»Auf Position, bitte!«

Seit über einem Jahrzehnt wird eine Klasse von Wirkstoffen namens BET-Inhibitoren in klinischen Krebsstudien mit großen Erwartungen erprobt. Die biologischen Grundlagen schienen vielversprechend: Viele Krebsarten sind auf Onkogene angewiesen, bei deren Aktivierung sogenannte "Bromo- and Extra-Terminal domain" (BET)-Proteine eine Rolle spielen – werden diese Proteine blockiert, sollte sich das Tumorwachstum also verlangsamen. Im Labor funktionierte das oft auch. Bei Patientinnen und Patienten fielen die Ergebnisse hingegen meist ernüchternd aus: begrenzte Ansprechraten, erhebliche Nebenwirkungen und kein verlässlicher Weg, vorherzusagen, welche Tumore überhaupt auf die Behandlung ansprechen würden. Eine neue Studie des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie und Epigenetik (MPI-IE) in Freiburg liefert nun Erklärungsansätze dafür – und weist den Weg zu präziseren Therapieansätzen.

Auf den Punkt gebracht:

- **Warum Krebsmedikamente enttäuschen:** Eine Studie des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie und Epigenetik zeigt, warum sogenannte BET-Inhibitoren in klinischen Studien häufig weniger wirksam sind als erwartet.
- **Zwei ähnliche Proteine, zwei unterschiedliche Aufgaben:** Die Forschenden konnten nachweisen, dass die BET-Proteine BRD2 und BRD4 bei der Genaktivierung verschiedene Rollen übernehmen – ein entscheidender Unterschied für die Wirkung der Medikamente.
- **Bedeutung für Krebstherapien:** Die meisten sogenannten BET-Inhibitoren blockieren derzeit sowohl BRD2 als auch BRD4. Die neuen Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass eine gezieltere Unterscheidung ihrer Funktionen zu präziseren und möglicherweise wirksameren Krebstherapien führen könnte.

Ganze Proteinfamilie als einziges Ziel behandelt

BET-Inhibitoren wurden entwickelt, um eine bestimmte Andockstelle zu blockieren, die alle BET-Proteine gemeinsam haben – denn über diese Andockstelle heften sie sich ans Chromatin, den dicht gepackten Komplex aus DNA und Proteinen, in dem die Gene der Zelle verpackt sind. Wird diese Andockstelle blockiert, wird also verhindert, dass die Proteine überhaupt ans Chromatin gelangen und Krebsgene ablesen können. Das klang nach einer sinnvollen Strategie – und beruhte auf der Annahme, dass alle BET-Proteine im Grunde dasselbe tun.

Neue Forschung aus dem Labor von Asifa Akhtar zeichnet jedoch ein differenzierteres Bild. Die Freiburger Studie zeigt, dass zwei zentrale BET-Proteine der Familie, BRD2 und BRD4, bei der Genaktivierung unterschiedliche Rollen übernehmen. BRD4 setzt das Ablesemolekül frei, also das Enzym RNA-Polymerase II, das Gene in die aktive Transkription überführt. Genau dieser Schritt ist das Ziel der meisten Therapien. BRD2 kommt früher in der Initiationsphase zum Zug: Es organisiert die molekulare Maschinerie, damit das Ablesen überhaupt erst in Gang kommen kann.

Eine molekulare Bühnenleitung

BRD2 und BRD4 gleichzeitig zu blockieren, wie es aktuelle Wirkstoffe häufig tun, unterbricht zwei verschiedene Schritte desselben Prozesses auf einmal und erzeugt Effekte, die schwer vorherzusagen sind. „Stellen Sie sich die Genaktivierung wie eine Bühnenproduktion vor. BRD2 stellt Requisiten bereit, sorgt für Kostüme und gibt Positionen vor, damit die Vorbereitungen reibungslos laufen. Erst dann gibt es der Darstellerin BRD4 das Signal, mit der Vorstellung zu beginnen", sagt Asifa Akhtar, die die Studie am MPI-IE geleitet hat. „Frühere Arbeiten haben sich fast ausschließlich auf die »Aufführung« selbst konzentriert. Unsere Daten zeigen, dass die Vorbereitungen für die Genaktivierung ebenso entscheidend sind", so Akhtar.

BRD2 galt lange als das weniger interessante der beiden Proteine. Die Daten der Freiburger Forschenden legen aber das Gegenteil nahe und zeigen, was es so besonders macht: seine Empfindlichkeit für ganz bestimmte molekulare Signale. Das Enzym MOF platziert spezifische chemische Markierungen, sogenannte Histonacetylierungen, auf dem Chromatin, die wie eine Art Lesezeichen wirken. Wie ein ausgeklügeltes Kennzeichnungssystem steuern sie, welche Gene auf der DNA abgelesen werden und wo BRD2 seine Arbeit aufnimmt.

