

Prof. Dr. Ralf Küppers

Leiter der Arbeitsgruppe "Molekulare Genetik"

Neues Krebsgen im Hodgkin-Lymphom identifiziert

Das Hodgkin-Lymphom ist eine der häufigsten Formen von Lymphdrüsenkrebs der westlichen Welt und betrifft relativ häufig auch junge Erwachsene. Die Entstehung des Hodgkin-Lymphoms ist noch weitgehend unverstanden. Eine zentrale Rolle für das Überleben der Tumorzellen des Hodgkin-Lymphoms spielt die unkontrollierte Aktivität eines wichtigen Genregulators, des Transkriptionsfaktors NF κ B. In einem wissenschaftlichen Projekt hat unsere Arbeitsgruppe in Kooperation mit dem Humangenetiker Prof. Reiner Siebert aus Kiel und dem Pathologen Prof. Martin-Leo Hansmann aus Frankfurt eine neue genetische Ursache für die unkontrollierte NF κ B-Aktivität und damit für die Entstehung des Hodgkin-Lymphoms identifiziert: ein negativer Regulator der NF κ B-Aktivität, A20 genannt, ist in 40% der Fälle durch Schäden am entsprechenden Gen unwirksam geworden.

Das Hodgkin-Lymphom ist eine ungewöhnliche Krebserkrankung, da die malignen Tumorzellen, die Hodgkin- und Reed/Sternberg (HRS)-Zellen genannt werden, meist nur ca. 1% der Zellen im Tumorgewebe repräsentieren. Durch Verbesserungen in der Behandlung können heute fast 90% der Patienten geheilt werden. Allerdings stellt die hohe Rate an Wieder-Erkrankungen, die mit der Therapie im Zusammenhang stehen, ein bedeutsames klinisches Problem dar.

Eine zentrale Rolle für das Überleben der Tumorzellen des Hodgkin-Lymphoms spielt die unkontrollierte, starke Aktivität des Faktors NF κ B, der als "Genschalter" die Ausprägung vieler Gene kontrolliert. Dieser Faktor ist normalerweise nur kurzzeitig in Zellen aktiv und fördert das Überleben der Zellen (siehe Abbildung 1).

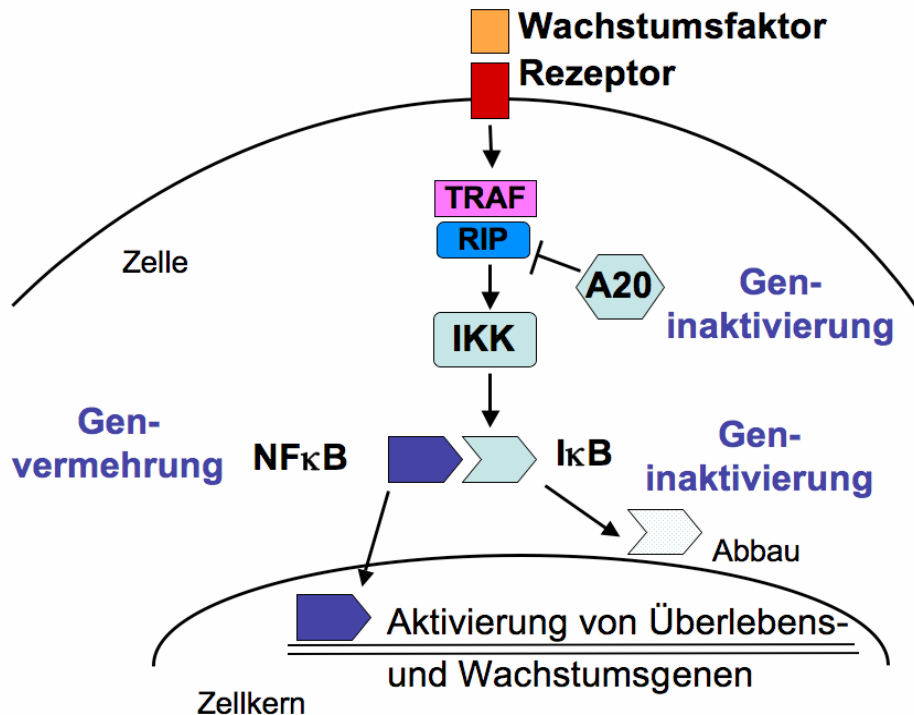


Abbildung 1: **Bedeutung des NFκB-Signalweges im Hodgkin-Lymphom**

Der Genregulator NFκB spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung des Hodgkin-Lymphoms. Wenn ein Wachstumsfaktor an einen Rezeptor auf der Zelloberfläche einer Zelle bindet, löst dies über mehrere Zwischenstufen ein Wachstumssignal in der Zelle aus. NFκB wird normalerweise im Zytoplasma der Zelle durch Bindung an den Hemmfaktor IκB zurückgehalten. Bei einem Wachstumssignal wird IκB abgebaut, so dass NFκB in den Zellkern wandern kann und dort viele Wachstums- und Überlebensgene aktiviert. Dieses Signal wird normalerweise zusätzlich negativ reguliert durch den Faktor A20, der einen weiteren Faktor im Signalweg (RIP) abbaut. Im Hodgkin-Lymphom sind die Gene für A20 und IκB häufig inaktiviert, so dass die Zellen ständig ein Wachstumssignal erhalten oder eines der Gene für NFκB vermehrt wurde, so dass dieser Faktor vermehrt produziert wird.

In den Krebszellen des Hodgkin-Lymphoms ist der Faktor aber ständig sehr stark aktiv und schützt die Tumorzellen daher vor Zelltod, was ihre Eliminierung erschwert. Die molekularen Ursachen dieser deregulierten NFκB-Aktivität konnten bislang nur in einem Teil der Fälle identifiziert werden. Wir haben gemeinsam mit unseren Kooperationspartnern nun einen die NFκB-Aktivität hemmenden Faktor identifiziert, der in 40% der Fälle des Hodgkin-Lymphoms durch Mutationen (Genschäden) inaktiviert ist. Dazu wurden einzelnen Tumorzellen aus dem Gewebeverband isoliert und molekular untersucht. Wir konnten sowohl chromosomale Schäden in diesem Faktor, der A 20 genannt wird, als auch kleine Genveränderungen in Tumorzellen aufdecken, die einzeln aus Gewebeschnitten isoliert wurden (Abbildungen 2a und 2b).

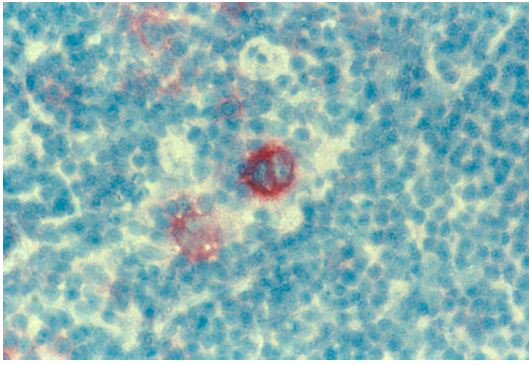


Abbildung 2a

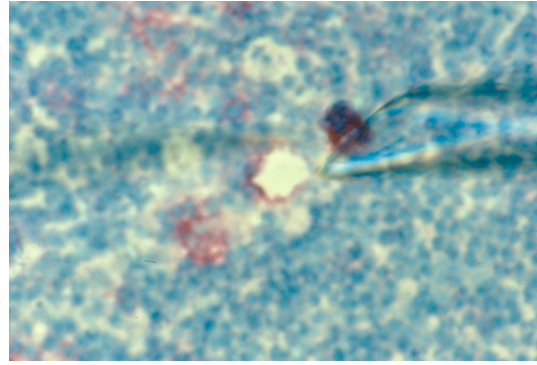


Abbildung 2b

Tumorzellen des Hodgkin-Lymphoms und deren Isolierung

Abbildung 2a zeigt in einem Gewebeschnitt blau gefärbte Kerne normaler Zellen mit zwei rot eingefärbten Tumorzellen. Abbildung 2b zeigt, wie eine einzelne Tumorzelle, die durch eine Laser-Vorrichtung abgetrennt wurde, mit Hilfe einer feinen Glaskapillare aus dem Gewebeverband isoliert werden kann.

Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass eine Rekonstitution des defekten Genes in den Tumorzellen deren Überleben einschränkt. Durch diese Befunde wurde A20 als sogenannter Tumorsuppressor und neues Gen identifiziert, das an der Krebsentstehung beteiligt ist. Zudem haben wir auch bei einem anderen Lymphom, dem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom, Genschäden im A20-Gen in ca. 30% der Fälle gefunden, weshalb dessen Bedeutung über die Rolle bei der Entstehung des Hodgkin-Lymphom hinausgeht.

Diese Befunde wurden im Mai 2009 in der renommierten Fachzeitschrift *Journal of Experimental Medicine* publiziert. Zeitgleich haben andere Arbeitsgruppen aus den USA, Italien und Japan ebenfalls Mutationen im A20-Gen in verschiedenen anderen Formen von Lymphdrüsenkrebs gefunden, so dass A20 nun als ein wichtiges Krebsgen in der Entstehung verschiedener Lymphome etabliert werden konnte.

Da die deregulierte NF κ B-Aktivität in den Tumorzellen des Hodgkin-Lymphoms ein zentrales Ereignis darstellt, das die stufenweise Umwandlung einer sich normal entwickelnden Zelle in eine Tumorzelle hervorruft, haben die Analysen wichtige neue Einblicke in die Entstehung dieses Lymphoms erbracht. Unsere Befunde haben möglicherweise auch klinische Bedeutung, denn einige Krebserkrankungen werden

neuerdings bereits mit Hemmstoffen für NF κ B behandelt, wobei es für die Wirksamkeit solcher neuer Therapeutika wichtig zu verstehen ist, genau durch welche Mechanismen die Deregulierung der NF κ B- Aktivität bedingt ist.