

Reprogrammierung / Konversion von tripelnegativen Brustkrebszellen

Christof Bernemann,
Frauenklinik,
Universitätsklinikum Münster

Combating Breast Cancer
23. Oktober 2015

TNBCC

- bislang keine zielgerichtete Therapien
- hohe Aggressivität, schlechte Prognose

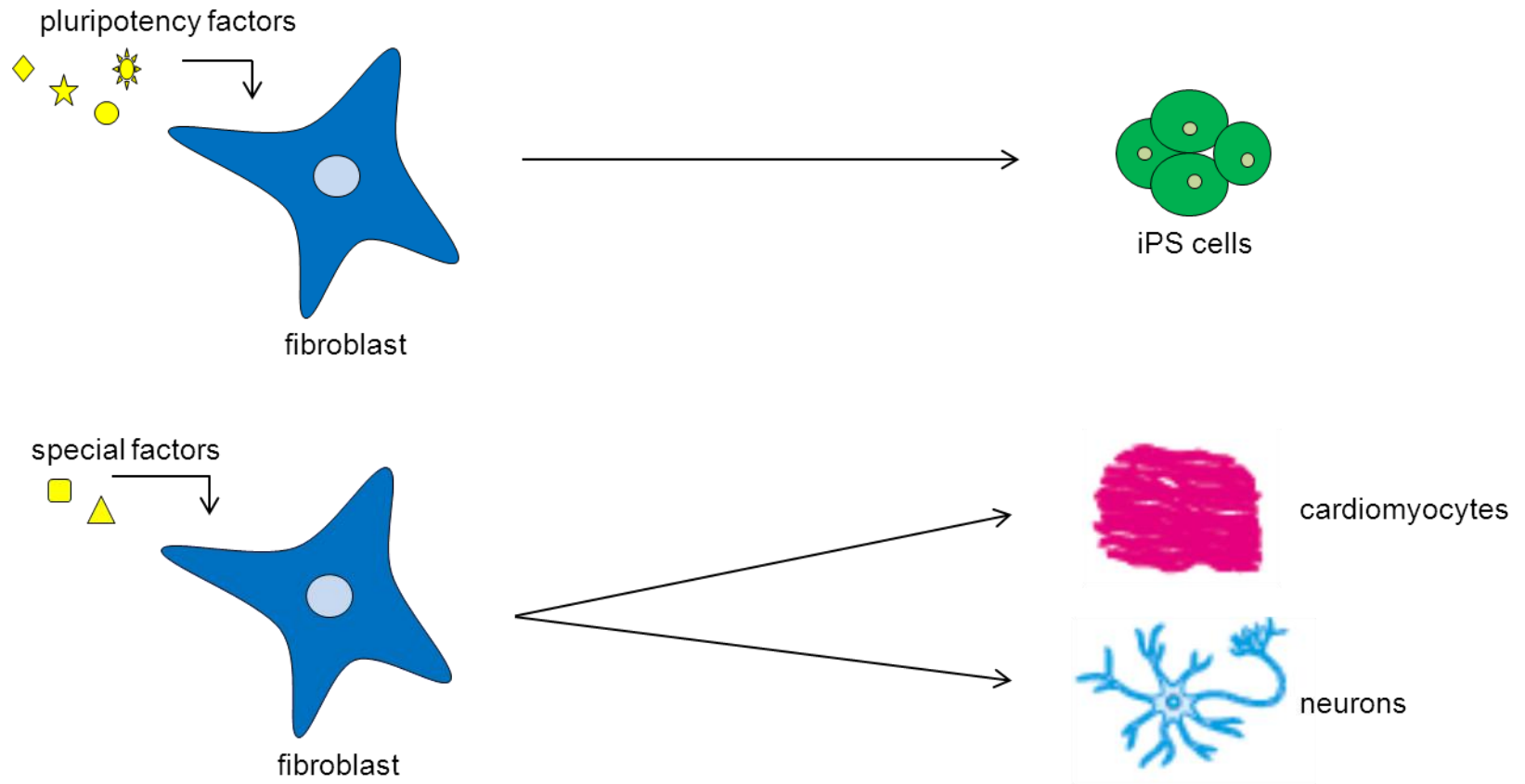
non-TNBCC

- zielgerichtete Therapien (v.a. anti-HER2) möglich
- weniger hohe Aggressivität, bessere Prognose

