



Pfizer Forschungspreis 2009 (Teil 1)

Hauttumoren: Krebsstammzellen als künftiges Therapieziel

Für ihre Erkenntnisse über Signalabhängigkeiten kutaner Krebsstammzellen erhielten Dr. Iliaria Malanchi und Prof. Jörg Huelsken vom Institut Suisse de Recherche Experimentale sur le Cancer (ISREC) einen der 13 Forschungspreise, die das Unternehmen Pfizer zum 18. Mal an junge Wissenschaftler in der Schweiz für herausragende Arbeiten vergab. Ihre Resultate in der Grundlagenforschung können für künftige onkologische Therapien wegweisend sein.

In den vergangenen Jahren hat sich unser Verständnis der Krebsbiologie von einem Modell, nach welchem alle Krebszellen das gleiche Potenzial haben, zu der komplexeren Auffassung entwickelt, dass die Zellen in einem Tumor hierarchisch organisiert sind. Gemäss diesem Konzept besitzt nur ein kleiner Teil der Tumorzellen das Potenzial über längere Zeit das Tumorwachstum aufrechtzuerhalten. Von diesen «Krebsstammzellen» wird angenommen, dass sie für Therapieresistenz und Rückfälle verantwortlich sind.

CD34⁺-Zellen:

wichtigster Promotor für Hauttumoren

Wissenschaftler um Prof. Huelsken haben erstmals solche Krebsstammzellen in Hauttumoren identifiziert. Dies beruhte auf der selektiven Isolation dieser Zellen und auf vergleichenden Tumortransplantationsexperimenten in einem Mausmodell. Normale Hautstammzellen erwachsener Mäuse sind durch die Expression eines als CD34 bezeichneten Moleküls und durch das Fehlen von CD31- und CD45-Molekülen gekennzeichnet. Die Forschergruppe fand, dass Hauttumoren einen dramatischen Anstieg der CD34-positiven Zellen auf bis zu 15% der Tumorzellen zeigen. Von zusätzlichen Molekülen, die bekanntermassen auf Hautstammzellen exprimiert werden, wurde festgestellt, dass sie in derselben Subpopulation von Tumorzellen exprimiert werden. Die in vivo kanzerogene Eigenschaft dieser CD34-positiven Zellen wurde in Transplantationsmodellen in der Haut bestimmt. Diese Experimente zeigten, dass

CD34⁺-Krebsstammzellen im Vergleich zu unsortierten Tumorzellen das Tumorwachstum stärker anregen. Im Gegensatz dazu erzeugen CD34-negative Zellen keine Tumoren. Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass die Population der CD34⁺-Zellen die wichtigste Ursache des Tumorwachstums bei Hauttumoren ist. Interessanterweise korreliert die Expression von CD34 auch mit einzelnen, invasiven Tumorzellen, was die Auffassung stützt, dass Krebsstammzellen auch für die Tumorausbreitung und die Metastasenbildung verantwortlich sein könnten.

Bedeutung für die klinische Praxis

Die herkömmlichen Antitumortherapien zielen auf alle Tumorzellen ab, die abnorm schnell wachsen; sie erreichen die oft langsam wachsenden Krebsstammzellen wesentlich weniger. Im Ergebnis kommt es zu einer anfänglich schnellen Abnahme der Tumorgrosse, auf die infolge der Aktivierung von Krebsstammzellen bald ein aggressiver Rückfall folgt. Die Herausforderung, Krebsstammzellen als künftigen Therapieansatz zu nutzen, besteht darin, Moleküle zu identifizieren, die zwar für Krebsstammzellen essenziell sind, aber die normalen Gewebestammzellen des Organs nicht beeinträchtigen.

In ihrer experimentellen Studie haben die Forscher gezeigt, dass ein spezifisches Abzielen auf die Hautkrebsstammzellen zu einer irreversiblen Tumoregression führt. Der Verlust der Krebsstammzellen wirkt sich auf die Tumoren aber erst nach einer gewissen Zeitspanne aus, da noch andere proliferierende Tumorzellen vorhanden sind. Die entscheidende Entdeckung der

Pfizer Forschungspreis 2009 für Medizin

Mit einer Preissumme von 390 000 Schweizer Franken ist der Pfizer Forschungspreis in der Schweiz einer der bedeutendsten Forschungspreise für Medizin. Prämiert wurden Forschungsarbeiten aus diversen medizinischen Fachbereichen, darunter 3 Arbeiten aus der Onkologie. Die prämierten Arbeiten entstanden in Basel, Zürich, Lausanne, Bern und Genf.

Neben dem Preisgeld erhalten die PreisträgerInnen als zusätzliche Ehrung die Bronzeplastik «Der Forscher», die der Künstler Kurt Laurenz Metzler in limitierter Auflage für den Pfizer Forschungspreis geschaffen hat.

beiden Forscher war es, die Rolle des Wnt/ β -Catenin-Signals für die Aufrechterhaltung von Krebsstammzellen in Hauttumoren zu identifizieren.

Da diese Signalgebung für die normale Hautfunktion nur eine beschränkte Rolle spielt, wird erwartet, dass auf diesem Konzept beruhende Therapien nur wenige und schwache Nebenwirkungen haben. (hir)

Forschungsarbeit:
Iliaria Malanchi et al.: Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on β -catenin signalling. Nature 2008; 452, 650-3.

Weitere Informationen:



Dr. Iliaria Malanchi
E-Mail: iliana.malanchi@epfl.ch



Prof. Jörg Huelsken
E-Mail: joerg.huelsken@epfl.ch



Prof. Jörg Huelsken und Dr. Iliaria Malanchi, EPFL/ISREC, Lausanne, bei der onkologischen Grundlagenforschung: Die Erhaltung kutaner Krebsstammzellen ist von β -Catenin-Signalen abhängig.