

Priv.- Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Thomale
Leiter des DNA- Reparaturlabors

Neue Erkenntnisse zur Ursache von Therapieversagen bei Lungenkarzinom

Die Entwicklung von Resistenzen nach anfänglich oft gutem Ansprechen auf eine Chemotherapie stellt eines der Hauptprobleme bei der Behandlung vieler Krebserkrankungen dar. Die molekularen Ursachen für ein solches Therapieversagen sind trotz großer Forschungsanstrengungen in vielen Arbeitsgruppen nach wie vor nicht genau bekannt. Wir haben dieses Problem zusammen mit Kollegen vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Boston am Beispiel des Lungenkarzinoms analysiert. Diese vergleichsweise häufigen Tumore werden in der Klinik u. a. mit dem Medikament Cisplatin behandelt, das Krebszellen durch eine massive Schädigung ihrer Erbsubstanz, der DNA, abtötet. An Mäusen, die aufgrund einer gezielten genetischen Veränderung mit hoher Rate Lungentumore entwickeln, haben wir mit einem in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Analyseverfahren die Cisplatin-induzierten DNA-Schäden in den Zellen solcher Tumor gemessen. Wir konnten dabei erstmals nachweisen, dass in Zellen, die nach mehreren Behandlungszyklen nicht mehr auf die Therapie ansprechen, die also eine Resistenz gegen Cisplatin entwickelt haben, die Zahl der DNA-Schäden sehr viel niedriger liegt und diese Zellen dadurch dem therapeutischen Angriff entkommen (Abb. 1). Weitere Untersuchungen legen jetzt nahe, dass der Grund dafür in einer gesteigerten Reparaturkapazität für solche Schäden liegt.

Im nächsten Schritt soll jetzt untersucht werden, ob dieser Mechanismus auch für die Resistenzentwicklung bei Cisplatin-behandelten Tumorpatienten verantwortlich ist. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Molekulare Onkologie Risikoprofil-Erforschung unter Leitung von Dr. A. C. Hoffmann am Westdeutschen Tumorzentrum Essen analysieren wir die Therapie-induzierten DNA-Schäden bei Patienten mit Lungenkarzinom. Um Zugriff auf die Tumorzellen zu erhalten, ohne die Patienten zusätzlich zu belasten, wurde ein neues Verfahren etabliert, das es auf besonders schonende Weise erlaubt, aus einer kleinen Blutprobe Krebszellen zu isolieren, die vom Tumor „abgeschwemmt“ wurden und im Blutstrom zirkulieren. Diese wenigen Tumorzellen sind ausreichend, um bei ihnen Cisplatin-DNA-Schäden quantitativ zu erfassen (s. Abb.2).

Mit diesem Therapie-begleitenden Analyseverfahren, das derzeit so nur in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt werden kann, soll einerseits geprüft werden, ob auch beim Lungenkarzinom des Menschen die gleichen molekularen Vorgänge für die Resistenz-Entwicklung verantwortlich sind,

Beiträge aus dem IFZ

die wir im Mausmodell gefunden haben. Außerdem soll versucht werden, mit der neuen Methode schon sehr frühzeitig, noch während der Chemotherapie-Behandlung, sichere Prognosefaktoren für deren Erfolg oder das Nichtansprechen des Tumors zu bestimmen.

