

Leberzellkrebs - fehlgeleitete Regeneration der Leber

Leberzellkrebs (hepatozelluläres Karzinom, HCC) ist eine bösartige Erkrankung, welche schleichend entsteht und häufig lange unbemerkt bleibt. Daher ist das HCC weltweit die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Die Zahl der Neuerkrankungen hat sich in den westlichen Industrienationen in den letzten Jahrzehnten sogar verdoppelt, obwohl die klinischen Risikofaktoren, die zur Entstehung eines HCC führen, gut bekannt sind. In 90% der Fälle geht dem Leberzellkrebs eine chronische Entzündung mit Entwicklung einer Leberzirrhose voraus, die zum Beispiel durch eine andauernde Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion oder übermäßigen Alkoholkonsum entstehen kann. Die molekularen Mechanismen, die eine gesunde Leberzelle im Verlauf einer chronischen Leberentzündung in eine bösartige Tumorzelle verwandeln, sind bisher jedoch nur unvollständig verstanden. Doch genau die Kenntnis dieser molekularen Veränderungen ist der Schlüssel zu neuen Therapien.

Funktionelle Untersuchungen zu den molekularen Grundlagen der Leberzellkrebsentstehung wurden bisher durch das Fehlen geeigneter Zellkultursysteme limitiert. Primäre humane Leberzellen können zwar aus Spenderlebern isoliert und für einen kurzen Zeitraum kultiviert werden, lassen sich jedoch nicht in Zellkultur vermehren. Andererseits sind die etablierten Krebszelllinien bereits durch zahlreiche Mutationen entartet und eignen sich daher nicht für die Untersuchung des Übergangs von einer reparierenden zu einer dysregulierten und entarteten Regeneration. Um diese Prozesse untersuchen zu können, entwickelte die Arbeitsgruppe von PD Dr. Henning Wege ein neues Zellkultursystem. Da Körperzellen aufgrund kürzer werdender Chromosomenenden, sich in Kultur nur begrenzt vermehren, hat die Arbeitsgruppe in isolierten menschlichen Leberzellen ein Enzym, die Telomerase, aktiviert. Dieses Enzym wirkt der Verkürzung der Chromosomenenden entgegen und die so veränderten Zellen können nun auch im Labor unbegrenzt kultiviert und vermehrt werden, sie sind immortalisiert. In 80 bis 90 % der Patienten mit HCC kann ebenfalls eine Aktivierung der Telomerase nachgewiesen werden. Die alleinige Aktivierung des Enzyms löste in den immortalisierten Leberzellen jedoch keine Eigenschaften von Krebszellen aus. Zusätzliche genetische Veränderungen sind demnach nötig, um die Krebsentstehung voranzutreiben. Die immortalisierte Leberzelllinie stellt damit das zurzeit einzige Modellsystem zur weiteren funktionellen Untersuchung der mehrstufigen Leberzellkrebsentstehung (Hepatokarzinogenese) dar.

Um herauszufinden, welche zusätzlichen genetischen Veränderungen eine Zelle auf ihrem Weg zur Tumorzelle benötigt, infizierte Dr. Denise Heim, Wissenschaftlerin in Weges Labor, die immortalisierte Leberzelllinie mit retroviralen Vektoren. Das sind veränderte Viruspartikel, die ihr Erbgut in das Genom der infizierten Zellen integrieren und so Veränderungen (Mutationen) in den Zielzellen auslösen können. In den so behandelten Zellen suchte Frau Heim nach Klonen, die nach der Integration des retroviralen Vektors Eigenschaften von Krebszellen aufzeigten. In den veränderten Zellklonen wurde im nächsten Schritt untersucht, an welcher Stelle im Genom der Vektor sich eingefügt hatte und welche Gene durch die Integration anders reguliert wurden. Die so identifizierten „Kandidatengene“, welche möglicherweise eine Rolle in der Entstehung von Leberzellkrebs haben, wurden anschließend in Proben von Patienten mit HCC überprüft. Mit diesem neuen methodischen Ansatz konnte in den immortalisierten Leberzellen eine genetische Veränderung identifiziert werden, welche die Expression des Gens für das Enzym „Receptor-interacting serine-threonine kinase 4“ (RIPK4) verringert. Auch in den HCC-Proben konnte nachgewiesen werden, dass die Expression von RIPK4 gedrosselt ist. Diese Veränderung scheint also ein weiterer und möglicherweise wichtiger Schritt für die Entwicklung von Leberzellkrebs zu sein.

Dr. Denise Heim
Forschungspreis der Hamburger Krebsgesellschaft e.V. 2013
Kurzfassung der Preisarbeit