



Pressemitteilung

„Fehlalarm“ im Immunsystem führt zur Entstehung bestimmter Formen von Lymphdrüsenkrebs

Tübinger Wissenschaftler wollen durch Erforschung der Ursachen von Non-Hodgkin-Lymphomen neue Behandlungsansätze ermöglichen

Dr. Karl Guido Rijkhoek
Leiter

Janna Eberhardt
Forschungsredakteurin

Telefon +49 7071 29-76788
+49 7071 29-77853

Telefax +49 7071 29-5566
karl.rijkhoek[at]uni-tuebingen.de
janna.eberhardt[at]uni-tuebingen.de

www.uni-tuebingen.de/aktuell

Tübingen, den 13.01.2015

Non-Hodgkin-Lymphome, umgangssprachlich auch als Lymphdrüsenkrebs bekannt, stellen in Deutschland mit jährlich mehr als 10.000 Neuerkrankungen eine der häufigsten Krebserkrankungen dar, Tendenz steigend. Non-Hodgkin-Lymphome sind in frühen Stadien meist dauerhaft heilbar. Jedoch entwickeln sich in einigen Fällen aggressivere Formen, die nicht auf konventionelle Therapien ansprechen. Daher haben Forscher der Arbeitsgruppe von Juniorprofessor Alexander Weber in der Abteilung Immunologie der Universität und des Universitätsklinikums Tübingen in Kooperation mit Forschern des Nationalen Instituts für Chemie in Ljubljana, Slowenien, den Krebs auf molekularer Ebene genauer untersucht. Sie entschlüsselten einen Mechanismus, der weitreichend die unkontrollierte Vermehrung der Krebszellen beeinflusst. Ihre Forschungsergebnisse sind kürzlich in der Fachzeitschrift *Blood* erschienen.

Bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom vermehren sich Blutzellen unkontrolliert, in 80 Prozent der Fälle sind davon die sogenannten B-Zellen betroffen. Im gesunden Organismus spielt dieser Zelltyp eine tragende Rolle bei der Immunabwehr: Erkennt das Immunsystem einen Krankheitserreger wie zum Beispiel bestimmte Bakterien, so werden die B-Zellen angeregt, sich zu vermehren und große Mengen an spezifischen Antikörpern gegen diese körperfremden Eindringlinge auszuschütten. Diese werden dadurch unschädlich gemacht.

Die Krankheitserreger werden von speziellen Immunsensoren auf der Oberfläche der B-Zellen erkannt. Wenn ein Eindringling andockt, leitet die B-Zelle ein Alarmsignal ins Zellinnere weiter: Dabei bindet das Protein MyD88 als zellinterner „Adapter“ an den aktivierten Immunsensor und holt weitere MyD88-Proteine heran, welche dann sogenannte Signalkomplexe bilden. Diese wiederum schalten Signalwege an, die für eine vermehrte Produktion von B-Zellen und Antikörpern sorgen. Bei Non-Hodgkin-

Lymphomen ist häufig das MyD88-Protein mutiert, also verändert. Die Tübinger Forscher konnten jetzt erstmals zeigen, dass die mutierten MyD88-Proteine „klebrig“ werden und spontan aktive Signalkomplexe bilden. „Ohne Einwirkung von Krankheitserregern entstehen dann vermutlich ununterbrochen aktive Signalkomplexe und geben sozusagen Fehlalarm. Dies fördert die unkontrollierte Vermehrung der B-Zellen des Immunsystems, der Krebs entsteht“, beschreibt Olaf-Oliver Wolz, Doktorand in der Arbeitsgruppe von Alexander Weber, die Vorgänge. Im Laborversuch mit Zellkulturen konnten die Forscher mit einem Hemmstoff das Verklumpen der mutierten MyD88-Proteine unterdrücken und die Krebszellen dadurch zum Absterben bringen, nicht mutierte Zellen überlebten die Behandlung.

„Die Krebs auslösende MyD88-Mutation kommt in sehr vielen, vom Verlauf und der Therapie her sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern von Lymphdrüsenkrebs vor“, sagt Alexander Weber. Er hofft, dass sich für diese Patientengruppe eine Therapie aus dem neu entdeckten Ansatzpunkt entwickeln lässt. „Zukünftige Wirkstoffe sollten wie im Laborversuch gezielt die mutierten MyD88-Proteine hemmen, und so die Krebszellen töten, die gesunden Zellen jedoch unbeeinflusst lassen.“ Zunächst müssen die Forscher die vom „klebrigen“ MyD88-Protein fehlregulierten Prozesse aber detaillierter verstehen.

Originalpublikation:

Monika Avbelj, Olaf-Oliver Wolz, Ota Fekonja, Mojca Benčina, Matej Repič, Janez Mavri, Jens Krüger, Charlotta Schärfe, Magno Delmiro-Garcia, Gabriela Panter, Oliver Kohlbacher, Alexander N. R. Weber, and Roman Jerala: Activation of lymphoma-associated MyD88 mutations via allosterically-induced TIR-domain oligomerization. *Blood*, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-573188>

Kontakt:

Juniorprofessor Dr. Alexander Weber
Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Zellbiologie – Abteilung Immunologie
Telefon +49 7071 29-87623
[alexander.weber\[at\]uni-tuebingen.de](mailto:alexander.weber[at]uni-tuebingen.de)