

# Sensible Reaktion auf Hypoxie

## Grazer Wissenschaftler erforschen eine wirkungsvolle Kombinationstherapie gegen resistente Tumorzellen.

Lungentumore gehen mit der höchsten Sterblichkeit aller bekannten Tumorerkrankungen einher. Neben dem Zigarettenrauch sind vor allem Schadstoffe in der Luft an der Entstehung mitverantwortlich. Wissenschaftler an der MedUni Graz konnten nun einen neuen Therapieansatz identifizieren, der die Aktivierung des programmierten Zelltodes in Tumorzellen deutlich vorantreibt.

Tabakrauch stellt die häufigste Ursache zur Ausbildung eines Lungentumors dar. Aufgrund des gesteigerten Tabakkonsums steigt die Tendenz an einem Lungenkarzinom zu erkranken bei Frauen aktuell an, wohingegen bei Männern ein leichter Rückgang beobachtet werden kann. „Neben dem Zigarettenrauch sind es vor allem Feinstaub und schädliche chemische Verbindungen in der Atemluft, welche die Entstehung von Lungentumoren begünstigen“, erklärt Prof. PD Dr. Andelko Hrzenjak, Klinische Abteilung für Pulmonologie der MedUni Graz. Gemeinsam mit Kollegen vom Grazer Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung veröffentlichte der Wissenschaftler kürzlich einen neuen Therapieansatz zur Aktivierung des programmierten Zelltodes in Tumorzellen.

### Lungentumore: Sauerstoff als Schlüssel zum Behandlungserfolg

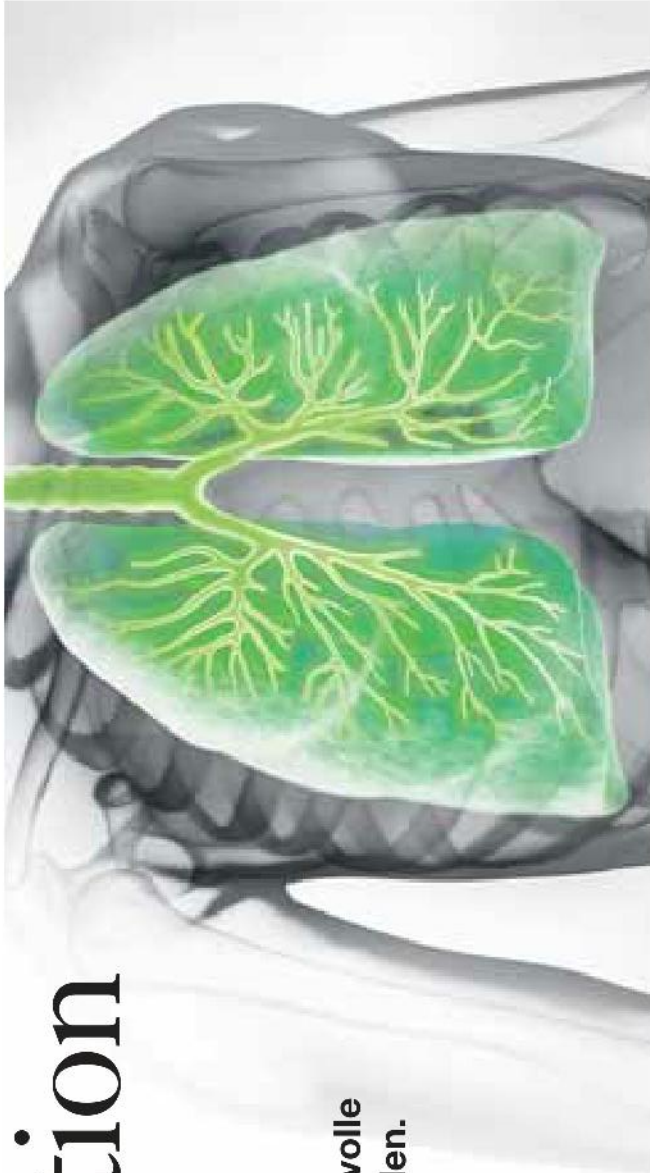
Wie alle Körperzellen benötigen auch Tumorzellen Sauerstoff zum Wachsen, wobei diese Zellen durch ein besonders schnelles und unkontrolliertes Wachstum gekennzeichnet sind. Tumorzellen können sich an niedrige Sauerstoffkonzentrationen anpassen und sogar noch bei einem Sauerstoffsättigung von unter einem Prozent überleben. Unter diesen hypoxischen Bedingungen werden verschiedene Tumorzellen widerstandsfähiger und können Resistenzen gegen die Chemotherapie ausbil-

den. „Patienten sprechen dann oftmals auf die gängige Chemotherapie mit platinhaltigen Chemotherapeutika, beispielsweise Cisplatin, wie sie bei Lungentumoren standardmäßig angewendet wird, nicht mehr an“, sagt Hrzenjak.

