

Fehlerkorrektur an der DNA sabotiert Krebstherapie

Ein Forschungsteam aus Marburg und München hat mehrere Gene identifiziert, die Fehler im Programmcode von Krebszellen korrigieren, was die Krebszellen unempfindlich gegen Medikamente macht. Die Ergebnisse bergen auch die Chance, eines der Resistenzgene unwirksam zu machen und so einer medikamentösen Behandlung zum Erfolg zu verhelfen. Das berichten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um den Marburger Mediziner Professor Dr. Andreas Neubauer im Fachblatt „HemaSphere“.

„Akute Leukämien gehören zu den aggressivsten Tumorerkrankungen, die man beim Menschen kennt“, erklärt Leitautor Andreas Neubauer, der den Schwerpunkt [Hämatologie](#), [Onkologie](#) und [Immunologie](#) an der Philipps-Universität Marburg leitet. Ohne Therapie verlaufen Leukämien oft innerhalb weniger Wochen tödlich.

„Krebspatienten werden heute ganz überwiegend mit Medikamenten behandelt“, legt der Onkologe dar. Bei akuter myeloischer [Leukämie](#) setzt die Medizin oftmals auf das Krebsmedikament Cytarabin. Der Wirkstoff wird als falscher Baustein in die [DNA](#) der Krebszellen eingebaut, die sich aufgrund dessen nicht vermehren können. „Eines der größten Probleme bei Krebs sind jedoch Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika“, führt Neubauers Mitarbeiterin Dr. Miriam Rehberger aus, die Erstautorin des Fachaufsatzes.

Um Gene zu finden und zu charakterisieren, die für Resistenzen gegen Cytarabin verantwortlich sind, nutzte der Krebsmediziner die Zusammenarbeit mit Professor Dr. Thorsten Stiewe und dessen Arbeitsgruppe am Institut für Molekulare [Onkologie](#) der Philipps-Universität. Die [Tumor-](#) und [Entzündungsforschung](#) bildet einen Forschungsschwerpunkt der Marburger Universitätsmedizin.

Die beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler suchten systematisch nach Genen, die dafür verantwortlich sind, dass Krebszellen nicht auf Cytarabin ansprechen. Die Forschungsgruppe identifizierte drei Gene, die zur Reparatur des Erbtägers [DNA](#) beitragen und damit den Effekt des Krebsmedikaments zunichte machen. Durch weitergehende Untersuchungen fand das Team außerdem heraus, dass zwei der gefundenen Gene über denselben Mechanismus wirken: Sie beeinflussen die Aktivität eines Enzyms, das Fehler in der DNA ausmerzt. „Blockiert man dieses Enzym, so erhält man dasselbe Resultat, wie wenn man die von uns identifizierten Gene stilllegt“, erläutert Neubauers Mitarbeiter Dr. Jonas A. Schäfer, der sich die Erstautorenschaft mit Rehberger teilt. Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer [Leukämie](#) haben bislang schlechte Chancen auf einen Behandlungserfolg mit Cytarabin, sofern die gefundenen Resistenzgene bei ihnen sehr aktiv sind.

Das Forschungsteam stieß jedoch auch auf eine Möglichkeit, die Wirkung der Resistenzgene zu überwinden: Denn deren Genprodukte müssen in der [Zelle](#) chemisch verändert werden, um ihre Aktivität zu entfalten. Der erforderliche Umwandlungsschritt lässt sich aber durch Verabreichung eines Hemmstoffs unterbinden. „Wir zeigen in dieser Arbeit einen ganz neuen Weg der [Resistenz](#) auf“, fasst Neubauer zusammen; „wichtiger noch, wir präsentieren eine Idee, wie man sie überkommen kann!“

Professor Dr. Andreas Neubauer hat die Professur für [Hämatologie](#) und Onkologie an der Philipps-

Universität Marburg inne. Er hat das Carreras-Leukämie-Center am Universitätsklinikum Marburg aufgebaut, das er seit der Eröffnung im Jahr 2009 leitet.

Neben den Arbeitsgruppen von Neubauer und Stiewe beteiligte sich Professor Dr. Torsten Haferlach von der Firma MLL Münchner Leukämielabor an der Studie. Die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung und die Deutsche Forschungsgemeinschaft förderten die zugrundeliegenden Forschungsarbeiten finanziell.

Originalpublikation: Miriam Rehberger, Jonas A. Schäfer & al.: The nuclear proteins TP73 and CUL4A confer resistance to cytarabine by induction of translesion DNA synthesis via mono-ubiquitination of PCNA, HemaSphere 2022, DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.000000000000070>



MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“