

Schlüsselmechanismus für die Entstehung von Hautkrebs identifiziert

LMU-Forscher haben aufgedeckt, wie das Zusammenspiel zwischen einem Schlüsselprotein und einem Ionenkanal die Tumorentwicklung bei Hautkrebs fördert.

Melanome entstehen aus pigmentbildenden Zellen, sogenannten Melanozyten, und sind die aggressivste Form von Hautkrebs. Eine der Hauptursachen für die Entstehung von Melanomen ist zu hohe UV-Belastung, zum Beispiel durch intensive Sonneneinstrahlung, die tumorbegünstigende Mutationen auslösen kann. Ein Team um den LMU-Pharmakologen Professor Christian Grimm (Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie) und Dr. Karin Bartel (Fakultät für Chemie und Pharmazie) hat nun die molekularen Mechanismen der Tumorentstehung untersucht. Wie die Forschenden zeigen, spielt das Zusammenspiel zweier Proteine – des Ionenkanals TPC2 und des Enzyms Rab7a – eine entscheidende Rolle, da sie das Wachstum und die Metastasierung von Melanomen fördern.

Studien haben gezeigt, dass bestimmte Mutationen im Ionenkanal TPC2, die dessen Aktivität erhöhen, mit heller Haut, blondem Haar und Albinismus zusammenhängen. Diese Merkmale machen Menschen besonders anfällig für Melanome, da ihre Haut weniger Schutz vor schädlichen UV-Strahlen bietet. Der Verlust von TPC2 dagegen wird mit einem verminderten Risiko für Melanome in Zusammenhang gebracht. Der Ionenkanal steuert den Abbau wichtiger Proteine in Endolysosomen – Zellorganellen, die an Transport- und Abbauprozessen beteiligt sind – und beeinflusst damit Signalwege, die das Tumorwachstum regulieren.

Molekulare Mechanismen der Tumorentwicklung

Ähnlich wie TPC2 ist auch das Protein Rab7a ein wichtiger Regulator für das endolysosomale System. Frühere Proteomanalysen zeigten zudem, dass Rab7a ein potenzieller Interaktionspartner von TPC2 ist. Mithilfe moderner Methoden wie der endolysosomalen Patch-Clamp-Elektrophysiologie und der Messung lysosomaler Kalzium Freisetzung mittels Fluoreszenzmikroskopie konnten die Forschenden tatsächlich eine Interaktion zwischen Rab7a und TPC2 auf funktioneller Ebene nachweisen, mit der Folge, dass das Wachstum und die Invasivität von Melanomzellen gefördert wird. Die Hemmung von Rab7a durch pharmakologische Mittel dagegen schwächte die TPC2-Aktivität ab und damit das Melanom-Wachstum.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass Rab7a als Verstärker der TPC2-Aktivität eine zentrale Rolle bei der Regulation des Tumorwachstums spielt“, sagt Grimm. „Konkret führt die Aktivierung von TPC2 durch Rab7a zu einem Rückgang eines Proteins, das wiederum die Stabilität eines Transkriptionsfaktors erhöht, der ein Schlüsselregulator in Melanozyten und Melanomen ist und deren Proliferation und Überleben fördert.“

Besonders bemerkenswert ist nach Ansicht der Forschenden, dass sich Effekte der Interaktion von Rab7a und TPC2 in vivo nachweisen ließen: In Mausmodellen mit Melanomzellen ohne Rab7a oder TPC2 zeigte sich eine deutlich reduzierte Tumorgroße und Metastasierung. „Die Wechselwirkung zwischen Rab7a und TPC2 könnte den Weg für neue therapeutische Strategien ebnen, die auf die spezifischen Signalwege abzielen, die das Melanomwachstum und die Metastasierung fördern“,

schließt Grimm.

Originalpublikation:

C. Abrahamian et al.: Rab7a is an enhancer of TPC2 activity regulating melanoma progression through modulation of the GSK3 β / β -Catenin/MITF-axis. Nature Communications 2024

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-54324-9>