Cholesterin-Vorstufe schützt Krebszellen vor Zelltod und macht sie aggressiver

Eine Vorstufe des Cholesterins kann Krebszellen vor dem Zelltod durch Ferroptose schützen. Das haben Wissenschaftler von der Universität Würzburg, vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Stammzellinstitut HI-STEM nun in der Zeitschrift Nature veröffentlicht. Die Ergebnisse eröffnen neue Perspektiven, um die Behandlung von Krebs und anderen Krankheiten, die mit oxidativem Stress und Ferroptose einhergehen, zu verbessern.

Ferroptose ist eine eisenabhängige Form des Zelltods. Bei diesem Prozess oxidieren hochreaktive Radikale die Lipide der Zelle und lösen eine Kettenreaktion aus, die zur Schädigung der Zellmembran und schließlich zum Zelltod führt.

Ein internationales Team, geleitet von Wissenschaftlern von der Universität Würzburg, vom DKFZ und HI-STEM, zeigt nun, dass die Cholesterin-Vorstufe 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) als Antioxidans eine entscheidende Rolle bei der Aggressivität von Krebszellen spielt. 7-DHC wird in die Zellmembranen eingebaut und schützt die Krebszellen, indem es die Ferroptose verhindert. Die Forschenden zeigen: Wenn der letzte Schritt in der Cholesterin-Biosynthese, das Enzym 7-Dehydrocholesterin-Reduktase (DHCR7), gehemmt wird, sammeln die Krebszellen erhöhte Konzentrationen an 7-DHC an und werden extrem aggressiv.

„Bisher wurde die Anhäufung von 7-DHC nur mit neurologischen Entwicklungsstörungen in Verbindung gebracht. Jetzt zeigen wir, dass sie die zelluläre Fitness erhöht und bei Krebsarten wie dem Burkitt-Lymphom und dem Neuroblastom ein aggressiveres Verhalten fördern könnte", sagt Friedmann Angeli von der Universität Würzburg, Seniorautor der Veröffentlichung.

„Die Ergebnisse liefern auch eine mögliche Erklärung dafür, warum Burkitt-Lymphome mit Mutationen in DHCR7 sehr aggressiv sind. Bei Krebsbehandlungen, die oxidativen Stress und Ferroptose auslösen, sollten wir in Zukunft eine zusätzliche Blockade der 7-DHC-Produktion in Betracht ziehen, um zu verhindern, dass Tumorzellen dem Zelltod entgehen", sagt Hamed Alborzinia, DKFZ und HISTEM.

Das nächste Ziel des Forscherteams ist es, den Cholesterin-Biosyntheseweg während des Wachstums der Tumorzellen und der Behandlung zu untersuchen - nicht nur beim Burkitt-Lymphom, sondern auch bei anderen Krebsarten. Der neu entdeckte Ferroptose-Schutz durch 7-DHC eröffnet die Möglichkeit, um die Behandlung von Krebs und anderen mit Ferroptose verbundenen Krankheiten zu verbessern. Auch die Prüfung von Wirkstoffen, die auf die Cholesterin-Biosynthese abzielen und in der medizinischen Praxis bereits etabliert sind, sehen die Forschenden als vielversprechend.

Mögliche Auswirkungen auf die Tumorentwicklung

Die US Food and Drug Administration (FDA) hat bereits Medikamente zugelassen, die das Enzym DHCR7 hemmen können. Dazu gehört etwa Trazodon, das in den USA millionenfach gegen Schlaflosigkeit verschrieben wird. Personen, die dieses Medikament einnehmen, haben erhöhte Plasmaspiegel von 7-DHC. Die Studienautoren regen nun an, epidemiologische Untersuchungen durchzuführen. Damit wollen sie herausfinden, ob es bei Menschen, die regelmäßig Ferroptose-modulierende Medikamente einnehmen, Auffälligkeiten bei der Krebsinzidenz, dem Auftreten von Metastasen oder anderen kritischen Gesundheitsaspekten gibt.

Publikation:

Freitas, F.P., Alborzinia, H., dos Santos, A.F. et al. 7-Dehydrocholesterol is an endogenous suppressor of ferroptosis. Nature 626, 401–410 (2024). DOI: doi.org/10.1038/s41586-023-06878-9

Pressemitteilung

31.01.2024
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- HI-STEM gGmbH