

Genomic signatures of malignant pleural mesothelioma: impact on progression and therapy response

Genomische Signatur des malignen Mesothelioms: Zusammenhänge mit dem Krankheitsverlauf und dem Therapieansprechen

Univ. Lektor Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Walter Berger, Univ. Prof. Dr. Walter Klepetko, Dr. Mir Ali Reza Hoda, Ao. Prof. Mag. Dr. Martin Filipits, Ao. Prof. Mag. Dr. Robert Pirker

Ausgangssituation

Das maligne Mesotheliom ist eine äußerst aggressive Krebserkrankung, die vorwiegend als Langzeitfolge einer Asbest-Exposition auftritt. Die Inzidenz von Mesotheliom nimmt drastisch zu und trotz aufwendiger chirurgischer und medikamentöser Therapie verläuft diese Erkrankung fast immer tödlich. Daher ist es dringend notwendig neue Therapiestrategien gegen Mesotheliom zu entwickeln.

Ziele / Methoden

Ziel der vorliegenden Studie ist daher, unter Verwendung moderner Array-Technologien, eine genaue und umfassende Charakterisierung der für Mesotheliom typischen molekularen Veränderungen durchzuführen. Charakteristische genomische Veränderungen werden im Projekt mittels molekular- und zellbiologischer Methoden weiterverfolgt und auf ihre Qualität als mögliche Angriffspunkte für neuere Therapieansätze untersucht. Es wurden Tumorzellkulturen aus Tumorproben bzw. Biopsien von 24 Patienten mit pleuralem Mesotheliom angelegt wovon sich bisher 6 zu stabilen Zellkulturen entwickelten. Des Weiteren wurde eine Kollektion von Operationspräparaten von Mesotheliompatienten (n=70) des AKH angelegt und die entsprechenden klinischen Daten wie Blutbefunde, Überlebenszeit etc. gesammelt. Diese Kollektion wurde auf der Basis einer engen Kooperation mit dem Institut für Tumorbiologie des Kora-nyi-National Institutes of Tuberculosis and Pneumology in Budapest (Prof. Balasz Döme) um rund 40 Samples erweitert. Daneben stehen 8 Mesotheliomzelllinien aus internationalen Quellen (Universitäten Zürich, Helsinki, Milano; ATCC) zur Verfügung.

Ergebnisse

Das Projekt startete erfolgreich mit der Analyse einer großen Anzahl von Mesotheliomgeweben und Zellmodellen. Die entsprechenden Daten werden zurzeit mit Hilfe der Softwarepakete DNA Analytics, Genespring und Ingenuity ausgewertet (siehe als Beispiel Abbildung 1). Die entsprechenden genomischen Veränderungen werden mit den klinischen Daten korreliert. Weiters wurden von mehreren Zellmodellen chemotherapieresistente Submodelle etabliert. Interessantweise zeigten vor allem cisplatin-resistente Modelle eine Hypersensitivität gegen mTOR Inhibitoren. Es wird daher gegenwärtig in präklinischen Modellen untersucht, inwieweit

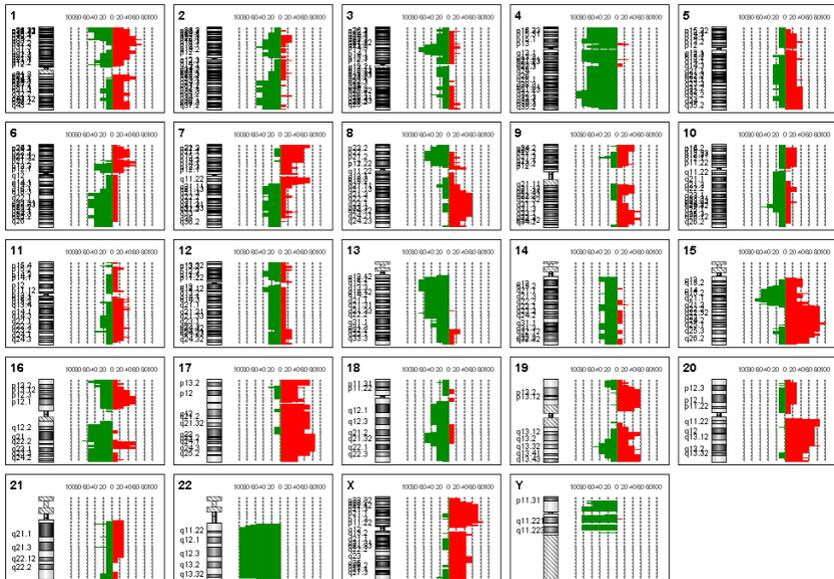


Abb. 1: Gains (rot) und Losses (grün) von Chromosomenmaterial in 8 Biopsien von pleuralen Mesotheliomen. Auffällig ist z.B. ein reduzierte Kopienzahl des Chromosoms 22 oder ein starker Zugewinn in Chromosom 15p und 20p in der Mehrzahl der Mesotheliome.

eine Kombination von Chemotherapie und mTOR Inhibitoren das Versagen der systemischen Therapie verhindern kann. Mehrere Ansatzpunkte für eine mögliche Therapie wurden bereits identifiziert. Ein Verlust eines sogenannten Tumorsuppressor-Gens mit Namen PTEN und die entsprechende Überaktivierung des (Proto)-Onkogens mTOR waren dabei besonders häufig zu beobachten. Da es gegen mTOR bereits Hemmstoffe gibt, wurden diese bereits in vorklinischen Mesotheliom-Modellen ausgetestet und zeigten eine vielversprechende therapeutische Wirkung besonders gegen chemotherapieresistente Mesotheliome in vitro und in vivo. Die entsprechende Arbeit ist im TOP-Journal Journal of Thoracic Oncology in minor revision

Ausblick

Die Aktivierung von mTOR findet sich nur in Patientenproben mit epithelialelem aber nicht mit sarkomatösem Mesotheliom. Die entsprechenden Upstream-Signale werden im Moment untersucht und verschiedene Signalmoleküle auf ihre Verwendbarkeit als Biomarker für das Ansprechen von mTOR Inhibitoren getestet. Als weitere aus dem CGH Array abgeleitete onkogene Signalmoleküle werden gegenwärtig Axl und FGF-Rezeptoren als mögliche Therapietargets untersucht. Weiters werden ERCC Familienmitglieder (ERCC1 und ERCC4) auf eine Rolle im Therapieansprechen geprüft.