

Press release**Wilhelm Sander-Stiftung****Bernhard Knappe**

02/13/2009

<http://idw-online.de/en/news300918>Research projects
Medicine
transregional, national**Dem Ursprung von bösartigen Muskeltumoren bei Kindern auf der Spur**

Das Rhabdomyosarkom ist ein Tumor des Skelettmuskels und gehört zu den häufigsten Weichteiltumoren bei Kindern. Die Therapiemöglichkeiten sind immer noch unzureichend, wodurch 40% der betroffenen Kinder sterben. Ein besseres Verständnis der zellulären Basis dieser Tumoren ist daher unerlässlich zur Etablierung von erfolgreicherer Therapien. Unsere Arbeitsgruppe am Institut für Humangenetik der Universität Göttingen versucht diejenige Zelle zu identifizieren, aus der ein Rhabdomyosarkom entsteht.

Körperzellen, die außer Kontrolle geraten und deren Wachstum entgleist, können sich zu Tumoren weiterentwickeln. Eine grundlegende Frage ist, um welche Körperzellen es sich dabei handelt.

Das von der Wilhelm-Sander-Stiftung seit 2004 geförderte Projekt hat zum Ziel, diejenige Zelle zu ermitteln aus der Krebs des Skelettmuskels entsteht.

Der bösartige Krebs des Skelettmuskels ist das Rhabdomyosarkom. Dieser Tumor ist der häufigste bösartige Weichteiltumor bei Kindern. Ungefähr 65% der Fälle werden bei Kindern jünger als 6 Jahre diagnostiziert und die Sterberate beträgt 40%. Gegenwärtig umfassen die Therapien von Rhabdomyosarkomen extensive Chirurgie und lange Chemotherapien. Obwohl kooperative klinische Studien zu einem moderaten Erfolg in der Behandlung von Rhabdomyosarkomen geführt haben, ist sie immer noch unbefriedigend und viele der betroffenen Kinder sterben. Daher hofft man, dass ein besseres Verständnis der genetischen, molekularen und zellulären Basis dieser Tumoren zu einer besseren Therapie dieser Krankheit beitragen wird.

Viele Krebsforscher vermuten heute, dass Tumoren aus normalen Stammzellen entstehen können. Neben den embryonalen Stammzellen, aus denen sich nach der Befruchtung der Eizelle ein Gesamtorganismus entwickeln kann, kennt man heute für alle Organe spezifische Stammzellen. Diese so genannten adulten Stammzellen tragen im Falle einer Verletzung zur Regeneration des entsprechenden Organs bei. Heute wird angenommen, dass durch eine Fehlregulation bei der Stammzelleilung Tumorzellen entstehen können. Da das Teilungsverhalten von Tumorzellen aufgrund von genetischen oder anderen Defekten nicht mehr ausreichend reguliert wird, werden Unmengen an Zellen produziert.

Im Rahmen des Projektes konnte nun gezeigt werden, dass Rhabdomyosarkome nicht aus den adulten Stammzellen des Muskels entstehen. Vielmehr wurde evident, dass dieser Tumor entweder schon vor der Geburt angelegt wird und somit aus einer embryonalen Zelle entstehen muss, oder aber aus Zellen entsteht, die von "außen" in den Muskel einwandern. Diese Erkenntnisse wurden mit Hilfe einer Maus gewonnen, in der man Rhabdomyosarkome durch eine Mutation im Gen Patched hervorrufen kann. Dieses Gen ist auch beim Menschen für einige Rhabdomyosarkome verantwortlich. Die für das Projekt hergestellte Maus bietet den Vorteil, dass man Patched zu jedem beliebigen Zeitpunkt oder aber auch nur in ganz bestimmten Körperzellen mutieren werden kann. Diese so genannte "konditionelle Knock-Out" Maus ist für das Projekt eine Voraussetzung, da man nur so in der Lage ist, die Ursprungszelle des Rhabdomyosarkoms zu identifizieren.

