

Multidrug-Toleranz in Melanomzellen

Die Rolle des
Chondroitin Sulfat Proteoglycan 4 (CSPG4)
bei der Entstehung von Multidrug- Toleranz
in Melanomzellen

Fördergeberin: NÖ Forschungs- und
Bildungsges.m.b.H. (NFB), Life Science Call
2015

Projektnummer: LSC15-007

Projektleitung: Priv.Doz. Dr. Christine
Hafner, Karl Landsteiner Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften,
Universitätsklinik für Dermatologie St. Pölten

Projektpartner: Karl Landsteiner
Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften, Abteilung für
Pathologie, Universitätsklinikum St.Pölten;
Abteilung für Pathologie,
Universitätsklinikum Krems; Institut für
Pathophysiologie und Allergieforschung,
Medizinische Universität Wien; Dermatology
Research Centre, Translational Research
Institute, The University of Queensland
Projektlaufzeit: 3 Jahre

Klinische Fakten

Das maligne Melanom ist die häufigste
Todesursache bei Hautkrebs. Trotz der
Fortschritte im Verständnis um die Biologie
dieser Erkrankung bleibt es ein signifikantes
klinisches Problem. Das Melanom ist häufig
mit einer aktivierenden Mutation im BRAF
Gen assoziiert, die zu einer unkontrollierten
Aktivierung eines wesentlichen Signalwegs
(MAP-Kinase Signalweg) und in der Folge zu
vermehrtem Zellwachstum im Tumor und zu
Zellmigration führt. Obwohl spezifische
Medikamente, wie BRAF-Inhibitoren und
MEK-Inhibitoren, gezeigt haben, dass sie
erfolgreich das Wachstum von BRAF-
mutierten Melanomen hemmen können,
kommt es fast immer zum Auftreten von
Resistenzen gegen diese Therapie. Klinisch
manifestiert sich das in einem Wirkverlust
und damit in einem Fortschreiten dieser
Erkrankung.

Experimentelle Ansätze

Die Fähigkeit von Melanomzellen sich an das
Mikromilieu im Tumor anzupassen
unterstützt die Entstehung von permanent
multidrug-toleranten Zellen. Zentral für das
Modell der durch äußere Einflüsse wie
Sauerstoffmangel und pH-Änderungen be-
schleunigten multidrug-Toleranz ist, dass es
sich um einen kontinuierlichen Prozess
handelt, der zu einem bestimmten Zeitpunkt
noch umkehrbar ist. Hier kommt der
sogenannten „induzierten drug-toleranten
Melanomzelle“ (IDTC) eine Schlüsselrolle zu.

Die Rolle eines weiteren wichtigen Melanom-
Antigens, des Chondroitin Sulfat Proteoglycan
4 (CSPG4), in diesem Prozess ist nicht geklärt.
Spezifische Antikörper gegen CSPG4 haben
jedoch einen Einfluss auf die Wirksamkeit von
BRAF-Inhibitoren in Hinblick auf das
Zellwachstum im Melanom.

Für die Forschung resultieren daraus zwei
wichtige Fragen: Können Antikörper gegen
das CSPG4 die Entstehung solcher induced
drug-toleranten Zellkolonien unterbinden
und durch welche Signalwege wird dieser
Prozess gesteuert? Zusätzlich wird die
Expression von CSPG4 im Melanomgewebe
vor und nach Therapie untersucht werden.

Translationeller Ausblick

Mit Hilfe der gewonnenen Daten wird es
möglich sein, klinische Modelle zu erarbeiten,
welche es erlauben sollen, den optimalen
Zeitpunkt und Zeitplan für den klinischen
Einsatz von spezifischen BRAF-Inhibitoren
und MEK-Inhibitoren besser planen zu
können.