

Targeting of neoplastic stem cells in solid tumors and other neoplasms

Zielgerichtete Verfahren zur Charakterisierung und Beseitigung
Neoplastischer Stammzellen in Soliden Tumoren und anderen Neoplasien

Ao. Univ. Prof. Dr. Peter Valent, Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Thomas Grunt

Ausgangssituation

Das Konzept der Tumorstammzellen besagt, dass jeder neoplastische Klon aus zwei funktionell separaten Teilen besteht, wobei nur einer davon, die Tumorstammzelle, ein unlimitiertes Potential zur Selbsterneuerung hat, während alle anderen (reiferen) Tumorzellen, so wie auch normale Zellen, nach einer bestimmten Teilungszahl über Apoptose von selbst absterben. Dieses Konzept impliziert, dass jede klinisch relevante (persistierende) Resterkrankung (minimal residual disease - MRD) und jeder Relaps aus einer solchen Zell-Population heraus entsteht, und dass jede Therapie nur dann kurativ sein kann, wenn sie die Tumorstammzellen restlos eliminiert.

Ziele / Methoden

Das Ziel des Projektes ist es, neoplastische Stammzellen in diversen soliden Tumoren und bestimmten Leukämien zu charakterisieren, und zwar in Bezug auf relevante immunologische Marker und molekulare Zielstrukturen. In einer weiteren Phase des Projektes sollen zielgerichtete Medikamente eingesetzt werden um auszuloten, ob neoplastische Stammzellen hinreichend eliminiert werden können.

Ergebnisse

Im Rahmen des Projektes ist es gelungen, Stammzellen in mehreren Krebserkrankungen zu charakterisieren und molekulare Zielstrukturen zu definieren. In der akuten und chronisch myeloischen Leukämie konnten mehrere Oberflächen-Antigene als molekulare Zielstrukturen identifiziert werden. Ein Beispiel dafür ist Siglec-3 (Abbildung 1). Weitere Beispiele sind CLL-1, IL-2RA und IL-1RAP: alle 3 Moleküle werden in der AML und CML auf Stammzellebene zur Expression gebracht. In den soliden Tumoren wurden mehrere Zelllinienmodelle und Marker zur Charakterisierung von Tumorstammzellen etabliert. Beispiele für entsprechende Marker sind CD44, Prominin (CD133) und CD26 (Dipeptidyl-Peptidase-IV). In diesen Zellsystemen wurden die Wirkung mehrerer zielgerichteter Medikamente getestet, wobei vor allem die Wirkung der neuen irreversiblen ErbB-Inhibitoren zu erwähnen ist. Im Melanom konnte gezeigt werden, daß die sogenannten Melanoma-Initiating Cells (Stammzellen des Melanoms) den Erythropoietin-Rezeptor exprimieren, ebenso den Nerve Growth Factor Receptor (NGFR), CD24, und ErbB4.

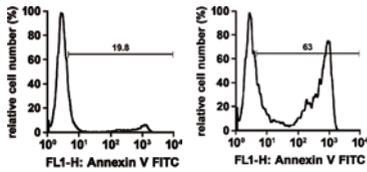


Abb. 1: Effekt des anti-Siglec-3 Antikörpers GO auf die Viabilität (Apoptose – Annexin V+) von Stammzellen (CD34+/CD38- LSC) in einer myeloischen Leukämie:
Im Vergleich zur Kontrolle (links) führt die Inkubation des Antikörpers zur Apoptose in den LSC.

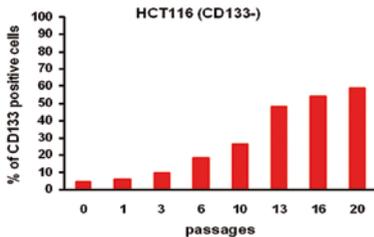


Abb. 2: Wachstumsvorteil der Prominin+ (CD133+) Fraktion gegenüber CD133-negativen Zellen in der Dickdarmkrebs-Linie HCT116:
Das Model gilt mittlerweile als Standard in der Tumorstammzellforschung.

Ausblick

In den nächsten Jahren soll die Charakterisierung der Tumorstammzellen weiter vorangetrieben werden. Es ist geplant, die Target-Expressions-Profile für diese Neoplasien noch besser zu definieren, und die Wirkung von diversen zielgerichteten Medikamenten auszuloten. Ebenso sollen Resistenzmechanismen aufgeklärt werden wobei die intrinsische und die erworbene Resistenz der Tumorstammzellen besonders beforcht werden soll. Die wirksamsten Medikamente werden dann in Kombinationsansätzen getestet, um den Weg für potentielle klinische Studien und Einsatzmöglichkeiten aufzuzeigen, und damit die Therapie der Krebserkrankungen wenn möglich nachhaltig zu verbessern. Ein Beispiel für eine effektive Kombination auf Stammzellebene ist in Abbildung 3 gezeigt.

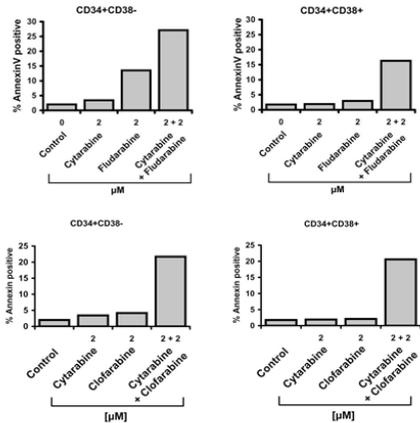


Abb. 3: Effekte von Fludarabine und Clofarabine alleine und in Kombination mit Cytarabine auf das Wachstum der AML Stammzellen. Die CD34+/CD38- AML Stammzellen und die reiferen klonalen Zellen der AML (CD34+/CD38+) wurden mit suboptimalen Konzentrationen der entsprechenden Substanzen (alleine oder in Kombination wie gezeigt) inkubiert (37°C, 48 Stunden). Danach wurde der Prozentsatz der apoptotischen Zellen mit Hilfe der AnnexinV Färbung in der Durchflußzytometrie ermittelt. Wie zu sehen ist, führt die Kombination der entsprechenden Medikamente zu über-additiven (synergistischen) wachstumshemmenden Effekten.