



Bericht über das Promotionsprojekt der Stipendiatin Marlene Dallmayer

München, den 22.01.2017

Sehr geehrte Freunde und Förderer der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs,
im folgenden Bericht möchte ich Ihnen einen Überblick über die Ergebnisse meines Promotionsprojekts,
die ich im vergangenen Jahr gemeinsam mit meinen Kolleginnen und Kollegen erarbeiten konnte, geben.

Einleitung: In meinem Promotionsprojekt geht es darum die Rolle des Signalmoleküls Calcitonin related polypeptide β (CALCB) im malignen Verhalten von Ewing Sarkomen zu charakterisieren. Das Ewing Sarkom ist ein bösartiger und sehr aggressiver Tumor des Knochen- und Weichteilgewebes, der vorwiegend bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt. Die Erkrankung wird in ca. 20% der Fälle erst im metastasierten Stadium erkannt, was trotz sehr intensiver Therapien oft mit schlechten Heilungsaussichten verbunden ist. Ursache für die Entstehung des Ewing Sarkoms ist die Fusion zweier Gene, wodurch in den Ewing Sarkom Zellen ein Fusionsprotein namens EWSR1-FLI1 entsteht. EWSR1-FLI1 wirkt als Transkriptionsfaktor, d.h. es reguliert die Bildung anderer Proteine. Das führt dazu, dass das Zellwachstum der Ewing Sarkom Zellen weniger gut reguliert wird und die Zellen einen Wachstumsvorteil gegenüber anderen körpereigenen Zellen bekommen. Zusätzlich bewirkt EWSR1-FLI1 ein invasives Wachstum der Ewing Sarkom Zellen in andere Gewebe.

Resultate: Wir haben in diesem Projekt gezeigt, dass das Protein CALCB in großem Maße von Ewing Sarkom Zellen gebildet wird, dass es jedoch auch sehr große Unterschiede in der Menge der Bildung von CALCB zwischen Tumoren verschiedener Patienten gibt. Eine Erklärung für diese Unterschiede konnten wir durch die Entschlüsselung des genetischen Mechanismus, der die vermehrte Bildung von CALCB in Ewing Sarkomen verursacht, liefern: So wird CALCB in Ewing Sarkomen nur gebildet, wenn der das Ewing Sarkom verursachende Transkriptionsfaktor EWSR1-FLI1 präsent ist. Dieser hat die Eigenschaft, dass er an bestimmte Erbgutabschnitte, die sich durch eine spezifische Sequenz von sich wiederholenden GGAA-Motiven auszeichnen, bindet und dadurch in die Regulation der Genexpression eingreift. Wir konnten eine solche Stelle im Erbgut nahe des Gens, das für CALCB kodiert, identifizieren und nachweisen, dass dieser Bereich im Erbgut von EWSR1-FLI1 zur Regulation der Genexpression verwendet werden kann. Da es sich bei diesem Teil des Erbguts um eigentlich funktionslose Sequenzen handelt, gibt es hier mehr Variabilität als in Teilen, die für lebenswichtige Proteine kodieren. Daher ist es so lange ein Mensch gesund ist, völlig irrelevant wie viele GGAA Wiederholungen er an dieser Stelle im Erbgut hat. Entwickelt ein Mensch jedoch ein Ewing Sarkom ist es von entscheidender Bedeutung wie viele Wiederholungen in diesem Bereich vorliegen: Je mehr Wiederholungen es gibt, desto mehr wird auch das Protein CALCB gebildet, was die von

uns beobachtete starke Variabilität der Expressionshöhe von CALCB in Ewing Sarkomen in verschiedenen Patienten erklären könnte.

Des Weiteren haben wir in Versuchen, bei denen wir mit Zelllinien von Ewing Sarkomen gearbeitet haben, gesehen, dass eine Verhinderung der Bildung des Proteins CALCB in den Zellen über einen Zeitraum von etwa zehn Tagen zu einer starken Beeinträchtigung des Wachstums der Zellen führt. Da es in der Krebstherapie immer darum geht die Krebszellen am weiteren Wachstum zu hindern, wäre es schön diesen Effekt auch therapeutisch nutzen zu können. Da sich aber die Methode, die wir beim Arbeiten mit Zellen in einer Zellkultur verwenden, nicht einfach auf die Therapie im Menschen übertragen lässt, haben wir nach einem alternativen Weg gesucht: Wir wissen aus Veröffentlichungen anderer Wissenschaftler, dass CALCB, wenn es von einer Zelle gebildet wird, vom Zellinneren nach außen transportiert wird und dann durch Bindung eines Rezeptors auf anderen Zellen auf das umgebende Gewebe einwirkt. Da wir davon ausgehen, dass dieser Prozess auch in Ewing Sarkom Zellen so abläuft und Ewing Sarkom Zellen ebenfalls alle für den Rezeptor benötigten Bestandteile bilden, haben wir versucht, die Wachstumshemmung der Ewing Sarkom Zellen, die wir unter reduzierter CALCB Bildung beobachten konnten, auch durch Blockade des Rezeptors für CALCB zu reproduzieren. In einem ersten Pilotversuch konnten wir auch hier eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit beobachten. Bei dem von uns verwendeten Medikament, das den CALCB Rezeptor blockiert, handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Migränetherapie, der sich eventuell in Zukunft auch in der Therapie von Ewing Sarkomen einsetzen lässt.

Da wir jedoch aus andere Veröffentlichungen wissen, dass CALCB auch eine starke gefäßerweiternde Wirkung auf Blutgefäße hat, denken wir, dass es besonders wichtig ist sich das Tumorwachstum der Ewing Sarkom Zellen, mit viel oder wenig CALCB Bildung, in Umgebung eines Gesamtorganismus anzusehen. Daher haben wir auch Versuche an Mäusen durchgeführt. Wir konnten dabei ebenfalls beobachten, dass die Tumorzellen, wenn sie nur über wenig CALCB verfügen, langsamer wachsen als die Kontrollen. Im Moment werten wir noch Gewebeproben dieses Versuchs aus, um zu sehen, ob wir Unterschiede in der Gefäßarchitektur der Tumore mit viel oder wenig CALCB feststellen können.

Zusammenfassung und Ausblick: Zusammengefasst haben wir festgestellt, dass CALCB eine wichtige Rolle im Wachstum des Ewing Sarkoms spielt und der CALCB-Signalweg eventuell in Zukunft für die Therapie des Ewing Sarkoms genutzt werden könnte. Wir haben im letzten Jahr schon viele der von uns anvisierten Ziele erreicht. Um die Arbeit jedoch vollständig abzurunden ist noch eine finale experimentelle Phase notwendig, die im Frühling dieses Jahres abgeschlossen werden soll.

Ich will mich nochmals herzlich bei der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs für die Förderung bedanken. Sie haben es mir ermöglicht dieses Projekt durchzuführen. Ich hoffe, dass die von uns erzielten Ergebnisse in Zukunft Einzug in die klinische Praxis finden.



Ihre Marlene Dallmayer