



Pressemitteilung 58/2012

24.10.2012

Widerstand gegen Chemo

Neuer Resistenzmechanismus von Krebszellen gefunden

Wissenschaftler der Uniklinik Köln haben einen neuen Mechanismus entdeckt, der es Krebszellen ermöglicht, eine Chemotherapie ungeschadet zu überstehen. Die gemeinsame Arbeit der Arbeitsgruppen von Prof. Thomas Benzing, Direktor der Klinik II für Innere Medizin und Prof. Christian Reinhardt, Professor für klinische und molekulare Onkologie, Klinik I für Innere Medizin, wurde nun im renommierten Fachjournal EMBO-Journal veröffentlicht.

Chemotherapie ist trotz intensiver Forschung in vielen verschiedenen Krebsarten weiterhin nur schlecht wirksam. "Die Resistenzmechanismen der Krebszellen zu entschlüsseln ermöglicht uns, molekulare Ansatzpunkte zu entwickeln, diese Resistenzen therapeutisch zu durchbrechen", erläutern Prof. Reinhardt und Prof. Benzing. Das Therapieansprechen der Patienten soll dadurch erheblich verbessert werden.

Prof. Benzing ist Direktor der Klinik II für Innere Medizin an der Uniklinik in Köln, Prof. Reinhardt ist Professor für klinische und molekulare Onkologie, ebenfalls an der Uniklinik in Köln. Die beiden Forscher verbindet eine langjährige Zusammenarbeit an verschiedenen Forschungsprojekten.

Das internationale Forscherteam aus Deutschland, USA und den Niederlanden befasste sich in seinen Arbeiten mit dem Protein p53, welches gemeinhin auch als „Wächter des Genoms“ beschrieben wird. Die Funktion dieses Proteins liegt darin, die Integrität des Erbmaterials einer Zelle intakt zu halten. Im Einzelnen ist p53 dafür zuständig bei Schäden der Erbsubstanz, also der DNA, entweder die Zellteilung zu unterbrechen, um die DNA zu reparieren oder den programmierten

Zelltod (Apoptose) einzuleiten. Diese Mechanismen stellen sicher, dass sich nur Zellen teilen, die über eine intakte Erbsubstanz verfügen, denn Fehler in der DNA können zur Tumorenstehung führen.

Tumorzellen finden verschiedene Wege, um die Aktivität von p53 zu umgehen. Viele Tumoren zeigen Mutationen im p53 Gen, welche die Funktion von p53 ausschalten, so dass diese Tumorzellen sich ungehindert teilen können, obwohl ihre DNA durch Chemotherapie geschädigt wurde – ein Chemotherapie-resistenter Tumor entsteht.

Es gibt aber auch Tumoren, die einen Teil der p53 Funktion nutzen, um Chemotherapie-Resistenz zu entwickeln. Diese Tumorzellen nutzen die Fähigkeit von p53 die Zellteilung zu unterbinden und so Zeit für die Reparatur geschädigter DNA zu gewinnen, während sie die Fähigkeit von p53 den Zelltod auszulösen beschneiden. Nutzen Tumorzellen die Funktion von p53 für sich, um eine bessere DNA-Reparatur zu gewährleisten, so werden Chemotherapien wirkungsschwach.

Chemotherapien bestehen meist aus DNA-schädigenden Medikamenten. Je mehr die Tumorzellen nach Chemotherapie ihre DNA reparieren können, desto schlechter ist der Therapieerfolg, je mehr sie mit programmiertem Zelltod reagieren, desto besser das Ansprechen und desto besser das Überleben der Patienten.

Die von den Erstautoren der Studie Dr. Katja Höpker und Dr. Henning Hagmann, untersuchten Tumorzellen beeinflussten die Qualität der p53 Funktion. Sie produzieren ein Protein, Apoptosis Antagonizing Transcription Factor (AATF), das p53 daran hindert, den programmierten Zelltod einzuleiten. Dadurch überleben mehr Zellen, die ihre DNA so gut wie möglich reparieren. Dies gelingt nicht immer vollständig, sodass die Tumorzellen noch weiter mutieren können und so noch bösartiger werden können.

“Unsere Studie hat maßgeblichen Einblick in die Regulation dieses AATF-Proteins geliefert. Wir beginnen zu verstehen wie die Tumorzellen nach DNA-Schaden AATF aktivieren. Unsere Arbeit hat zur Entwicklung

neuer therapeutischer Konzepte beigetragen, die wir jetzt möglichst rasch klinisch testen wollen“, erklärt Dr. Höpker.

Die Aktivierung von AATF geschieht durch ein Enzym, die Proteinkinase MK2. Aktiviertes AATF hindert p53 daran, den programmierten Zelltod auszulösen, während eine Unterbrechung der Zellteilung weiterhin ungehindert möglich ist. Das heisst, dass der p53-abhängige Zelltod selektiv blockiert wird, während es der Tumorzelle ermöglicht wird, Zeit für die Reparatur geschädigter DNA zu gewinnen und so zu überleben.

Therapeutischen Nutzen versprechen sich die Wissenschaftler aus der Tatsache, dass die Proteinkinase MK2 ein Molekül ist, für das es bereits Hemmstoffe gibt, die in klinischen Studien getestet werden. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe zeigen, dass eine reduzierte Funktion von MK2 auch mit einer reduzierten Aktivität von AATF einhergeht. Verringerte AATF Funktion wiederum ermöglicht das ungehinderte Auslösen des p53-abhängigen Zelltodes und führt so zu einer besseren Wirksamkeit einer Chemotherapie bei diesen Tumoren.

“Je mehr über die Resistenzmechanismen bekannt ist, desto besser können Krebspatienten in Zukunft therapiert werden“, fasst Prof. Reinhardt die Ergebnisse zusammen.

Die Arbeiten an diesem Projekt wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, der Volkswagenstiftung und dem Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW gefördert.

Für Rückfragen:

Christoph Wanko
Pressesprecher Uniklinik Köln
Stabsabteilung Unternehmenskommunikation und Marketing
Telefon: 0221 478-5548
E-Mail: presse@uk-koeln.de