

Schwerpunktherausgeber
H.E. Blum, Freiburg

Molekulare Pathogenese des Leberzellkarzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfthäufigste Tumor und die dritthäufigste tumorassoziierte Todesursache [24]. Im Jahr 2005 waren weltweit mehr als 650.000 neue Fälle zu verzeichnen, aufgrund der Verbreitung der Hepatitis-C-Virus- (HCV-)Infektion ist in den nächsten Jahren mit einem weiteren Anstieg zu rechnen (www.cancer.org). In Zusammenschau mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 3–7% sowie den aktuell zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen mit zum Teil marginalem klinischem Benefit, stellt das HCC wie keine andere Tumorentität eine zunehmende Herausforderung für die Onkologie der Gegenwart dar.

Mortalität und Therapiekonzepte

Prinzipiell stellt das Vorliegen einer Leberzirrhose die wichtigste Präkanzerose dar. Ätiologisch sind neben den chronisch viralen Hepatitiden [Hepatitis-B- (HBV-) und HCV-Infektion], die Einnahme von mit Aflatoxin B₁ verseuchten Nahrungsmitteln, ein chronischer Alkoholmissbrauch, bestimmte hereditäre Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose) sowie zunehmend der Einfluss der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) zu nennen (■ Tab. 1; [7]).

Die hohe Mortalität der Erkrankung ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen [7]:

- Das Fehlen geeigneter Biomarker führt dazu, dass die Erkrankung bei mehr als 70% der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird.

- Das HCC entsteht in über 80% der Fälle auf der Grundlage einer Leberzirrhose, die sowohl potenziell kurative Ansätze als auch den palliativen Einsatz chemotherapeutischer Substanzen einschränkt.
- Das HCC besitzt Resistenzmechanismen (MDR-1, Multi-Drug-Resistance-Gen) gegenüber herkömmlichen chemotherapeutischen Substanzen.

Die Tumorgroße, die funktionelle hepatische Reserve sowie die Folgen der portalen Hypertension limitieren den Einsatz chirurgischer (Resektion) und lokal ablativer Verfahren wie den der Ethanolinjektion (PEI) oder Radiofrequenzthermoablation (RFTA), die zudem mit einer ho-

hen Rezidivrate (50–100% innerhalb von 5 Jahren) behaftet sind [14, 19].

Die Lebertransplantation ist aufgrund der Organknappheit und der oft weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung nicht universell einsetzbar, sodass eine potenziell kurative Therapie nur etwa 20% der Patienten angeboten werden kann [11]. Palliative Therapiekonzepte wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) kommen für Patienten mit multifokalen Tumoren in Frage, wobei sich ein Überlebensvorteil nur bei asymptomatischen Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion und fehlender Pfortaderthrombose gezeigt hat [21, 22]. Bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und insbesondere bei Vorliegen einer extrahepatischen Manifestation hat keine der

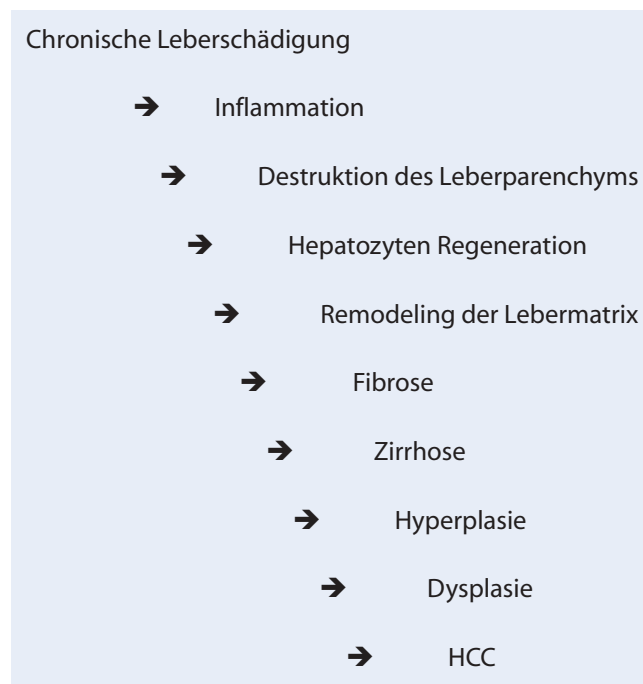


Abb. 1 ◀ Mehrschrittigen Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms

in den letzten Jahren im Rahmen einer systemischen Chemotherapie eingesetzten Substanzen – alleine oder als Kombinationstherapie – höhere Ansprechraten als 25% bzw. einen Überlebensvorteil bei nicht zu unterschätzendem Nebenwirkungsprofil gezeigt [9, 34].

Aufgrund der ausgeprägten biologischen Heterogenität, die sich insbesondere in einer sehr variablen Prognose äußert [20], ist es erst in letzter Zeit gelungen, grundlegende genetische Veränderungen und zelluläre Signalwege der Hepatokarzinogenese zu identifizieren [7, 8, 26, 29, 30]. Ein tieferes Verständnis dieser Abläufe ist jedoch die Grundvoraussetzung für eine frühzeitige Diagnose, gezielte und damit effektivere und nebenwirkungsärmere Therapien und letztendlich auch für eine verbesserte Prävention.

