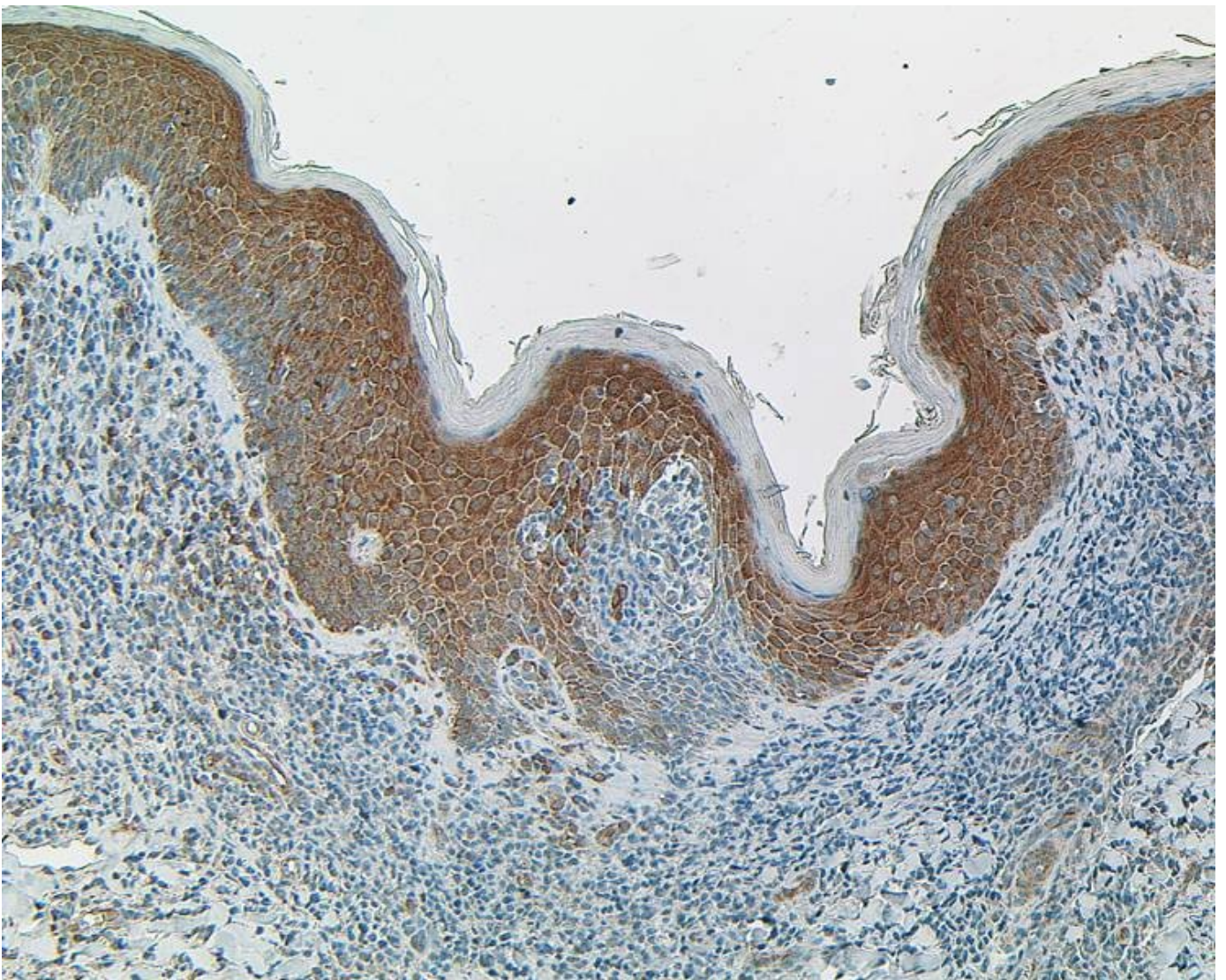


Molekularer Schalter für Lymphdrüsenkrebs entdeckt

Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) haben einen molekularen Schalter entdeckt, der an der Entstehung von Lymphdrüsenkrebs beteiligt ist: Fehlt das Protein PP4R1, können sich T-Zellen unkontrolliert teilen, im Körper umher wandern und schließlich Tumoren in der Haut bilden.



Gewebe-Dünnschnitt eines kutanen T-Zell-Lymphoms. Die Zellkerne sind blau gefärbt, PP4R1 braun. Die unter der Haut liegenden T-Zellen weisen keine braune Färbung und somit kein PP4R1 auf.

