



Pressemitteilung

München, 02. November 2023

Weißer Hautkrebs: neues tumorhemmendes Protein in der Haut entdeckt

Weißer Hautkrebs ist weltweit die mit Abstand häufigste Krebsart. Sabine Werner und ihr Team an der ETH Zürich haben ein neues tumorhemmendes Protein namens NRF3 in der Haut entdeckt. In den Krebszellen von Betroffenen mit weißem Hautkrebs fanden sie stark reduzierte Mengen dieses Proteins, was die Bösartigkeit der Zellen erhöhte und das invasive Wachstum der Tumore förderte. Darüber hinaus zeigten sie, dass NRF3 seine tumorhemmende Wirkung durch Wechselwirkung mit einem Protein namens HSPA5 ausübt. Die Hemmung von HSPA5 ist daher eine vielversprechende Option für die Behandlung von hellem Hautkrebs. Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Projekt mit 418.000 € gefördert.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC), auch bekannt als weißer Hautkrebs, ist weltweit die häufigste Form von Krebs, mit jährlich 2 bis 3 Millionen neuen Fällen. Die Hauptursache für die Entstehung dieser Tumore ist UV-Strahlung: Vor allem Sonnenexposition verursacht etwa 90% dieser Krebsfälle. Andere Ursachen sind helle Haut, genetische Veranlagung, männliches Geschlecht, ionisierende Strahlung, humane Papillomviren, Chemikalien, Immunsuppression und chronische Hautverletzungen oder Entzündungen. Das veränderte Freizeitverhalten, der Ozonabbau und die alternde Bevölkerung tragen dazu bei, dass die Anzahl der Fälle stetig steigt. Es ist daher entscheidend, die Mechanismen zu verstehen, die zur Entstehung von weißem Hautkrebs führen, um wirksamere Behandlungen zu entwickeln.

In diesem Kontext untersucht eine Gruppe unter der Leitung von Prof. Sabine Werner an der ETH Zürich die molekularen und zellulären Mechanismen der Hautkrebsentstehung. Dabei interessieren sie sich unter anderem für das Protein NRF2, das eine wichtige Rolle bei der Zellschutzfunktion spielt. Diese Schutzfunktion ist besonders bedeutend, wenn Zellen schädlichen Einflüssen wie UV-Strahlung oder giftigen Chemikalien ausgesetzt sind. Aktivatoren von NRF2 haben viel Aufmerksamkeit als potenzielle Präventions- und Behandlungsmethode für Krebs und andere Krankheiten erhalten. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass NRF2 auch Effekte haben kann, die das Wachstum von Tumoren fördern.

NRF3 ist ein Protein aus der gleichen Familie, das bisher wenig erforscht wurde, besonders in Bezug auf seine Funktion in der Haut. Die Gruppe konnte bereits früher zeigen, dass NRF3 den programmierten Zelltod von Hautzellen fördert, die UVB-Strahlung ausgesetzt waren. Da UV-Strahlung der Hauptauslöser für die Entstehung von Hautkrebs ist, wollten die Forschenden eine mögliche Rolle von NRF3 bei der Hautkrebsentstehung und -progression untersuchen.

Ihre Arbeiten zeigen, dass NRF3 das Tumorwachstum in der Haut unterdrückt. In invasiv wachsenden Krebszellen von Betroffenen mit hellem Hautkrebs war die Menge an NRF3-Protein stark reduziert oder gar nicht mehr nachweisbar. Funktionelle Zellkultur- und Mausexperimente zeigten, dass das Fehlen von NRF3



Wilhelm Sander Stiftung

Partnerin der Krebsforschung

die Aggressivität und Bösartigkeit von Hautkrebszellen erhöht. Die Forschenden fanden heraus, dass die tumorhemmende Wirkung von NRF3 zumindest teilweise auf dessen Wechselwirkung mit einem Protein namens HSPA5 zurückzuführen ist. HSPA5 spielt eine wichtige Rolle in der sogenannten „ungefalteten Proteinantwort“ (UPR) der Zelle, die aktiviert wird, wenn Zellen Probleme bei der korrekten Faltung von Proteinen haben. Dies stellt sicher, dass die Proteine weiterhin richtig funktionieren, insbesondere in Stresssituationen wie nach UV-Strahlung. Eine erhöhte Aktivität der UPR sowie erhöhte HSPA5 Mengen sind ein charakteristisches Merkmal von vielen Krebszellen.

Die Forschenden zeigten, dass die Menge an HSPA5 in den Hautkrebszellen ansteigt, wenn NRF3 fehlt, was zu erhöhter Bösartigkeit der Krebszellen und zu verstärktem Tumorwachstum führt. Dies weist darauf hin, dass NRF3 normalerweise dazu beiträgt, die HSPA5-Menge zu kontrollieren, und dass die Wechselwirkung zwischen NRF3 und HSPA5 eine wichtige Rolle bei der Hemmung von Hautkrebs spielt. In der Tat konnte die pharmakologische Hemmung von HSPA5 oder die gezielte Reduzierung seiner Menge die bösartigen Eigenschaften von NRF3-defizienten Krebszellen sowohl in Zellkultur-Experimenten als auch in präklinischen Mausmodellen verringern. Somit scheint die pharmakologische Hemmung von HSPA5 eine vielversprechende Strategie für die Behandlung von weißem Hautkrebs zu sein, insbesondere in Betroffenen, bei denen die Menge an NRF3 in den Tumoren besonders stark reduziert ist.

