

Parvoviren für die Therapie von Hirntumoren

Manche Parvoviren wie das H-1PV greifen gezielt menschliche Krebszellen an und zerstören sie; in normalen Zellen dagegen können sie sich nicht vermehren. In einer ersten klinischen Studie wird mit derartigen Viren bereits eine Therapie gegen bösartige Hirntumoren erprobt. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum haben nun die Ursache für die selektive Wirkung von H-1PV entdeckt. Dadurch können jene Tumorpatienten identifiziert werden, die von einer Parvovirus-Therapie profitieren können.



Prof. Dr. Jean Rommelaere
© DKFZ

Parvoviren gehören zu den kleinsten bekannten Viren überhaupt (lat. parvus: klein). Nur etwa 5.000 Basenpaare umfasst ihr aus einer linearen Einzelstrang-DNA bestehendes Genom, das für nur wenige Proteine kodiert - darunter die Polypeptide der Kapsid-Hülle sowie ein paar regulatorische Proteine wie das NS1, die notwendig sind, damit sich die Viren in der Zelle vermehren und diese schließlich abtöten können.

Prof. Dr. Jean Rommelaere, der die Abteilung Tumorstudiologie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg leitet, forscht seit 1992 am DKFZ über Parvoviren. Der Grund für das wissenschaftliche Interesse an diesen winzigen Erregern liegt vor allem darin, dass

manche, normalerweise in Nagetieren vorkommende Parvoviren - darunter das H-1PV - normale menschliche Zellen zwar infizieren können, sich dort aber nicht vermehren und keine Krankheitssymptome verursachen. In Krebszellen dagegen reifen und vermehren sich die Viren rasch, und die Zellen werden bei der Freisetzung der Viren zerstört.

Viren finden den Weg in die Glioblastomzellen

Diese selektive Eigenschaft der Parvoviren für die Therapie von Krebserkrankungen zu nutzen, haben sich Rommelaere und seine Mitarbeiter zum Ziel gesetzt. Ihr Hauptaugenmerk liegt dabei

auf der Behandlung des Glioblastoms, des bösartigsten aller Hirntumoren des Menschen. Ein entscheidender Vorteil der Parvoviren ist ihre Kleinheit: Sie durchdringen problemlos die Blut-Hirnschranke und können deshalb über die Blutbahn verabreicht werden.

Vor fünf Jahren konnten die Forscher am Tiermodell zeigen, dass durch Parvoviren des Typs H-1PV menschliche Glioblastome, die im Hirn von Ratten heranwuchsen, vollständig zurückgebildet werden (s. Artikel vom 14.05.2010: „Viren gegen Krebs: Bösartige Hirntumoren bilden sich nach Therapie mit Parvoviren vollständig zurück“).

An der Neurochirurgischen Universitätsklinik Heidelberg wurde Ende 2011 eine klinische Studie begonnen, mit der erstmals die

Sicherheit einer Parvovirus-Therapie beim Menschen belegt wird. An der Studie nehmen Patienten mit fortgeschrittenem Glioblastom teil, denen steigende Virus-Dosierungen appliziert werden. Die Ergebnisse stimmen Dr. Jürg Nüesch, Arbeitsgruppenleiter in der Tumorstudiologie des DKFZ, optimistisch: "Schon jetzt haben wir gesehen, dass die Viren die Hirntumorzellen finden, sogar dann, wenn wir sie in die Armvene gespritzt hatten." Nebenwirkungen wurden bislang keine beobachtet, auch nicht bei einer hohen Dosis von 10⁹ Infektionseinheiten pro Patient. Ob die Viren auch helfen, das Überleben der Patienten zu verlängern, muss in einer größeren Studie geklärt werden.



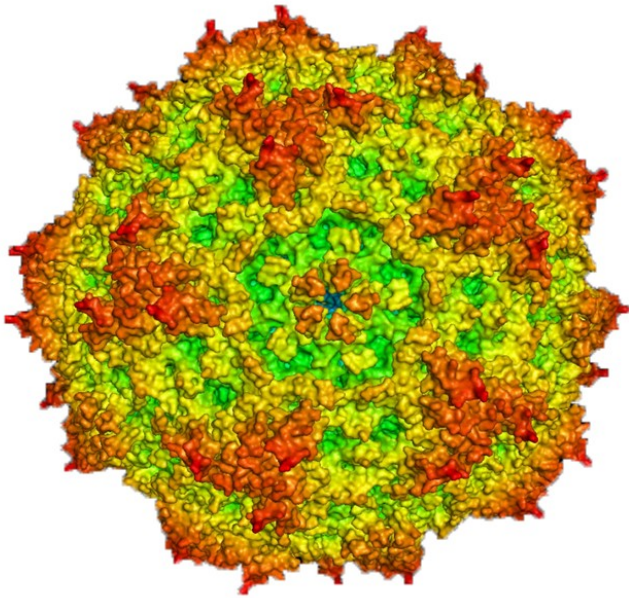
Dr. Jürg P. F. Nüesch
© DKFZ

Ursachen der Selektivität für Krebszellen

Die molekularen Ursachen der Selektivität von Parvoviren für Krebszellen waren lange rätselhaft. „Da die Viren aber möglicherweise bald schon eine Rolle in der Krebsmedizin spielen könnten, ist es wichtig zu wissen, warum sie sich beim Menschen ausschließlich in Tumorzellen vermehren“, erklärte Nüesch. Jetzt haben er und seine Kollegen Séverine Bär und Jean Rommelaere in einem Artikel in der Fachzeitschrift PLOS Pathogen einen Mechanismus vorgestellt, der diese Selektivität erklärt.

Parvoviren sind für die Vermehrung in den Zellen, die Zerstörung der Zellmembran und die Freisetzung der neuen Virusgeneration auf ein zelluläres Enzym angewiesen, die 3-Phosphoinositid-abhängige Kinase 1, kurz PDK1. Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle als Schalter in verschiedenen Signalketten, die das Zellwachstum und die Zellvermehrung steuern. PDK1 aktiviert andere Enzyme durch Phosphorylierung und wird selbst durch Phosphorylierung aktiviert. Normalerweise erfolgt diese Aktivierung durch extrazelluläre Wachstumsfaktoren unter Vermittlung bestimmter Phospholipide (Phosphatidylinositolphosphate) in der Zellmembran.

In den Zellen von Mäusen - die dem Parvovirus H-1PV als natürlicher Wirt dienen - entdeckten die Heidelberger Wissenschaftler jetzt einen Aktivierungsweg für PDK1 unabhängig von den externen Wachstumsfaktoren. Sie fanden einen Enzymkomplex namens PKC η /Rdx, der eine Phosphatgruppe auf den Serin-Rest in Position 138 im PDK1-Molekül der Maus überträgt und das



Computergeneriertes Modell des Ratten-Parvovirus H-1PV
© DKFZ

Enzym dauerhaft aktiviert. Damit erklärt sich, warum Parvoviren in Nagerzellen ihren vollständigen Vermehrungszyklus durchlaufen können: Die Aktivierung des PDK1-Enzyms ist erforderlich für die Funktion des Virusprotein NS1, das für die Regulation der viralen DNA und Genexpression ebenso wie für die Zytotoxizität und den Tod der Wirtszelle verantwortlich ist.

Nüesch und seine Kollegen untersuchten zahlreiche Gewebeproben von menschlichen Glioblastomen und fanden in vielen eine dem Maus-Enzym entsprechende, in Position 135 phosphorylierte Form von PDK1. Diese ständig im aktivierten Zustand vorliegende Form, „PDK1phosphoS135“, scheint für Hirntumoren in fortgeschrittenem Stadium charakteristisch zu sein. Sie ist wohl auch die

Ursache, warum die Parvoviren sich in Krebszellen - im Gegensatz zu normalen Zellen - vermehren. Wenn die Forscher menschliche Zellen - in denen sich die Viren normalerweise nicht fortpflanzen können - in der Kulturschale mit einer dauerhaft aktivierten Form von PDK1 ausstatteten, beobachteten sie eine erhöhte Synthese von Virus-DNA in den Zellen und einen durch NS1 induzierten Zelltod.

Wie Jürg Nüesch erklärt, ist eine ständig aktivierte PDK1 für die Krebszellen durchaus biologisch sinnvoll, denn damit sind sie von äußeren Wachstumsfaktoren unabhängig: „Das wiederum nützen die Parvoviren für ihre Zwecke aus. Wir haben hier erstmals eine molekulare Ursache für die natürliche Selektivität gefunden.“ Die Messung von PDK1phosphoS135 in menschlichen Hirntumoren erlaubt darüber hinaus eine Voraussage, bei welchen Tumoren eine Parvovirus-Therapie überhaupt anschlagen kann.

Originalpublikation:

Séverine Bär, Jean Rommelaere, and Jürg P.F. Nüesch: PKC η /Rdx-driven Phosphorylation of PDK1: A Novel Mechanism Promoting Cancer Cell Survival and Permissiveness for Parvovirus-induced Lysis. Plos Pathogen 2015, DOI: 10.1371/journal.ppat.1004703

Fachbeitrag

18.05.2015

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

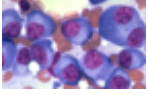
Dr. Jürg P.F. Nüesch

Schwerpunktprogramm Infektion und Krebs

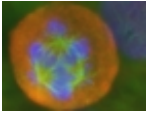
Abteilung Tumorstudiologie (F010)

- ▶ Abteilung Tumorstudiologie am
DKFZ

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends

Krebs

Virus

Molekularbiologie

Therapie

DKFZ