



Tumor-Signalwege in Salzburg

# Igel auf Abwegen



**Fritz Aberger:**  
**Hedgehog ist nicht alleine**

■ Zelluläre Signalwege verlaufen nicht geradlinig. Schleichpfade und Querverbindungen verkomplizieren die Sache – auch bei Krebsarten wie der chronischen lymphatischen Leukämie. Salzburger Tumorexperten erforschen deshalb eine Kombinationstherapie, die die Krebszellen an zwei Stellen gleichzeitig angreift.

Die Geschichte beginnt mit einer borstigen Fliege. Vor mehr als zwanzig Jahren entdeckten *Drosophila*-Forscher eine Mutante, die ungewöhnlich stark mit Borsten bedeckt war. Die Mutante und das betroffene Gen bekamen nach guter Drosophilisten-Tradition einen fantasievollen Namen, der den Phänotyp wider spiegelt: *Hedgehog* (Igel). Wie andere Signalwege, die zuerst in den Mutagenese-Screens der Taufliegen-Forscher auftauchten, so spielt auch die *Hedgehog*-Signalkette eine wichtige Rolle bei allerlei Prozessen, die mit Zellteilung und Differenzierung zusammenhängen – während der Embryonalentwicklung von Tier und Mensch, aber auch bei der Entstehung und Erhaltung von Tumoren.

Auch der Salzburger Fritz Aberger kam über die Entwicklungsbiologie zu seinem derzeitigen Kernthema. Seine Wurzeln als Wissenschaftler liegen eigentlich in der Zebrabärbling-Forschung. Mittlerweile aber ist er zum Krebsforscher mutiert und untersucht an der Universität Salzburg insbesondere die Rolle des *Hedgehog*-Signalwegs in Tumorzellen.

Aberger hat zusammen mit 16 anderen Arbeitsgruppen den „Cancer Cluster Salzburg“ ins Leben gerufen, mittlerweile eines der größten Krebsforschungszentren Österreichs. Man legt hier Wert auf das, was im Deutsch der Wissenschaftspolitiker „translationale Forschung“ genannt wird – womit vor allem die Vernetzung von Grundlagenforschung und Klinik gemeint ist.

## Maus und Mensch sind keine Fliegen

Beispielhaft für diesen Ansatz steht ein kürzlich in *Oncogene* veröffentlichtes Paper aus Abergers Team, das in enger Zusammenarbeit mit der Gruppe des Salzburger Kollegen Richard Greil entstand (vorab online publ., doi: 10.1038/onc.2014.450). Im Zentrum dieser Arbeit steht die Rolle des *Hedgehog*-Signals bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), der in der westlichen Welt häufigsten Leukämie-Form.

Wie funktioniert der *Hedgehog*-Signalweg in der Taufliege? Der *Hedgehog*-Rezeptor *Patched* hemmt ein weiteres Membranprotein, *Smoothened* (*SMO*) – allerdings nur, solange extrazelluläres *Hedgehog* nicht an *Patched* bindet. Dessen Bindung hebt die Hemmung von *SMO* auf, und das „befreite“ *SMO* aktiviert

schließlich Transkriptionsfaktoren, die in den Zellkern wandern und dort diverse Zielgene andrehen oder hemmen.

In Maus und Mensch ist es noch ein wenig verzwickter. Unter anderem deshalb, weil es in Säugern drei *Hedgehog*-Versionen gibt. Auch die Transkriptionsfaktoren am anderen Ende der Signalkette (die *GLI*-Proteine) kommen in Maus und Mensch in verschiedenen Varianten vor.

Zudem – und das interessiert Aberger ganz besonders – gibt es neben der lehrbuchmäßigen („kanonischen“) Aktivierung über *SMO* auch andere Wege, die *GLI*-Proteine zu aktivieren. Das gilt übrigens nicht nur für *Hedgehog*: Immer deutlicher hat sich über die Jahre herausgestellt, dass die klassischen Entwicklungs-Signalgeber wie *WNT*, *EGF*, *TGF* oder eben *Hedgehog* ihre Signale nicht unabhängig voneinander in linearen Ketten weitergeben, wie die bunten Bildchen in Zellbio-Büchern oftmals suggerieren. Vielmehr gibt es Querverbindungen und wenig erforschte Schleichwege durch den Dschungel der intrazellulären Signal-Vermittler. Und die Bedeutung dieser Nebenstraßen, Abzweigungen und Kreuzungen entgeht natürlich auch den Krebsforschern nicht.

Bei einigen Krebs-Arten, etwa beim Basalzellkarzinom der Haut spielt der lehrbuchgemäße *Hedgehog*-Weg eine wichtige Rolle. „Mutationen im kanonischen Weg, beispielsweise Mutationen im *Patched*-Gen, können zur Liganden-unabhängigen Aktivierung des *Hedgehog*-Signals führen“, erklärt Aberger.

Ein naheliegendes Zielprotein für neue Krebstherapien ist daher das *SMO*-Protein. Denn ein *SMO*-Inhibitor hemmt auch die *downstream* gelegenen *GLI*-Transkriptionsfaktoren, möchte man meinen.

Doch das ist nicht unbedingt der Fall. „Die Ergebnisse der Therapieansätze am *Hedgehog*-Signalweg sind bisher eher enttäuschend. Mit wenigen Ausnahmen, etwa bei der Behandlung des Basalzellkarzinoms, sind mit *SMO*-Inhibitoren kaum therapeutische Erfolge zu verzeichnen. Auch bei unseren eigenen Experimenten mit CLL-Zellen greift der klinisch zugelassene *SMO*-Inhibitor nicht“, führt Aberger aus.

