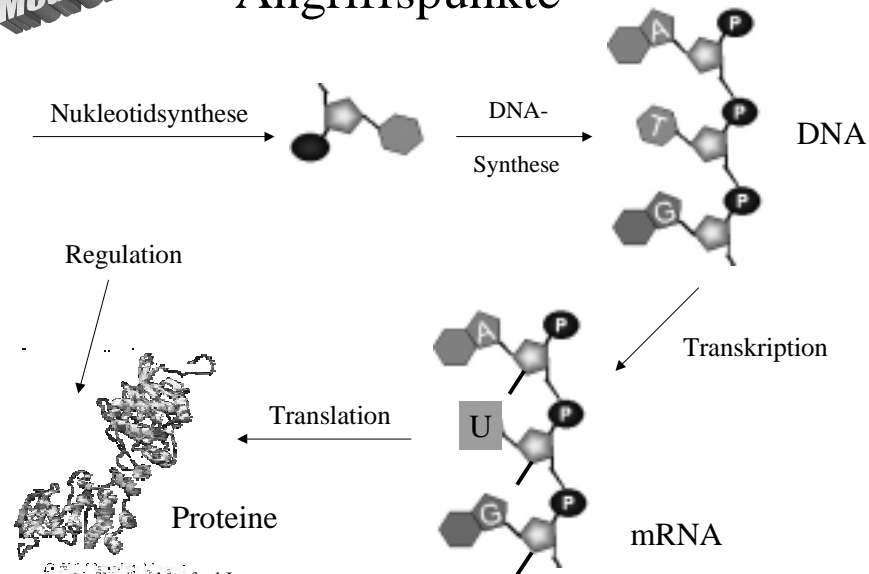
# Krebstherapie

- **Chirurgie**
- **Strahlenmedizin**
  - ◆ Radiosensitizer: Motexafin Gadolinium (Porphyrinkomplex)
- **Chemotherapie**
  - ◆ Klassisch: cytotoxische Agenzien
    - Problem der Selektivität
      - Bevorzugte Schädigung von Zellen mit hoher Teilungseffizienz
  - ◆ Selektivere Arzneistoffe
    - Eingriffe in hormonale Regelkreise
    - epigenetische Regulation (Transkriptionsregulation)
    - Signaltransduktionsinhibitoren (STI)

PD Dr. Manfred Jung



## Angriffspunkte



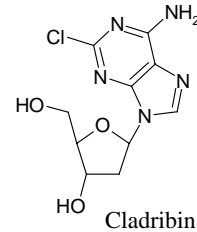
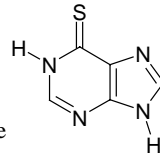
PD Dr. Manfred Jung



## Nukleotid-Synthese

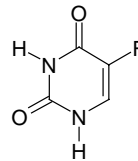
### ➔ Hemmung der Purinsynthese

- ◆ 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol<sup>®</sup>)
  - Metabolisierung über Xanthin-Oxidase
- ◆ Cladribin
  - Adenosin-Desaminasehemmung



### ➔ Hemmung der Thyminsynthese

- ◆ Fluorouracil (Fluoroblastin<sup>®</sup>)
  - Nicht oral
  - Prodrugs: z. B. Tegafur (mit Uracil in UFT<sup>®</sup>)



### ➔ Hemmung der Desoxyribonukleotidsynthese

- ◆ Hydroxyharnstoff (Litalir<sup>®</sup>)
  - hemmt Ribonukleotid-Reduktase

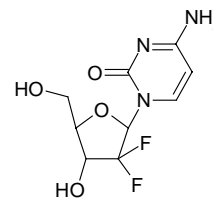
PD Dr. Manfred Jung



## Nukleotid- und DNA-Synthese

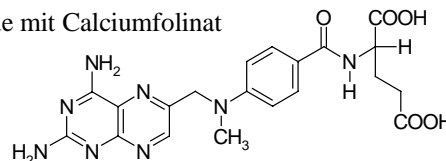
### ➔ Nukleosidanaloge

- ◆ Gemcitabin (Gemzar<sup>®</sup>)
  - Hemmung der Ribonukleotidreduktase
  - Einbau in DNA und Strangterminierung
  - Hemmung von DNA-Methylierung



