LUXEMBOURG INSTITUTE OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE

Zur sofortigen Veröffentlichung

Pressemitteilung

Luxemburg, den 29. Juni 2021

Nutzung des Potenzials von Viren zur Krebsbekämpfung

Das Luxembourg Institute of Health (LIH) identifiziert ein "Schlüsselprotein", mit dessen Hilfe krebszerstörende Viren in Tumorzellen eindringen können

Forscher des Laboratory of Oncolytic-Virus-Immuno-Therapeutics (LOVIT) aus der Abteilung für Onkologie am LIH (DONC) arbeiten an der Entwicklung neuartiger Krebsstrategien, die auf onkolytischen Viren basieren – sog. guten Viren – die in der Lage sind, Krebszellen gezielt zu infizieren, sich in ihnen zu vermehren und sie zu zerstören. Das LOVIT-Team hat insbesondere den Mechanismus aufgedeckt, über den sich das krebszerstörende H-1PV-Virus an Krebszellen anlagern und in sie eindringen kann, was zur Lyse und zum Absterben der Krebszellen führt. Im Mittelpunkt des Prozesses stehen Laminine, speziell Laminin γ1, eine Proteinfamilie auf der Oberfläche von Krebszellen, an die das Virus bindet. Sie dienen als Eintrittspforte, durch die das Virus in die Zellen eindringt. Die in der renommierten internationalen Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlichten Ergebnisse dürften sich erheblich auf die Weiterentwicklung virusbasierter Krebsstrategien auswirken, ebenso auf die Vorhersagen in Bezug darauf, wie ein Patient auf den innovativen Therapieansatz anspricht.

Onkolytische Viren wie das Rattenvirus H-1PV sind in der Lage, Tumorzellen selektiv zu infizieren und zu zerstören, wobei sie deren Lyse induzieren und eine antitumorale Immunantwort stimulieren, ohne das normale, gesunde Gewebe zu schädigen. Trotz des beachtlichen klinischen Potenzials lässt sich durch ihre Anwendung als Stand-alone-Behandlung derzeit keine vollständige Tumorregression erzielen, was hauptsächlich auf den unterschiedlichen Grad der Sensitivität und Ansprechempfindlichkeit bei den Patienten zurückzuführen ist. Daher ist es wichtig, dass man diejenigen Patienten identifizieren kann, deren Tumore genetische Merkmale aufweisen, die sie anfällig für das Virus machen. Sie profitieren am ehesten von der neuartigen Krebstherapie.



Dr Amit Kulkarni (links) und Dr Antonio Marchini (rechts) von LOVIT (Foto vor der Covid-Krise)

"In diesem Kontext haben wir versucht herauszufinden, welche Eigenschaften von Krebswirtszellen es onkolytischen Viren ermöglichen, sie effektiv zu infizieren und zu zerstören. Dabei haben wir uns speziell auf die Faktoren konzentriert, die für die Zellanhaftung und den Zelleintritt erforderlich sind", erläutert Dr. Antonio Marchini, Leiter von LOVIT und korrespondierender Autor der Publikation.

Mit Hilfe einer unter der Bezeichnung "RNA-Interferenz" bekannten Technik schaltete das Forscherteam nach und nach annähernd 7.000 Gene von Zervixkarzinomzellen aus, um diejenigen Gene zu finden, die die Infektionsfähigkeit von H-1PV negativ oder positiv modulieren. Auf diese Weise identifizierten sie für die Fähigkeit von H-1PV, Krebszellen zu infizieren und zu zerstören, 151 Gene und die aus ihnen resultierenden Proteine als Aktivatoren sowie 89 als Repressoren. Das Team untersuchte speziell diejenigen Gene, die für auf der Zelloberfläche lokalisierte Proteine kodieren, um deren Rolle bei der Bestimmung des Virus-Dockings und Viruseintritts zu charakterisieren. Dabei stellte es fest, dass die Proteinfamilie der Laminine – speziell Laminin γ1 – bei der Vermittlung der Zellanhaftung und des Zelleintritts eine entscheidende Rolle spielt. Eine Deaktivierung des entsprechenden LAMC1-Gens in Gliom-, Zervix-, Pankreas-, Kolorektal- und Lungenkarzinomzellen führte tatsächlich zu einer signifikanten Verringerung der Bindung und Aufnahme bei Viruszellen sowie zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit der Krebszellen gegenüber der virusinduzierten Zerstörung. Ein ähnlicher Effekt ließ sich beobachten, nachdem das LAMB1-Gen für das Laminin β1-Protein ausgeschaltet wurde.

