

T-Zell-Lymphome: Wie sich der Zucker-Hunger von Tumoren ausnutzen lässt

Ein Team der Technischen Universität München (TUM) hat entschlüsselt, was T-Zell-Lymphome vergleichsweise schnell wachsen lässt: Ein fehlender „Not-Aus-Schalter“ sorgt dafür, dass sie besonders viel Zucker verarbeiten und setzt weitere Prozesse in Gang. Durch Medikamente gegen andere Krebsarten lässt sich der Prozess stoppen und die Tumorzellen sterben ab. In naher Zukunft soll das in klinischen Studien erprobt werden.

T-Zell-Lymphome sind eine Untergruppe von Tumoren, die besonders aggressiv sind und sich schlecht behandeln lassen. Einer der Gründe dafür ist, dass vieles über die molekularen Prozesse bei dieser Form von Krebs bislang unbekannt ist. Das Team um Prof. Jürgen Ruland, Direktor des Instituts für Klinische Chemie der TUM und „Principal Investigator“ am TranslaTUM, dem Zentralinstitut für Translationale Krebsforschung der TUM, und Prof. Jaehyuk Choi von der Northwestern University in Chicago konnte jetzt wichtige Fragen beantworten und neue Ansätze für Behandlungen aufzeigen.

Die Lymphome entstehen durch genetische Veränderungen in bestimmten Immunzellen, den T-Zellen, die daraufhin ihre Funktion verlieren, sich stark vermehren und in verschiedenen Stellen des Körpers Tumore bilden. In einer früheren Studie im Fachmagazin „Nature“ konnte das Team um Ruland bereits zeigen, dass bei etwa einem Drittel der T-Zell-Lymphome ein bestimmtes Gen verändert war. Dieses beinhaltet die „Bauanleitung“ für das Protein PD-1. PD-1 funktioniert normalerweise wie ein Not-Aus-Schalter. Als sogenannter Tumorsuppressor verhindert es, dass mutierte Zellen sich vermehren und Krebs verursachen.

Zuckerstoffwechsel angekurbelt

„Wir haben jetzt herausgefunden, dass durch die Inaktivität von PD-1 in den T-Zellen entscheidende Prozesse angestoßen werden“, sagt Jürgen Ruland. „Beispielsweise wird der Zuckerstoffwechsel in den Tumoren angekurbelt. Man könnte sagen, dass sie erst damit große Mengen Zucker aufnehmen, um Energie für ihr Wachstum zu bekommen.“

Außerdem sind bei fehlendem PD-1 die Enzyme Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), mammalian target of rapamycin (mTOR) und ATP-Citrat-Lyase (ACLY) in den Zellen besonders aktiv. Sie bilden den Ausgangspunkt für den erhöhten Zuckerstoffwechsel und für verschiedene epigenetische Veränderungen in den Zellen. Letztere sind Prozesse, durch die einzelne Gene aktiviert oder deaktiviert werden. „Bei T-Zell-Lymphomen sorgen die epigenetische Veränderungen durch die ATP-Citrat-Lyase dafür, dass das Tumorwachstum zusätzlich angekurbelt wird“, sagt Jürgen Ruland.

Medikamente gegen andere Tumore könnten wirksam sein

In Versuchen mit Mäusen und Zellkulturen aus menschlichen T-Zell-Lymphomen konnte das Team zeigen, dass die neuen Erkenntnisse sich vermutlich für Krebs-Therapien nutzen lassen. Hierbei wurde nachgewiesen, dass die T-Zell-Lymphomzellen, die den PD-1 Not-Aus-Schalter verloren haben, besonders stark auf Inhibitoren für PI3K, mTOR und ACLY ansprechen. Einige dieser Inhibitoren sind bereits als Medikamente verfügbar und befinden sich in der klinischen Entwicklung für die Bekämpfung anderer Tumorerkrankungen. In zeitnahen klinischen Studien, die in den USA

gestartet werden sollen, soll die Wirksamkeit dieser Inhibitoren bei aggressiven T-Zell-Lymphomen untersucht werden.

Publikation:

Wartewig, T., Daniels, J., Schulz, M. et al. PD-1 instructs a tumor-suppressive metabolic program that restricts glycolysis and restrains AP-1 activity in T cell lymphoma. Nat Cancer (2023). <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00635-7>

Weitere Informationen:

Diese Meldung auf
tum.de: <https://www.tum.de/aktuelles/alle-meldungen/pressemitteilungen/details/wie-sich-...>

Das TranslaTUM (<https://www.translatum.tum.de/>) ist ein interdisziplinäres Forschungsinstitut der TUM. Dort erforschen Mediziner:innen gemeinsam mit Wissenschaftler:innen aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften die Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Krebserkrankungen.

Für seine Forschungsarbeiten wurde Prof. Ruland vielfach ausgezeichnet, unter anderem mit dem Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis. Er ist Sprecher des Transregio SFB 1335 „Aberrant Immune Signals in Cancer“. <https://www.sfb1335.med.tum.de>