Hepatokarzinogenese

Analog zu anderen Tumorentitäten geht man heute davon aus, dass die Hepatokarzinogenese ein mehrstufiges Geschehen („multistep carcinogenesis“) ist, das seinen Ursprung in einem chronischen Inflamationsprozess hat, der zur Entstehung einer Leberzirrhose und letztendlich zum HCC führt (■ **Abb. 1**; [6, 7, 26]). Die Schädigung des Leberparenchyms durch verschiedene hepatotoxische, aber auch durch nicht direkt zytopathische (HBV, HCV) Agenzien führt infolge einer Zytokinausschüttung zur Infiltration der Portalfelder durch inflammatorische Zellen. Dies bewirkt die Ausschüttung immunmodulierender Substanzen wie Interleukine, Interferone und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), aber auch von Proteasen und Wachstumsfaktoren [6]. Folge ist einerseits die Destruktion des betroffenen Lebergewebes, andererseits aber auch eine kompensatorische Proliferation des verbleibenden Parenchyms. Hierbei kommt den „hepatic stellate cells“ (ruhende Fibroblasten) eine entscheidende Rolle zu. Diese tragen im Rahmen der ständig ablaufenden parenchymalen Umbauprozesse („liver remodeling“) durch vermehrte Synthese extrazellulärer Matrixproteine zur Leberfibrose und -zirrhose bei [29]. Durch fortwährende Schädigung kommt es im Verlauf zu einer unkontrollierten, überschießenden Prolife-

Zusammenfassung · Abstract

Gastroenterologie 2007 · 2:12–19 DOI 10.1007/s11377-006-0055-4
© Springer Medizin Verlag 2006

M.-A. Wörns · M. Schuchmann · S. Kanzler · A. Weinmann · P. R. Galle
Molekulare Pathogenese des Leberzellkarzinoms

Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört weltweit zu den häufigsten Tumoren des Menschen. Da das HCC häufig erst spät diagnostiziert wird und gleichzeitig in über 80% eine Leberzirrhose als begleitende Grunderkrankung vorliegt, bestehen nur eingeschränkte Behandlungsoptionen mit zum Teil marginalem klinischem Benefit. Die molekularen und zellulären Mechanismen der Hepatokarzinogenese sind bislang nur unzureichend verstanden. Diese Übersichtsarbeit fasst den aktuellen Wissensstand zur molekularen Pathogenese des HCCs zusammen. Neben genetischen und epigenetischen Ver-

änderungen wird auf die am häufigsten betroffenen intrazellulären Signalwege sowie die sich hieraus ergebenden therapeutischen Optionen eingegangen. Es ist zu hoffen, dass unter Ausweitung der Genexpressionsanalyse zunehmend gezieltere Therapien etabliert werden und damit eine Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem HCC erzielt werden kann.

Schlüsselwörter

HCC · Molekulare Pathogenese · Signalwege · Gezielte Therapien · Genexpressionsanalyse

Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common and lethal malignant tumours worldwide in the human population. Due to late diagnosis and underlying liver cirrhosis in more than 80% of cases, only limited treatment options with marginal clinical benefit are available. The present understanding of the molecular and cellular mechanisms of hepatocarcinogenesis is only fragmentary. This review summarises current knowledge of the molecular pathogenesis of HCC focusing on genetic/epigenetic phenomena and the

most critical signalling pathways. In addition, potential targeted therapies are highlighted. There is room for hope that expansion of genomic expression profiling will result in optimized therapies and extended survival in patients with advanced HCC.

Keywords

HCC · Molecular pathogenesis · Signalling pathways · Targeted therapies · Genomic expression profiling

Tab. 1 Risikofaktoren für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms

Pathologie	Chronische Lebererkrankung, Leberzirrhose, neonatale Hepatitis
Infektiöse Ursachen	Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus
Ernährungs-gewohnheiten	Chronischer Alkoholmissbrauch, Aflatoxin B1, Eisenüberladung, Diabetes mellitus, nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
Genetische Faktoren	Hereditäre Hämochromatose, α 1-Antitrypsinmangel, Porphyria cutanea tarda (chronisch hepatische Porphyrie), hereditäre Tyrosinämie
Hormonelle Faktoren	Orale Kontrazeptiva, anabole Steroide, erhöhte Testosteronwerte
Sonstige	Nikotinkonsum, Vinylchlorid, anorganische Arsenverbindungen, Thorotrastexposition, Alter >50 Jahre, männliches Geschlecht

ration und in dem zunehmend zirrhotisch umgebauten Lebergewebe zur Ausbildung hyperplastischer bzw. dysplastischer Regeneratknoten [6, 7]. Hier entstehen atypische, monoklonale Zellnester, die als direkte Vorstufe des hepatozellulären Karzinoms angesehen werden können. Eine wichtige Rolle wird in diesem Zusammenhang den hepatischen Stammzellen („oval cells“) zugewiesen [26]. Die maligne Transformation dieser Zellnester resultiert dabei sowohl aus Veränderungen auf genetischer (Allelverlust, Mikrosatelliteninstabilität, Telomerasenaktivierung) als auch auf epigenetischer (DNA-Methylierungen, Histondeacetylierungen) Ebene. Dies führt einerseits zur Aktivierung von Protoonkogenen, andererseits zur Inhibierung von Tumorsuppressorgenen. Eine immer größer werdende genetische Instabilität mündet letztendlich in der Beeinflussung intrazellulärer Signalwege [2, 6, 7, 26, 29].

➤ **Die chronische Inflammation spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Leberzirrhose und letztendlich des HCC**

Neben der zentralen Rolle der chronischen Inflammation, existieren in Abhängigkeit von der Ätiologie der Lebererkrankung noch weitere relevante Pathomechanismen der Hepatokarzinogenese [7]. Man weiß heute, dass das HBV direkt an der malignen Transformation beteiligt ist. Die Integration des Virus ins Wirtsgenom führt zu einer Vielzahl von DNA-Veränderungen die tumorrelevante Gene betreffen können. Das HBx-Protein kann direkt an das Tumorsuppressorprotein p53 binden und dessen apoptotische Wirkung bzw. den Zellzyklusarrest aufheben. Beide Mechanismen ermöglichen die HCC-Entstehung auch in der nichtzirrhotischen

Leber. Ebenso können das HCV und das Aspergillustoxin Aflatoxin B1 direkt mit p53 interagieren, wobei Letzteres mit einer spezifischen Mutation im Codon 249 des Tumorsuppressorgens vergesellschaftet ist. Außerdem werden wichtige intrazelluläre Signalwege (z. B. Ras/Raf/Erk1/2-MAP-Kinase-Signalweg) direkt durch HBV und HCV beeinflusst. Ein gemeinsames Phänomen sowohl der viralen als auch der alkoholbedingten Schädigung ist darüber hinaus die Induktion von oxidativem Stress. Neben einem direkt mutagenen Potenzial bewirkt dieser eine Modulation relevanter Signalwege, eine Verkürzung der Telomere (einzelsträngige Chromosomenenden), hat aber auch eine Promoterwirkung hinsichtlich der Fibrose- und Zirrhoseentstehung.

