

Aggressive Tumore - Neuer Regulator in Brustkrebszellen entdeckt

Das triple-negative Mammakarzinom ist eine besonders aggressive Form von Brustkrebs. Da wichtige Rezeptoren als Angriffspunkte für Therapien fehlen, kann dieser Tumor bisher kaum behandelt werden; die Prognosen für den Erkrankungsverlauf sind schlecht. Forscher vom Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI) in Jena haben nun in einer aktuellen Studie das Protein TRPS1 identifiziert, das in diesem Tumor vermehrt vorkommt. Wird TRPS1 herunterreguliert, dann sinkt das Tumorwachstum und die Überlebenschancen steigen; ein möglicher Therapieansatz zur Behandlung dieser aggressiven Brustkrebsform. Die Ergebnisse wurden jetzt in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlicht.

Jena. In unserem Körper werden jeden Tag Milliarden von „alten“ Zellen durch „neue“ ersetzt. Die Aufrechterhaltung der Balance zwischen Zellteilung und Zelltod ist dabei enorm wichtig, denn bereits kleinste Dysbalancen in der Gewebshomöostase können früher oder später zur Entstehung von Krebs oder zum vorzeitigen Altern führen. Der Hippo-Signalweg spielt bei der Regeneration von Geweben, aber auch bei der Krebsentstehung, eine wichtige Rolle. Über das YAP-Protein (Yes-assoziiertes Protein) wird das Gewebewachstum und die Organgröße gesteuert. YAP agiert als Koaktivator und steuert das Auslesen (Transkription) von bestimmten Genen von der DNA zur Boten-RNA (mRNA).

In Studien wurde bisher vor allem die krebsfördernde Rolle des YAP-Proteins festgestellt, die zu einer unkontrollierten Zellteilung führt. Es gibt allerdings auch Tumorarten, wie z.B. beim Brust- oder Darmkrebs, wo eine erhöhte YAP-Aktivität überraschenderweise die Überlebenschancen von Krebspatienten erhöht. Warum die Aktivität des YAP-Proteins variiert und in bestimmten Geweben und Tumorarten verringert ist bzw. welche Mechanismen diesem Phänomen zugrunde liegen, war bisher nicht bekannt.

Forscher um Dr. Björn von Eyss, Juniorgruppenleiter am Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena, haben zusammen mit Kollegen vom Francis Crick Institute in London, UK und der Universität Würzburg in einer aktuellen Studie untersucht, wie die Aktivität des YAP-Proteins beim Brustkrebs gesteuert wird. Die Ergebnisse wurden jetzt in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlicht.

TRPS1 reguliert YAP-Aktivität

Bei der Regulation der YAP-Aktivität spielen - unabhängig vom Hippo-Signalweg - auch viele andere Signalpfade eine wichtige Rolle. „Wir führten deshalb ein genomweites CRISPR-Screening durch, um neue Regulatoren der YAP-Aktivität uneingeschränkt identifizieren zu können“, erklärt Dana Elster, Doktorandin in der Forschungsgruppe von Eyss. Mit dieser Methode konnte das Protein TRPS1 (Trichorhinophalangeal Syndrome 1) identifiziert werden. Beim YAP-abhängigen Ablesen der Gene fungiert es als Repressor und unterdrückt die Expression vieler YAP-Zielgene in den Brustkrebszellen. „Das TRPS1 setzt sich quasi auf bestimmte Bereiche der DNA, die eigentlich durch das Protein YAP reguliert werden und blockiert somit das Ablesen der DNA“, erläutert Dr. Björn von Eyss die Forschungsergebnisse. YAP-abhängige Funktionen, wie z.B. die Transkriptionsaktivität von Genen, werden somit unterdrückt.

Ist TRPS1 in Tumoren erhöht, wie beispielsweise beim triple-negativen Mammakarzinom, einer besonders aggressiven Form von Brustkrebs, dann sinken die Überlebenschancen der Patienten. Das deutet auf eine onkogene Wirkung des Proteins hin. Die Ergebnisse weisen außerdem einen Zusammenhang zwischen den beiden Proteinen TRPS1 und YAP auf: Ist in den Tumorzellen die Aktivität von TRPS1 erhöht, wird die YAP-Aktivität nach unten reguliert. Das Tumorwachstum wird begünstigt und eine geringere Überlebenschance der Brustkrebspatienten ist die Folge.

TRPS1 überlistet Immunsystem

Des Weiteren stellten die Forscher fest, dass durch diesen Mechanismus weniger Immunzellen in den Tumoren vorhanden sind. Diese Zellen sind jedoch wichtig, um Tumore auch von „innen heraus“ bekämpfen zu können. TRPS1 überlistet quasi das Immunsystem und der Tumor entgeht somit der Immunabwehr. Wird TRPS1 herunterreguliert, dann wird das Immunsystem wieder aktiv, erkennt den Tumor und kann ihn bekämpfen.

Die Forscher gehen davon aus, dass die Brustkrebszellen ein bestimmtes Maß an YAP-Aktivität benötigen: einerseits hoch genug, um die krebsfördernden Funktionen von YAP aufrechtzuerhalten, andererseits aber gering genug, um der Immunabwehr zu entgehen. „Die Rolle von TRPS1 könnte also darin liegen, die YAP-Aktivität auf einem gewissen Level zu halten“, so Dr. Björn von Eyss. Dies unterstreicht die wichtige Rolle des Proteins für die Brustkrebsbehandlung.

„Wir überprüfen nun, ob unsere Ergebnisse zu neuen Therapieansätzen bei Brustkrebspatienten führen können, deren Prognosen eher schlecht sind“, unterstreicht von Eyss die Ergebnisse. Ein erster wichtiger Schritt in diese Richtung ist die Entwicklung eines Mausmodells, um den neu entdeckten Mechanismus weiter zu erforschen. Auch für andere Gebiete ist der eingeschlagene Weg vielversprechend: Erste Ergebnisse der Gruppe deuten darauf hin, dass TRPS1 auch beim Alternsprozess eine wichtige Rolle spielen könnte. Welche alternsassozierten Veränderungen durch diesen Faktor beeinflusst werden, soll nun genauer untersucht werden. Vielleicht lassen sich dadurch bald unsere Gewebe im Alter fitter machen.

Publikation

TRPS1 shapes YAP/TEAD-dependent transcription in breast cancer cells. Elster D, Tollot M, Schlegelmilch K, Ori A, Rosenwald A, Sahai E, von Eyss B, Nature Communication 2018, 9, 3115. DOI: 10.1038/s41467-018-05370-7. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05370-7>

Hintergrundinformation

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena widmet sich seit 2004 der biomedizinischen Alternsforschung. Über 330 Mitarbeiter aus 30 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter <http://www.leibniz-fli.de>.

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 93 selbständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen – u.a. in Form der Leibniz-

Wissenschaftscampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 19.100 Personen, darunter 9.900 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,9 Milliarden Euro (<http://www.leibniz-gemeinschaft.de>).

Originalpublikation:

TRPS1 shapes YAP/TEAD-dependent transcription in breast cancer cells. Elster D, Tollot M, Schlegelmilch K, Ori A, Rosenwald A, Sahai E, von Eyss B, Nature Communication 2018, 9, 3115. DOI: 10.1038/s41467-018-05370-7. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05370-7>

Weitere Informationen:

<http://www.leibniz-flj.de> - Webseite Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) Jena