

Hautkrebs-Projekt an der Universität Luxemburg

Die Fondation Cancer unterstützt ein weiteres Melanom-Forschungsprojekt der Universität Luxemburg mit 170.750 €. Im Rahmen ihrer Studie 'Overcoming drug resistance in melanoma cells' untersuchen Dr. Stephanie Kreis und Dr. Rosa Andrés Ejarque vom 'Signal Transduction Laboratory' der 'Life Sciences Research Unit' die Resistenzmechanismen von Tumorzellen des Melanoms.

Dr. Stephanie KREIS
Projektleiterin



Dr. Rosa Andrés EJARQUE
Post-Doktorandin



Beim malignen Melanom (schwarzer Hautkrebs) handelt es sich um eine Krebsart, die in den letzten Jahren immer häufiger diagnostiziert wird. Auch in Luxemburg werden steigende Fallzahlen registriert. Risikofaktoren sind UV-Strahlung (z. B. durch Sonnenbaden) und eine helle Hautfarbe.

Das Melanom ist eine der am schwierigsten zu behandelnden Krebsformen. Wird es früh entdeckt, kann es in den meisten Fällen operativ entfernt werden. Wird das Melanom jedoch zu spät diagnostiziert und haben sich bereits Metastasen gebildet, sind die Heilungschancen oft sehr schlecht. Seit etwa einem Jahrzehnt weiß man, dass ein Großteil der Tumoren eine Mutation in dem Gen BRAF aufweist, die

dazu führt, dass das Zellwachstum außer Kontrolle gerät. Mit neuartigen Medikamenten (Kinase-Inhibitoren) gelang es bei etwa der Hälfte der Patienten, den betroffenen Signalweg zu blockieren, so dass sich der Krebs rasch zurückbildete. Die Freude über den vielversprechenden Therapieansatz war jedoch nur von kurzer Dauer: Die Tumorzellen entwickelten nicht nur eine Resistenz gegenüber der Therapie, so dass die Patienten sehr bald einen Rückfall erlitten, sondern sie mutierten darüber hinaus zu einer wesentlich aggressiveren Form von Krebs. In dem neuen Projekt, das von der Fondation Cancer jetzt gefördert wird, geht es um die zugrundeliegenden Resistenzmechanismen und wie man den resistenten Tumorzellen

vielleicht doch zu Leibe rücken kann. Dazu wären dringend neue Kombinationen von Medikamenten nötig, die die therapieresistenten Tumorzellen unschädlich machen können. Außerdem wird nach Biomarkern geforscht, die mögliche Resistenzen frühzeitig anzeigen können, was für die weitere Behandlung von Melanom-Patienten wichtig wäre. Besonderes Augenmerk wird auf sogenannte microRNAs gelegt, die sich leicht aus Patientenblut isolieren lassen.

Zunächst werden Studien in der Kulturschale durchgeführt, bei denen Melanomzelllinien künstlich resistent gemacht werden, wobei der natürliche Verlauf der Resistenzentstehung gegen

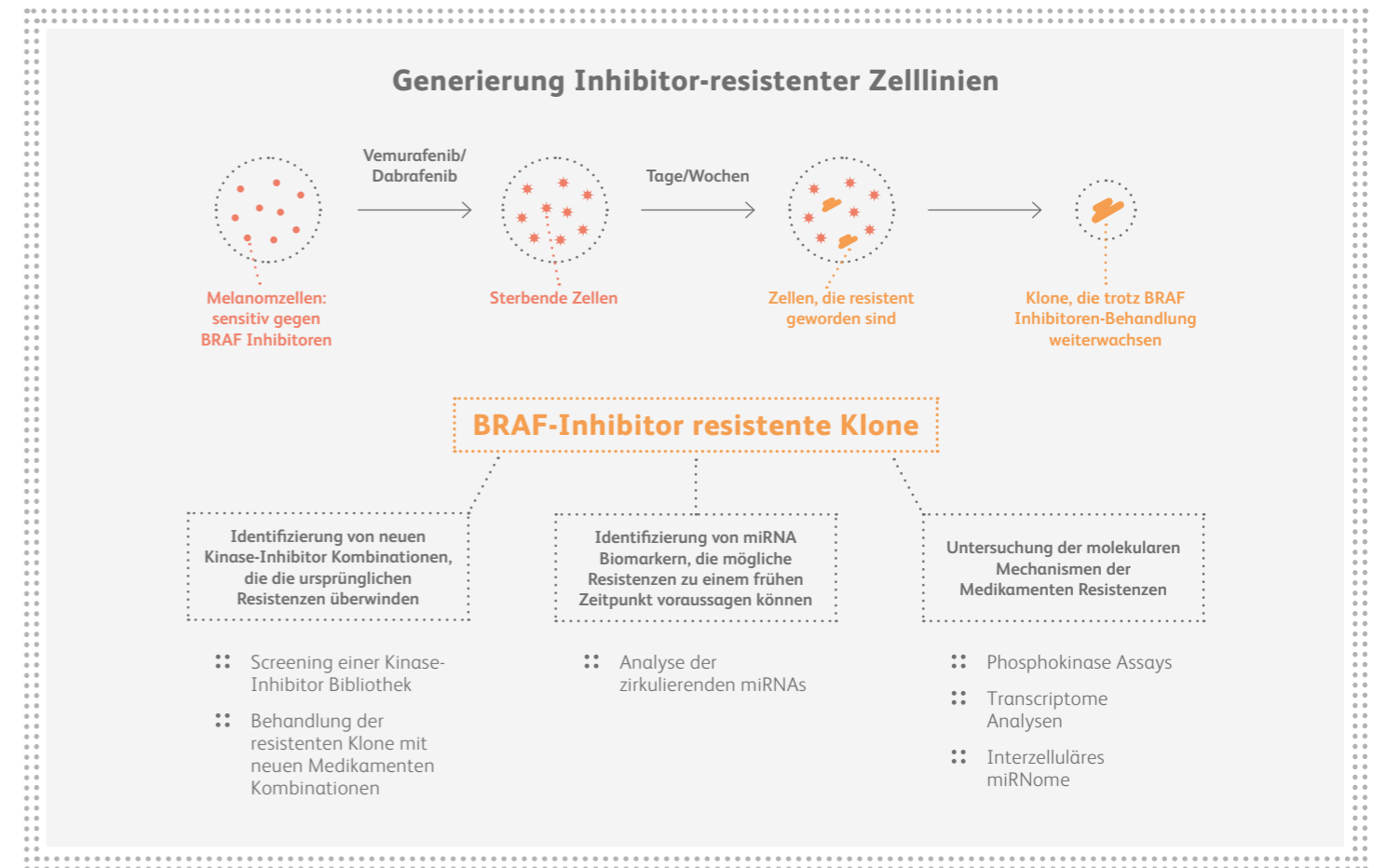


Abbildung: Projektüberblick

klinisch angewandte Kinase-Inhibitoren nachgeahmt wird. Die resistenten Zellen werden dann mit einer Vielzahl an weiteren Kinase-Inhibitoren in Kontakt gebracht, die Bestandteil einer Bibliothek sind, bestehend aus bereits klinisch erprobten sowie teilweise gänzlich neuen Kinase-Inhibitoren. So hofft das Forscherteam, einzelne oder Kombinationen neuer Inhibitoren zu finden, die das Wachstum der außer Kontrolle geratenen Krebszellen effizient hemmen können. Sobald diese gefunden sind, werden die neuen Medikamentenkombinationen an weiteren BRAF-resistenten Melanomzelllinien getestet. Parallel werden Profile sämtlicher microRNAs

vor und nach Resistenzausbildung erstellt. Diese Untersuchungen dienen dazu, mögliche microRNA-Muster zu identifizieren, die die Entwicklung von Therapieresistenzen im Patienten frühzeitig voraussagen können. microRNAs sind wichtige Regulatoren der Genexpression, das heißt, sie justieren die Mengen an bestimmten Genprodukten und Proteinen in der Zelle und sind damit in nahezu allen wichtigen biologischen Prozessen involviert. Die Rolle der kleinen microRNA-Moleküle bei der Entstehung der Resistenzen in Melanom-Patienten ist bisher noch nicht erforscht worden. Die derzeit laufende Studie soll einen Anfang für diesen Forschungsansatz bilden. Alle Ergebnisse, die zunächst in Zellkulturen

gewonnen wurden, sollen im letzten Teil der Studie in Patientenproben überprüft werden. Dafür werden Blutproben und kleine Tumorgewebeprobe von Melanom-Patienten untersucht, bevor und nachdem sich Therapieresistenzen ausgebildet haben – in der Hoffnung, mit der Studie einen neuen Beitrag hinsichtlich der Behandlung von Hautkrebs erzielen zu können.