

## **Hirntumoren: Appetit auf Aminosäuren fördert Aggressivität**

**Ein Enzym, das den Abbau bestimmter Aminosäuren ermöglicht, macht Hirntumoren besonders aggressiv. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum entdeckten damit eine neue Zielstruktur für Therapien gegen die gefährliche Erkrankung. Die Ergebnisse sind in der Zeitschrift Nature Medicine veröffentlicht.**

Tumoren, insbesondere die sehr schnell wachsenden, aggressiven, haben einen erhöhten Bedarf an Energie und an Bausteinen für neue Zellbestandteile. Krebszellen verbrauchen daher viel Zucker (Glukose). Einige Tumoren sind außerdem in der Lage, die Aminosäure Glutamin, einen wichtigen Baustein der Proteine, zu verwerten. Eine zentrale Rolle beim Aminosäureabbau spielt das Enzym Isocitrat-Dehydrogenase (IDH). Bei zahlreichen Hirntumoren wurden vor einigen Jahren Mutationen im Gen für die IDH entdeckt. Die sehr bösartigen Hirntumoren – die sogenannten primären Glioblastome – sind mit einem intakten IDH-Gen ausgestattet. Bei den langsamer wachsenden dagegen liegt meist ein Defekt dieses-Gens vor.

„Die Untersuchung des IDH-Gens ist heute ein wichtiges diagnostisches Kriterium, um die Glioblastome von anderen, langsamer wachsenden Hirntumoren zu unterscheiden“, sagt Dr. Bernhard Radlwimmer vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Wir wollten wissen, was das besonders aggressive Wachstum der Glioblastome antreibt. Gemeinsam mit Wissenschaftlern unter anderem vom Universitätsklinikum Heidelberg verglichen Dr. Martje Tönjes und Dr. Sebastian Barbus aus Radlwimmers Team daher die Genaktivitätsprofile von mehreren hundert Hirntumoren. Sie wollten mit der Untersuchung herausfinden, ob sich Tumoren mit verändertem bzw. intaktem IDH-Gen durch weitere genetische Auffälligkeiten unterscheiden, die wiederum Rückschlüsse darauf zulassen, welcher Mechanismus die Aggressivität der Erkrankungen beeinflusst.“

Einen entscheidenden Unterschied zwischen beiden Gruppen fanden die Forscher in der stark erhöhten Aktivität des Gens für das Enzym BCAT1, das im normalen Hirngewebe für den Abbau so genannter „verzweigt-kettiger“ Aminosäuren sorgt. Doch nur diejenigen Tumorzellen, deren IDH-Gen nicht mutiert ist, produzieren BCAT1, wie Radlwimmers Team entdeckte. „Das ist nicht überraschend, denn die IDH stellt das Molekül  $\alpha$ -Ketoglutarat zur Verfügung, auf das wiederum BCAT1 angewiesen ist. Das erklärt, warum BCAT1 nur in Tumorzellen mit intakter IDH gebildet wird. Die beiden Enzyme scheinen eine Art funktionelle Einheit beim Aminosäure-Abbau zu bilden“, vermutet Bernhard Radlwimmer.

Glioblastome sind besonders deswegen gefürchtet, weil sie sehr aggressiv in umgebendes gesundes Hirngewebe vordringen. Blockierten die Forscher die BCAT1-Wirkung mit einem pharmakologischen Wirkstoff, so verloren die Tumorzellen ihre Invasionsfähigkeit. Darüber hinaus schütteten sie weniger vom Neurotransmitter Glutamat aus. Eine hohe Glutamat-Ausscheidung ist für viele schwere neurologische Symptome wie etwa epileptische Anfälle verantwortlich, die im Zuge der Erkrankung häufig auftreten. Auf Mäuse übertragen, wuchsen Glioblastomzellen, deren BCAT1-Gen blockiert worden war, nicht mehr zu Tumoren aus.

„Insgesamt sehen wir, dass die Überexpression von BCAT1 zur Aggressivität der Glioblastom-Zellen beiträgt“, sagt Bernhard Radlwimmer. Er und seine Kollegen schließen aus den Ergebnissen, dass die beiden Enzyme, BCAT1 und IDH, beim Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren zusammenwirken. Offenbar steigert die Möglichkeit, sich diese Eiweißbausteine als „Nahrungsquelle“ zunutze zu machen, die Bösartigkeit der

Krebszellen. Verzweigt-kettige Aminosäuren spielen auch bei Stoffwechselerkrankungen wie etwa Diabetes eine wichtige Rolle. Dies ist das erste Mal, dass Wissenschaftler die Bedeutung dieser Aminosäuren für das Wachstum von Krebstumoren zeigen konnten.

„Die gute Nachricht daran ist“, so fasst Radlwimmer zusammen, dass wir mit BCAT1 ein weiteres Angriffsziel für zielgerichtete Therapien gefunden haben. In Zusammenarbeit mit Bayer Healthcare sind wir bereits dabei, nach spezifischen Wirkstoffen gegen dieses Enzym zu suchen.“ Darüber hinaus wollen die Forscher prüfen, ob die BCAT1-Expression auch als zusätzlicher diagnostischer Marker für die Bösartigkeit eines Hirntumors taugt.

Die Arbeit wurde vom Nationalen Genomforschungsnetzwerk (NGFN) gefördert.

M. Tönjes, S. Barbus, Y.J. Park, W. Wang, M. Schlotter, A.M. Lindroth, S.V. Pleier, A.H.C. Bai, D. Karra, R.M. Piro, J. Felsberg, A. Addington, D. Lemke, I. Weibrecht, V. Hovestadt, C.G. Rolli, B. Campos, S. Turcan, D. Sturm, H. Witt, T.A. Chan, C. Herold-Mende, R. Kemkemer, R. König, K. Schmidt, W.E. Hull, S.M. Pfister, M. Jugold, S.M. Hutson, C. Plass, J.G. Okun, G. Reifenberger, P. Lichter, B. Radlwimmer: BCAT1 promotes cell proliferation via amino acid catabolism in gliomas carrying wildtype IDH1. Nature Medicine 2013, DOI: **10.1038/nm.3217**

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung unter:

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2013/images/Morphology-control-cells.jpg>

Bildunterschrift: Glioblastom-Zellen (B. Radlwimmer, DKFZ)

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](http://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](mailto: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](mailto:presse@dkfz.de)