Ein grundlegendes Problem der molekularen Pathogenese des HCC ist, dass die im Folgenden beschriebenen (epi)genetischen und zellulären Veränderungen nicht einheitlich bei jedem Tumor auftreten, was die Entwicklung gezielter Therapien so schwierig gestaltet.

Genetische Veränderungen

Genetische Veränderungen treten in unterschiedlicher Häufigkeit in verschiedenen Stadien der Erkrankung auf, wobei bisher nur ansatzweise verstanden ist, wie diese Veränderungen mit der zugrunde liegenden Ätiologie oder dem resultierenden HCC-Phänotyp korrelieren. Mit Hilfe von Genexpressionsanalysen ist es gelungen, Genexpressionsprofile zu identifizieren, die eine Unterscheidung zwischen HBV- und HCV-assoziierten HCCs, zwischen frühen und späten Rezidiven nach Resektion und Patienten mit unterschiedlicher Prognose ermöglichen [12, 18, 23, 31].

Eine Aneuploidie oder numerische Chromosomenanomalität weisen 40% der Tumoren auf [6]. Strukturelle Veränderungen wie Amplifikationen oder die häufig auftretenden Allelverluste („loss of heterozygosity“) betreffen eine Vielzahl chromosomaler Regionen, wobei das Chromosom 1q in fast allen bisher durchgeführten Studien betroffen war [6]. Ein weiterer wichtiger Faktor stellt die Mikrosatelliteninstabilität (10–30% der HCCs) dar [6, 30]. Durch Mutationen in DNA-Reparatur- („mismatch repair“) Genen kommt es zur Erweiterung oder Kontraktion einfacher repetitiver Sequenzen (Mikrosatelliten), was zu einer Verschiebung des Leserahmens führt [6]. All diese Veränderungen, aber auch direkte Mutationen, führen letztendlich zu einer Dysregulation von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen [6, 7, 26, 29]. Exemplarisch soll an dieser Stelle auf das Tumorsuppressorgen p53 eingegangen werden.

Tumorsuppressorgen p53

p53 bewirkt nach genomischer Schädigung einen Wachstumsarrest, initiiert die DNA-Reparatur und ggf. die Apoptose der betroffenen Zelle. p53-Mutationen sind in 50% der HCCs zu finden, wobei der Funktionsverlust mit undifferenzierten Tumoren und einer schlechteren Prognose korreliert ist [29]. Im Kontext einer Aflatoxin-B1-Exposition wurde in einigen Studien die charakteristische Mutation im Codon 249 in frühen Stadien der Erkrankung detektiert, während in anderen Studien p53-Mutationen lediglich in weit fortgeschrittenen Tumoren gefunden wurden. Es wird daher davon ausgegangen, dass p53 sowohl an der Initiierung als auch an der Progression des HCCs beteiligt ist [7]. Therapeutische Strategien liegen in der Gentransfertherapie, wobei sowohl retrovirale als auch adenovirale Ansätze zum Einsatz kommen [29].

Verkürzung der Telomere

Als Telomere werden einzelsträngige Chromosomenenden bezeichnet, die eine Degradierung, aber auch Verklebung mit anderen Chromosomen verhindern. Im Lauf der natürlichen Zellalterung, aber auch in Folge des kontinuierlichen Proli-

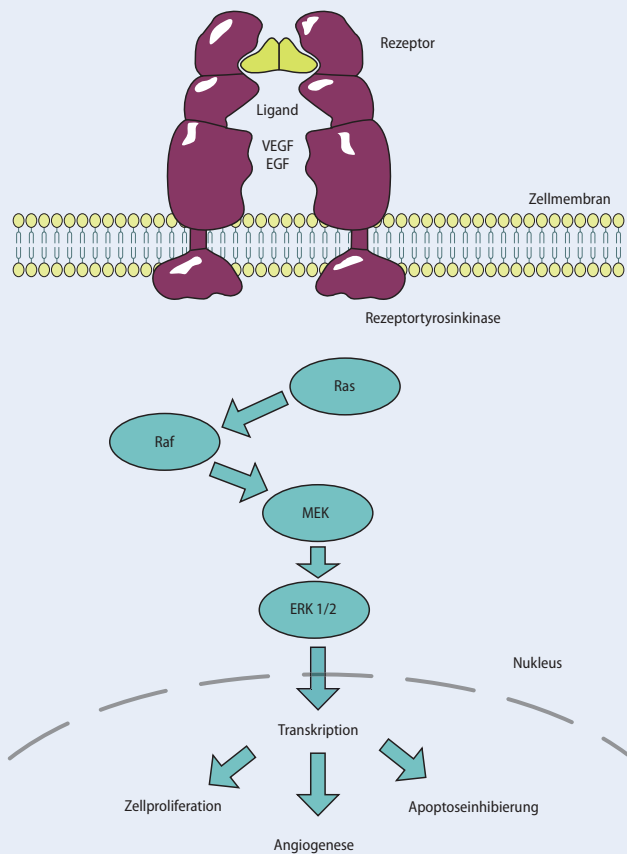


Abb. 2 ▲ Ras/Raf/Erk1/2-MAP-Kinase-Signalweg: Nach Bindung verschiedener Wachstumsfaktoren an den Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung der entsprechenden Rezeptortyrosinkinase. Dies bewirkt über Phosphorylierungen eine Aktivierung der nachgeschalteten Signalkaskade (Ras, Raf, MEK, Erk1/2), was zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt, die zur Zellproliferation, Apoptoseinhibierung und Neoangiogenese beitragen

