

Neue Studie deckt Schwachstelle im kleinzelligen Lungenkrebs auf

Ein Forschungsteam an der Universität zu Köln hat eine kritische Abhängigkeit des kleinzelligen Lungenkrebses (SCLC) identifiziert, die sich therapeutisch nutzen lässt / Veröffentlichung in „Molecular Cancer“

Ein internationales Forschungsteam unter Leitung von Dr. Lucia Torres Fernández aus den Arbeitsgruppen von Professorin Dr. Julie George und Professor Dr. Roman Thomas an der Universität zu Köln hat eine kritische Abhängigkeit des kleinzelligen Lungenkrebses (SCLC) identifiziert, die sich therapeutisch nutzen lässt. Die Studie, veröffentlicht in der renommierten Fachzeitschrift *Molecular Cancer*, zeigt erstmals, dass Tumorzellen des SCLC auf den Nonsense-Mediated mRNA Decay (NMD)-Signalweg angewiesen sind, um ihre extrem hohe Mutationslast zu bewältigen. Dieser Mechanismus ermöglicht es den Tumorzellen, schädliche Mutationsprodukte abzubauen und so ihr Überleben zu sichern, macht sie gleichzeitig jedoch angreifbar für neue Therapieansätze.

Kleinzelliger Lungenkrebs gehört zu den Krebsarten mit der höchsten Mutationsrate. Normalerweise wäre eine derartige Mutationslast für Zellen tödlich, doch SCLC-Tumorzellen haben einen Weg gefunden, sich daran anzupassen: Sie nutzen den NMD-Signalweg, um mutierte und potenziell schädliche Genprodukte effizient abzubauen. Dadurch umgehen sie nicht nur die Anreicherung von toxischen Proteinvarianten, die ihr Wachstum gefährden würden, sondern verhindern auch, dass abnormale Proteinfragmente vom umliegenden Immunsystem erkannt werden. „Diese extreme Abhängigkeit von NMD ist eine Achillesferse der SCLC-Krebszellen“, erklärt Professorin Dr. Julie George, Seniorautorin der Studie und Co-Leiterin des Projekts. „Ohne NMD könnten die Zellen ihre hohe Mutationslast nicht tolerieren – genau diese Schwachstelle bietet einen vielversprechenden Ansatz für neue Therapien.“

In experimentellen Modellen zeigte das Team, dass die pharmakologische Hemmung von NMD, konkret durch die Inhibition der zentralen NMD-Kinase SMG1, zwei entscheidende Effekte hat: Erstens, die Anreicherung mutierter Proteine in den Tumorzellen, die zu Stress und schließlich zum Absterben der Krebszellen führt. Und Zweitens, die verstärkte Präsentation abnormaler Peptide auf der Zelloberfläche, die vom Immunsystem, insbesondere von zytotoxischen T-Zellen, als fremd erkannt werden.

„Die Hemmung von NMD macht aus einem ‚immunkalten‘ Tumor wie SCLC plötzlich einen angreifbaren Krebs“, betont Dr. Lucia Torres Fernández, Erstautorin der Studie. „SCLC galt lange als resistent gegenüber Immuntherapien, weil es vom Immunsystem kaum erkannt wird. Unsere Daten deuten darauf hin, dass der Tumor sich aktiv ‚tarnt‘ indem er NMD als Schutzschild nutzt. Wird dieser Signalweg blockiert, wird der Krebs für das Immunsystem sichtbar.“

SMG1-Inhibition: Ein neuer Baustein in der Krebsbekämpfung?

Die Ergebnisse eröffnen vielversprechende Perspektiven für die klinische Anwendung. Die gezielte Hemmung von SMG1 könnte nicht nur direkt zum Absterben der Krebszellen führen, sondern auch Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ermöglichen. „Damit ließe sich SCLC -

eine der aggressivsten Krebsformen – für T-Zell-basierte Therapien zugänglich machen“, so Professor Dr. Roman Thomas, Leiter der Abteilung Translationale Genomik und Co-Seniorautor. „Genomische Instabilität und eine damit einhergehende erhöhte Mutationslast ist ein zentrales Merkmal vieler Krebserkrankungen. Da gesunde Zellen NMD nur in geringem Maße benötigen, könnte diese Therapieform besonders zielgerichtet und verträglich sein.“

Die Erkenntnisse werden derzeit im Rahmen des DFG-geförderten Sonderforschungsbereichs SFB 1399 „Mechanismen der Medikamenten-Empfindlichkeit und -Resistenz beim kleinzelligen Bronchialkarzinom“ weiter erforscht. „Unser Ziel ist es, neue Ansätze so schnell wie möglich in die klinische Anwendung zu bringen – zum Wohl der Patientinnen und Patienten“, so Thomas.

Originalpublikation:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12943-026-02750-2>