

Der Iodtransporter der Schilddrüse als vielversprechendes Therapiegen für die Entwicklung einer neuen Krebstherapie

Der Einsatz von Radioiod in der [Diagnostik](#) und Therapie von gut- und bösartigen Schilddrüsenerkrankungen mithilfe des Iodtransporters „NIS“, der die Aufnahme von Iod aus dem Blut in die Schilddrüse vermittelt, hat sich langjährig etabliert. Nun gestattet die Charakterisierung des NIS-Gens die Entwicklung eines neuen Gentherapieansatzes, wobei NIS mittels [Stammzellen](#) in die Krebszellen transportiert und der Einsatz von Radioiod zur Bildgebung und Behandlung von Tumoren auch außerhalb der Schilddrüse möglich wird. Gefördert durch die Wilhelm Sander-Stiftung, haben Münchner Forscher jetzt die Wirksamkeit dieses Gentherapieansatzes in Kombination mit einer Hitzebehandlung des Tumors untersucht.

Der Natrium-Iodid-Symporter, kurz NIS, ist ein Transportprotein in den Zellen der Schilddrüse, das die aktive Iodaufnahme in die Schilddrüse vermittelt. Dieser Iodtransporter bildet die Grundlage der diagnostischen sowie therapeutischen Anwendung von Radioiod (¹³¹I), die bei der Behandlung und in der [Nachsorge](#) von Schilddrüsenkrebs eine zentrale Rolle spielt. In den letzten Jahren wurde nicht zuletzt auf dem Boden der Pionierarbeiten von Prof. Dr. Christine Spitzweg, Oberärztin für den Fachbereich Endokrinologie sowie Leiterin des Interdisziplinären Schilddrüsenzentrums am LMU Klinikum München, ein neues Gentherapiekonzept entwickelt, welches auf dem gezielten Transport von NIS in das tumortragende Bindegewebe (Tumorstroma) mittels der spezifischen Wanderung mesenchymaler [Stammzellen](#) (MSC) als Transportvehikel beruht.

Dieser Gentherapieansatz ermöglicht die Anwendung von Radioiod in der Bildgebung sowie Behandlung von Tumoren auch außerhalb der Schilddrüse. „Dadurch eröffnet sich die Perspektive, auch bei anderen Krebsarten die Radioiodtherapie einzusetzen, die ein schon zugelassenes und sicheres Therapieverfahren mit nur geringen Nebenwirkungen darstellt und seit nun 80 Jahren mit großem Erfolg und viel Erfahrung in der Behandlung von Schilddrüsenkrebs angewendet wird“, erklärt Christine Spitzweg die Bedeutung dieses Gentherapieansatzes.

Im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Projektes untersuchten die Arbeitsgruppen von Christine Spitzweg und Prof. Dr. Peter Nelson von der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV gemeinsam mit Prof. Dr. Lars Lindner an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums München nun die Steigerung der Wirksamkeit dieses vielversprechenden stammzellvermittelten Gentherapieansatzes durch die Kombination mit einer Hitzebehandlung des Tumors.

Das tumortragende Bindegewebe spielt eine Schlüsselrolle für Wachstum und [Metastasierung](#) eines Tumors sowie für die Bildung von tumorversorgenden Blutgefäßen. Aus dem [Knochenmark](#) isolierte mesenchymale Stammzellen werden nach [Injektion](#) in die Blutbahn selektiv in Tumoren rekrutiert und entwickeln sich dort in blutgefäßbildende Zellen und andere Zellen des Tumorstromas. „Genetisch veränderte mesenchymale Stammzellen stellen damit ideale tumorspezifische Vehikel dar, die auch nach [Injektion](#) in die periphere Blutbahn den gezielten Transport von Therapiegenen in Tumoren und ihre [Metastasen](#) erlauben“, erläutert Peter Nelson die Forschungserkenntnisse seiner Arbeitsgruppe, die bereits in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten erfolgreich publiziert werden konnten.

In enger Kooperation gelang es den beiden Arbeitsgruppen, aufbauend auf einem früheren, ebenfalls von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojekt, das enorme Potential genetisch veränderter MSC für den tumorselektiven Transport des NIS-Gens zu zeigen, der die effektive Anwendung von Radioiod für die Bildgebung sowie Therapie bei Tumoren auch außerhalb der Schilddrüse erlaubt. Dabei wurden MSC genetisch so verändert, dass sie NIS auf ihrer Oberfläche tragen. Nach Injektion in die periphere Blutbahn werden die MSC und damit auch NIS spezifisch in den [Tumor](#) und seine [Metastasen](#) rekrutiert, was die Anwendung von Radiojod für die Bildgebung und Behandlung dieser Tumoren erlaubt.

