

# Doppelschlag gegen Blutkrebs: Defekte bei Zellteilung könnten Therapie verbessern

Die Zellteilung ist ein entscheidender Moment im Lebenszyklus einer Zelle: Geht dabei etwas schief, stoppt sie ihr Wachstum oder tötet sich selbst. Ein bislang unbekannter Prozess, der diesen programmierten Zelltod gleich auf zweifache Weise einleitet, wurde nun von Forschenden in Wien, Innsbruck und Italien entdeckt. Dieser Mechanismus könnte im Kampf gegen Blutkrebs eine wichtige Rolle spielen, da viele neue Krebsmedikamente gezielt in die Teilung der Tumorzellen eingreifen. Die Studie erschien in der Fachzeitschrift *Science Advances* ( DOI: [10.1126/sciadv.ado6607](https://doi.org/10.1126/sciadv.ado6607))

Es passiert unbemerkt, tausendfach und in jeder Sekunde: Damit ein komplexer Organismus wie der Mensch überleben kann, müssen ständig neue Zellen in großer Zahl produziert werden. Aus der Nähe betrachtet ist jede Zellteilung ein kleines Wunder. Innerhalb weniger Stunden muss nicht nur die gesamte Erbinformation mit ihren Milliarden „Buchstaben“ kopiert werden, sondern auch alle anderen Strukturen der Zelle müssen verdoppelt werden, damit am Ende zwei vollständige, neue Tochterzellen entstehen können.

Kurz vor der Zellteilung bilden sich zwei gegenüberliegende Ankerpunkte aus Eiweißmolekülen, die sogenannten Zentrosomen, aus denen lange Proteinfäden wachsen. Diese dringen bis zum verdoppelten Erbgut vor, haften daran und ziehen je eine Kopie jedes Chromosoms zu den gegenüber liegenden Zentrosomen. Misslingt dabei der letzte Schritt der Zellteilung, können die Auswirkungen verheerend sein. Die neu entstehenden Zellen hätten dann nicht nur doppelt so viel genetische Informationen, aber auch extra Zentrosomen und wären dadurch entweder nicht überlebensfähig oder würden leichter entarten – eine abweichende Zentrosomen Zahl ist bei vielen Krebszellen zu finden. Bevor es dazu kommt, stellt solch eine Zelle in der Regel ihr Wachstum ein, oder zerstört sich selbst.

## **Anschlag auf die Zellkraftwerke**

Wie genau dieser programmierte Zelltod, im Fachjargon Apoptose genannt, bei fehlerhafter Zellteilung eingeleitet wird, haben nun Forschende um Andreas Villunger (Adjunct Principal Investigator am CeMM in Wien und Professor an der Medizinischen Universität Innsbruck) und Luca Fava

(außerordentlicher Professor an der Universität Trento, Italien) aufgeklärt. In einer in der Fachzeitschrift *Science Advances* ( DOI: 10.1126/sciadv.ado6607) erschienenen Studie konnten sie zeigen, dass das Verbleiben mehrerer Zentrosomen in einer Zelle – eine Folge gestörter Zellteilung – die Formierung eines großen Proteinkomplexes auf den Plan ruft, das sogenannte PIDDosom.

Dieser Komplex aktiviert wiederum das Enzym Caspase-2, mit dem zwei tödliche Prozesse gleichzeitig angestoßen werden: Einerseits aktiviert es das Molekül BID, das die Mitochondrien, die zellulären Kraftwerke, zerstört und dadurch zum Niedergang der Zelle führt. Andererseits wird durch Caspase-2 der bekannte Tumorsuppressor p53 aktiv, welcher Signalketten einleitet, die ebenfalls zum Zelltod führen. Es kommt also zu einem Doppelschlag, der sicherstellt, dass Zellen mit mehreren Zentrosomen absterben, selbst wenn einer der Faktoren - BID oder p53 - fehlt oder gehemmt ist.

