

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

"Heat Shock Protein-90"-(HSP-90-)

Inhibition in Tumorzellen mit

Amplifikation des MET-Onkogens

Bachleitner-Hofmann T

Interdisziplinäre Onkologie 2012;

4 (1), 28-29

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

„Heat Shock Protein-90“ - (HSP-90-) Inhibition in Tumorzellen mit Amplifikation des MET-Onkogens

T. Bachleitner-Hofmann

Aus der Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Der Begriff „targeted therapy“, das gezielte Ausschalten bestimmter Rezeptoren und deren nachgeschalteter Signaltransduktionswege, hat die experimentelle Onkologie im vergangenen Jahrzehnt maßgeblich geprägt. Beispielhaft für diese Therapiestrategie sind diverse „small-molecule inhibitors“ (z. B. Imatinib, Gefitinib), hochselektive Tyrosinkinasehemmer, welche bei Tumoren, die durch Dysregulation bestimmter Tyrosinkinasen reguliert sind, sowohl präklinisch als auch klinisch äußerst vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben. So konnten beim nicht-kleinzelligen EGF-Rezeptor-mutierten Bronchuskarzinom beispielhafte Ansprechraten erzielt werden. Allerdings zeigte sich bald, dass die hochselektive Hemmung bestimmter Tyrosinkinasen vor Resistenzen nicht gefeit ist: Tumorzellen regulieren andere Signaltransduktionswege kompensatorisch hoch, um der selektiven Tyrosinkinasehemmung zu entgehen. Ein Beispiel hierfür ist die sekundäre Amplifikation des MET-Onkogens beim nicht-kleinzelligen EGF-Rezeptor-mutierten Bronchialkarzinom unter Behandlung mit Gefitinib: Das MET-Onkogen kodiert wie der EGF-Rezeptor eine membranständige Tyrosinkinase, welche nachgeschaltete Signaltransduktionswege, wie etwa Ras/Raf/MEK/MAPK sowie PI3K/AKT, analog zum EGF-Rezeptor aktivieren kann und so auch im Falle einer kompletten Hemmung des EGF-Rezeptors durch Gefitinib das Wachstum der Tumorzellen weiterhin stimuliert. Dies stellt einen raffinierten Resistenzmechanismus dar, welcher nur durch kombinierte Hemmung des EGF-Rezeptors sowie der MET-Tyrosinkinase überwunden werden kann [1].

Das MET-Onkogen spielt auch bei anderen Tumorentitäten eine wichtige Rolle, so sind etwa 15 % aller Magenkarzinome durch eine Amplifikation des MET-Onkogens charakterisiert und im Rahmen von In-vitro-Versuchen hochsensitiv gegenüber PHA-665752, einem hochselektiven MET-Kinasehemmer. Analog zur Situation beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom können jedoch auch MET-amplifizierte Magenkarzinomzelllinien gegenüber PHA-665752 resistent werden, etwa im Beisein von extrinsischem EGF, welches über den EGF-Rezeptor trotz weiterhin bestehender kompletter Hemmung der MET-Tyrosinkinase das Wachstum der Tumorzellen über dieselben nachgeschalteten Signaltransduktionswege (Ras/Raf/MEK/MAPK; PI3K/AKT) stimuliert [2].

Im Rahmen der durch den ACO-ASSO-Preis 2011 prämierten Arbeit konnten wir zeigen, dass ein weiterer Signaltransduktionsweg, mediiert durch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-3 (FGF-3), ebenfalls einen möglichen Resistenzmechanismus gegenüber dem MET-Kinasehemmer PHA-665752 bei MET-amplifizierten Magenkarzinomzelllinien darstellt: So wurde über einen Zeitraum von 6 Monaten eine PHA-665752-resistente Zelllinie kreiert und diese im Anschluss auf den zugrunde liegenden Resistenzmechanismus untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die resistenten Zellen die Fähigkeit zur autokrinen FGF-3-Produktion er-

worben hatten, die analog zu MET zu einer Aktivierung der Signaltransduktionswege Ras/Raf/MEK/MAPK sowie PI3K/AKT führt und somit die Zellen unabhängig von der Stimulation durch die MET-Tyrosinkinase macht [3].