Ziel

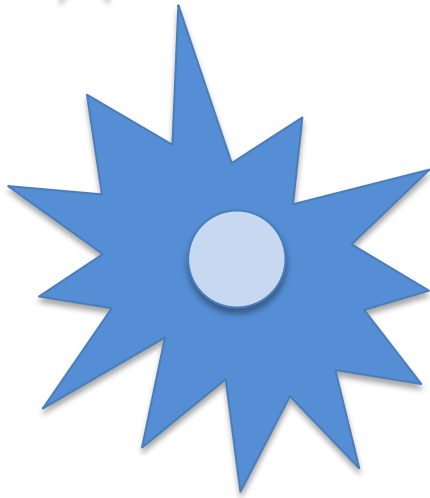
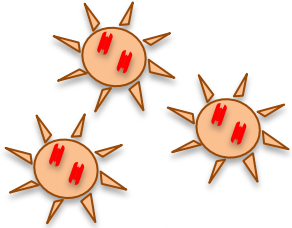
Veränderung des Tumors, um ihn
zielgerichtet behandeln zu können

Reprogrammierung / Konversion



Hypothesis

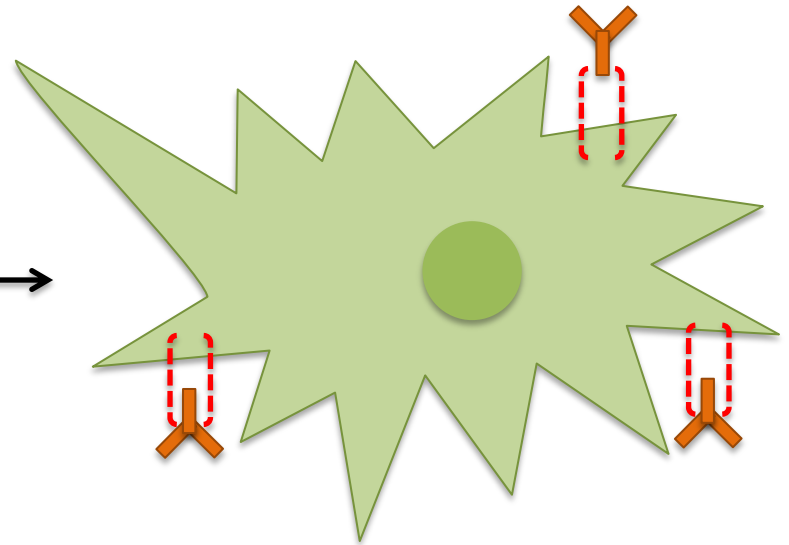
HER2 virus



TNBC



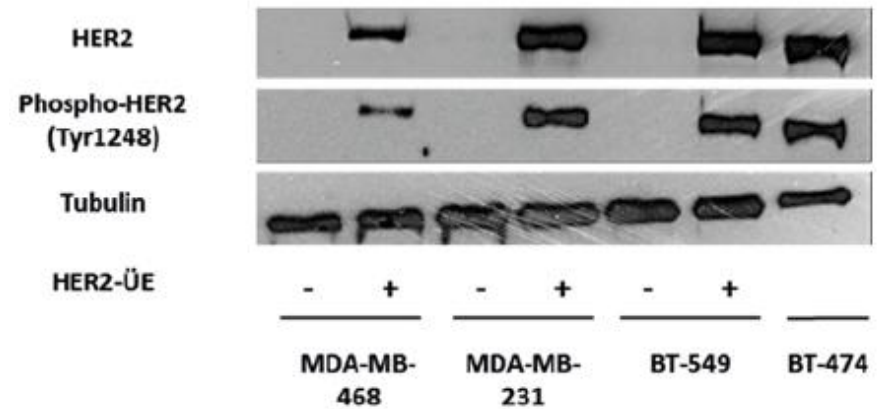
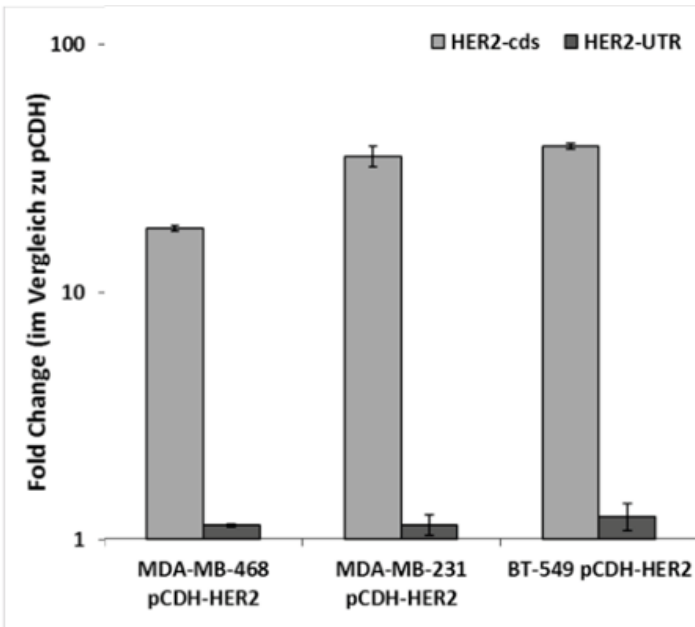
anti-HER2
drugs



