

Hirntumoren: Typische Mutation in Krebszellen legt das Immunsystem lahm

Der Austausch eines einzelnen Aminosäurebausteins in einem Stoffwechsellzym kann nicht nur den Grundstein für eine Krebserkrankung legen. Er kann auch das Immunsystem aushebeln, wie Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums, der Universitätskliniken Mannheim und Heidelberg und des Deutschen Krebskonsortiums jetzt veröffentlichen. Damit blockiert er die körpereigene Abwehr im Kampf gegen das veränderte Molekül und vereitelt gleichzeitig Immuntherapien von Hirntumoren. Diese Erkenntnis eröffnet nicht nur neue Einblicke in die Krebsentstehung und -entwicklung. Sie legt auch nahe, dass ein Umdenken bei der Immuntherapie von Tumoren erforderlich ist.

Veränderungen im Erbgut sind häufig der erste Schritt bei der Krebsentstehung. Oftmals reicht bereits der Austausch eines einzelnen Aminosäurebausteins. Ein Paradebeispiel dafür ist die veränderte Form des Stoffwechsellzyms IDH1 (Isocitrat-Dehydrogenase 1). IDH1 erfüllt eine wichtige Aufgabe im Energiestoffwechsel von Zellen. Ist IDH1 jedoch an einer entscheidenden Stelle verändert, lässt es eine Substanz namens 2-HG entstehen, die dem Körper schadet. Sie bringt den Stoffwechsel aus dem Tritt und kurbelt die Zellteilung an – der Grundstein für eine Krebserkrankung ist gelegt. Wissenschaftler bezeichnen ein solches krebsauslösendes Stoffwechselprodukt als Onkometabolit. Mehr als 70 Prozent aller niedriggradigen Gliome, einer Form von Hirntumoren, geht auf das Konto von 2-HG.

Nun haben Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und der Universitätskliniken Mannheim und Heidelberg herausgefunden, dass der Onkometabolit zudem die Immunabwehr beeinträchtigt. Eigentlich erkennt das Immunsystem das mutierte IDH1 als fremd. Das veränderte Molekül im Tumor sollte daher Abwehrzellen anlocken. Auf Grundlage dieser Erkenntnis haben die Wissenschaftler in der Vergangenheit bereits eine Impfung entwickelt, die das Immunsystem für den Kampf gegen Hirntumoren mit der speziellen IDH1-Mutation sensibilisiert.

Doch das Gegenteil ist der Fall, wie Michael Platten erklärt. Der Neurologe leitet eine Forschungsabteilung am DKFZ und ist Direktor der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mannheim. „In der direkten Umgebung von Tumoren mit der spezifischen Mutation in IDH1 finden wir nur sehr wenige Immunzellen, die zudem auch noch in ihrer Funktion gehemmt sind“, so Platten. „Das hat uns neugierig gemacht, und wir wollten wissen, ob der Onkometabolit 2-HG das Immunsystem direkt beeinflusst und auf welchem Wege.“

Tatsächlich zeigte sich, dass die Tumorzellen 2-HG in ihre Umgebung freisetzen. T-Zellen – körpereigene Abwehrzellen, die eine wichtige Rolle beim Kampf gegen Tumorzellen spielen – nehmen das freigesetzte 2-HG auf. In der Folge werden wichtige Signalwege in den T-Zellen gehemmt und die Abwehrzellen von einem aktiven auf einen inaktiven Zustand umprogrammiert. „Das könnte erklären, weshalb das Immunsystem das Entstehen dieser Tumoren nicht unterdrückt, obwohl es prinzipiell gegen Tumorzellen mit dem veränderten IDH1-Molekül vorgehen kann“, sagt Lukas Bunse, DKFZ und Universitätsklinikum Heidelberg, einer der Erstautoren der Veröffentlichung in Nature Medicine.

Doch die Wissenschaftler haben auch einen Weg gefunden, diese Blockade zu umgehen. Sie

verabreichten Mäusen mit IDH1-mutierten Tumoren einen Hemmstoff, den das Team um DKFZ-Forscher Andreas Deimling entwickelt hat. Dieser blockiert das veränderte IDH1-Molekül, so dass in den Tumorzellen kein 2-HG entsteht. Tatsächlich fanden die Wissenschaftler daraufhin vermehrt aktive Immunzellen in den Tumoren und ihrer direkten Umgebung. Zudem war bei den Tieren eine Immuntherapie bei gleichzeitiger Gabe des Hemmstoffs deutlich effektiver.

Platten sieht in dieser Erkenntnis Potenzial, mehr über andere Tumoren und deren Therapie zu lernen. „Wir kennen mittlerweile mehrere solcher Onkometaboliten bei verschiedenen Tumoren“, sagt der Neuroimmunologe. „Da wäre es interessant zu prüfen, ob das Hemmen der Immunabwehr möglicherweise ein übergeordnetes Prinzip von Onkometaboliten ist.“

Für die Behandlung von Tumoren mit verändertem IDH1-Molekül geben die Ergebnisse der DKFZ-Forscher jetzt schon eine neue Richtung vor. „Wir müssen bei künftigen Immuntherapien von zwei Seiten kommen“, sagt Platten. Es sei deutlich geworden, dass es nicht reiche, die körpereigene Abwehr gegen das veränderte IDH1-Molekül scharf zu machen. „Vielmehr müssen wir gleichzeitig das Zielprotein mit einem geeigneten Hemmstoff blockieren, um die Produktion von 2-HG und damit ein Drosseln der Immunantwort zu verhindern.“

Die Arbeit wurde gefördert durch das Deutsche Krebskonsortium DKTK, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Deutschen Krebshilfe, vom DKFZ-MOST-Programm, von der Dr. Rolf M. Schwiete-Stiftung, vom Helmholtz-Programm „Immunology and Infection“, vom Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden Württemberg (Sonderförderlinie „Neuroinflammation“), vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg und von der Wilhelm Sander-Stiftung.

Lukas Bunse, Stefan Pusch, Theresa Bunse, Felix Sahn, Khwab Sanghvi, Mirco Friedrich, Dalia Alansary, Jana K. Sonner, Edward Green, Katrin Deumelandt, Michael Kilian, Cyril Neftel, Stefanie Uhlig, Tobias Kessler, Anna von Landenberg, Anna S. Bergmann, Kelly Marsh, Mya Steadman, Dongwei Zhu, Brandon Nicolay, Benedikt Wiestler, Michael O. Breckwoldt, Ruslan Al-Ali, Simone Karcher-Bausch, Matthias Bozza, Iris Oezen, Magdalena Kramer, Jochen Meyer, Antje Habel, Jessica Eisel, Gernot Poschet, Michael Weller, Matthias Preusser, Minou Nadji-Ohl, Niklas Thon, Michael C. Burger, Patrick N. Harter, Miriam Ratliff, Richard Harbottle, Axel Benner, Daniel Schrimpf, Jürgen Okun, Christel Herold-Mende, Sevin Turcan, Stefan Kaulfuss, Holger Hess- Stumpp, Karen Bieback, Daniel P. Cahill, Karl H. Plate, Daniel Hänggi, Marion Dorsch, Mario L. Suvà, Barbara A. Niemeyer, Andreas von Deimling, Wolfgang Wick, Michael Platten: Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite R-2-hydroxyglutarate. Nature Medicine, 2018, DOI: 10.1038/s41591-018-0095-6

Ein Bild steht zum Download zur Verfügung unter:

https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/bilder/Bunse_IDH1_Mutation...

Bildunterschrift: Mutierte IDH1: Der Austausch einer einzigen Aminosäure blockiert die körpereigene Abwehr und vereitelt Immuntherapien von Hirntumoren.

Nutzungshinweis für Bildmaterial zu Pressemitteilungen

Die Nutzung ist kostenlos. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) gestattet die einmalige Verwendung in Zusammenhang mit der Berichterstattung über das Thema der Pressemitteilung bzw. über das DKFZ allgemein. Bitte geben Sie als Bildnachweis an: „Quelle: L. Bunse/DKFZ“. Eine Weitergabe des Bildmaterials an Dritte ist nur nach vorheriger Rücksprache mit der DKFZ-Pressestelle (Tel. 06221 42 2854, E-Mail: presse@dkfz.de) gestattet. Eine Nutzung zu kommerziellen Zwecken ist untersagt.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.000 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, interessierte Bürger und Fachkreise 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.