

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

10/29/2009

<http://idw-online.de/en/news341425>Research projects
Medicine
transregional, national**Nervenkrebs bei Kindern gezielt behandeln**

Das Neuroblastom ist ein bösartiger Tumor des Kindesalters, der im fortgeschrittenen Stadium trotz intensiver Therapie oft zum Tode führt. Neben diesen aggressiven Formen gibt es aber auch Neuroblastome, die kaum behandelt werden müssen und sich sogar spontan zurückbilden. In ersten Untersuchungen haben wir gezeigt, dass Neuroblastome, die erhöhte Mengen eines Enzyms aus der Familie der Histondeacetylasen (HDAC) bilden, mit aggressivem Tumorstadium und einer schlechten Prognose einhergehen.

Dagegen haben Neuroblastome, die nur geringe Mengen dieses Enzyms bilden, eine günstigere Prognose. Somit scheint dieses Mitglied der HDAC-Familie, HDAC8, für das aggressive Tumorstadium mit verantwortlich zu sein. Wir planen daher, gezielte Hemmstoffe gegen dieses Enzym zu verwenden und zu erproben, ob diese Substanzen als Medikamente gegen das Neuroblastom geeignet sind.

Mit etwa 7-10 Prozent aller Krebserkrankungen bei Kindern stellt das Neuroblastom den häufigsten soliden Tumor des Säugling- und Kleinkindalters dar. Seinen Ursprung hat das Neuroblastom in den Zellen des Nervensystems. Die Erkrankung schreitet manchmal nur sehr langsam fort oder bildet sich in manchen Fällen sogar spontan zurück. In anderen Fällen dagegen besteht für die Patienten trotz maximaler Therapie nur eine geringe Überlebenschance. Somit zeichnet sich das Neuroblastom durch eine große klinische Heterogenität aus, die nach einer angepassten Therapie verlangt. Während bei dem einen Patienten (Stadium 4S) eine reine Beobachtung der Erkrankung ausreichen kann, da sich die Tumoren dieses Stadiums in der Regel spontan zurückbilden oder die Krebszellen sich zu gutartigen Zellen differenzieren, benötigen Hochrisikopatienten (Stadium 4) eine maximale Therapie, d.h. Operation, Bestrahlung und Hochdosischemotherapie. Um zu erkennen, welche Therapie im Einzelfall angemessen ist, ist es daher wichtig, die exakten molekularen Signalwege, die z.B. Stadium 4 von Stadium 4S unterscheiden, zu verstehen. Das Ziel unserer Forschung ist es, gezielt jene Proteine und Signalwege der Krebszellen zu beeinflussen, die für die bösartige Entartung und das Voranschreiten verantwortlich sind, um eine wirksamere Therapie mit geringeren Nebenwirkungen zu etablieren.

Die Entstehung von Krebs wird oft dadurch begünstigt, dass Tumorsuppressorgene ("Krebsbremsen") durch so genannte epigenetische Mechanismen stillgelegt werden. Zu diesen epigenetischen Regulationsmechanismen der Genaktivität zählt die Deacetylierung von Histonen, Eiweißen im Zellkern, die das Erbgut verpacken. Die Entfernung von Acetylgruppen - die Deacetylierung - an den Histonproteinen bewirkt, dass die betroffenen Erbgutbereiche nicht mehr abgelesen werden können. Bestimmte Substanzen, die Histondeacetylase-Inhibitoren (HDAC-Inhibitoren) unterbinden diese Form der epigenetischen Genstilllegung. Durch breit wirkende HDAC-Inhibitoren konnten wir in der Kulturschale bereits bösartige Neuroblastomzellen wieder "zurückprogrammieren", auch die stillgelegten Tumorsuppressorgene wurden wieder aktiviert.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird in der Krebsmedizin heute geprüft, ob sich Eingriffe in die epigenetische Regulation für neue Behandlungsstrategien eignen. Als Wirkstoffe kämen neben den HDAC-Inhibitoren auch Substanzen in Frage, die die DNA-Methylierung, den zweiten wichtigen epigenetischen Regulationsmechanismus, blockieren. Die ersten

Hemmstoffe der HDAC-Enzyme (z.B. Vorinostat, MS-275 und Valproinsäure) werden derzeit bereits in klinischen Phase I und II Studien getestet. Vorinostat ist bereits für die Behandlung des kutanen T-Zelllymphoms bei Erwachsenen zugelassen.

Die Familie der HDACs besteht aus 18 Enzymen, die in vier Klassen unterteilt werden. Da sich die einzelnen Enzyme in ihrer Struktur recht ähnlich sind, wirken die meisten HDAC-Inhibitoren jedoch nicht spezifisch gegen eines der Enzyme, sondern unselektiv meist sogar gegen mehrere Klassen der HDAC-Familie. Erste Phase I Studien an erwachsenen Krebspatienten zeigen dementsprechend ein relativ breites Spektrum an Nebenwirkungen. Daher ist es wichtig, diejenigen HDAC-Enzyme zu identifizieren und möglicherweise gezielt zu hemmen, die tatsächlich für die Krebsentstehung verantwortlich sind. Beim Neuroblastom entdeckten wir, dass das Enzym Histondeacetylase 8 (HDAC8) für die Tumorenstehung entscheidend ist und haben damit erstmalig die molekularen Grundlagen für die Entwicklung einer zielgerichteten epigenetischen Therapie dieser Erkrankung gelegt.

