LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

Zur sofortigen Veröffentlichung

Pressemitteilung

Luxemburg, den 11. Dezember 2020

Neue Erkenntnisse zur Invasivität von Glioblastomen

Am Luxembourg Institute of Health (LIH) wurde ein Protein identifiziert, das an der Invasion maligner Gehirntumore beteiligte Gene aktiviert

Forscher des Neuro-Onkologie-Labors NORLUX der Abteilung für Onkologie am LIH (DONC) untersuchten die molekularen Mechanismen, die für die Fähigkeit von Glioblastomen (GBM) verantwortlich sind, in gesundes Gehirngewebe einzudringen und sich dort auszubreiten. Dabei entdeckten sie, welche Rolle das Protein ZFAND3 bei der Aktivierung bestimmter Gene spielt, die die Adhäsion und das Eindringen von Glioblastomzellen in das umgebende Parenchym (das funktionelle Gewebe des Gehirns) stimulieren. Die Ergebnisse wurden in der renommierten internationalen Fachzeitschrift „Nature Communications" veröffentlicht und dürften die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien bei Glioblastomen erheblich beeinflussen.

Das « NORLUX Neuro-Oncology Laboratory » Team, Department of Oncology (DONC), LIH

Ein Kennzeichen von Glioblastomen, der aggressivsten Art von Hirntumoren, ist ihre hohe Invasivität, die zu einer Ausbreitung in das benachbarte normale Hirngewebe führt. Glioblastomzellen dringen in den Raum des Nervengewebes ein und wandern entlang von Blutgefäßen zu weiter entfernten Stellen, wo sie dann metastasieren. So können streuende Krebszellen sowohl einer chirurgischen Resektion als auch einer Strahlen- und Chemotherapie entgehen, was auch der Grund für den geringen Erfolg der heute verfügbaren Behandlungsmethoden und der schlechten Patientenprognose ist. In der modernen Onkologie liegt ein wichtiger Fokus deshalb auf neuen molekularen Targets, die die Invasion regulieren und während der Entwicklung von Medikamenten eingesetzt werden können.

„In diesem Kontext haben wir versucht, die für die Glioblastom-Invasivität verantwortlichen Gene und die spezifischen Moleküle, von denen diese Gene ‚angeschaltet' werden, zu identifizieren", so Prof. Simone Niclou, die Leiterin der Onkologischen Abteilung am LIH und korrespondierende Autorin der Publikation.

Mit Hilfe einer molekularbiologischen Technik, die üblicherweise eingesetzt wird, um herauszufinden, welche Funktion ein Gen hat und wie es sich auf die Funktionsweise der Zelle auswirkt, entdeckten die Wissenschaftler

eine Reihe von Genen, die mit dem Glioblastom-Einmarsch in Zusammenhang stehen und von denen bereits bekannt war, dass einige von ihnen an der Invasion und Metastasenbildung beteiligt sind. Indem man die gefundenen Gene daraufhin untersuchte, wie sie sich hinsichtlich ihrer Expression in nichtinvasiven und invasiven Glioblastomzellen unterscheiden, ließ sich die Auswahl weiter eingrenzen. Dabei stellte das Team fest, dass das für das AN1-Typ-Zinkfingerprotein 3 (ZFAND3) kodierende Gen in invasiven Zellen wesentlich aktiver ist als in nichtinvasiven Zellen. Invasive Zellen aus der Peripherie von Tumoren wiesen folglich größere Mengen des resultierenden ZFAND3-Proteins auf.

