



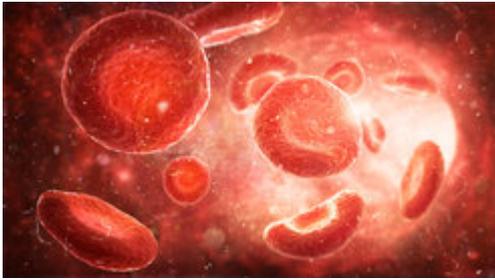
**MAX-PLANCK-INSTITUT
FÜR BIOCHEMIE**

Krebszellen mit Mutationen im JAK2-Signalweg überleben Therapien mit Hilfe des YBX1 Proteins

25. NOVEMBER 2020

Mann

Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Biochemie haben jetzt herausgefunden, warum JAK2- mutierte Tumorzellen eine Krebstherapie überleben können.



Eine Mutation im JAK2-Signalweg kann zu myeloproliferativen Neoplasien (MPN), einer Überproduktion von Blutzellen, führen.

vipman4 , AdobeStock; © MPI für Biochemie

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind chronische Krebserkrankungen des hämatopoetischen Systems, also Blutkrebs. Ursache dafür können Mutationen in JAK2-Protein sein, denn dieses wichtige Protein reguliert die Zellteilung und -Differenzierung. Um die Krankheiten zu heilen, werden Medikamente benötigt, die eine Vermehrung der erkrankten Zellen langfristig verhindern. Patienten mit JAK2-Mutationen werden mit JAK-Inhibitoren behandelt, aber die Behandlung zeigt häufig keinen Erfolg. Bei den aktuell verwendeten Medikamenten, gibt es einige Zellen, die entweder gegen die Medikamente vorab resistent sind oder sich an das Medikament gewöhnen. Deshalb teilen sich diese Krebszellen ungewollt weiter. Wissenschaftler um Matthias Mann, vom Max-Planck-Institut für Biochemie, haben zusammen mit Forschern vom Leibniz Institut für Alternsforschung in Jena, den Mechanismus untersucht, den es den JAK2-mutierten Krebszellen ermöglicht, eine medikamentöse Behandlung zu überleben. Dafür haben die Forscher in den Zellen Signalschalter, also Änderungen der Phosphorylierung analysiert, die Proteine in den Krebszellen aktivieren. Mithilfe der phosphoproteomischen Untersuchung haben die Wissenschaftler die globale Aktivierung der Signalwege in den Zellen untersucht. Erstautor der Studie Ashok Kumar Jayavelu erklärt: "Die Mutation des JAK2-Proteins führt zur Überaktivierung des JAK2-Signalweges und stimuliert so die Zellteilung. Wir haben bei diesen Zellen herausgefunden, dass die Phosphorylierungen von Spleißfaktoren wichtig sind. Insbesondere die Phosphorylierung des Spleißfaktor YBX1 ist für die JAK2-Zellen bei einer

Inhibitorbehandlung von zentraler Bedeutung". Die Forscher haben festgestellt, dass der ERK-Signalweg aktiviert ist und dieser YBX1 benötigt. Um die Krebszellen mit der JAK2-Mutation erfolgreich zu bekämpfen, kombinierten die Wissenschaftler die JAK- mit der ERK-Inhibitor-Behandlung. Matthias Mann fasst zusammen: "Dieses Ergebnis öffnet die Tür für eine neue Behandlungsmöglichkeit von MPN induziert durch JAK2 mutierte Zellen". Die Studie wurde in *Nature* veröffentlicht.

Originalpublikation:

A.K. Jayavelu, T.M. Schnöder, F. Perner, C. Herzog, A. Meiler, G. Krishnamoorthy, N. Huber, J. Mohr, B. Edelmann-Stephan, R. Austin, S. Brandt, F. Palandri, N. Schröder, B. Isermann, F. Edlich, A.U. Sinha, M. Ungelenk, C.A. Hübner, R. Zeiser, S. Rahmig, C. Waskow, I. Coldham, T. Ernst, A. Hochhaus, S. Jilg, P.J. Jost, A. Mullally, L. Bullinger, P. R. Mertens, S.W. Lane, M. Mann, and F.H. Heidel: "Splicing factor Ybx1 mediates persistence of Jak2-mutated neoplasms", *Nature*, November 2020

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2968-3>

Kontakt



Dr. Christiane Menzfeld

Öffentlichkeitsarbeit

☎ +49 89 8578-2824

✉ pr@...

MPI für Biochemie,
Am Klopferspitz 18,
82152 Martinsried



Prof. Dr. Matthias Mann

Direktor

☎ +49 89 8578-2558

✉ mmann@...

MPI für Biochemie, Am
Klopferspitz 18, 82152 Martinsried
Proteomics und
Signaltransduktion

Weitere Informationen

📍 Forschungsabteilung „Proteomics und Signaltransduktion“

© 2003-2021, Max-Planck-Gesellschaft