Woran könnte das liegen? Hier kommen die nicht-kanonischen Varianten des *Hedgehog*-Signalwegs ins Spiel. Denn wenn *GLI*-Proteine auch an *SMO* vorbei aktiviert werden können, kann ein *SMO*-Inhibitor natürlich nicht viel bewirken. Das gilt auch für die chronische lymphatische Leukämie.

Nach früheren Studien war klar, dass der *Hedgehog*-Signalweg für das Überleben von CLL-Zellen wichtig ist. „Unsere eigenen Vorarbeiten deuten darauf hin, dass vor allem die *GLI*-Proteine dabei eine wichtige Rolle spielen – und zwar nicht-kanonisch aktivierte *GLI*-Proteine“, betont Aberger.

Aber spielt *Hedgehog*/*GLI* alleine die Initiator-Rolle bei CLL? Offenbar nicht. Denn als die Salzburger *Hedgehog*-Zielgene wie

*GLI1* in B-Zellen eines Mausmodells aktivierten, entwickelten die Mäuse keinen CLL-artigen Phänotyp. Was machen *GLI*-Proteine aber dann bei dieser Form der Leukämie? Und wo liegen womöglich Querverbindungen zu anderen Signalwegen? Einen Pfad, den Aberger und Greil im Verdacht hatten, ist die PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase)-vermittelte Signalgebung. Doch auch wenn *GLI*-Proteine und PI3K-Signalweg gleichzeitig aktiviert werden, entsteht kein CLL-Phänotyp im Mausmodell.

Am Ende stellte sich heraus, dass die beiden Signalwege offenbar nicht für die Entstehung des Tumors, sondern für den Erhalt der Tumorzellen wichtig sind. Aberger und Co. konnten das anhand einer aus CLL-Tumoren hervorgegangenen Zellline (MEC1-Zellen) zeigen. PI3K-Inhibitoren alleine reduzieren die Zahl der überlebenden Zellen recht kräftig, etwa um ein Drittel. *GLI*-Antagonisten alleine dagegen haben einen nur wenig ausgeprägten Effekt. Neu an der Salzburger Studie ist vor allem dies: In der Kombination von PI3K-Inhibitor und *GLI*-Antagonist überlebten nur noch etwa die Hälfte der CLL-Zellen. Dies deutet auf einen synergistischen Effekt hin.

Man kann sich die Rolle dieser beiden Signalwege bei CLL also in etwa so vorstellen: Durch die zunehmende „onkogene Last“ (das Anhäufen von Mutationen während des Krebsgeschehens) wird der PI3K-Signalweg aktiviert, und auch – *SMO*-unabhängig – die *GLI*-Proteine. Beide zusammen fördern das Überleben der Krebszellen. „Und je weiter fortgeschritten der Krankheitsprozess ist, desto wichtiger erscheinen die *GLI*-Proteine“, ergänzt Aberger (*Semin Cell Dev Biol* 33: 93-104).

#### Querverbindungen lassen aufhorchen

Sind die Ergebnisse auch relevant für die klinische Praxis? Dazu sind die schon seit vielen Generationen im Labor propagierten MEC1-Zellen nur begrenzt aussagekräftig. Das Team um Aberger und Greil sah sich deshalb auch kultivierte, primäre Tumorzellen aus 14 Leukämie-Patienten an. Wieder verglichen sie den Effekt von Einzel- und Kombi-Targeting der beiden Signalwege.

Doch Krebs ist ein komplexes, individuelles Geschehen, und die genetischen Hintergründe der Tumore sind von Patient zu Patient verschieden – auch wenn es um die gleiche Krebsart geht. Die Ergebnisse der Experimente mit den 14 primären CLL-Zellkulturen und Kombinationen verschiedener Hemmstoffe waren denn auch recht heterogen. So sprachen drei Patienten-Zellkulturen weder auf Einzel- noch auf Kombi-Targeting an.

Interessant war jedoch, dass sechs der Patienten-Zellkulturen stark auf den kombinierten Angriff auf PI3K und *GLI* reagierten, während die Inhibitoren in denselben Kulturen jeweils einzeln nur schwache Effekte zeigten.

Die Querverbindung zwischen nicht-kanonischer Aktivierung der *GLI*-Proteine und PI3K-Signalgebung lässt die Fachwelt durchaus aufhorchen. Aberger: „Unsere Studie stößt auch deshalb auf große Resonanz, weil es seit kurzem klinisch zugelassene PI3K-Inhibitoren gibt, die bei der chronischen lymphatischen Leukämie einen starken therapeutischen Effekt zeigen. Das sind richtige Game-Changer.“ Aufgrund der Salzburger Erkenntnisse könnte man also vielleicht einen sowieso schon aussichtsreichen Therapie-Ansatz noch effektiver gestalten, indem man zusätzlich zu PI3K die *GLI*-Proteine angeht.

Noch gibt es gegen *GLI*-Proteine allerdings keine klinisch zugelassenen Antagonisten. Studien an Patienten müssen erst noch zeigen, ob das im Labor vielversprechende Kombi-Targeting auch in der Praxis erfolgreich ist.

HANS ZAUNER

## Biometra – Thermocycler

### TProfessional TRIO 30 Jahre Spitzenleistung in PCR



- Drei unabhängige Thermocycler in einem Gehäuse
- Parallelbetrieb von bis zu drei verschiedenen PCR-Programmen
- Maximaler Durchsatz von 144 Proben

Biometra

PRODUCT LINE