BRD2 reagiert außergewöhnlich präzise auf diese »Lesezeichen«: Entfernt man MOF, verliert BRD2 seinen Halt am Chromatin, während andere BET-Proteine kaum beeinträchtigt werden. „Die Ergebnisse stützen ein Modell, bei dem mit den Lesezeichen markiertes Chromatin eine Art vorbereitete Plattform schafft, die es regulatorischen Proteinen wie BRD2 ermöglicht, sich zu sammeln und die Transkriptionsmaschinerie genau für den Moment vorzubereiten, in dem sie gebraucht wird“, sagt Erstautor Umut Erdogdu aus dem Akhtar-Labor.

Die Macht der Clusterbildung

Zusätzlich organisiert BRD2 die Transkriptionsmaschinerie auch auf räumlicher Ebene. An den Gen-Bindungsstellen bildet es dynamische Cluster, die alle notwendigen molekularen Komponenten genau dort bündeln, wo die Transkription beginnen muss. „Um die Bedeutung dieser Clusterbildung für die Gentranskription zu verstehen, haben wir gezielt nur den Teil von BRD2 entfernt, der für die Clusterbildung zuständig ist, während der Rest des Proteins intakt blieb", erklärt Umut Erdogdu.

Das Ergebnis war erstaunlich: Obwohl BRD2 nach wie vor im Zellkern vorhanden war, kam das Ablesen der Gene fast vollständig zum Erliegen, als wäre das gesamte Protein verschwunden. „Das zeigt uns, dass Clusterbildung kein Nebeneffekt ist, sondern ein funktionelles Merkmal der Transkriptionsregulation. BRD2 stellt wie die Bühnenleitung eines Theaters sicher, dass alle Beteiligten und alle notwendigen Requisiten bereitstehen, bevor sich der Vorhang hebt“, sagt Asifa Akhtar.

Für die Weiterentwicklung von Krebstherapien könnten diese Erkenntnisse wegweisend sein. Bisherige Wirkstoffe treffen BRD2 und BRD4 gleichzeitig, weil beide dieselbe Andockstelle am Chromatin nutzen. Neue Ansätze könnten stattdessen auf die unterschiedlichen Aufgaben der beiden Proteine zielen – gezielter, mit weniger Nebenwirkungen und besser vorhersagbaren Ergebnissen.

Originalveröffentlichung:

Erdogdu NU, Guhathakurta S, Oellers R, Shvedunova M, Morin JA, Patrick EM, Seyfferth J, Deboutte W, Gomez-Auli A, Mittler G, Cissé II, Akhtar A (2026):
Histone acetylation-dependent clustering of BRD2 instructs transcription dynamics
Nature Genetics (9 April 2026).
DOI: 10.1038/s41588-026-02533-x

Glossar:

BET-Proteine: Eine Familie von Proteinen, die im Zellkern daran beteiligt sind, Gene zu aktivieren. BET steht für Bromo- und Extra-Terminal-Domäne. BET-Proteine erkennen epigenetische Markierungen wie acetylierte Histone, die die Transkriptionsrate vieler Gene steuern. Dort binden sie an Transkriptionsfaktoren und bewirken so eine Überexpression von zellwachstumsfördernden Genen wie etwa dem Onkogen c-myc. BRD2 und BRD4 sind zwei bekannte Vertreter dieser Familie.

BET-Inhibitoren: Wirkstoffe, die BET-Proteine blockieren und so verhindern sollen, dass Krebsgene abgelesen werden. In präklinischen Studien konnten BET-Inhibitoren bereits ermutigende Erfolge in verschiedenen Krebsmodellen erzielen.

Chromatin: Das dicht gepackte Material im Zellkern, in dem die DNA zusammen mit Proteinen aufbewahrt wird. Chromatin bestimmt mit, welche Gene gerade zugänglich und ablesbar sind.

Genpromotor bzw. Genbindungsstelle: Der Startbereich eines Gens – die Stelle im Erbgut, an der das Ablesen eines Gens beginnt.

Histonacetylierungen: Chemische Markierungen, die auf die Verpackungsproteine der DNA gesetzt werden und wie eine Lesezeichen funktionieren: Sie zeigen an, welche Gene gerade aktiv sein sollen.

Initiationsphase: Die Anfangsphase der Transkription, in der die notwendigen Moleküle zusammengezogen werden, bevor das eigentliche Ablesen des Gens beginnt.

Onkogene: Gene, die, wenn sie unkontrolliert aktiv sind, das Wachstum von Krebszellen antreiben. Viele Krebstherapien versuchen, ihre Aktivität zu unterdrücken.

Transkription: Das Ablesen eines Gens: Die in der DNA gespeicherte Information wird kopiert, damit die Zelle daraus ein Protein herstellen kann. Transkription ist ein grundlegender Schritt im Leben jeder Zelle.

Pressemitteilung

09.04.2026
Quelle: Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

Weitere Informationen

Marcus Rockoff
Press and Public Relations
Tel: +49 (0)76 15108-368
E-Mail: presse(at)ie-freiburg.mpg.de
Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Freiburg

Dr. Asifa Akhtar
Tel: +49 (0)761 5108-564

E-Mail: akhtar(at)ie-freiburg.mpg.de
Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Freiburg

- Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.
- Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik