Brustkrebs

Das körpereigene Werkzeug nutzen

© Andreas Gradin/Panthermedia

Der Körper verfügt über eine Reihe von Mechanismen, die geschädigte Zellen entweder reparieren oder in die Apoptose überführen und so das Gewebe gesund erhalten. Forscher der Universität von Kalifornien in Irvine glauben, dass sich einer dieser Wege nutzen lässt, um Brustkrebs zu behandeln.

Gesunde Zellen schützen sich natürlicherweise vor Zellschäden, die z.B. zu Malignität führen können. Bei der gesunden Frau verändern sich täglich bis zu 1.000 Zellen mit dem Potenzial zu entarten. Normalerweise werden sie aber durch das körpereigene Abwehrsystem erfolgreich repariert oder in die Apoptose getrieben. Eine wichtige Rolle spielt dabei das so genannte „microenvironment“. Bei der Differenzierung von Zellen in einen bestimmten Gewebetyp sorgt es für die gewebetypische Organisation und das gewebetypische Wachstum.

Interleukin-25 zeigte Antitumor-Aktivität

Die Wissenschaftler stellten sich die Frage, welche Substanzen vermehrt dort vorkommen, wo Zellen entarten. In In-vitro-Untersuchungen konnte die Arbeitsgruppe sechs Faktoren identifizieren, die von nichtmalignem epithelalem Brustgewebe sezerniert werden, wenn sie in Kontakt mit Brustkrebszellen traten. Unter diesen

sechs Substanzen zeigte Interleukin-25 die stärkste Antitumor-Aktivität, ohne dabei jedoch die gesunden Zellen zu tangieren. Der apoptotische Effekt wurde durch die Expression des IL-25-Rezeptors gesteuert. Im Tumorgewebe von Patientinnen mit schlechter Prognose war der Rezeptor hochreguliert, in gesundem Gewebe dagegen war das Expressionslevel gering. Die Aktivierung des IL-25-Rezeptors auf den Tumorzellen durch hohe Konzentrationen an Interleukin 25 in der Zellumgebung führte zur Caspase-medierte Apoptose. Demnach, so die Autoren, könnte der IL-25/IL-25-R-Signalweg ein neues therapeutisches Target für die Brustkrebsbehandlung sein – insbesondere, weil Interleukin-25 gesunde Zellen scheinbar nicht beeinflusst.

Erste Versuche am Mausmodell

Erste Untersuchungen mit Mäusen erwiesen sich als sehr erfolgreich: Die Injektion von IL-25 führte zur vollständigen Tumoregression. Mittlerweile hat die Arbeitsgruppe Tumorgewebe von einigen hundert Brustkrebspatientinnen untersucht und bei nahezu allen war der IL-25-Rezeptor in den Tumorzellen hochreguliert. Interleukin-25 scheint Teil eines natürlichen „Cancer-Killer-Systems“ in Brustkrebsgewebe zu sein. (Doris Berger)

Literatur: Furuta S et al. (2011) IL-25 Causes Apoptosis of IL-25R-Expressing Breast Cancer Cells Without Toxicity to Nonmalignant Cells. *Sci Transl Med* 13;3(78):78ra31

steigt die Konzentration von MMP-2 und MMP-9 an [119, 123]. Dieser Effekt kann durch β -Blocker bzw. MMP-Blocker aufgehoben werden [119]. Weitere In-vitro-Untersuchungen mit Kolon- und Nasopharynxkarzinomzellen erbrachten ähnliche Ergebnisse [85, 142].

In der bisher einzigen Patientenstudie zum Einfluss psychischer Faktoren konnte bei psychisch belasteten und depressiven Patientinnen eine signifikant höhere Produktion von MMP-9 als bei unbelasteten Kontrollpatientinnen [77] nachgewiesen werden. Tumorzellen von Frauen, die ein hohes Maß an sozialer Unterstützung angeben konnten, produzierten dagegen geringere Mengen MMP-9 [77]. Zusätzlich konnte eine geringere Konzentration an VEGF als in der Vergleichsgruppe mit geringerer sozialer Unterstützung gemessen werden ([77]; **Tab. 8, Tab. 9**).

Genetische Veränderungen durch psychosoziale Faktoren

Mit immer ausgefeilteren Methoden können heute Signalwege, ausgehend z. B. von der Interaktion von Stresshormonen mit ihren Rezeptoren, über die weitere Signaltransduktion bis auf die genetische Ebene nachvollzogen werden. Beispiele sind in den verschiedenen Unterpunkten und Tabellen skizziert. Hier soll auf eine aktuelle Entwicklung aufmerksam gemacht werden. In Zellkulturen konnten Einflüsse von Katecholaminen auf Transkriptionsfaktoren wie „cAMP response element-binding protein“ (CREB) oder „signal transducer and activator of transcription 3“ (STAT3) nachgewiesen werden [65]. Die Signaltransduktion findet u. a. über den PKA-Signalweg statt [65] [92]. Da PKA weitere proinflammatorische oder wachstumsfördernde Transkriptionsfaktoren [„nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“ (NF- κ B), E-26] aktiviert, ergeben sich hier weitere Möglichkeiten, wie Katecholamine auf genetische Prozesse eines Tumorgeschehens Einfluss nehmen können (z. B. über die Produktion von IL-8; [14, 56, 64, 81, 106, 116, 132, 139, 144]).

Zum ersten Mal wurden nun im Tumorgewebe von Ovarialkarzinompa-