

Wie Resistenz gegen wichtiges Krebsmedikament entsteht

Taxane, häufig eingesetzte Krebsmedikamente, blockieren die Zellteilung und treiben die Tumorzellen dadurch in den Zelltod. Jedoch kommt es im Behandlungsverlauf häufig zu Resistenzentwicklung. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum fanden nun heraus, dass in den Krebszellen ein für den Zelltod verantwortliches Protein abgebaut und entsorgt wird. Steht diese Tumorbremse nicht mehr in ausreichender Menge zur Verfügung, so können die Tumorzellen überleben - und sind resistent gegen die Wirkung der Taxane.

Bevor sich Zellen teilen, müssen sie zunächst dafür sorgen, dass ihr Erbgut korrekt auf beide Tochterzellen verteilt wird. Dazu bauen sie ein Bündel spezieller Proteinfasern auf, das wegen seiner charakteristischen Form als Teilungsspindel bezeichnet wird. Die Fasern der Spindel ziehen die einzelnen Chromosomen geordnet an die entgegengesetzten Pole der Zelle und werden danach normalerweise wieder abgebaut.

Viele klassische Krebsmedikamente setzen an den Spindelfasern an: Die ursprünglich aus der Eibe gewonnenen Taxane beispielsweise verhindern den Abbau der Fasern und stabilisieren damit die Teilungsspindel. Daraufhin bleiben die Krebszellen quasi in der als „Mitose“ bezeichneten Zellteilung stecken. Normalerweise löst dies den Zelltod aus.

„Doch nach längerer Gabe dieser Medikamente kann es passieren, dass Krebszellen dem Mitose-Stopp entkommen, in den Zellzyklus zurückkehren und sich weiterhin teilen - und somit eine Resistenz gegen die Chemotherapie mit Taxanen entwickelt haben“, erklärt Ingrid Hoffmann vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Die Wissenschaftlerin und ihr Team untersuchten daher in ihrer aktuellen Arbeit an Krebszelllinien das Protein FBXW7, das während des Mitose-Stopps den Zelltod einleitet. FBXW7 zählt daher auch zu den Tumor-Bremsen (Tumor-Suppressorgenen). Die Forscher stellten fest: Je länger der Mitose-Stopp andauert, desto stärker sinkt die FBXW7-Konzentration in den Krebszellen.

Bei genauerer Prüfung fanden die Forscher heraus, dass sich während des Mitose-Stopps der Proteinkomplex FBXO45-MYCBP2 an FBXW7 anlagert. Dieser Komplex ist Teil des Recyclingsystems der Zelle: Er heftet anderen Proteinen das Signalmolekül Ubiquitin an und gibt sie dadurch zum Abbau frei. Damit sinkt die Menge des verfügbaren FBXW7 und die Krebszellen entkommen dem Zelltod.

Mit Micro-RNAs konnten die Forscher den FBXO45-MYCBP2-Komplex genetisch blockieren und dadurch den Abbau des Tumorsuppressors aufhalten. Dadurch werden die Tumorzellen vermehrt in den Zelltod getrieben und die Resistenzentstehung wird verhindert.

„Damit haben wir nun erstmals eine überraschende Verbindung zwischen Proteinabbau und der Entstehung von Resistenzen gegen Taxane und andere Medikamente, die an den Spindelfasern ansetzen, beschrieben“, sagt die Studienleiterin Hoffmann. „Unser Ergebnis kann möglicherweise dazu beitragen, in Zukunft wirksamere medikamentöse Behandlungen zu entwickeln, die diese Form der Resistenzentstehung umgehen.“

Kai T. Richter, Yvonne T. Kschonsak, Barbara Vodicska and Ingrid Hoffmann: FBXO45-MYCBP2 regulates mitotic cell fate by targeting FBXW7 for degradation
Cell Death and Differentiation 2019, DOI: 10.1038/s41418-019-0385-7