

# Therapie-Optimierung von Tumoren und Leukämien mit dem Hitzeschockprotein 32

Karoline V. Gleixner und Team

## Ausgangssituation

In den meisten neoplastischen Erkrankungen reicht eine Therapie mit einem einzelner Wirkstoff nicht aus, um dauerhafte Erfolge zu erzielen. Vielmehr sind synergistisch wirksame Arzneimittelkombinationen gefragt. Hitzeschockproteine, wie Hsp32, kommen in verschiedenen Zellarten vor und spielen für das Überleben von neoplastischen Zellen eine Rolle. Vor Kurzem wurde mit SMA-ZnPP ein gegen Hsp32 zielgerichteter Wirkstoff etabliert.

## Ziele

In diesem Projekt sollte evaluiert werden, ob ein Ausschalten von Hsp32 in malignen Zellen deren Überlebensfähigkeit und Wachstum beeinträchtigt, und ob sich in weitere Folge zielgerichtete Wirkstoffe wie SMA-ZnPP für die Therapie verschiedenster Krebsarten eignen könnte. Relevant waren die Effekte von SMA-ZnPP auf neoplastische Zelllinien, primären neoplastischen Zellen sowie neoplastischen Stammzellen. Des Weiteren war ein wichtiges Ziel dieser Studie, potentielle kooperative oder synergistische Effekte zwischen SMA-ZnPP und anderen antineoplastischen Wirkstoffen zu evaluieren.

## Ergebnisse

Wir konnten zeigen, dass ein Ausschalten von Hsp32 in neoplastischen Zellen zum Zelltod führt. SMA-ZnPP führte in allen getesteten bösartigen Zellarten zum Wachstumsstopp, während solche Effekte in nicht neoplastischem Gewebe (Lungenfibroblasten, Endothelzellen, normales Knochenmark...) ausblieben. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass Hsp32 durch verschiedene Wirkstoffe in Krebszellen hochreguliert wird, dies kann als eine Übersstrategie der Tumorzellen interpretiert werden. Wird Hsp32 ausgeschaltet, sprechen Tumorzellen besser auf verschiedene antineoplastische Wirkstoffe an.

## Ausblick

In diesem Projekt konnte gezeigt werden, dass Hsp32 von Tumorzellen exprimiert wird und für deren Überleben eine wichtige Rolle spielt, insbesondere wenn sie antineoplastischen Wirkstoffen ausgesetzt werden. Ein Ausschalten von Hsp32 mittels siRNA oder SMA-ZnPP führt zum Tod der neoplastischen Zellen und sensibilisiert sie gegen andere Zytostatika. Nun müssen *in vivo* Experimente zeigen, ob SMA-ZnPP zukünftig in der Therapie von Leukämien und soliden Tumoren eine Rolle spielen wird.

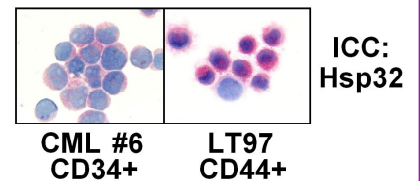


Abbildung 1:

Hsp32 wird in neoplastische Stammzellen exprimiert. Die neoplastischen Stammzellen der chronische myeloischen Leukämie (links) und des Kolonkarzinoms (rechts) wurden angereichert.

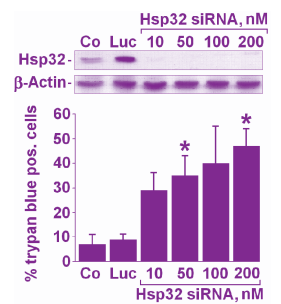


Abbildung 2: Hsp32 ist für das Überleben der Tumorzellen relevant. Durch das Ausschalten von Hsp32 kommt es zu einem Anstieg der Anzahl an Apoptotischen Zellen.

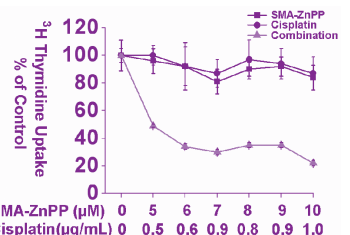


Abbildung 3: SMA-ZnPP wirkt synergistisch mit anderen Zytostatika. Das Zellwachstum war unter Einfluss beider Substanzen zusammen am stärksten reduziert.