

Eierstockkrebszellen aus zwei Richtungen in die Zange nehmen (Oktober 2011)

MitarbeiterInnen des „Signaling Network Programmes“ erforschen zusammen mit KollegInnen des Ludwig-Boltzmann-Clusters Oncology und des CCC-Clusters „Cell Signaling and Metabolism“ die Grundlagen für eine Kombinationstherapie gegen Ovarialkarzinom. In einer seit 4. Oktober 2011 in der Fachzeitschrift „Molecular Cancer Research“ online veröffentlichten Arbeit kann man nachlesen, was die Arbeitsgruppe über die Verschaltung zweier für die Krebstherapie wichtiger Signalwege bzw. Zielstrukturen herausgefunden hat.

Bei der ersten Zielstruktur handelt es sich um die Fettsäuresynthese (FASN), die im Gewebe maligner Tumoren überexprimiert und für das Wachstum und das Überleben vieler Tumorzellarten wie etwa der Tumorstammzellen nötig ist. Der zweite Signalweg ist die Phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR-Kaskade. Sie spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle in Onkogenese und Progression vieler solider Krebsarten und ihrer Stammzellen. Dass und vor allem wie diese beiden Netzwerke miteinander kommunizieren, untersuchte die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Mag. Dr. Thomas Grunt im Rahmen des „Signaling Network Programmes“ der Universitätsklinik für Innere Medizin I, CCC Wien und des Ludwig-Boltzmann-Clusters Oncology.

Ihre Tests an Ovarialkarzinomzellen zeigten, dass die Hemmung der Fettsäuresynthese zu einem gesteigerten Abbau von Proteinen der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade führt. Dieser Proteinabbau verläuft über das Ubiquitin-Lysosom-Autophagosom-System und führt schließlich zum Zelltod. Was das für die Praxis bedeutet? Grunt: „Beide Systeme liefern wichtige Angriffspunkte für die antitumorale Therapie. Zu wissen, wie diese beiden Systeme miteinander in Wechselwirkung treten, ermöglicht das Design von neuen hochwirksamen Kombinationstherapien.“ Nachgewiesen wurde der Mechanismus im Rahmen der Studie an Ovarialkarzinomzellen, „weil hier die Notwendigkeit für neue Therapiestrategien besonders dringend ist. Wir haben den Mechanismus aber auch an Brustkrebszellen beobachtet, und es ist zu erwarten, dass die molekulare Verschaltung dieser beiden Netzwerke auch in anderen malignen Zellen auf gleiche Weise funktioniert“.

Tomek K, Wagner R, Varga F, Singer CF, Karlic H, Grunt TW: Blockade of fatty acid synthase induces ubiquitination and degradation of phosphatidylinositol-3 kinase signaling proteins in ovarian cancer. Mol Cancer Res. 2011 Oct 4. [Epub ahead of print]

