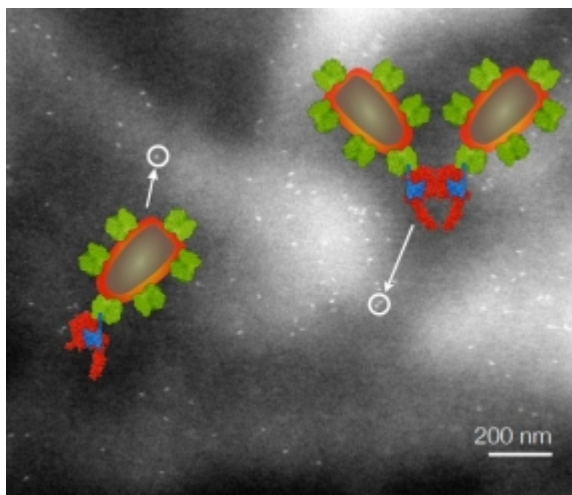


Mögliche Ursache für Resistenz gegen Brustkrebs-Therapie entdeckt

Nr. 33c3 | 20.07.2015 | von Koh

Mit einem neuen Mikroskopie-Verfahren untersuchten Forscher aus Heidelberg und Saarbrücken die Verteilung bestimmter wachstumsfördernder Protein-Rezeptoren auf Brustkrebs-Zellen. Dabei entdeckten sie, dass einer kleinen Gruppe der Tumorzellen genau die krebsfördernden „Pärchen“ dieser Rezeptoren fehlen. Eine solche Population ruhender Zellen könnte nach Ansicht der Wissenschaftler nach einer Antikörper-Therapie gegen die Rezeptoren für Resistenz und erneutes Tumorwachstum verantwortlich sein.



Die Auflösung der Liquid STEM Mikroskopie ermöglicht es, Einzelmoleküle und Dimere der HER2-Rezeptoren zu unterscheiden. | © Leibniz Institut für neue Materialien

Bei etwa einem Fünftel aller Brustkrebsfälle produzieren die Tumorzellen abnorm große Mengen eines bestimmten Rezeptors für Wachstumsfaktoren. Dieser so genannte HER2-Rezeptor gilt bei diesen Tumoren als Treiber für die ungehemmte Teilung der Krebszellen.

Antikörper, die gezielt an den HER2-Rezeptor andocken („Herceptin“), sind ein häufig verordnetes Medikament gegen diesen Tumortyp. Allerdings entwickeln etwa zwei Drittel der „HER2-positiven“ Tumoren Resistenzen gegen den Antikörper – die Gründe dafür sind bislang nicht bekannt.

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Leibniz-Institut für neue Materialien (Saarbrücken) untersuchten nun mit einem speziellen Mikroskopie-Verfahren die HER2-überexprimierende Brustkrebs-Zelllinie SKBR3. Dabei entdeckten sie eine kleine Population von Zellen, die keine HER2-Pärchen auf ihrer Oberfläche trug.

Genau diese Pärchen aus zwei aneinandergelagerten Rezeptormolekülen sind es aber, die das wachstumsfördernde Signal ins Zellinnere weitgeben und die Angriffspunkt der therapeutischen Antikörper sind. Aufgrund der Eigenschaften der Zellmembran vermuten die Forscher, dass es

sich bei der Subpopulation um ruhende Zellen handelt, die Stammzell-Eigenschaften haben und daher für die Rückfälle nach Behandlung mit dem Antikörper-Medikament verantwortlich sein könnten. „Das ist ein wichtiges Zwischenergebnis für unser vom Bundesforschungsministerium gefördertes Projekt*, in dem wir die Wirkung von Herceptin und weiteren Antikörpern auf das Tumorgeschehen untersuchen“, sagt Ulrike Korf vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Für ihre Analysen nutzten die Forscher ein als Liquid STEM bezeichnetes Mikroskopieverfahren, das Aufnahmen von lebenden Zellen in ihrem flüssigen Medium ermöglicht. Mit dieser Methode untersuchten sie die Verteilung der HER2-Membranproteine auf den Zellen. Das Verfahren erlaubt, zwischen einzelnen Rezeptoren, Pärchen oder größeren Aggregaten zu unterscheiden.

HER2 gehört zur Gruppe der „epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren“ (EGF-R), die die Zellteilung anregen. Die übrigen Mitglieder der Rezeptor-Familie können sich erst nach Kontakt mit einem Signalmolekül, dem Wachstumsfaktor, zu Pärchen zusammenlagern. HER2 dagegen braucht diesen Auslöser zur Paarbildung nicht und kann sich daher auch in Abwesenheit von Wachstumsfaktoren zusammenlagern und die Krebszelle zur Teilung anregen.

Das Antikörper-Medikament Herceptin verhindert die Zusammenlagerung zweier HER2-Moleküle. Außerdem markiert der Antikörper die Tumorzellen für das Immunsystem, so dass diese von „natürlichen Killerzellen“ des Immunsystems eliminiert werden können.

Die kleine, ruhende Zellpopulation, die keine HER2-Pärchen auf ihrer Membran trägt, wird daher nicht für das Immunsystem kenntlich gemacht und könnte dadurch der Antikörper-Therapie entgehen. „Es lohnt sich, die Eigenschaften dieser Zellen genauer zu untersuchen, die für die Therapieresistenz und Metastasierung verantwortlich sein könnten“, sagt Niels de Jonge vom Leibniz-Institut für neue Materialien.

Die entscheidende Zusammenlagerung („Dimerisierung“) zweier HER2-Moleküle war bislang meist mit biochemischen Methoden untersucht worden, die keinen Aufschluss über die einzelne Zelle geben konnten. Mit der Liquid STEM-Mikroskopie konnte nun erstmals das Verhalten der HER2-Moleküle auf lebenden, individuellen Krebszellen in Flüssigkeit beobachtet werden. Bei der herkömmlichen Elektronenmikroskopie dagegen müssen die Zellen entweder in Kunststoff eingebettet oder tiefgefroren werden.

Obwohl die HER-Proteine seit langem im Fokus der Krebsmediziner stehen, war die wichtige Tatsache, dass die HER2-Rezeptoren auf Krebszellen ungleich verteilt sein können, bislang nicht erkannt worden. Die jetzigen Ergebnisse sind der hohen räumlichen Auflösung der Liquid Stem Mikroskopie zu verdanken, mit der sich große Mengen intakter Zellen analysieren lassen.

*„Her2Low“ e:Med Demonstrator Projekt; „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin: Forschungs- und Förderkonzept des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

D. B. Peckys, U. Korf, N. de Jonge: Local variations of HER2 dimerization in breast cancer cells discovered by correlative fluorescence and liquid electron microscopy. *Science Advances*, 2015, DOI: 10.1126/sciadv.1500165