



„Auftragsmord“: TAp63 α löst den Tod von Krebszellen aus

Heidelberger Wissenschaftler finden Ansatz zur Überwindung der Chemoresistenz

Das Wunschziel einer erfolgreichen Chemotherapie ist der sichere Tod von Krebszellen. Die verabreichten Zytostatika („Zellstopper“) sollen dabei die Zelle in den Selbstmord treiben. Doch oftmals erweisen sich die Tumorzellen als resistent. Wissenschaftler der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums haben nun das zelleigene Protein TAp63 α identifiziert, das ein Todessignal vermittelt.

Wie in der aktuellen Online-Ausgabe des EMBO Journals* beschrieben, entschlüsselten die Forscher molekulare Mechanismen, über die TAp63 α den programmierten Zelltod (Apoptose) auslöst. Das Protein, das zur p53-Familie gehört, macht dabei die Zelle für eine Chemotherapie empfänglicher und eröffnet den Forschern neue Möglichkeiten, die Resistenz gegenüber einer medikamentösen Behandlung zu überwinden.

Zum Erhalt des Organismus werden alte oder geschädigte Zellen zum Tode verurteilt. Zelluläre Kontrollmoleküle, von denen p53 wohl zu den prominentesten gehört, leiten den programmierten Zelltod ein und stellen sicher, dass die Zelle sich nicht weiter vermehren kann. Versagt dieser Mechanismus, kann dies zu einer ungehinderten Zellteilung und damit im schlimmsten Falle zur Krebsentstehung führen. Die Chemotherapie nutzt den Selbstmordmechanismus der Zelle aus, indem sie ihr von außen signalisiert, dass es an der Zeit ist zu sterben. In Krebszellen sind die am Todesprogramm beteiligten Kontrollmoleküle oftmals derartig verändert, dass sie ihre Funktion nicht mehr ordnungsgemäß ausführen können. Wenn den Zytostatika der „Komplize“ im Innern der Zelle fehlt, ist die Chemotherapie meist zum Scheitern verurteilt – es kommt zur Chemoresistenz.

Bei ihrer aktuellen Forschungsarbeit stellte **Privatdozentin Dr. Martina Müller-Schilling**, Oberärztin an der Medizinischen Universitätsklinik in Heidelberg, fest, dass in Krebszellen, die mit verschiedenen Zytostatika behandelt wurden, das Kontrollmolekül TAp63 α vermehrt auftritt. Wie p53 ist auch TAp63 α ein Molekül, das über Leben und Tod entscheidet: In Kooperation mit **Professor Peter H. Kramer** vom Deutschen Krebsforschungszentrum und Wissenschaftlern aus Israel, Italien und Großbritannien fand Martina Müller-Schilling heraus, dass TAp63 α sowohl in Leber- als auch in Knochenkrebszellen in der Lage ist, die Produktion verschiedener so genannter „Todesrezeptoren“ wie CD95, TNF-R und TRAIL-R zu verstärken. Es handelt sich um Sensoren auf der Zelloberfläche, deren Aufgabe darin besteht, Todessignale aus der Umgebung ins Zellinnere zu vermitteln. Darüber hinaus aktiviert TAp63 α zelluläre Proteine, z.B. Mitglieder der Bcl-2-Familie, die über die Energielieferanten der Zelle, die Mitochondrien, ebenfalls das Selbstzerstörungsprogramm starten. Die Zelle wird auf diese Weise für eine Chemotherapie empfänglich gemacht. Im Umkehrversuch entwickelten Zellen, bei denen das TAp63 α -Gen ausgeschaltet wurde, eine Resistenz gegenüber den verabreichten Medikamenten.

Die Wissenschaftler erhoffen sich durch die Suche nach weiteren Molekülen, die zum Tod der Zelle führen, neue Erkenntnisse und Ansatzpunkte, um in zukünftigen Therapien Krebskrankungen gezielter bekämpfen zu können.

*Olav Gressner et al.: „TAp63 α induces apoptosis by activating signaling via death receptors and mitochondria“, EMBO Journal, 15. Juni 2005, Band 24 Nr. 12, doi: 10.1038/sj.emboj.7600708

Das Deutsche Krebsforschungszentrum hat die Aufgabe, die Mechanismen der Krebsentstehung systematisch zu untersuchen und Krebsrisikofaktoren zu erfassen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sollen zu neuen Ansätzen in Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen führen. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e.V.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Julia Rautenstrauch
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968