Aktin-Gerüst im Zellkern erklärt Überleben von Krebszellen

Forschende des Exzellenzclusters CIBSS zeigen, dass ein Aktin-Gerüst den Zellkern bei mechanischem Stress stabilisiert. Dieser Schutzmechanismus hilft Krebszellen bei ihrer Wanderung im Körper nicht abzusterben. Langfristig könnten gezielte Eingriffe in diesen Mechanismus helfen, Metastasen zu verhindern.

Krebszellen sind beim Durchwandern enger Gewebestrukturen, etwa bei der Metastasierung, einem hohen mechanischen Druck ausgesetzt, der zum Reißen der Kernhülle führt. Normalerweise würde dabei DNA austreten und die Zelle Schaden nehmen. Forschende des Exzellenzclusters CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies der Universität Freiburg konnten jedoch nachweisen, dass in diesem Moment ein Schutzmechanismus greift. Innerhalb weniger Sekunden bildet sich im Zellkern ein feines Gerüst aus Aktinfilamenten. Das Eiweiß Aktin ist ein Grundbaustein der Zellstruktur. Getrieben durch die Proteine DIAPH1, DIAPH3 und den DNA-Schadenssensor ATR stabilisiert dieses Gerüst den Kern und verhindert DNA-Verlust. „Dieser Schutzmechanismus liefert eine Erklärung dafür, warum Krebszellen trotz hoher mechanischer Belastung nicht absterben, sondern ihre Wanderung fortsetzen können“, sagt Prof. Dr. Robert Grosse, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Freiburg. Veröffentlicht wurde die Studie in EMBO Journal.

Hochleistungs-Mikroskopie und Zelltests

Für die Studie setzten die Forschenden eine hochinvasive Krebszelllinie (Fibrosarkomzellen HT1080) speziellen Mikrokanälen von drei oder acht Mikrometern aus. Besonders die enge Passage löste Kernrupturen aus. Innerhalb von etwa 80 Sekunden nach einem solchen Bruch formten sich Aktinfilamente. Mit der Methode der Atomic Force Microscopy maß das Team die mechanischen Eigenschaften der Zellkerne. Zusammen mit Prof. Dr. Pitter Huesgen, einem Kollaborationspartner im Exzellenzcluster CIBSS, entschlüsselten die Forschenden, wie ATR Signale an DIAPH3 weitergibt, um die Bildung von Aktinfilamenten auszulösen.

Bedeutung für Metastasen und Therapieansätze

Die Forschenden konnten nachweisen, dass die Proteine DIAPH1 und DIAPH3 sowie der DNA-Schadenssensor ATR für den Schutzmechanismus entscheidend sind. Blockierten die Wissenschaftler*innen diesen Mechanismus, wurde der Zellkern instabil und die DNA trat vermehrt aus. „Langfristig könnten gezielte Eingriffe in die ATR-Formin-Achse genutzt werden, um diesen Schutzmechanismus zu unterbinden. Das könnte die Bildung von Metastasen verhindern oder helfen, Krankheiten zu behandeln, die mit instabilen Zellkernen zusammenhängen.“, so Grosse.

Publikation

Kamaras, C., Frank, D., Wang, H., Drepper, F., Huesgen, P., & Grosse, R. (2025). Nuclear rupture in confined cell migration triggers nuclear actin polymerization to limit chromatin leakage. The EMBO Journal. https://doi.org/10.1038/s44318-025-00566-2

Pressemitteilung

29.09.2025
Quelle: Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Weitere Informationen

- Albert-Ludwigs-Universität Freiburg