

Bekannter Krebstreiber mit neuen Funktionen

Im Zusammenhang mit der Ausbreitung von Tumoren ist der Transkriptionsfaktor SNAIL ein alter Bekannter. Wissenschaftler vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und von der Technischen Universität München (TUM) veröffentlichen nun eine bisher noch nicht beschriebene Funktion des Faktors: Bei einer bestimmten Form von Bauchspeicheldrüsenkrebs beschleunigt SNAIL das Krebswachstum dramatisch, indem es den Zellzyklus antreibt und die Seneszenz umgeht. Diese in Laborexperimenten neu entdeckten Funktionen von SNAIL lassen sich möglicherweise durch zielgerichtete Wirkstoffe bremsen.

Im DKTK verbindet sich das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg als Kernzentrum langfristig mit onkologisch besonders ausgewiesenen universitären Partnerstandorten in Deutschland.

Krebs der Bauchspeicheldrüse hat noch immer eine ausgesprochen schlechte Prognose: Kaum zehn Prozent der Erkrankten überleben die ersten fünf Jahre nach der Diagnose. Ärzte und Wissenschaftler suchen daher dringend nach neuen Möglichkeiten, die Krankheit erfolgreicher als bisher aufzuhalten. In diesem Zusammenhang suchen sie nach Subtypen der Erkrankung, die sich aufgrund bestimmter molekularer Eigenschaften in ihrem Ansprechen auf Wirkstoffe unterscheiden.

Dieter Saur, DKTK-Professor für Translationale Tumorforschung an der TUM am DKTK-Partnerstandort München, erforscht die Rolle des Transkriptionsfaktors SNAIL bei der Entstehung und Progression verschiedener Tumoren. Etwa 70 Prozent aller Pankreaskarzinome überexprimieren SNAIL - ebenso wie zahlreiche andere Krebsarten. Es ist bekannt, dass SNAIL in Zellen ein als „EMT“ bezeichnetes Entwicklungsprogramm anstößt, das die Aggressivität der Tumoren steigert und die Metastasierung fördert. Die Zellen verwandeln sich dabei von sogenannten epithelialen Zellen in eine bindegewebsartige Entwicklungsstufe: die mesenchymalen Zellen.

Aufgrund vorangegangener Experimente vermuteten Saur und Kollegen, dass SNAIL in bestimmten Fällen den Krebs auch über andere molekulare Signalwege antreiben kann. Um diesen Verdacht zu bestätigen, untersuchte das Team um Saur die Rolle von SNAIL bei verschiedenen Krebsarten, sowohl an Maus-Modellen als auch an menschlichen Tumorzelllinien, die sich jeweils durch ihre primären genetischen Treibermutationen unterscheiden.

Während sich SNAIL-Überexpression bei bestimmten intestinalen Tumormodellen sogar eher protektiv auswirkte, beschleunigte sie bei den durch das Onkogen KRAS getriebenen Pankreaskarzinomen das Tumorwachstum dramatisch. Dabei weisen die Krebszellen aber nicht die molekularen Kennzeichen des EMT-Programms auf. Stattdessen wirkt SNAIL bei diesen Tumoren wie ein klassisches Onkogen, das den Zellzyklus beschleunigt und die Seneszenz der Krebszellen verhindert.

„Diese neu entdeckte Funktion von SNAIL eröffnet unter Umständen neue therapeutische Möglichkeiten“, erklärt Dieter Saur. „In den letzten Jahren wurden mehrere neue Wirkstoffe zugelassen, die die Schlüsselmoleküle des Zellzyklus blockieren. Es könnte sich bei Patienten mit KRAS-getriebenem Bauchspeicheldrüsenkrebs und SNAIL Überexpression lohnen zu prüfen, ob die gezielte Blockade dieser Moleküle das Therapieergebnis verbessern kann.“

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Originalpublikation:

Mariel C. Paul, Christian Schneeweis, Chiara Falcomatà, Chuan Shan, Daniel Rossmesl, Stella Koutsouli, Christine Klement, Magdalena Zukowska, Sebastian A. Widholz, Moritz Jesinghaus, Konstanze K. Heuermann, Thomas Engleitner, Barbara Seidler, Katia Sleiman, Katja Steiger, Markus Tschurtschenthaler, Benjamin Walter, Sören A. Weidemann, Regina Pietsch, Angelika Schnieke, Roland M. Schmid, Maria S. Robles, Geoffroy Andrieux, Melanie Boerries, Roland Rad, Günter Schneider and Dieter Saur: Non-canonical functions of SNAIL drive context-specific cancer progression, Nature Communications 2023, DOI: 10.1038/s41467-023-36505-0