

Institut für Krebsforschung

Krebsforschung: Neue Erkenntnisse für gezieltere Hauttumor-Therapie

(Wien, 27-01-2010) Forschungsergebnisse des Instituts für Krebsforschung der MedUni Wien ermöglichen eine gezieltere Therapie von Hauttumoren. Die Arbeit von Beate Lichtenberger aus dem Team von Maria Sibilja wurde im renommierten amerikanischen Fachjournal „Cell“ publiziert.

Für die Behandlung von Tumoren ist die Beeinflussung der beiden Faktoren „Wachstum“ und „Überleben“ der bösartigen Strukturen essenziell. Auf Basis dieses Ansatzes war es den Wiener WissenschaftlerInnen um Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Maria Sibilja aus der Forschungseinheit „Zelluläre und molekulare Tumorbilogie“ bereits im Jahr 2000 gelungen, ein Mausmodell zu entwickeln, das durch die Überaktivierung eines Signalweges (RAS) Epithelkarzinome ausbildet. Dabei aktiviert der vaskulär endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) Rezeptoren (VEGFR) auf Blutgefäßzellen, regt diese zum Wachstum an und sorgt so für genügend Nährstoffe für ein weiteres Wachstum des Tumors.

In den vorliegenden, weiterführenden Forschungen im Rahmen eines EU-geförderten Projektes konnte nun gezeigt werden, dass der Wachstumsfaktor VEGF nicht nur die Angiogenese sondern auch das Wachstum der Tumorzellen selbst beeinflusst. Weiters entdeckten die ForscherInnen, dass die Rezeptoren nicht wie ursprünglich geglaubt an der Zelloberfläche sondern auch im Zellinneren zu finden sind. Dies ist deshalb relevant, da Antikörperbehandlungen zwar für eine Unterdrückung der Rezeptoren an der Zelloberfläche wirksam sind, allerdings nicht im Inneren der Zellen. Diese Erkenntnisse geben neue Hinweise vor allem wie und wann Krebsmedikamente kombiniert werden sollen, um das Wachstum solider, epithelialer Tumore, die sich oft schlecht therapieren lassen, effizienter zu bekämpfen; ein wesentlicher Hinweis für die moderne gezielte, individualisierte Krebstherapie.

Die Daten liegen vorerst aufgrund der Untersuchung von Hauttumoren in Kooperation mit Univ. Prof. Dr. Peter Petzelbauer (Universitätsklinik für Dermatologie) vor. Da VEGF-Rezeptoren allerdings auch auf anderen menschlichen Tumorzellen beschrieben wurden, sind die Autoren zuversichtlich, dass weiterführenden Studien diese Effekte auch für andere Tumore beschrieben werden können und die Erfolge in klinischen Studien nachvollziehbar sein werden. „Diese Forschungen sind ein hervorragendes Beispiel für unseren translationalen Forschungsansatz am Institut für Krebsforschung, bei dem wir die Grundlagenforschung möglichst rasch in Behandlungserfolge umsetzen wollen,“ meint Maria Sibilja.

Hintergrundinformation

In einem K5-SOS-abhängigen Hauttumormodell in der Maus, in dem der Ras Signalweg hyperaktiviert ist, wurde gezeigt, dass das von den Tumorzellen produzierte VEGF eine Angiogenese-unabhängige Rolle in der Proliferation epithelialer Tumorzellen aufweist. Die Expression von VEGF ist in SOS-abhängigen Tumoren verstärkt, und die Deletion in epidermalen Zellen verzögert das Tumorstadium nicht nur durch Regression von Blutgefäßen, sondern auch durch die Inhibierung der Proliferation von Krebszellen. Diese ist auch durch den Knock-down der VEGF-Rezeptoren Flt1 und Neuropilin-1 in vitro in Tumorzellen reduziert. Auch die Deletion von Flt1 in der Epidermis der Mäuse vermindert SOS-abhängiges Tumorstadium, sowie die Proliferation von Krebszellen, was zeigt, dass der VEGF/Flt1 Signalweg die Tumorentwicklung Angiogenese-unabhängig reguliert. Überraschenderweise führt die Deletion von VEGF in Mäusen mit mutantern epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) zu einer vollständigen Inhibierung der Tumorbildung. Das deutet darauf hin, dass VEGFR und EGFR Signaltransduktion in neoplastischen Zellen zusammenwirken, um das Tumorstadium zu stimulieren. Ähnliche Ergebnisse wurden durch pharmakologische Inhibierung von EGFR und VEGFR mit Medikamenten, die derzeit beim Menschen in der Tumorthherapie eingesetzt werden, erzielt. Mechanistisch konnte gezeigt werden, dass K5-SOS die Expression von VEGF und seinen Rezeptoren Flt1 und Neuropilin-1 via Erk hochreguliert, was eine autokrine Proliferationsschleife aktiviert, während der EGFR als Überlebensfaktor für die Tumorzellen fungiert. Darüber hinaus ist Flt1 in den meisten humanen Plattenepithelkarzinomen exprimiert, und der Knock-Down von Flt1 in Plattenepithelkarzinom-Zelllinien verringert deren Proliferation, was die medizinische Relevanz dieser Studie unterstreicht. Deshalb muss VEGF, neben seiner klassischen Funktion als einer der wichtigsten Angiogenesefaktoren, auch als sehr potenter Wachstumsfaktor epidermaler Tumore angesehen werden.

Quelle

Autocrine VEGF Signaling Synergizes with EGFR in Tumor Cells to Promote Epithelial Cancer Development Beate M. Lichtenberger, Poi Kiang Tan, Heide Niederleithner, Napoleone Ferrara, Peter Petzelbauer, Maria Sibilica Cell, Volume 140, Issue 2, 268-279, 22 January 2010

Rückfragen bitte an:

Mag.^a Nina Hoppe
Leiterin Öffentlichkeitsarbeit & Sponsoring
Tel.: 01/ 40 160 11 502
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, A – 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at

Ing. Klaus Dietl
Öffentlichkeitsarbeit & Sponsoring
Tel.: 01/ 40 160 11 503
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, A – 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Seit 1. Jänner 2004 agiert die Medizinische Universität Wien (vormals Medizinische Fakultät an der Universität Wien, gegründet 1365) in universitärer Autonomie und Selbstverwaltung. Mit rund 5.500 MitarbeiterInnen ist sie die größte Forschungseinrichtung in Österreich – 31 Kliniken und Klinische Institute am Wiener Allgemeinen Krankenhaus und 12 medizintheoretische Zentren unterstreichen die Rolle der Medizinischen Universität Wien im internationalen Umfeld.