Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden = Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université

Herausgeber: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden

Band: 41 (2015)

Heft: 1-2

Artikel: Modelle zur Untersuchung der Krebstherapieresistenz

Autor: Rottenberg, Sven

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-894003

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 04.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

the cells; such replicons are also referred to as self-amplifying mRNA. The validity of this approach using biodegradable, nanoparticle delivery of self-amplifying replicon RNA vaccines has now been proven in both cell-based systems and in vaccinated animals.

6. Goats, sheep and their lentiviruses

The focus of our research in this field, led by PD Dr. Giuseppe Bertoni, is to understand the interactions between the small ruminant lentiviruses (SRLV) and the immune system of their host species, i.e. goats and sheep. These viruses, which are closely related to the human immunodeficiency virus (HIV), share with their human counterpart a marked tropism for the mononuclear phagocytes without, however, infecting T cells. This permits us to study the pathogenesis of lentiviruses in the context of an intact immune system. SRLV have been the target of a long and successful eradication campaign in Switzerland, which drastically reduced the number of infected goats from around 80% in the eighties, to less than 1% and permitted the complete elimination of clinical disease manifestations, such as arthritis, in these species. This notwithstanding, low virulence stains of SRLV are still circulating in goats and sheep. Recently, we have focused our research on understanding the molecular determinants of attenuation in these strains, which represents a perfect example of a successful coevolution between viruses and their hosts, or, more precisely, their immune system. In this context, we aim at understanding the virus and host immune system factors determining the fragile balance between disease and pacific cohabitation. ■

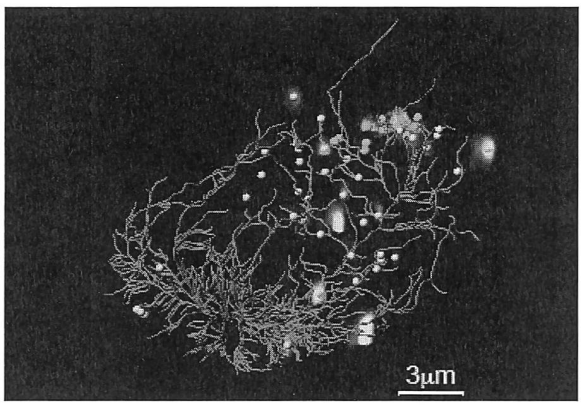

Figure 4 *(coulours see web version). The «Tentacles of Doom». Microtubules (red) in the antigen-presenting cells form the «tram-lines» of the cell, along which vesicles carrying the vaccine (green) are transported to the degradative compartments, including those involved in the antigen-processing (blue) required for antigen-presentation.*

Modelle zur Untersuchung der Krebstherapieresistenz

Sven Rottenberg*

Eine der grössten klinischen Herausforderungen in der Human- und Veterinärmedizin ist die Bekämpfung der Therapieresistenz. Der Beitrag der Veterinärmedizin zum Verstehen und zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen ist unter Punkt G beschrieben. Daneben ist für den Menschen insbesondere die Resistenz gegen eine Krebstherapie ein zentrales klinisches Problem. Eine lokale Therapie (z.B. chirurgische Entfernung und Radiotherapie) von Tumoren ist häufig sehr wirkungsvoll. Für Patienten mit ausgesäten Tumoren muss allerdings eine systemische Therapie (z.B. Chemotherapie) angewendet werden. Hier sind die Chancen einer kompletten Heilung für die meisten epithelialen Neoplasien leider gering, auch wenn es neue Durchbrüche wie z.B. in der Immuntherapie gibt. Die meisten Patienten mit klinisch erkennbaren Metastasen entwickeln früher oder später eine Resistenz gegen alle verfügbaren Mittel, und für diese Menschen ist die Krebstherapieresistenz die häufigste Todesursache. Die genauen Ursachen dieser «Panresistenz» sind allerdings oft unklar, selbst für Medikamente welche bereits seit Jahrzehnten zum Einsatz kommen. Um die Therapieresistenz zu erklären sind eine Vielzahl von Mechanismen untersucht worden. Diese beinhalten das fehlende Erreichen der Zielmoleküle in den Krebszellen, Veränderungen der betroffenen Moleküle, vermehrte DNA Reparatur, Blockierung der Apoptose, spezielle Abwehreigenschaften von Krebsstammzellen, epitheliale zu mesenchymaler Transition, Chromatinveränderungen, Veränderungen der Signaltransduktionswege und die Expression von Faktoren des Tumor-assoziierten Stromas, welche das Überleben der Krebszellen begünstigen. Einige dieser Mechanismen sind auch in Patienten validiert worden. Ein klassisches Beispiel sind die Mutationen der ATP-Bindungstasche im Zusammenhang mit der Resistenz gegen Tyrosinkinaseinhibitoren. Für viele der beschriebenen Mechanismen ist allerdings unklar, ob sie wirklich für Patienten relevant sind, denn die gewonnene Information stammt von isolierten Zelllinien. Inwieweit die Resultate von 2D Zellkulturen auf die Antwort des ursprünglichen Tumors extrapoliert werden können, ist allerdings sehr fraglich. Es ist dann auch nicht unerwartet, dass viele der anschliessenden