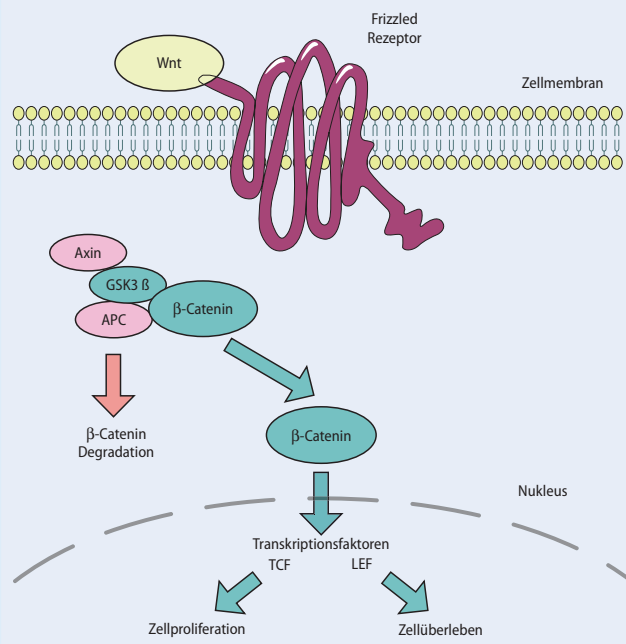


Abb. 3 ▲ β-Catenin/Wnt-Signalweg. Nach Bindung von Wnt-Liganden an den Frizzled Rezeptor wird β-Catenin aus der Bindung an APC und Axin/2 freigesetzt und damit seine Degradation verhindert. β-Catenin transloziert in den Kern und bewirkt dort die Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren (TCF, LEF), die für die Proliferation und das Zellüberleben eine wichtige Rolle spielen

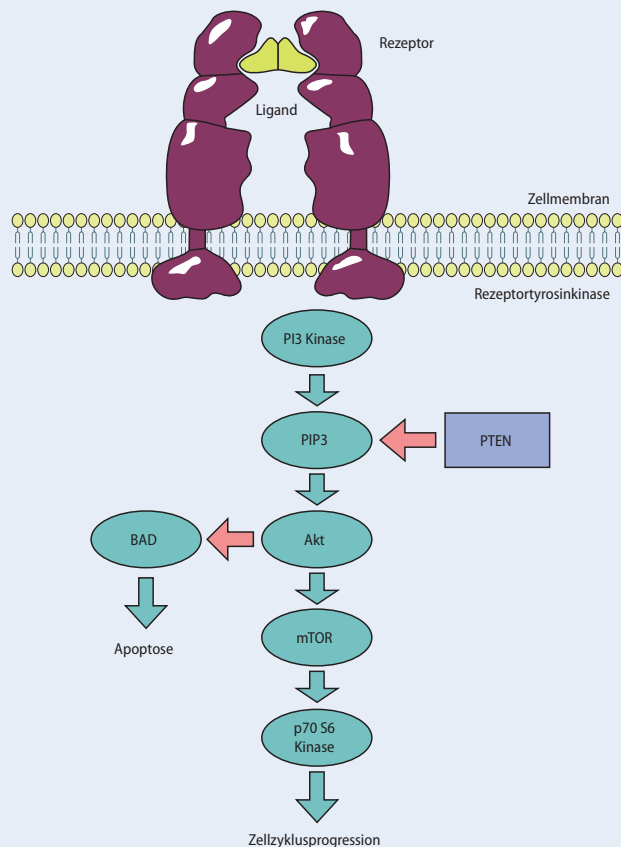


Abb. 4 ▶ PI3-Kinase/Akt/mTOR-Signalweg. Über Rezeptortyrosinkinasen kommt es zu einer Aktivierung der Akt/Proteinkinase B (PKB), die durch Phosphorylierung unter anderem das proapoptotische Protein BAD deaktiviert, aber auch die mTOR- („mammalian target of rapamycin“) Kinase aktiviert. mTOR reguliert die Phosphorylierung verschiedener Proteine (unter anderem die p70-S6-Kinase), die über Translationsvorgänge für die Progression des Zellzyklus verantwortlich sind. Das Tumorsuppressorgen PTEN unterbindet in diesem Signalweg die Bildung des zentralen „second messengers“ PIP3 und damit die Akt-Aktivierung

ferationsprozesses präaligner Zellen kommt es zu einer Verkürzung der Telomere, einer zunehmenden genomischen Instabilität und als Konsequenz zum Zelltod [7, 26]. Maligne Zellen exprimieren jedoch gleichzeitig Telomerasen, die die Telomerenlänge restaurieren und damit die Einleitung des programmierten Zelltodes verhindern. Da Telomerasen nur von malignen Zellen exprimiert werden, scheint ihre Inhibierung ein vielversprechendes Konzept der Tumorthherapie zu sein [7, 26].

Epigenetische Veränderungen

Methylierungen/Histon-deacetylierungen

Im Genom maligner Zellen kommt es charakteristischerweise zur inaktivierenden Hypermethylierung regulatorischer Introns verschiedener Tumorsuppressorgene. Substanzen, die in diesem Kontext zu einer Demethylierung führen, können so eine Reexpression der betroffenen Gene und damit einen Wachstumsarrest bewirken [7, 26]. Einen ähnlichen Effekt haben Inhibitoren der Histondeacetylase (HDAC), einem Enzym, welches zur Geninaktivierung („gene silencing“) beiträgt. Hiervon sind v. a. Gene betroffen, die normalerweise zu einem Wachstumsarrest oder zur Apoptose führen. Klinisch werden aktuell mehrere HDAC-Inhibitoren getestet [26].

