

## Krebsforschung: Mini-Antikörper reaktivieren den Wächter des Genoms

**Das Protein p53 ist in vielen Krebszellen mutiert, sodass es seine Schutzfunktion vor der Entstehung von Tumoren nicht mehr erfüllen kann. Einem Wissenschaftsteam der Goethe-Universität Frankfurt sowie der Universitäten Marburg, Köln und Zürich ist es jetzt gelungen, eine Art Mini-Antikörper (sogenannte DARPins) zu entwickeln, die p53 im Labor wieder funktionsfähig machen. Die Mini-Antikörper können viele p53-Mutanten stabilisieren und sind daher ein aussichtsreicher Wirkstoffkandidat für eine ganze Reihe von Krebsformen.**

*FRANKFURT.* Jährlich erhalten 20 Millionen Menschen die Diagnose Krebs. Dabei sind die verschiedensten Organe betroffen, und auch auf zellulärer und molekularer Ebene unterscheiden sich die Krebsformen zuweilen stark voneinander. In etwa der Hälfte aller Fälle ist jedoch das Protein p53 mutiert, das als „Wächter des Genoms“ bekannt ist und eine zentrale Tumorsuppressor-Funktion besitzt: Es sorgt in gesunden Zellen dafür, dass DNA-Schäden erkannt und behoben werden. Falls dies nicht gelingt, wird die betroffene Zelle gezielt durch Apoptose eliminiert – ein wichtiger Schutz vor Krebs. Umgekehrt können sich Zellen daher häufig nur dann zu Tumorzellen entwickeln, wenn das Protein p53 durch eine Mutation inaktiviert ist. In vielen Fällen wird es infolge der Mutation instabil und verliert seine funktionelle Struktur.

Aufgrund der zentralen Bedeutung von p53 wird seit Jahrzehnten nach therapeutischen Ansätzen gesucht, um solche p53-Mutanten wieder zu aktivieren – in der Hoffnung, dass Krebszellen dadurch gezielt absterben. Forschende der Universitätsmedizin Frankfurt etwa testen derzeit, ob sich bei Eierstockkrebs p53 durch eingeschleuste, intakte mRNA-Bauanleitungen wiederherstellen lässt. Die mRNA wird dabei in Lipid-Nanopartikel verpackt, eine Technologie, die ihren Durchbruch bei der Entwicklung von SARS-CoV2-Impfstoffen erlebte.

Andere Vorgehensweisen setzen darauf, das mutierte p53 zu stabilisieren, sodass es seine Funktion wieder erfüllen kann. Ein erster klinischer Erfolg konnte hier kürzlich für die Substanz Rezatapopt vermeldet werden, die eine bestimmte Mutation in p53 reaktiviert und damit das Wachstum von Tumoren mit genau dieser Mutation hemmt. Das Problem: Bislang sind in Tumoren bereits mehr als 2000 verschiedene Mutationen beschrieben worden, und nur ein kleiner Teil ist für kleine Moleküle wie Rezatapopt zugänglich.

Ein Forschungskonsortium aus Arbeitsgruppen der Goethe-Universität Frankfurt, der Philipps-Universität Marburg, der Universität zu Köln und der Universität Zürich hat nun eine neuartige Methode entwickelt, mit der im Labor eine Vielzahl von p53-Mutanten reaktiviert werden kann. Dafür setzt das Konsortium nicht auf die Synthese kleiner Moleküle, sondern auf die Entwicklung kleiner Proteine, sogenannter DARPins, die wie Miniatur-Antikörper sehr selektiv und mit hoher Affinität an p53 binden. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten zeigen, dass durch diese Bindung sehr viele p53-Mutanten eine ausreichende Stabilität wiedererlangen und so die Funktionalität von p53 reaktiviert werden kann.

Prof. Volker Dötsch vom Institut für Biophysikalische Chemie der Goethe-Universität erläutert: „Der große Vorteil unseres Ansatzes ist, dass einer dieser Miniatur-Antikörper nicht nur eine bestimmte,

sondern viele verschiedene p53-Mutanten stabilisiert, sodass er womöglich gegen verschiedene Tumorarten eingesetzt werden kann. Dies bedeutet auch, dass wahrscheinlich nicht für jede Mutante ein spezifischer Wirkstoff entwickelt werden muss.“

Antikörper werden in der Krebstherapie seit Langem erfolgreich eingesetzt, bislang jedoch ausschließlich für die Bindung an Zielproteine außerhalb der Zelle. Die jetzt vorgestellten Ergebnisse eröffnen einen neuen Ansatz, in dem sie eine Perspektive für den Einsatz von Therapeutika auf der Basis von Proteinen auch innerhalb der Zelle aufzeigen. Der Co-Organisator der Studie, Dr. Andreas Joerger vom Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität, erklärt: „Unsere p53-reaktivierenden DARPins könnten künftig über entsprechende mRNA-Bauanleitungen, die in Lipid-Nanopartikeln verpackt sind, gezielt in Tumorzellen eingeschleust werden.“ Diese Technologie wollen die Konsortialpartner jetzt für die therapeutische Anwendung von p53-Stabilisatoren weiterentwickeln.

### **Originalpublikation:**

Philipp Münick, Dimitrios-Ilias Balourdas, Julianne S. Funk, Büşra Yüksel, Danai Mavridi, Justin Heftel, Birgit Dreier, Jonas V. Schaefer, Birgit Schäfer, Stefan Knapp, Tümay Telatar, Baki Akgül, Andreas Plückthun, Thorsten Stiewe, Andreas C. Joerger, Volker Dötsch: DARPins as pan-reactivators of temperature-sensitive p53 cancer mutants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, PNAS (2026) <https://doi.org/10.1073/pnas.2531747123>