Pressemitteilung des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung

dkfz.
Deutsches Konsortium für
Translationale Krebsforschung

Nr. 11 2. März 2016 (AM)

DKTK Essen: Gefährliches Merkelzellkarzinom der Haut enttarnt

Merkelzellkarzinome gehören zu den gefährlichsten Hautkrebsarten. Doch von der Immunabwehr werden sie häufig nicht als Gefahr erkannt. Wissenschaftler des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) haben nun einen Weg gefunden, den Tumor für die Immunabwehr sichtbar zu machen. Bisherige Therapieansätze könnten damit deutlich wirksamer werden. Im DKTK haben sich das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg und sieben universitäre Partnerstandorte langfristig mit dem Ziel zusammengeschlossen, die Ergebnisse der Grundlagenforschung möglichst rasch in neue Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen zu übertragen.

Zu den gefährlichsten Hautkrebsarten gehört das sogenannte Merkelzellkarzinom, weil es sich häufig ausbreitet und Metastasen bildet. Etwa ein Drittel der Patienten stirbt an der Erkrankung. Bisher war diese Hautkrebsform selten und betraf hauptsächlich die über 70-Jährigen. Seit einigen Jahren steigt jedoch die Häufigkeit auch bei jüngeren Menschen.

Die Ursache für diesen Hautkrebs ist eine Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus. Die meisten Viren, auch solche die Krebs auslösen, rufen bei den Patienten heftige Immunreaktionen hervor, um die infizierten Zellen zu zerstören. Die Krebszellen des Merkelzellkarzinoms bleiben jedoch verschont.

DKTK Wissenschaftler am Partnerstandort Essen haben jetzt aufgedeckt, wie Merkelzellkarzinome dem Immunsystem entgehen - und wie man ihre Tarnung auffliegen lassen kann. Der Tumor nutzt sogenannte epigenetische Mechanismen, um entscheidende Gene des Immunsystems zum Schweigen zu bringen. "Normalerweise würde sowohl die virale Infektion, als auch die Umwandlung in eine bösartige Tumorzelle eine Gefahr signalisieren, die wiederum Abwehrzellen aktiviert", erklärt Jürgen Becker, der am Universitätsklinikum Essen die DKTK Arbeitsgruppe für translationale Hautkrebsforschung leitet. "In den umprogrammierten Krebszellen sorgt das Virus jedoch dafür, dass ein wichtiges chemisches Lesezeichen, die Histon-Acetylierung, entfernt wird und verschiedene Immungene dadurch abgeschaltet werden. Das Phänomen ist auch als epigenetic silencing bekannt."

Histone sind die kugeligen Proteine, die unsere DNA geordnet in Chromosomen verpacken. Werden sie mit Acetylgruppen gelabelt, ist das für die Zelle ein Signal, die DNA abzulesen. Beim Merkelzellkarzinom werden die Acetyl-Gruppen entfernt, wodurch ein Gen der Abwehr abgeschaltet wird, das ein entscheidendes Stressmolekül verschlüsselt. Die Zellen der Immunabwehr, die sogenannten T-Zellen, erkennen die Tumoren deshalb nicht mehr als Gefahr und greifen nicht an.

Den Wissenschaftlern aus Essen gelang es jetzt, den Tumor wieder erfolgreich zur Zielscheibe des Immunsystems werden zu lassen. Mit Hemmstoffen blockierten sie das für die Inaktivierung verantwortliche Schlüsselenzym, die Histon-Deacetylase. Infolgedessen wurden die Signal-Gene reaktiviert und wieder abgelesen. In Zellkulturen konnten die Forscher zeigen, dass die behandelten Tumorzellen daraufhin von spezialisierten T-Zellen attackiert und zerstört wurden.

"Dass epigenetic silencing bei Krebserkrankungen eine Rolle spielt, war bereits bekannt. Wie zentral dieser Mechanismus für das Entkommen der Tumorzellen ist, hat uns jedoch überrascht", sagt Cathrin Ritter, die die Arbeiten im Rahmen ihrer Doktorarbeit im DKTK durchführte und voraussichtlich auch den nächsten Schritt in Richtung klinische Prüfungen begleiten wird.

Das Forscherteam hat dabei allen Grund optimistisch zu sein. Denn für die bisherigen immunologischen Therapieansätze, die die großen Pharmaunternehmen aktuell entwickeln, ist die Arbeit hochinteressant. Diese basieren darauf, das Immunsystem der Patienten zu verstärken. Bei einigen Patienten bleibt das jedoch erfolglos, da der Tumor von der Abwehr gar nicht als Gefahr erkannt wird. Jürgen Becker ist zuversichtlich, dass sich das zukünftig ändern könnte: "Mit unserer Arbeit haben wir gezeigt, dass die epigenetische Inaktivierung von Genen ein wichtiger Tarnmechanismus beim Merkelzellkarzinom ist, den wir rückgängig machen können. Wir sehen deshalb gute Chancen, derzeitige Therapieansätze mit unseren Ergebnissen zu kombinieren."

Die Zusammenarbeit im DKTK-Verbund sei dabei eine wichtige Inspirationsquelle: "Als Hautarzt habe ich immer die klinische Anwendung im Blick. Durch die Vernetzung mit Grundlagenforschern im DKTK sehe ich ganz neue Details, die mir dabei helfen, neue Therapiemöglichkeiten zu erkennen."

Ritter C, Fan K, Paulson KG, Nghiem P, Schrama D, Becker JC. Reversal of epigenetic silencing of MHC class I chain-related protein A and B improves immune recognition of Merkel cell carcinoma. Scientific Reports 2016, DOI:10.1038/srep21678

Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ist eine gemeinsame, langfristige Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der beteiligten Bundesländer, der Deutschen Krebshilfe und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und wurde als eines der sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZGs) gegründet. Mit dem DKFZ kooperieren Forschungseinrichtungen und Kliniken an Standorten Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, Heidelberg, München und Tübingen, um optimale Bedingungen für die kliniknahe Krebsforschung zu schaffen. Das Konsortium fördert interdisziplinäre Forschungsthemen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik, sowie klinische Studien zu innovativen Therapie- und Diagnoseverfahren. Ein weiterer Schwerpunkt ist der Aufbau von Forschungsplattformen, um den Einsatz personalisierter Krebstherapien zu beschleunigen und die Diagnose und Prävention von Krebserkrankungen zu verbessern.

Mehr Informationen unter http://www.dkfz.de/de/dktk/

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 42-2854
Fax: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de
www.dkfz.de

Dr. Alexandra Moosmann
Deutsches Krebsforschungszentrum
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Phone: +49 6221 42 1662
Email: a.moosmann@dkfz-heidelberg.de
www.dkfz.de/de/dktk