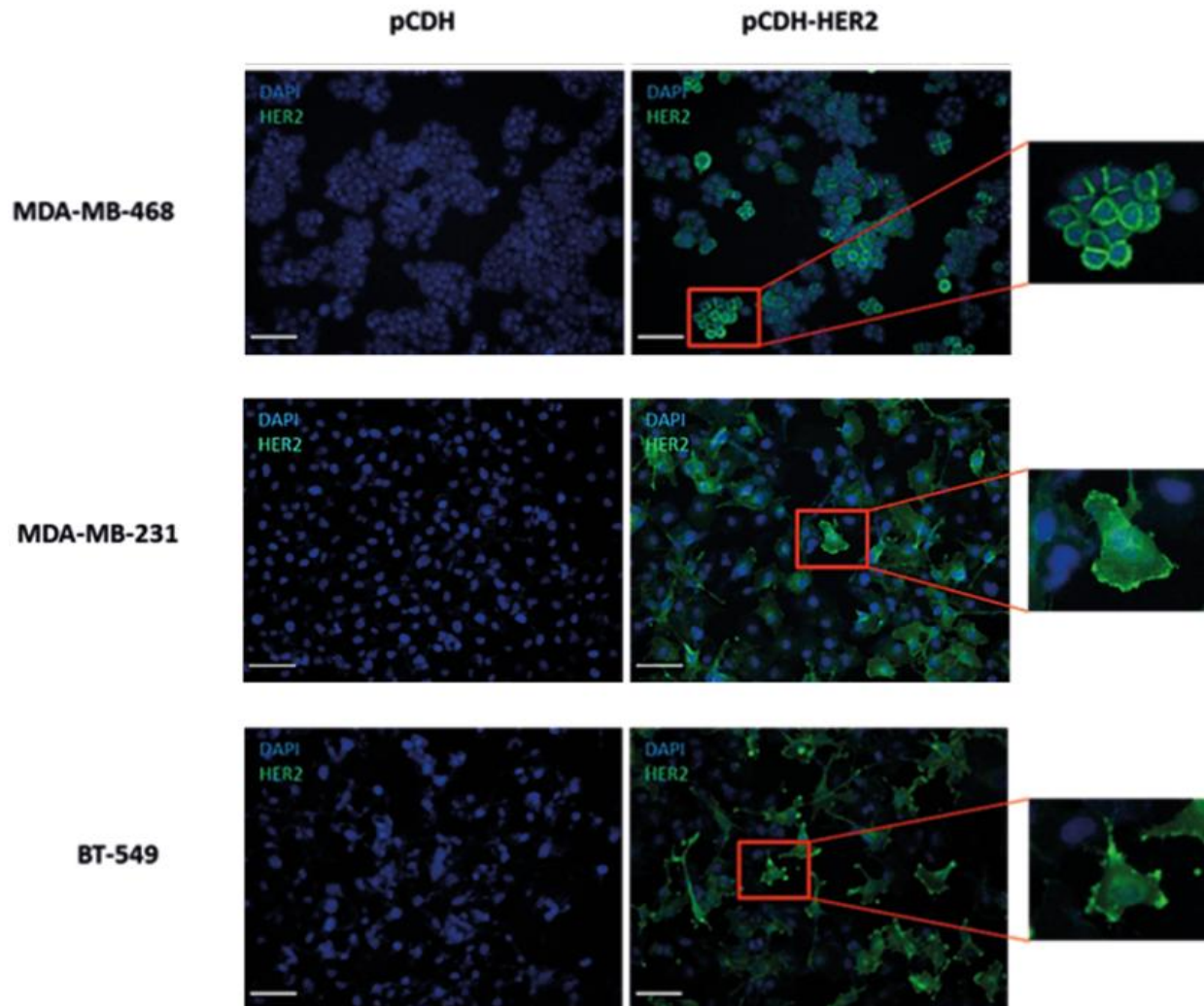
TNBC-HER2

Vorgehen

- transiente und stabile Überexpression von HER2 in TNBC-Zellen
- Analyse hinsichtlich Funktionalität von HER2
- Analyse spezifischer Eigenschaften HER2-positiver Tumoren
- Analyse spezifischer Eigenschaften von TNBC-Tumoren
- Analyse des Ansprechens auf anti-HER2-Medikamente