Intrazelluläre Signaltransduktionswege

Ras/Raf/Erk1/2-MAP-Kinase-Signalweg

Hepatozyten produzieren unter dem Einfluss der chronischen Inflammation eine Reihe von Wachstumsfaktoren wie TGF- α („tissue growth factor α “), IGFII („insulinlike growth factor II“), HGF („hepatocyte growth factor“), VEGF („vascular endothelial growth factor“) und EGF („epidermal growth factor“), die über Bindung an verschiedene Rezeptoren [EGFR; FGFR („fibroblast growth factor receptor“); c-met („HGF receptor“); c-kit („stem cell growth factor receptor“); PDGFR („platelet derived growth factor receptor“);

VEGFR] wichtige intrazelluläre Signalwege regulieren [6, 7, 26, 29]. Der ausgeprägten Fähigkeit der Hepatozyten zur Regeneration und Proliferation unter Einbeziehung dieser Wachstumsfaktoren kommt eine Schlüsselfunktion innerhalb der Karzinogenese zu. Die angesprochenen Rezeptoren bestehen aus einem extrazellulären Anteil, der die Ligandenbindung ermöglicht, sowie einem für die Signalweiterleitung notwendigen intrazellulären Anteil. Hierzu gehört eine Rezeptortyrosinkinase, deren Aktivierung für den nachgeschalteten Signalweg von entscheidender Bedeutung ist. Vor allem die Aktivierung des Ras/Raf/Erk1/2-MAP-Kinase-Signalweges spielt in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle (■ **Abb. 2**). Dieser mündet in der Transkription von Genen, die für die Zellproliferation, Apoptoseinhibierung und Neoangiogenese entscheidend sind [26]. Hypervaskularisierung und frühzeitige Portalveneninfiltration stellen daher auch wichtige klinische Merkmale des HCC dar.

Der EGFR ist in 68% der HCCs überexprimiert, was mit einem aggressiveren Tumorwachstum verbunden ist [13]. Transgene Tiere für TGF- α zeigen ein erhöhtes Tumorwachstum [15], und in mehr als 50% der HCCs ist die ERK/MAPK-Expression um das 3- bis 4-fache gesteigert [27]. Je nach untersuchtem Kollektiv ist die Expression des entsprechenden Wachstumsfaktors oder Rezeptors mit einer schlechteren Differenzierung, frühzeitiger Gefäßinvasion, schlechterem Therapieansprechen oder einer höheren Rezidivrate nach Resektion assoziiert [7, 29]. Therapieansätze ergeben sich sowohl durch Inhibierung der Rezeptoren (EGFR, VEGFR), der entsprechenden Tyrosinkinasen (Rezeptortyrosinkinaseinhibitoren, RTKIs) als auch durch Hemmung spezifischer Komponenten des Signalweges (Ras-Hemmung durch Inhibierung der Farnesyltransferasen, notwendig für die posttranslationale Modifikation, Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden; [2, 7, 26, 29]).

β -Catenin/Wnt-Signalweg

β -Catenin ist ein wichtiger Bestandteil des Wnt-Signalweges (■ **Abb. 3**). Nach Bindung von Wnt-Liganden an den Frizzled

Rezeptor wird β -Catenin aus der Bindung an APC („adenomatous polyposis coli“) und Axin1/2 freigesetzt und damit seine Degradation verhindert. β -Catenin transloziert in den Kern und bewirkt dort die Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren („T-cell factor“, TCF; „lymphoid enhancer binding protein family“, LEF)). Dies führt zur Transkription wichtiger Faktoren wie c-Myc, Cyclin D1, VEGF, COX-2 (Cyclooxygenase-2) oder MMP7 (Matrixmetalloproteinase 7; [7, 26]). Der Wnt/ β -Catenin-Signalweg spielt v. a. bei der Regulation der Leberregeneration (Proliferation, Zellüberleben) eine wichtige Rolle. Eine Aktivierung des Wnt-Signalweges konnte in 30–40% der HCCs nachgewiesen werden, β -Catenin-Mutationen treten in ca. 20% der HCCs auf [10]. β -Catenin spielt sowohl bei der Initiierung [30] als auch der Progression [1] des HCC eine wichtige Rolle, wobei bemerkenswert ist, dass β -Catenin-Mutationen typischerweise in HCCs auftreten, die nicht durch eine erhöhte genetische Instabilität charakterisiert sind. Dies könnte darauf hindeuten, dass hier ein alternativer Weg der Hepatokarzinogenese vorliegt [4].

PI3-Kinase/Akt/mTOR-Signalweg

Mehrere Wachstumsfaktoren, wie z. B. Ras, IGF, aber auch Zytokine wie Interleukin-2, aktivieren über Rezeptortyrosinkinasen den PI3-Kinase-Signalweg (■ **Abb. 4**). Infolgedessen kommt es zu einer Aktivierung der Akt/Proteinkinase B (PKB), die durch Phosphorylierung unter anderem das proapoptische Protein BAD deaktiviert, aber auch die mTOR („mammalian target of rapamycin“) Kinase aktiviert. mTOR reguliert die Phosphorylierung verschiedener Proteine (unter anderem die p70-S6-Kinase), die über Translationsvorgänge für die Progression des Zellzyklus verantwortlich sind [26]. Das Tumorsuppressorgen PTEN unterbindet in diesem Signalweg die Bildung des zentralen „second messengers“ PIP3 („phosphoinositol triphosphate“) und damit die Akt-Aktivierung. Passend hierzu findet man in ca. der Hälfte der HCCs eine Reduktion von PTEN bzw. in 15/45% der Fälle eine Überexpression von mTOR bzw. der p70-S6-Kinase [26]. Rapamycin,

ein Makrolidantibiotikum mit antifugaler und immunsuppressiver Wirkung, bindet an das zyttoplasmatische „FK506-binding protein-12“ (FKBP12) und hemmt im Komplex die mTOR-Kinase, was zu einem G₁-Phase-Arrest führt [5]. Rapamycin kommt bereits als Immunsuppressivum nach Lebertransplantation zum Einsatz; in Studien wird getestet, ob es das Risiko eines HCC-Rezidivs senkt [17].

