

Alltagsmedikamente können Wirkung moderner Gen- und Krebstherapien beeinflussen

Arzneimittelscreen identifiziert neue Modulatoren für die Genom-Editierung und Strategien für Krebserkrankungen mit DNA-Reparaturdefekten

Auf den Punkt gebracht

- **Ein umfassender Katalog der Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und DNA-Reparatur:** Die Studie beschreibt, wie mehr als 2.000 zugelassene Arzneimittel die Ergebnisse der Genom-Editierung beeinflussen. Damit schafft sie eine wertvolle Ressource für translationale und therapeutische Anwendungen.
- **Klinisch sichere Editierungsmodulatoren:** Das Screening identifiziert Arzneimittel, die zentrale DNA-Reparaturwege verstärken oder unterdrücken können.
- **Neue Akteure in der DNA-Reparaturregulation:** Zwei Proteine, der Östrogenrezeptor 2 (ESR2) und die Aldehydoxidase 1 (AOX1), haben einen bisher unbekannten Einfluss auf DNA-Reparatur.
- **Chancen für die Präzisionsonkologie:** Mehrere identifizierte Arzneimittel zielen selektiv auf Krebszellen mit inhärenten DNA-Reparaturdefekten ab und könnten so neue Behandlungsoptionen für entsprechende Krebsarten eröffnen.

In einer neuen Studie analysierten Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie in Leipzig die Auswirkungen von über 2.000 klinisch zugelassenen Arzneimittel auf die DNA-Reparatur und CRISPR-Genom-Editierung. Sie fanden Medikamente, die zur Verbesserung der Genom-Editierung verwendet werden können, sowie Moleküle, die selektiv Krebszellen im Zellkulturmodell abtöten. Darüber hinaus identifizierten sie zwei Proteine, die die DNA-Reparatur beeinflussen.

DNA-Doppelstrangbrüche sind kritische Läsionen im Genom, die auf verschiedene Weise repariert werden können. Einige Reparaturprozesse wirken schnell, führen jedoch zu zusätzlichen Mutationen an der Läsionsstelle, während andere länger dauern, aber eine präzise Korrektur ermöglichen. Diese Reparaturwege können bei der Genom-Editierung genutzt werden, um Mutationen in menschliche Zellen einzuführen. Dazu wird die DNA an einer bestimmten Stelle im Genom mit programmierbaren CRISPR-Cas-Genschere geschnitten. Der entstandene Bruch muss von den Zellen repariert werden, damit sie überleben können. Die Forscher können eine DNA-Matrize bereitstellen, die die gewünschte Mutation trägt. Die Effizienz, mit der diese Mutation eingebaut wird, hängt weitgehend von der Aktivität des Reparaturwegs ab. Um die Effizienz des gewünschten Ergebnisses zu erhöhen, sind daher Werkzeuge zur Hemmung konkurrierender Wege erforderlich.

Ein Team von Wissenschaftlern am Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie hat die Auswirkungen von zugelassenen Arzneimitteln auf DNA-Reparaturwege untersucht. „Das Verständnis dafür, wie alltägliche Medikamente mit CRISPR-basierten Behandlungen interagieren, wird immer wichtiger, da diese Therapien zunehmend in die klinische Praxis Einzug halten“, sagt Dominik Macak, einer der Autoren der Studie. Ende 2023 wurde die erste CRISPR-Gentherapie in den USA, Großbritannien und der EU zugelassen. Mit der zunehmenden Nutzung von CRISPR-Gentherapien wird es wahrscheinlicher, dass Patientinnen und Patienten parallel gängige Arzneien

gegen Infektionen oder chronische Erkrankungen einnehmen, was zu Wechselwirkungen führen könnte. Einige dieser Medikamente beeinflussen zelluläre Prozesse wie die DNA-Reparatur und könnten dadurch die Wirksamkeit oder Sicherheit der Therapie verändern.

Mehr als 2.000 Medikamente getestet

Die Forscher erstellten einen umfassenden Katalog, der zeigt, wie Medikamente die Reparatur beschädigter DNA in menschlichen Zellen beeinflussen. Sie testeten mehr als 7.000 Medikamentverdünnungen, um festzustellen, wie jedes Medikament die Wahl der DNA-Reparatur nach einem gezielten CRISPR-Schnitt verändert. „Wir gehen davon aus, dass dieser Katalog eine wertvolle Ressource für Kliniker und Forscher sein wird, die an Krankheitsmodellierung, Gentherapie und Onkologie arbeiten“, fügt Autor Philipp Kanis hinzu.

Neue Akteure beeinflussen die DNA-Reparaturregulation

Das Team fand mehrere Medikamente, die zentrale Reparaturwege beeinflussen können. Anhand der Screening-Daten untersuchten sie weitere bisher unbekannte Wirkstoffziele, die den Reparaturserfolg am stärksten beeinflussen. Insbesondere entdeckten sie neue Funktionen bei der DNA-Reparatur für zwei Proteine, die bisher nicht mit der Genom-Editierung in Verbindung gebracht wurden. Diese Proteine sind der Östrogenrezeptor 2 (ESR2) und die Aldehydoxidase 1 (AOX1). Eine gezielte Hemmung von ESR2 kann die Effizienz präziser Genom-Editierung um bis zu viermal erhöhen. Medikamente, die AOX1 hemmen, können dagegen zur Abtötung von Krebszellen im Zellkulturmodell eingesetzt werden, denen ein Reparaturweg fehlt – eine Bedingung, die auf viele Krebsarten zutrifft. „Unsere Studie identifiziert mehrere zugelassene Medikamente als vielversprechende Kandidaten für die Behandlung von Krebserkrankungen mit DNA-Reparaturdefiziten und bietet damit zusätzliche potenzielle Therapieoptionen“, sagt Stephan Riesenberg, der das Projekt leitete. „Dennoch ist weitere Forschung erforderlich, um zu validieren, ob unsere experimentellen Ergebnisse tatsächlich auf die medizinische Praxis übertragbar sind.“

Originalveröffentlichung

Dominik Macak, Philipp Kanis & Stephan Riesenberg

Repurposing clinically safe drugs for DNA repair pathway choice in CRISPR genome editing and synthetic lethality

Nature Communications, 10 December 2025

[DOI](#)