© Dr. Marco Herling, Universität Köln

Die Immunzellen des Körpers bekämpfen Eindringlinge wie Bakterien oder Viren und schützen so vor Krankheiten. In seltenen Fällen sind es jedoch die Immunzellen selbst, die den Körper schädigen – zum Beispiel, wenn sie sich unkontrolliert teilen und Tumoren bilden. Genau das passiert beim kutanen T-Zell-Lymphom, einer Form von Lymphdrüsenkrebs. Hier geraten die sogenannten T-Lymphozyten, eine besondere Art von Immunzellen, außer Kontrolle.

Ursache für das unkontrollierte Wachstum der T-Zellen kann ein Defekt im sogenannten NF- κ B-Signalweg sein. Dieser Signalweg regelt die Aktivität und Entwicklung von T-Zellen. Entzündungssignale sowie Bruchstücke von Bakterien und Viren schalten ihn ein. Eine Reihe von Proteinen innerhalb der Zelle leitet das äußere Signal bis in den Zellkern weiter. Hier wird schließlich die Aktivität einzelner Gene verändert. Das bewirkt, dass sich die T-Zellen vermehren und gegen die Eindringlinge aktiv vorgehen. Ist die Gefahr gebannt, versetzt eine Reihe von „Aus-Schaltern“ die T-Zellen wieder in ihren Ruhezustand. Gelingt das nicht, können sich die T-Zellen weiter teilen und zu Krebs führen. Nur wenige dieser „Aus-Schalter“ sind bisher bekannt.

Dr. Markus Brechmann und Thomas Mock, Mitarbeiter von Professor Dr. Peter Krammer in der Abteilung Immungenetik des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (DKFZ), haben nun einen zentralen „Aus-Schalter“ der Immunzellen identifiziert: PP4R1, die regulatorische Untereinheit 1 der Proteinphosphatase 4. Fehlt diese Untereinheit des Enzyms in T-Zellen, bleibt der NF- κ B-Signalweg dauerhaft aktiv, und es bilden sich Tumoren des T-Zell-Lymphoms in der Haut. Die Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift „Immunity“ mit Brechmann und Mock als Erstautoren veröffentlicht worden.

Um diesen zentralen „Aus-Schalter“ zu finden, veränderten die Forscher T-Zellen so, dass sie kurz leuchten, wenn der NF- κ B-Signalweg durch äußere Stimulation eingeschaltet wird. Danach schleusten sie verschiedene kurze RNA-Stücke in die Zellen ein, welche ganz spezifisch an jeweils eine bestimmte Boten-RNA in der Zelle binden und diese dadurch blockieren. Jede Boten-RNA ist eine Bauanleitung für ein bestimmtes Protein, wird sie blockiert, fehlt das entsprechende Protein. Fehlt ausgerechnet ein „Aus-Schalter“, leuchten die T-Zellen dauerhaft. In einer Kooperation mit Professor Dr. Michael Boutros, Abteilung Signalwege und Funktionelle Genomik am DKFZ, testeten die Forscher in einem Screening über 1000 RNAs. „Die Zellen, die kein PP4R1-Protein herstellen konnten, leuchteten permanent weiter und kehrten nicht in den Ruhezustand zurück“, sagt Dr. Rüdiger Arnold, Gruppenleiter in der Abteilung Immungenetik des DKFZ und Letztautor der Studie. „Das war ein Hinweis, dass die Zellen den NF- κ B-Signalweg ohne PP4R1 nicht ausschalten können.“ PP4R1 ist die Untereinheit eines Enzyms und die Forscher konnten zeigen, dass dieses Protein besonders wichtig ist, um den NF- κ B-Signalweg wieder abzuschalten.

Anhand von Patientenproben, die die Wissenschaftler von ihren klinischen Partnern in Köln und Mannheim erhielten, konnten die Wissenschaftler bestätigen, dass einige T-Zell-Lymphome der Haut tatsächlich auf eine verminderte Bildung von PP4R1 zurückgehen. Die Forscher fanden erste Hinweise darauf, dass PP4R1 nicht nur bei der Entstehung von T-Zell-Lymphomen eine Rolle spielt, sondern auch bei anderen Krebsarten. Jetzt suchen sie nach der Ursache, warum PP4R1 in manchen Krebszellen nicht mehr gebildet wird und erhoffen sich so in Zukunft neue Möglichkeiten der Therapie.

Publikation:

Brechmann M, Mock T, Nickles D, Kiessling M, Weit N, Breuer R, Müller W, Wabnitz G, Frey F, Nicolay JP, Booken N, Samstag Y, Klemke CD, Herling M, Boutros M, Krammer PH, Arnold R. A PP4 Holoenzyme Balances Physiological and Oncogenic Nuclear Factor-Kappa B Signaling in T Lymphocytes. *Immunity*. 2012 Oct 19;37(4):697-708. doi: 10.1016/j.immuni.2012.07.014

Pressemitteilung

03.12.2012

Quelle: DKFZ (03.12.2012)

dkfz.