

Zellen im Stress: Chemotherapie wirkt über RNA-Schäden

LMU-Forschende zeigen, dass das Chemotherapeutikum Azacytidin die RNA schädigt und decken einen möglichen Ansatzpunkt für bessere Therapien auf.

Chemotherapeutika sollen Krebszellen gezielt schädigen – meist, indem sie deren Erbsubstanz angreifen. Der Wirkstoff Azacytidin etwa wird seit Jahrzehnten zur Behandlung von zwei Blutkrebserkrankungen – der akuten myeloischen Leukämie (AML) und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) – eingesetzt. Bisher war bekannt, dass das Medikament in Zellen DNA-Schäden verursacht. Ein Forschungsteam um den LMU-Biochemiker Professor Julian Stingele hat nun in Zusammenarbeit mit Forschenden aus der Gruppe von Professor Sir Steve Jackson aus Cambridge entdeckt, dass Azacytidin auch die RNA schädigt.

Die Funktionsfähigkeit von DNA und RNA ist für jede Zelle essenziell. Die DNA enthält die genetische Information für Proteine, während die RNA als Arbeitskopie einzelner Gene entsteht und für die Herstellung von Proteinen benötigt wird. Anders als DNA-Mutationen werden RNA-Schäden zwar nicht weitervererbt, aber sie lösen eine Stressreaktion aus, die für die Zelle toxisch ist und zum Zelltod führen kann.

Protein moduliert die Stresstoleranz

„Azacytidin funktioniert nicht bei allen Patienten, und man weiß bisher nicht, warum“, sagt Carla Engel, Doktorandin im Stingele Labor. „Es wäre sehr wichtig zu verstehen, wie es genau wirkt, um vorhersagen zu können, welcher Patient gut darauf anspricht und welcher nicht.“ Azacytidin wird überwiegend – zu etwa 80 bis 90 Prozent – nicht in die DNA, sondern in die RNA eingebaut, wodurch Schäden entstehen. Die Forschenden konnten nun zeigen, dass Schäden in der Boten-RNA (mRNA), die die Baupläne für Proteine zu den Ribosomen transportiert, die Proteinsynthese blockieren. Das wiederum löst die sogenannte integrierte Stressreaktion aus, die zum Zelltod führt.

„Interessanterweise haben wir außerdem entdeckt, dass Zellen eine gewisse Toleranz gegenüber geringen RNA-Schäden besitzen“, sagt Dr. Shubo Zhao, ehemalige Postdoktorandin im Stingele Labor. Ein Protein namens RNF25 sorgt dafür, dass die Stressantwort erst bei bedrohlichen Schäden aktiviert wird. Fehlt das Protein, reagieren Zellen extrem empfindlich auf RNA-Schäden. Dieser Schadens-Toleranzmechanismus bestimmt also mit darüber, wie erfolgreich die Chemotherapie Krebszellen schädigt und könnte erklären, warum Therapien unterschiedlich gut anschlagen. „Die gezielte Beeinflussung von RNA-Schadensreaktionen könnte daher ein interessanter Ansatzpunkt sein, um die Ergebnisse von Krebstherapien zu verbessern“, so Julian Stingele.

Originalpublikation:

S. Zhao et al.: RNF25 confers mRNA damage tolerance by curbing activation of the integrated stress response. *Molecular Cell* 2026

[https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(26\)00138-3](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(26)00138-3)