

## Das Gift der Killerzellen

**Natürliche Killerzellen töten Tumorzellen durch Injektion des Proteins HMGB1, das die Energiegewinnung der Zellen durch aerobe Atmung blockiert. Heidelberger Wissenschaftler haben diesen bisher unbekanntem Mechanismus der Krebsabwehr aufgeklärt und sind nun dabei, ein neues Immuntherapiekonzept für Krebspatienten zu entwickeln.**



Dr. Georg Gdynia, Abteilung für Allgemeine Pathologie des Pathologischen Instituts am Universitätsklinikum Heidelberg. Er ist auch Leiter des EnFin-Labors und Kommissarischer Leiter der Klinischen Kooperationseinheit „Molekulare Tumorpathologie“ des Pathologischen Instituts und des DKFZ.

© Universitätsklinikum Heidelberg

Im Mai 2016 verlieh die Deutsche Gesellschaft für Pathologie bei ihrer 100. Jahrestagung in Berlin den Novartis-Preis an den Heidelberger Wissenschaftler Dr. Georg Gdynia für die Entdeckung eines neuen Wirkmechanismus zur Bekämpfung von Krebszellen durch das körpereigene Immunsystem. Mit seiner in der Fachzeitschrift Nature Communications publizierten Arbeit beschreibt Gdynia „neue metabolische Waffen des angeborenen Immunsystems, die die Bildung von Tumormetastasen verhindern können und Ansatzpunkte für neue Behandlungskonzepte und diagnostische Testverfahren bieten“, wie es in der Begründung für die Preisverleihung hieß. An dieser Arbeit waren neben seinem Team am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Heidelberg und am Deutschen Krebsforschungszentrum sowie Prof. Dr. Wilfried Roth, der jetzt am Universitätsklinikum Mainz tätig ist, auch Wissenschaftler des Heidelberger Instituts für Theoretische Studien und des Anorganisch-Chemischen Instituts der Universität Heidelberg beteiligt.

