

Darmkrebs: Wie tötet man Tumorzellen durch Stress?

Wissenschaftler der Universitätsmedizin Mainz zeigen Stressphänomene in Darmkrebszellen auf

Lassen sich Krebszellen überlisten? Ist es möglich, ein zytostatisches in ein zytotoxisches Zellprogramm umzuwandeln - und so den Zellzyklus nicht nur zu stoppen, sondern den Tod der Krebszellen herbeizuführen? Wie lässt sich ein durch Chemotherapie ausgelöstes, für Darmkrebszellen tödliches Programm mit neuen Medikamenten verstärken? Antworten auf diese Fragen hat ein Forscherteam um Univ.-Prof. Dr. Oliver H. Krämer vom Institut für Toxikologie an der Universitätsmedizin Mainz gefunden. Ihre Forschungsergebnisse zeigen erstmals, wie die Zellzyklusregulation und die Antwort von Zellen auf eine gestörte Verdopplung ihrer DNA zu einer neuen Therapiestrategie von Darmkrebs führen können. Sie sind nachzulesen in der Februarausgabe der namhaften Fachzeitschrift „Nature Communications“.

Der Zellzyklus ist ein komplizierter Prozess. All seine Phasen lassen sich durch bestimmte Faktoren hemmen oder fördern. Zytostatika verzögern oder unterbrechen das Fortschreiten der Zellteilung. Möglich wird dies durch Zellzyklus-Kontrollpunkte, sogenannte Checkpoints. Diese sorgen dafür, dass der nächste Schritt im Zellzyklus erst dann erfolgt, wenn der Vorhergehende abgeschlossen ist. Indem sie Dauer und Abfolge der Phasenübergänge regulieren, schützen sie die Unversehrtheit des Erbguts und verhindern eine „Entartung“ gesunder Zellen.

Für die Wissenschaft sind diese Checkpoints interessant, weil hier sowohl die Möglichkeit besteht, den Zellzyklus zu stoppen (Arretierung) als auch den programmierten Zelltod (Apoptose) einzuleiten. Indem der Zellzyklus beeinflusst wird und Checkpoints in sich schnell teilenden Krebszellen ausgeschaltet werden, können diese therapeutisch eliminiert werden. Genau an diesem Punkt haben die Mainzer Wissenschaftler für die hier vorgestellte Studie angesetzt. Professor Krämer und sein Team hatten es sich für die Studie zur Aufgabe gemacht, die Geneexpression von Zellen, also welche Gene tatsächlich aktiv sind, zu analysieren und die Frage zu beantworten, ob und wie sich ein zytostatisches in ein zytotoxisches Zellprogramm umwandeln lässt. Ihr Ziel war der Zelltod, nicht nur der Stopp des Zellzyklus.

Ihre Untersuchungen ergaben Folgendes: Wird der Zelle das Zytostatikum Hydroxyurea zugeführt, werden ihre Funktionsabläufe gestört: Sie produziert eine nur unzureichende Menge an DNA-Bausteinen. In Folge dessen kommt es zu einem geregelten Stopp des Zellzyklus. Wenn der Zellzyklus gebremst wird, ändert sich die Ableserate bestimmter Gene. Dieser Prozess unterliegt der Steuerung durch die Enzymgruppe der Histon-Deacetylasen (HDACs), welche 18 Proteine umfasst. Diese Moleküle regulieren als sogenannte epigenetische Modulatoren die Genexpression ohne die Abfolge der DNA-Basenpaare und damit die Verschlüsselung der Erbinformation zu verändern. Hierfür modulieren HDACs die Markierung von wichtigen Proteinen mit Acetylresten. Eine neu von Professor Krämer entdeckte Funktion der HDACs besteht darin, dass sie PR130, eine Untereinheit des Enzyms Phosphatase-2A (PP2A), unterdrücken. Dieses reguliert einen essentiellen biologischen Prozess, das reversible Anhängen einer Phosphatgruppe an Proteine. PR130 ist ein sehr kritischer Regulator. Denn seine Anwesenheit ist entscheidend dafür verantwortlich, ob und wie stark die Phosphatgruppen übertragenden Checkpoint-Kinasen den Zellzyklus bei Gabe von Hydroxyurea

anhalten können. „Durch die Gabe von klinisch erprobten und nebenwirkungsarmen Substanzen, die gegen eine Untergruppe der Histondeacetylasen (HDAC-Inhibitoren) wirken, gelang es uns sogar, den Krebszellen gänzlich die Kontrolle über ihren Zyklus zu entziehen“, erläutert Univ.-Prof. Dr. Oliver H. Krämer vom Institut für Toxikologie an der Universitätsmedizin Mainz.

Wie die Wissenschaftler um Professor Krämer im Rahmen ihrer Studie feststellten, modulieren speziell die HDACs HDAC1 und HDAC2 über PR130 kritische Signalwege, die bei Gabe von Hydroxyurea für das Überleben von Krebszellen wichtig sind. Den Forschern ist es gelungen, durch die Kombination von Hydroxyurea mit HDAC-Inhibitoren ein therapeutisch erwünschtes Zelltodprogramm - welches die sogenannte mitotische Katastrophe und die Apoptose umfasst - Tumorzellen abzutöten.

„Diese Forschungsergebnisse zeigen erstmals, wie die Zellzyklusregulation und die Antwort von Zellen auf replikativen Stress spezifisch durch zwei HDACs und PR130 reguliert werden“, so Professor Krämer. „Da Darmkrebs eine sehr häufige Tumorerkrankung darstellt, könnten derzeit zur Behandlung eingesetzte Chemotherapeutika in Kombination mit HDAC Inhibitoren eine neue Therapiestrategie darstellen. Dies wollen wir in Zukunft erforschen“.

Informationen zur Studie:

„HDAC1 and HDAC2 integrate checkpoint kinase phosphorylation and cell fate through the phosphatase-2A subunit PR130.“; Göder A, Emmerich C, Nikolova T, Kiweler N, Schreiber M, Kühl T, Imhof D, Christmann M, Heinzl T, Schneider G, Krämer OH; Nature Communications. 2018 Feb 22; 9(1):764; doi: 10.1038/s41467-018-03096-0.

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige medizinische Einrichtung der Supramaximalversorgung in Rheinland-Pfalz und ein international anerkannter Wissenschaftsstandort. Sie umfasst mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen, die fächerübergreifend zusammenarbeiten. Hochspezialisierte Patientenversorgung, Forschung und Lehre bilden in der Universitätsmedizin Mainz eine untrennbare Einheit. Rund 3.300 Studierende der Medizin und Zahnmedizin werden in Mainz ausgebildet. Mit rund 7.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist die Universitätsmedizin zudem einer der größten Arbeitgeber der Region und ein wichtiger Wachstums- und Innovationsmotor. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de