

Kampf gegen die Therapieresistenz

Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sind eine besonders therapieresistente Krebsart. Ein Forschungsteam der Uni Würzburg will nun herausfinden, ob diese Krebsart durch die Hemmung eines bestimmten Proteins bekämpft werden kann.

Viele Krebsarten stellen aufgrund von vielen Mutationen für die Medizin eine besonders große Herausforderung dar. Die Behandlung für Betroffene ist dann äußerst komplex und nur selten von Erfolg gekrönt. Ein Forschungsteam der Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg konnte 2020 bei Plattenepithelkarzinomen eine Schwachstelle identifizieren: Das Protein Deubiquitylase USP28. Das in dieser Krebsart besonders wichtige und häufig vorkommende Protein Δ Np63 kann bislang nicht direkt angegriffen werden, ist aber von USP28 abhängig. Greift man also USP28 an, kann man damit auch den Krebs angreifen.

Hinter dieser Entdeckung steht eine internationale Studie, federführend waren hierbei Dr. Markus Diefenbacher und sein Team vom Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie I am Biozentrum der JMU. Diefenbacher will mit seinem Team nun einen Schritt weitergehen und die Rolle von USP28 beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom untersuchen, welches ebenfalls sehr häufig als nicht therapierbar gilt.

Das bisherige Forschungsprojekt zu USP28 geht daher in die nächste Runde und wird mit rund 450.000 Euro von der Deutschen Krebshilfe gefördert. In dem Projekt „Inhibition von USP28 mittels ‚small molecules‘ als therapeutischer Ansatz zur Überwindung der Therapie-Resistenz des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms“ sollen ab Januar 2022 drei zentrale Punkte untersucht werden.

Drei zentrale Forschungspunkte

Punkt Eins: „Für die Tumorentstehung müssen sich Zellen verändern. Zum Beispiel durch unkontrollierte Zellteilung oder Stoffwechseländerungen“, erklärt Diefenbacher. Das Forschungsteam will herausfinden, ob USP28 bereits in einem extrem frühen Stadium, während der Entstehung eines Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, eine Rolle spielt. Falls ja, könnte ein sehr früher Therapieansatz zur Hemmung von USP28 das Wachstum von Krebszellen unterdrücken.

Punkt Zwei: Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sind sehr therapieresistent, die Überlebenschancen sind für Betroffene gering. „Der Tumor passt sich häufig an und kehrt nach einer Chemotherapie zurück“, so Diefenbacher. Das Team will untersuchen, ob die Hemmung von USP28 mit dem Arzneistoff Cisplatin kooperiert und die Therapie mittels dieses Chemotherapeutikums verbessert. „Die Therapie könnte dann besser funktionieren und der Krebs könnte sich nach einer Chemo nicht mehr erholen.“

Punkt Drei: Der dritte Forschungsbereich beschäftigt sich neben der Chemotherapie mit der Immuntherapie. Dem Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen gelingt es, der körpereigenen Immunabwehr zu entgehen. Mit der Reduktion von USP28 wollen Diefenbacher und sein Team überprüfen, ob eine Krebstherapie mit Antikörpern eine bessere Behandlungsmöglichkeit darstellt.