Initiative Krebs*forschung*

Hämoxygenase 1 (HO-1) als Therapeutisches Ziel in soliden Tumoren und Leukämien

Peter Valent und Team

Ausgangssituation

Die Hämoxygenase 1 (HO-1) ist ein Protein, das von verschiedenen Zellarten bei oxidativem Stress exprimiert wird und die Zellen schützt. Neue Publikationen haben gezeigt, dass HO-1 auch in neoplastischen Zellen eine Rolle hinsichtlich des Zellwachstums und Überlebens spielt. Ferner wurden spezifische Wirkstoffe (z.B. SMA-ZnPP) entwickelt, die die Aktivität von HO-1 hemmen.

Ziele

Die Ziele unserer Studie waren es, zu evaluieren ob HO-1 in neoplastischen Zellen verschieder solide Tumoren und Leukämien vorhanden ist und welchen Einfluss ein Ausschalten von HO-1 auf deren Wachstum und Überleben hat. Weiters wollten wir aufklären, ob unser spezifischer Wirkstoff SMA-ZnPP zur Wachstumshemmung und zum Zelltod der Tumorzellen führt.

Ergebnisse

HO-1 konnte in allen getesteten Tumorzelllinien und in primären neoplastischen Zellen sowie in entarteten Stammzellen nachgewiesen werden. Das Ausschalten von HO-1 führte zum Zelltod der neoplastischen Zellen. Das Wachstum der Tumorzellen konnte mit SMA-ZnPP dosisabhängig gehemmt werden. Weiters zeigten sich kooperative wachstumshemmende Effekte zwischen SMA-ZnPP und anderen häufig verwendeten Zytostatika wie Cisplatin und Cytarabin. Es kann zusammengefasst werden, das HO-1 ein vielversprechendes therapeutisches Ziel in verschiedensten Tumoren und Leukämien darstellt.

Ausblick

Es muss nun in weiteren Studien evaluiert werden, ob SMA-ZnPP alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen sich für die Therapie von verschiedenen soliden Tumoren und Leukämien eignet.

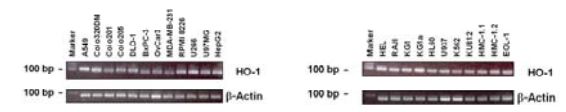

Abbildung 1a

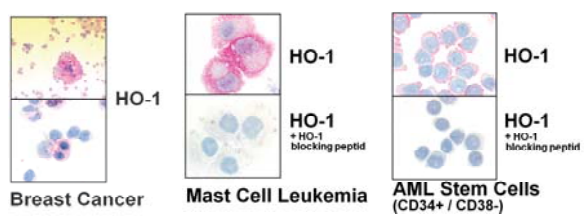

Abbildung 1b

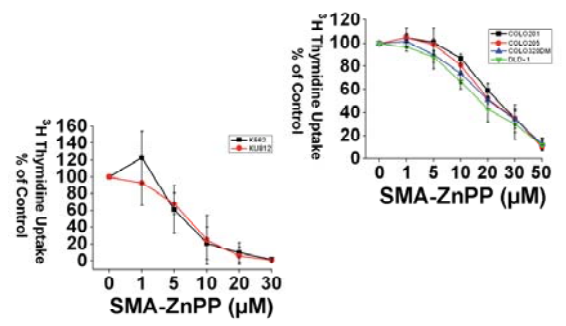

Abbildung 2: SMA-ZnPP hemmt die Proliferation von Neoplastischen Zelllinien. Die Zellen wurden in Anwesenheit von verschiedenen Konzentrationen von SMA-ZnPP für 48 Stunden Inkubiert. Die Proliferation wurde mittels Messung des Thymidineinbaus ermittelt.

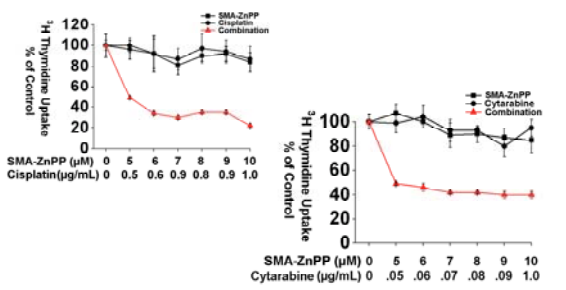

Abbildung 3: SMA-ZnPP sensibilisiert neoplastische Zelllinien gegen hüfig verwendete Zytostatika. Die Tumorzelllinie (Ovarialkarzinom: OvCar-3) wurden mit SMA-ZnPP und Cisplatin in niedrigen Konzentrationen alleine oder in Kombination miteinander für 48 Stunden inkubiert. Die AML-Zelllinie KG1 wurde einer Kombination aus SMA-ZnPP und Cytarabin ausgesetzt. Die Proliferation wurde mittels Messung des Thymidineinbaus ermittelt.