

Press release**Freie Universität Berlin****Ilka Seer**

07/15/2003

<http://idw-online.de/en/news66747>Research projects, Research results
Medicine, Nutrition / healthcare / nursing, Social studies
transregional, national**Der programmierte Zelltod - Dermatologen entwickeln neue
Therapiestrategien bei malignen Melanomen**

Heller Hauttyp, rotblonde Haare, viele Muttermale und häufiges Auftreten von Melanomen innerhalb der Familie - das erhöht die Gefahr, eines Tages am schwarzen Hautkrebs zu erkranken. Neben diesen genetischen Risikofaktoren können auch exzessive Sonnenbäder oder Sonnenbrände zu Hautkrebs führen. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich Melanome entwickeln, ist nach schmerzhaften Sonnenbränden zwei- bis dreimal so hoch. Bösartige (maligne) Neubildungen der Haut zählen zu den häufigsten Tumoren. Ihre Zuwachsraten in jüngster Zeit sind beachtenswert. So hat sich die Anzahl des epithelialen Hautkrebses in den vergangenen zwei Jahrzehnten mehr als verdreifacht und die des malignen Melanoms mehr als verdoppelt. Dermatologen am Campus Benjamin Franklin (ehemals Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin), verfolgen im Rahmen eines Forschungsprogrammes der Deutschen Krebshilfe / Mildred-Scheel-Stiftung gemeinsam mit 16 weiteren Forschungsgruppen in Deutschland neue Therapiemöglichkeiten gegen Krebs.

Das maligne Melanom zählt zu den bösartigsten Tumoren: Es neigt zu frühzeitiger Metastasierung, es ist geschickt darin, die körpereigene Immunabwehr zu umgehen, und es ist äußerst resistent gegen Therapien. So heimtückisch es auch ist, bildet es gerade deshalb Ansatzpunkte für neue Behandlungsstrategien.

Bei der Bekämpfung von Krebs lösen sowohl die körpereigene Immunabwehr als auch Chemotherapeutika ein festgelegtes Selbstmordprogramm in den Tumorzellen aus, die so genannte "Apoptose". Dabei werden zelluläre Strukturen durch definierte Spaltungsprozesse aufgelöst, weshalb die Apoptose auch als "programmierter Zelltod" bezeichnet wird. Die Zelle stellt bei diesem Prozess ihr Wachstum und ihre Teilung ein und zerfällt nach Eintritt der Apoptose in kleinere, membranumschlossene Vesikeln, die schließlich von Makrophagen aufgenommen werden.

Der Vorgang der Apoptose ist in den vergangenen Jahren immer mehr in den Mittelpunkt der medizinisch-biologischen Forschung gerückt. Doch häufig funktioniert das Schutzprogramm bei Krebszellen nicht mehr in ausreichender Weise: Tumorzellen gelingt es, sich den Todessignalen zu entziehen, die das Wachstum kontrollieren.

Die Forschungsgruppe um Prof. Dr. Constantin Orfanos und Prof. Dr. Christoph Geilen von der Berliner Klinik für Dermatologie am Campus Benjamin Franklin, haben nachgewiesen, dass bei Melanomzellen der Prozess der Apoptose über eine fein regulierte Kaskade von verschiedenen Signalen induzierbar ist. "Dabei werden nach unserem bisherigen Kenntnisstand teilweise übereinstimmende Signalwege benutzt, unabhängig vom ursprünglichen Apoptose-Signal - zum Beispiel durch zytotoxische, körpereigene Tumorabwehrzellen oder durch Chemotherapeutika", berichten die Dermatologen. "Deshalb wirkt sich ein Block in der interzellulären Signalweiterleitung auch so fatal aus, wenn sowohl körpereigene als auch therapeutische Antitumoreffekte scheitern und der Krebs sich ungehindert entwickeln kann." Beim Vergleich von Melanomzellen unterschiedlicher Herkunft habe sich gezeigt, dass es in vitro bezüglich der Apoptose-Induktion resistente und sensitive Zelllinien gibt.

"Unsere Untersuchungen stellten heraus, dass resistente Melanomzellen charakteristische Veränderungen auf der Expressionsebene von Proteinen der Bcl-2-Familie aufwiesen, die für die Apoptose-Regulation mit verantwortlich sind", erklärt Orfanos. Um der Frage nachzugehen, warum Melanomzellen diesen anti-apoptotischen Mechanismus entwickeln können, müsse man die Ontogene des Pigmentzellsystems genauer betrachten. Die Pigmentzellen (Melanozyten) sind neuroektodermaler Herkunft, das heißt, ihre Vorläuferzellen entstehen in der Neuralleiste und wandern als Melanoblasten durch das Bindegewebe (Mesenchym) in die Haut. Dort entwickeln sich die Vorläuferzellen zu Melanozyten, die Pigmentsynthese beginnt. Die Wanderung durch verschiedene Gewebe bedingt, dass die Melanoblasten häufiger pro-apoptotischen Signalen ausgesetzt sind, denen sie sich durch einen internen Schutzmechanismus entziehen. Vielleicht deshalb finden sich bei normalen Melanozyten vermehrt anti-apoptotischen Bcl-2-Proteine, wie sie auch bei Melanomen auftreten. "Diese Mitgift der Melanom-Vorläuferzelle könnte eine Erklärung für die Apoptose-Resistenz der Tumorzellen sein", so der Dermatologe.

Ist es also möglich, durch Eingreifen auf der Ebene der Apoptose-Regulation Chemotherapie-resistente Melanomzellen wieder sensitiv zu machen? "Ja", sagt Geilen. "Durch künstliche Herunterregulation der anti-apoptotischen Bcl-2-Proteine sind Melanomzellen, die zuvor Chemotherapie-resistent waren, wieder sensitiv geworden. Und umgekehrt konnten wir aus Melanomzellen, die ursprünglich Chemotherapie-sensitiv waren, durch Erhöhung der Expression der Bcl-2-Proteine Therapie-resistente Zellen herstellen." Hieraus ergäben sich neue Denkansätze und therapeutische Perspektiven für die Dermatoonkologie.

In tierexperimentellen Untersuchungsmodellen konnten die Dermatologen bereits pro-apoptotische Signale gezielt anschalten und hierdurch der Melanomentwicklung entgegenwirken. Die Entwicklung eines viralen, melanomspezifischen und schaltbaren Gentransfers ist derzeit in Arbeit. Neue Substanzklassen haben im Zellkulturmodell bereits ihre Wirksamkeit gegenüber Apoptose-resistenten Melanomzellen bewiesen.

Weitere Informationen erteilen Ihnen gern:

- Prof. Dr. Prof. h.c. Constantin E. Orfanos, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Fabeckstr. 60-62, 14195 Berlin, Tel.: 030 / 8445-6901, E-Mail: derma@medizin.fu-berlin.de
- Prof. Dr. Dr. Christoph C. Geilen, Tel.: 030 / 8445-6912, E-Mail: ccgeilen@zedat.fu-berlin.de
- Dr. Jürgen Eberle, Tel.: 030 / 8445-2770, E-Mail: eberle@medizin.fu-berlin.de

