



Pressedienst

Herausgeberin:
Hochschulkommunikation
Redaktion: Johannes Scholten
Tel. 06421 28-25866
Fax 06421 28-28903
Johannes.scholten@uni-marburg.de

Marburg, den 6. September 2023

Wie Hsp90-Inhibitoren die Tumorausbreitung hemmen

Das mutierte Krebsgen p53 und nachgeschaltete Moleküle bieten sich als Ziele an, um die Bildung von Metastasen zu bekämpfen

Die Wirkstoffklasse der Hsp90-Inhibitoren hemmt das Wachstum von Bauchspeicheldrüsenkrebs und die Bildung von Metastasen – wenn auch vorerst nur in Laborexperimenten. Das berichtet eine Marburger Forschungsgruppe um den Krebsforscher Professor Dr. Thorsten Stiewe im Fachblatt „Journal of Experimental and Clinical Cancer Research“. Das Team der Philipps-Universität Marburg klärte den molekularen Mechanismus auf, durch den das Gen p53 das Einwandern von Tumorzellen in benachbartes Gewebe fördern kann, statt die Ausbreitung zu verhindern.

Das Gen p53 wirkt in gesunden Körperzellen als Tumorsuppressor, verhindert also Krebs. In Tumorzellen ist p53 meist mutiert, so dass es unwirksam ist. „Mutationen im p53-Gen sind die häufigsten Genmutationen in Krebszellen“, erklärt Thorsten Stiewe, der die Forschungsarbeit leitete.

Mitunter kehrt sich die Aktivität von p53 durch eine Mutation sogar um: Dann hemmt das Genprodukt nicht die Bildung von Krebs, sondern es fördert Tumore sogar. Insbesondere erhöht es deren Fähigkeit, Metastasen zu bilden. „In einer früheren Studie haben wir bereits gezeigt, über welche nachgeschalteten Moleküle mutiertes p53 wirkt, wenn es die Ausbreitung des Tumors vorantreibt“, berichtet Stiewe.

An diese Ergebnisse knüpfte das Team nun an und klärte den zugrundeliegenden Mechanismus weiter auf. Die Forschungsgruppe interessierte sich besonders für Integrinproteine. „Integrine sind entscheidend dafür, dass Tumorzellen in umliegendes Gewebe einwandern, wobei sie sich an Fasern entlanghangeln“, erläutert Stiewes Mitarbeiter Dr. Evangelos Pavlakis, einer der Leitautoren des Fachaufsatzes.

Die beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus den Instituten für molekulare Onkologie und für Tumorimmunologie der Philipps-Universität analysierten Krebszellen mit p53-Mutationen, um herauszufinden, wie sie die Proteine Integrin-a5 und Integrin-b1 beeinflussen. Das mutierte p53-Gen bewirkt demnach über mehrere Zwischenschritte, dass sich die Tumorzellen an Fasern anheften, was die Beweglichkeit

der Tumorzellen steigert. Im Tierversuch an Mäusen zeigt die Forschungsgruppe, dass sich durch den beschriebenen Prozess vermehrt Metastasen in der Leber bilden.

„Besonders aufschlussreich ist der Befund, dass sich die Überlebenschance bei Bauchspeicheldrüsenkrebs verschlechtert, wenn bei den Patientinnen und Patienten Integrine in großen Mengen vorliegen“, hebt Stiewe hervor.

Das Team untersuchte auch die Möglichkeit, den beschriebenen Mechanismus zu blockieren. „In Zellkultur bewirken verschiedene Maßnahmen, dass Krebszellen weniger Metastasen bilden“, sagt der Krebsforscher. Greift man die p53-Mutanten und deren Bindungspartner mittels spezieller Wirkstoffe wie Ganetespib und anderer Hsp90-Inhibitoren an, so sinkt die Beweglichkeit der betroffenen Krebszellen.

„Hsp90-Inhibitoren wurden auch im Tiermodell getestet“, erzählt Stiewe; „sie hemmen sowohl das Wachstum von Bauchspeicheldrüsenkrebs als auch dessen Metastasenbildung.“ Ob sich daraus tatsächlich ein therapeutischer Nutzen ziehen lässt, müsse aber erst noch in weiteren Studien untersucht werden.

Professor Dr. Thorsten Stiewe lehrt molekulare Onkologie an der Philipps-Universität. Die Deutsche Krebshilfe, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Deutsche Zentrum für Lungenforschung, die Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung, das Hessische Wissenschaftsministerium, das Bundesforschungsministerium sowie die Von Behring-Röntgen-Stiftung unterstützten die zugrunde liegende wissenschaftliche Arbeit finanziell.

Originalpublikation: Evangelos Pavlakis & al.: „Mutant p53-ENTPD5 control of the calnexin/calreticulin cycle: a druggable target for inhibiting integrin- α 5-driven metastasis“, Journal of Experimental and Clinical Cancer Research 2023,
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02785-z>

Bildunterschrift: Gefährliche Zusammenrottung: Liegt in einer Tumorzelle mutiertes p53 vor, so reichert sich das Protein ENTPD5 (grün gefärbt) in Membranen (rot) innerhalb der Zelle an. Zusammen wirken sie so auf Integrine ein, dass sich die Beweglichkeit der Tumorzelle erhöht. (Foto: Michael Wanzel; das Foto darf nur im Zusammenhang mit der Berichterstattung über die zugehörige wissenschaftliche Publikation verwendet werden.)

Download: www.uni-marburg.de/de/aktuelles/news/2023/2023_pavlakis_jeccr-69hires.jpg/view

Weitere Informationen:

Ansprechpartner: Professor Dr. Thorsten Stiewe,
Institut für molekulare Onkologie

Tel.: 06421 28-66280

E-Mail: thorsten.stiewe@uni-marburg.de