

Unbekanntes DNA-Reparaturprotein identifiziert

Forscher der Universität Zürich haben ein neues DNA-Reparaturprotein entdeckt. Dieses Protein und sein Mechanismus helfen, die Erbkrankheit Fanconi-Anämie besser zu verstehen und zu behandeln. Dank der neuen Erkenntnisse können auch Krebstherapien verfeinert werden.

Cisplatin und Mitomycin C sind Zytostatika und werden in der Chemotherapie hauptsächlich zur Behandlung von Hoden-, Blasen- und Eierstockkrebs eingesetzt. Ihre Eigenschaften: Sie verknüpfen künstlich zwei DNA-Stränge, verhindern damit deren Replikation und bringen so die betroffene Zelle zum Absterben. Doch die künstliche Verknüpfung von DNA-Strängen kann auch spontan auftreten. Dann sind DNA-Reparaturproteine gefragt, die diese Verknüpfungen bzw. Schäden schnell wieder beheben und somit das Absterben der Zelle verhindern. Patienten mit einer Fanconi-Anämie – einer Erbkrankheit benannt nach Guido Fanconi, der von 1929 bis 1962 das Kinderspital Zürich geleitet hatte – haben eine erhöhte Sensitivität gegenüber Chemikalien, die DNA-Stränge künstlich verknüpfen. Ihre Zellen haben in einem der 13 bis heute bekannten Fanconi-Anämie-Proteinen einen Defekt, der die DNA-Reparatur verhindert. Bei Menschen mit Fanconi-Anämie funktioniert deshalb der als Fanconi-Anämie-Reparaturweg bezeichnete Reparaturmechanismus nicht. Unter der Leitung von Josef Jiricny, Professor für Molekulare Krebsforschung an der Universität Zürich, hat seine Forschungsgruppe jetzt ein unbekanntes Protein entdeckt, das an diesem Fanconi-Anämie-Reparaturweg beteiligt ist.

Wie die Forscher in der neuesten Ausgabe des Wissenschaftsmagazins «Cell» nachweisen, ist das von ihnen identifizierte und als KIAA1018/FAN1 bezeichnete Protein in

der Lage, DNA zu schneiden und abzubauen. Keines der sonst bekannten Fanconi-Anämie-Proteine besitzt diese für die Reparatur von künstlich verknüpften DNA-Strängen zentrale Fähigkeit. Die Entdeckung des neuen Proteins ist in dreifacher Hinsicht von Bedeutung: für das Verständnis des DNA-Reparaturmechanismus an sich. Und für das Verständnis und die Diagnose der Fanconi-Anämie. So zeigen gewisse Patienten keine Defekte an den bisher bekannten 13 Genen auf, trotzdem aber die Symptome der Krankheit. Diese Patienten können nun auch gezielt auf einen Defekt im KIAA1018/FAN1-Gen untersucht werden.

Das Verständnis des neuen Reparaturproteins wird auch für die Verbesserung von Krebstherapien von Bedeutung sein, denn Krebstumore können verstärkt Reparaturproteine bilden. Damit verliert die Chemotherapie an Wirkung, da der Tumor resistent gegen die Zytostatika wird. Die Chancen den Krebs zu heilen verschlechtern sich. Aufgrund dieses Wissens könnten Krebstherapien in Zukunft individuell auf den jeweiligen Patienten abgestimmt werden, indem die Reparaturproteinmenge im Tumor bestimmt wird.

Literatur: Katja Kratz, Barbara Schöpf, Svenja Kaden, Ataman Sendoel, Ralf Eberhard, Claudio Lademann, Elda Cannavó, Alessandro A. Sartori, Michael Hengartner, and Josef Jiricny: Deficiency of FANCD2-Associated Nuclease KIAA1018/FAN1 Sensitizes Cells to Interstrand Crosslinking Agents, *Cell* (volume 142, issue 1, 2010).

Kontakt: Prof. Dr. Josef Jiricny, Universität Zürich, Institut für Molekulare Krebsforschung, Tel. +41 44 635 34 50, E-Mail: jiricny@imcr.uzh.ch

Der Text wurde am 8. Juli 2010 unter www.mediadesk.uzh.ch veröffentlicht.