

## mRNA-Wirkstoff bekämpft erfolgreich Eierstockkrebs in Mäusen

**Eierstockkrebs ist oft sehr aggressiv und spricht schlecht auf die verfügbaren Therapien an. Eine aktuelle Studie der Goethe-Universität Frankfurt und des Universitätsklinikums Frankfurt macht Hoffnung, dass sich das mittelfristig ändern könnte. Die Forscherinnen und Forscher haben darin eine sogenannte mRNA als Wirkstoff verwandt. Mit deren Hilfe stellten die Tumorzellen ein Protein wieder her, das unkontrollierte Vermehrung der Tumorzellen verhindert oder sie abtötet. Der mRNA-Wirkstoff bekämpfte erfolgreich sowohl Krebszellen und Tumoren „im Reagenzglas“ wie auch Metastasen in Mäusen.**

Jedes Jahr sterben mehrere tausend Frauen in Deutschland an Eierstockkrebs. Sehr oft wird die Erkrankung erst erkannt, wenn sie schon weit fortgeschritten ist und sich – meist im Darm, im Bauchraum oder in Lymphknoten – Metastasen gebildet haben. Nur 20 bis 30 Prozent aller Betroffenen in einem solchen späten Stadium überleben die folgenden fünf Jahre. „An dieser Situation hat sich leider in den vergangenen zwei Jahrzehnten kaum etwas geändert“, betont Prof. Klaus Strebhardt, Leiter der Abteilung Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Frankfurt.

96 Prozent aller Patientinnen weisen einen charakteristischen Befund auf: Bei ihnen ist das sogenannte Tumorsuppressor-Gen p53 mutiert und daher nicht funktionsfähig. Das Gen enthält die Bauanleitung für ein wichtiges Protein, das normalerweise Schäden in der DNA von Zellen erkennt. Es verhindert dann, dass sich diese entarteten Zellen vermehren, und aktiviert Reparatur-Mechanismen, die die DNA-Schäden beheben. Falls das nicht gelingt, wird die Zelle abgetötet. „p53 unterbindet so sehr effektiv die Entstehung von Tumoren“, erklärt Strebhardt. „Durch die Mutation wird dieser Schutzmechanismus ausgehebelt.“

Wenn eine Zelle ein bestimmtes Protein herstellen möchte, lässt sie zunächst eine Abschrift des Gens anfertigen, das die Bauanleitung für dieses Protein enthält. Solche Abschriften nennt man mRNAs. Bei Frauen mit Eierstockkrebs sind die p53-mRNAs ebenso fehlerhaft wie das Gen, von dem sie kopiert wurden. „Wir haben im Labor eine mRNA hergestellt, die den Bauplan für ein fehlerfreies p53-Protein enthielt“, sagt Dr. Monika Raab aus der Abteilung Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe, die viele der zentralen Experimente in der Studie durchgeführt hat. „Diese haben wir in kleine Fettbläschen verpackt, sogenannte Liposomen, und dann zunächst in Kulturen verschiedener menschlicher Krebszelllinien getestet. Die Zellen nutzten daraufhin die künstliche mRNA, um funktionsfähiges p53-Protein herzustellen.“

Im nächsten Schritt züchteten die Wissenschaftler\*innen aus Zellen von Patientinnen Eierstock-Tumoren, sogenannte Organoide. Die Zellen wurden vom Team um Prof. Sven Becker, Direktor der Frauenklinik des Universitätsklinikums, für das Projekt zur Verfügung gestellt. Nach Behandlung mit der künstlichen mRNA schrumpften die Organoid-Tumoren und begannen abzusterben.

Um zu überprüfen, ob die künstliche mRNA auch in Organismen wirksam ist und Metastasen im Bauchraum bekämpfen kann, implantierten die Forschenden menschliche Eierstock-Tumorzellen in die Eierstöcke von Mäusen und spritzten den Tieren einige Zeit später die mRNA-Liposomen. Das Ergebnis war sehr überzeugend, findet Strebhardt: „Auch in den behandelten Tieren produzierten

die Zellen danach mit Hilfe der künstlichen mRNA große Mengen des funktionsfähigen p53-Proteins, und in der Folge verschwanden sowohl die Tumoren in den Eierstöcken als auch die Metastasen nahezu vollständig.“

Dass die Methode so erfolgreich war, verdankt sie unter anderem den jüngsten Fortschritten auf dem Gebiet der mRNA-Technologie: Normalerweise sind mRNA-Abschriften sehr empfindlich und werden von Zellen binnen Minuten abgebaut. Inzwischen kann man die Moleküle aber gezielt modifizieren, um das zu verhindern. Ihre Lebensdauer verlängert sich dadurch erheblich, in der vorliegenden Studie auf bis zu zwei Wochen.

Zudem unterscheidet sich die künstliche mRNA chemisch etwas von ihrem natürlichen Vorbild. Dadurch wird verhindert, dass das Immunsystem nach Injektion des Moleküls auf den Plan gerufen wird und Entzündungsreaktionen auslöst. 2023 erhielten die Ungarin Katalin Karikó und ihr US-Kollege Drew Weissman für diese Erkenntnis den Medizin-Nobelpreis. „Durch die Entwicklung von mRNA-Impfstoffen wie denen von BioNTech und Moderna, die während der SARS-CoV-2-Pandemie zum Einsatz kamen, wissen wir inzwischen zudem, wie wir die Moleküle noch wirksamer machen können“, erklärt Strebhardt.

Strebhardt, Raab und Becker suchen nun nach Projektpartnern für den nächsten Schritt des translationalen Projekts: die Erprobung an Patientinnen mit Eierstockkrebs. „Entscheidend ist jetzt die Frage, ob wir das Konzept und die Ergebnisse in der klinischen Realität umsetzen und mit unserer Methode auch krebserkrankten Frauen helfen können“, sagt Strebhardt. Die aktuellen Ergebnisse machen ihn sehr optimistisch, dass sich das Blatt bei der Behandlung von Eierstocktumoren schließlich doch wenden könnte. „p53 ist kein normaler Wirkstoff, der sich gegen eine bestimmte Schwachstelle von Krebszellen richtet. Stattdessen reparieren wir einen natürlichen Mechanismus, mit dem der Körper die Krebsentstehung normalerweise sehr effektiv unterdrückt. Das ist eine ganz andere Qualität von Krebstherapie.“

**Publikation:** Monika Raab, Izabela Kostova, Samuel Peña-Llopis, Daniela Fietz, Monika Kressin, Seyed Mohsen Aberoumandi, Evelyn Ullrich, Sven Becker, Mourad Sanhaji, Klaus Strebhardt. **Rescue of p53 functions by in vitro-transcribed mRNA impedes the growth of high-grade serous ovarian cancer.** Cancer Commun (Lond). 2023 Dec 22. <https://doi.org/10.1002/cac2.12511>