Die Erkenntnisse der Wissenschaftler:innen erweitern nicht nur das Verständnis dieser grundlegenden molekularen Mechanismen, sie könnten auch im Kampf gegen Blutkrebs helfen. Denn ein Kennzeichen aller Tumorzellen ist ihre schnelle und unkontrollierte Zellteilung. Viele Krebsmedikamente greifen daher in die Zellteilung ein und stören sie. Dabei kommt es oft zur Bildung mehrerer Zentrosomen in den Krebszellen – hier könnte man die tödliche Wirkung des PIDDosoms nutzen, um die Wirksamkeit der Medikamente zu verbessern.

„Indem man die Krebszellen auf ihre BID- und Caspase-2-Aktivität untersucht, könnte man in Zukunft jene Patient:innen identifizieren, die am besten auf Medikamente ansprechen, die in die Zellteilung eingreifen“, beschreibt Andreas Villunger das Anwendungspotential der Studie. „Die Überführung von Laborforschung in die klinische Praxis ist ein langwieriger und komplexer Prozess. Ein tieferes Verständnis der Mechanismen bereits zugelassener Medikamente ist jedoch entscheidend, um Therapien sowohl wirksamer als auch weniger invasiv zu gestalten“, fügt Luca Fava hinzu, der davon überzeugt ist, dass seine Forschung dabei helfen könnte, bestehende Medikamente in neuen Kombinationen einzusetzen.“

---

**Fotos im Anhang: 1)** Co-Erstautor Dario Rizzotto (rechts) und Co-Studienleiter Andreas Villunger (links) am CeMM © Wolfgang Däubler / CeMM **2)** Co-Erstautorin Vincenza Vigorito (rechts) und Co- Studienleiter Luca Fava (links) am DiCIBIO.

**Die Studie** „Caspase-2 kills cells with extra centrosomes“ erschien in der Zeitschrift *Science Advances* am 30. Oktober 2024. DOI: 10.1126/sciadv.ado6607

**AutorInnen:** Dario Rizzotto, Vincenza Vigorito, Patricia Rieder, Filip Gallob, Gian Mario Moretta, Claudia Soratroi, Joel S. Riley, Florian Bellutti, Stefano Li Veli, Alessia Mattivi, Michael Lohmüller, Sebastian Herzog, Beat C. Bornhauser, Etienne D. Jacotot; Andreas Villunger & Luca L. Fava

**Förderung:** Diese Studie wurde vom Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF), der Europäischen Union (im Rahmen des ERC und NextGenerationEU), der Italienischen Vereinigung für Krebsforschung (AIRC) und der Telethon-Stiftung gefördert.

---

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen, sowie seltene Erkrankungen und Altern. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.  
[www.cemm.at](http://www.cemm.at)

Die **Universität Trient** gehört zu den führenden Forschungseinrichtungen in den nationalen und internationalen Rankings unter den italienischen Universitäten. Sie bietet eine ideale Umgebung für Studium und Forschung in zahlreichen Disziplinen. Das Department of Computational and Integrative Biology (Dep.CIBIO) ist hier angesiedelt, ein führendes akademisches Institut im Bereich der Biomedizin. Im Jahr 2023 wurde ihm vom italienischen Ministerium für Universität und Forschung der Titel „Department of Excellence“ verliehen. Das Forschungsprogramm des CIBIO Departments konzentriert sich auf vier Hauptbereiche: Krebsbiologie und Genomik, Zell- und Molekularbiologie, Mikrobiologie und Synthetische Biologie sowie Neurobiologie und Entwicklung.  
[www.cibio.unitn.it](http://www.cibio.unitn.it)

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

**Stefan Bernhardt**

PR & Communications Manager CeMM

**CeMM** Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3, 1090 Wien

Phone +43-1/40160-70 056

[sbernhardt@cemm.at](mailto:sbernhardt@cemm.at)

**Press Office and External Relations**

Communication and External Relations Department

University of Trento

via Calepina, 14 - 38122 Trento (Italy)

Phone +39 0461 28 1131/1136/1249/1292

[pressroom.unitn.it](http://pressroom.unitn.it)