### ➔ Folsäureantimetaboliten

- ◆ Methotrexat (Lantare<sup>®</sup>)
  - Niedrig dosiert auch als Immunsuppressivum
  - Hemmung der Dihydrofolatreduktase
  - Bei Hochdosistherapie Rescue mit Calciumfolinat

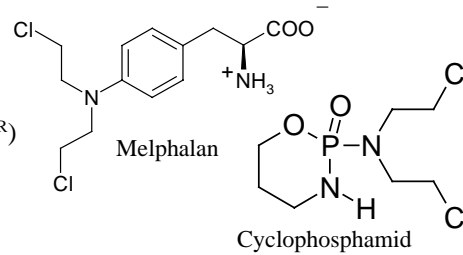


PD Dr. Manfred Jung

## Alkylantien

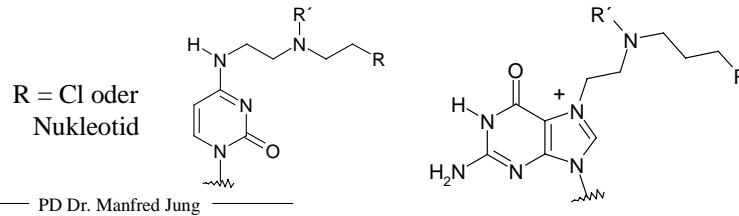
### ➔ N-Lost-Derivate

- ◆ Melphalan (Alkeran<sup>®</sup>)
- ◆ Cyclophosphamid (Endoxan<sup>®</sup>)
  - Prodrug



### ➔ Alkylierung von DNA

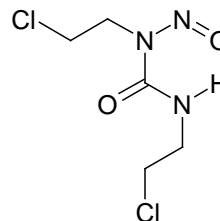
- ◆ Monoalkylierung oder Quervernetzung



## Alkylantien

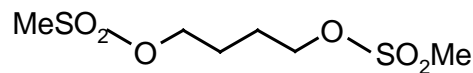
### ➔ N-Nitrosoverbindungen

- ◆ eher acylierende Wirkung
- ◆ Carmustin (Carmubris<sup>®</sup>)



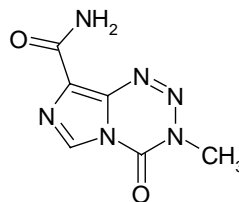
### ➔ Methansulfonsäureester

- ◆ Busulfan (Myleran<sup>®</sup>)