In den gerade anlaufenden Versuchen soll zunächst untersucht werden, ob Rhabdomyosarkome aus bösartigen Zellen entstehen, die sich schon in embryonalen Strukturen absetzen. Um den genauen Zeitpunkt der Rhabdomyosarkomentstehung festzumachen, wird Patched daher zu verschiedenen Zeitpunkten im Mäuseembryo abgeschaltet. Nach der Geburt werden dann die entsprechenden Mäuse auf Rhabdomyosarkome hin untersucht. Da die zeitliche Abfolge der Embryonalentwicklung bei der Maus sehr gut bekannt ist, kann man so die Struktur bestimmen, die die Ursprungszelle des Rhabdomyosarkoms beherbergt.

Parallel wird untersucht, ob Rhabdomyosarkome aus bösartigen Zellen entstehen, die sich in den Muskel von anderen Organen aus "einschleichen". Man weiß heute, dass neben den adulten Muskelstammzellen auch Stammzellen des Knochenmarks und bestimmte zirkulierende weiße Blutkörperchen zur Muskelbildung befähigt sind. Natürlich können auch diese Zellen die Ursprungszelle des Rhabdomyosarkoms darstellen. Um dies zu prüfen, wird Knochenmark aus Patched Knock-Out Mäusen in gesunde Mäuse transplantiert. Falls letztere Rhabdomyosarkome entwickeln, wäre dies beweisend dafür, dass sich diese Tumoren aus Knochenmarkszellen entwickeln. Außerdem wird Patched spezifisch in den oben genannten weißen Blutkörperchen in der Maus abgeschaltet. Falls diese Mäuse dann Rhabdomyosarkome entwickeln, entsteht dieser Tumor aus diesen Blutkörperchen.

Das Rhabdomyosarkom ist ein bösartiger Krebs bei Kindern und hat eine Sterberate von 40%. Falls es möglich ist, die Ursprungszelle dieses Übels in der Maus zu identifizieren, wird man versuchen, die Eigenschaften dieser Zelle zu charakterisieren. Basierend auf den entsprechenden Ergebnissen würden sich dann Untersuchungen anschließen, die auf die Abtötung dieser Zelle abzielen. Somit hat das Projekt letztendlich das Ziel, effizientere Behandlungsstrategien im Kampf gegen das Rhabdomyosarkom zu entwickeln.

Kontakte:

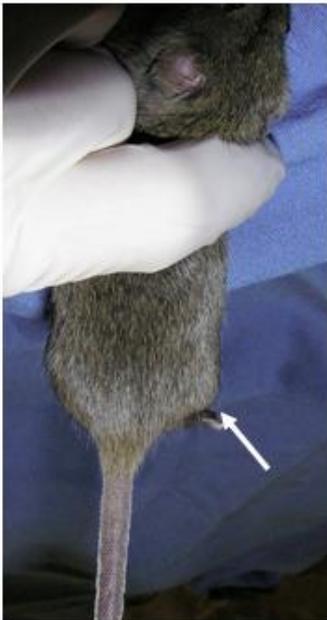
Prof. Dr. med. Heidi Hahn; Molekulare Entwicklungsgenetik; Institut für Humangenetik Univeritätsmedizin Göttingen;
Telefon: +49 (0)551 39 14010; Fax: +49 (0)551 39 6580; e-mail: hhahn@gwdg.de

Die Wilhelm Sander-Stiftung fördert die Fortsetzung dieses Forschungsprojekt mit über 150.000 €, nachdem bislang bereits über 213.000 € Fördermittel geflossen sind.

Stiftungszweck der Stiftung ist die medizinische Forschung, insbesondere Projekte im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden dabei insgesamt über 160 Mio. Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Die Stiftung geht aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Weitere Informationen zur Stiftung: www.sanst.de

Mäuse Rhabdomyosarkom (Pfeil zeigt Tumor)



Computer
tomographie



Quelle: Die Abbildungen wurden vom Institut für Humangenetik in Kollaboration mit der Abteilung Diagnostische Radiologie der Universität Göttingen erstellt.