



Universitätsklinikum Heidelberg

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

50 Jahre – Forschen für
ein Leben ohne Krebs

gemeinsame Pressemitteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikums Heidelberg

Nr. 51

09. November 2015 (Koh)

Ein bösartiges Netzwerk macht Hirntumoren resistent gegen Therapie

Glioblastome sind die bösartigsten unter den Hirntumoren. Ärzte und Wissenschaftler unter Federführung der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikum Heidelberg beschreiben nun in der Zeitschrift *Nature*, dass die Glioblastomzellen untereinander durch lange Zellfortsätze verbunden sind. Die Krebszellen kommunizieren über diese Verschaltung und schützen sich dadurch vor therapiebedingten Schäden. Blockierten die Forscher die Netzwerk-Bildung, so drangen die Krebszellen weniger invasiv in das Gehirn ein und sprachen besser auf die Strahlenbehandlung an.

Hirntumoren aus der Gruppe der unheilbaren Astrozytome, zu denen auch die besonders bösartigen Glioblastome zählen, wachsen wie ein Pilzmyzel diffus in das gesunde Gehirn ein. Daher lassen sie sich durch eine Operation nicht vollständig entfernen und wachsen trotz intensiver Therapie weiter – sie besitzen offenbar wirksame Resistenzmechanismen.

Wissenschaftler um Frank Winkler von der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg und vom Deutschen Krebsforschungszentrum beschreiben in ihrer aktuellen Arbeit eine verblüffende Eigenschaft der Astrozytomzellen: Sie bilden extrem dünne und lange Fortsätze ihrer Zellmembran aus, mit denen sie das gesunde Gehirn durchdringen, es ständig abtasten, und schließlich kolonisieren.

Mit zunehmendem Tumorwachstum verbinden sich die Krebszellen mit diesen Fortsätzen zu einem großen Netzwerk. In diesem Netzwerk kommunizieren sie so intensiv über so lange Distanzen, dass man Astrozytome als hochkomplexe, organähnliche Strukturen verstehen kann. „Unser erster Gedanke war: das sieht ja aus wie die Neubildung eines Gehirns im bestehenden Gehirn“, berichtet Frank Winkler. „Die Tumorzellen waren stark untereinander vernetzt, so wie wir das von Nervenzellen im Gehirn kennen.“

Die Forscher beobachteten bis über ein Jahr hinweg das Wachstum menschlicher Glioblastome, die sie auf Mäuse übertragen hatten. Sie nutzten dazu eine spezielle Mikroskopietechnik, die Einblicke in tiefe Zonen des Gehirns ermöglicht. So fanden sie heraus, dass die Tumorzellen Moleküle über die Membranschläuche austauschten und sie darüber hinaus als Kommunikationskanäle nutzen.

Auch im Gewebe von Hirntumor-Patienten entdeckten die Forscher das Netzwerk aus Membranfortsätzen. Je vernetzter die Krebszellen waren, desto bösartiger und resistenter war der Hirntumor-Typ.

Die Wissenschaftler vermuteten daher rasch, dass die Netzwerke aus Membranfortsätzen mit der Therapieresistenz im Zusammenhang stehen müssen. Tatsächlich erkennen die Tumore eine Schädigung des Netzwerks und reparieren es umgehend. Eine Bestrahlung – die Standardtherapie beim Glioblastom – überleben vor allem diejenigen Tumorzellen, die Teil des Netzwerkes sind, unvernetzte Krebszellen dagegen sterben.

Wie kommen die Tumorzellen zu ihren ungewöhnlichen Membranfortsätzen? Einen Hinweis darauf ergab die Analyse der Genaktivitäten von 250 Hirntumorpatienten. Die Krebszellen missbrauchen bestimmte molekulare Signalwege, die normalerweise an der frühen Entwicklung des Nervensystems beteiligt sind, für ihre Vernetzung. Nach einer experimentellen Blockade dieser Signalwege entwickelten die Mäuse geringer vernetzte kleinere Tumoren, die sehr stark auf Strahlentherapie ansprachen.

„Die Resistenz der Astrozytome, insbesondere der Glioblastome, gegen alle Therapieformen ist ein enormes Problem. Unsere Ergebnisse zeigen uns erstmals einen lang gesuchten neuen Ansatz auf, diese Resistenz zu brechen, um die Tumoren zukünftig möglicherweise besser behandeln zu können. Zudem zeigen die Ergebnisse, warum eine molekular definierte Subgruppe von Hirntumoren deutlich stärker von der Therapie profitiert. Bei ihnen scheint die Möglichkeit zur Netzwerkbildung begrenzt zu sein“, sagt Wolfgang Wick, Leiter der Klinischen Kooperationseinheit und der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg.

Matthias Osswald, der Erstautor der Arbeit, ergänzt: „Auch wenn wir mit dieser Entdeckung unseren Hirntumorpatienten noch nicht unmittelbar helfen können, wissen wir doch zumindest, in welche Richtung künftige Therapien entwickelt werden sollten: Wir müssen das bösartige Netzwerk zerstören.“

Matthias Osswald, Erik Jung, Felix Sahm, Gergely Solecki, Varun Venkataramani, Jonas Blaes, Sophie Weil, Heinz Horstmann, Benedikt Wiestler, Mustafa Syed, Lulu Huang, Miriam Ratliff, Kianush Karimian Jazi, Felix T. Kurz, Torsten Schmenger, Dieter Lemke, Miriam Gömmel, Martin Pauli, Yunxiang Liao, Peter Häring, Stefan Pusch, Verena Herl, Christian Steinhäuser, Damir Kronic, Mostafa Jarahian, Hrvoje Miletic, Anna S. Berghoff, Oliver Griesbeck, Georgios Kalamakis, Olga Garaschuk, Matthias Preusser, Samuel Weiss, Haikun Liu, Sabine Heiland, Michael Platten, Peter E. Huber, Thomas Kuner, Andreas von Deimling, Wolfgang Wick und Frank Winkler: Brain tumor cells interconnect to a functional and resistant network. Nature 2015, DOI: 10.1038/nature16071

Link zum Kommentar in Nature (“News and Views”):

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature15649.html>

Ein Bild zur Pressemitteilung steht zur Verfügung unter:

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/bilder/vernetztes-Glioblastom.jpg>

3D-Darstellung eines Glioblastoms: Vernetzte Krebszellen (blau) sind über lange Membranfortsätze (pink) miteinander verbunden. Unvernetzte Tumorzellen sind dunkelgrau, Membranfortsätze, die keine Zellen verbinden, hellgrau dargestellt. (M. Osswald/DKFZ).

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