

"arf.at" found 04-02-2015 12:51:56

arf.at: Sauerstoffmangel erzeugt resistente Lungentumorzellen. Grazer WissenschaftlerInnen erforschen wirkungsvolle Kombinationstherapie

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

Lungentumore: Sauerstoff als Schlüssel zum Behandlungserfolg

Tabakrauch stellt die häufigste Ursache zur Ausbildung eines Lungentumors dar. Auf Grund 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 Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Anđelko Hrzenjak, Klinische Abteilung für Pulmonologie der Med Uni Graz. Gemeinsam mit KollegInnen vom Grazer Ludwig Boltzmann Institut für Lungengefäßforschung veröffentlichte der Wissenschaftler kürzlich einen neuen Therapieansatz zur Aktivierung des programmierten Zelltodes in Tumorzellen.

Wie alle Körperzellen benötigen auch Tumorzellen Sauerstoff, um zu wachsen, wobei diese Zellen durch ein besonders schnelles und unkontrolliertes Wachstum gekennzeichnet sind. Tumorzellen können sich an niedrige Sauerstoffkonzentrationen gut anpassen und sogar bei einer Sauerstoffsättigung von unter 1% noch überleben (Hypoxie). Unter diesen hypoxischen Bedingungen werden verschiedene Tumorzellen widerstandsfähiger und können Resistenzen gegen die Chemotherapie ausbilden. "PatientInnen sprechen dann oftmals auf die gängige Chemotherapie mit platinhaltigen Chemotherapeutika wie Cisplatin, wie sie bei Lungentumoren standardmäßig angewendet wird, nicht mehr an, so Anđelko Hrzenjak.

Kombinationstherapie im Kampf gegen resistente Tumorzellen

Die Grazer WissenschaftlerInnen konnten kürzlich eine deutliche hypoxieabhängige Cisplatinresistenz bei Lungentumorzellen nachweisen und gleichzeitig verbesserte Optionen für eine Kombitherapie 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 Tumorwachstum maßgeblich bei. Bestimmte chemische Substanzen können die für die Epigenetik maßgeblichen Enzyme hemmen, und somit das Wachstum von Tumorzellen bremsen.

"Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Kombination von HDAC Inhibitoren und Cisplatin einen wesentlich stärkeren Effekt auf Tumorzellen hat", beschreibt Anđelko 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", so Anđelko Hrzenjak weiter. Diese starken Effekte sind von der Konzentration der angewendeten Substanzen und von deren Wirkungszeit abhängig und kommen durch eine Senkung des HIF-1alpha Proteins zu Stande. HIF-1alpha 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-1alpha Konzentration reduziert. "Wir konnten auf molekularer Ebene zeigen, dass diese Reduktion mit der Inhibition von 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 Tumoren führen. "Durch eine Kombination mit HDAC Inhibitoren könnte das Ansprechen auf die etablierte Chemotherapie mit Cisplatin verbessert und dadurch das Tumorwachstum gebremst werden. "Weitere Studien sind notwendig, bevor diese vielversprechenden Erkenntnisse eine Anwendung im klinischen Alltag finden", blickt Andelko Hrzenjak in die Zukunft.

i *Archivlink* zum Webseiten-Archiv
Weblink <http://www.arf.at/?p=170807>