

Abbildung 2 a–d. Melanome zeigen in IFN- β -defizienten Mäusen (a+b) mehr voll ausgebildete Blutgefäße mit Expression von sowohl Laminin (rot) als auch Actin (grün) als in Kontrolltieren (c+d).

vivo führte die Zerstörung der Neutrophilen zur Hemmung des Tumorwachstums bei IFN- β -defizienten ebenso wie bei Kontrolltieren. Weitere Experimente zeigten, dass das endogene IFN- β sehr wahrscheinlich von strahlenresistenten Zellen nicht hämatopoetischen Ursprungs stammt.

Die detailliertere Erforschung dieser Mechanismen könnte die therapeutische Anwendung

von Interferon effektiver machen als in bisherigen Therapiestrategien. ■

Jablonska J et al. Neutrophils responsive to endogenous IFN- β regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *J Clin Invest* 2010;120:1151–64.

Funktion von Tumorsuppressor-Genen

Chromosomale Instabilität durch Defekte der Mitosespindel

Chromosomale Instabilität ist ein Merkmal vieler maligner Tumoren und vermutlich an der Tumorentstehung beteiligt. Dafür könnten Gene verantwortlich sein, die für den normalen Ablauf der Mitose sorgen, bei der die Chromosomen gleichmäßig auf die Tochterzellen verteilt werden sollen. Einen heißen Kandidaten für ein solches Tumorsuppressor-Gen untersuchten Molekularbiologen an den Universitäten Marburg, Jena und Berlin: Die Checkpoint-Kinase 2 (CHK2) beeinflusst die Funktionen weiterer Tumorsuppressoren wie p53 und BRCA1. Alle drei Gene bzw. Proteine sind auch mit der Reparatur von DNA-Schäden in Verbindung gebracht worden. Fehlt das CHK2-Gen in Tumorzellen, so werden ihre Chromosomen nach 30–50 Generationen zunehmend instabil.

Detaillierte Analysen zeigten Störungen im Aufbau der Mitosespindel, die den Ablauf der Zellteilung verzögerten (Abb. 3). In der Folge kam es häufiger zu Fehlverteilungen von Chromosomen und zu zunehmender chromosomaler Instabilität, obwohl Überleben und Wachstum der Zellen nicht beeinträchtigt wurden. Das CHK2-Protein übt seine spindelstabilisierende Funktion durch die Phosphorylierung von BRCA1 aus: Ist diese nicht gewährleistet, oder fehlt das BRCA1-Gen selbst, kommt es ebenfalls zu Schäden an der Spindel und zu chromosomaler Instabilität.

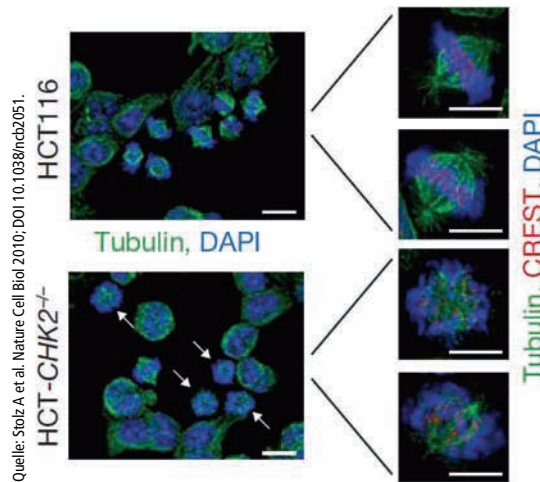


Abbildung 3. Mitosen von intakten Zellen (oben) und solchen mit fehlendem CHK2-Gen (unten). Vor allem die beiden Bildausschnitte unten rechts zeigen die Desorganisation der Mitosespindel in Zellen ohne CHK2-Gen.

Durch den Verlust weiterer Tumorsuppressor-Gene und/oder die Aktivierung von Onkogenen, so spekulieren die Autoren, kommt es vielleicht zu Transformation und Tumorprogression. Insbesondere könnte dieser Mechanismus für die Entstehung menschlicher Lungentumoren von Bedeutung sein, bei denen CHK2 in etwa der Hälfte der Fälle fehlt. ■

Stolz A et al. The CHK2–BRCA1 tumour suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells. *Nature Cell Biol* 2010 April 4 [Epub ahead of print, DOI 10.1038/ncb2051].