

## Wie ein körpereigenes Blutprotein Krebszellen bekämpft

*Projektleiter*

Prof. Dr. Gerd Birkenmeier  
Institut für Biochemie  
Medizinische Fakultät der  
Universität Leipzig

**In Krebszellen sind wichtige Regelmechanismen, die Wachstum, Zellteilung und Zelltod überwachen, gestört. Dennoch können körpereigene Bluteiweiße das Wachstum von Krebszellen hemmen. Das Blutprotein Alpha2-Makroglobulin (A2M) ist eigentlich ein Hemmstoff für eiweißspaltende Enzyme (Proteasen), erfüllt aber in Zusammenarbeit mit seinem zellulären Rezeptor (LRP1) wichtige Aufgaben bei der Regulation des Zellwachstums durch Zytokine und Wachstumsfaktoren. In diesem von der Stiftung geförderten Projekt sucht ein Forscherteam um Prof. Gerd Birkenmeier aus dem Institut für Biochemie der Universität Leipzig nach Möglichkeiten, das Krebswachstum durch körpereigene Eiweiße zu unterdrücken.**



### *Die Funktion des A2M und seines Rezeptors in Tumorzellen*

Krebszellen sezernieren eiweißspaltende Enzyme, deren Aufgabe es ist, das umliegende Gewebe zu verdauen, um so das Einwandern der Krebszellen in gesundes Gewebe zu ermöglichen. Bei diesem als Migration und Invasion bezeichneten Prozess werden vermehrt Metalloproteasen und Plasminogenaktivatoren gebildet. Außerdem geben Krebszellen Signalstoffe ab, die rückwirkend das Zellwachstum fördern, die Ausbildung neuer Blutgefäße stimulieren und das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken. Bei all diesen Prozessen sind sowohl A2M wie auch LRP1 als wichtige Teile eines Regelsystems eingebunden. Einige Proteasen binden direkt an LRP1, andere werden im Komplex mit A2M aufgenommen und auf diesem Weg eliminiert. Im Blut gibt es zwei unterschiedliche Formen des A2M, natives A2M, das nach Bindung und Neutralisierung von Proteasen zum sog. transformierten A2M (A2M\*) umgewandelt wird. Transformiertes A2M ist letztendlich verantwortlich für den Abtransport von Proteasen durch LRP1-vermittelte Endozytose in

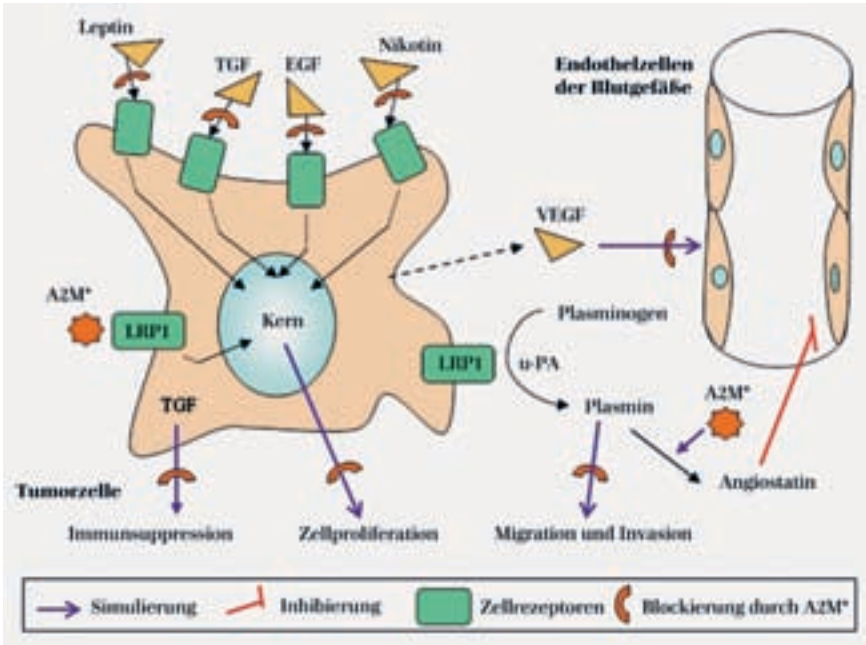


Abbildung 1: Modell der Wirkung des Alpha2-Makroglobulins auf die Tumorgenerierung: Die meisten Krebszellen entziehen sich einer natürlichen Wachstumskontrolle. Endogene Hormone (Leptin), Wachstumsfaktoren (EGF) oder exogene Noxen (Nikotin) können das Tumorwachstum beschleunigen, indem sie über Membranrezeptoren die Zellproliferation ankurbeln und vermehrt die Abgabe von Botenstoffen induzieren. Eiweiße wie z. B. der vaskuläre Endothelzellwachstumsfaktor (VEGF) regen Endothelzellen an, neue Blutgefäße zu bilden, die für eine ausreichende Blutversorgung in wachsenden Tumoren und in Metastasen sorgen. Manche Tumore wie z. B. Hirntumore (Gliome) sezernieren den