NFκB-Signalweg

Der klassische NFκB- („nuclear transcription factor κB“) Signalweg wird durch TNF-α aktiviert und führt zu einer Translokation von NFκB in den Zellkern, wo es die Transkription von apoptoseinhibierenden Genen bewirkt (■ **Abb. 5**). NFκB scheint durch Inhibierung der Apoptose insbesondere für die Tumorprogression verantwortlich zu sein [25]. Darüber hinaus bewirkt TNF-α eine Aktivierung von JNK („Jun kinase“), was zur AP-1-vermittelten Proliferationssteigerung führt [16]. Die Inhibierung von TNF-α-vermittelten Signalen und insbesondere die Beeinflussung von NFκB stellen somit potenzielle therapeutische Ziele dar [16].

Zellzykluskontrolle

Die Kontrolle des Zellzyklus obliegt den cyclinabhängigen Kinasen (CDKs), die nach Bindung an verschiedene Cycline die Progression des Zellzyklus steuern. CDK2 ist im Komplex mit Cyclin A für die S-Phase zuständig, CDK4 und CDK6 zusammen mit verschiedenen D-Cyclinen für die G₁-Phase [29]. Der p16/Cyclin-D1/pRB-(Retinoblastom) Signalweg spielt hier eine zentrale Rolle, wobei p16 und pRB als Tumorsuppressorgene und Cyclin D1 als Onkogen agieren [32]. Aktuell wird, neben dem Einsatz von HDAC-Inhibitoren, das „small molecule“ Flavopiridol getestet, das die für die Zellzyklusprogression essenziellen CDKs 1, 2 und 4, aber auch die Protein-Kinase C sowie die EGFR-Kinase hemmt [28]. Eine andere Möglichkeit, den Zellzyklus zu kontrollieren, bietet das Ubiquitin-Proteasom-System.

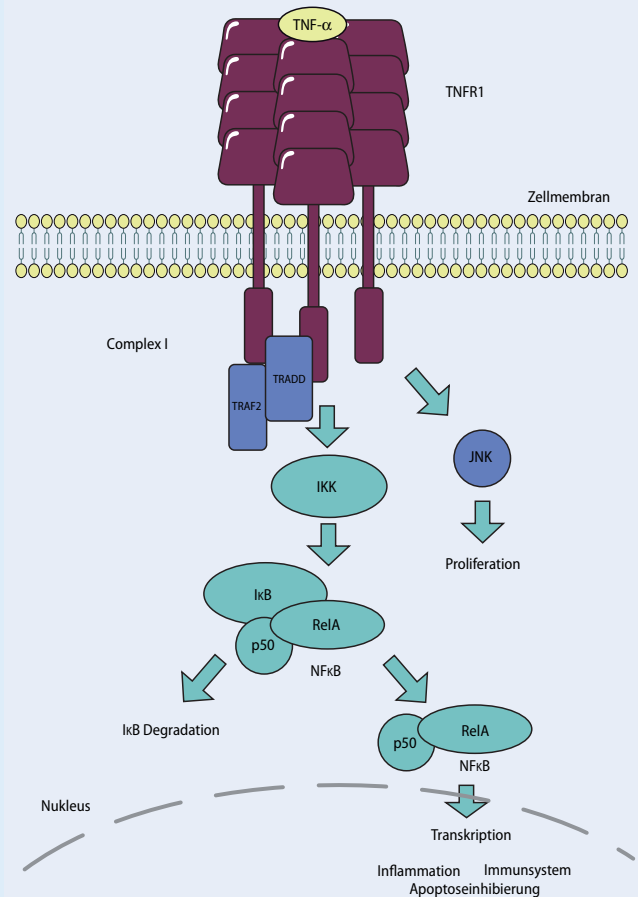


Abb. 5 ▲ NFκB-Signalweg (klassischer Signalweg). Nach Bindung von TNF-α an den TNF-Rezeptor 1 (TNFR1) kommt es zur Aktivierung von Complex I, der unter anderem aus TRADD („TNFR-associated protein“) und TRAF2 („TNFR-associated factor 2“) besteht. Dies führt zu einer Aktivierung der „inhibitor of NFκB (IκB) kinase“ (IKK), was zu einer Phosphorylierung der IκBs und damit zu deren Degradation durch das Proteasom führt. Die freigesetzten NFκB-Dimere (die zumeist aus p50/RelA bestehen) translokieren in den Kern und bewirken die Transkription von Genen, die prinzipiell in 3 Klassen eingeteilt werden können. Sie tragen zur Inflammation (COX-2, Interleukin 6, TNF-α), zum angeborenen Immunsystem (Zytokine, Chemokine, Proteasen, Adhäsionsmoleküle) oder zur Apoptoseinhibierung (BCI-X₁, cIAPs, GADD45β) bei. Darüber hinaus bewirkt TNF-α eine Aktivierung von JNK („Jun kinase“), was zur AP-1 vermittelten Proliferationssteigerung führt

Ubiquitin-Proteasom-System

Durch das 26S-Proteasom werden nach vorausgegangener Polyubiquitinierung zyttoplasmatisch 80% der intrazellulären Proteine zu Peptidfragmenten degradiert. Eine Vielzahl von Tumorsuppressorproteinen wird durch das Ubiquitin-Proteasom-System reguliert, unter anderem p53, p27, pRB, PTEN, aber auch onkogene Proteine wie die Rezeptoren für VEGF/EGF und TGF-β [3]. Eine Inhibierung des Proteasoms führt zu einem Wachstumsarrest in der G₂/M-Phase und kann somit die

gesteigerte Proliferation maligner Zellen bremsen. Aktuell kommt PS-341 (Bortezomib) zum Einsatz, das zur reversiblen Inhibierung des Proteasoms und darüber hinaus zur Inhibierung von NFκB (Stabilisierung des inhibierenden IκB-Proteins) führt [26, 29].

