

Genetischer Defekt beeinflusst Wirkung von Krebsmedikamenten bei Leukämie

Wichtige Erkenntnis für individualisierte Krebstherapie

Das sogenannte Philadelphia-Chromosom ist ein typisches Erkennungsmerkmal für verschiedene Formen von Leukämie.

Forscher der Universität und Universitätsmedizin Greifswald konstruierten den Genfehler in kultivierten menschlichen Leukämie-Zellen und entdeckten, dass er auch ein körpereigenes Eiweiß blockiert, das normalerweise die Wirkung von Krebsmedikamenten abwehrt. Dadurch werden Krebszellen empfindlicher für bestimmte Medikamente. Die Ergebnisse wurden in *Experimental Hematology & Oncology* veröffentlicht.

Das Philadelphia-Chromosom ist eine der am ausführlichsten untersuchten genetischen Veränderungen, deren molekulare Effekte aber oft noch unklar sind. Es entsteht durch einen Fehlkontakt im Erbgut: Zwei Chromosomen tauschen fälschlicherweise Stücke untereinander aus und verschmelzen zu einem neuen, fehlerhaften Gen. Die Studie der Greifswalder Forscher hierzu ergab zwei wesentliche Erkenntnisse. Zum einen sind in Zellen mit Philadelphia-Chromosom zwei bestimmte Eiweiße reduziert, die eigentlich Tumore verhindern sollen. Dadurch wird das Zellwachstum der betroffenen Krebszellen beschleunigt. Diese negative Wirkung geht jedoch mit einer überraschenden positiven Folge einher. „Gleichzeitig sorgt das Philadelphia-Chromosom dafür, dass Teile des molekularen ‚Schutzschildes‘ der Krebszellen ausgeschaltet werden“, sagt Dr. Mohammed Faruq Hossain, Erstautor der Studie und Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Interfakultären Institut für Genetik und Funktionelle Genomforschung. „Ein möglicher betroffener Bestandteil dieses molekularen ‚Schutzschildes‘ ist das Eiweiß namens CYP51A1, das in Anwesenheit des Philadelphia-Chromosoms heruntergefahren wird. Dadurch sind die Zellen empfänglicher für die Wirkung von Krebsmedikamenten.“ Zu diesen Medikamenten gehören beispielsweise TKI (Tyrosinkinase-Inhibitoren). Dieser hemmende Wirkstoff wird in Form von Tabletten eingenommen und greift gezielt vor allem Krebszellen an.

Um diese komplexen Mechanismen im Labor überhaupt erst untersuchen zu können, griff das Greifswalder Forschungsteam zu einem modernen Werkzeug der Molekularbiologie. Mithilfe der CRISPR/Cas9-Technologie – im Volksmund auch als Gen-Schere bekannt – bauten die Wissenschaftler den Gendefekt in menschlichen Labor-Zellen künstlich nach. Dazu trennten sie die DNA exakt an den Stellen auf, an denen die beiden Gene liegen – eines auf Chromosom 9 und eines auf Chromosom 22. Durch diesen doppelten Schnitt wurde der zelleigene Reparaturmechanismus überlistet: Die Zelle fügte die losen Enden fälschlicherweise zusammen, wodurch die Gene dauerhaft zum fehlerhaften Krebsgen verschmolzen.

Für die individualisierte Krebstherapie ist die Entdeckung, dass die beobachteten Effekte direkt auf das Philadelphia-Chromosom zurückgeführt werden können, ein wichtiger Fortschritt.

„Verschiedene Unterarten von Blutkrebs können mit zielgerichteten Therapien behandelt werden“, erklärt Prof. Andreas Kuß, Gruppenleiter am Interfakultären Institut für Genetik und Funktionelle Genomforschung und Letztautor der Studie. „Unsere Daten können dazu beitragen, den Weg für personalisierte diagnostische und therapeutische Ansätze weiter zu ebnen.“

„Diese Arbeit stellt einen wichtigen Baustein in der Grundlagenforschung zur Krebsbekämpfung dar“, sagt Prof. Karlhans Endlich, Wissenschaftlicher Vorstand an der Unimedizin Greifswald. „Natürlich benötigt die Übertragung solcher Erkenntnisse in die klinische Anwendung Zeit, aber die ersten Schritte sind getan.“

Originalpublikation:

Experimental Hematology & Oncology
Molecular background of Philadelphia chromosome dependent enhancement of cellular growth and tyrosine kinase inhibitor sensitivity
Published: 19 February 2026
<https://link.springer.com/article/10.1186/s40164-026-00758-4>