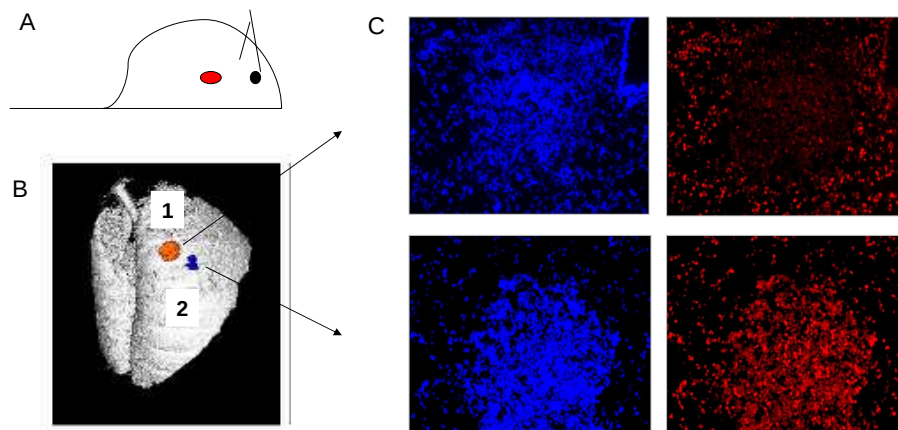


Abb. 1: Resistenz-Entwicklung beim Lungenkarzinom der Maus nach wiederholter Behandlung mit dem Zytostatikum Cisplatin. A: Mäuse entwickeln nach lokaler Aktivierung des Onkogens K-Ras innerhalb von 2 Monaten Lungentumore; B: Lage und Größe der Tumore lassen sich im Computertomogramm (CT) bestimmen. Während zunächst alle Tumorherde auf eine Chemotherapie mit Cisplatin ansprechen, kommt es bei einzelnen Tumoren nach mehreren Behandlungszyklen zu einer Resistenzentwicklung; C: In den Zellen solcher Tumore (1) ist der Spiegel an Therapie-induzierten DNA-Schäden deutlich niedriger als in Tumorarealen, die weiterhin auf die Cisplatin-Behandlung ansprechen (2). (blau: DNA-Gehalt der Zellen, rot: Cisplatin-Schäden im Zellkern) (Oliver et al., *Genes & Development*, 2010).

Beiträge aus dem IFZ

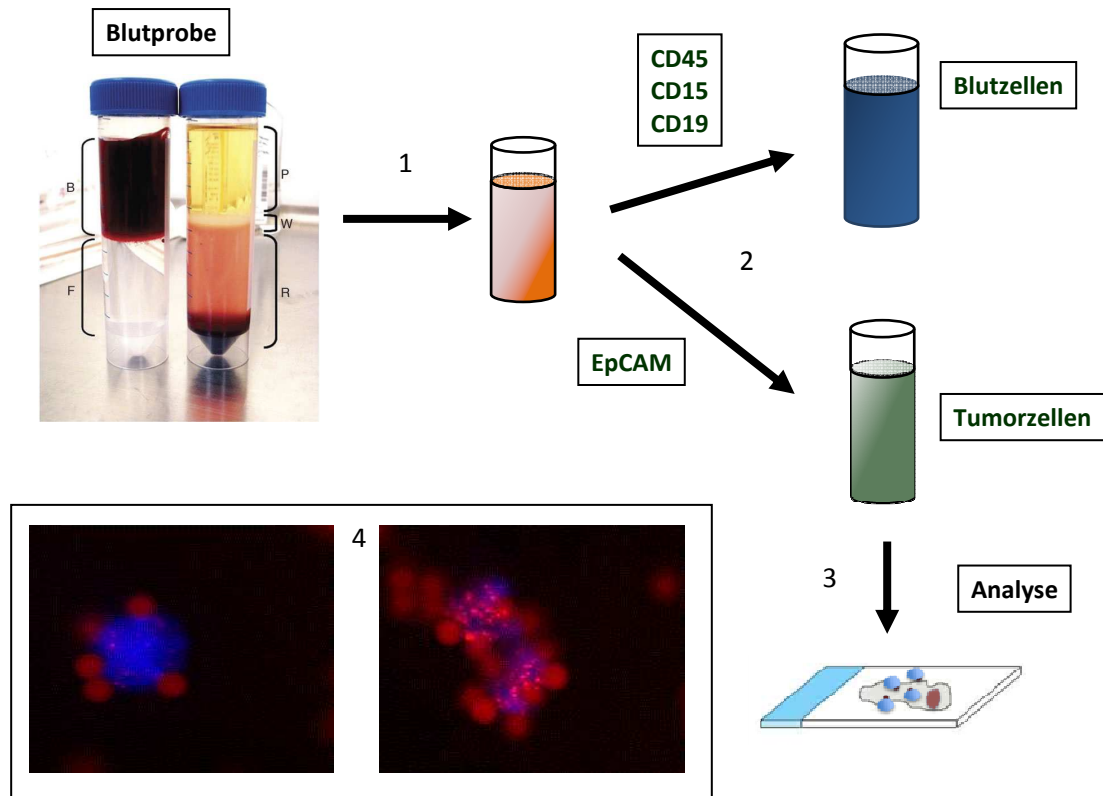


Abb. 2: Messung der DNA-Schädigung durch eine Therapie mit Cisplatin in zirkulierenden Tumorzellen (CTC) von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Aus einer Blutprobe werden zunächst die kernhaltigen Zellen isoliert (1), dann werden mit einer mehrstufigen Immuno-Magnetobead-Methode die kleine Anzahl von Tumorzellen von den Blutzellen abgetrennt (2) und mit Hilfe spezifischer Antikörper die Cisplatin-DNA-Schäden im Kern dieser Zellen sichtbar gemacht (3). Im Fluoreszenz-Mikroskop lassen sich die sogenannten DNA-Addukte (violett) deutlich im Kern der Tumorzellen (blau) erkennen und quantitativ messen (links: vor Therapiebeginn, rechts: 24 Stunden nach einer Cisplatin-Behandlung; rot: Magnetobeads)