

Aderhautmelanom: Warum starke Effekte im Labor nicht automatisch zu einer wirksamen Therapie führen

Das uveale Melanom ist ein seltener, aggressiver Tumor des Auges. Besonders problematisch wird die Erkrankung, wenn sich Metastasen bilden. Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung von Wissenschaftler:innen der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen hat nun die beiden Proteine HDAC4 und HDAC5 untersucht. Sie gehören zur Familie der Histon-Deacetylasen (HDACs), die daran beteiligt sind, die Aktivität von Genen zu steuern.

Starker Effekt im Labor - begrenzte Wirkung bei Patient:innen

Ausgangspunkt waren Experimente in der Zellkultur: Dort reagierten Tumorzellen stark auf den Wirkstoff Panobinostat, der mehrere HDACs gleichzeitig hemmt. Bei Patient:innen haben solche breit wirkende HDAC-Hemmer dagegen bislang nur eine begrenzte Wirkung gezeigt. Das Team um Dr. Samuel Peña-Llopis, Leiter der Arbeitsgruppe für Translationale Genomik an der Klinik für Augenheilkunde, wollte deshalb herausfinden, welche Rolle HDAC4 und HDAC5 im Tumorgewebe der Patient:innen spielen. Wurden die beiden Proteine gezielt gehemmt oder ihre Bildung in den Tumorzellen reduziert, hatte dies jedoch nur geringe Auswirkungen auf das Überleben und Wachstum der Zellen. Auch gegenüber anderen untersuchten Wirkstoffen wurden die Tumorzellen dadurch nicht deutlich empfindlicher.

HDAC4 und HDAC5 sind nicht austauschbar

Die nun in im Fachjournal „Molecular Medicine“ veröffentlichten Ergebnisse zeigen, dass HDAC4 und HDAC5 unterschiedliche molekulare Funktionen haben. Ihre gezielte Hemmung veränderte jeweils bestimmte Gene und krebsrelevante Signalwege. „Besonders auffällig waren Veränderungen im NF-κB-Signalweg, der unter anderem das Zellüberleben und Entzündungsprozesse beeinflusst“, erklärt Dr. Samuel Peña-Llopis. „Diese Veränderungen zeigten sich insbesondere bei Tumorzellen bei denen eine Kopie des Chromosom 3 verloren gegangen ist und Zellen, die Veränderungen im Gen BAP1 aufwiesen.“

Ansatzpunkte für weitere Forschung

Die Studie hilft den Forschenden zu verstehen, warum ein Wirkstoff in der Zellkultur starke Effekte zeigen kann, die sich bei Patient:innen nicht in gleicher Weise beobachten lassen. Sie sprechen zugleich dafür, bei der Entwicklung neuer Therapien genauer zwischen einzelnen HDAC-Proteinen und ihren Funktionen zu unterscheiden.

HDAC4 und HDAC5 eignen sich nach diesen Ergebnissen nicht als alleinige Therapieziele, so die Autor:innen. Ihre Funktion in bestimmten krebsrelevanten Signalwegen könnte jedoch Ansatzpunkte für zukünftige, gezieltere Kombinationstherapien liefern.

Originalpublikation:

Proteogenomic Analysis of HDAC4 and HDAC5 in Uveal Melanoma

<https://link.springer.com/article/10.1186/s10020-026-01652-9>