### Rekrutierung des angeborenen Immunsystems zur Immuntherapie

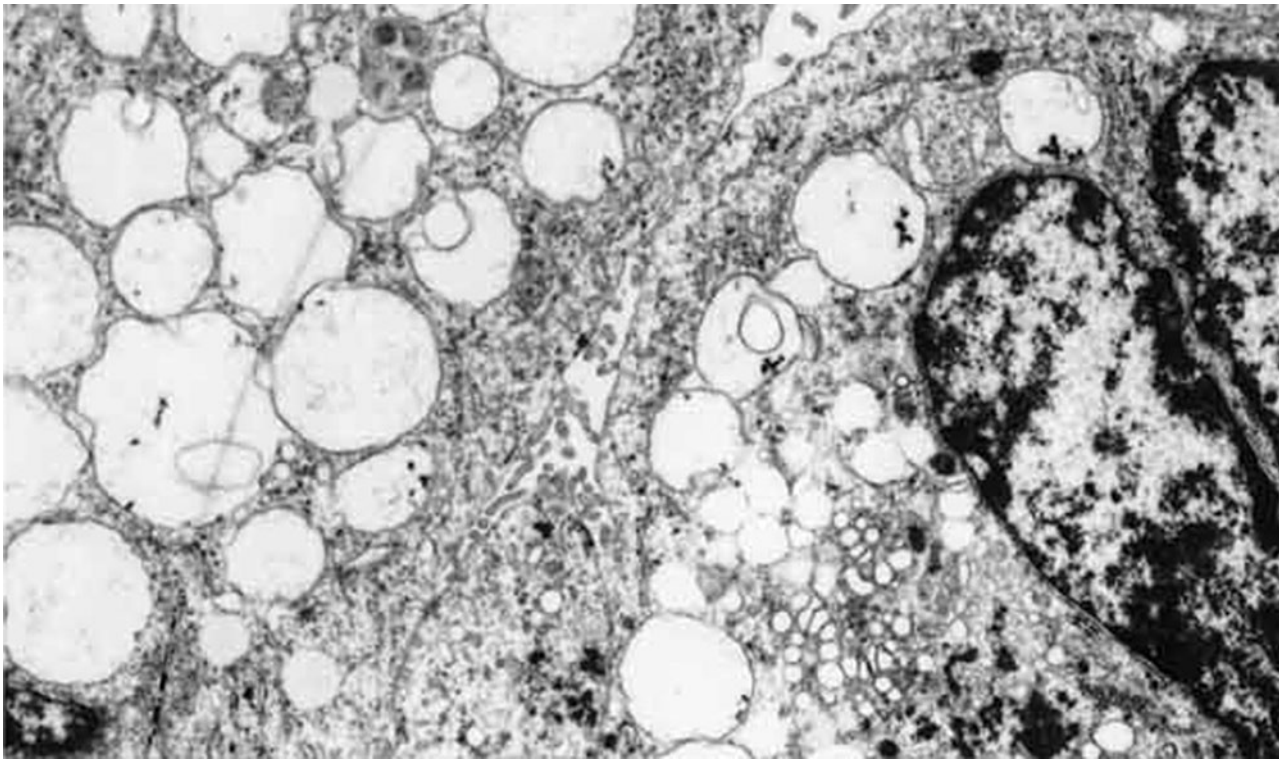
Die meist erforschten immuntherapeutischen Ansätze zur Bekämpfung von Krebskrankheiten betreffen das adaptive Immunsystem: Dabei geht es beispielsweise um T-Lymphozyten, die durch Tumorantigene aktiviert, beziehungsweise um Tarnungsmechanismen von Tumorzellen gegen diese Aktivierung, die überwunden werden müssen. Jetzt aber haben Gdynia und seine Mitarbeiter einen ganz anderen Mechanismus entdeckt, der von Zellen ausgeht, die zum angeborenen Immunsystem gehören – den sogenannten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). NK-Zellen setzen bei Darmkrebskrankungen aus ihren „Granula“ im Zytoplasma einen Protein-Cocktail frei, wenn sie bei ihrer Patrouille durch den Körper auf Darmkrebszellen stoßen und diese erkennen. Die Krebszellen sterben daraufhin oft innerhalb von Minuten ab. Als tödliche Komponente wurde jetzt von den Forschern das Protein „High Mobility Group Box 1“ (HMGB1) identifiziert. Von diesem Protein, einem Zytokin, waren bisher schon verschiedene andere Funktionen beschrieben worden – „zum Beispiel, dass es zur Ausreifung und Anlockung anderer Immunzellen beiträgt, erst jetzt hat es sich als potentes Zellgift entpuppt“, erklärte Gdynia.

### HMGB1 als Gift im Energiestoffwechsel von Tumorzellen

Die Heidelberger Wissenschaftler isolierten menschliches HMGB1-Protein durch Stimulation von NK-Zellen, die sie aus dem Blut gesunder Blutspender gewonnen hatten. Durch Behandlung mit reinem HMGB1 konnten bei Mäusen, die menschliche Dickdarmtumoren trugen, die Krebszellen abgetötet und die Tumoren zum Schrumpfen gebracht werden; manchmal verschwanden sie sogar vollständig. Dieser zytotoxische Effekt des Proteins auf die Darmkrebszellen wurde durch den HMGB1-spezifischen Hemmstoff Glycyrrhizin unterdrückt.

Durch eine Vielzahl von Experimenten an Krebszelllinien und Tierversuchen sowie Computermodellen konnte der Mechanismus des HMGB1-induzierten Zelltodes aufgeklärt werden. Er unterscheidet sich grundlegend von den Vorgängen, die bei den bekannten „klassischen“ Formen der Nekrose zum Absterben der Zellen führen. HMGB1 blockiert ein für die Zellatmung notwendiges Enzym der Glykolyse (die tetramere Isoform der Pyruvatkinase M2). Die aerobe (O<sub>2</sub>-abhängige) Energiegewinnung aus Glucose in den Mitochondrien kommt dadurch zum Erliegen, sodass nur die wenig effektive Energieerzeugung durch anaerobe Glykolyse übrig bleibt. Krebszellen, die auf eine sauerstoffabhängige Energiegewinnung angewiesen sind, sterben dadurch ab.

