

Ungemütliche Umgebung für die Tumorzelle schaffen

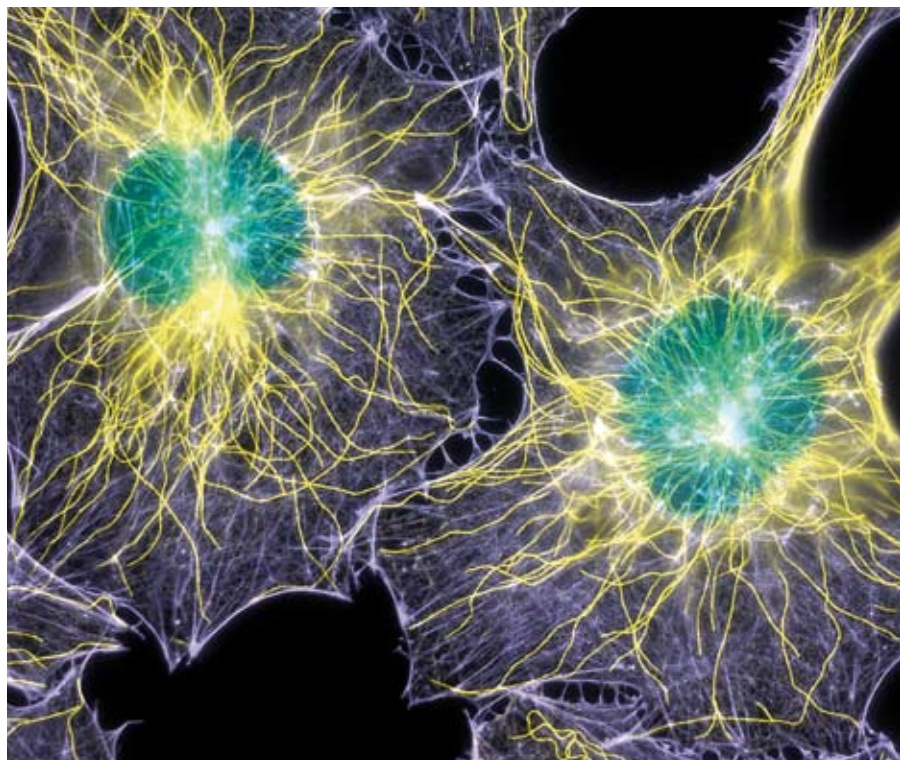
Sekretomanalysen von Tumorzellen und Tumor-assoziierten Stromazellen sind eine innovative Technologie zum Verständnis der Metastasierung und zur Identifikation neuer Biomarker.

TEXT UNIV.-PROF. DR. CHRISTOPHER GERNER, DR. VERENA PAULITSCHKE, JOHANNES GRISS, MAG. VERENA HAUDEK UND UNIV.-PROF. DR. JOHANNES DRACH

Viele Krebserkrankungen haben im Falle einer frühzeitigen Erkennung sowie einer exakten Diagnose sehr gute Heilungschancen. Daher wurde ein Forschungsschwerpunkt am Krebszentrum der Medizinischen Universität Wien im Bereich „Translational Research“ auf die systematische Identifikation von Markerproteinen gelegt.

Die klassische Strategie zur Identifikation von Biomarkern beruht auf dem systematischen Vergleich von Proteinen, etwa aus Serum oder Gewebeproben, von gesunden und erkrankten Menschen. Trotz des sehr großen internationalen Aufwands waren die bisherigen Erfolge dabei recht bescheiden. Die Ursache dafür liegt in der zu hohen Heterogenität und Komplexität der Proteinzusammensetzung individueller Proben und der sehr geringen Konzentration der wirklich relevanten Markerproteine im Blut (übliche Größenordnung: 10–12g/ml).

Wir haben daher völlig neue Strategien etabliert: Die Sekretionsleistung verschiedenster menschlicher primärer Zelltypen wird systematisch mittels Massenspektrometrie („shotgun proteomics“) analysiert. Die Daten werden in eine eigens entwickelte Proteomics-Datenbank eingespeist, die „Clinical Proteomics Laboratories/Medical University of Vienna“ oder „CPL/MUW-database“. Vergleichende Analysen von normalen Zellen unter verschiedenen funktionellen Zuständen mit entsprechenden Zellen aus Tumorgewebe erlauben es, biologisch und klinisch relevante Biomarker zu identifizieren. Derzeit arbeiten wir konzentriert mit zwei recht unterschiedlichen Erkrankun-



Fibroblasten können die Tumorprogression und Metastasierung unterstützen, indem sie zum Remodelling der Extrazellulärmatrix führen und parakrin das Tumorwachstum fördern. Tumorzellen und -stroma bilden synergistische Zell-Zell-Kooperationen (bitte beachten Sie auch die Hinweise zu diesem besonderen Bild auf der Seite davor).

kungen: dem Melanom und dem multiplen Myelom.

