

## Zelltod oder Krebswachstum: eine Frage des Zusammenhalts!

**Wird der auf allen Krebszellen vorhandene Rezeptor CD95 aktiviert, so löst dies den programmierten Zelltod aus - oder regt im Gegenteil die Tumorzellen zum Wachstum an. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum zeigten nun: Wie sich die CD95-Aktivierung auswirkt, hängt davon ab, ob es sich um vereinzelte Krebszellen handelt, oder um Zellen im dreidimensionalen Verbund. Einzelne Zellen sind nach CD95-Aktivierung dem Tod geweiht. Dagegen führt CD95-Aktivierung bei Krebszellen im Verbund, wie beispielsweise in soliden Tumoren, zu einem Wachstumsstimulus. Das Ergebnis weist neue Wege, um wachstumsfördernde Signale gezielt in Todessignale für die Krebszellen umzuwandeln.**

Wie kleine Antennen tragen alle Krebszellen auf ihrer Oberfläche das Rezeptorprotein CD95. Wird dieser Rezeptor durch seinen Bindungspartner, den CD95-Liganden (CD95L), aktiviert, so löst dies den programmierten Zelltod (Apoptose) der Krebszelle aus - oder aber das genaue Gegenteil: „Bei der Untersuchung verschiedener Krebsgewebe haben wir erkannt, dass CD95-Aktivierung unter natürlichen Bedingungen in der Regel das Tumorstadium antreibt“, sagt Ana Martin-Villalba, die im DKFZ bereits seit vielen Jahren die Rolle von CD95 erforscht. Die Wissenschaftlerin hatte beim Glioblastom, einem bösartigen Hirntumor, die krebsfördernde Funktion von CD95 erstmals beschrieben.

Forscher denken intensiv darüber nach, wie sich die Medizin die andere Seite von CD95 zunutze machen und Krebszellen gezielt in den Tod treiben könnte. Dazu wollten Martin-Villalba und ihr Team zunächst verstehen, welche Faktoren darüber entscheiden, ob eine CD95-Aktivierung zu Zelltod oder Zellwachstum führt.

Dazu kooperierte das DKFZ-Team mit Motomu Tanaka von der Universität Heidelberg. Gemeinsam entwickelten die Forscher künstliche Zellmembranen, in die sie beliebige Mengen des CD95-Liganden einbauen konnten. Mit dieser Methode stellten sie fest, dass ein bestimmter Abstand zwischen den einzelnen Liganden-Molekülen erforderlich ist, um CD95 optimal zu aktivieren - und bei aus Biopsien von Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Glioblastomen isolierten Zellen in der Kulturschale tatsächlich Zelltod auslöst.

Die Forscher gingen nun davon aus, damit das Patentrezept gefunden zu haben, um Tumorzellen im Körper in den Tod treiben zu können und dehnten ihre Versuche auf Hirntumoren in Mäusen aus. Sie verabreichten den Tieren Latex-Kügelchen, deren Oberfläche mit CD95-Liganden in der optimalen Dichte bestückt war. Doch statt des erwarteten Rückgangs an Tumormasse passierte das Gegenteil: Die Tumoren beschleunigten ihr Wachstum.

Um die scheinbare Diskrepanz zwischen Kulturschale und Tierexperiment zu klären, experimentierten die Forscher mit sogenannten „Tumorsphären“, kleinen, in der Kulturschale gezüchteten Minitumoren. CD95-Aktivierung über die künstliche Zellmembran regte diese Zellkügelchen zum Wachstum an - sie zeigten ein Verhalten wie natürliches Tumorgewebe!

„Die Auswirkung der CD95-Aktivierung - Zelltod oder Wachstum - hängt offenbar in erster Linie davon ab, ob es sich um isolierte Krebszellen handelt, wie sie in der Kulturschale wachsen, oder um Zellen im dreidimensionalen Verbund“, erklärt Gülce Gülcüler aus Martin-Villalbas Team. Einzelne

Zellen sind nach CD95-Aktivierung dem Tod geweiht. In ihrer natürlichen Situation dagegen, also eingebunden in eine Gewebestruktur, ist die CD95-Aktivierung ein Wachstumsstimulus. Selbst der Kontakt zu einer einzigen Nachbarzelle reichte in Gülcülers Experimenten aus, um Tumorzellen vor CD95-induziertem Zelltod zu schützen.

„Das Ergebnis ermöglicht uns, neue Strategien zu entwickeln, um die wachstumsfördernden Signale des CD95 in Todessignale für die Krebszellen zu verwandeln. So könnten wir der Tumorzelle die Chance nehmen, Resistenz gegen Therapien zu entwickeln“, so Studienleiterin Martin-Villalba.

Dass die Blockade des CD95-Signals zusätzlich zur Radiotherapie beim fortgeschrittenen Glioblastom zu einem verbesserten Überleben führen kann, zeigte bereits vor einigen Jahren eine klinische Studie der Phase II. Dabei wurde ein Wirkstoff eingesetzt, den Ana Martin-Villalba maßgeblich mitentwickelt hatte. „Mit unseren aktuellen Ergebnissen konnten wir nun erstmals eine Erklärung dafür nachliefern, warum die CD95-Blockade das Krebswachstum tatsächlich bremst“, erklärt die Wissenschaftlerin.

Gülce S. Gülcüler Balta, Cornelia Monzel, Susanne Kleber, Joel Beaudouin, Emre Balta, Thomas Kaindl, Si Chen, Liang Gao, Meinolf Thiemann, Christian R. Wirtz, Yvonne Samstag, Motomu Tanaka and Ana Martin-Villalba: 3D cellular architecture modulates tyrosine kinase activity thereby switching CD95 mediated apoptosis to survival.

Cell Reports 2019 DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.054

### **Warum Tierversuche in der Krebsforschung unverzichtbar sind**

Todessignal oder Wachstumstreiber - warum die CD95-Aktivierung in Krebszellen so unterschiedlichen Ausgang nimmt, war bislang nicht bekannt. Dadurch konnte dieses für die Krebstherapie vielversprechende Signalsystem nicht gezielt zum Nutzen der Patienten weiter erforscht werden.

Durch den unterschiedlichen Ausgang der Experimente an Krebszellen in der Kulturschale und an Hirntumoren bei Mäusen kamen die Wissenschaftler nun erstmals der Erklärung auf die Spur. An Tumorsphären konnten die Forscher die Auswirkungen des Zellkontakts in einem experimentellen System anschließend bestätigen und dabei andere Einflussfaktoren wie etwa das Immunsystem ausschließen.

Durch dieses Ergebnis kann das therapeutische Potenzial einer CD95-Blockade nun viel gezielter weiterentwickelt werden.