transformierenden Wachstumsfaktor (TGF) in die Umgebung und verhindern damit, dass körpereigene Immunzellen den Tumor vernichten. Transformiertes A2M greift auf verschiedenen Ebenen in diesen Regelkreis ein: (i) A2M bindet Wachstumsfaktoren und transportiert sie mithilfe seines Rezeptors (LRP1) zum Abbau in die Zellen; (ii) A2M hemmt Plasmin und stimuliert gleichzeitig die Bildung des Angiostatins, welches die Gefäßbildung unterdrückt; (iii) A2M bindet und neutralisiert TGF, wodurch körpereigene Abwehrzellen aktiv bleiben; (iv) A2M hemmt die Proliferation von Tumorzellen durch direkte Aktivierung des LRP1.

Zellen. Transformiertes A2M ist außerdem in der Lage, nach Bindung an seinen Membranrezeptor intrazelluläre Signalkaskaden zu aktivieren, die die Eigenschaften von Tumorzellen wesentlich beeinflussen. Im Verlauf der Entwicklung von Tumoren, insbesondere beim Prostatakarzinom, nimmt die Konzentration des A2M im menschlichen Blut ab. Da wir wissen, dass A2M wichtige, den Tumor fördernde Moleküle wie z.B. EGF und Leptin aus dem Blut eliminiert, kann ein Mangel an A2M das Tumorwachstum begünstigen.

### *Ist A2M ein universelles Tumorsuppressorprotein?*

Ziel der Arbeiten von Prof. Birkenmeier und seinen Mitarbeitern ist die Erkennung der molekularen Mechanismen der Wirkungen des A2M und seines Rezeptors auf Krebszellen, insbesondere Prostatakarzinomzellen. Starke Stimulatoren des Krebswachstums sind neben den Wachstumsfaktoren TGF, EGF auch das Fettgewebshormon Leptin. Prof. Birkenmeier und seine Mitarbeiter konnten zeigen, dass die stimulierende Wirkung nahezu aller dieser Faktoren durch transformiertes A2M gehemmt wird. Weiterhin wurde gefunden, dass A2M indirekt auch in den Prozess der Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) in Tumoren eingreift, indem es die Generierung von Angiostatin, ein durch Proteolyse aus dem Plasmin rekrutiertes Eiweiß mit inhibitorischer Wirkung auf die Gefäßneubildung, unterstützt. Zusammen mit der Bindung des blutgefäß-induzierenden Faktors VEGF werden somit wichtige Schritte der Tumorgenese blockiert. A2M hemmt direkt das Wachstum von androgenabhängigen Prostatakarzinomen, ist aber nahezu wirkungslos bei hormonunabhängigen Tumorzellen. Die Wissenschaftler konnten außerdem zeigen, dass die Wirkung des körpereigenen Blutproteins nicht auf Prostatakrebszellen beschränkt ist, sondern auch hochgradig maligne Zellen von Hirntumoren inhibiert werden. Die Autoren vermuten, dass die tumorhemmende Wirkung des A2M möglicherweise auch über eine direkte Aktivierung intrazellulärer Signalwege vermittelt wird. Dies wird unterstützt durch die Befunde, dass auch Antikörper, die an die Bindungsstellen des A2M im LRP1 binden, die Wirkung des A2M imitieren. Sowohl für A2M\* als auch für Anti-LRP1-Antikörper konnten hemmende Einflüsse auf wichtige Tumorzelleigenschaften wie Migration und Invasion, Wachstum in Suspension und Bildung von Tumorsphäroiden gefunden werden.

Weiterführende Untersuchungen an geeigneten Tiermodellen sollen die in vitro erhaltenen Ergebnisse bestätigen. Dabei sollen ex vivo generiertes A2M\* und auch Antikörper gegen LRP1 zur Anwendung kommen. Die Arbeiten sol-

len die Voraussetzung für eine spätere Erprobung dieses neuen therapeutischen Ansatzes in klinischen Studien schaffen.

Prof. Birkenmeier und seine Mitarbeiter gehen davon aus, dass die Ausnutzung körpereigener Abwehr- und Überwachungssysteme im Kampf gegen Krebs zukünftig größere Bedeutung erlangen muss.