

Darmkrebs: Aspirin aktiviert schützende Gene

LMU-Forschende haben einen Signalweg identifiziert, über den Aspirin Darmkrebs hemmen kann.

Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebsart weltweit, mit etwa 1,9 Millionen neu diagnostizierten Fällen und 900.000 Todesfällen pro Jahr. Daher werden präventive Substanzen dringend benötigt. Aspirin/Acetylsalicylsäure hat sich als einer der vielversprechendsten Wirkstoffe für die Prävention von Darmkrebs erwiesen. Unter anderem haben Studien gezeigt, dass die jahrelange Einnahme von niedrig dosiertem Aspirin bei Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen das Risiko für Darmkrebs senkte. Darüber hinaus kann Aspirin das Fortschreiten von Darmkrebs hemmen. Welche molekularen Mechanismen diesen Effekten zugrunde liegen, hat nun ein Team um Heiko Hermeking, Professor für Experimentelle und Molekulare Pathologie an der LMU, untersucht.

Wie die Forschenden im Fachmagazin *Cell Death and Disease* berichten, induziert Aspirin die Produktion zweier Tumor-hemmender Mikro-RNA-Moleküle (miRNAs), die als miR-34a- und miR-34b/c bezeichnet werden. Dabei bindet und aktiviert Aspirin das Enzym AMPK, welches wiederum den Transkriptionsfaktor NRF2 so verändert, dass dieser in den Zellkern wandert und dort die Expression der miR-34-Gene aktiviert. Damit diese Aktivierung gelingt, unterdrückt Aspirin zudem das Onkogen-Produkt c-MYC, welches ansonsten NRF2 hemmt.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die miR-34 Gene für die Vermittlung der hemmenden Wirkung von Aspirin auf Darmkrebszellen notwendig sind. So konnte Aspirin in miR-34-defizienten Krebszellen deren Wanderung, Invasion und Metastasierung nicht verhindern. Von den miR-34-Genen war bereits bekannt, dass sie durch den Transkriptionsfaktor p53 induziert werden und seine Effekte vermitteln. „Unsere Ergebnisse zeigen aber, dass die Aktivierung der miR-34-Gene durch Aspirin unabhängig vom p53-Signalweg erfolgt“, sagt Hermeking. „Das ist wichtig, weil das p53-kodierende Gen, das am häufigsten inaktivierte Tumorsuppressorgen bei Darmkrebs ist. Auch bei den meisten anderen Krebserkrankungen wird p53 im Großteil der Fälle durch Mutationen oder Viren inaktiviert. Aspirin könnte zukünftig in solchen Fällen therapeutisch eingesetzt werden.“

Originalpublikation:

Chunfeng Liu, Matjaz Rokavec, Zekai Huang, Heiko Hermeking: Salicylate induces AMPK and inhibits c-MYC to activate a NRF2/ARE/miR-34a/b/c cascade resulting in suppression of colorectal cancer metastasis. *Cell Death and Disease* 2023.

<https://www.nature.com/articles/s41419-023-06226-9>

Weitere Informationen:

<https://www.lmu.de/de/newsroom/newsuebersicht/news/darmkrebs-aspirin-aktiviert-schuetzende-gene.html>