

Mit Eingriff in die Genregulation gegen Nierenkrebs

FAU-Forschende entschlüsseln die zentrale Rolle eines DNA-Elements für das Tumorwachstum

Das Ausschalten eines bestimmten DNA-Elements kann das Tumorwachstum bei der häufigsten Art von Nierenkrebs – dem klarzelligen Nierenzellkarzinom – verlangsamen. Das konnten Forschende der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und des Universitätsklinikums Erlangen zeigen. Die Ergebnisse beschreiben einen neuen Ansatz, der verhindert, dass ein krebsförderndes Protein übermäßig gebildet wird.

Nierenzellkarzinome gehören weltweit zu den 15 häufigsten Tumorerkrankungen. In Deutschland werden jährlich rund 15.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. 70 bis 80 Prozent dieser Fälle sind klarzellige Nierenzellkarzinome, die häufigste Form dieser Krebsart. „Problematisch ist die Erkrankung vor allem dann, wenn sie Metastasen bildet“, erklärt Dr. Stephanie Naas, Ärztin und Wissenschaftlerin am Universitätsklinikum Erlangen. „In diesem Stadium sind die Therapieoptionen weiterhin begrenzt.“

Gestörter Sauerstoff-Signalweg als Ursache

Das klarzellige Nierenzellkarzinom entsteht durch Veränderungen in einem Schutzgen der Zelle, dem von-Hippel-Lindau-Gen (VHL). Dieses Gen sorgt in gesunden Zellen dafür, dass ein bestimmtes Eiweiß – der Hypoxie-induzierbare Faktor HIF-2 α – nur dann aktiv wird, wenn Sauerstoffmangel herrscht. Ist das Schutzgen defekt, bleibt es dauerhaft aktiv und wird nicht mehr abgebaut. Die Zelle verhält sich dann so, als stehe sie ständig unter Sauerstoffmangel. Das treibt das Tumorwachstum an.

„Neuartige Medikamente wie Belzutifan setzen an diesem Signalweg an: Sie bremsen HIF-2 α und damit die krebsfördernden Prozesse, die dieses Eiweiß in der Zelle auslöst. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich allerdings eine Resistenz gegen das Medikament sodass es nicht mehr ausreichend wirkt“, erklärt Dr. Stephanie Naas. „Unser Ansatz greift früher ein: Wir schalten ein DNA-Element aus, das dafür sorgt, dass HIF-2 α im Tumor überhaupt erst in so großer Menge entsteht.“

Forschende schalten Fehlregulation an DNA-Abschnitt aus

Prof. Dr. Dr. Johannes Schödel, Facharzt für Innere Medizin und Nephrologie und Oberarzt am Universitätsklinikum Erlangen, und Dr. Stephanie Naas konnten in ihrer aktuellen Studie zeigen, dass die Produktion des Eiweißes HIF-2 α über dieses DNA-Element zusätzlich verstärkt wird. Es liegt in Nierentumorzellen offen und wirkt wie ein Verstärker, sodass das krebsfördernde Protein HIF-2 α in ungewöhnlich hoher Menge gebildet wird.

„Diese Fehlregulation ist an einen bestimmten DNA-Abschnitt gebunden, der nahezu ausschließlich in Zellen des Nierenzellkarzinoms zugänglich ist“, erklärt Dr. Naas. „Das könnte auch ein wichtiger Grund dafür sein, dass Mutationen im VHL-Gen fast nur in der Niere zu Tumoren führen.“ In Experimenten konnten die Forschenden zeigen, dass das gezielte Ausschalten dieses DNA-Abschnitts das Wachstum von Tumoren in Modellen verlangsamt.

Neue Perspektiven für zukünftige Behandlung

Bis der Ansatz der Forschenden klinisch angewendet werden kann, sind weitere Untersuchungen notwendig. Die Ergebnisse liefern jedoch einen neuen Ansatzpunkt, um die krankhafte Überproduktion von HIF-2 α früher und gezielter zu begrenzen als mit bisherigen Therapien. Damit eröffnen sie neue Perspektiven für die weitere Forschung und die Entwicklung zukünftiger Behandlungsstrategien.

Direkt zur Studie: <https://www.nature.com/articles/s41467-026-68576-0>