*Prof. Dr. med. vet., Vetsuisse-Fakultät Bern, Institut für Tierpathologie, *http://www.vetsuisse.unibe.ch/itpa*

Versuche, die Krebstherapieeffizienz zu steigern, in der Klinik scheitern.

Zum besseren Verstehen der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen und zur Entwicklung von Therapien, welche diese Resistenz verhindern oder rückgängig machen können, unterstützt die veterinärmedizinische Grundlagenforschungen die Humanmedizin mit dem Entwickeln und Erforschen von verschiedenen Modellsystemen. Neben der Anwendung und Entwicklung von 3D Zellkultursystemen (z.B. «cancer organoids» oder «air-liquid interface cultures») sind insbesondere auch Tiermodelle von Interesse. Die systemische Krebstherapie wird auch für die Behandlung von Hunden und Katzen immer häufiger angewendet, aber für die Grundlagenforschung stehen insbesondere Mausmodelle im Vordergrund. Klassische Mausmodelle für die Krebsforschung basieren auf der Einpflanzung von humanen Krebszelllinien in immundefiziente Mäuse. Dies ist allerdings ein ungenügendes Modell für die Untersuchung der Therapieresistenz, denn diese Zelllinien repräsentieren selektierte Subpopulationen von Tumoren des Menschen, welche sich an die Zellkulturbedingungen adaptiert haben. Trotz ihres Vorteiles der experimentellen Reproduzierbarkeit sind die resultierenden Tumore oft eine suboptimale Abbildung des ursprünglichen Tumors. Weiterhin entwickeln Medikamenten- oder Radiotherapie-sensitive Xenotransplantate nur selten eine Resistenz nach wiederholten Behandlungen. Möglicherweise ist das unspezifische Immunsystem der immundefizienten Tieren noch ausreichend, um die verbleibenden Krebszellen zu zerstören. Eine Möglichkeit, um die in vitro Selektion und Anpassung zu verhindern, ist der Gebrauch sogenannter «patient-derived xenotransplantation» (PDX) Modelle. Ohne einen Zwischenschritt in der Zellkultur werden Tumorfragmente von Patienten direkt in immundefiziente Mäuse transplantiert und mit Hilfe von seriellen Transplantationen fortgepflanzt. Häufig werden mit dieser Methode essentielle histologische und molekulare Charakteristika der ursprünglichen Tumore beibehalten. Ein Nachteil dieses Vorgehens ist aber die niedrige Erfolgsrate der Transplantationen für viele Krebsarten. So lassen sich zum Beispiel für den Brustkrebs nur 12.5–27% aller Tumore (37% der Östrogenrezeptor-negativen Tumore) mit dieser Methode vermehren. Die genauen molekularen Eigenschaften der erfolgreich selektionierten Tumore sind weitgehend unklar. Neben diesen Xenotransplantationsmodellen ist in den letzten Jahren die Krebstherapieresistenz auch in genetisch modifizierten Mausmodellen untersucht worden. In diesen Modellen können gewebespezifisch und stochastisch Onkogene aktiviert oder Tumorsuppressorgene inaktiviert werden, was die Entstehung von Tumoren des Menschen zu einem gewissen Grad widerspiegelt. Ein entscheidender Vorteil dieser Modelle ist die Möglichkeit der genetischen Modifikation von Enzymen, Rezeptoren, Kanälen etc., welche im Verdacht stehen, an der Entstehung der Resistenz beteiligt zu sein. Dies erlaubt klare funktionale Experimente, um die Mechanismen der Resistenz systematisch zu erforschen. Auf diesem Gebiet hat es in den letzten Jahren enorme Fortschritte gegeben. Zusätzliche genetische Veränderungen können inzwischen erstaunlich schnell selbst in komplexe Mausmodelle eingebaut werden. Hier revolutioniert insbesondere das sogenannte CRISPR-Cas System die technischen Möglichkeiten. Diese molekularbiologischen Fortschritte sollten uns in den kommenden Jahren helfen, Schritt für Schritt die genauen Mechanismen der Therapieresistenz in unterschiedlichen Modellen zu entziffern. Da die Anzahl der Gene endlich ist, muss auch die Anzahl der Resistenzmechanismen endlich sein.

