Tödlich nur für Krebszellen: Ursache für selektive Wirkung der Parvovirus-Therapie entdeckt

Tödlich nur für Krebszellen: Ursache für selektive Wirkung der Parvovirus-Therapie entdeckt
Parvoviren, die eigentlich Nagetiere befallen, verursachen beim Menschen keine Krankheitssymptome. Sie können jedoch Krebszellen infizieren und abtöten. Die Details dieser biologischen Selektivität der Viren waren lange nicht verstanden. "Da die Viren aber möglicherweise bald schon eine Rolle in der Krebsmedizin spielen könnten, ist es wichtig zu wissen, warum sie sich beim Menschen ausschließlich in Tumorzellen vermehren", erklärt der Virologe Dr. Jürg Nüesch vom Deutschen Krebsforschungszentrum.
Um ihren Lebenszyklus in der Zelle zu vervollständigen und die nächste Virengeneration hervorzubringen, sind die Viren auf die Aktivität eines zellulären Enzyms, der Kinase PDK1, angewiesen. Diese Kinase wirkt wie ein Hauptschalter für zahlreiche Zellfunktionen. Normalerweise wird sie von außen aktiviert, wenn Wachstumsfaktoren an die Zelle andocken.
Jürg Nüesch und seine Kollegen Séverine Bär und Jean Rommelaere entdeckten nun: In Zellen von Mäusen, die zu den natürlichen Wirten des Parvovirus H1 gehören, kann das Virus die PDK1 über einen Wachstumsfaktor-unabhängigen, internen Weg aktivieren. Dabei hilft ein Enzymkomplex namens PKC?/Rdx. Dieser Komplex überträgt eine Phosphatgruppe auf einen ganz bestimmten Baustein der PDK1 und aktiviert sie dadurch.
In normalen menschlichen Zellen dagegen, in denen es sich nicht fortpflanzen kann, gelingt es dem Virus nicht, PDK1 auf diesem alternativen Weg zu aktivieren. Statteten die Forscher diese Zellen in der Kulturschale jedoch mit einer dauerhaft aktivierten PDK1 aus, wurden sie empfänglich für die Virusinfektion und Virusvermehrung.
In Krebszellen, speziell im Glioblastom, dem bösartigsten unter den Hirntumoren, sieht die Sache anders aus: In 36 Prozent von 70 untersuchten Glioblastom-Gewebeproben, so entdeckten Nüesch und Kollegen, ist die PDK1 schon von vornherein phosphoryliert und damit dauerhaft aktiviert.
"Für Krebszellen ist eine ständig aktivierte PDK1 biologisch sinnvoll, denn damit sind sie von Wachstumsfaktoren unabhängig. Das wiederum nützen die Parvoviren für ihre Zwecke aus"; erläutert Jürg Nüesch. "Wir haben hier erstmals eine molekulare Ursache für die natürliche Selektivität gefunden. Und darüber hinaus haben wir mit der PDK1-Phosphorylierung einen Biomarker entdeckt, der uns vorhersagt, bei welchen Tumoren eine Parvovirus-Therapie überhaupt anschlagen kann."
Gegen Hirntumoren werden derzeit auch Wirkstoffe erprobt, die die Wachstumsfaktor-Rezeptoren auf der Zelloberfläche blockieren. Auch hier hat der Nachweis der PDK1-Phosphorylierung prädiktiven Wert: Ist die PDK1 auf dem alternativen Weg aktiviert, so ist die Krebszelle unabhängig von Wachstumsfaktoren - deren Blockade nützt dem Patienten daher nichts.
Im Deutschen Krebsforschungszentrum erforschen Wissenschaftler unter der Federführung von Jean Rommelaere seit 1992 Parvoviren mit dem Ziel, eine Virustherapie gegen Glioblastome zu entwickeln. Seit 2011 läuft in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Heidelberg eine klinische Studie, mit der erstmals die Sicherheit einer Behandlung mit dem H-1 geprüft wurde und die derzeit ausgewertet wird.
Séverine Bär, Jean Rommelaere, and Jürg P.F. Nüesch: PKC?/Rdx-driven Phosphorylation of PDK1: A Novel Mechanism Promoting Cancer Cell Survival and Permissiveness for Parvovirus-induced Lysis. Plos Pathogen 2015, DOI: 10.1371/journal.ppat.1004703
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 <br /> www.dkfz.de
<img src="http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pinr_=590204" width="1" height="1">

Pressekontakt

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

69120 Heidelberg

S.Seltmann@dkfz.de

Firmenkontakt

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

69120 Heidelberg

S.Seltmann@dkfz.de

Über 450 000 Menschen erkranken jedes Jahr in Deutschland an Krebs. Dabei stellt diese Krankheit die Forschung vor besonders große Herausforderungen. Denn Krebs ist nicht gleich Krebs, und selbst von Patient zu Patient verläuft die Krankheit oft unterschiedlich. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) widmet sich als größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren laut seiner Satzung ganz der Aufgabe, Krebsforschung zu betreiben. Unsere über 3.000 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, davon über 1.000 Wissenschaftler, erforschen in mehr als 90 Abteilungen und Arbeitsgruppen wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Ansätze, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können.