

Original-Titel

Cathelicidin suppresses colon cancer development by inhibition of cancer associated fibroblasts

Autoren

Cheng et al.

Kommentar

Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, 30.1.2015

Können antimikrobielle Peptide die Kolonkarzinomentstehung verhindern?

Antimikrobielle Peptide oder "Host Defense Peptide" gehören zum angeborenen Immunsystem und finden sich schon sehr früh in der Evolution. Diese Peptide haben breite antimikrobielle Eigenschaften und wirken gegen Bakterien, Viren, Pilze und teilweise auch Tumorzellen. Sie besitzen auch immunmodulatorische Wirkungen.

Cathelicidin gehört zu dieser Gruppe von Peptiden. Es wird in zirkulierenden Leukozyten und zahlreichen Epithelien vor allem im Gastrointestinaltrakt synthetisiert und gespeichert. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass das Cathelicidin LL-37 neben seiner antimikrobiellen Aktivität auch eine Rolle bei Entzündung und Tumoren im Gastrointestinaltrakt spielt. Dabei ist seine Wirkung offenbar Gewebs- und Krankheits-spezifisch, sowie konzentrationsabhängig. Interessanterweise fördert LL-37 bei Tumoren wie Bronchial-, Mamma- und Ovarialkarzinomen die Tumorentstehung. Bei anderen Tumorentitäten induziert LL-37 Apoptose. LL-37 ist ein kationisches Peptid, das elektrostatisch gut mit anionischen Membrankomponenten assoziieren kann, wie sie in Tumorzellen, nicht aber normalen Zellen vorkommen. Eine Assoziation von Cathelicidin und Tumorzellmembran kann daher zur selektiven Zerstörung der Tumorzellmembran und zur Apoptose führen. Daneben kann LL-37 DNA-Strangbrüche, mitochondriale Schädigung und Zellzyklusarrest induzieren.

In der Kolonmukosa ist LL-37 deutlich, im Karzinomgewebe gering exprimiert. In Kolonkarzinomen kann LL-37 über einen G-Protein gekoppelten Rezeptor eine p53-Bax/Bak/Bcl2 Signalkaskade und damit Apoptose induzieren.

In der vorliegenden Arbeit von haben die Autoren den Effekt von LL-37 auf das Wachstum von HT29 Xenografts im Nacktmausmodell untersucht. Dazu verwenden sie ein Cathelicidin-exprimierendes Adenovirus, das iv appliziert wurde. Zudem kommt das murine Azoxymethan- (AOM)/DSS- Karzinogenesemodell zum Einsatz.

Die iv Applikation des Cathelicidin-Virus führt zu reduzierter Tumorgroße im Xenograftmodell. Kollagenexpression und Fibroblasten waren in den Tumoren reduziert. Bei endoluminaler Applikation eines Cathelicidinpeptids im AOM/DSS Modell waren Zahl und Größe der Kolontumore ebenfalls reduziert. Eine Induktion von Apoptose oder ein direkter Effekt von Cathelicidin auf die Viabilität von Kolonkarzinomzellen konnte – im Gegensatz zu den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen – in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden. In vitro reduzierte Cathelicidin die TGFβ1-induzierte epitheliale-mesenchymale Transition von Kolonkarzinomzellen. Dabei scheint Cathelicidin vor allem auf Fibroblasten zu wirken und beeinflusst möglicherweise die Organisation des Tubulinskeletts in den Zellen. Darüber hinaus könnte LL-37 auch die durch Fibroblasten-induzierte Proliferation von Kolonkarzinomzellen hemmen. Die dafür verantwortlichen Faktoren sind allerdings bislang unklar.

Dieses Manuskript ist ein weiterer Beitrag zur Rolle von antimikrobiellen Host Defense Peptiden bei Entzündung und Karzinogenese. Prominente Vertreter diese Gruppe sind ja De-

fensine, die eine wesentliche Rolle im Pathomechanismus (und möglicherweise auch bei der Therapie) bestimmter Formen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen spielen.

Die Autoren zeigen in der vorliegenden Arbeit eine mögliche inhibitorische Rolle von LL-37 auf die Kolonkarzinogenese und schlagen als Mechanismus eine Änderung des Tubulinskeletts in den Tumor-assoziierten Fibroblasten, konsekutiv eine Hemmung des parakrin von den Fibroblasten auf die Tumorzellen ausgelösten Wachstumsreizes sowie eine Hemmung der EMT durch LL-37 vor. Der genaue Mechanismus, der diesen Phänomenen zugrunde liegt, bleibt unklar. Unklar ist auch, warum die von anderen Autoren beschriebenen proapoptischen Effekte von LL-37 in dieser Arbeit nicht bestätigt werden konnten. Die Autoren nehmen auch nicht Stellung, ob die intravenöse oder endoluminale Applikation von LL-37 und die daraus resultierende geringere Tumorgroße das Überleben der Versuchstiere verlängert.

Insgesamt sind die Daten interessant, aber aktuell noch nicht klinisch umsetzbar. Hierzu sollte das Konzept in einem weiteren Tumormodell überprüft werden, die Mechanismen etwas klarer sein und die Frage geklärt werden, wie man LL-37 am besten verabreicht. Ein Vorteil dieser Peptide ist ihre hohe Spezifität, Normalgewebe wird – zumindest nach den vorliegenden Daten – nicht beeinflusst. Allerdings sind die Effekte von LL-37 wie oben beschrieben tumorspezifisch (und z.T. auch karzinogen), so dass die endoluminale Abwendung sicherer erscheint als eine systemische Applikation. Die beschriebenen endoluminalen Effekte des Cathelicidinpeptids erfordern eine hohe Konzentration des Peptids (10 μM). Ob und wo im Kolon diese Konzentration endoluminal durch spezielle Galeniken (colon-release Kapseln) erreicht werden kann, muss gezeigt werden. Sollten sich diese Fragen klären lassen, könnte der Einsatz von LL-37 ein interessantes Konzept zur Prävention von Kolonkarzinomen, z.B. bei Risikogruppen, werden.