

Wie Hirntumoren im Takt bleiben – und warum sie das so gefährlich macht

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Universitätsklinikums Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums beschreiben in „Nature“ Tumorzellen mit Schrittmacherfunktion in hochgradig aggressiven Glioblastomen / Eigenrhythmus des Tumorzellnetzwerks fördert Wachstum und Widerstandsfähigkeit des Hirntumors / Forschungsarbeit im Rahmen des Sonderforschungsbereiches UNITE unter Federführung der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg

Glioblastome, höchst aggressive Hirntumoren, ticken buchstäblich anders als das gesunde Gehirn, wie Forschende des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) aktuell im Fachjournal „Nature“ berichten. Sie entdeckten, dass einzelne, besonders gut vernetzte Zellen im Tumorgewebe die Funktion von Schrittmachern übernehmen. Sie geben fortan den Takt von Aktivitätssignalen für das gesamte Tumorzell-Netzwerk vor. Mit gravierenden Folgen: Das Aktivitätsmuster aktiviert in den Tumorzellen zwei zentrale molekulare Mechanismen, die das Wachstum des Glioblastoms vorantreiben und dessen Widerstandskraft erhöhen. Zudem identifizierte das Team um Professor Dr. Frank Winkler in der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie an UKHD und DKFZ den Ionen-Kanal, der den Tumorzellen ihre Schrittmacherqualitäten verleiht. Er könnte einen Ansatzpunkt für zukünftige Therapien bieten: Die gezielte Hemmung bremste im Tierversuch das Tumorstwachstum und führte zum Absterben von Teilen des Tumornetzwerks.

Die Tumorzellen der Glioblastome bilden ähnlich wie gesunde Hirnzellen ausgedehnte Netzwerke und infiltrieren damit weite Teile des Gehirns. Dank dieser Verzweigungen lassen sie sich durch eine Operation nicht vollständig entfernen und überstehen auch intensive Chemo- und Strahlentherapie. Wichtiger Baustein dieser Organisationsstruktur ist der Informationsaustausch der Tumorzellen untereinander sowie das „Abhören“ der Kommunikationswege der Nervenzellen. Schwerpunkt der Forschungsarbeit von David Hausmann, Medizindoktorand in Winklers Arbeitsgruppe und Erstautor des Artikels, war die interne Kommunikation der Tumorzellen: „Wir wollten wissen, welche Informationen sich die Tumorzellen – hauptsächlich über Kalziumsignale – untereinander weitergeben und wie diese verschlüsselt sind – wir wollten die Sprache des Tumors verstehen.“

In speziell entwickelten Tumormodellen mit menschlichen Glioblastomzellen unter anderem in Form von Minutumoren in der Kulturschale sowie im Gehirn der lebenden Maus entdeckten die Forschenden neben einem grundsätzlich vorhandenen „gleichberechtigten“ Austausch eine hierarchische Organisationsstruktur: Einzelne Zellen des Netzwerks entwickeln sich zu Schrittmachern, die den anderen ihren Aktivitätsrhythmus vorgeben. Dabei ähnelt die grundlegende Netzwerk-Struktur des Glioblastoms der des Internets in Bezug auf die Kommunikationseffizienz: Die Schrittmacherzellen fungieren als Netzwerk-Knotenpunkte, sind also besonders gut mit anderen Tumorzellen vernetzt. Sie sind mit bestimmten Ionen-Kanälen ausgestattet – einer Voraussetzung für die rhythmische Aktivität. „Der Tumorrhythmus funktioniert ähnlich wie der Herzrhythmus. Tatsächlich kommt dieser Ionenkanal, der Kalzium-abhängige Kaliumkanal KCa3.1, auch in den Schrittmacherregionen des Herzens vor. Dort ist er aber nur einer unter vielen“, erläutert Hausmann.

So funktioniert es: Durch den Kanal strömen elektrisch geladene Kalium-Ionen ein, was die Oberflächenspannung der Zelle – egal ob Herz-, Nerven- oder Tumorzelle – verändert und diese aktiviert. Das Aktivierungssignal wird dann ans Netzwerk weitergegeben. Was im Herz zur Muskelkontraktion und zum Herzschlag führt, hat bei Glioblastomen die Aktivierung von zwei bestimmten molekularen Mechanismen (MAPK und NF-κB) zur Folge, wie die Forschenden herausfanden. Diese stehen in Zusammenhang mit dem aggressiven Wachstum und der enormen Widerstandskraft der Glioblastome. „Die Schrittmacherzellen senden in einer ganz bestimmten Frequenz und die ist offensichtlich der Aktivierungscode für genau diese beiden Signalwege. Damit haben wir gewissermaßen den Code der Tumorkommunikation geknackt“, sagt Seniorautor Prof. Winkler.

Die Arbeitsgruppe zeigte, dass sich nur wenige Prozent der Glioblastomzellen zu Schrittmachern entwickeln. Wenn einzelne von ihnen gezielt ausgeschaltet werden, sterben auch die sie umgebenden Zellen ab. „Mit den Schrittmachern haben wir eindeutig eine Achillesferse der Glioblastome entdeckt“, sagt Professor Dr. Wolfgang Wick, Ärztlicher Direktor der Neurologischen Klinik am UKHD und Leiter der Klinischen Kooperationseinheit Neuroonkologie. „Wenn es uns gelingt, den Kanal KCa3.1 effektiv zu blockieren und damit die Schrittmacher auszuschalten, könnte das die Tumoren nachhaltig schwächen und ihnen die Überlebensvorteile ihres Netzwerks nehmen.“ Einen passenden Wirkstoffkandidaten gibt es bereits, erste Test bei Mäusen verliefen vielversprechend. Klinische Studien müssen allerdings erst noch zeigen, ob er sich für die Therapie beim Menschen eignet.

Die Arbeiten wurden im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 1389 „Understanding and Targeting Resistance in Glioblastoma – UNITE“ durchgeführt. Sprecher ist Professor Dr. Wolfgang Wick.

Literatur

Hausmann D, Hoffmann DC, Venkataramani V, Jung E, Horschitz S, Tetzlaff SK, Jabali A, Hai L, Kessler T, Azorín DD, Weil S, Kourtesakis A, Sievers P, Habel A, Breckwoldt MO, Karreman M, Ratliff M, Messmer JM, Yang Y, Reyhan E, Wendler S, Loeb C, Mayer C, Figarella K, Osswald M, Solecki G, Sahm F, Garaschuk O, Kuner T, Koch P, Schlesner M, Wick W & Winkler F (2022). Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumor growth. Nature; in press. [DOI: 10.1038/s41586-022-05520-4](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05520-4)

Weitere Informationen im Internet

[Schwerpunkt Neuroonkologie der Neurologischen Klinik am UKHD](#)

[Arbeitsgruppe Experimentelle Neuroonkologie am DKFZ](#)