

Was Zellen des Hodgkin-Lymphoms ungehindert wachsen lässt

Zwar ist das klassische Hodgkin-Lymphom heute meist gut behandelbar, doch noch immer gibt das Krankheitsgeschehen Rätsel auf. Ein Team um Professor Claus Scheidereit vom Max-Delbrück-Centrum hat nun einen wichtigen Botenstoff für die Biologie dieses Lymphoms identifiziert: LTA. Er trägt dazu bei, dass der Krebs ungehindert wachsen kann - indem er zum Beispiel Gene für Immun-Checkpoint-Liganden aktiviert, die Tumorzellen vor der körpereigenen Abwehr schützen.

Hodgkin-Lymphome sind Tumorerkrankungen des lymphatischen Systems. Sie gehen mit Schwellung der Lymphknoten einher, sowie weiteren Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Charakteristisch für diese Krebserkrankung sind die so genannten Hodgkin-Zellen sowie die riesigen mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen. Eine Besonderheit dieser Form des Lymphdrüsenkrebs ist, dass lediglich ein geringer Anteil der Tumormasse aus entarteten Zellen besteht. Die Lymphknotenschwellungen gehen vielmehr darauf zurück, dass Hodgkin-Zellen Botenstoffe aussenden, die Lymphozyten anlocken und in die Lymphknoten einwandern lassen.

Die Heilungschancen für Patienten mit Hodgkin-Lymphom stehen heutzutage gut: Mehr als 90 Prozent der Betroffenen mit einem örtlich begrenzten und mehr als 80 Prozent der Erkrankten mit einem fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom können geheilt werden. „Aber vor dem Hintergrund, dass oftmals junge Menschen erkranken, die nach ihrer Heilung noch viele Jahre leben, ist die Chemotherapie, die als Standardbehandlung zum Einsatz kommt, nicht unproblematisch“, sagt Professor Claus Scheidereit, Leiter der Arbeitsgruppe Signaltransduktion in Tumorzellen am MDC. Eine Chemotherapie kann gesundes Körpergewebe nachhaltig schädigen. Spätfolgen wie Erkrankungen von Herz und Lunge, hormonelle Störungen, Unfruchtbarkeit sowie Zweittumoren drohen. „Wir müssen daher neue therapeutische Ansätze entwickeln, mit denen sich derartige Probleme vermeiden lassen“, sagt Scheidereit.

NF-kappa-B befindet sich bei den Krebszellen ständig im Zellkern

Vor diesem Hintergrund untersucht der Forscher mit seinem Team und in enger Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von Professor Stephan Mathas, MDC und Charité Universitätsmedizin Berlin sowie weiteren Arbeitsgruppen des MDC, detailliert die Mechanismen, die zur Entstehung von Hodgkin-Lymphomen beitragen. „Wir wissen bereits seit längerem, dass NF-kappa-B dabei eine zentrale Rolle spielt“, sagt Scheidereit. Dabei handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der die Aktivität bestimmter Gene ankurbelt. Er befindet sich normalerweise im Zytoplasma und wandert nur bei Bedarf vorübergehend in den Zellkern. Dort steuert er die Genexpression und wandert nach getaner Arbeit zurück ins Zytoplasma. Bei Hodgkin-Zellen befindet sich NF-kappa-B jedoch dauerhaft im Zellkern und beeinflusst die Genaktivität derart, dass die Zellen dem programmierten Zelltod entgehen, sich ungebremst vermehren und zudem Botenstoffe ausschütten, die Lymphozyten in den erkrankten Lymphknoten locken. „Es ist allerdings bisher nur teilweise verstanden, warum NF-kappa-B bei Hodgkin-Zellen im Kern bleibt“, betont der MDC-Forscher.

Um diesen Mechanismus besser zu verstehen, untersuchten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Zellkulturen, welche Moleküle Hodgkin-Zellen ausschütten, die NK-kappa-B-

aktivieren. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die in der Fachzeitschrift „Blood“. „Dabei haben wir einen einzigen Faktor identifiziert, der NF-kappa-B aktiviert und von Hodgkin-Zellen sekretiert wird: Ein Botenstoff namens Lymphotoxin-alpha, oder kurz LTA“, sagt Dr. Eva Kärger, Co-Autorin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in Scheidereits Team. Eine Analyse von Daten aus Gewebeproben aus Lymphknoten bestätigte, dass in Hodgkin-Lymphknoten auffallend viel LTA entsteht. „Umgekehrt konnten wir auch zeigen, dass eine Hemmung von LTA die NF-kappa-B-Aktivität in Hodgkin-Zellen blockiert“, sagt Kärger.

Ein Angriffspunkt für neue Behandlungsstrategien?

Mithilfe von Genexpressionsanalysen ist es den Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen um Scheidereit gelungen, eine zentrale Rolle von LTA in Hodgkin-Zellen nachzuweisen: LTA aktiviert demnach nicht nur NF-kappa-B, sondern treibt auch das Ausschütten verschiedener Botenstoffe an, die dazu beitragen, dass Lymphozyten in den Lymphknoten einwandern und eine günstige Mikroumgebung für die Krebszellen schaffen. Außerdem sorgt es dafür, dass die Krebszellen so genannte Immun-Checkpoint-Liganden exprimieren, die sie vor Angriffen durch das Immunsystem schützen.

Dass LTA in den Hodgkin-Zellen so aktiv ist, hat einen Grund: „Wir haben herausgefunden, dass sich LTA selbst durch eine positive Feedbackschleife hochreguliert“, erklärt Scheidereit. Bremsen kann diese Schleife ein Regulator namens A20. Doch der ist in Hodgkin-Lymphomen häufig mutiert und fällt daher als Kontrollmechanismus aus.

Mit LTA haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des MDC einen wichtigen Mitspieler im Krankheitsgeschehen des Hodgkin-Lymphoms identifiziert, wie Scheidereit betont: „Unsere Arbeit lässt vermuten, dass LTA ein guter Angriffspunkt sein könnte, um die Behandlungsstrategien für das Hodgkin-Lymphom zu erweitern.“

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) wurde 1992 in Berlin gegründet. Es ist nach dem deutsch-amerikanischen Physiker Max Delbrück benannt, dem 1969 der Nobelpreis für Physiologie und Medizin verliehen wurde. Aufgabe des MDC ist die Erforschung molekularer Mechanismen, um die Ursachen von Krankheiten zu verstehen und sie besser zu diagnostizieren, verhüten und wirksam bekämpfen zu können. Dabei kooperiert das MDC mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Berlin Institute of Health (BIH) sowie mit nationalen Partnern, z.B. dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), und zahlreichen internationalen Forschungseinrichtungen. Am MDC arbeiten mehr als 1.600 Beschäftigte und Gäste aus nahezu 60 Ländern; davon sind fast 1.300 in der Wissenschaft tätig. Es wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Berlin finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Originalpublikation:

Linda von Hoff et al. (2019:) „Autocrine LTA signaling drives NF-κB and JAK-STAT activity and myeloid gene expression in Hodgkin lymphoma“. Blood. DOI: 10.1182/blood-2018-08-871293

Weitere Informationen:

http://AG Scheidereit: <https://www.mdc-berlin.de/scheidereit>

http://Publikation: <http://www.bloodjournal.org/content/133/13/1489.long?sso-checked=true>

http://MDC Berlin: <https://www.mdc-berlin.de>