„Als wir das ZFAND3-Gen in hochinvasiven Glioblastomzellen deaktivierten, beobachteten wir, dass die Besiedlung von gesundem Gewebe signifikant beeinträchtigt war, was darauf hindeutet, dass ZFAND3 bei der Begünstigung der Glioblastom-Invasivität eine Schlüsselrolle spielt“, so Dr. Anne Schuster, die Erstautorin der Publikation. Eliane Klein, die Zweitautorin der Studie, fügt hinzu: „Als wir das ZFAND3-Gen in nichtinvasiven Glioblastomzellen von Mäusen überaktivierten, sahen wir, dass der Tumor das für nichtinvasive Tumore typische, klar definierte Wachstumsmuster verlor und die Anzahl der aus dem Primärtumor austretenden Zellen erheblich zunahm, was eine weitere Bestätigung dafür ist, dass ZFAND3 den Glioblastomzellen ein Invasionspotenzial verleiht, selbst wenn es sich ursprünglich um nichtinvasive Zellen handelte.“

Das Team ging sogar noch einen Schritt weiter und versuchte den exakten Mechanismus zu entschlüsseln, der sich hinter der Fähigkeit von ZFAND3, eine Infiltration zu induzieren, verbirgt. Dabei stellten sie fest, dass ZFAND3 direkt im Zellkern wirkt, wo es eng mit mehreren anderen Proteinen interagiert. Es stimuliert die Aktivierung einer ganzen Reihe von invasionsrelevanten Genen und ruft so das für hochinvasive Gliobastomzellen charakteristische aggressive Verhalten vor.

„Im Wesentlichen hat unsere Arbeit aufgezeigt, dass es sich bei ZFAND3 um einen bisher unbekannten wichtigen Regulator handelt, der an der Malignität von Glioblastomen beteiligt ist. Er stellt ein neues und dringend benötigtes potenzielles Target für zukünftige Medikamente dar“, so Prof. Niclou.

Die Ergebnisse wurden im Dezember 2020 in der renommierten Fachzeitschrift Nature Communications unter dem vollständigen Titel „AN1-type zinc finger protein 3 (ZFAND3) is a transcriptional regulator that drives Glioblastoma invasion“ veröffentlicht.

Finanzierung und Zusammenarbeit

Die Studie wurde über Zuschüsse von der Fondation Cancer Luxembourg (INVGBM und Pan-RTK Targeting), von Télévie-FNRS (GBModImm Nr. 7.8513.18 und TETHER Nr 7.4615.18) sowie vom Fonds National de Recherche (FNR CORE Junior C17/BM/11664971/DEMICS) unterstützt.

Sie wurde unter Beteiligung der Abteilung für Onkologie des LIH in enger Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Partnern durchgeführt, darunter das Neuro-Onkologie-Labor NORLUX und die Gruppe „Funktionelle Tumorgenetik“, die Abteilung für Quantitative Biologie des LIH, das Nationale Zentrum für Genetik des Laboratoire National de Santé (LNS), die Universität Heidelberg (Deutschland), die Universität Bergen (Norwegen), die Universitätsklinik Odense (Dänemark) und die Universität Süddänemark.

LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

Über das Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life

Das Luxembourg Institute of Health ist ein öffentliches Forschungsinstitut an der Spitze der biomedizinischen Wissenschaften. Mit seinem Knowhow in den Schwerpunkten öffentliche Gesundheit, Krebserkrankungen, Infektion und Immunität sowie in der Lagerung und Bearbeitung von biologischen Proben, engagiert sich das Institut durch seiner Forschungsarbeiten für die Gesundheit der Menschen. Am Luxembourg Institute of Health arbeiten mehr als 300 Personen mit dem gemeinsamen Ziel das Wissen über Krankheitsmechanismen voranzutreiben und so neue Diagnoseverfahren, innovative Therapieansätze und effiziente Tools für die personalisierte Medizin zu entwickeln.

Wissenschaftlicher Ansprechpartner:
Prof Simone Niclou
NORLUX Neuro-Oncology Laboratory
Department of Oncology
Luxembourg Institute of Health
E-mail: Simone.Niclou@lih.lu

Pressekontakt:
Arnaud D'Agostini
Head of Marketing and Communication
Luxembourg Institute of Health
Tel.: +352 26970-524
E-Mail: arnaud.dagostini@lih.lu