

Antidiabetikum schickt Tumorzellen in den programmierten Zelltod

In vielen Fällen wird der programmierte Zelltod, die Apoptose, ausgelöst, indem ein so genannter "Todesligand" TRAIL an die Zellen, die zugrunde gehen sollen, andockt. Diesen Weg der Selbstzerstörung nutzen Forscher gezielt aus, um Krebszellen zu bekämpfen. Einige Tumorzellen sind jedoch weniger empfänglich für dieses Signal und entziehen sich so ihrer Vernichtung. Ein Forscherteam um Dr. Wilfried Roth aus der Nachwuchsgruppe Molekulare Neuro-Onkologie am Deutschen Krebsforschungszentrum hat jetzt entdeckt, dass ein Antidiabetikum bestimmte Tumorzellen für die TRAIL-vermittelte Apoptose sensibilisieren kann.

Troglitazon ist ein Wirkstoff, der als Antidiabetikum eingesetzt wird. Kerstin Schultze et al. entdeckten jedoch eine weitere Eigenschaft dieser Substanz: Sie behandelten menschliche Gliom- und Neuroblastomzellen mit Troglitazon und stellten fest, dass diese Tumorzellen viel empfindlicher gegenüber der TRAIL-induzierten Apoptose werden. TRAIL steht für "Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand" und ist ein sog. "Todesligand", d.h. er bindet an auf der Zelloberfläche befindliche Rezeptoren und leitet auf diese Weise den programmierten Zelltod ein.

Zur Bekämpfung von Krebszellen nutzen Wissenschaftler diese Tatsache aus, indem sie die Zellen mit TRAIL behandeln und so die Selbstzerstörung auslösen. Bei bestimmten Hirntumoren funktioniert diese Methode jedoch nicht. Hier sind die Krebszellen resistent gegen diese Behandlung, weil sie intrazelluläre Signalkaskaden blockieren, die zur Apoptose führen. Die Behandlung mit Troglitazon löst dieses Problem, indem es die Zellen für den Zelltod sensibilisiert und die Resistenzmechanismen umgeht.

In den Zellen fungieren bestimmte Proteine wie Survivin und FLIP als Apoptose-Gegenspieler, indem sie andere Enzyme hemmen, die letztlich zum Zelltod führen. Roth und seine Gruppe konnten zeigen, dass durch Behandlung der Tumorzellen mit Troglitazon die Konzentration dieser antiapoptotischen Proteine signifikant zurückgeht. Das Antidiabetikum hemmt die Expression von Survivin und FLIP, die ihrerseits dafür verantwortlich sind, dass die Signalkaskade der Apoptose zum Erliegen kommt. Weiterhin fanden die Wissenschaftler heraus, dass Troglitazon die Bildung der TRAIL-R2-Rezeptoren stimuliert, also genau der Komplexe an der Zelloberfläche, die den "Todesliganden" binden und so den Startschuss zur Selbstzerstörung der Zelle geben.

Im Hinblick auf eine mögliche Therapie von Gliomen und Neuroblastomen ist Troglitazon ein vielversprechender Kandidat, um die Krebszellen in einer Kombinationsbehandlung zusammen mit TRAIL abzutöten, auch weil der Wirkstoff keine gesunden Körperzellen für die Apoptose sensibilisiert.

Kerstin Schultze, Barbara Böck, Anika Eckert, Lena Oevermann, Dirk Ramacher, Otmar Wiestler, Wilfried Roth: Troglitazone sensitizes tumor cells to TRAIL-induced apoptosis via down-regulation of FLIP and Survivin. Apoptosis, 27 June 2006, DOI: 10.1007/s10495-006-8896-3

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Julia Rautenstrauch
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968