

Programmierter Zelltod: Bayreuther Genetiker entdecken zellulären Schutzmechanismus gegen Krebserkrankungen

Susanne Hellmuth und Olaf Stemmann vom Lehrstuhl für Genetik an der Universität Bayreuth haben in Zellen einen natürlichen Schutzmechanismus entdeckt, der zum Tod potenziell krankhafter Zellen führt. Er beugt Krebserkrankungen vor, die infolge einer ungleichmäßigen Verteilung der Erbinformationen auf die Tochterzellen entstehen können. Bei diesen Prozessen spielt das Enzym Separase eine zentrale Rolle. Die in „Nature“ veröffentlichten Erkenntnisse bieten vielversprechende Ansätze für neue Verfahren der Krebsbekämpfung.

Mit dieser Studie knüpfen die Bayreuther Forscher an ihren vor kurzem in „Nature“ veröffentlichten Beitrag zur Regulierung der Separase an. Eine strikte Regulierung dieses Enzyms während der Zellteilung ist eine Voraussetzung dafür, dass gesunde Tochterzellen entstehen. Wird die Separase zu früh aktiv, droht die Entstehung von Krebszellen.

Umfunkionierte Eiweiße lassen kranke Zellen absterben

In ihrer Folgestudie sind die Bayreuther Genetiker nun einem bisher unbekannten Schutzmechanismus der Zelle auf die Spur gekommen. Es ist die Separase selbst, die den bedrohlichen Folgen ihrer verfrühten Aktivität zuvorkommt: Sie setzt ein rasches Absterben der sich teilenden Zelle in Gang. Dies geschieht dadurch, dass die Separase zwei Eiweiße umfunktioniert, die eigentlich die Aufgabe haben, dem Zelltod entgegenzuwirken. Es handelt sich um die Eiweiße MCL1 und BCL-XL. In einer gesunden Zelle hindern sie gemeinsam das Eiweiß BAK daran, das Absterben der Zelle zu veranlassen. Doch die zu früh aktiv gewordene Separase schneidet diese beiden Eiweiße auf. Dadurch können sie ihre zellschonende Funktion nicht mehr erfüllen, und BAK ist frei, einen raschen Zelltod herbeizuführen. Der Zelltod wird von den Eiweißen MCL1 und BCL-XL sogar proaktiv gefördert, weil die Separase ihre Strukturen entsprechend verändert hat. Aus Wächtern, welche die Zelle am Leben halten sollen, sind Agenten des Zelltods geworden.

Ein Notfall-Mechanismus schützt vor genetischen Fehlsteuerungen

Ausgehend von diesen Erkenntnissen haben Hellmuth und Stemmann im Prozess der Zellteilung einen weiteren wichtigen Mechanismus entdeckt. Er gewährleistet, dass die Separase gesunde Zellen verschont und tatsächlich nur im Falle einer drohenden krankhaften Zellentwicklung die Eiweiße MCL1 und BCL-XL angreift.

Zu diesem Angriff ist die Separase gerüstet, sobald die beiden Eiweiße mit Hilfe von Phosphatgruppen kenntlich gemacht worden sind. Für diese Markierung der Eiweiße, die Phosphorylierung, ist das Enzym NEK2A zuständig. Die Pointe ist nun, dass NEK2A im Verlauf der Zellentwicklung relativ frühzeitig abgebaut wird. Bevor die Zelle sich zu teilen beginnt, ist das Enzym verschwunden – vorausgesetzt, dass der Spindel-Kontrollpunkt funktionstüchtig ist und für einen wohlgeordneten Ablauf der Zellteilung sorgt. Dann erfüllt die Separase zum richtigen Zeitpunkt ihre Funktionen, ohne dass sie die Eiweiße MCL1 und BCL-XL identifizieren und angreifen könnte. Falls der Spindel-Kontrollpunkt jedoch defekt ist, beschleunigt sich der Prozess der

Zellteilung: Noch während NEK2A in der Zelle zugegen ist, wird die Separase aktiv. Jetzt erkennt sie die beiden Eiweiße, und der programmierte Zelltod wird unverzüglich eingeleitet.

Hellmuth und Stemmann bezeichnen dieses von ihnen entdeckte Zusammenspiel der beiden Enzyme als „Minimal Duration of Early Mitosis Checkpoint“, kurz: „DMC“. Es handelt sich um einen Notfall-Mechanismus, der in Kraft tritt, sobald ein defekter Spindel-Kontrollpunkt die Gefahr krankhafter Zellentwicklungen heraufbeschworen hat.

Ein neuer Ansatz für die Therapie von Krebserkrankungen

Die in „Nature“ veröffentlichten Forschungsergebnisse bieten Anknüpfungspunkte für neue Krebstherapien. Schon seit längerer Zeit hat man beobachtet, dass MCL1 und BCL-XL in Krebszellen oftmals in besonders großer Zahl produziert werden. In diesen Fällen aber schützen die beiden Eiweiße die falschen Zellen. Sie verhindern das Absterben von Krebszellen, das durch Eiweiße wie BAK in Gang gesetzt werden müsste. „Deshalb könnte ein vielversprechender Ansatz der Krebsbekämpfung jetzt darin bestehen, in erkrankten Zellen das von der Separase abhängige Zerschneiden und damit die Umfunktionierung von MCL1 und BCL-XL gezielt zu fördern. Diesen Ansatz wollen wir künftig mit verschiedenen Forschungsgruppen, beispielsweise aus der klinischen Onkologie und der Wirkstoff-Forschung, weiter verfolgen. Möglicherweise wird es auf diesem Weg gelingen, Krebszellen mit Hilfe von Eiweißen zu zerstören, die von gesunden Zellen erfolgreich für den eigenen Selbstschutz eingesetzt werden“, sagt Stemmann.

Veröffentlichung:

Susanne Hellmuth, Olaf Stemmann: Separase-triggered apoptosis enforces minimal length of mitosis. Nature (2020), doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2187-y>

Vorgängerstudie:

Susanne Hellmuth, Laura Gómez-H, Alberto M. Pendás, Olaf Stemmann: Securin-independent regulation of separase by checkpoint-induced shugoshin-Mad2. Nature (2020), doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2182-3>

Forschungsförderung:

Die Forschungsarbeiten an der Universität Bayreuth wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.