Im Zusammenhang mit der Krebstherapieresistenz ist die Frage interessant, wieso viele Tumoren überhaupt auf eine Therapie ansprechen. Neben der hohen Wachstumsrate der Krebszellen scheinen Unterschiede in der Antwort auf DNA-Schädigungen eine gute Erklärung für die anfängliche Sensitivität zu geben. Die meisten Tumore haben kritische Komponenten der «DNA damage response» (DDR) verloren; deshalb sind sie entstanden. Gleichzeitig ist dieser Verlust die Achillesferse der Tumorzellen. Ohne eine funktionierende DDR sprechen sie auf klinische Interventionen an, welche die DNA schädigen (z.B. Chemotherapie oder Radiotherapie). Während die normalen Zellen des Körpers noch den Schaden reparieren können, gelingt dies den Tumorzellen nicht und sie sterben. Die DDR beinhaltet viele Wege, welche DNA Läsionen erkennen und reparieren. Hier ist insbesondere die homologe Rekombination (HR) von Interesse, denn sie erlaubt eine fehlerfreie Reparatur von DNA Doppelstrangbrüchen (DSB). Ein lehrreiches Beispiel ist die Inaktivierung von BRCA1 und BRCA2, zwei wichtigen Komponenten der HR. Ihr Funktionsverlust führt beim Menschen zum Brust- und Eierstockskrebs, und auch bei den Haustieren sind Veränderungen dieser Gene bei Mammatumoren beschrieben. In genetisch modifizierten Mäusen konnten wir zeigen, dass BRCA1/2-defiziente Mammakarzinome in der Tat hypersensitiv auf verschiedenste Therapien sind, welche die DNA schädigen (Topoismeraseinhibitoren, DNA Crosslinker, Radiotherapie). Nichtsdestotrotz entwickelt sich wie beim Menschen auch in diesen Modellen eine Therapieresistenz nach wiederholten Behandlungen, welche dann unter relativ kontrollierten experimentellen Bedingungen in den Mausmodellen untersucht werden kann. Neben den klas-