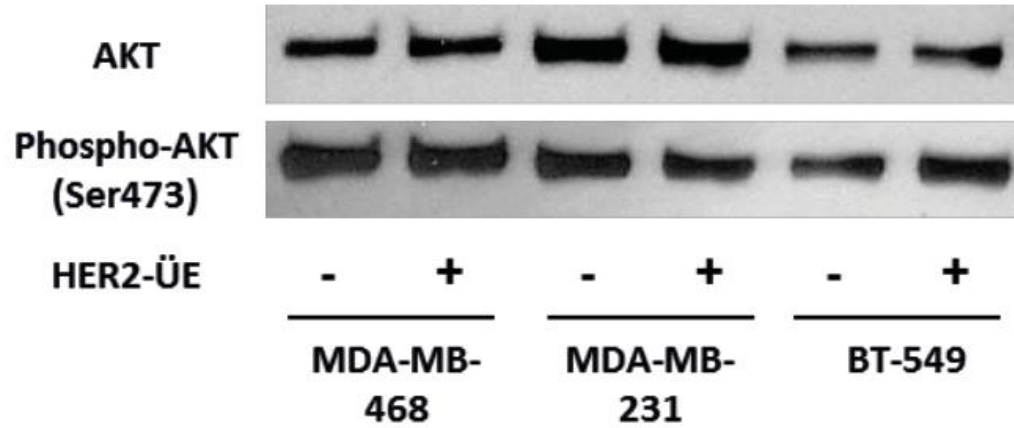
Überexpression von HER2



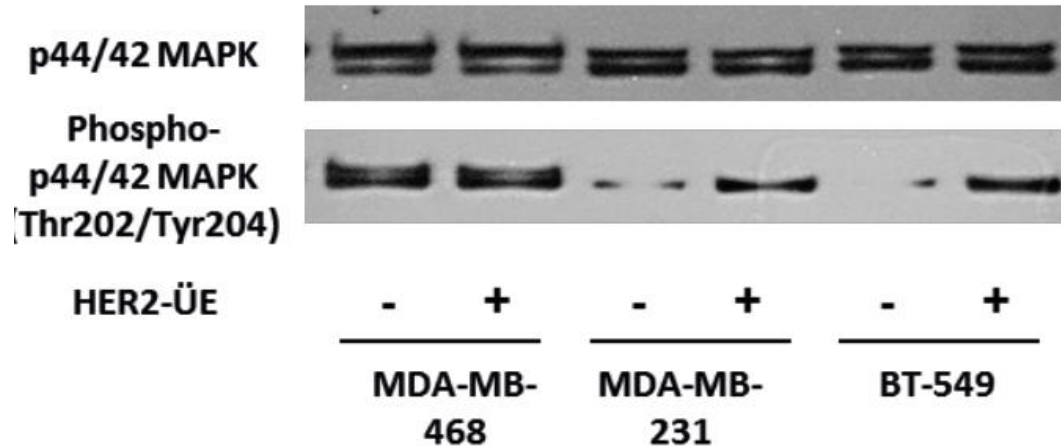
menbranständige Lokalisation

Analyse der Eigenschaften