

## Den Teufel mit dem Beelzebub austreiben

### *Simulierte Vireninfektion könnte Hautkrebs gezielt bekämpfen*

**Der schwarze Hautkrebs, das maligne Melanom, gehört zu den gefährlichsten Tumorarten. Er bildet rasch Metastasen aus, die sich bis in die Lunge oder Leber ausbreiten können und dann nicht mehr heilbar sind. Ein Forscherteam unter der Leitung des LMU-Pharmazeuten Privatdozent Dr. Robert Besch hat nun ein Verfahren entwickelt, das die Krebszellen in die Apoptose treibt, also in den programmierten Zelltod. Dazu wird synthetische Erbinformation von Viren in die Krebszellen eingeschleust, die sich daraufhin selbst vernichten. Gleichzeitig aktiviert diese Behandlung das Immunsystem, das dann die Krebszellen erkennt und zusätzlich bekämpft.**

Gesunde Zellen bleiben bei diesem Ansatz verschont, weil ein Schutzmechanismus sie vor dem programmierten Selbstmord bewahrt. In Laborversuchen konnten die Forscher zeigen, dass das neue Verfahren Hautkrebs-Metastasen in der Lunge erfolgreich reduziert - und so künftig möglicherweise als Grundlage für neuartige Krebstherapien genutzt werden könnte. (Journal of Clinical Investigation, 20. Juli 2009).

Hautkrebs ist weltweit auf dem Vormarsch: Wichtigster Auslöser sind Schäden der Haut durch starke und anhaltende Sonnenstrahlung oder künstliches UV-Licht in Solarien. Aber auch genetische Faktoren spielen eine Rolle. Werden die bösartigen Veränderungen nicht frühzeitig erkannt und vollständig entfernt, ist die Gefahr einer Metastasenbildung sehr hoch. Besonders problematisch ist zudem, dass die Tumoren weitgehend resistent sind gegenüber einer Bestrahlungs- oder Chemotherapie. Dabei verfügt der Körper über Schutzmechanismen, die geschädigte Zellen erkennen und reparieren - oder aber sie eliminieren.

"Wenn etwa die Erbsubstanz irreparabel beschädigt ist, wird bei der betreffenden Zelle normalerweise der programmierte Selbstmord eingeleitet", sagt Robert Besch, Leiter der Studie und der Arbeitsgruppe "Zelladhäsion" an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. "Die Apoptose schützt also den Körper vor potentiell gefährlichen Zellen." Bei Krebs ist dieses Programm außer Gefecht gesetzt.

Viren dagegen, die nur ihre nackte Erbinformation in die Körperzellen einschleusen, erkennt der Körper anhand bestimmter Merkmale. Daraufhin wird in den infizierten Zellen Apoptose eingeleitet. "Wir wollten die Mechanismen der Virenabwehr zur Bekämpfung von Tumoren einsetzen", berichtet Professor Gunther Hartmann von der Universität Bonn. "Dazu haben wir künstlich hergestelltes Viren-Erbgut wie ein Arzneimittel eingesetzt." Diese sogenannte Triphosphat-RNA besitzt charakteristische chemische Merkmale, mit deren Hilfe der Körper eine Virusinfektion identifizieren und bekämpfen kann. Gegenüber intakten Viren hat die synthetische RNA den Vorteil, dass sie sich nicht im Körper ausbreiten und vermehren kann.

Wirksam ist sie dennoch: Melanomzellen verleitet sie zum sofortigen programmierten Selbstmord - und löst so ein massives Absterben der Krebszellen aus. Gesunde Zellen blieben dagegen verschont. "Wir konnten beobachten, dass alle Zellen als Antwort auf die künstliche Viren-RNA vermehrt Proteine produzierten, die normalerweise die Apoptose einleiten", berichtet Besch. "Das Spannende daran ist, dass ein Protein namens Bcl-xL in gesunden Zellen - und nur dort - den programmierten Zelltod verhindert hat." In der Studie, die von der Deutschen Krebshilfe und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wurde, verringerten sich im Tierversuch die Tumoren in Größe und Masse deutlich.

Zusätzlichen Schub erfährt dieser therapeutische Ansatz durch einen weiteren wichtigen Akteur, der durch Virus-RNA auf den Plan gerufen wird: "Tumoren sind oft im Körper quasi unsichtbar und werden nicht angegriffen", sagt Privatdozent Dr. Simon Rothenfusser von der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU. "Unsere Versuche zeigten, dass die Behandlung mit Virus-RNA dazu führte, dass die Melanomzellen vom Immunsystem wieder erkannt werden. Die Körperabwehr konnte dann die restlichen Tumorzellen als Fremdkörper identifizieren und angreifen", ergänzt Dr. Hendrik

Poeck ebenfalls maßgeblich an der Studie beteiligt.

"Dank seiner kombinatorischen Wirkung ist dies ein vielversprechender Ansatz für eine neue Therapie des malignen Melanoms und möglicherweise auch für andere Krebserkrankungen", meint Besch. "Bis die neue Methode auch an Patienten getestet oder tatsächlich in der Krebstherapie eingesetzt werden könnte, sind zunächst aber noch ausführlichere Forschungsarbeiten nötig." Die Untersuchung wurde in enger Zusammenarbeit der Dermatologischen Klinik mit der Abteilung für Klinische Pharmakologie der LMU und dem Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt, und unter anderem im Rahmen des DFG-Graduiertenkollegs 1202 "Oligonukleotide in Zellbiologie und Therapie" unterstützt.

(CA/suwe)

**Publikation:**

"Proapoptotic signaling induced by RIG-I and MDA-5 results in type I interferon-independent apoptosis in human melanoma cells"; Robert Besch, Hendrik Poeck, Tobias Hohenauer, Daniela Senft, Georg Häcker, Carola Berking, Veit Hornung, Stefan Endres, Thomas Ruzicka, Simon Rothenfusser, Gunther Hartmann; The Journal of Clinical Investigation, 20. Juli 2009 (online)

**Quelle:**

Pressemeldung der [Ludwig-Maximilians-Universität München](http://www.lmu-muenchen.de), 21. Juni 2009

[www.medizin-telegramm.com](http://www.medizin-telegramm.com)