

Eingeschmuggelte Therapieresistenz

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Universitätsklinikum Heidelberg entdeckten eine Ursache für die Therapieresistenz von Hirntumoren. In den Tumor eingewanderte Mikrogliazellen versorgen die Krebszellen mit einer Substanz, die zur Reparatur von DNA-Schäden erforderlich ist. Dadurch entgehen die Zellen dem programmierten Zelltod Apoptose. Ließe sich dieser Resistenzmechanismus blockieren, könnten bösartige Hirntumoren möglicherweise wirkungsvoller behandelt werden.

Gliome sind bösartige Hirntumoren, die aus den Stützzellen des zentralen Nervensystems entstehen, den so genannten Astrozyten. „Bei der Behandlung bösartiger Gliome kombinieren wir Strahlentherapie und das Medikament Temozolomid. Bei einigen Patienten entwickeln die Tumoren jedoch rasch Resistenzen gegen beide Behandlungsverfahren“, sagt der Neuroonkologe Professor Dr. Michael Platten, der eine Kooperationseinheit des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Abteilung Neuroonkologie des Universitätsklinikums Heidelberg leitet. „Wir brauchen daher dringend neue Möglichkeiten, diese Erkrankungen wirksamer zu behandeln.“

Chemo- und Strahlentherapien schädigen das Erbgut der Tumorzellen. Die DNA-Defekte lösen wiederum automatisch das Selbstmordprogramm Apoptose aus. Doch Tumorzellen schützen sich mit einem effizienten DNA-Reparatursystem vor den Folgen der Therapie und damit vor dem Zelltod.

Die wichtigsten DNA-Reparaturwerkzeuge der Zelle funktionieren nur dann, wenn das Molekül NAD⁺ vorhanden ist. Läuft die DNA-Reparatur auf Hochtouren, etwa während einer Strahlentherapie, sind die NAD⁺-Vorräte einer Krebszelle schnell erschöpft, so dass DNA-Schäden nicht repariert werden und der Zelltod eintritt. Krebsforscher versuchen daher, mit Medikamenten künstlich einen NAD⁺ Mangel herbeizuführen und so eine Therapieresistenz zu verhindern. Wirkstoffe, die das NAD⁺-produzierende Enzym hemmen, werden sogar schon in klinischen Studien geprüft.

Jedoch können Zellen NAD⁺ nicht nur auf direktem Wege herstellen, sondern zusätzlich auf andere Produktionsverfahren ausweichen: Die Substanz Quinolinsäure, die beim Abbau des Eiweißbausteins Tryptophan entsteht, dient Zellen als alternativer Ausgangsstoff für die NAD⁺-Produktion. Michael Platten und sein Team hatten entdeckt, dass bösartige Gliome große Mengen an Quinolinsäure enthalten. „Wir wollten wissen, ob die Gliome möglicherweise diesen Umweg nutzen, um ausreichend NAD⁺ zu produzieren und so den Therapien zu entgehen“, sagt Dr. Felix Sahm von der Abteilung Neuropathologie des Universitätsklinikums Heidelberg, der Erstautor der Publikation.

Ist die direkte NAD⁺-Produktion blockiert, so kurbeln bösartige Gliomzellen die Herstellung eines Enzyms an, das die Quinolinsäure zu NAD⁺ abbaut. Chemotherapie und Bestrahlung steigern die Menge des „QRPT“ genannten Enzyms im Tumor. Je bösartiger die untersuchten Gliome waren, desto mehr QRPT enthielten sie.

Allerdings, so entdeckten die Forscher, sind die Tumorzellen selbst gar nicht dazu in der Lage, Quinolinsäure zu bilden. Vielmehr wird die Substanz von den zum Immunsystem zählenden Mikroglia-Zellen produziert, die in großer Zahl in Gliome einwandern. Mikroglia-Zellen können bis zu 50 Prozent der Gesamtzellzahl eines Glioms ausmachen.

Nur die Tumorzellen, nicht aber gesunde Astrozyten, enthalten QRPT und können daher Quinolinsäure zu NAD⁺ abbauen. „Die bösartige Entartung von Astrozyten geht offenbar mit ihrer Fähigkeit einher, sich die Quinolinsäure als alternative Quelle für NAD⁺ zu erschließen und damit resistent gegen Strahlen- und Chemotherapie zu werden“, sagt Michael Platten. „Ein Zusammenhang zwischen Mikroglia und der Bösartigkeit der Gliome ist schon seit längerem bekannt – jetzt haben wir einen möglichen Grund dafür gefunden“, so der Neuroonkologe. „Das Schlüsselenzym für die alternative Versorgung mit NAD⁺ ist die QRPT. Ein zielgerichteter Wirkstoff gegen dieses Enzym könnte dabei helfen, die Therapieresistenz von Hirntumoren zu unterdrücken. Dann könnten wir mit den bereits heute verfügbaren Behandlungsverfahren möglicherweise mehr gegen bösartige Hirntumoren ausrichten.“

Felix Sahm, Iris Oezen, Christiane A. Opitz, Bernhard Radlwimmer, Andreas von Deimling, Tilman Ahrendt, Seray Adams, Helge B. Bode, Gilles J. Guillemin, Wolfgang Wick und Michael Platten: The Endogenous Tryptophan Metabolite and NAD⁺ Precursor Quinolinic Acid Confers Resistance of Gliomas to Oxidative Stress. *Cancer Research* 2013, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3831

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de