HER2- positiver bzw. tripelnegativer Tumore

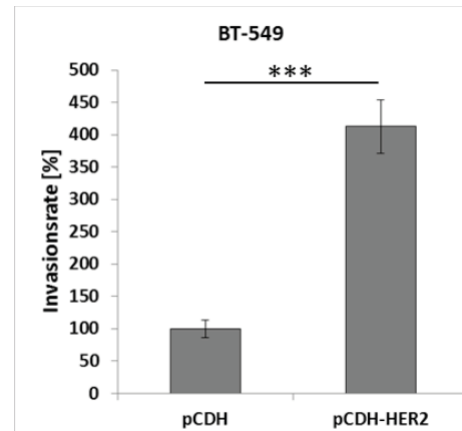
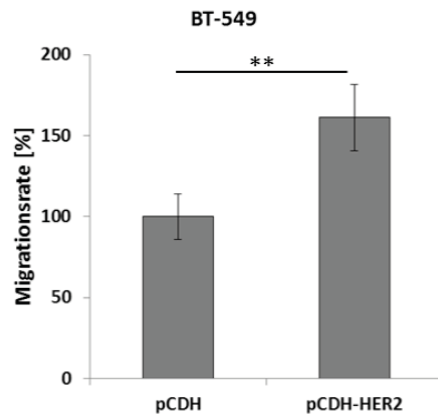
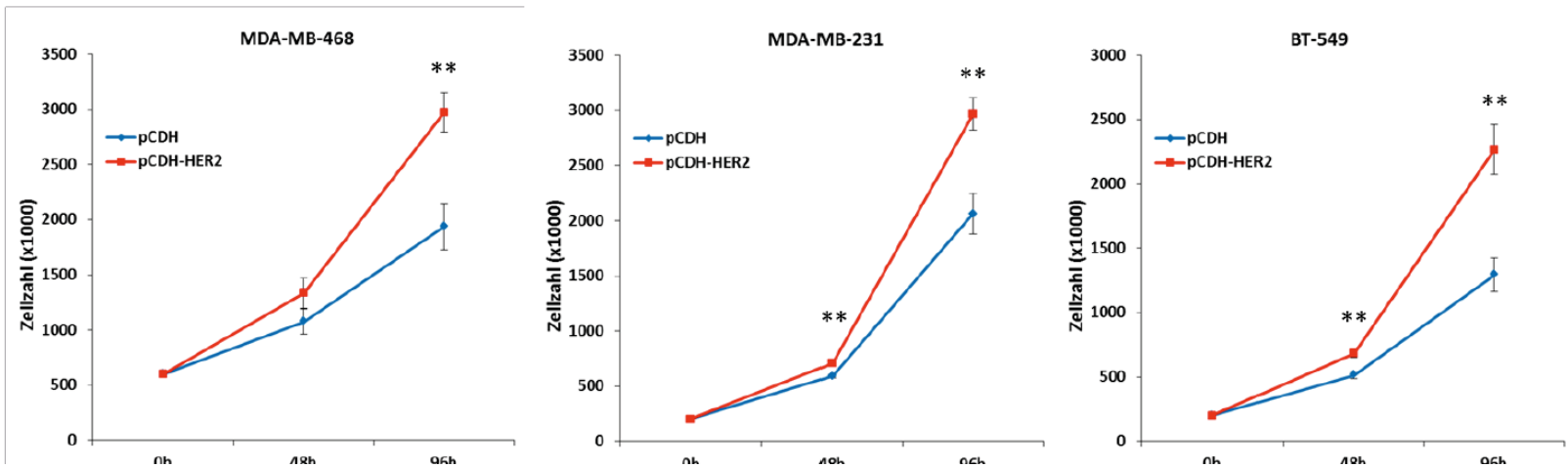
P13K



