

## Neue Erkenntnisse zur Entstehung und Therapie von Krebs: Bislang unbekannte Proteinvariante entdeckt

**Onkologen an der Universität Tübingen und am Universitätsklinikum Tübingen haben im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes eine neue Proteinvariante entdeckt, die bei der Entstehung von Krebs und dem Verlauf der Erkrankung eine wichtige Rolle spielt. Für Mediziner eröffnet diese Entdeckung die Chance auf neue Möglichkeiten in der Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen. Die Ergebnisse der Studie wurden am Dienstag, 2. April 2019, im Fachmagazin EBioMedicine, dem Open-Access-Format des Fachmagazins „The Lancet“ veröffentlicht.**

Entdeckt hatte das Forschungsteam um die Ärztin und Wissenschaftlerin Dr. Kerstin Kampa-Schittenhelm die Proteinvariante namens ASPP2kappa ursprünglich in den Zellen von Leukämiepatienten. Dort konnten sie zeigen, dass der Krebs schneller wächst und sich medikamentös schwerer behandeln lässt, sobald diese besondere Eiweißform vorkommt. Zwischenzeitlich konnten die Forscher die Proteinvariante auch in einer Vielzahl anderer Tumore nachweisen. Gefördert wurden die Wissenschaftler dabei maßgeblich von der Wilhelm Sander-Stiftung.

Das Besondere an der neu entdeckten Proteinvariante, die ein zentrales Gen im Signalweg des programmierten Zelltods betrifft, ist der dynamische Charakter der Entstehung: ASPP2kappa ist in gesunden Zellen nicht oder nur gering nachweisbar - und entsteht vermehrt als Reaktion auf Zellschädigungen, wie sie zum Beispiel in Folge radioaktiver oder ultravioletter Strahlung, schädlicher Umwelteinflüsse oder durch den Kontakt mit Giftstoffen eintreten. Die Tübinger Forscherinnen und Forscher gehen davon aus, dass die bislang unbekannte Proteinvariante entsteht, weil die DNA in den betroffenen Zellen fehlerhaft abgelesen wird. Im Anschluss daran bildet sich ein Protein, dem wichtige Bauteile fehlen.

Im Normalfall würde die Zelle bei einer Schädigung von außen den kontrollierten Zelltod einleiten. Die fehlerhafte Proteinvariante aber bremst offenbar diesen Prozess aus und schützt die Zelle vor dem Absterben. Dieser Schutzmechanismus ist jedoch nur auf den ersten Blick von Vorteil, denn die geschädigten Zellen werden längerfristig zum Problem für den Organismus: Zellschäden häufen sich an und können schließlich zur Entartung der Zelle führen. Ein Tumor entsteht.

Die bislang gültige These, dass Genmutationen ursächlich zur Entartung von Zellen führen, wird durch diese Erkenntnis entscheidend ergänzt. „Im vorliegenden Fall konnten wir zeigen, dass die entsprechende DNA der Zelle keinerlei Fehler aufweist“, sagte Kampa-Schittenhelm. Offensichtlich könne auch ein durch Außenfaktoren fehlerhaft gebildetes Eiweiß zur bösartigen Entartung von Zellen führen.

### **Besseres Verständnis der Tumorentstehung**

Diese Erkenntnisse haben weitreichende Bedeutung zum Verständnis der Tumorentstehung - bieten aber auch Ansatzpunkte zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen. Mittlerweile arbeiten die Tübinger Forscherinnen und Forscher an Möglichkeiten, diese neuen Erkenntnisse in verbesserte Therapiemöglichkeiten umzusetzen. „Unsere Ergebnisse legen nahe,

dass es künftig sinnvoll sein kann, schon vor dem Start einer Therapie zu prüfen, ob Krebspatienten in ihren Zellen ASPP2kappa aufweisen oder nicht“, sagte Kampa-Schittenhelm. Darüber hinaus lasse sich aus einem Anstieg der Proteinkonzentration während der Behandlung ablesen, ob diese erfolgreich verlaufe: „Tritt das Protein vermehrt auf, ist das nach unseren Erkenntnissen ein Hinweis darauf, dass der Patient auf die Therapie schlechter anspricht.“ Entsprechend gebe es die Chance, Therapien zukünftig individuell besser anzupassen.

Um die Ergebnisse der Studie verlässlich zu validieren, seien nun allerdings zunächst Patientenstudien mit möglichst großen Fallzahlen notwendig. Darüber hinaus wollen die Tübinger Wissenschaftler Medikamente entwickeln, mit denen die Bildung des neu entdeckten Proteins verhindert werden kann. Es werde sicherlich noch mehrere Jahre dauern, bis die Erkenntnisse der jetzt veröffentlichten Studie im klinischen Alltag eingesetzt werden könnten, sagte Kampa-Schittenhelm abschließend.

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat dieses Forschungsprojekt mit rund 142.000 Euro unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 236 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

<https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/kliniken/medi...>

**Originalpublikation:**

Schittenhelm MM, Walter B, Tsintari V, Federmann B, Bajrami Saipi M, Akmut F, Illing B, Mau-Holzmann U, Fend F, Lopez CD, Kampa-Schittenhelm KM. Alternative splicing of the tumor suppressor ASPP2 results in a stress-inducible, oncogenic isoform prevalent in acute leukemia. EBioMedicine. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.028>