



ZENTRUM FÜR KREBSFORSCHUNG
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Den Wirkmechanismen von Substanz >X< auf der Spur

Der zelluläre Stoffwechsel
und neue Therapieansätze

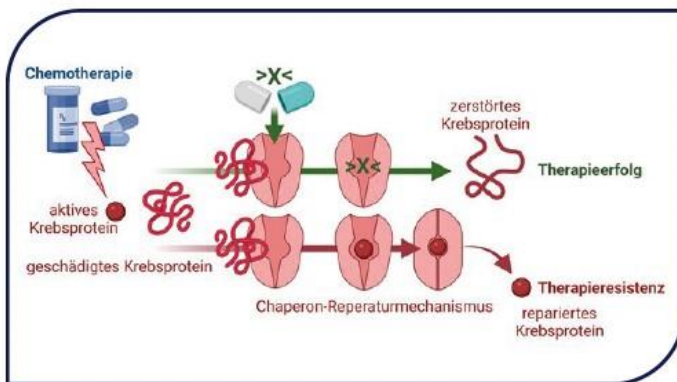
www.meduniwien.ac.at/krebsforschung

Wie unser neues High-Tech-Gerät Seahorse bei der Entwicklung einer neuen Therapiemöglichkeit hilft

Es begann vor einigen Jahren mit einem Kooperationsprojekt, als ForscherInnen des Instituts für Analytische Chemie der Universität Wien in einem komplexen Screening-Verfahren einen ganz neuartigen Wirkstoffkandidaten entwickelten, den wir hier als Substanz >X< bezeichnen. Dabei sind die ForscherInnen zunächst davon ausgegangen, dass diese neuartige Substanz, wie viele Chemotherapien, über Erbsubstanzschäden und darauffolgende Zelltodaktivierung in der Krebszelle wirkt. Bei der weiteren Erforschung offenbarte sich allerdings eine tumorhemmende Eigenschaft, die vor allem bei nicht oder schwer therapierbaren Tumorarten eingesetzt werden könnte. Klinische Studien in den USA und Kanada zeigten erste Erfolge.

Ein wichtiger zellulärer Schutzmechanismus unseres gesunden Gewebes wird als Chaperon-Proteine bezeichnet. Sie haben die Aufgabe, die Reparatur von geschädigten Proteinen zu ermöglichen und zu unterstützen. Dabei legen sie sich in Stresssituationen, wie z.B. bei Umweltbelastungen, starker Hitze oder während einer Chemotherapie, schützend um die geschädigten Proteine, um deren Reparatur zu ermöglichen und sie vor Zerstörung zu schützen.

Diese wichtigen Schutzmechanismen sind jedoch während einer Krebstherapie im Tumorgewebe unerwünscht, da viele Krebsmedikamente darauf ausgerichtet sind, krebsfördernde Proteine zu zerstören. Wird der Schutzmechanismus des Chaperon-Proteins dabei aktiv, kann das bei einer Chemo- oder neuen gezielten



Krebstherapien wie z.B. Chemotherapien wirken zum Teil über die Schädigung von Krebsproteinen. Über den Chaperon-Reparaturmechanismus kann diese Wirkung umgangen werden und eine Therapieresistenz auftreten. Substanz >X< schneidet diesen Weg ab, und die Therapie wirkt ungebremst.

Therapien zu Resistenzen führen. >X< besitzt die Fähigkeit, den Schutzmechanismus abzustellen und die Wirkung der Krebstherapie zu verstärken. Wie diese neuartige Substanz die Chaperon-Proteine deaktiviert, wird nun im Detail erforscht.

