

Nr. 03

24. Januar 2017 (Koh)

Sauerstoffmangel macht Tumorzellen zu gefährlichen „Schläfern“

Lange galt es als ausgemachte Sache: Der durch humane Papillomviren (HPV) ausgelöste Gebärmutterhalskrebs ist auf zwei bestimmte Virusproteine angewiesen. Fehlen sie, so stellen die Krebszellen dauerhaft ihr Wachstum ein. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum entdeckten nun, dass die Krebszellen unter dem im Tumor häufigen Sauerstoffmangel die Produktion dieser Virusproteine drosseln. Allerdings bewirkt das keinen endgültigen Wachstumsstopp, sondern führt zu einem Schlafzustand, aus dem die Krebszellen wieder aufwachen können, sich weiter vermehren und so möglicherweise zur Rückkehr der Erkrankung führen.

Humane Papillomviren (HPV) gelten als Ursache für etwa fünf Prozent aller Krebserkrankungen weltweit. In erster Linie verursachen sie Gebärmutterhalskrebs, aber auch viele bösartige Tumoren im Kopf-Halsbereich, an den Geschlechtsorganen und in der Analregion gehen auf ihr Konto.

Forscher konnten schon vor einiger Zeit entschlüsseln, wie die Viren Zellen entarten lassen: Zwei HPV-Proteine, E6 und E7, hebeln in den infizierten Zellen die beiden wichtigsten Krebsbremsen aus und sind so dafür verantwortlich, dass Krebs entsteht.

„E6 und E7 kurbeln das Krebswachstum an, indem sie die „Seneszenz“ verhindern, eine Art der Zellalterung, die mit einem irreversiblen Wachstumsstopp verbunden ist“, erklärt Felix Hoppe-Seyler vom Deutschen Krebsforschungszentrum. Werden E6 und E7 blockiert, so stellen Krebszellen ihr Wachstum ein. „Unser Wissen über die Funktionen von E6 und E7 beruht jedoch größtenteils auf Ergebnissen aus Zellkulturen, wo man mit hoher Sauerstoffsättigung arbeitet. In vielen Krebsgeschwüren gibt es aber Regionen mit Sauerstoffmangel, weil sie nicht ausreichend von Blutgefäßen versorgt werden. Wir wollten nun wissen, was unter Sauerstoffmangel passiert“, erklärt Hoppe-Seyler.

Senkten die Wissenschaftler die Sauerstoffkonzentration in der Kulturschale so, dass sie der im schlecht versorgten Tumorgewebe entsprach, so drosselten die Krebszellen die Produktion von E6 und E7 und stellten ihr Wachstum ein. Jedoch leiteten sie nicht die Seneszenz ein, sondern verfielen in eine Art von Schlafzustand. Bekamen sie wieder Sauerstoff, so erwachten die „Schläfer“ und setzten sogleich die Zellteilung fort.

Die Schläfer, die sich in Tumorregionen mit geringem Sauerstoffgehalt bilden können, sind resistenter gegenüber Chemotherapie, die sich bevorzugt gegen teilende Zellen richtet. Zudem entziehen sie sich der Immunabwehr, da sie keine HPV-Proteine mehr ausbilden, an denen sie die Abwehrzellen erkennen könnten.

E6 und E7 galten bislang als ideale molekulare Angriffsziele für eine zielgerichtete Behandlung HPV-bedingter Tumoren, an der intensiv geforscht wird. Doch auch solche Medikamente könnten den Schläfern nichts anhaben, da ihnen ja gerade die entscheidenden Zielmoleküle fehlen.

„Für Patienten mit HPV-bedingten Tumoren stellen die Schläferzellen eine latente Gefahr dar: Schrumpft ein Tumor, beispielsweise nach einer erfolgreichen Therapie, und erhalten überlebende Schläfer wieder Anschluss an Gefäßversorgung und Sauerstoffzufuhr, so

könnten sie für eine Wiederkehr der Erkrankung sorgen“, ordnet Hoppe-Seyler die Ergebnisse ein und ergänzt: „Bei der Entwicklung neuer Therapien dürfen wir uns nicht allein auf die Zielmoleküle E6 und E7 konzentrieren, sondern müssen auch Strategien entwickeln, die die Schläferzellen ausschalten.“

Die Untersuchungen wurden von der Wilhelm Sander-Stiftung und der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Karin Hoppe-Seyler, Felicitas Bossler, Claudia Lohrey, Julia Bulkescher, Frank Rösl, Lars Jansen, Arnulf Mayer, Peter Vaupel, Matthias Dürst, and Felix Hoppe-Seyler: Induction of Dormancy in Hypoxic Human Papillomavirus-Positive Cancer Cells.
Proceeding of the National Academy of Science (PNAS) 2017, DOI: 10.1073/pnas.1615758114

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