Cyclooxygenase-Inhibition

Man weiß heute, dass Prostaglandine wie die Cyclooxygenase-2 (COX-2) an der Hepatokarzinogenese beteiligt sind. Eine Überexpression der COX-2 wird be-

reits in der zirrhotischen Leber, v. a. aber in gut differenzierten Tumoren gefunden, sodass davon ausgegangen wird, dass die

Abkürzungen	
<i>Akt/PKB</i>	protein kinase B
<i>AP-1</i>	activator protein 1
<i>APC</i>	adenomatous polyposis coli
<i>BCL-X_L</i>	B-cell lymphoma X _L
<i>cIAP</i>	cellular inhibitor of apoptosis
<i>CDK</i>	cyclin dependent kinase
<i>COX-2</i>	cyclooxygenase-2
<i>EGF(R)</i>	epidermal growth factor (receptor)
<i>ERK</i>	extracellular signal related kinase
<i>FGF</i>	fibroblast growth factor
<i>FKBP12</i>	FK506-binding protein-12
<i>FTI</i>	farnesyl transferase inhibitor
<i>GADD45β</i>	growth arrest and DNA-damage-inducible 45β
<i>GSK3 β</i>	glycogen synthase kinase 3 β
<i>HBV</i>	Hepatitis-B-Virus
<i>HCV</i>	Hepatitis-C-Virus
<i>HCC</i>	Hepatozelluläres Karzinom
<i>HDAC</i>	histone deacetylase
<i>HGF</i>	hepatocyte growth factor
<i>IGF2</i>	insulin-like growth factor 2
<i>IκB</i>	inhibitor of NFκB
<i>IKK</i>	IκB kinase
<i>JNK</i>	Jun kinase
<i>LEF</i>	lymphoid enhancer binding protein family
<i>LOH</i>	loss of heterozygosity
<i>MAPK</i>	mitogen-activated protein kinase
<i>MEK</i>	mitogen-activated extracellular signal related kinase
<i>MMP</i>	matrix metalloproteinase
<i>mTOR</i>	mammalian target of rapamycin
<i>NFκB</i>	nuclear factor kappa B
<i>p50</i>	NFκB subunit
<i>PDGF(R)</i>	platelet-derived growth factor (receptor)
<i>PI3K</i>	phosphatidylinositol 3-kinase
<i>PIP3</i>	phosphoinositol triphosphate
<i>pRB</i>	Retinoblastom
<i>RelA</i>	NFκB subunit
<i>RTKI</i>	receptor tyrosine kinase inhibitor
<i>TCF</i>	T-cell factor
<i>TGF-α</i>	transforming growth factor α
<i>TGF-β</i>	transforming growth factor β
<i>TNF-α</i>	tumor necrosis factor α
<i>TNFR</i>	tumor necrosis factor receptor
<i>TRADD</i>	TNFR-associated protein
<i>TRAF2</i>	TNFR-associated factor 2
<i>VEGF(R)</i>	vascular endothelial growth factor (receptor)

COX-2 an der Frühphase des HCCs beteiligt ist [33]. Die Rationale für einen therapeutischen Einsatz von COX-2-Inhibitoren ergibt sich aus den vielfältigen Angriffspunkten. Neben der Prostaglandin-synthesehemmung wird eine Reihe essenzieller Signalwege (u. a. NF-κB, Wnt/β-Catenin) beeinflusst [26, 29, 33].

Fazit für die Praxis

Betrachtet man die steigende Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms sowie die aktuell zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen, wird die Notwendigkeit effektiver systemischer Therapien offensichtlich. Nur ein besseres Verständnis der grundlegenden molekularen und zellulären Abläufe dieses in pathogenetischer Hinsicht sehr heterogenen Tumors wird die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien ermöglichen. Aktuell existiert nur ein vages Bild, das in Abhängigkeit von Tumorstadium, Differenzierung oder Ätiologie Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden (epi)genetischen und zellulären Veränderungen zulässt. Hoffnungen ruhen v. a. auf dem sich rasch entwickelnden Gebiet der Genexpressionsanalyse. Mit Hilfe dieser Ansätze soll es in Zukunft möglich sein, neue Biomarker für eine frühzeitige Diagnose zu etablieren und Patienten in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie und individuellen Tumorbiologie gezieltere Therapien zukommen zu lassen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. P. R. Galle



I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz galle@uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