Unser Seahorse

Um die Wirkungsweise von >X< gegenüber gesunden und Krebszellen zu verstehen, stellen Dina Baier und Theresa Mendrina im Labor die Wirkungsweise und das Versagen einer >X<-Therapie anhand von Modellen nach. In der Evaluierung zeigten dabei zwei Tumorarten, Darmkrebs und Pankreaskarzinom, die größte Sensitivität gegenüber >X<. Diese Zellmodelle wurden nun über mehrere Monate mit niedrigen, nicht-letalen Dosen von >X< gereizt, bis die daraus entwickelten Zellklone die erwartete Therapieresistenz aufzeigten. Ausführliche Analysen zeigten überraschenderweise, dass die Unwirksamkeit gegenüber >X< nicht wie erwartet vor allem mit Genveränderungen, sondern mit einer massiven Umprogrammierung von Stoffwechselfvorgängen einhergeht. Letzteres führt auch dazu, dass die Chaperon-Proteine plötzlich wieder vorhanden waren, um die Krebszellen zu schützen.



Dina Baier (links) und Theresa Mendrina (rechts) mit dem Seahorse XFe96 Analyzer.

Jetzt kommt unser Seahorse zum Einsatz!

Mit unserem neuen High-Tech-Gerät Seahorse kann nun in lebenden Zellen diese dynamische Veränderung der metabolischen Wege tiefergehend untersucht und sichtbar gemacht werden. Es liefert uns in Echtzeit Informationen über die zellulären Stoffwechselreaktionen

therapiesensitiver und -resistenter Zellen und gibt Aufschluss, wie der veränderte Stoffwechsel das Therapieversagen (mit)bestimmt.

Besonders auffällig war in unseren Untersuchungen eine vermehrte Fetteinlagerung in den resistenten Modellen, die den Krebszellen offensichtlich hilft, den Angriff der Substanz >X< abzuwehren und dem therapie-induzierten Zelltod zu entgehen. Mit dem Analysegerät Seahorse ist es den ForscherInnen gelungen, genau zu klären, wie diese vermehrten Fettreserven bei den Pankreas- und Darmkrebsmodellen aufgebaut werden. Zurzeit werden präzise medikamentöse Therapien, aber auch Diät-Strategien erarbeitet, um die fettbasierte Resistenz gegen Substanz >X< zu unterbinden.

Um diese und andere Wirkeigenschaften von »X« genau zu verstehen und voll auszunutzen, müssen die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen genau analysiert werden. Unter Verwendung des, dank Ihrer Hilfe, am Zentrum für Krebsforschung der Medizinischen Universität Wien zur Verfügung stehenden Hightech-Gerätes SEAHORSE können nun die metabolischen Grundlagen der Wirksamkeit von »X« in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Walter Berger im Detail aufgeklärt werden.

Viele spezielle Forschungsmaterialien sind für dieses Projekt nötig, um es erfolgreich umsetzen zu können:

Wachstumsfaktoren
ca. € 1.000,-
pro Monat

Serologische
Pipetten
ca. € 250,-
pro Monat

Seahorse Analyse Kit,
1 Parameter ~ € 700,- pro Platte.
Mindestens 10 Parameter in mindestens
100 PatientInnen bzw. Zellzuständen
wollen wir messen: € 700.000,-

Bitte unterstützen Sie uns mit Ihrer Spende, um die Erforschung der Wirksamkeit von »X« voranzutreiben. Jede Spende zählt und hilft im Kampf gegen Krebs.

Herzlichen Dank!

Kontakt

Medizinische Universität Wien - Zentrum für Krebsforschung, Borschkegasse 8a, 1090 Wien;
www.meduniwien.ac.at/krebsforschung

Spendenkonto: IBAN AT30 2011 1404 1007 0711

Der Schutz Ihrer Daten ist uns ein wichtiges Anliegen. Alle Informationen dazu finden Sie unter: www.meduniwien.ac.at/datenschutz; für den Inhalt verantwortlich: Medizinische Universität Wien; Zentrum für Krebsforschung; Fotos: Zentrum für Krebsforschung (Dominik Kirchhofer), Cover: Art Plrang - stock.adobe.com; Text: Zentrum für Krebsforschung/Pascale Saikali; Grafik: Thomas Bauer



**IHRE SPENDE IST
STEUERLICH
ABSETZBAR**

Titelbild: Die Abbildung zeigt eine „fette“ »X«-resistente Krebszelle