

Forschungsprojekt: Fettgewebstumoren bei Kindern mit Gendefekten im PTEN/PI3K/AKT/mTOR Signalweg

Zusammenfassung:

Kinder und Jugendliche mit dem selten auftretenden sogenannten *PTEN* Hamartom-Tumorsyndrom (PHTS) haben Gendefekte im PTEN/PI3K/AKT/mTOR-Signalweg. Diese Patienten entwickeln in höherem Maße Weichteiltumore und nicht selten extreme Veränderungen des Fettgewebes (Lipomatosen), die infiltrativ wachsen und im Verlauf zu multiplen internistischen Komplikationen führen können. Die zugrunde liegende Funktionsstörung, welche zum übermäßigen Fettgewebswachstum führt, ist noch nicht systematisch untersucht worden. In diesem Projekt sollen im Forschungslabor der Kinderklinik Lipomatose-Gewebe von Patienten mit PHTS sowie aus diesem Gewebe gewonnene Zellkulturen untersucht und mit normalem Fettgewebe/Zellkulturen verglichen werden, um Unterschiede in der Expression und Aktivierung von Signalmolekülen zu finden. Diese veränderten Signalmoleküle sind potentielle Angriffspunkte für neue therapeutische Interventionsmöglichkeiten.

Hintergrund: Patienten mit Fettgewebstumoren und PTEN Hamartom Tumor Syndrom (PHTS)

Keimbahnmutationen im PTEN (Phosphatase and tensin homolog)-Gen verursachen Erkrankungen mit einer großen Variabilität in Schweregrad und Verlauf. Sie werden als PTEN Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) zusammengefasst¹ und sind sehr selten². Die betroffenen Patienten entwickeln gutartige Tumoren, z.B. massives Fettgewebswachstum (Lipome/Lipomatosen), und haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen der Brust, Schilddrüse und des Endometriums³. Ursache kann ein Funktionsverlust des Enzyms PTEN sein, welches einen der Hauptsignalwege der Zelle, den PTEN/PI3K/AKT/mTOR-Signalweg, reguliert. Dieser Signalweg steuert unter anderem das Zellwachstum und die Zellteilung. Zurzeit beschränken sich die Therapieoptionen für Patienten mit PHTS auf regelmäßige Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung maligner Veränderungen und chirurgische Eingriffe, um Tumormassen einzugrenzen. Ein Patient der Uni-Kinderklinik Leipzig, der an PHTS und massiver Lipomatose leidet, wird zurzeit in einem individuellen Behandlungsversuch mit Sirolimus, einem spezifischen Inhibitor des mTOR-Signalmoleküls behandelt. Der Zustand des Patienten wurde zeitweilig verbessert⁴, jedoch trat nach 19 Monaten Behandlung mit Sirolimus ein erneutes Wachstum der Tumoren auf⁵.

Geplantes Projekt:

¹ Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. Hum Mutat. 2003;22:183-98.

² Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, Woods CG, Fryns JP, Hamel B, Hoefsloot LH, Peeters EA, Padberg GW. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. Eur J Hum Genet. 1999;7:267-73.

³ Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. Eur J Hum Genet. 2008 ;16:1289-300.

⁴ Heindl M, Händel N, Ngeow J, Kionke J, Wittekind C, Kamprad M, Rensing-Ehl A, Ehl S, Reifenberger J, Loddenkemper C, Maul J, Hoffmeister A, Aretz S, Kiess W, Eng C, Uhlig HH. Autoimmunity, intestinal lymphoid hyperplasia, and defects in mucosal B-cell homeostasis in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. Gastroenterology. 2012;142:1093-1096.e6.

⁵ Schmid G. et al., Manuskript eingereicht

Im Forschungslabor der Kinderklinik soll Lipomgewebe bzw. daraus gewonnene Zellkulturen von Patienten mit PHTS genutzt werden, um die Mechanismen der Lipomatose-Entstehung zu untersuchen. In Zusammenarbeit mit derzeit 12 deutschen Unikinderkliniken, die Patienten mit PHTS betreuen, soll durch medizinisch notwendige Operationen entferntes Lipomgewebe akquiriert werden, daraus wenn möglich Zellkulturen gewonnen werden und dieses Material hinsichtlich der Unterschiede in der Expression und Aktivierung von Signalmolekülen im Vergleich zu Lipomgewebe von nicht-PHTS Patienten sowie normalem Fettgewebe charakterisiert werden. Fehlregulierte Signalmoleküle stellen gute Angriffspunkte für eine spezifische Blockierung des Wachstums der Lipomzellen dar. Potentielle pharmakologische Inhibitoren solcher Signalmoleküle können direkt an den Lipomzellkulturen getestet werden.

Ziel:

Mit diesem Forschungsprojekt soll dazu beigetragen werden, die molekularen Ursachen der Entstehung von Fettgewebsfehlbildungen bei Patienten mit PHTS besser zu verstehen. Daraus sollen sich langfristig neue Therapieoptionen für Patienten mit PHTS und massiver Lipomatose ergeben, die auch für andere Patienten mit einem fehlreguliertem PTEN/PI3K/AKT/mTOR-Signalweg von Nutzen sein könnten.