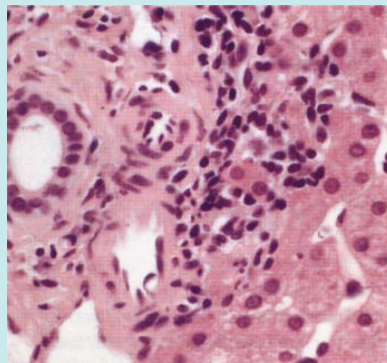
1. An FQ, Matsuda M, Fujii H et al. (2001) Tumor heterogeneity in small hepatocellular carcinoma: analysis of tumor cell proliferation, expression and mutation of p53 AND beta-catenin. *Int J Cancer* 93: 468–474
2. Avila MA, Berasain C, Sangro B, Prieto J (2006) New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 25: 3866–3884
3. Burger AM, Seth AK (2004) The ubiquitin-mediated protein degradation pathway in cancer: therapeutic implications. *Eur J Cancer* 40: 2217–2229
4. Calvisi DF, Factor VM, Ladu S et al. (2004) Disruption of beta-catenin pathway or genomic instability define two distinct categories of liver cancer in transgenic mice. *Gastroenterology* 126: 1374–1386
5. Chan S (2004) Targeting the mammalian target of rapamycin (mTOR): a new approach to treating cancer. *Br J Cancer* 91: 1420–1424
6. Coleman WB (2003) Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med* 3: 573–588
7. Farazi PA, DePinho RA (2006) Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 6: 674–687
8. Feitelson MA, Sun B, Satiroglu Tufan NL et al. (2002) Genetic mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 21: 2593–2604
9. Ganne-Carrie N, Trinchet JC (2004) Systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16: 275–281
10. Giles RH, van Es JH, Clevers H (2003) Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1653: 1–24
11. Hertl M, Cosimi AB (2005) Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 10: 269–281
12. Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H et al. (2003) Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 361: 923–929
13. Ito Y, Takeda T, Sakon M et al. (2001) Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 84: 1377–1383
14. Jansen MC, van Hillegersberg R, Chamuleau RA et al. (2005) Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. *Eur J Surg Oncol* 31: 331–347
15. Jhappan C, Stahle C, Harkins RN et al. (1990) TGF alpha overexpression in transgenic mice induces liver neoplasia and abnormal development of the mammary gland and pancreas. *Cell* 61: 1137–1146
16. Karin M (2006) Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 441: 431–436
17. Kneteman NM, Oberholzer J, Al Saghier M et al. (2004) Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10: 1301–1311
18. Lee JS, Chu IS, Heo J et al. (2004) Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 40: 667–676
19. Lencioni R, Crocetti L (2005) A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 9: 301–314
20. Llovet JM, Fuster J, Bruix J (2002) Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 49: 7–11

21. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1734–1739
22. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 1164–1171
23. Okabe H, Satoh S, Kato T et al. (2001) Genome-wide analysis of gene expression in human hepatocellular carcinomas using cDNA microarray: identification of genes involved in viral carcinogenesis and tumor progression. *Cancer Res* 61: 2129–2137
24. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2001) Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94: 153–156
25. Pikarsky E, Porat RM, Stein I et al. (2004) NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 431: 461–466
26. Roberts LR, Gores GJ (2005) Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 25: 212–225
27. Schmidt CM, McKillop IH, Cahill PA, Sitzmann JV (1997) Increased MAPK expression and activity in primary human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 236: 54–58
28. Senderowicz AM (2003) Novel small molecule cyclin-dependent kinases modulators in human clinical trials. *Cancer Biol Ther* 2: S84–S95
29. Thomas MB, Abbruzzese JL (2005) Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 8093–8108
30. Thorgeirsson SS, Grisham JW (2002) Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 31: 339–346
31. Thorgeirsson SS, Lee JS, Grisham JW (2006) Molecular prognostication of liver cancer: end of the beginning. *J Hepatol* 44: 798–805
32. Weinberg RA (1995) The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 81: 323–330
33. Wu T (2006) Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev* 32: 28–44
34. Zhu AX (2006) Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 11: 790–800

Gründung der Deutschen Leberstiftung

Ziel: Ausrottung der Hepatitisinfektionen

Am 20.11.2006 wurde in Frankfurt die Deutsche Leberstiftung gegründet. Ziel der Stiftung ist es, langfristig Hepatitisinfektionen ganz auszurotten zu können und Lebererkrankungen heilbar zu machen. Dabei wird auf neueste Forschungsergebnisse und interdisziplinäre Kooperationen gesetzt. Ein umfassendes Netzwerk aus Grundlagenforschern, Klinikern und Patientenselbsthilfegruppen wird geschaffen. Die Öffentlichkeit soll für die Erkrankung und Präventionsmöglichkeiten sensibilisiert werden, Patienten mit Lebererkrankung sollen aus der Tabuisierung geholt werden. Des Weiteren soll die Forschung noch intensiver vernetzt werden.



Der schleichende und teilweise über Jahrzehnte ohne Symptome einhergehende Verlauf ist das Tückische an Hepatitisinfektionen.

In Deutschland sind schätzungsweise 800.000 bis eine Million Menschen chronisch mit dem Hepatitis B- oder C-Virus infiziert. Nur ein geringer Teil dieser Personen weiß von der Erkrankung. Oft kommt die Diagnose zu spät, z. B. wenn schon eine Zirrhose oder Leberkrebs entstanden ist. Die therapeutischen Maßnahmen haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die chronische Hepatitis C kann heute in mehr als 60 Prozent der Fälle dauerhaft geheilt werden, wenn sie rechtzeitig und dauerhaft behandelt wird. Neue noch effektivere Medikamente sind in der Entwicklung. Auch bei der Hepatitis B sind deutliche Fortschritte gemacht wor-

den. Es ist im Prinzip bei jedem Patienten möglich, durch direkt antiviral wirksame Medikamente zunächst die Virusmenge zu minimieren.

Die Deutsche Leberstiftung, mit dem Vorstandsvorsitzenden Prof. Dr. P. Mann, ist aus dem Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) entstanden. Die im Hep-Net seit fünf Jahren zusammen geschlossenen Wissenschaftler, Ärzte und Initiativen führen nach Auslaufen der stattlichen Förderung ihr Engagement nun in Form der Deutschen Leberstiftung fort. Die Stiftung will das Kapital, das vor allem als Privatkapital zur Verfügung stehen soll, innerhalb einer Dekade verzehnfachen.

Quelle: Deutsche Leberstiftung