

Dem Tumor das Futter wegnehmen

Milchsäure, die Tumore bei der Glykolyse ausschütten, reprogrammieren Lymphknoten, blockieren die Immunabwehr und schaffen optimale Bedingungen für die Metastasierung - eine Arbeit von Angela Riedel, Juniorgruppenleiterin am Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum Würzburg

Die Einladung der US-amerikanischen *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* Ende April beim Workshop *Tumor Immune Microenvironment in San Diego* einen Vortrag zu halten, hielt Dr. Angela Riedel zunächst für einen Scherz. „Dort sprechen nur hochetablierte Wissenschaftler“, meint die 38-jährige Biomedizinerin und Juniorgruppenleiterin am Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum am Uniklinikum Würzburg. Doch es war weder ein Scherz noch sollte Angela Riedel als Lückenfüller herhalten. Ihre Arbeit mit dem Titel „*Tumor-Derived Lactic Acid Modulates Activation and Metabolic Status of Draining Lymph Node Stroma*“ hatte noch vor der Publikation im *Journal Cancer Immunology Research international* Aufsehen erregt.

Spezialgebiet tumor-drainierender Lymphknoten

Tumor-Metabolismus und die Verfügbarkeit von Nährstoffen, also die Nahrung, die für den Tumor zur Verfügung steht, sind Angela Riedel zufolge gerade ein großes Thema. Dabei geht es um den Stoffwechsel des Tumors. Krebszellen sind hungrig und benötigen vor allem Glukose und Glutamin, um sich zu teilen und zu wachsen. Bei der Verstoffwechselung des Zuckers, der Glykolyse, fällt Laktat an, auch als Milchsäure bekannt. Der Biochemiker Otto Warburg hatte schon vor hundert Jahren festgestellt, dass Tumore eine hohe Laktatkonzentration aufweisen. Die Milchsäure ist seither Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte. „Es gibt hier viele Studien zum Primärtumor, ich habe hingegen ein metastatisches Gewebe untersucht. Mein Interessensgebiet ist der tumor-drainierende Lymphknoten, welcher sehr dicht am Tumor liegt und daher stark beeinflusst wird“, erläutert Angela Riedel und zeichnet zur Veranschaulichung eine weibliche Brust an die Tafel, mit einem Tumor, von dem Flüssigkeit zum tumordrainierenden Lymphknoten fließt. Als Wächterlymphknoten (Sentinel Lymph Node, SLN) filtert er als erster die vom Tumor ausgeschüttete Flüssigkeit.

Eigentlich sollte der Lymphknoten seiner immunologischen Funktion nachkommen und sogenannte T-Zellen aktivieren die den Tumor bekämpfen? Dass die T-Zellen im Lymphknoten gehemmt sind oder die Interaktion von T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen nicht in dem Ausmaß stattfindet, wie es sein sollte, das hat Angela Riedel bereits 2016 in Cambridge herausgefunden, wo sie als PostDoc gearbeitet hatte. Ihren Doktor in molekularer Onkologie hatte die gebürtige Westfälin zuvor an der University of Southern Denmark in Odense gemacht.

Reprogrammierung des Lymphknotens

Warum ist das Filtersystem der Lymphknoten gehemmt? Was hat den Lymphknoten derart reprogrammiert, dass er sogar eine ideale Umgebung für Metastasen bildet? Wenn eine Patientin mit Brustkrebs Metastasen an den Lymphknoten unter den Achseln hat, dann ist die Prognose schlecht, denn dann hat sich der Tumor ausgeweitet. Angela Riedel wollte herauszufinden, wie der Tumor, bevor er den Lymphknoten befällt, diesen beeinflussen kann, zunächst am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, dann am Uniklinikum Würzburg. „Dabei habe ich mein

Augenmerk auf die Fibroblasten gelegt. Das sind wichtige stromale Zellen, die dem Lymphknoten die Struktur geben, den Lymphknoten koordinieren und den Kontakt zwischen den dendritischen Zellen und T-Zellen herstellen. Wir haben schließlich gesehen, dass die Milchsäure das Stroma verändert. Die Untersuchungen in vitro konnten wir jetzt in vivo, an Mäusen, bestätigen.“

Die Milchsäure, die der Tumor bei der Glykolyse ausschüttet, blockiert die Immunabwehr. Der Tumor kann also die nachgeschalteten Lymphknoten reprogrammieren. Angela Riedel möchte aber nicht nur schauen, was verschiedene Tumorarten mit dem Lymphknoten prämetastatisch machen, sondern auch, was passiert, wenn die Metastase da ist, wie verhält es sich dann mit der Reprogrammierung? Lässt sich die Milchsäure zum Beispiel mit der Gabe von Natriumbicarbonat neutralisieren? In ihren Versuchen waren die negativen Effekte der Milchsäure zumindest nicht mehr zu sehen, sobald der pH-Wert angehoben wurde. Nun gilt es breitere Analysen zu machen, vor allem mit humanen Proben, die sie von der benachbarten Frauenklinik erhält.

Zucker und Fett fördern Brustkrebs und Metastasierung

Mit ihren Untersuchungen unterstreicht Angela Riedel einmal mehr die Bedeutung von Ernährung auf unsere Gesundheit. Ein Übermaß an Zucker und Fett fördert Brustkrebs und die Metastasierung. „Grundsätzlich geht es darum, dem Tumor das Futter wegzunehmen“, bringt es Angela Riedel auf den Punkt.

Die Mutter einer zweieinhalbjährigen Tochter ist mit Leib und Seele Forscherin. Der tumor-drainierende Lymphknoten hat es ihr besonders angetan, da er sowohl in der Immunantwort als auch im metastatischen Prozess involviert ist. „Er sollte die Balance halten, tut es aber nicht“, sagt sie. Schon in der Schule war sie fasziniert von der Genetik. Und gerade bei Krebs spielen Mutationen und chromosomale Änderungen eine große Rolle. Also war schnell klar, dass sie in der Biomedizin tätig sein möchte.

Traumjob

Am Mildred-Scheel-Nachwuchszentrum für Krebsforschung, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, habe sie vor zwei Jahren ihren Traumjob gefunden. Sie ist eine von insgesamt vier Juniorgruppenleitern. Statt im Labor zu experimentieren sitzt sie nun zunehmend am Schreibtisch, verteilt Aufgaben, koordiniert und publiziert. „Ich dachte, der Abschied vom Labor tut weh. Aber da unsere Doktoranten so gute Arbeit leisten, wir die Ergebnisse gemeinsam auswerten und diskutieren, vermisse ich das überhaupt nicht mehr.“ Da sie habilitieren möchte, ist sie auch in die Lehre eingebunden und unterrichtet im Fach Biochemie als Dozentin innerhalb des Schwerpunkts molekulare Onkologie. Am 21. April in San Diego werden nun statt Studierende hochkarätige Wissenschaftler vor ihr sitzen. Klar sei sie nervös, aber auch das schafft sie.

Publikation:

Angela Riedel, Moutaz Helal, Luisa Pedro, Jonathan J. Swietlik, David Shorthouse, Werner Schmitz, Lisa Haas, Timothy Young, Ana S.H. da Costa, Sarah Davidson, Pranjali Bhandare, Elmar Wolf, Benjamin A. Hall, Christian Frezza, Thordur Oskarsson, Jacqueline D. Shields; Tumor-Derived Lactic Acid Modulates Activation and Metabolic Status of Draining Lymph Node Stroma. Cancer Immunol Res 2022; <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-21-0778>