

Modifikation der Epigenetik als Therapie bei Speiseröhrenkrebs

Das Ösophaguskarzinom (Speiseröhrenkrebs) ist ein seltener, aber hochaggressiver Tumor mit schlechter Prognose. Die Ursachen sind nicht gut untersucht. Man vermutet unter anderem Nikotin, übermäßigen Alkoholkonsum und Sodbrennen. Haupttherapie ist eine chirurgische Entfernung, die von einer Radio- und Chemotherapie unterstützt wird und die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöhen kann. Die Forscherin Dr. Theresa Ahrens hat in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Silke Laßmann und Prof. Dr. Martin Werner am Institut für Klinische Pathologie des Universitätsklinikums Freiburg verschiedene Substanzen getestet, die die Epigenetik der Speiseröhrenkrebszellen verändern können.



Möchte die Migrationsfähigkeit der Zellen im Speiseröhrenkrebs herabsetzen: Dr. Theresa Ahrens.
© Dr. Theresa Ahrens, Klinische Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg.

Zwei Hauptarten von Speiseröhrenkrebs unterscheiden sich in der Pathogenese und der Histologie. Das Plattenepithelkarzinom kann überall in der Speisröhre auftreten und betrifft meist Männer über 55 Jahren. Als Krankheitsursache werden vor allem hoher Alkohol- und Nikotingenuss angenommen. Während das Plattenepithelkarzinom in seiner Häufigkeit eher rückläufig ist, wird das Adenokarzinom durch zunehmende Fallzahlen in den Kliniken immer wichtiger. Vorwiegend am unteren Ösophagus lokalisiert, vermutet man hier als Ursache unter anderem eine zugrundeliegende Refluxkrankheit. „Durch den Reflux der Magensäure kann das Ösophagusepithel geschädigt werden, und neues Epithel entsteht, das sich als Schutz gegen die Magensäure formiert“, erklärt Theresa Ahrens, „vermutlich spielen dabei auch epigenetische Faktoren eine Rolle.“ Speiseröhrenkrebs wird oft erst spät diagnostiziert, da die Symptome unspezifisch sind. Schluckbeschwerden mit andauerndem

Schmerz gelten als Hauptsymptom. Der häufige Gewichtsverlust ist indes bei fast allen Tumorerkrankungen zu finden.

Epigenetik der Krebszellen

Wie entsteht Krebs? Noch immer tüfteln Wissenschaftler international darüber, wie eine normale Zelle zur Krebszelle wird. Forscher konnten beweisen, dass die epigenetischen Regulationssysteme in verschiedenen Krebsarten wie auch im Speiseröhrenkrebs aus dem Ruder laufen können. Diese Mechanismen, die in der DNA wie in einem Buch die richtigen Lesezeichen setzen und damit bestimmen, welche Gene gebraucht werden und welche nicht, werden von Enzymen durchgeführt. Histondeacetylasen (HDACs) entfernen die Acetylgruppen von Histonen und versetzen das Gen in einen nicht ablesbaren Zustand. Andere Enzyme, die DNA-Methyltransferasen (DNMTs), lagern Methylgruppen an die DNA an und unterdrücken damit ebenfalls die Ablesbarkeit der Gene. So regeln epigenetische Modifikationen über die Hemmung und Enthemmung der Gentranskription auch Aspekte der Zellteilung. „Häufig sind es Tumorsuppressorgene, die über diese Mechanismen abgeschaltet sind“, sagt Ahrens, „es gibt jedoch auch Onkogene, die über diese Mechanismen aktiviert werden.“ Ein Beispiel dafür ist die Telomerase hTERT, die zum Teil zur Immortalisierung von Krebszellen führen kann. Auch microRNAs können Teil der epigenetischen Kontrolle sein, allerdings erst, wenn das Gen bereits abgelesen ist.

Hemmung von HDACs und DNMTs

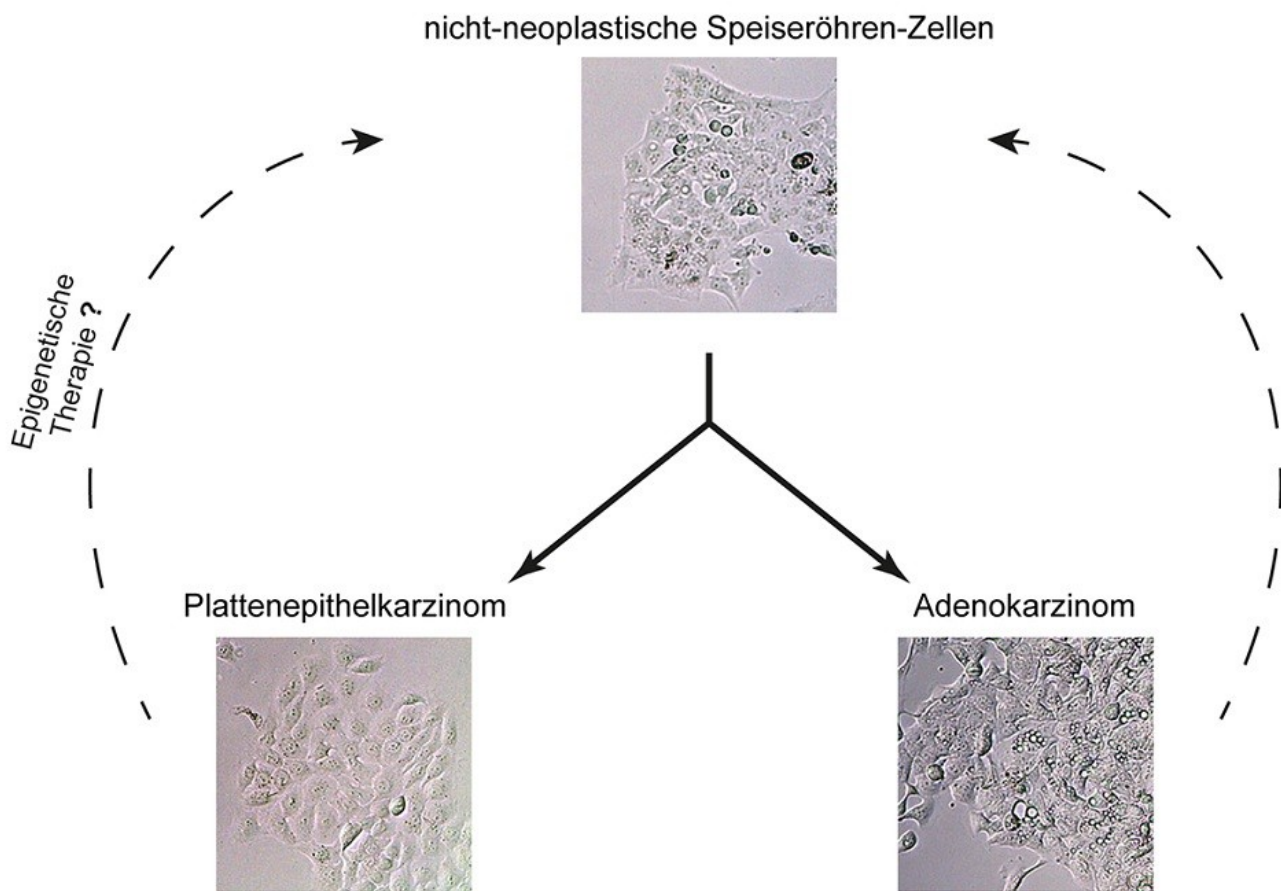
Im SFB992 „Medizinische Epigenetik“ testete das Team am Institut für Klinische Pathologie verschiedene HDAC- und DNMT-Hemmer in Speiseröhrenkrebszelllinien und in einer nicht-neoplastischen Speiseröhrenzelllinie. Die Forscher treibt die Hoffnung, mit epigenetisch wirkenden Inhibitoren jene Gene wieder aktivieren zu können, die den Krebs bekämpfen helfen, und andere stillzulegen, die ihn fördern. Mit drei HDAC- und zwei DNMT-Inhibitoren, die Ahrens einzeln und in Kombination auf die Zellen gab, untersuchte sie deren epigenetische Wirksamkeit. Während Einzelgaben die Krebszellen nicht schädigten, zeigte die Kombination aus 5-Azacidin (DNMT-Inhibitor) und MS-275 (HDAC-Inhibitor) einen deutlicheren Effekt. Obwohl unterschiedlich, arbeiten beide hemmenden Substanzen in dieselbe Richtung: Inhibierende Signale werden epigenetisch herunter- und heraufgesetzt. „Generell sind die verschiedenen Ebenen der epigenetischen Kontrolle miteinander verflochten“, erläutert Ahrens, „dadurch, dass man beides, die der DNA-Methylierung und der Histon-Acetylierung angreift, kann man synergistische Effekte erreichen und die Spezifität der Hemmung für die Krebszellen eventuell erhöhen.“ In Krebszellen werden beispielsweise durch die vorhandene DNA-Methylierung Tumorsuppressorgene heruntergesetzt. HDAC-Hemmer wie MS-275 forcieren eine Histon-Acetylierung und können etwa krebsunterdrückende Gene wie p21 anschalten. Oder anders ausgedrückt: Die erhöhte Histon-Acetylierung durch HDAC-Hemmer erlaubt es, dass das abgeschaltete (Tumorsuppressor-) Gen wieder abgelesen und die ursprüngliche Genfunktion wiederhergestellt werden kann.

„Targeted Therapies“ – zielgerichtete Behandlung

Ahrens konnte mit den Inhibitoren die Regulation wichtiger Gene in bösartigen Speiseröhrenkrebszellen in Kultur manipulieren. Diese ersten Zellkulturversuche zeigten, dass die Inhibitoren selektiv nur bei den Krebszellen die Zellmigration verringern und zum Teil sogar deren Zelltod auslösen. Trotz ähnlicher Expression der HDACs waren dabei normale, nicht-neoplastische Speiseröhrenzellen vor dem Substanzcocktail geschützt. Der DNMT-Inhibitor 5-Azacidin ist ein synthetisches Nukleosid als Analogon von Zytosin und hemmt die Proteinsynthese, in dem er als Antimetabolit in DNA oder RNA eingebaut wird. Insofern sind sich nicht teilende Zellen für ihn eher unempfindlich. Selbst wenn nicht-neoplastische Zellen sich teilen, sind sie offenbar gegen die

epigenetisch wirksamen Substanzen geschützt. „Eine Theorie ist, dass die gesunden Zellen einfach den Zellzyklus angehalten haben und währenddessen den DNA-Schaden reparieren konnten“, vermutet Ahrens. Bisherige Chemo- und Strahlentherapien gegen Speiseröhrenkrebs sind recht unspezifisch – sie wirken zum Teil auch auf gesunde Zellen. Generell werden für alle Tumorarten zielgerichtetere Verfahren gesucht, sogenannte „Targeted Therapies“. Das Ziel ist hier die Optimierung der Krebstherapie hin zu Wirkstoffen, die möglichst spezifisch auf Krebszellen wirken, um Nebenwirkungen zu verringern. Zukünftig könnte dies auch mit epigenetischen Therapie-Ansätzen gelingen, die durch die Entfernung der krebsassoziierten Methylierung oder Histon-Modifikation in den entarteten Zellen antitumorale Effekte auslösen.

Redifferenzierung der Krebszelle als Hoffnung



Die Vision der Forscher ist es, mithilfe der epigenetischen Inhibitoren entartete Krebszellen aus Plattenepithel- und Adenokarzinom etwas gutartiger werden zu lassen.

© Dr. Theresa Ahrens, Klinische Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg.

Ab der Befruchtung wird eine Zelle in der Entwicklung durch epigenetische Faktoren immer weiter spezifiziert, bis sie ihre endgültige Bestimmung innehat und nicht mehr zurückkann. Die ehemalige Epithelzelle der Speiseröhre, die zur entarteten Krebszelle wird, könnte wieder den Weg zumindest in Richtung einer Epithelzelle einschlagen. „Man kann sich Krebs immer vorstellen als eine Dedifferenzierung der Zelle, die quasi in ihrer Entwicklung zurückgeht“, sagt Ahrens. Nimmt man die Dedifferenzierung also weg, müsste die Spezialisierung der Krebszelle erhöht werden. Allerdings muss man hier in ganz kleinen Schritten denken. „Man wird wohl eine Krebszelle kaum wieder komplett ins normale Epithel zurückführen können“, meint Ahrens, „aber man kann sie weniger bösartig machen.“ Wenn man also den Zellen die Migrationsfähigkeit raubt, ist vielleicht schon das Metastasierungsrisiko geringer.

Auch wenn die in der hier vorgestellten In-vitro-Studie getesteten HDAC- und DNMT-Inhibitoren in Europa bei seltenen Leukämien schon seit 2008 im Einsatz sind, ist es noch ein langer Weg bis zum Einsatz in soliden Tumoren wie dem Speiseröhrenkrebs.

Fachbeitrag

04.07.2016

Stephanie Heyl

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. rer. nat. Theresa Ahrens
c/o Prof. Dr. Silke Laßmann
Institut für Klinische Pathologie
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 115a
79106 Freiburg

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Epigenetik – Vererbung ohne Änderung der DNA-Sequenz

Gendiagnostik

Krebs

Metastasen

Epigenetik

Zelldifferenzierung

Grundlagenforschung

Therapie

Wirkstoffsuche