

Zentraler Schalter der DNA-Reparatur und Transkription in Krebszellen entdeckt

Seoane M et al. Lineage-specific control of TFIIH by MITF determines transcriptional homeostasis and DNA repair. *Oncogene* 2019; doi:10.1038/s41388-018-0661-x

Wissenschaftlern um Martin Horstmann vom Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ist es gelungen, am Modell von pigmentbildenden Zellen einen zentralen Schalter für die DNA-Reparatur- und Transkriptionsmechanismen in Krebszellen zu identifizieren. „MITF“ (Microphthalmia Transkriptionsfaktor) arbeitet als Steuerungselement eines starken Wachstumsmotors in bösartigen Pigmentzellen und leistet auf diese Weise Tumorzellen enormen Vorschub.

Die genotoxisch besonders exponierten, pigmentbildenden Zellen aktivieren den Transkriptionsfaktor MITF, um ihre genetische Integrität und transkriptionelle Homöostase aufrecht zu erhalten. MITF wiederum transaktiviert den allgemeinen Transkriptionsfaktor 2H1 (GTF2H1), der für die Nukleotid-Exzisionsreparatur und die Transkription durch TFIIH benötigt wird. Zudem entdeckten die Forscher, dass MITF das Wachstum entarteter Pigmentzellen durch GTF2H1 vorantreibt und auf diese Weise die Progression und Fernabsiedlung der Tumorzellen mitbestimmt. „Die funktionelle Achse MITF-GTF2H1 ist in den Tumorzellen aktiv und fungiert quasi als Steuerungselement des Wachstumsmotors“, erklärt Horstmann das Forschungsergebnis seiner Arbeitsgruppe.

Dabei reguliert MITF nicht nur den für die Architektur des Transkriptionsinitiationskomplex so wichtigen GTF2H1, sondern auch seine katalytische Untereinheit, das Enzym CDK7 – eine Kinase, die sowohl für die Transkription als auch für die Zellzyklusaktivität unabdingbar ist. In 15–20% der untersuchten malignen Pigmentzelltumoren geht der zentrale Microph-

thalmia Transkriptionsfaktor verloren und wird durch sein Homolog, das Proto-Onkogen c-MYC, ersetzt. Hierbei übernimmt MYC die Kontrolle über CDK7 in den pigmentbildenden Zellen.

Da MYC in einer Vielzahl von Tumoren aktiv ist, liegt hier möglicherweise ein wunder Punkt von Tumorzellen. Die Forscher hoffen nun, durch gezielte Hemmung der MYC-abhängigen CDK7 auch bislang kaum zu kontrollierende Tumoren behandeln zu können.

Nach einer Pressemitteilung des Forschungsinstituts Kinderkrebs-Zentrum Hamburg