MAPK

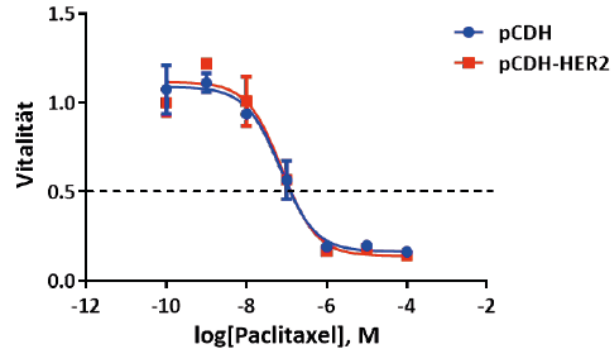


Induktion von MAPK

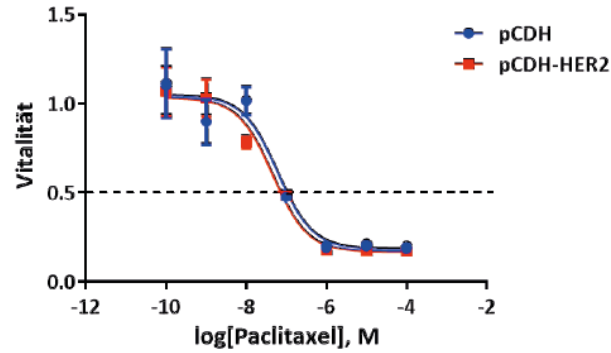


gesteigerte Proliferation, Migration
und Invasion

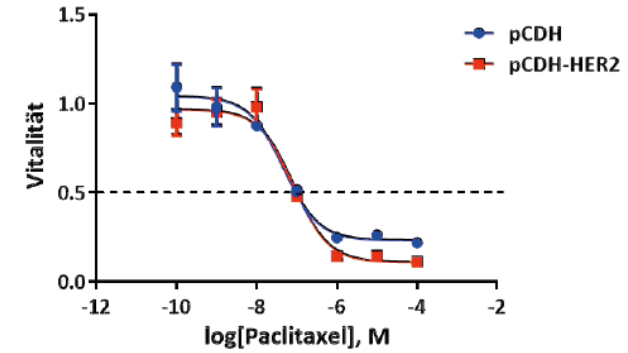
MDA-MB-468



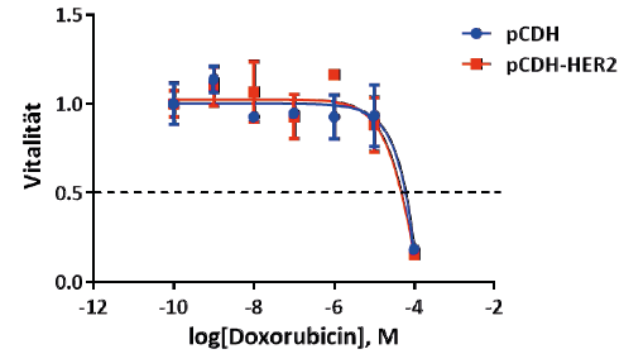
