

## Proteinkomplex verhält sich bei Krebs widersprüchlich

### Wie Immunoproteasom wirkt, hängt von der Zellumgebung ab

Mal hü, mal hott: Ein- und derselbe Proteinkomplex ruft bei verschiedenen Krebsarten gegensätzliche Wirkungen hervor. Das hat eine Forschungsgruppe aus der Medizin herausgefunden, als sie den Proteinkomplex Immunoproteasom studierte. Was die eine Krebsart hemmt, führt bei anderen Tumoren zu einem verstärkten Wachstum, je nach der zellulären Umgebung. Das Team um den Marburger Immunologen Professor Dr. Alexander Visekruna berichtet im Fachblatt „Cancer Immunology Research“ über seine Ergebnisse.

Der Proteinkomplex Proteasom erfüllt im Körper ganz unterschiedliche Aufgaben, unter anderem im Immunsystem. Zum Beispiel trägt er dazu bei, dass Immunzellen möglichst gut erkennen, an welchen Stellen sie eindringende Krankheitserreger angreifen können. „Der Immunoproteasom-Komplex beeinflusst aber auch Entzündungen, indem er die Moleküle steuert, die Entzündungen hervorrufen“, erklärt der Mediziner Professor Dr. Alexander Visekruna, einer der Leitautoren. „Diese Moleküle führen dazu, dass Entzündungen andauern und chronisch werden, was in der Entstehung von Krebs münden kann.“

Die Gruppe um Visekruna erhob einen überraschenden Befund: Sie untersuchte bei zwei verschiedenen Krebsarten, wie sich das Fehlen des Proteinkomplexes auswirkt. Bei Darmkrebs führte es zu einer vollständigen Hemmung des Tumorwachstums, während es bei Hautkrebs eine Vergrößerung der Melanome hervorrief und Gegenmittel unwirksam machte.

Der Proteasom-Komplex besteht aus mehreren Untereinheiten. Das Team studierte Zellen aus menschlichen Hauttumoren, in denen es nach Vorstufen dieser Untereinheiten suchte. Das Ergebnis: Liegen die Vorstufen in hoher Konzentration vor, so geht das mit einer besseren Überlebensrate der Hautkrebspatienten einher. „Proteasom kann somit bei dieser Tumorart als messbarer Hinweis auf eine gute Heilungschance angesehen werden“, sagt die Medizinerin Hanna Leister, eine weitere Mitverfasserin; sie verfertigt ihre Doktorarbeit in Visekrunas Arbeitsgruppe.

Auch Experimente im Tiermodell bestätigten die Befunde: Bei Mäusen ohne Proteasom-Untereinheiten wächst Hautkrebs schneller als bei Tieren mit solchen Proteinen. Proteasom hemmt also das Tumorwachstum. Wie weitere Untersuchungen ergaben, ist die Immunantwort gegen Hautkrebs offenbar gestört, wenn Proteasom-Bestandteile fehlen.

Doch bei einer anderen Krebsart wirkt Proteasom gerade umgekehrt, wie Koautor Dr. Maik Luu aus Visekrunas Arbeitsgruppe darlegt: „Wenn eine chronische Darmentzündung besteht, fördert Proteasom die Entstehung von Krebs.“ Wird der Proteinkomplex durch Medikamente gehemmt, so verhindert dies, dass Entzündungen zu Darmkrebserkrankungen führen. „Insgesamt hängt die Rolle der Immunoproteasomen während der Entwicklung von Krebs von der jeweiligen Umgebung des Tumors ab“, schreiben die Autorinnen und Autoren.

Neben Visekrunas Arbeitsgruppe – im Bild der Arbeitsgruppenleiter (Mitte) mit den Koautoren Hanna Leister (4. von links) und Maik Luu (rechts daneben) – und weiteren Forschern der Universität Marburg beteiligten sich Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin sowie von der Universität Mainz an der Studie. Die „Von Behring-Röntgen-Stiftung“, die

FAZIT-Stiftung, das Bundesforschungsministerium, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Stiftung Kempkes PE und das nationale US-Gesundheitsinstitut NIH förderten die Beteiligten finanziell.

**Originalveröffentlichung:** Hanna Leister, Maik Luu & al.: Pro- and anti-tumorigenic capacity of immunoproteasomes in shaping the tumor microenvironment, Cancer Immunology Research 2021, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0492