### ➔ Temozolomid (Temodal<sup>®</sup>)

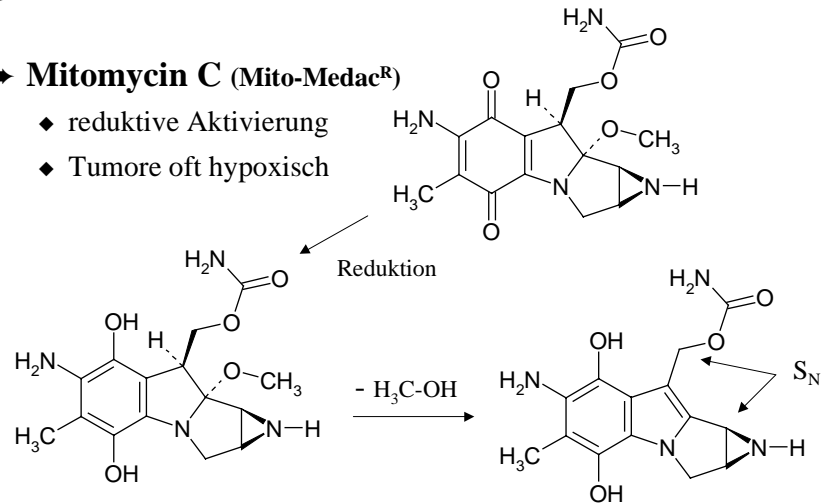
- ◆ Prodrug
- ◆ ZNS-gängig



## Alkylantien

### ➔ Mitomycin C (Mito-Medac<sup>®</sup>)

- ◆ reduktive Aktivierung
- ◆ Tumore oft hypoxisch



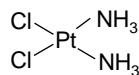
PD Dr. Manfred Jung

## Platinverbindungen

### ➔ Diammin -oder Diamin-Komplexe

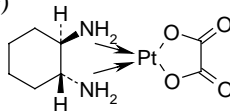
- ◆ Intrazelluläre Bildung elektrophiler Aquokomplexe
  - Austausch der Wasserliganden
  - kovalente Fixierung

#### ◆ Cisplatin (Platinex<sup>®</sup>)



#### ◆ Oxaliplatin (Eloxatin<sup>®</sup>)

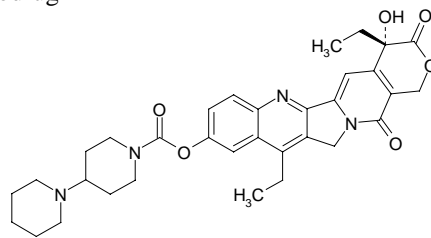
- R,R-Enantiomer



PD Dr. Manfred Jung

## Topoisomerasehemmer

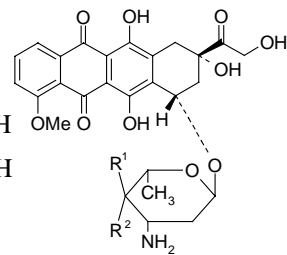
- **Topoisomerase I für superhelikale Topologie der DNA**
  - ◆ Topoisomerase II bei Bakterien, Target für Chinolon-Antibiotika
- **Irinotecan (Campto<sup>®</sup>)**
  - ◆ basische Seitenkette für bessere Wasserlöslichkeit
    - Prodrug



PD Dr. Manfred Jung

## Interkalatoren und Strangbrecher

- **Anthracycline**
  - ◆ Doxorubicin (Adriblastin<sup>®</sup>),  $R^1 = -H$ ,  $R^2 = -OH$
  - ◆ Epirubicin (Farmorubicin<sup>®</sup>),  $R^1 = -OH$ ,  $R^2 = -H$
- **Bleomycine**
  - ◆ Glykopeptide
  - ◆ Threoninbithiazolteilstruktur (DNA-Affinität)
  - ◆ Eisen(II)-Sauerstoff-Komplexbildung



PD Dr. Manfred Jung





## Transkriptionsregulation

- ➔ **Arsenoxid (Trisenox<sup>R</sup>)**
- ➔ **Antagonisten der Sexualhormone**
  - ◆ v.a. Antiestrogene und Antigestagene (s. Hormone)
  - ◆ GnRH-Superagonisten
  - ◆ Rezeptorantagonisten
  - ◆ Aromatasehemmer
- ➔ **Agonisten anderer nukleärer Rezeptoren**
  - ◆ Retinoide (s. Vitamine)

———— PD Dr. Manfred Jung ————



## Mitosehemmerstoffe

- ➔ **Interaktion mit Mikrotubuli**
  - ◆ Effekte auch in ruhenden Zellen (z. B. Transportprozesse)
- ➔ **Vinca-Alkaloide**
  - ◆ Vinblastin
  - ◆ Partialsynthetische Derivate wie Vindesin
- ➔ **Podophyllotoxin-Derivate**
  - ◆ Etoposid
- ➔ **Taxane**
  - ◆ Paclitaxel

———— PD Dr. Manfred Jung ————



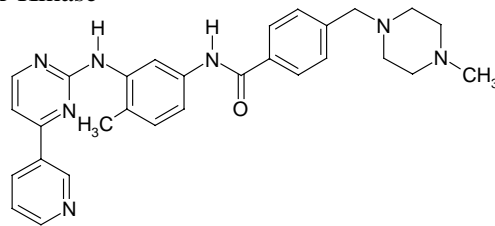
## Signaltransduktionshemmer

### ➔ häufig Angriffspunkt: Proteinkinasen

- ◆ Regulatoren von Proteinaktivität

### ➔ Beispiel: Imatinib (Glivec<sup>®</sup>)

- ◆ Cofaktoranalogen (ATP)
- ◆ Hemmung der Bcr-Abl-Kinase
  - ebenfalls von c-kit