Als nächsten Schritt untersuchten wir mögliche Mechanismen, diese Resistenz umzukehren und konnten zeigen, dass die kombinierte Hemmung von MET und FGF-3 (durch selektive FGF-3-Inhibitoren) den Resistenzmechanismus sowohl in vitro als auch in vivo im Tierexperiment überwinden kann. Nachdem damit aber grundsätzlich weiterhin eine Stimulation der Tumorzellen über andere Rezeptoren (wie etwa den EGF-Rezeptor) möglich ist, suchten wir nach einer Substanz mit breiterem Wirkspektrum, welche gleichzeitig mehrere Signaltransduktionswege ausschalten und somit Resistenzen entgegenwirken bzw. diese überwinden kann.

Die Expression zahlreicher Tyrosinkinasen, u. a. des EGF-Rezeptors sowie von MET (aber auch von HER-2) sowie nachgeschalteter Signaltransduktionsmoleküle (z. B. AKT) sind durch „Heat Shock Protein-90“ (HSP-90) reguliert. Inhibitoren von HSP-90 führen zu einer verminderten Expression der genannten Moleküle sowie deren gleichzeitiger Deaktivierung, wodurch es zu einer simultanen Hemmung mehrerer redundanter Signaltransduktionswege kommt. Wir vermuteten daher, dass (1) MET-amplifizierte Tumorzellen einer Hemmung durch HSP-90 zugänglich sein sollten und dass (2) FGF-3-exprimierende MET-amplifizierte Tumorzellen, welche gegenüber selektiver Hemmung von MET sekundär resistent sind, gegenüber einer Hemmung von HSP-90 weiterhin sensibel sein sollten.

Im Rahmen zahlreicher In-vitro- sowie In-vivo-Experimente konnten wir beide Hypothesen bestätigen, nämlich, dass (1) MET-amplifizierte Tumorzellen extrem sensitiv gegenüber dem synthetischen HSP-90-Inhibitor SNX-2112 sind sowie dass (2) Zellen mit sekundärer, durch FGF-3 mediierte Resistenz gegenüber MET-Kinasehemmern nach wie vor gegenüber SNX-2112 empfindlich sind. Von besonderer Bedeutung war, dass die Gabe von SNX-2112 in den In-vivo-Experimenten lediglich mit einer geringen Toxizität assoziiert war, die sich in der Regel als Gewichtsabnahme der Versuchstiere manifestierte.

Zusammenfassend konnten wir in der Arbeit zeigen, dass die Hemmung von HSP-90 eine effiziente Therapiestrategie von Tumoren mit Amplifikation des MET-Onkogens darstellt. Auch weisen unsere Daten darauf hin, dass insbesondere bei Vorliegen einer sekundären, Wachstumsfaktor-mediierten MET-Tyrosinkinase-Inhibitorresistenz die Hemmung von HSP-90 einen vielversprechenden Therapieansatz bietet. Insgesamt illustriert die Arbeit, dass eine kombinierte Blockade mehrerer Signaltransduktionswege durch HSP-90-Inhibition auch in onkogenabhängigen Tumorzellen ihren Stellenwert hat und gegebenenfalls sogar im Vergleich zu einer hochselektiven Kinasehemmung Vorteile haben kann.

Literatur:

1. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–43.
2. Bachleitner-Hofmann T, Sun MY, Chen CT, et al. HER kinase activation confers resistance to MET tyrosine kinase inhibition in MET oncogene-addicted gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3499–508.
3. Bachleitner-Hofmann T, Sun MY, Chen CT, et al. Antitumor activity of SNX-2112, a synthetic heat shock protein-90 inhibitor, in MET-amplified tumor cells with or without resistance to selective MET inhibition. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 122–33.

Korrespondenzadresse:

*Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Bachleitner-Hofmann
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: thomas.bachleitner-hofmann@meduniwien.ac.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)