

Wie Zellen entscheiden, und was schiefgeht, wenn Krebs entsteht

Damit unser Körper gesund bleibt, müssen Zellen präzise steuern, welche Gene aktiv sind und welche nicht. Ein wichtiges Protein in diesem Prozess heißt **CtBP** – ein zentraler „Ausschalter“, der viele Gene gleichzeitig unterdrücken kann. In zahlreichen Krebsarten, insbesondere in aggressivem Prostatakrebs, ist CtBP übermäßig aktiv. Dadurch werden Schutzprogramme der Zelle deaktiviert, was das Tumorwachstum erleichtert.

Unser Forschungsteam untersucht ein zweites Protein, **RAI2**, das in gesunden Geweben vorhanden ist, in bösartigen Tumoren aber oft verloren geht. Lange blieb ungeklärt, welche Aufgabe RAI2 erfüllt und warum sein Verlust die Krebsentstehung begünstigt.

Der Schlüsselmechanismus: RAI2 zwingt CtBP in eine spezielle Form – durch eine Art „Polymerisation“

Wir konnten zeigen, dass RAI2 eine bemerkenswerte Eigenschaft besitzt: Es bringt CtBP dazu, sich **geordnet zu länglichen Ketten zusammenzulagern** - ein Vorgang, den man wissenschaftlich **Polymerisation** nennt. In dieser Kettenform verliert CtBP seine Fähigkeit, Gene abzuschalten; der „Ausschalter“ wird also **inaktiviert**.

RAI2 kann das, weil es **flexible, ungeordnete Bereiche** besitzt (man spricht von einem „intrinsisch ungeordneten Protein“) und darin **zwei winzige Andockstellen**, sogenannte **SLiMs**. Diese kurzen Abschnitte funktionieren wie präzise Haken, mit denen RAI2 CtBP festhalten und in die Polymerisation treiben kann.

Mit einer **interdisziplinären Kombination moderner Methoden**: strukturbiologischen Analysen, zellbiologischen Experimenten und Mikroskopie, konnten wir beobachten, wie RAI2 und CtBP im Zellkern **definierte Komplexe (Foci) bilden**, in denen CtBP durch die Polymerisation gebunden und stillgelegt wird. Die Zelle gewinnt dadurch ihre Fähigkeit zurück, wichtige Schutzgene wieder einzuschalten.

Warum ist das wichtig für die Krebsforschung?

In aggressiven Prostatatumoren ist RAI2 stark vermindert oder vollständig ausgeschaltet. Damit fehlt ein natürlicher Schutzmechanismus: CtBP bleibt ungehemmt aktiv und unterdrückt weiterhin wichtige Abwehrgene. Der Verlust von RAI2 trägt somit direkt zur Entstehung und Fortschreitung von Krebs bei.

Unsere Ergebnisse eröffnen neue Perspektiven:

1. Neues Grundlagenwissen:

Wir zeigen erstmals, dass ein Tumorsuppressorprotein einen „Master-Schalter“ der Genregulation durch bewusst ausgelöste Polymerisation ausschalten kann.

2. Neue therapeutische Ideen:

Wenn es gelingt, diesen Polymerisationsmechanismus künstlich nachzuahmen, könnte CtBP auch in Tumoren blockiert werden, die RAI2 verloren haben.

3. Diagnostisches Potenzial:

Das Zusammenspiel von niedrigem RAI2 und hohem CtBP könnte helfen, besonders aggressive Tumoren frühzeitig zu erkennen.

Zusammengefasst:

Unsere interdisziplinäre Forschung zeigt, wie RAI2 durch eine gezielte Polymerisation des Krebsproteins CtBP einen zentralen Gen-Schalter deaktiviert – und wie sein Verlust das Gleichgewicht der Zelle gefährlich verschiebt. Dieses Verständnis eröffnet neue Wege für Diagnostik und Therapie und liefert einen wichtigen Beitrag zur Krebsforschung.