Um die Wirksamkeit der MSC-basierten NIS-[Gentherapie](#) zu optimieren, untersuchten die Münchner Wissenschaftler im aktuellen Forschungsprojekt deren Kombination mit einer bereits langjährig erfolgreich in der Tumorthherapie angewandten Hitzebehandlung ([Hyperthermie](#)). Die [Hyperthermie](#) zielt darauf ab, die Freisetzung von Entzündungsmediatoren im [Tumor](#) zu erhöhen, die bei der Wanderung von MSCs zum Tumor eine zentrale Rolle spielen. Die Arbeitsgruppen um Christine Spitzweg und Peter Nelson kooperierten hierbei eng mit Lars Lindner, dem Leiter der Tumor-Hyperthermie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des LMU Klinikums.

In Zellkulturarbeiten konnten die Wissenschaftler in Leberkarzinomzellen zeigen, dass eine Hitzebehandlung der Tumorzellen die Freisetzung einer Reihe von Entzündungsmediatoren erhöht, was zu einer deutlich erhöhten Wanderung der MSC hin zu Hitze-vorbehandelten Tumorzellen führte. Dies wurde auch im Mausmodell bestätigt, wo nach der Hyperthermiebehandlung der Lebertumoren die vermehrte MSC-Wanderung in die Tumoren (siehe Abbildung) durch die NIS-vermittelte Radioiod-Bildgebung demonstriert und eine Steigerung des Therapieeffekts von Radioiod (¹³¹I) gezeigt werden konnte. Diese Arbeiten wurden jüngst in dem in der [Gentherapie](#) führenden internationalen Journal Molecular Therapy publiziert (1).

In einer weiteren Untersuchung setzte das Forscherteam die Hitzebehandlung des Tumors ein, um die Bildung und Verankerung von NIS auf der MSC-Oberfläche zu stimulieren. „Im Tiermodell konnten wir in Lebertumor-tragenden Mäusen zeigen, dass durch eine spezifische genetische Manipulation der mesenchymalen Stammzellen die Bildung von NIS durch eine Behandlung des Tumors mittels Hyperthermie verstärkt werden kann“, erläutert Christine Spitzweg. Dies konnte mittels NIS-basierter Radioiod-Bildgebung im Tiermodell nicht nur bildlich dargestellt werden, sondern führte in einem Therapieversuch auch zu einer deutlichen Steigerung des Therapieeffekts von Radioiod (2).

„Die Forschungsförderung der Wilhelm Sander-Stiftung hat es uns ermöglicht, die MSC-vermittelte NIS-Gentherapie erfolgreich zu etablieren und weiterzuentwickeln. Nicht zuletzt dank dieser Unterstützung ist sie mittlerweile ein international viel beachtetes neues Krebstherapiekonzept mit hohem Potential für die klinische Weiterentwicklung“, resümiert Christine Spitzweg.

Wilhelm Sander-Stiftung: Partner innovativer Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat dieses Forschungsprojekt mit rund 165.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt rund 245 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungsstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

LMU Klinikum München

Das LMU Klinikum zählt mit seinen beiden Münchner Standorten Campus Großhadern und Campus

Innenstadt zu den größten Universitätsklinika in Deutschland und Europa. Jährlich vertrauen rund 500.000 Patienten der Kompetenz, Fürsorge und dem Engagement unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in 29 Fachkliniken, zwölf Instituten und sieben Abteilungen sowie den 50 interdisziplinären Zentren.

Herausragende Einrichtungen des LMU Klinikums sind das Onkologische Spitzenzentrum CCC M, Bayerns größtes Transplantationszentrum TxM, das Deutsche Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, das Tropeninstitut und das Center for International Health (CIH). Darüber hinaus ist das LMU Klinikum an allen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sowie im Rahmen der Medizininformatik-Initiative des Bundesforschungsministeriums am DIFUTURE Konsortium beteiligt.

Originalpublikation:

1. Tutter M, Schug C, Schmohl KA, Urnauer S, Kitzberger C, Schwenk N, Petrini M, Zach C, Ziegler S, Bartenstein P, Weber W, Multhoff G, Wagner E, Lindner LH, Nelson PJ, Spitzweg C. Regional hyperthermia enhances mesenchymal stem cell recruitment to tumor stroma: Implications for mesenchymal stem cell-based tumor therapy. *Mol Ther*. 2020 Oct 14:S1525-0016(20)30543-8. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.10.009. Epub ahead of print.

<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.10.009>

2. Tutter M, Schug C, Schmohl KA, Urnauer S, Schwenk N, Petrini M, Lokerse WJM, Zach C, Ziegler S, Bartenstein P, Weber WA, Wagner E, Lindner LH, Nelson PJ, Spitzweg C. Effective control of tumor growth through spatial and temporal control of theranostic sodium iodide symporter (NIS) gene expression using a heat-inducible gene promoter in engineered mesenchymal stem cells. *Theranostics*. 2020 Mar 15;10(10):4490-4506. doi: 10.7150/thno.41489.

<https://doi.org/10.7150/thno.41489>

Weitere Informationen:

<https://wilhelm-sander-stiftung.de/>

<https://www.lmu-klinikum.de/aktuelles/pressemitteilungen/5c8475d2343e4518>