Die Grazer Wissenschaftler konnten kürzlich eine deutliche hypoxieabhängige Cisplatinresistenz bei Lungentumorzellen nachweisen und gleichzeitig verbesserte Optionen für eine Kombinationstherapie erforschen. In der neuesten Studie kamen sogenannte Histon-Deacetylase (HDAC) Inhibitoren zum Einsatz. HDACs sind Enzyme, welche für chemische Modifizierungen (Deacetylierung – Entfernung von Acetylgruppen) von Proteinen in menschlichen Zellen verantwortlich sind. Diese epigenetischen Vorgänge können die Aktivität verschiedener Gene stark beeinflussen. Im Vergleich zu gesunden Zellen ist die Epigenetik in Tumorzellen sehr oft verändert, und trägt zur Tumorentstehung und dem Tumorstadium maßgeblich bei. Bestimmte chemische Substanzen können die für die Epigenetik maßgeblichen Enzyme hemmen, und somit das Wachstum von Tumorzellen bremsen.

### Kombinationstherapie gegen resistente Tumorzellen

„Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Kombination von HDAC-Inhibitoren und Cisplatin einen wesentlich stärkeren Effekt auf Tumorzellen hat“, beschreibt Hrzenjak die aktuellen Forschungsergebnisse. Dieser Effekt ist bei hypoxischen Tumorzellen besonders stark ausgeprägt. „Wir konnten durch verschiedene molekularbiologische Methoden zeigen, dass diese Ergebnisse hauptsächlich auf der Aktivierung des programmierten Zelltodes in Lungentumorzellen basieren“, erläutert Hrzenjak weiter. Diese starken Effekte sind von der Konzentra-



Die Grazer Studie zeigt, dass eine Kombination von HDAC-Inhibitoren und Cisplatin einen wesentlich stärkeren Effekt auf Tumorzellen hat. ©: jacobdesign / iStock.com

tion der angewendeten Substanzen und von deren Wirkungszeit abhängig und kommen durch eine Senkung des Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1-alpha) Proteins zustande. HIF-1-alpha ist ein Transkriptionsfaktor (regulatorisches Protein), welches unter hypoxischen Bedingungen sehr stark stabilisiert und dadurch erhöht wird und in weiterer Folge die Produktion von vielen anderen Proteinen steuert. Durch die Kombibehandlung mit HDAC Inhibitoren und Cisplatin, wurde in verschiedenen Krebszelltypen die HIF-1-alpha-Konzentration reduziert. „Wir konnten auf molekularer Ebene zeigen, dass diese Re-

duktion mit der Inhibition der Histone deacetylase 4 (HDAC4), einem von 18 verschiedenen Enzymen aus der HDAC Proteinfamilie, zusammenhängt.“ Im Vergleich zur alleinigen Cisplatin-Behandlung, reagieren hypoxische Tumorzellen wesentlich besser auf diese Kombibehandlung. „Ein weiterer Vorteil dieser Behandlungsmöglichkeit ist, dass die bisher zugelassenen HDAC-Inhibitoren nur leichte Nebenwirkungen erzeugen“, beschreibt Andelko Hrzenjak den Vorteil des neuen Ansatzes.

Die gewonnenen Forschungsergebnisse könnten in Zukunft zu neuen Therapieansätzen bei Lungentumoren, aber auch bei anderen Tu-

moren führen. „Durch eine Kombination mit HDAC-Inhibitoren könnte das Ansprechen auf die etablierte Chemotherapie mit Cisplatin verbessert und dadurch das Tumorstadium gebremst werden.“ Weitere Studien sind notwendig, bevor diese vielversprechenden Erkenntnisse eine Anwendung im klinischen Alltag finden“, blickt Hrzenjak in die Zukunft. **MedUni Graz**

**Originalpublikation:**  
*Fischer et al. Panobinostat reduces hypoxia-induced cisplatin resistance of non-small cell lung carcinoma cells via HIF-1  $\alpha$  destabilization. MolecularCancer 2015, 14:4*