RNA-Markierungen in Mitochondrien fördern invasive Ausbreitung von Krebs

Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle, enthalten eigenes Erbgut und damit auch eigene RNA-Moleküle. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum fanden nun heraus: Bestimmte chemische Markierungen in mitochondrialer RNA steigern die Proteinsynthese in den Mitochondrien und begünstigen damit die invasive Ausbreitung von Krebszellen. Genetische Marker für eine starke mitochondriale RNA-Markierung sind bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit metastasierender Erkrankung und ungünstiger Prognose verbunden. Blockierten die Forscher in Krebszellen das für die RNA-Markierungen verantwortliche Enzym, so reduzierte dies die Anzahl der Metastasen. Auch bestimmte Antibiotika, die die Proteinsynthese in den Mitochondrien unterdrücken, konnten die invasive Ausbreitung von Krebszellen im Laborversuch verhindern. Die Ergebnisse wurden nun in der Zeitschrift Nature veröffentlicht.

Bei aggressiven Krebserkrankungen lösen sich einzelne Krebszellen vom Primärtumor ab und gehen im Körper auf Wanderschaft, um in entfernten Organen neue Tumoren zu bilden, die als Metastasen bezeichnet werden. Bei dieser Wanderung müssen die Krebszellen auch ungünstige Bedingungen wie etwa Sauerstoff- oder Nährstoffmangel überleben. In solchen Stresssituationen hilft es ihnen, dass sie ihren Energiestoffwechsel flexibel an die jeweiligen Bedingungen anpassen können. Die molekularen Ursachen für diese Anpassungsfähigkeit waren bislang wenig verstanden. „Wir hatten jedoch die Vermutung, dass diese Stoffwechsel-Flexibilität ein Schlüssel für die erfolgreiche Ausbreitung der Krebszellen sein muss", sagt Michaela Frye, Zellbiologin im Deutschen Krebsforschungszentrum.

Mitochondrien sind winzige, membranumhüllte Strukturen innerhalb der Körperzellen. An der Membran der Mitochondrien läuft der wichtigste Prozess der Energiegewinnung der Zelle ab, die so genannte Atmungskette. Mitochondrien enthalten eigenes Erbgut, unter anderem einen Teil der Gene, die für die Proteinkomponenten der Atmungskette kodieren.

Die Produktion dieser Atmungsketten-Komponenten wird in den Mitochondrien sehr sorgfältig reguliert – mit Auswirkungen auf die metastatische Ausbreitung von Krebszellen, wie Michael Frye und ihr Team nun herausgefunden und in der Zeitschrift Nature publiziert haben. Als Steuerungsmechanismus identifizierte das Forscherteam molekulare Modifikationen an der mitochondrialen tRNA, die die Proteinsynthese während der Metastasierung fördern. tRNA-Moleküle sind beim Zusammenbau der Proteine dafür zuständig, die einzelnen Aminosäurebausteine herbeizuschaffen.

RNA-Modifikationen regulieren Mitochondrien-Funktion und treiben Metastasierung an

Die invasive Ausbreitung der Krebszellen ist energieaufwendig. Das Heidelberger Team entdeckte, dass eine ganz bestimmte, als m5C (5-Methylcytosin) bezeichnete chemische Veränderung an der mitochondrialen tRNA die Metastasierung von Krebszellen anfeuert. Die Modifikation m5C kurbelt die Proteinsynthese in den Mitochondrien und damit auch die Produktion der Atmungsketten-Komponenten an. Die Zelle kann dadurch vermehrt Energie über die Atmungskette gewinnen, was den Prozess der Metastasierung fördert.

Krebszellen dagegen, denen m5C fehlt, gewinnen ihre Energie durch die vergleichsweise weniger effiziente Glykolyse und sind nur eingeschränkt dazu in der Lage, sich metastatisch zu verbreiten. Das zeigten die Forscher mit menschlichen Krebszellen, die sie auf Mäuse übertragen hatten. Die Lebensfähigkeit und Teilungsaktivität der Tumorzellen war dagegen durch den Verlust der RNA-Modifikation nicht beeinträchtig.

RNA-modifizierendes Enzym als Biomarker für metastasierende Tumoren

Für die RNA-Modifikation m5C ist ein bestimmtes Enzym zuständig, die Methyltransferase NSUN3. Schalteten die Wissenschaftler NSUN3 in Krebszellen genetisch aus, so war die RNA der Mitochondrien deutlich weniger modifiziert. Gleichzeitig ging die invasive Ausbreitung der Krebszellen zurück, wie die Forscher an einem dreidimensionalen Modell in der Kulturschale zeigten.

Könnte NSUN3 als Biomarker auf metastasierenden Krebs hinweisen? Ein bestimmtes Muster von Genexpressionen, das hohe zelluläre NSUN3-Spiegel und damit starke m5C-RNA-Modifikationen anzeigt, ist bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ein prädiktiver Marker für Lymphknotenmetastasen und für einen ungünstigen Verlauf der Erkrankung.

Antibiotika blockieren mitochondriale Proteinsynthese und bremsen Metastasierung

Bestimmte Antibiotika drosseln die Proteinsynthese der Mitochondrien, ohne die „allgemeine" Proteinsynthese im Plasma der Zelle zu beeinträchtigen. Die Forscher gingen daher davon aus, dass diese Wirkstoffe in Krebszellen eine der Blockade von NSUN3 vergleichbare Wirkung haben müssten.

Tatsächlich reduzierte die Behandlung von Krebszellen in der Kulturschale mit Antibiotika wie unter anderem Chloramphenicol oder Doxycyclin die invasive Verbreitung der Tumorzellen. Die Antibiotikagabe reduzierte im Mausmodell außerdem die Anzahl von Lymphknotenmetastasen.

„Die Bedeutung von mitochondrialen RNA-Modifikationen war zwar bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten schon bekannt. Aber der direkte Zusammenhang mit der invasiven Ausbreitung von Krebserkrankungen haben wir mit dieser Arbeit erstmals belegt", sagt Michaela Frye. Die Forscherin freut sich, dass sie mit ihrer Arbeit neue Ansätze aufzeigen konnte, wie sich die Ausbreitung fortgeschrittener Krebserkrankungen möglicherweise aufhalten lässt. „Neben der Behandlung mit Antibiotika stellt eine gezielte Hemmung von NSUN3 eine vielversprechende Möglichkeit dar, die Metastasierung zu bremsen. Das Enzym ist alleinverantwortlich für die metastasierungsfördernden m5C-RNA-Markierungen." Die Wissenschaftlerin ergänzt allerdings, dass die möglichen langfristigen Nebenwirkungen einer Blockade der mitochondrialen Proteinsynthese zunächst in Zellkultur- und Tierversuchen noch weiter erforscht werden müssen.

Publikation:

Sylvain Delaunay, Gloria Pascual, Bohai Feng, Kevin Klann, Mikaela Behm, Agnes Hotz-Wagenblatt, Karsten Richter, Karim Zaoui, Esther Herpel, Christian Münch, Sabine Dietmann, Jochen Hess, Salvador Aznar Benitah & Michaela Frye: Mitochondrial RNA modifications shape metabolic plasticity in metastasis
Nature 2022, https://doi.org/10.1038/s41586-022-04898-5

Pressemitteilung

29.06.2022
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg