

## Fehlendes Protein stört Darmschleimhaut und fördert Tumorbildung

**Ein internationales Team von Forschenden der Universität Zürich, des Universitätsspitals Zürich, aus Deutschland und Grossbritannien hat eine neue Funktion des Zelltod-regulierenden Proteins MCL1 identifiziert. Offenbar schützt MCL1 vor Darmkrebs - und zwar unabhängig von mikrobiell ausgelösten Entzündungen. Dies muss beim Einsatz von MCL1-Hemmern in der Krebstherapie berücksichtigt werden.**

Das kolorektale Karzinom ist die häufigste Form von Darmkrebs und weltweit die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Obwohl einige Betroffene eine genetische Veranlagung aufweisen, treten die meisten Fälle spontan auf und sind hauptsächlich auf den Anstieg der «westlichen Lebensweise» zurückzuführen - gekennzeichnet durch Übergewicht, schlechte Essgewohnheiten und körperliche Inaktivität.

Eine soeben veröffentlichte Studie wirft nun ein neues Licht auf den Beginn dieser Erkrankung: Ein internationales Team konnte im Mausmodell nachweisen, dass ein Protein namens MCL1 essentiell ist, dass die Darmschleimhaut intakt bleibt, und dadurch auch vor Darmkrebs schützt. Das Projekt wurde von Achim Weber, Professor am Institut für Molekulare Krebsforschung der Universität Zürich (UZH) und am Institut für Pathologie und Molekulare Pathologie am Universitätsspital Zürich, in Zusammenarbeit mit zwei Kollegen vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und dem britischen Beatson Institut in Glasgow geleitet.

### **Das MCL1-Protein schützt den Darm vor Krebs**

Für ihre Untersuchungen veränderten die Forschenden das Erbgut von Mäusen so, dass in den Zellen der Darmschleimhaut kein MCL1-Protein mehr hergestellt wurde. Normalerweise hemmt dieses Protein den Zelltod und trägt so zum richtigen Verhältnis zwischen absterbenden und neu gebildeten Zellen in der Darmschleimhaut bei. Der Verlust der MCL1-Funktion führte bei den Mäusen zu einer irreparablen Schädigung des Darms und in der Folge spontan zur Ausbildung von Tumoren. Ähnliche Veränderungen lassen sich auch im Darm von Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beobachten, die ebenfalls ein erhöhtes Darmkrebs-Risiko haben.

### **Tumore entstehen auch ohne bakteriell bedingte Entzündungen**

Die Rolle mikrobiell ausgelöster chronischer Entzündungen bei der Entstehung von Darmkrebs ist seit langem bekannt, und sie wurden bisher als wesentlicher Auslöser angesehen. «Bemerkenswert ist aber, dass ein Mangel an MCL1 auch ohne eine von Bakterien erzeugte Entzündung zu Darmkrebs führt», sagt Weber. Dies zeigten Versuche, in denen die Mäuse ohne MCL1-Protein in einer keimfreien Umgebung gehalten wurden. «Das bedeutet, dass schon der Verlust bestimmter Gene offenbar ausreicht, um die Entstehung von Darmkrebs voranzutreiben - auch unabhängig von einer mikrobiell bedingten Entzündung. Diese Erkenntnis ist überraschend und fördert unser Verständnis für die kritischen frühen Schritte bei der Entstehung von Darmkrebs erheblich», so Weber.

## **Krebstherapie mit MCL1-Hemmern ist ein Drahtseilakt**

Überraschend ist auch ein zweiter Befund: In einigen Tumorarten – einschliesslich des kolorektalen Karzinoms – gibt es zu viel statt zu wenig MCL1-Protein. Man nimmt an, dass diese Tumore die Produktion von MCL1 hochregulieren, um einen Überlebensvorteil zu haben, wodurch sie auch konventionellen Therapien besser widerstehen können. Daher wird derzeit eine Reihe neuer Krebstherapien erprobt, die die Funktion von MCL1 hemmen sollen.

Die Ergebnisse der Studie zeigen jedoch, dass nicht nur die Überproduktion, sondern auch der Mangel an MCL1 schädlich sein kann. Möglicherweise löst der – vielleicht nur vorübergehende – Verlust der MCL1-Funktion eine Störung der Darmschleimhaut und die ersten Schritte der Tumorentwicklung aus. «Die Regulierung dieses Proteins ist eine Gratwanderung», warnt der Erstautor der Studie, Marc Healy, von Achim Webers Team. «Bei der Anwendung von MCL1-Hemmern in der Krebstherapie ist deshalb besondere Vorsicht angebracht.»

### **Finanzierung**

Das Forschungsprojekt wurde grösstenteils vom Schweizerischen Nationalfonds, der Krebsliga Zürich und der Zürcher Vontobel-Stiftung finanziert.

### **Originalpublikation:**

Marc Healy et al. MCL1 is Required for Maintenance of Intestinal Homeostasis and Prevention of Carcinogenesis in Mice. *Gastroenterology*. 14 March 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.017 [Epub ahead of print]

### **Weitere Informationen:**

<https://www.media.uzh.ch/de/medienmitteilungen/2020/Darmkrebs.html>