MDA-MB-231



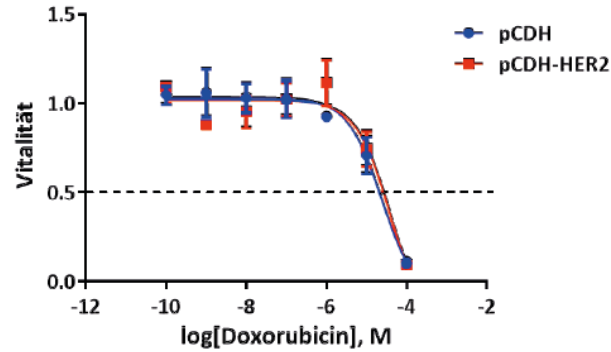
BT-549



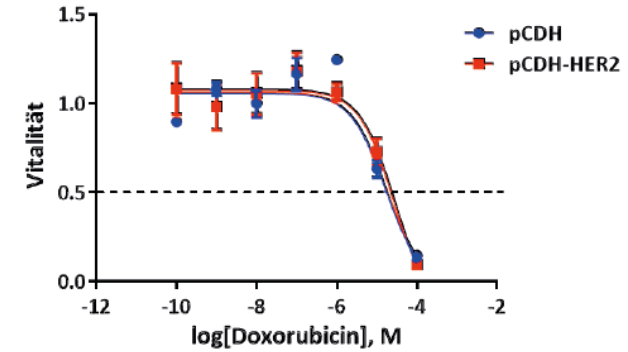
MDA-MB-468



MDA-MB-231

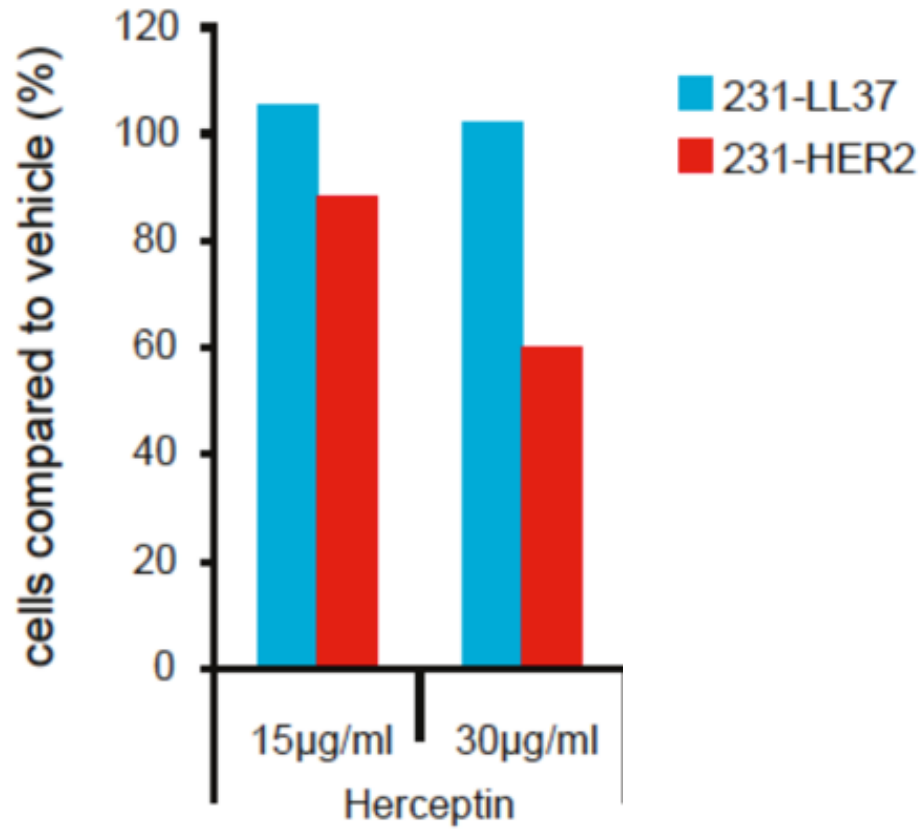


BT-549

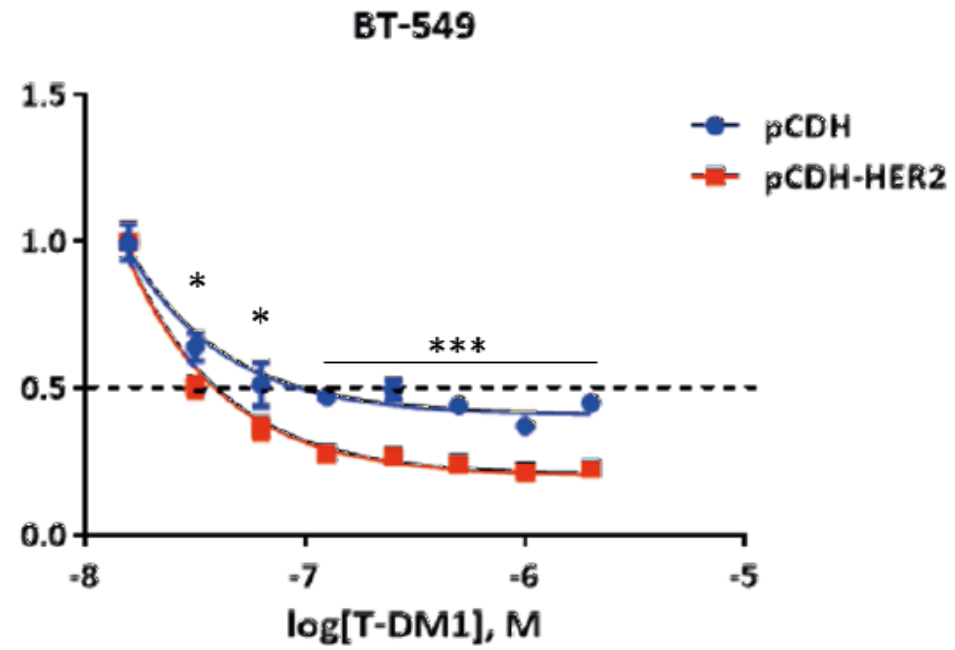
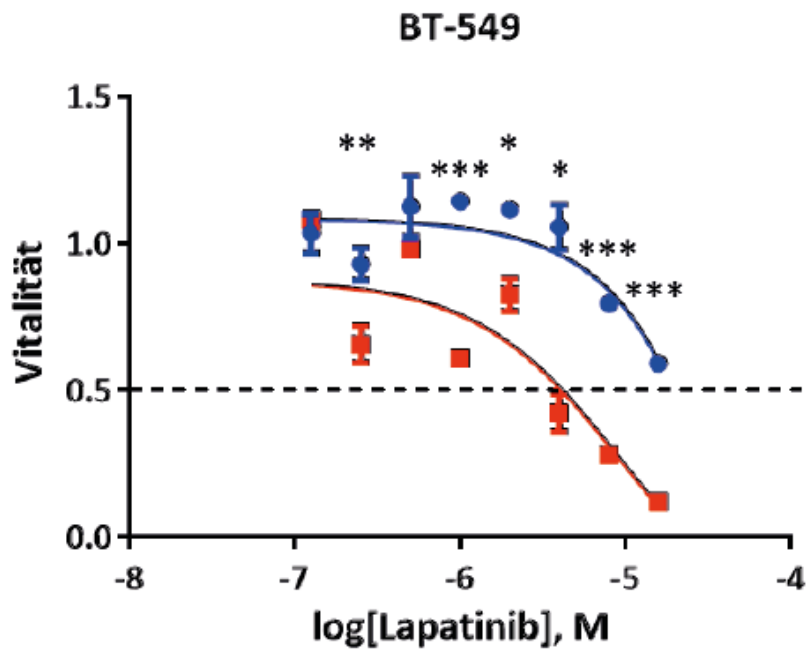


