

Oberflächenmolekül macht Bauchspeicheldrüsenkrebs aggressiv

Ein Protein auf der Oberfläche von Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zellen fördert die Metastasierung und die Fähigkeit, neue Tumoren zu initiieren. Dies veröffentlichten Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum. Blockierten die Forscher das Oberflächenprotein bei Mäusen mit einem spezifischen Wirkstoff, so wuchsen die Tumoren langsamer und bildeten weniger Metastasen.

Tumoren der Bauchspeicheldrüse (Pankreaskrebs) zählen zu den Krebserkrankungen, gegen die Ärzte auch heute noch sehr wenig ausrichten können: Nur etwa fünf Prozent der Patienten überleben die ersten fünf Jahre nach ihrer Diagnose. Gründe für die schlechte Prognose sind das sehr aggressive Wachstum der Tumoren und ihre Tendenz, bereits in einem sehr frühen Stadium zu streuen und Metastasen zu bilden.

Wenn sich Krebszellen vom Tumor ablösen, durchlaufen sie ein komplexes Programm. „Sie machen eine regelrechte Verwandlung durch. Dabei verändern sie ihre Form, steigern ihre Beweglichkeit und haften nicht mehr aneinander“, erklärt Professor Ana Martin-Villalba vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Gleichzeitig erwerben sie dabei auch Stammzell-Eigenschaften, also die Fähigkeit, neue Tumoren oder Metastasen zu bilden.“

Eine ganze Reihe von Wachstumsfaktoren kann dieses Entwicklungsprogramm anregen. Ana Martin-Villalba hatte bereits 2008 beim Glioblastom, dem gefährlichsten unter den Hirntumoren, entdeckt, dass das Oberflächenprotein CD95 wie ein Wachstumsfaktor auf die Hirntumorzellen wirkt und ihre Aggressivität steigert. Nun hatte die Wissenschaftlerin den Verdacht, dass CD95 auch bei Pankreaskrebs die Verwandlung zur Bösartigkeit und zur Metastasierung vorantreiben könnte.

Die Forscher aus Martin-Villalbas Team entdeckten an Tumorgewebeproben, dass Pankreaskrebszellen deutlich mehr CD95 auf ihrer Oberfläche tragen als gesunde Zellen der Bauchspeicheldrüsen. Krebszellen, die besonders viel CD95 bilden, zeigten die deutlichsten Merkmale des Programms in Richtung Bösartigkeit. Krebszellen aus Metastasen trugen darüber hinaus mehr CD95 als Zellen des Primärtumors.

Nicht jede Krebszelle kann einen neuen Tumor oder eine Metastase hervorbringen, dies ist eine exklusive Fähigkeit der so genannten Krebsstammzellen, auch „tumorinitiierenden Zellen“ genannt. Als Beweis für diese Stammzeleigenschaft gilt es, wenn auf immungeschwächte Mäuse übertragene Krebszellen zu einem neuen Tumor auswachsen – was mit den CD95-tragenden Pankreaskrebszellen gelang.

Zusammengenommen sind diese Ergebnisse ein starkes Indiz dafür, dass CD95 eine ursächliche Rolle für die Aggressivität von Pankreaskrebs spielt – aber noch kein Beweis dafür. Um diesen Nachweis zu erbringen, blockierten die Wissenschaftler die Aktivierung von CD95 mit einem spezifischen Wirkstoff. Mäuse, denen die Tumorzellen übertragen wurden und die zusätzlich mit dem Wirkstoff erhielten, entwickelten kleinere Tumoren und auch weniger und kleinere Metastasen als die Kontrolltiere.

CD95 war ursprünglich als „Todesrezeptor“ bekannt geworden, weil es den programmierten Zelltod Apoptose einleitet. Daher wurde es zunächst sogar für einen Tumor-Suppressor gehalten. Der Wirkstoff APG101, mit dem Martin-Villalbas Team das Krebswachstum drosseln konnte, vereitelt den Kontakt zwischen den CD95-Molekülen auf der Oberfläche der

Krebszellen mit ihrem spezifischen Bindungspartner. Dadurch verhindert APG101, dass CD95-abhängige Reaktionswege in der Zelle aktiviert werden.

Im Falle der Pankreaskrebszellen, so fanden die DKFZ-Forscher heraus, greift CD95 über das Adapterprotein Sck in einen bekannten Signalweg ein, der das Wachstum der Zellen anfeuert.

„Krebsforscher suchen dringend nach Marker-Molekülen, über die sie im Blut von Krebspatienten Tumorzellen mit Metastasierungspotenzial identifizieren können. Dafür ist CD95 ein geeigneter Kandidat. Das könnte Medizinern helfen, den weiteren Verlauf der Erkrankung besser einzuschätzen“, sagt Ana Martin-Villalba und ergänzt: „Darüber hinaus ist CD95 aber auch ein vielversprechendes Zielmolekül, über das wir möglicherweise sehr spezifisch Wachstum und Ausbreitung von Bauchspeicheldrüsenkrebs bremsen könnten.“

Der Wirkstoff APG101 wird vom Heidelberger Biotechnologie-Unternehmen Apogenix GmbH entwickelt. Die Gesellschaft ist eine Ausgründung des DKFZ. Die vielversprechende Substanz wurde bereits erfolgreich in einer klinischen Phase II-Studie zur Behandlung des Glioblastomrezidivs geprüft: APG101 verlängerte deutlich das Gesamtüberleben der Patienten.

M. Teodorczyk, S. Kleber, D Wollny, J.P. Sefrin, B Aykut, A. Mateos, P. Herhaus, I. Sancho-Martinez, O. Hill, C. Gieffers, J. Sykora, W. Weichert, C. Eisen, A. Trumpp, M. Sprick, F. Bergmann, T. Welsch und A. Martin-Villalba: CD95 promotes metastatic spread via Sck in pancreatic ductal adenocarcinoma. Cell Death and Differentiation 2014, DOI: 10.1038/cdd.2014.217

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 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.

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: S.Kohlstaedt@dkfz.de

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de