Wie die Forscher schon vor Jahren gezeigt haben, kommt es bei dieser Form des Zelltodes zur Bildung von ausgehöhlten Riesenmitochondrien. Wie die Forscher in einer weiteren Arbeit, die jetzt im Journal "Molecular & Cellular Oncology" erschienen ist, diskutieren, gibt es in den Tumoren auch eine HMGB1-resistente, an



Auftreten von Riesenmitochondrien beim HMGB1-induzierten Zelltod einer Tumorzelle; elektronenmikroskopische Aufnahme.  
© W. Roth und G. Gdynia, Klinische Kooperationseinheit Molekulare Tumorpathologie, DKFZ

den Energiestoffwechsel durch anaerobe Glykolyse angepasste Krebszellpopulation. Es ist wohlbekannt, dass vor allem diese besonders aggressiven, auch gegen Radio- und Chemotherapie weitgehend resistenten Tumorzellen die Hauptquelle von Rezidiven und Metastasen darstellen und damit für das weitere Schicksal der Krebspatienten entscheidend sind. Ein Teil dieser sogenannten anoxischen Krebszellen wird jedoch, wie aus den Experimenten der Heidelberger Wissenschaftler hervorgeht, unter bestimmten Bedingungen ebenfalls durch HMGB1 abgetötet.

### Ein Spin-off-Unternehmen zur Diagnostik anoxischer Tumorzellen

Diese Befunde legen dar, wie wichtig es ist, die Menge der anoxischen Zellen im Tumor zu kennen. Anhand dieser Information kann der Arzt abschätzen, wie wahrscheinlich der Krebs nach einer Operation erneut heranwächst und ob er auf gängige Medikamente anspricht, sodass man frühzeitig die bestgeeignete Therapie wählen kann. Derzeit entwickelt Gdynias Arbeitsgruppe den weltweit ersten Test, mit dem Onkologen in Zukunft prüfen können, wie hoch der Anteil dieser hochaggressiven Zellen im Tumor eines Patienten ist. Mit diesem Test, dem sogenannten "Energetic Fingerprinting" (EnFin), ist eine Unternehmensgründung in Vorbereitung, die im Rahmen des "EXIST-Forschungstransfer" des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie gefördert wird.

Seine Eigenschaft als Gift für den tumorspezifischen Abbau von Glucose macht HMGB1 zu einem für die Krebstherapie interessanten Objekt, wie Gdynia betonte: "Immuntherapien zielen in der Regel darauf ab, das Immunsystem darin zu unterstützen, die Krebszellen besser zu erkennen und zu bekämpfen. Eine Therapie mit HMGB1 hätte den Vorteil, dass sie zwar die Waffen des Immunsystems nutzt, aber nicht von dessen Funktionsfähigkeit abhängt und trotzdem sehr selektiv gegen Krebszellen wirkt." Allerdings kann unter den zahlreichen Varianten des Proteins nur die in den Granula der Killerzellen vorhandene Form Tumorzellen abtöten; die im Zellkern vorkommende HMGB1-Form beispielsweise kann das nicht. Gdynia und seine Kollegen haben ihr Verfahren zur Isolation und Reinigung von signifikanten Mengen an HMGB1 mit hochwirksamer Aktivität gegen Krebszellen ebenso wie das neue Therapiekonzept zum Patent angemeldet.

#### Originalpublikationen:

Gdynia G, Sauer SW, Kopitz J, Fuchs D, Duglova K, Ruppert T, Miller M, Pahl J, Cerwenka A, Enders M, Mairbörl H, Kamiński MM, Penzel R, Zhang C, Fuller JC, Wade RC, Benner A, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M, Zentgraf H, Schirmacher P, Roth W. The HMGB1 protein induces a metabolic type of tumour cell death by blocking aerobic respiration. *Nat Commun.* 2016 Mar 7;7:10764. doi:10.1038/ncomms10764. PubMed PMID: 26948869; PubMed Central PMCID: PMC4786644.

Adelheid Cerwenka, Jürgen Kopitz, Peter Schirmacher, Wilfried Roth, Georg Gdynia. HMGB1: the metabolic weapon in the arsenal of NK cells. *Molecular & Cellular Oncology.* <http://dx.doi.org/10.1080/23723556.2016.1175538>



Das Pathologische Institut des Universitätsklinikums Heidelberg (Leitung: Prof. Dr. Peter Schirmacher). Es ist das größte derartige Institut in Deutschland.  
© Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg