

# Alarmprotein brennt Löcher in den Tumor

**?** Welche Möglichkeiten gibt es generell für den Organismus, Zellen zum Absterben zu bringen?

**Dr. Roth:** Wir kannten bislang mindestens vier verschiedene Mechanismen für das Absterben von Zellen. Das sind die Nekrose, die Apoptose, die Autophagie und die Seneszenz. Allerdings gibt es nach unseren Untersuchungen offenbar einen weiteren Mechanismus, der über das Protein HMGB1 vermittelt wird.

**?** Wie unterscheiden sich die verschiedenen Mechanismen?

**Dr. Roth:** Die einzelnen Zelltodesarten laufen unterschiedlich ab und zeigen auch ein verschiedenes morphologisches Bild. Bei der Nekrose stirbt die Zelle zum Beispiel, weil sie keinen Sauerstoff mehr erhält. Dabei zerfällt zunächst die Zellmembran und der Zellkern löst sich auf.

Bei der Apoptose kommt es über Todessignale aus dem Organismus zum programmierten Zelltod, wobei die Zelle fragmentiert und der Zellkern kondensiert.



Im Interview:  
Privatdozent  
Dr. Wilfried Roth  
Heidelberg

Bei der Autophagie verdauen sich die Zellen zum Beispiel bei einem anhaltenden Nährstoffmangel praktisch selbst. Solche Zellen fallen morphologisch durch große Zellvakuolen auf.

Bei der Seneszenz schließlich kommt es zum Anhalten des Zellzyklus, sodass die Zellen sich nicht mehr teilen und sich nicht mehr vermehren können und schließlich altern und zugrunde gehen.

**?** Wie läuft der neu entdeckte durch HMGB1 vermittelte Mechanismus ab?

**Dr. Roth:** Das Protein HMGB1 scheint von außen in die Zellen und dort in die Mitochondrien einzuwandern. Dies führt zum massiven

Anschwellen der Mitochondrien, zum Abbau der mitochondrialen DNA und der mitochondrialen Proteine und in der Folge zum Zelltod. Dadurch wird vermutlich weiteres HMGB1 freigesetzt, das wiederum weitere Tumorzellen attackiert und zu Tode bringt.

Das würde Beobachtungen erklären, wonach in vielen Tumoren Areale zu finden sind, in denen der Tumor sich offensichtlich auflöst, sodass regelrechte „Tumorklöcher“ entstehen. Dieses Phänomen wurde bislang als „Tumornekrose“ bezeichnet. Wir gehen davon aus, dass keine richtige Nekrose abläuft, sondern dass dieses Phänomen HMGB1-vermittelt ist.

**?** Was ist das Besondere an diesem Mechanismus?

**Dr. Roth:** Das Besondere daran ist, dass die Wirkung vermutlich tumorspezifisch ist, dass also das Alarm-signal bei gesunden Zellen kein Zellsterben auslöst, während Tumorzellen und insbesondere Hirntumorzellen sehr sensitiv auf das Protein reagieren.

**?** Verbindet sich damit die Hoffnung auf neue Therapieoptionen gegen Hirntumoren?

**Dr. Roth:** Es ist noch zu früh, um abschätzen zu können, ob sich aus den Befunden eine neue Behandlungsoption ergeben wird. Ungewöhnlich wäre dies nicht, weil ja auch daran gearbeitet wird, Substanzen zu entwickeln, die gezielt Tumorzellen zur Apoptose und somit über diesen Weg zum Absterben bringen.

Ebenso ist es denkbar, Strategien zu entwickeln, mit denen sich die Tumorzellen in den HMGB1-vermittelten Zelltod treiben lassen. In der Zellkultur und auch im Tierexperiment sind solche Versuche bereits erfolgreich gewesen. Ob sich die Strategie auch für die Tumorbekämpfung beim Menschen erfolgreich entwickeln lassen wird, müssen wir abwarten.

Der jüngst entdeckte Mechanismus könnte aber möglicherweise bei der sehr selten zu beobachtenden Spontanheilung bei Tumorerkrankungen eine wichtige Rolle spielen.

*Interview: Christine Vetter*