sischen Krebstherapien eignen sich die genetisch modifizierten Mausmodelle auch, um die Entwicklung von neuen Therapiemöglichkeiten zu begleiten und zu steuern. Ein Beispiel ist die Entwicklung von PARP Inhibitoren, welche eine «synthetische Letalität» vom BRCA1/2-defizienten Tumoren verursachen. In den Mausmodellen für BRCA1/2-mutierten Brustkrebs konnten wir die Wirkung des PARP Inhibitors olaparib (Lynparza®) zeigen und haben einen Vorschlag für die klinische Anwendung in Kombination mit Platinmedikamenten gemacht. Der Nutzen von olaparib konnte dann auch in klinischen Studien bestätigt werden und kommt nun mit dem kürzlich durch die FDA und EMA zugelassenen Lynparza® zur Anwendung. In unseren Modellen haben wir dann auch Mechanismen der Therapieresistenz identifiziert, welche für PARP Inhibitoren von klinischer Bedeutung sein könnten. Neben dem aktiven Transport aus der Zelle durch P-gp/ABCB1 haben wir insbesondere Mechanismen gefunden, welche die DNA Reparatur zumindest teilweise wiederherstellen. Für diese Identifikation hat sich die Kombination von funktionalen in vitro Screens in 2D Kulturen mit der Analyse von resistenten Maustumoren als nützlich erwiesen. Wir konnten zeigen, dass durch den Verlust von 53BP1 oder REV7 resistente Zellen in der Lage sind, die HR auch ohne BRCA1 durchzuführen. Folglich sprechen sie nicht mehr auf die PARP Inhibitoren an. Des weiteren zeigen unsere Studien, dass es noch einige weitere Mechanismen der PARP Inhibitor-Resistenz geben muss, welche wir noch nicht verstehen. Insbesondere ist unklar, wie BRCA2-defiziente Tumore sich anpassen und dann die tödliche Wirkung der PARP Inhibitoren verhindern.

Eine weitere interessante Beobachtung in unseren Tiermodellen ist die Antwort auf Platinmedikamente wie cisplatin und carboplatin. Im Gegensatz zu anderen Therapien kommt es hier nicht zu einer sekundären Resistenz. Dennoch werden nicht alle Tumorzellen durch die Therapie vernichtet. Von wenigen übrig gebliebenen Tumorzellen wachsen wieder neue Tumoren aus, welche dann genauso auf die Therapie ansprechen wie die Therapie-naiven Tumore. In unserem BRCA1 Model haben wir keine Anzeichen gefunden, dass Krebsstammzellen spezielle Abwehrmechanismen gegen die Therapie haben. Stattdessen haben wir Hinweise, dass die überlebenden Zellen in einen Schlafzustand gehen, und nach Beendigung der Therapie wieder erwachen. Die genauen zugrunde liegenden molekularen Mechanismen können wir nun genauer studieren. Insbesondere hoffen wir, in unseren Modellen neue Therapiemöglichkeiten zu finden, welche die Schläferzellen komplett vernichten können.

Durch das Zusammenspiel von Grundlagenforschung an unterschiedlichen in vitro und in vivo Modellen mit der Untersuchung von Patientenmaterial haben wir eine wirkungsvolle Waffe, um die Hürde der Krebstherapieresistenz zu bekämpfen. Ein Punkt, der hier noch verbessert werden kann, ist die Validierung von grundlegenden Mechanismen, welche in den Modellsystemen gefunden werden, in Tumoren des Menschen. Hier denken wir, dass die vergleichende molekulare Pathologie gestärkt werden sollte. Um dieses Ziel zu erreichen, haben wir in Zusammenarbeit mit der Humanpathologie in Bern die COMPATH Plattform aufgebaut. Wir hoffen, dass hiermit die wissenschaftliche Zusammenarbeit zwischen den grundlegenden Naturwissenschaften sowie der Human- und Veterinärmedizin gestärkt werden kann, um gemeinsam neue Strategien für die Bekämpfung von Krebserkrankungen zu erarbeiten. ■

The Institute of Veterinary Biochemistry and Molecular Biology
An example of how understanding of disease processes at the molecular level contributes to defining strategies for effective therapy and diagnosis

Michael Hottiger*

The Institute of Veterinary Biochemistry and Molecular Biology (IVBMB) is a preclinical Institute of the Vetsuisse Faculty at the University of Zurich (UZH) located at the Irchel Campus within the Science Faculty, to which it has a long tradition of strong collaborative interactions. The Institute is responsible for undergraduate teaching within the Vetsuisse-Faculty and makes important contributions to the post-graduated DVM and PhD education (as part of the Life Science Zurich Graduate School) at the UZH.

The IVBMB has a strong commitment to translational biomedical research, linking basic research to clinically relevant questions, thereby helping to close the gap between preclinical and clinical research. As such, it hosts the interfaculty Competence Center for Applied Biotechnology and Molecular Medicine

*Prof. Dr. med. vet., Dr. phil. II, University of Zurich, Institute of Veterinary Biochemistry and Molecular Biology, *http://www.vetbio.uzh.ch*