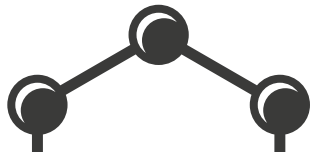


Pfizer Forschungspreis: Die Krebsforschung
Wie Tumorzellen zu neuem Leben erweckt werden



Tumorzellen sind nicht nur in der Lage, dem Alterungsprozess zu entgehen, sie können als Metastasen auch lange Zeit in bestimmten Organen in einem «Dornröschenschlaf» überdauern, um dann wieder «aufgeweckt» zu werden. Junge Forschende aus der Schweiz liefern bei der Aufklärung solcher und weiterer erstaunlicher Mechanismen einen wertvollen Beitrag. Sie wurden dafür mit dem diesjährigen Pfizer Forschungspreis ausgezeichnet.

Metastasen bleiben auch bei relativ gut behandelbaren primären Prostatakarzinomen eine sehr ernste therapeutische Herausforderung. In engem Zusammenhang mit der Bildung von metastasierenden Zellen steht das Schicksal alternder Tumorzellen. Eigentlich verhindert die «vorzeitige Alterung» gestresster oder geschädigter Zellen in einem Frühstadium die maligne Transformation und Ausbreitung – eine Tatsache, die man sich therapeutisch zunutze macht, indem mit Medikamenten eine solche Seneszenz induziert wird. Unter bestimmten Bedingungen werden alternde Tumorzellen jedoch nicht schwächer, sondern paradoxerweise sogar noch aggressiver und gleichzeitig resistenter gegen Chemotherapien, ein Phänomen, das vielen Krebsforschern über Jahre hinweg Kopfzerbrechen bereitete. Ilaria Guccini und Ajinkya Revandkar vom IOR Bellinzona und von der ETH Zürich fanden heraus, dass der sogenannte Metalloproteinases-1 Inhibitor TIMP-1 bei der Alterung der Krebszellen eine entscheidende Rolle spielt (1). Wenn nämlich das TIMP-1-Gen seine Funktion verliert und gleichzeitig Defekte am PTEN-Enzym auftreten, wer-



Ajinkya Revandkar



Ilaria Guccini

den die alternden Tumorzellen genetisch neu programmiert. Diese «Verjüngungskur» fördert die unkontrollierte Zellvermehrung und die Bildung von Metastasen. Ausgelöst wird dieser Prozess durch den Tumor selbst. Einfach ausgedrückt: Wird das TIMP-1-Gen ruhiggestellt, können vergreiste Krebszellen nochmal loslegen. Die Ergebnisse helfen dabei, bislang unverstandene Prozesse der Tumorzell-Seneszenz bei Prostatakrebs zu verstehen.

Warum erwachen «schlafende» Tumorzellen?

Bei den Forschungen von Ana Luisa Correia von der Universität Basel/Friedrich Mischer Institut Basel standen nicht alternde, sondern schlafende Tumorzellen im Vordergrund. Bekannt ist, dass die vom Primärtumor abgeschilferten Tumorzellen in weiter entfernten Geweben nach der Ankunft in einen «schlafenden» Zustand übergehen und dort Jahre oder sogar Jahrzehnte überdauern, um dann irgendwann «aufgeweckt» zu werden. Was die Zellen jedoch letztlich dazu bringt, aus ihrem Tiefschlaf zu erwachen und dann ungebremst zu wachsen, ist eine der fundamentalsten ungelösten Fragen der onkologischen Forschung. Mit einem speziell entwickelten Werkzeug konnte die Baselerin herausfinden,

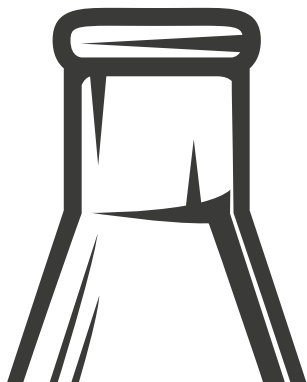


Ana Luisa Correia

dass sich die schlafenden Tumorzellen von Mäusen mit Brustkrebs besonders häufig in der Leber sammeln (2). Dieser Ruhezustand wird von den körpereigenen natürlichen Killerzellen kontrolliert. Dabei ist für die Frage, ob Tumorzellen aktiv werden oder nicht, die Grösse des Killerzellenpools am «Ruheplatz» entscheidend. Erst wenn es zu einer Reduktion der eigenen Abwehrzellen kommt, erwachen die Krebszellen zu neuem Leben. Gleichzeitig ist unter dem Einfluss des chemischen Botenstoffs CXCL12 eine Zusammenballung von aktivierten hepatischen Sternzellen (HSCs) zu beobachten. Solche Sternzellen sind eigentlich für die Regeneration beschädigter Leberzellen zuständig, scheinen aber auch bei der Aktivierung der Metastasen eine zentrale Rolle zu spielen. Würde man einen möglichst grossen Bestand der natürlichen Killerzellen erhalten, so die Hypothese, könnte möglicherweise das «Aufwachen» der Tumorzellen verhindert werden.

