

"derstandard.at" found 04-02-2015 09:46:47

derstandard.at: Wie Sauerstoffmangel Lungenkrebs triggert

Forscher der Med-Uni Graz arbeiten an neuer 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. WissenschaftlerInnen an der Med-Uni Graz konnten nun einen neuen Therapieansatz identifizieren, der die Aktivierung des programmierten Zelltodes in Tumorzellen deutlich vorantreibt.

"Neben dem Zigarettenrauch sind es vor allem Feinstaub und schädliche chemische Verbindungen in der Atemluft, welche die Entstehung von Lungentumoren begünstigen", erklärt 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.

Krebszellen passen sich gut an

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 ein Prozent 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 Hrzenjak.

Die Grazer WissenschaftlerInnen konnten kürzlich eine deutliche hypoxieabhängige Cisplatinresistenz bei Lungentumorzellen nachweisen und gleichzeitig verbesserte Optionen für eine Kombinationstherapie erforschen.

Was außer Chemotherapie gut wirkt

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 Hrzenjak die aktuellen Forschungsergebnisse. Dieser Effekt ist bei hypoxischen Tumorzellen besonders stark ausgeprägt.

Ziel: Körpereigenen Zelltod in Krebszellen auslösen

"Wir konnten durch verschiedene molekularbiologische Methoden zeigen, dass diese Ergebnisse hauptsächlich auf der Aktivierung des programmierten Zelltodes in Lungentumorzellen basieren", so der Forscher 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".

Vorteil: Weniger Nebenwirkungen

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 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 seien notwendig, so Hrzenjak. (red, derStandard.at, 4.2.2015)

 *Archivlink*

Weblink

Visits

Unique Clients

Unique Users

zum Webseiten-Archiv

<http://derstandard.at/2000011255701/Wie-Sauerstoffmangel-Lungenkrebs-triggert>

19.029.978

3.796.434

1.697.000