"Im Wesentlichen bilden die Laminine auf der Oberfläche der Krebszelle das Einfallstor, über das der Virus sein Ziel erkennen, sich anheften und eindringen kann, was letztlich zur Zerstörung der Zelle führt. Dabei interagiert das Virus vor allem mit einem bestimmten Teil des Laminins, einem Zucker mit der Bezeichnung "Sialinsäure", der für diesen Bindungs- und Eintrittsprozess und für die Infektion wesentlich ist", so Dr. Amit Kulkarni, Erstautor der Publikation.

Das Team ging noch einen Schritt weiter und versuchte die klinische Bedeutung seiner Entdeckungen für Krebspatienten zu beurteilen. Dabei stellte es fest, dass die Laminine γ1 und β1 in verschiedenen Tumoren differenziell exprimiert sind. In Zellen von Pankreaskarzinomen und Glioblastomen (GBM) beispielsweise sind sie im Vergleich zu gesundem Gewebe überexprimiert. Außerdem steigt ihre Expression bei Hirntumoren mit dem Tumorgrad an, wobei GBM im Spätstadium höhere Lamininwerte aufweisen als Gliome niedrigeren Grades. Auch bei der Analyse von 110 Biopsien aus primären und rezidivierenden GBM berichteten die Forscher über signifikant höhere Lamininwerte bei rezidivierenden GBM als bei Primärtumoren.

"Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass bei einer ganzen Reihe von Tumoren, zu denen auch Gliome und Glioblastome gehören, eine erhöhte Lamininexpression mit einer schlechten Patientenprognose und Überlebensrate einhergeht. Ermutigend ist jedoch, dass Krebsarten mit hohen Lamininwerten für eine Infizierung und Zerstörung durch das H-1PV-Virus anfälliger sind und Patienten mit diesen Tumoren daher eher auf diese Therapie ansprechen", so Dr. Marchini.

Die gewonnenen Erkenntnisse könnten dazu führen, dass Krebspatienten künftig nach ihren individuellen Laminin-Expressionswerten klassifiziert werden, und diese dann als Biomarker dienen, anhand derer sich die Patientensensitivität prognostizieren und vorhersagen lässt, wie die einzelnen Patienten auf H-1PV-basierte Krebstherapien ansprechen. Dies wiederum ermöglicht die Planung effizienterer klinischer Studien mit geringerem Kostenaufwand und kürzeren Zulassungszeiten und letztlich die Entwicklung von präziseren Kombinationsbehandlungen mit deutlich verbesserten Behandlungsergebnissen für die Patienten.

Die Studie wurde im Juni 2021 in der renommierten Fachzeitschrift Nature Communications unter dem

vollständigen Titel "Oncolytic H-1 parvovirus binds to sialic acid on laminins for cell attachment and entry" veröffentlicht.

Finanzierung und Zusammenarbeit

Die Studie wurde zunächst über ein vom Institut National du Cancer (INCA) an Dr. Marchini vergebenes Seeding Grant gefördert und in späteren Phasen von der ORYX GmbH durch einen Zuschuss an Dr. Marchini unterstützt. Auch eine großzügige private Spende von Herrn André Welter trug zur Finanzierung bei.

Die Studie wurde in enger Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Partnern durchgeführt. Beteiligt waren das Laboratory of Oncolytic-Virus-Immuno-Therapeutics (LOVIT) und das Neuro-Onkologie-Labor NORLUX der Abteilung für Onkologie am LIH, die Quantitative Biology Unit des LIH, das Deutsche Krebsforschungszentrum, die Universität Bergen (Norwegen), das Haukeland University Hospital (Norwegen), die Universität Heidelberg (Deutschland) sowie das Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Frankreich).

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 400 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.

Das LOVIT-Team möchte auch der Luxemburger Krebsstiftung und Télévie für die Unterstützung von Projekten zur Immuntherapie mit onkolytischen Viren seinen tiefen Dank aussprechen.

Wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr Antonio Marchini

Laboratory of Oncolytic-Virus-Immuno-Therapeutics

Department of Oncology

Luxembourg Institute of Health

E-mail: antonio.marchini@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