Mit «bewaffneten Fähren» gegen den Hirntumor

Aggressive Glioblastome sprechen kaum auf Immuntherapien an, weil die Umgebung des Karzinoms immunologisch «kalt» ist und Immunzellen unterdrückt. Wie kann man dieses Hindernis überwinden und wirkungsvolle Medikamente an die Tumoren bringen? Tobias Weiss und Emanuele Puca vom Universitätsspital/Universität Zürich und von der ETH Zürich wussten, dass L19-Antikörper an spezifische Tumorproteine binden, die nicht in gesunden Geweben vorkommen. Allerdings reicht ein solcher Antikörper alleine nicht aus, um ein Glioblastom wirkungsvoll zu bekämpfen. Also fusionierten sie für ihre Studie den L19-Antikörper mit einem inflammatorischen Zytokin zu einem aggressiven Immunzy-



tokin (L19-TNF) (3). Diese «bewaffnete Fähre» schickten sie intravenös zum Tumor, um dort lokal eine Immunantwort auszulösen. So konnten sie in Mäusen mit Glioblastom eine Anreicherung von L19-Fusionsproteinen im Hirntumor nachweisen und erfolversprechende langfristige Tumorzerstörungen erzielen. Überdies stellten die beiden Zürcher Forschenden fest, dass durch diese Strategie weitere Immunzellen im Körper stimuliert werden, die ebenfalls gegen den Tumor vorgehen. Aber nicht nur im Tiermodell, auch bei mehreren Patienten und Patientinnen mit rezidivierendem Grad-III/IV-Gliom kam es durch L19-TNF zu einer lokalen Immunantwort und einem begrenzten Absterben des Tumors.



Emanuele Puca



Tobias Weiss

Epigenetische Mechanismen bei pädiatrischen Tumoren

Im Gegensatz zu Tumoren bei Erwachsenen sind pädiatrische Tumoren häufig eng mit epigenetischen Störungen verbunden. Dabei ist im Zellkern nicht die DNA-Sequenz selbst von Veränderungen betroffen, sondern die dreidimensionale Struktur der Chromosomen. Dies wirkt sich wiederum auf die Aktivität der Gene aus. Deshalb wurden in den vergangenen Jahren epigenetische Faktoren immer mehr zum Ziel für vielversprechende neue therapeutische Optionen. Joana Marques



Joana Marques

vom Universitätskinderhospital Zürich stellte in diesem Zusammenhang das Protein CHD4 in den Fokus ihrer Forschungen (4). CHD4 ist an der epigenetischen Regulation der Genaktivität, der DNA-Reparatur und der Kontrolle der Zellteilung des Tumors beteiligt. Konkret: Es ist mitverantwortlich für die Entstehung des Rhabdomyosarkoms, einer seltenen, aber gefährlichen pädiatrischen Krebserkrankung. Marques konnte mithilfe einer Serie von Genom-Sequenzierungstechniken erstmals zeigen, dass CHD4 den eigentlichen Tumortreiber bei dieser Krebserkrankung unterstützt (den «Fusionstranskriptionsfaktor» PAX3-FOXO1) und dadurch essenziell für das Überleben der Zellen dieses Tumors ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit erweitern die Kenntnis um die Rolle epigenetischer Kontrolle von Tumoren erheblich und könnten dabei helfen, neue Therapieoptionen für pädiatrische Krebsformen zu erforschen – und zu finden.

Herpesviren gegen Hautlymphome

«Onkolytische Viren» sind in der Lage, in Tumorzellen einzudringen und sie zu zerstören. Als besonders geeignet im Kampf gegen bösartige Krebszellen haben sich dabei gentechnisch veränderte Herpesviren erwiesen. Allerdings sind viele Fragen zum Mechanismus dieser Strategie noch unbeantwortet. Egle Ramelyte, Aizhan Tastanova und Zsolt Balazs von der Universität und dem Universitätsspital Zürich injizierten gentechnisch veränderte onkolytische Herpes-Viren (T-VEC) in die Haut von Patienten mit lokal fortgeschrittenem B-Zell-Lymphom (5). Anschliessend nahmen sie über eine extrem feine Nadel zu unterschiedlichen Zeitpunkten von denselben Tumorerkrankungen immer wieder Proben. Dadurch konnte

erstmals mit einer grossen Zahl von Einzelzell-RNA-Analysen der Effekt der Virusbehandlung auf Zellebene fortlaufend beobachtet werden.

Es zeigte sich, dass sowohl die Tumorzellen als auch benachbarte Zellen um die Einstichstelle mit den Viren infiziert waren. Diese Infektion löste eine gegen den Tumor gerichtete Immunreaktion aus, die noch weit über den eigentlichen «Infektionsherd» nachweisbar war. Durch diese Probeentnahme mit nachfolgender Einzelzellanalyse ist ein deutlich besseres Verständnis für die biologischen Mechanismen von onkolytischen Virustherapien möglich.



Aizhan Tastanova



Egle Ramelyte



Zsolt Balazs

Klaus Duffner

Quelle: Pfizer Forschungspreis

Referenzen:

1. Guccini I et al.: Senescence reprogramming by TIMP1 deficiency promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Cell* 2021; 39(1):68-82.
2. Correia AL et al.: Hepatic stellate cells suppress NK cell sustained breast cancer dormancy. *Nature* 2021; 594: 566–571.
3. Weiss T et al.: Immunocytokines are a promising immunotherapeutic approach against glioblastoma. *Sci Transl Med* 2020; 12(564):eabb2311.
4. Marques JG et al.: NuRD subunit CHD4 regulates super-enhancer accessibility in fusion-positive Rhabdomyosarcoma and represents a general tumor dependency. *eLife* 2020; 9:e54993.
5. Ramelyte E et al.: Oncolytic virotherapy-mediated anti-tumor response: a single-cell perspective. *Cancer Cell* 2021; 39(3): 394-406.e4.

Fotos: zVg