

Zusammenfassung

Benjamin Sobol
Dr. med.

Targeting antiapoptotic Bcl-2 proteins in non-small-cell lung cancer and breast cancer

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Bruno Christian Köhler

Krebserkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen, worunter Lungenkrebs und Brustkrebs die am häufigsten diagnostizierten Formen darstellen. Durch vermehrtes Hinwenden der Forschung zu gezielter Krebstherapie, die entsprechend den Mutationsmustern eines Tumors eine adäquate Therapie erzielen soll, konnte das Überleben mit Lungen- oder Brustkrebs in den letzten Jahren verbessert werden. Dennoch wird Lungenkrebs oft erst in einem späteren Stadium diagnostiziert, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Anpassungsmechanismen der Tumore und höchst individuelle Mutationen erschweren die Therapie und verlangen nach neuen Ansätzen. Im Sinne einer gezielten Therapie kommen auch die antiapoptotischen Bcl-2 Proteine als potenzielle Ergänzung für die bereits etablierten Therapieschemata in Frage.

Bcl-2, Bcl-x_L und Mcl-1 sind antiapoptotische Mitglieder der Bcl-2 Proteinfamilie. Als relevante Inhibitoren des intrinsischen Apoptose-Signalweges verhindern sie die Aktivierung des Mitochondriums und schützen somit Zellen bei zellulärem Stress. Vermeidung von Apoptose kann zu unkontrollierter Proliferation und damit maligner Transformation von Zellen beitragen. Da die Inhibition von Bcl-2 Proteinen mittels BH3 Mimetika für verschiedene Leukämietherapien bereits zugelassen ist und weitere Inhibitoren bereits in klinischen Studien befindlich sind, lohnt sich die Evaluation des therapeutischen Potentials in Lungen- und Brustkrebs. Die Fragestellung dieser Arbeit war es zu untersuchen welche Rolle die Proteine Bcl-2, Bcl-x_L und Mcl-1 in Lungen- und Brustkrebs einnehmen und ob sie als Bestandteil einer zielgerichteten Therapie in Frage kommen.

Um diese Frage zu beantworten, wurde zunächst die basale Expression dieser Proteine *in vivo* bestimmt und ein sehr heterogenes Expressionsmuster innerhalb verschiedener Zelllinien einer Entität festgestellt. In *ex vivo* Färbungen von Tumorgewebe konnte außerdem gezeigt werden, dass alle diese Proteine in den malignen Zellen stets höher exprimiert waren, als im gesunden Vergleichsgewebe des Organs. Es wurde untersucht, welche Rolle diese Proteine für die Strahlenresistenz der Lungenkrebszelllinien einnimmt und auch wenn keine klare Korrelation zwischen Expression und Strahlenresistenz dargelegt wurde, so suggerieren die Proteinuntersuchungen der bestrahlten Zelllinien doch, dass sich die Zellen grundsätzlich auf Bcl-x_L und Mcl-1 verlassen, um Apoptose zu vermeiden. Interessanterweise fand sich eine Korrelation für verursachten Zelltod durch duale Inhibition via ABT-263 und Expression von Bcl-2 und Bcl-x_L. Darin spiegelt sich wider, dass sich Zellen mit hohem Vorhandensein von Bcl-2/Bcl-x_L vor allem auf diese Proteine verlassen, um Zelltod zu vermeiden. Unter Epirubicintherapie der Brustkrebszelllinien entpuppte sich Mcl-1 als relevanter Regulator, der seine Expression verändert, um mit Zellstress umzugehen.

Alleinige Behandlung mit Inhibitoren der Bcl-2 Proteine hat in beiden Entitäten eine Verwundbarkeit für Bcl-x_L und Mcl-1 Inhibition an den Tag gelegt, wohingegen Bcl-2 Inhibition in keiner Zelllinie Apoptose verursachte. Abschließend wurde untersucht inwieweit diese Inhibition zu einer Sensitivierung für fraktionierte Bestrahlung in Lungenkrebs und Chemotherapie in Brustkrebs führen kann. Strahlentherapie verursachte signifikant mehr Zelltod, wenn sie mit einer Inhibition von Bcl-x_L kombiniert wurde. Auch Mcl-1 Inhibition mit Bestrahlung war in einer Zelllinie eine Therapiekombination, die superadditiven Zelltod

verursachte. In Brustkrebs wurde ähnliches beobachtet, jedoch präsentierte sich hier vor allem Mcl-1 als Schlüsselfigur, wessen Inhibition die Wirkung der Chemotherapie signifikant verbesserte. In der Kombinationstherapie konnte in beiden Tumorentitäten ein verbesserter Therapieeffekt festgestellt werden, bei gleichzeitig niedrigerer eingesetzter Dosis, wodurch die Verträglichkeit der Therapie ebenfalls gesteigert werden sollte. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass der Effekt von fraktionierter Bestrahlung signifikant verbessert wurde, wenn die Zellen mit ABT-263 oder WEHI-539 mittherapiert wurden und dass das Chemotherapeutikum deutlich wirksamer war, wenn es mit S63845 kombiniert wurde.

Die Ergebnisse dieser Arbeit reihen sich in den aktuellen Wissensstand der Forschung ein und erweitern diesen. Für Bcl-x_L und Mcl-1 wurden auch in mehreren anderen soliden Tumoren regulatorische Rollen identifiziert, die therapeutisch genutzt werden können, was in dieser Arbeit nun auch für kleinzelligen Lungenkrebs und Brustkrebs angedeutet wurde. Vor allem lässt sich schlussfolgern, dass die Relevanz eines dieser Proteine stark von dem Expressionsprofil aller antiapoptotischen Bcl-2 Proteine abhängt und dies für eine Therapie evaluiert werden sollte. Obwohl Bcl-2 in anderen Tumoren und vor allem Leukämien eine relevante Rolle spielt, scheint es in den hier untersuchten Entitäten eine untergeordnete Rolle zu spielen, was durch diese Arbeit unterstrichen wurde. Schlussfolgernd ergibt sich aus den vorgelegten Daten, dass antiapoptotische Bcl-2 Proteine in Lungenkrebs und Brustkrebs potenzielle Ziele moderner Therapie darstellen können. Im nächsten Schritt würde sich die Untersuchung im Mausmodell anschließen, um eine klinische Anwendbarkeit weiter zu erörtern.