



## Presse-Information

Herausgeber:  
Hochschulkommunikation  
Redaktion: Martin Schäfer  
Tel. 06421 28-26582  
Fax 06421 28-28903  
E-Mail: pressestelle@uni-marburg.de

Marburg, 7. Januar 2025

### **Mutationen des Tumorgens TP53 umfassend charakterisiert**

Mit der Analyse von über 9.000 Mutationen legen Marburger Forschende Grundlagen für personalisierte Krebstherapien

Ein Forschungsteam der Philipps-Universität Marburg hat umfassende Erkenntnisse über das TP53-Gen gewonnen, das als das am häufigsten mutierte Gen bei Krebserkrankungen gilt. Erstmals wurde das nahezu vollständige Spektrum der Mutationen dieses Gens systematisch analysiert. Mithilfe moderner CRISPR-Technologie konnten die Wissenschaftler\*innen um Dr. Julianne Funk und Prof. Dr. Thorsten Stiewe vom Institut für molekulare Onkologie die Auswirkungen von über 9.000 Mutationen im TP53-Gen auf die Fitness von Tumorzellen detailliert charakterisieren. Sie berichten über ihre Forschung im Fachmagazin „Nature Genetics“.

### **Neue Perspektiven für Diagnostik und Therapie**

Das TP53-Gen ist ein sogenanntes Tumorsuppressorgen, das Zellen vor unkontrolliertem Wachstum schützt und somit die Entstehung von Krebs verhindert. Mutationen in diesem Gen führen bei etwa der Hälfte aller Krebspatient\*innen zu einem Verlust dieser Schutzfunktion. Werden solche Mutationen vererbt, können sie zudem das Risiko für Tumorerkrankungen im Laufe des Lebens erheblich erhöhen. Doch die Vielfalt an TP53-Mutationen – über 2.000 Varianten sind bekannt – hat bisher eine gezielte Nutzung in der klinischen Praxis erschwert. „Die Ergebnisse unserer Studie bieten nun eine solide Grundlage, um die klinische Relevanz jeder einzelnen Mutation besser einzuordnen“, erklärt die Erstautorin der Studie, Dr. Julianne Funk.

„Unsere Arbeit ermöglicht eine präzisere Bewertung, ob eine vererbte Mutation das Krebsrisiko erhöht oder harmlos ist. Das ist ein entscheidender Fortschritt für die humangenetische Beratung“, erklärt Institutsleiter Prof. Dr. Thorsten Stiewe. Darüber hinaus konnten therapeutisch relevante Mutationen identifiziert werden, die das Ansprechen auf Chemotherapie, Bestrahlung oder moderne molekulare Therapeutika beeinflussen. Einige dieser Mutationen eröffnen vielversprechende Ansätze für neuartige Therapien: Mutationen, die das RNA-Spleißen verändern, konnten mit Splice-Switching-Oligonukleotiden korrigiert werden. Ferner, Mutationen, die die Proteinstruktur destabilisieren, wurden durch Arsen-Verbindungen, wie sie bereits routinemäßig in der Therapie von Leukämien eingesetzt werden, wieder stabilisiert. Diese Erkenntnisse eröffnen neue Möglichkeiten, Behandlungen individuell auf Patient\*innen mit spezifischen TP53-Mutationen abzustimmen.

## **Innovative Forschungsmethodik dank interdisziplinärem Team**

Die Studie zeichnet sich durch eine innovative Methodik aus: Statt Mutationen künstlich zu überexprimieren, wurden diese erstmals direkt im Erbgut der Zellen erzeugt. „Durch den Einsatz der CRISPR-Technologie konnten wir das komplexe Zusammenspiel zwischen Mutationen und ihrer Funktion im natürlichen Zellkontext analysieren“, sagt Dr. Mariia Klimovich, die die methodischen Grundlagen während ihrer Promotion legte.

Die Studie ist das Ergebnis einer intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit. Dr. Julianne Funk leitete die Hochdurchsatz-Screenings, unterstützt von der Core Facility Genomics der Philipps-Universität Marburg. Die bioinformatische Analyse wurde von Dr. Marco Mernberger und Katharina Humpert umgesetzt. Ergänzend trugen Strukturbiolog\*innen der Universität Frankfurt zur Interpretation von Struktur-Funktionsbeziehungen bei, während Epidemiolog\*innen der Pariser Universität Sorbonne TP53-Mutationsdaten von mehr als 100.000 Patient\*innen analysierten und bereitstellten.

Gefördert wurden die Arbeiten durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) und den LOEWE-Schwerpunkt iCANx.

**Originalpublikation:** Julianne Funk, Thorsten Stiewe et al (Nature Genetics), DOI: [10.1038/s41588-024-02039-4](https://doi.org/10.1038/s41588-024-02039-4)

**Bildtext:** Die Bioinformatiker\*innen (v.l.n.r.) Katharina Humpert und Marco Mernberger sowie die Tumorforscherin Julianne Funk. Foto: Marie Witt

**Bild zum Download:** <https://www.uni-marburg.de/de/aktuelles/news/2024/tp53>

### **Ansprechperson:**

Prof. Dr. Thorsten Stiewe  
Institut für molekulare Onkologie  
Philipps-Universität Marburg  
Tel.: 06421 28-26280  
E-Mail: [thorsten.stiewe@uni-marburg.de](mailto:thorsten.stiewe@uni-marburg.de)