

Iodidtransport und Brustkrebs: ein unerwartetes Paar

1996 wurde von Nancy Carrasco der seit langem gesuchte Iodidtransporter (Natrium-Iodid-Symporter, NIS) kloniert und charakterisiert. Dieses Membranprotein wird vor allem in der Schilddrüse, aber auch in Magenmucosa, Speicheldrüsen und laktierender Brustdrüse exprimiert. Die klinische Bedeutung des Iodidtransporters kennen wir schon lange von der szintigrafischen Schilddrüsendiagnostik und der Therapie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Sie wird jetzt um einen wichtigen Aspekt erweitert. Eine New Yorker Forschergruppe um Carrasco hat die Expression von NIS in zwei verschiedenen transgenen Mausmodellen mit Mammakarzinom untersucht und mittels Technetiumszintigrafie, Western-Blot-Analyse und Immunhistochemie gezeigt, dass funktionelle NIS-Proteine spezifisch im Tumorgewebe, aber nicht in gesundem Drüsengewebe derselben Maus exprimiert werden. In ovariectomierten Kontrollmäusen wird die Expression von NIS vor allem durch Östrogen, Prolaktin und Oxytocin reguliert. In weiteren Experimenten mit 29 Proben von menschlichem Tumorgewebe (duktale invasive und In-situ-Karzinome) fanden die Forscher in über

80% Expression von NIS, nicht aber in 8 Proben von gesunden Brustdrüsen.

Diese Daten sind potentiell klinisch richtungweisend. Wenn NIS ein sensitiver Marker beim Mammakarzinom ist, ergeben sich neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten. Werden wir künftig ein Tumorstaging mittels Technetiumszintigrafie und die adjuvante Therapie mit Radioiod durchführen? Viele Fragen sind noch offen. Ist die NIS-Expression abhängig vom histologischen Subtyp? Genügt das Ausmass der Iodidakkumulation und die Verweildauer des wahrscheinlich nicht organifizierten Radionuklids für eine erfolgreiche Tumorthherapie? Wie kann die Schilddrüse vor hohen Radioioddosen geschützt werden? Die neuen Resultate über den Iodidtransporter als Tumormarker sollten jedenfalls Anlass geben zu weiteren In-vitro-, nuklearmedizinischen und klinischen Studien.

Nature Medicine 2000; 6(8):871-8.

Editorial: 859-60.

www.nature.com

Jonas Rutishauser, Bruderholz

Tumorendothel: Zielscheibe einer neuen Art von Krebsbehandlung?

Tumoren brauchen für ihr expansives Wachstum eine adäquate Blutversorgung. Zur Induktion der Gefässversorgung sezernieren Tumoren eine Reihe von sogenannten angiogenetischen Faktoren wie Angiopoetin und Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (basic FGF). Die Auswirkungen einer pharmakologischen Hemmung dieser Faktoren auf das Tumorwachstum sind im Moment Gegenstand vieler klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Studien.

Eine noch unbeantwortete Frage ist jedoch, ob die im Rahmen der Tumorangiogenese neu gebildeten Endothelzellen sich qualitativ von Endothelzellen in normalen Gewebetypen unterscheiden. Auf diesem Hintergrund hat eine

Forschergruppe an der Johns Hopkins University das Genexpressionsmuster von tumorassoziierten Endothelzellen (kolorektale Karzinome) und von normalen Endothelzellen (normales Kolongewebe) untersucht. Von den 170 in Endothelzellen exprimierten Genprodukten (Transkripten) wurden 46 Gene selektiv nur in Tumorendothelien exprimiert. Die Mehrzahl dieser 46 Gene wurde auch in anderen Tumortypen, nie aber in normalem Gewebe gefunden. Die Tatsache, dass diese Genexpressionen auch im Granulationsgewebe während der Wundheilung und während der Corpus-luteum-Bildung nachweisbar sind, bedeutet wahrscheinlich, dass es sich um ein allgemeines

Genexpressionsprogramm bei Gewebeneubildung handelt.

Diese Studien zeigen also, dass sich normale und Tumor-Endothelzellen auf der molekularen Ebene unterscheiden lassen. Dieses Erkenntnis könnte sich als wichtig für die Entwicklung neuer anti-angiogenetischer Therapien erweisen. Solche Therapien könnten in

der Behandlung maligner und benigner Neoplasien, aber auch bei überschüssiger reaktiver Gewebeproliferation wie Keloidbildung neue Massstäbe setzen.

Science, 2000; 289:1197-202

www.sciencemag.org/content/vol289/issue5482

Reto Krapf, Bruderholz

PERVide Schweinerei – porcine endogene Retroviren aus Inselzelltransplantaten sind infektiös!

Die Inselzelltransplantation zur Behandlung des Typ-I-Diabetikers ist machbar geworden. Die Zahl der Inselzellspender ist jedoch begrenzt. Die Xenotransplantation, konkret die Verpflanzung von Pankreasinseln aus Schweinen, würde diesen Spenderengpass lösen. Schweine sind Träger von Retroviren, welche unter bestimmten Bedingungen Leukämien auslösen können. Die Befürchtung, dass Schweineviren den Menschen infizieren könnten, ist gross. Eine binationale Forschergruppe aus den USA und Grossbritannien, bei der sich auch die Food and Drug Administration beteiligte, zeigt jetzt erstmals, dass porcine endogene Retroviren (PERV) nicht nur Zellkulturen in vitro, sondern auch immunsupprimierte, transplantierte Mäuse produktiv infizieren können. In den transplantierten Inseln kam es in den ersten 7 Tagen nach Transplantation zu einem rund 10fachen Anstieg der RNA-Kopienzahl für ein virales Gentranskript. Um eine

produktive Infektion von einem einfachen Chimärismus (Koexistenz von Schweine- und Mausgeweben) zu unterscheiden, wurde die Anzahl retroviraler Gene zur Chromosomenzahl normalisiert. Dieses Verhältnis lag bei 4 getesteten Schweinestämmen eng beieinander. Nach einer Inselzelltransplantation in immunsupprimierte Mäuse stieg dieses Verhältnis bei 8/25 Mäusen in transplantatfernen Organen wie Leber, Milz oder Dünndarm um das 4- bis 8fache an. Diese Untersuchung wird den Enthusiasmus, mit dem die Xenotransplantation beim Menschen vorangetrieben wurde, weiter bremsen. Angesichts der möglicherweise verheerenden Auswirkungen einer neuen, retroviralen Epidemie beim Menschen ist Vorsicht sicher angebracht.

Nature, 2000; 407:91-4

www.nature.com

Barbara Biedermann, Bruderholz