Neuer Ansatz gegen therapiebedingte Leukämien Schutzmechanismus gegen DNA-Schäden durch Chemotherapien und Bestrahlung entdeckt

Krebsbehandlungen verursachen in seltenen Fällen schwerwiegende Spätfolgen. Dazu zählen sogenannte sekundäre Leukämien. Dieser Blutkrebs kann entstehen, wenn Chemo- oder Strahlentherapien das Erbgut gesunder Zellen schädigen. Ein Forschungsteam unter Ulmer Leitung hat nun einen molekularen Schutzmechanismus gegen solche Genomschäden entdeckt: Ein Peptid, das Brüche in der DNA hemmen kann, ohne die heilende Wirkung der eigentlichen Krebstherapie zu beeinträchtigen. Die Erkenntnisse könnten perspektivisch dazu beitragen, Krebstherapien sicherer zu machen. Die Studie wurde im renommierten Fachjournal Nature Communications veröffentlicht.

Dank wirkungsvoller Therapien können heute immer mehr Menschen langfristig mit oder nach einer Krebserkrankung leben. Damit nimmt auch die Zahl der Patientinnen und Patienten zu, die von Langzeitfolgen ihrer Behandlung betroffen sind. Besonders schwerwiegend sind sekundäre Leukämien. Diese können sich entwickeln, wenn der zelluläre Stress bei Chemo- oder Strahlentherapien DNA-Brüche in bestimmten Bereichen des Erbguts auslöst. Werden diese Brüche durch körpereigene Reparaturmechanismen fehlerhaft wieder zusammengesetzt, können Neuanordnungen („Rearrangements“) entstehen, die Leukämien begünstigen.

„Eine kleine Region des sogenannten MLL- beziehungsweise KMT2A-Gens ist besonders anfällig für DNA-Brüche. Es ist bekannt, dass diese bei Säuglingsleukämien sowie bei sekundären Leukämien dort gehäuft auftreten“, erklärt Professorin Lisa Wiesmüller. Die Leiterin der Sektion Gynäkologische Onkologie am Universitätsklinikum Ulm untersucht diesen nur etwa 400 Basenpaare umfassenden DNA-Abschnitt seit vielen Jahren. In der von ihr geleiteten aktuellen Studie gelang es nun, einen natürlichen Schutzmechanismus gegen solche Genomveränderungen zu identifizieren: Ein Peptid – also ein kleiner Eiweißbaustein – kann die problematischen DNA-Brüche gezielt hemmen. An der Arbeit beteiligt waren auch Forschende um Professor J. Christof M. Gebhardt vom Institut für Experimentelle Physik der Universität Ulm sowie Elsa Sanchez-Garcia von der TU Dortmund.

Gegenspieler für DNA-Schere entdeckt

Im Fokus der Studie stand ein bestimmtes Enzym: Endonuclease G (EndoG). Dieses kann wie eine molekulare Schere DNA schneiden. Bereits 2015 hatte Wiesmüllers Arbeitsgruppe EndoG als Auslöser von Brüchen in der MLL-/KMT2A-Region identifiziert. Jetzt suchten die Forschenden nach einem Weg, um diese schädliche Wirkung von EndoG gezielt zu begrenzen. Mit Erfolg: Ihre Untersuchung zeigt erstmals, dass in menschlichen Zellen ein natürlicher Gegenspieler von EndoG existiert – ein bestimmter Abschnitt des DNA-Reparaturproteins Ku80.

„Auf die entscheidende Spur brachte uns eine eher zufällige Beobachtung eines Mitarbeiters meiner Arbeitsgruppe“, berichtet Wiesmüller. In einer Fachdiskussion war dieser auf die Information gestoßen, dass ein Bereich von Ku80 Ähnlichkeiten mit einem natürlichen Inhibitor, also einem hemmenden Molekül, aufweist, das bei der Fruchtfliege Drosophila EndoG hemmt. „Uns war sofort klar, dass dies hochinteressant ist und wir daran arbeiten mussten.“

Gezielte Wirkungsweise ist entscheidend

Die Forschenden konnten nachweisen, dass Ku80 tatsächlich direkt mit EndoG interagiert. Davon ausgehend entwickelten sie künstlich hergestellte Peptide, welche die hemmende Wirkung des Ku80-Bereichs nachahmen. In Zellmodellen reduzierte eines dieser Peptide DNA-Veränderungen, die mit Leukämie in Verbindung gebracht werden, deutlich.

„Besonders wichtig war uns die gezielte Wirkungsweise des Peptids. Frühere Ansätze anderer Arbeitsgruppen hatten EndoG vollständig blockiert und damit auch die gewünschte zelltötende Wirkung der Chemotherapie beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu hemmt das von uns entwickelte Peptid genau jene DNA-Schäden, die im Zusammenhang mit der Interaktion von EndoG und Ku80 entstehen“, sagt Wiesmüller, die betont, dass diese Ergebnisse nur durch die enge Zusammenarbeit von Krebsforschung, Strukturbiologie und Biophysik möglich waren. „Mit hochauflösender Einzelmolekülmikroskopie können wir

Wechselwirkungen, etwa zwischen EndoG und DNA sowie den Einfluss der Peptide sichtbar machen – und zwar in Echtzeit in lebenden Zellen“, sagt Professor Gebhardt. „Dadurch bekommen wir einen direkten visuellen Zugang zu biologischen Prozessen, die sonst unsichtbar bleiben würden, und können die Ergebnisse biochemischer Experimente direkt in lebenden Zellen überprüfen.“

Grundlage für weitere Forschung

„Die entwickelten Peptide sind noch keine fertigen Medikamente, sondern sogenannte ‚Lead Compounds‘ – also molekulare Leitstrukturen, die uns zeigen, an welcher Stelle wir möglicherweise therapeutisch eingreifen können“, ordnet Wiesmüller ein. „Auf dieser Grundlage könnten kleinere und gezieltere Moleküle entwickelt werden, die leichter in Zellen eindringen und denselben Schutzmechanismus nutzen.“

Die Studie entstand im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Sonderforschungsbereichs SFB 1279 „Exploiting the Human Peptidome for Novel Antimicrobial and Anticancer Agents“ (Leitung: Professor Frank Kirchhoff / Uni Ulm). Das Foto von Prof. Lisa Wiesmüller entstand im Science-Art-Projekt STEM Passion.

Publikation:
Julia Eberle, Ahmed Salem, Mara Hofmann, Anja Reisser, Yasser B. Ruiz-Blanco, Yasser Almeida-Hernandez, Boris Gole, Melanie Rall-Scharpf, Jessica Angulo-Capel, Thomas Monecke, Elsa Sanchez-Garcia, J. Christof M. Gebhardt & Lisa Wiesmüller (2026):
Discovery of an Endonuclease G-inhibitory Ku80-peptide protecting against leukemogenic rearrangements at the MLL breakpoint cluster.
Nature Communications. doi.org/10.1038/s41467-026-72034-2

Pressemitteilung

02.06.2026
Quelle: Universität Ulm

Weitere Informationen

Prof. Dr. Lisa Wiesmüller
Sektion Gynäkologische Onkologie am Universitätsklinikum Ulm
E-Mail: lisa.wiesmueller(at)uni-ulm.de

Prof. Dr. J. Christof M. Gebhardt
Professor für Physik und Leiter des Instituts für Experimentelle Physik der Universität Ulm
E-Mail: christof.gebhardt(at)uni-ulm.de

- Universität Ulm