Der Einfluss des Mikroenvironments. Das Melanom metastasiert in erster Linie über das lymphatische System, die Prognose ist bei Fernmetastasierung zumeist infaust. Die mediane Überlebenszeit ohne Behandlung beträgt nur sechs bis neun Monate. Eine besondere Rolle bei der Metastasierung wird dem Mikroenvironment zugeschrieben, das im Wesentlichen aus Fibroblasten, Gefäßzellen, Immunzellen und der Extrazellulär-

matrix besteht. Fibroblasten etwa können die Tumorprogression und Metastasierung unterstützen, indem sie zum Remodelling der Extrazellulärmatrix führen und parakrin das Tumorwachstum fördern. Es entstehen dabei synergistische Zell-Zell-Kooperationen zwischen Tumorzellen und Tumorstroma. Wir analysieren den Einfluss des Mikroenvironments auf die Aggressivität, Progression und das Metastasierungsverhalten des Melanoms. Die sezernierten Proteine sind dabei von besonderem Interesse, da sie viele biologische Prozesse wie Wachstum, Zellteilung, Apop-

tose, Invasion und Tumorgenese regulieren und eben auch im Blutserum nachgewiesen werden können.

Die Proteom-Analysen werden für drei unterschiedliche Zellsysteme durchgeführt:

- 1) etablierte Zelllinien,
- 2) primäre Melanomzellen, tumorassoziierte Fibroblasten sowie Endothelzellen aus einem Mausmodell für metastasierendes Melanom und
- 3) entsprechende Zellen aus Patientenmaterial.

Die Zellen aus einem neoplastischen Hintergrund werden dann mit normalen Hautfibroblasten, Endothelzellen und Me-

hier die Beobachtung, dass bereits Fibroblasten von MGUS-Patienten eine typische tumorpromovierende Aberration aufweisen.

Die Informationsfülle aus diesen Ansätzen kann neue Wege eröffnen, Biomarkersets für ELISA-Analysen für die klinische Routine zu entwickeln. Durch den Fokus auf sezernierte Proteine, die frühzeitig aus dem Mikroenvironment abgegeben werden, könnte es möglich sein, in Zukunft genauere Aussagen über den aktuellen Status des Patienten zu treffen und somit frühzeitig Metastasierungsvorgänge zu diagnostizieren.

Die klassische Tumorthherapie zielt auf die Elimination von Tumorzellen. Tatsächlich werden Tumorzellen aber massiv von Stromazellen unterstützt.

lanozyten verglichen. Zur Analyse der Zellkooperativität werden in weiterer Folge direkte und indirekte Kokulturen durchgeführt. Proteom-Analysen von primären humanen Melanozyten, normalen Hautfibroblasten, melanomassoziierten Fibroblasten und menschlichen Melanomzelllinien (M24met) sind bereits über die PRIDE-Datenbank (<http://www.ebi.ac.uk/pride>) und die CPL/MUW-Datenbank (<http://www.meduniwien.ac.at/proteomics/database>) frei zugänglich. Unter anderen konnten wir bereits mögliche Biomarker wie GPX5, das von Melanomzellen sezerniert wird, wie auch Periostin und Stanniocalcin-1, das von melanomassoziierten Fibroblasten, aber nicht von normalen Hautfibroblasten sezerniert wird, identifizieren.

Frühe Diagnose von Metastasierungsvorgängen. Ähnliche Strategien werden auch beim multiplen Myelom eingesetzt. Wir konnten bereits beobachten, dass assoziierte Knochenmarksfibroblasten ein charakteristisches tumorpromovierendes Sekretionsprofil aufweisen. MGUS ist eine Prä-Neoplasie, die oft spontan in ein multiples Myelom übergeht. Besonders interessant erscheint

Die klassische Tumorthherapie zielt aufgrund der Irreversibilität der kanzerogenen Transformation im Wesentlichen auf die Elimination von Tumorzellen. Tatsächlich werden Tumorzellen aber massiv von Stromazellen unterstützt, was auch die Bildung von Resistenzen gegen Chemotherapien unterstützt. Wir wollen den tumorpromovierenden Beitrag aus Stromazellen gezielt therapeutisch unterbinden. Die aus diesen Studien resultierenden Erkenntnisse über den reversiblen Beitrag des Tumorstromas auf die Metastasierung könnten daher die Grundlage für völlig neue Ansatzpunkte im zielgerichteten Therapeutikadesign bilden. <



Univ.-Prof. Dr. Christopher Gerner (Foto), Johannes Griss, Mag. Verena Haudek und Univ.-Prof. Dr. Johannes Drach

Institut für Krebsforschung, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien

*Dr. Verena Paulitschke
Universitätsklinik für Dermatologie, Wien*