

Brustkrebs: Neuer Weg, wie Tumorzellen der Selbstvernichtung entgehen

In unserem Körper verhindert der sogenannte programmierte Zelltod, dass Zellen mit irreparablen Schäden überleben und zu Krebs entarten. Im «EMBO Journal» berichten Forschende am Biozentrum der Universität Basel, wie eine bestimmte Proteinvariante der Selbstvernichtung entgegenwirkt und so das Wachstum von Brustkrebszellen vorantreibt.

Brustkrebs ist trotz der Fortschritte in der Erkennung und Behandlung immer noch die häufigste Krebserkrankung bei Frauen und eine der Haupttodesursachen. Doch so verschieden die Arten von Brustkrebs sind, so unterschiedlich sind auch die Ursachen. Ein Grund für die Entstehung von Krebs ist unter anderem, dass durch die allmähliche Anhäufung von Schäden die Zellen die Fähigkeit verlieren, sich selbst zu vernichten.

Wie die aktuelle Studie der Forschenden um Prof. Mihaela Zavolan am Biozentrum der Universität Basel nun erstmals zeigt, haben zwei unterschiedlich lange Varianten des Proteins Argonaute 1 einen Einfluss darauf, ob in Brustkrebszellen das zelluläre Selbstmordprogramm in Gang gesetzt wird oder nicht. Um das Tumorstadium zu bremsen, könnte man sich diesen neu entdeckten Zusammenhang zu Nutze machen.

Proteinvariante verhindert Apoptose

Der programmierte Zelltod, auch Apoptose genannt, ist ein wichtiger Vorgang im Körper, um alte und gefährliche Zellen aus dem Verkehr zu ziehen. Neben der unkontrollierten Vermehrung von entarteten Zellen, ist auch die Beeinträchtigung der Apoptose eine Ursache für die Entstehung von Krebs. Das Team um Zavolan hat nun herausgefunden, dass eine neue, längere Form des Proteins Argonaute 1 gehäuft in Brustkrebszellen vorkommt und dort, anders als die bereits bekannte kurze Variante, die Apoptose hemmt und damit das Tumorstadium begünstigt.

«In den Tumorzellen wandert das lange Argonaute-Protein, auch AGO1x genannt, in den Zellkern und verhindert mithilfe eines Partnerproteins, dass sich kleine doppelsträngige RNA-Moleküle anreichern», erklärt Zavolan. «Diese scheinen bei der Zellteilung in grösserer Menge zu entstehen.» Die lange Form von Argonaute 1 entzieht der Zelle mit der Beseitigung der RNA-Schnipsel ein wichtiges Apoptose-Signal und sorgt dafür, dass die Krebszellen vital bleiben und sich weiter vermehren können.

Nicht erkanntes Stoppsignal lässt langes Protein entstehen

In normalen Zellen wird hauptsächlich die kurze Form von Argonaute 1 hergestellt. In Brustkrebszellen kommt es jedoch zu einer vermehrten Bildung der langen Argonaute-Variante, da ein Stoppsignal, welches die Proteinlänge festlegt, häufig übergangen wird.

Dieser Mechanismus ermöglicht entarteten Zellen der Selbstvernichtung zu entgehen. Daher könnte die Beseitigung langer Argonaute 1 Proteine ein neuer Ansatz sein, das Selbstmordprogramm in Krebszellen zu reaktivieren und so das Tumorstadium zu bremsen.

Weiterführende Links

Originalbeitrag

Souvik Ghosh, Joao C Guimaraes, Manuela Lanzafame, Alexander Schmidt, Afzal Pasha Syed, Beatrice Dimitriades, Anastasiya Börsch, Shreemoyee Ghosh, Nitish Mittal, Thomas Montavon, Ana Luisa Correia, Johannes Danner, Gunter Meister, Luigi M. Terracciano, Sébastien Pfeffer, Salvatore Piscuoglio, and Mihaela Zavolan

[Prevention of dsRNA-induced interferon signaling by AGO1x is linked to breast cancer cell proliferation](#)

EMBO Journal (2020), doi: 10.15252/emboj.2019103922