

Nr. 23

16. Mai 2014 (Koh)

Blockade von Hirntumor-Stammzellen verlängert Überleben von Mäusen

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum entdeckten in bösartigen Hirntumoren von Mäusen das Molekül, das den Tumorstammzellen ihre gefährlichen Eigenschaften verleiht. Schalteten sie diesen Stammzellmarker aus, so überlebten die krebserkrankten Mäuse länger. Auch menschliche Hirntumor-Stammzellen verlieren die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, wenn der Stammzellmarker ausgeschaltet wird. Eine Blockade des Markers könnte daher auch das Wachstum aggressiver Hirntumoren bei Menschen eindämmen.

Krebsforscher gehen heute davon aus, dass zahlreiche Krebsarten ihren Ursprung in entarteten Stammzellen haben. Eine Theorie von großer Tragweite, denn Krebstherapien können nur dann nachhaltig wirken, wenn sie auch die „Keimzellen“ der Erkrankung vernichten. Bei vielen Krebsarten ist jedoch noch nicht geklärt, welche typischen Marker die Tumorstammzellen kennzeichnen. „Um Krebs-Stammzellen gezielt zu attackieren, müssen wir als erstes genau wissen, gegen welche molekulare Struktur sich die Therapie richten muss“, sagt Dr. Haikun Liu aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und fügt hinzu: „Bislang gab es jedoch noch keine überzeugenden Belege dafür, dass man das Krebswachstum tatsächlich aufhalten kann, indem man die Tumorstammzellen ausschaltet.“

Diesen Nachweis konnten die Stammzell-Experten aus dem DKFZ nun erstmals erbringen: Bei Mäusen identifizierten sie das Protein Tlx als Schlüsselmolekül der Hirntumor-Stammzellen. Schalteten sie Tlx aus, verloren die Krebsstammzellen ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung und die krebserkrankten Tiere überlebten länger.

Tlx ist ein so genannter Kernrezeptor, der viele Gene aktivieren kann. In vorangegangenen Arbeiten hatte Haikun Liu bereits herausgefunden, dass Tlx wichtig für die Funktion normaler Nerven-Stammzellen ist. Zuviel Tlx regt bei Mäusen die Bildung bösartiger Hirntumoren aus Nerven-Stammzellen an.

Die Hirntumoren, die Liu und sein Team an Mäusen untersuchten, ähnelten aggressiven Glioblastomen des Menschen. Mit einer fluoreszierenden Substanz brachten die Forscher in den Tumoren genau die Zellen zum leuchten, die Tlx produzierten. Sie machten nur einen kleinen Teil der gesamten Tumorzellen aus. Die Tlx-produzierenden Zellen teilten sich langsam und wuchsen in der Kulturschale zu kugeligen Gebilden heran, so genannten Sphäroiden. Dies gilt als typisches Kennzeichen für Stammzellen. Mithilfe des Leuchtmarkers entdeckten die Forscher, dass Tlx-positive Zellen sowohl sich selbst erneuern können als auch Tlx-negative Nachkommenschaft hervorbringen – und damit der klassischen Definition einer Stammzelle entsprechen.

Schalteten die Forscher selektiv in Tumorstammzellen die Tlx-Produktion aus, so überlebten die krebserkrankten Tiere länger. Die Tumorstammzellen werden nach Tlx-Blockade wieder Richtung „Normalität“ programmiert“, erklärt Haikun Liu.

Dass diese Ergebnisse nicht nur für Mäuse relevant sind, zeigte den Forschern zunächst ein Blick in die wissenschaftliche Literatur: Sie entdeckten in den Sammlungen von Genomdaten des amerikanischen TCGA-Konsortiums, dass bei Hirntumor-Patienten eine hohe Aktivität des Tlx-Gens mit einer besonders ungünstigen Prognose einherging.

Lius Team schaltete Tlx in verschiedenen menschlichen Glioblastom-Stammzelllinien in der Kulturschale aus. Die Zellen konnten daraufhin keine Sphäroide mehr bilden und ließen sich nicht mehr in Serie von Tier zu Tier übertragen – die beiden klassischen Nachweise von Stammzell-Eigenschaften funktionierten nicht mehr.

„Wir haben gezeigt, dass Wachstum und Überleben der Hirntumoren von den Tumorstammzellen abhängt. Mit Tlx haben wir eine Zielstruktur identifiziert, über die wir diese Stammzellen treffen können. Und wir wissen nun, dass auch bei Glioblastomen des Menschen die Stammzell-Eigenschaften von Tlx abhängig sind. Da die Blockade von Tlx bei Mäusen lebensverlängernd wirkt, gehen wir davon aus, dass sich so auch das Wachstum von aggressiven Hirntumoren bei Menschen eindämmen lässt“, fasst Haikun Liu die Bedeutung seiner Ergebnisse zusammen.

Weitere Eigenschaften von Tlx machen das Molekül in den Augen der Wissenschaftler zu einer vielversprechenden Zielstruktur für neue Therapieansätze: Das Protein kommt nur auf Zellen des zentralen Nervensystems vor, so dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu erwarten sind. Außerdem lassen sich Kernrezeptoren gut durch zielgerichtete Wirkstoffe blockieren, wie bereits an anderen Vertretern dieser Molekülgruppe gezeigt worden ist.

Zhe Zhu, Muhammad Amir Khan, Markus Weiler, Jonas Blaes, Leonie Jestaedt, Madeleine Geibert, Peng Zou, Jan Gronych, Olga Bernhardt, Andrey Korshunov, Verena Bugner, Peter Lichter, Bernhard Radlwimmer, Sabine Heiland, Martin Bendszus, Wolfgang Wick, Hai-Kun Liu: Targeting Self-renewal in High-Grade Brain Tumors Leads to Loss of Brain Tumor Stem Cells and Prolonged Survival. *Cell Stem Cell*, 2014, DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.007

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

Ansprechpartner für die Presse:

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

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