(4.520 Zeichen inkl. Leerzeichen)

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Wilhelm Sander-Stiftung: Partnerin innovativer Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit ca. 418.000 € über drei Förderperioden unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 270 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Stiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Kontakt

Konstanze Adam
Wilhelm Sander-Stiftung
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit & Stiftungskommunikation
Tel.: +49 (0) 89 544187-0
E-Mail: adam@sanst.de

Wissenschaftliche Ansprechpartnerin

Prof. Dr. Sabine Werner
Vorsteherin, Departement Biologie, ETH Zürich
Institut für Molekulare Gesundheitswissenschaften



Wilhelm Sander Stiftung

Partnerin der Krebsforschung

Otto-Stern-Weg 7
8093 Zürich
Schweiz
Tel.: +41 (0) 44 633 39 41
E-Mail: sabine.werner@biol.ethz.ch

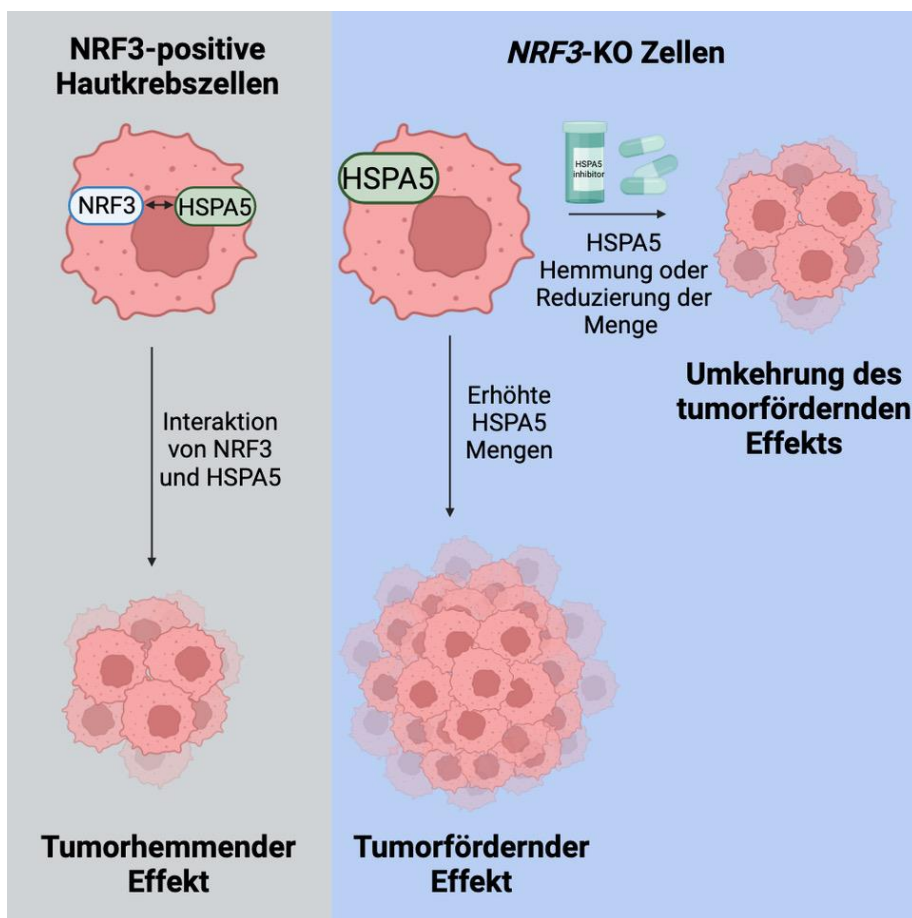
Originalpublikation

Gurri S, Siegenthaler B, Cangkrama M, Restivo G, Huber M, Saliba J, Dummer R, Blank V, Hohl D, Werner S (2023) NRF3 suppresses squamous carcinogenesis, involving the unfolded protein response regulator HSPA5. EMBO Mol Med. 9:e17761.

Abbildungen

Zur ausschließlichen Verwendung im Rahmen der Berichterstattung zu dieser Pressemitteilung.
Hochauflösendes Bildmaterial lassen wir Ihnen gerne auf Anfrage zukommen: info@sanst.de

Abbildung



Bildunterschrift

NRF3 wirkt als ein tumorhemmendes Protein in der Haut, indem es mit HSPA5 interagiert. In Hautkrebszellen, die NRF3 enthalten, hat NRF3 eine tumorhemmende Wirkung, indem es mit HSPA5



Wilhelm Sander Stiftung

Partnerin der Krebsforschung

interagiert und dadurch dessen Menge kontrolliert. In Zellen, in denen NRF3 fehlt (NRF3-KO), sind die HSPA5-Mengen erhöht, was zu verstärkter Bösartigkeit der Krebszellen und deren Tumorbildung führt. Die pharmakologische Hemmung von HSPA5 oder die gezielte Reduzierung von HSPA5 reduziert die tumorfördernden Effekte des NRF3-Mangels. Mit BioRender.com kreiert.

Bildquelle

© Sabine Werner

Weitere Informationen

www.wilhelm-sander-stiftung.de

www.linkedin.com/company/wilhelm-sander-stiftung/

<https://biol.ethz.ch/das-departement/personen/person-detail.OTA1MjM=.TGlzdC80NjAsOTIzMDMxMjIy.html>