

Neuer Ansatz gegen Kinderkrebs: Leukämie-Protein wird das Gerüst entzogen

Anstatt ein krebsförderndes Protein direkt anzugreifen, wurde in einer neuen Studie die für seine Stabilität erforderliche Gerüststruktur ins Visier genommen. Das Resultat: Das Protein (genannt KAT2A) wurde rasch zerlegt, das Wachstum von Leukämiezellen kam zum Stillstand. Zu diesem Ergebnis kommt die Gruppe von Davide Serrugia an der St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna CCRI) und am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Die in der Fachzeitschrift *Nature Communications* (DOI 10.1038/s41467-026-71613-7) publizierte Studie könnte neue Therapieoptionen für akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern eröffnen.

Die akute myeloische Leukämie zählt zu den aggressivsten Blutkrebserkrankungen im Kindesalter. Zwar haben sich die Überlebenschancen in den vergangenen Jahrzehnten deutlich verbessert, doch Rückfälle bleiben die größte Herausforderung – die meisten treten innerhalb eines Jahres nach der Diagnose auf, die langfristigen Überlebenschancen nach einem Rückfall sind gering. Das macht die Suche nach neuen Therapien umso dringender.

Große Hoffnungen ruhen dabei auf Ansätzen, die Leukämiezellen nicht nur frontal angreifen, sondern ihre verborgenen molekularen Schwachstellen ausnützen. Dazu zählen Therapien, die in die Genregulation der Krebszellen eingreifen. Diese Regulationsmechanismen sind jedoch oft redundant organisiert – fällt ein Baustein aus, kann ein anderer einspringen und das Überleben der Krebszelle sichern.

Das gilt auch für das Enzym KAT2A, das an der Aktivierung von Genen beteiligt ist und seit langem als Schwachstelle von AML-Zellen gilt. Wird es ausgeschaltet, übernimmt ein verwandtes Protein, KAT2B, seine Funktion und sichert den Krebszellen das Überleben. Die vermeintliche Achillesferse erweist sich als erstaunlich widerstandsfähig.

Ein molekularer Dominoeffekt

Um dieses Problem zu umgehen, wählten die Forschenden des Serrugia-Labors einen anderen Ansatz: KAT2A arbeitet nicht allein, sondern ist Teil eines größeren Proteinkomplexes namens SAGA, der aus rund zwanzig Bausteinen besteht. Während einige direkt an der DNA wirken, sorgen andere für Stabilität und Struktur.

Wird eines dieser strukturellen „Gerüstproteine“ entfernt, hat das einen Domino-Effekt auf den SAGA-Komplex, das Gerüst stürzt in sich zusammen.

Ohne sein stabiles Umfeld kann KAT2A die DNA nicht mehr erreichen und seine Funktion nicht mehr erfüllen, und auch nicht durch ein anderes Protein ersetzt werden. Damit gelingt es also erstmals, die Aktivität von KAT2A in AML-Zellen wirksam zu reduzieren, ohne dass kompensatorische Mechanismen greifen.

Doppelschlag gegen KAT2A

Der Zerfall des SAGA-Komplexes hat noch einen zweiten Effekt: Die nun ungeschützt in der Zelle vorliegenden KAT2A-Proteine werden von der zelleigenen Qualitätskontrolle erkannt und rasch abgebaut. Dieses System sorgt normalerweise dafür, dass fehlerhaft integrierte Proteine entfernt werden, um Schäden zu vermeiden.

In zwei Leukämiemodellen, die für diese Forschungsarbeit herangezogen wurden, verschwanden die freien KAT2A-Proteine innerhalb von 24 Stunden vollständig, was den Effekt der Therapie zusätzlich verstärkte.

Die Studie belegt, dass nicht die krebstreibenden Proteine selbst, sondern die Stabilität der sie umgebenden Strukturen oft ein lohnenderes Angriffsziel für Wirkstoffe darstellen können. „Unser Ansatz zeigt nicht nur, wie Zellen einzelne, isolierte KAT2A-Moleküle normalerweise abbauen“, erklärt Studienleiter Davide Seruggia. „Er weist auch darauf hin, dass andere Bestandteile des SAGA-Komplexes mögliche therapeutische Angriffspunkte sein könnten – auch bei anderen Leukämieformen.“ Darüber hinaus könnte das gezielte Stören zentraler Strukturproteine auch in anderen Proteinkomplexen ähnliche Effekte haben und neue Wege in der Krebstherapie eröffnen.

Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial dieses indirekten Ansatzes: Wenn zentrale „Gerüste“ in Krebszellen zusammenbrechen, werden bislang verborgene Schwachstellen sichtbar – ein möglicher Schlüssel für neue Behandlungsstrategien bei kindlicher Leukämie.

Bilder im Anhang

Foto 1: Studienautoren Davide Seruggia (links) und Paul Batty (rechts). (© St Anna CCR)

Foto 2: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von menschlichen HAP1-Zellen. Die DNA ist in Magenta dargestellt, während Zellen, die einen grün fluoreszierenden Marker exprimieren, auf eine erfolgreiche Übertragung von CRISPR-Leit-RNAs zur Genbearbeitung hinweisen.

Die Studie „Disruption of the SAGA CORE triggers collateral degradation of KAT2A“ erschien in der Zeitschrift *Nature Communications* am 20. April 2026. DOI: 10.1038/s41467-026-71613-7.

Autor:innen: Batty, P., Beneder, H., Schätz, C., Onea, G., Zaczek, M., Kutschat, A.P., Abele, M., Müller, S., Superti-Furga, G., Winter, G.E., Seruggia, D.

Förderung: Diese Arbeit wurde von dem Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF), dem Europäischen Forschungsrat (ERC), der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Böhlinger Ingelheim Stiftung, Cancer Research UK, Institut

National Du Cancer, Children Cancer Free Foundation und dem Wiener Wissenschafts- und Technologiefonds (WWTF) gefördert.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Maria Rescigno. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen, sowie seltene Erkrankungen und Altern. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.
www.cemm.at

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die sich der Entwicklung und Verbesserung diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Strategien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Krebs durch innovative Forschung widmet. Unter Berücksichtigung der spezifischen Eigenschaften kindlicher Tumoren arbeiten spezialisierte Forschungsgruppen in den Bereichen Tumorgenomik und Epigenomik, Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioinformatik und klinische Forschung zusammen, um die neuesten wissenschaftlichen und experimentellen Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen von Ärzt:innen in Einklang zu bringen und das Wohl junger Patient:innen nachhaltig zu verbessern.

Wir verwenden Werkzeuge der **Künstlichen Intelligenz (KI)** zum Korrekturlesen und für Übersetzungen. Sämtliche KI-generierten Texte werden vor der Veröffentlichung von Menschen überprüft und bearbeitet.

Editor:

Manel Llado Santaularia

Editor Science Communication
St. Anna Children's Cancer Research Institute
Zimmermannplatz 10, 1090 Vienna, Austria
M: +43 664 5477295
E: manel.llado@ccri.at
www.ccri.at

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Wolfgang Däuble

Media Relations Manager / Science Writer
Phone +43-1/40160-70092
wdaeuble@cemm.at

CeMM

Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences
Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3
1090 Vienna, Austria
www.cemm.at