Wir konnten vor kurzem nachweisen, dass Tumoren des Stadiums 4 erhöhte Mengen an HDAC8 aufweisen. Stadium 4-Tumoren zählen zu den Hochrisikotumoren, bei denen trotz maximaler Therapie nur geringe Überlebenschancen bestehen. Stadium 4S-Tumoren bilden sich dagegen oft spontan zurück und sind mit einer guten Prognose assoziiert. 4S-Neuroblastome besitzen deutlich weniger HDAC8. Dies entdeckten wir in Gewebeproben von 251 Neuroblastomen der deutschen Neuroblastom-Studie. Zusätzlich fanden wir heraus, dass die HDAC8-Menge direkt mit der Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert. Darüber hinaus zeigten wir, dass die gezielte Verminderung der HDAC8-Bildung in Neuroblastom-Zelllinien das Zellwachstum hemmt und bewirkt, dass die Krebszellen anfangen sich zu normalen Nervenzellen zurückzubilden.

Um diese Ergebnisse in einen neuen Therapieansatz umzusetzen, benötigen wir allerdings noch einen Hemmstoff, der gezielt gegen HDAC8 gerichtet ist. Dazu untersuchten wir gemeinsam mit amerikanischen Wissenschaftlern und einer Biotech-Firma neue, selektive HDAC8-Inhibitoren. Dabei haben wir entdeckt, dass diese Substanzen das Wachstum von Neuroblastomzellen aufhalten.

Derzeit untersuchen wir, ob sich HDAC8 als Angriffsmolekül für eine zielgerichtete Therapie des Neuroblastoms eignet und ob das Enzym an dem bisher noch unverständlichen Phänomen der spontanen Rückbildung beteiligt ist. Zudem überprüfen wir die Antitumorwirkung von selektiven HDAC8-Inhibitoren an Mäusen, denen Neuroblastomzellen transplantiert wurden. Das nächste große Ziel ist, die HDAC8-Bildung in Mäusen gezielt zu hemmen und an diesen Tieren zu überprüfen, ob es zur spontanen Rückbildung von Neuroblastomen kommt.

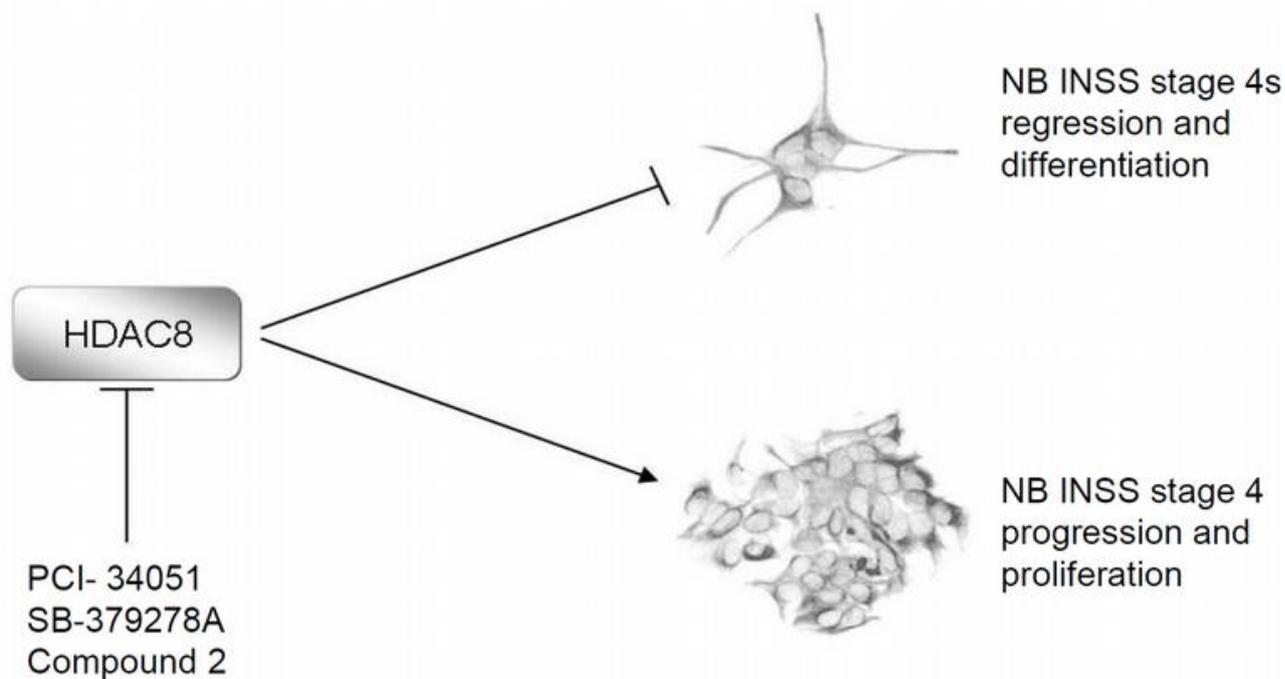
Kontakt:

Dr. phil.nat. Ina Oehme/Prof. Dr. Olaf Witt, DKFZ Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg / E-Mail: i.oehme@dkfz.de

Die Wilhelm Sander-Stiftung fördert dieses Forschungsprojekt mit über 100.000 €.

Stiftungszweck der Stiftung ist die medizinische Forschung, insbesondere Projekte im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden dabei insgesamt über 190 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: <http://www.wilhelm-sander-stiftung.de>



Modell der Rolle von HDAC8 als selektive Zielstruktur für eine Neuroblastomtherapie.

Quelle: Oehme, I., Deubzer, H. E., Lodrini, M., Milde, T., and Witt, O. Targeting of HDAC8 and investigational inhibitors in neuroblastoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009 Sep 28. [Epub ahead of prin