

Adenoviren binden gezielt an Strukturen auf Tumorzellen

Forscherguppe unter Beteiligung der Universität Tübingen entdeckt einen Andockmechanismus, über den möglicherweise schwer behandelbare Krebsarten besser in den Griff zu bekommen sind

Viren nutzen zur Vermehrung die Lebensfunktionen ihrer Wirte aus – doch dafür müssen sie zunächst in deren Zellen gelangen. Der erste Schritt besteht in der Anheftung des Virus an die Wirtszelle. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Sonderforschungsbereich „Immuntherapie: Von den molekularen Grundlagen zur klinischen Anwendung“ (SFB 685) an der Universität Tübingen haben unter Leitung von Professor Thilo Stehle gemeinsam mit Kollegen der Universität Umeå diesen Vorgang an einem Typ von Adenoviren untersucht. Viren dieser Gruppe verursachen beim Menschen unter anderem Atemwegserkrankungen und Magen-Darm-Erkrankungen. Die Wissenschaftler entdeckten, dass die Adenoviren über einen bisher unbekannten Mechanismus an ungewöhnliche Zuckerstrukturen auf der Oberfläche der Wirtszellen binden, an die sogenannten Polysialinsäuren. Diese kommen hauptsächlich auf Zellen von Hirn- und Lungentumoren vor, die mit einer schlechten Prognose für die Patienten verbunden sind. Daher würde sich das Adenovirus möglicherweise für eine zielgerichtete Tumorthherapie eignen, bei der die Viren als Vehikel für eine Gentherapie an die Tumorzellen andocken und diese von innen heraus zerstören. Die Studie wird in der Fachzeitschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences* veröffentlicht.

Aus der Gruppe der Adenoviren sind mehr als 50 Typen bekannt, die Erkrankungen beim Menschen verursachen. Ein Adenovirus besteht aus einem DNA-Doppelstrang, der in ein ikosaedrisches Kapsid, eine hochsymmetrische Proteinkapsel, eingeschlossen ist. In der Kapsel sind längliche Faserproteine als Anhänge verankert. Nur drei der Adenovirustypen sind sowohl mit einem langen als auch einem kurzen Faserprotein ausgestattet. Einen davon, den Typ 52, und dort vor allem das kurze Faserprotein, hat das Wissenschaftlerteam in der neuen Studie näher untersucht. „Das kürzere Faserprotein verbreitert sich nach außen in eine knopfartige Struktur“, sagt Thilo Stehle. „Wir haben festgestellt, dass dieser Knopf lange Ketten der Polysialinsäure erkennt.“ Solche Zuckerstrukturen sitzen auf bestimmten Transportproteinen in der Außenhülle mancher Zellen. „Adenovirus 52 kann die Polysialinsäure als Rezeptor nutzen und sich so an die Zelle anheften“, erklärt der Wissenschaftler. „Das wurde zuvor noch nicht beobachtet, und über die molekulare Erkennung von Polysialinsäuren ist überhaupt sehr wenig bekannt.“

Besondere Eigenschaften

Wie das Virus sich anheftet, hat das Wissenschaftlerteam mithilfe von Röntgenkristallografie, Kernspinresonanzspektroskopie, einer Simulation der molekularen Vorgänge und gezielten Mutationen der Knöpfe am kurzen Faserprotein untersucht. „Die spezifische Bindung zwischen den Knöpfen und der Polysialinsäure auf der Wirtszelle kommt auf einem ungewöhnlichen Weg durch vorübergehende elektrostatische Wechselwirkungen zustande“, erklärt Stehle. „Solche Bindungsdetails geben uns Einblick in die Evolution verschiedener menschlicher Krankheitserreger unter den Adenoviren.“

>Interessant sind die Fähigkeiten der Krankheitserreger auch bei Erkrankungen, mit denen sie ursächlich nichts zu tun haben. Zwar finden sich Polysialinsäuren auf gesunden Zellen bei der plastischen Entwicklung des Nervensystems. Doch sie wurden auch auf besonders aggressiven Tumoren

im Gehirn und in der Lunge entdeckt. „Diese Krebsarten sprechen meist schlecht auf gängige Behandlungsmethoden an“, sagt Stehle. Daher böten gentechnisch bearbeitete Adenoviren, die sich spezifisch an die Krebszellen heften und diese infizieren, einen Ansatz, Gene gezielt in das Tumorgewebe einzuschleusen und für dessen Auflösung zu sorgen.

Publikation:

Annasara Lenman, A. Manuel Liaci, Yan Liu, Lars Frängsmyr, Martin Frank, Bärbel Blaum, Wengang Chai, Iva Podgorski, Balázs Harrach, Mária Benkő, Ten Feizi, Thilo Stehle, Niklas Arnberg: Polysialic acid is a cellular receptor for human adenovirus 52. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), DOI 10.1073/pnas.1716900115.

Dateien:

- [18-04-23PNAS_Adenovirus.pdf](#) 207 KB