Ansprechen auf Chemotherapie
unverändert

Ansprechen auf anti-HER2 Medikamente



Trastuzumab



Lapatinib, T-DM1

Zusammenfassung

- funktionelle Umwandlung von TNBC-Zellen zu HER2 positiven Zellen
 - HER2-Überexpression steigert Proliferation sowie Potential zu Migration und Invasion
 - Ansprechen auf Chemotherapie unverändert
- positives Ansprechen auf anti-HER2 Medikamente

klinischer Ausblick

- Überexpression von HER2 Varianten ohne aggressivitätssteigerndes Potential
- kurzfristige Reaktivierung des endogenen HER2 Gens

HER2 Drives Luminal Breast Cancer Stem Cells in the Absence of HER2 Amplification: Implications for Efficacy of Adjuvant Trastuzumab

Suthinee Ithimakin, Kathleen C. Day, Fayaz Malik, Qin Zen, Scott J. Dawsey, Tom F. Bersano-Begey, Ahmed A. Quraishi, Kathleen Woods Ignatoski, Stephanie Daignault, April Davis, Christopher L. Hall, Nallasivam Palanisamy, Amber N. Heath, Nader Tawakkol, Tahra K. Luther, Shawn G. Clouthier, Whitney A. Chadwick, Mark L. Day, Celina G. Kleer, Dafydd G. Thomas, Daniel F. Hayes, Hasan Korkaya, and Max S. Wicha

Cancer Res., 2013

**Aktivierung von HER2 Expression durch
Knochenumgebung; insbesondere RANKL**

The emergence of ErbB2 expression in cultured rat hepatocytes correlates with enhanced and diversified EGF-mediated signaling

**Lawrence A. Scheving,^{1,3} Linda Zhang,¹ Mary C. Stevenson,¹
Eun Soo Kwak,¹ and William E. Russell^{1,2,3,4,5}**

¹Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, ²Department of Cell and Developmental Biology, ³Digestive Disease Research Center, ⁴Vanderbilt Diabetes Center, and ⁵Vanderbilt Ingram Cancer Center, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee

Submitted 18 July 2005; accepted in final form 15 March 2006

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006

Stimulation der HER2 Expression durch EGF

klinischer Ausblick

- Überexpression von HER2 Varianten ohne aggressivitätssteigerndes Potential
- kurzfristige Reaktivierung des endogenen HER2 Gens
- Analyse des Einflusses von Kombinationspräparaten
 - v.a. Zytostatika plus anti-HER2 Medikamente

Danksagung

Frauenklinik, UKM

- Lena Blümel
- Doro Godulla
- Prof. Ludwig Kiesel

Max-Planck Institut für
Molekulare Biomedizin

- PD Dr. Holm Zähres
- Prof. Hans Schöler