

Neuroblastom: Selbstverdauung schützt vor Chemotherapie

Eigene Bestandteile zu verdauen ist eine Überlebensstrategie, die Zellen hilft, Hunger und Mangelzustände zu überstehen. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Universitätsklinikum Heidelberg entdeckten nun bei therapieresistenten Neuroblastomen ein Enzym, das die Selbstverdauung fördert und die Krebszellen damit vor der Chemotherapie schützt. Eine gezielte Blockade des Enzyms könnte Krebszellen wieder für die Behandlung sensibilisieren.

Neuroblastome sind Tumoren des Kindesalters, die aus Zellen des embryonalen Nervensystems entstehen. Die Erkrankungen verlaufen extrem unterschiedlich, sie können sich spontan zurückbilden, aber auch einen tödlichen Ausgang nehmen. Nur wenige der besonders aggressiven Neuroblastomen sprechen erfolgreich auf eine Chemotherapie an. Es ist daher dringend notwendig, die Resistenzmechanismen dieser besonders aggressiven Neuroblastome zu verstehen und gezielt zu durchbrechen.

Wissenschaftler aus der Abteilung von Professor Dr. Olaf Witt im Deutschen Krebsforschungszentrum und im Universitätsklinikum Heidelberg suchen nach Möglichkeiten, Neuroblastome wirksamer zu behandeln. Besonders im Blick haben die Forscher die Rolle der 18 verschiedenen HDAC-Enzyme, die bei dieser Erkrankung offensichtlich auf ganz unterschiedliche Art und Weise die Aggressivität der Tumoren fördern. Dr. Ina Oehme und ihre Kollegen aus Olaf Witts Abteilung untersuchten nun bei Hochrisiko-Neuroblastomen, ob eines der verschiedenen Mitglieder der HDAC-Familie mit der Empfindlichkeit der Tumoren gegen Chemotherapien in Zusammenhang steht. Dabei entdeckte sie, dass genau jene Hochrisiko-Tumoren gut auf die Behandlung ansprachen, die vor Therapiestart nur geringe Mengen von HDAC10 bilden.

Die Heidelberger Forscher schalteten daraufhin experimentell in hochaggressiven Neuroblastomzellen in der Kulturschale HDAC10 gezielt mit einem experimentellen Wirkstoff oder durch eine Genblockade aus. Diese Zellen behandelten sie dann mit dem Chemotherapeutikum Doxorubicin. Eine solche Behandlung löst in Neuroblastomzellen normalerweise die als Autophagie bezeichnete Selbstverdauung aus, eine Art von Recycling zelleigener Bestandteile. Mit diesem entwicklungs geschichtlich uralten Überlebensprogramm schützen sich Zellen vor Hungerphasen. Besonders aggressive Krebszellen nützen die Autophagie, um den durch die Zellgifte ausgelösten Stress besser zu überstehen.

In Neuroblastomzellen, denen funktionierendes HDAC10 fehlte, war jedoch der mehrstufige Prozess der Selbstverdauung von Zellbestandteilen an einem bestimmten Punkt unterbrochen. Erwartungsgemäß waren diese Zellen wieder empfindlich für das Krebsmedikament. Als Gegenprobe kurbelten die Forscher die Aktivität des HDAC10-Gens in Neuroblastomzellen stark an, was die Zellen vor einer anschließenden Chemotherapie schützte.

„HDAC10 spielt offenbar eine Schlüsselrolle bei Selbstverdauung und Chemotherapie-Resistenz der Hochrisiko-Neuroblastome“, fasst Olaf Witt die Ergebnisse zusammen. „In fortgeschrittenen Tumoren kann ein besonders hoher HDAC10-Spiegel ein Biomarker für

Resistenz sein. Mit einem Medikament, das HDAC10 gezielt ausschaltet, könnten gerade die Neuroblastome, die besonders schlecht auf die Chemotherapie ansprechen, wieder wirksamer behandelt werden.“

Ina Oehme, Jan-Peter Linke, Barbara C. Böck, Till Milde, Marco Lodrini, Bettina Hartenstein, Inga Wiegand, Christian Eckert, Wilfried Roth, Marcel Kool, Sylvia Kaden, Herrmann-Josef Gröne, Johannes H. Schulte, Sven Lindner, Anne Hamacher-Brady, Nathan R. Brady, Hedwig E. Deubzer und Olaf Witt. Histone deacetylase 10 promotes autophagy-mediated cell survival. Proceedings of the National Academy of Sciences 2013, DOI: 10.1073/pnas.1300113110

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