PD Dr. Manfred Jung



## Therapeutische Proteine

### ➔ Tasonermin

- ◆ Rekombinanter Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ )
- ◆ Hohe systemische Toxizität
  - Nur als isolierte Extremitätenperfusion

### ➔ Asparaginase

- ◆ Leukämiezellen fehlt Arginin-Synthetase
- ◆ Bakteriell Protein: Gefahr allergischer Reaktionen
- ◆ Optimierung durch Pegylierung: Pegaspargase (Oncaspar<sup>®</sup>)

### ➔ Monoklonale Antikörper

- ◆ Hohe Selektivität
- ◆ Geringe Gewebegängigkeit
  - bevorzugt bei nicht-soliden Tumoren (Leukämien)
- ◆ Antigen-negative Zellen ?
- ◆ Anti-Antikörper

PD Dr. Manfred Jung



## Antikörper

### ➔ Antikörper gegen Oberflächenantigene

- ◆ Aktivierung der Immunantwort
- ◆ Rituximab (MabThera<sup>®</sup>)
  - CD-20 Antigen auf B-Zellen

### ➔ Antikörper gegen Funktionsproteine

- ◆ Zusätzlich funktionelle Inaktivierung
- ◆ Trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) bei Brustkrebs
  - Antikörper gegen Wachstumsfaktor-Rezeptor Her2/neu
  - nur bei starker Überexpression

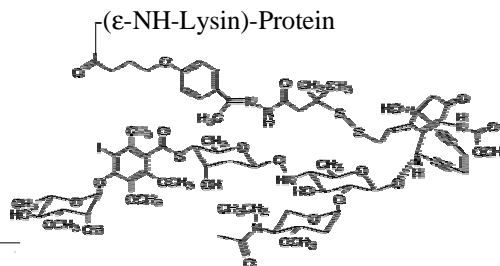
———— PD Dr. Manfred Jung ————



## Antikörper

### ➔ Optimierung durch Konjugation

- ◆ Radioisotope („Schrotschußeffekt“):
  - Ibritumomab (Zevalin<sup>™</sup>)
    - Chelatbildner kovalent angeknüpft, <sup>90</sup>Y,  $\beta$ -Strahler
- ◆ Cytostatika
  - Gemtuzumab-Oxogamicin (Mylotarg<sup>®</sup>)
    - Konjugation mit Endiin-Antibiotikum
    - Prodrug



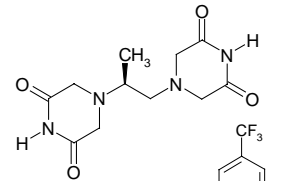
———— PD Dr. Manfred Jung ————



## Reduktion von Nebenwirkungen

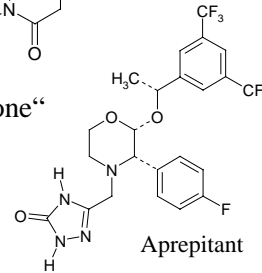
### ➔ **Dexrazoxan (Zinecard<sup>®</sup>)**

- ◆ Prodrug eines Eisen-Chelators
- ◆ gegen Kardiotoxizität von Anthracyclinen



### ➔ **Antiemetika**

- ◆ 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (s. Serotonin), „Setrone“
- ◆ Neurokinin-Rezeptorantagonisten
  - Aprepitant (Emend<sup>™</sup>)



### ➔ **Verbesserung des Blutbildes**

- ◆ z. B. Filgrastim (rekombinanter G-CSF, Neupogen<sup>®</sup>)
  - Auch pegylierte Variante: Pegfilgrastim (Neulasta<sup>®</sup>)

PD Dr. Manfred Jung