

Neues Angriffsziel bei Leberkrebs entdeckt

Leberzellkarzinome sind weltweit die zweithäufigste Krebstodesursache. Ist der Tumor weit fortgeschritten, bleiben Ärzten meist wenige Therapieoptionen. Forscher um Prof. Dr. Lars Zender vom Universitätsklinikum Tübingen haben eine weitere Achillesferse ausfindig gemacht: ein tumortreibender Komplex aus den Proteinen C-MYC und AURKA, der medikamentös destabilisiert werden kann.

„Leberzellkarzinome gehören zu den Krebserkrankungen mit sehr schlechter Prognose, weil der Tumor sich meist aus einer Leberzirrhose entwickelt und aggressiv wächst“, sagt Lars Zender, Leiter der Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie am Universitätsklinikum Tübingen. Oft wird der Tumor erst entdeckt, wenn er schon weit fortgeschritten ist. Dann ist eine zielgerichtete medikamentöse Therapie die letzte Chance für die Patienten. Der derzeit standardmäßig eingesetzte Wirkstoff Sorafenib verlängert das Leben der Leberkrebspatienten in diesem Stadium im Schnitt um etwa drei Monate. „Das Problem ist, dass der Tumor schnell Möglichkeiten findet, sich anzupassen und gegen das Medikament resistent wird“, erklärt Zender.

Einen wunden Punkt des Tumors kennen Wissenschaftler schon lange: Das Protein C-MYC wird bei über der Hälfte aller menschlichen Tumore verstärkt gebildet. Als Transkriptionsfaktor sorgt es dafür, dass unter anderem wachstumsfördernde und tumorerhaltende Gene abgelesen werden können. „Wenn man in der krebsskranken Maus das Protein ausschaltet, kann sich der Tumor nicht so schnell anpassen und schrumpft“, betont der Professor der Onkologie. Der Ansatz könnte ein Durchbruch in der Therapie vieler Krebserkrankungen bedeuten. Doch bisher sind alle Versuche gescheitert, den Transkriptionsfaktor direkt zu blockieren, weil seine Oberfläche keinerlei Vertiefungen aufweist, in denen kleine hemmende Moleküle andocken könnten.

Auf Umwegen zum Erfolg



Am Universitätsklinikum Tübingen forscht Prof. Dr. med. Lars Zender nach der Achillesferse von Leberkrebs.
© Universitätsklinikum Tübingen

Zenders Team hat nun einen indirekten Weg gefunden, die Konzentration des C-MYC-Proteins zu senken. Mit kleinen Molekülen verändern sie die Konformation eines Bindungspartners von C-MYC namens AURKA, der C-MYC stabilisiert. Dadurch kann C-MYC nicht mehr an seinen Partner AURKA andocken und wird abgebaut – die Tumorzelle stirbt. In präklinischen Mausmodellen hat der Hemmstoff bereits Wirkung gezeigt.

„Der Ansatz könnte für eine bestimmte Untergruppe der Leberkrebspatienten sehr vielversprechend sein“, prophezeit Zender. Den Proteinkomplex haben die Tübinger Forscher bisher nämlich nur in Leberzellkarzinomen gefunden, in denen das Tumorsupressorprotein p53 durch eine Mutation seine wichtige Zellwächterfunktion eingebüßt hat oder gänzlich fehlt. Das betrifft etwa die Hälfte der Leberkrebspatienten. „Bis jetzt sieht es so aus, als ob der C-MYC-AURKA-Komplex eine Besonderheit in den p53-veränderten Leberzellen ist“, sagt Zender. Allerdings hätten sie bisher erst wenige Krebsarten getestet, schränkt der Krebspezialist ein.

Die Entdeckung ist ein glücklicher Zufall. Obwohl die meisten Projekte in seinem Team anwendungsbezogen sind, wie der 41-Jährige betont, wollten die Forscher in dem Fall lediglich den p53-Signalweg im Leberzellkarzinom grundlegend verstehen. Sie wunderten sich, dass die p53-defekten Leberzellen nach einer Schädigung zunächst aufhören, sich zu teilen, bevor sie anfangen zu wuchern und suchten nach dem Grund.

Ein Protein mit zwei Gesichtern



Zender und sein Team haben ihre Entdeckung im renommierten Fachmagazin Nature Medicine veröffentlicht.
© Helmine Braitmaier

Mithilfe der nobelpreisgekrönten Methode der RNA-Interferenz schalteten sie gezielt einzelne Gene aus – und zwar direkt in der Maus in einem eigens entwickelten realitätsnahen Tumor-Mausmodell. Sie fanden, dass AURKA für den Zellzyklusarrest verantwortlich ist. Doch die Kehrseite der Medaille: Wenn die Leber durch weitere Schäden angestachelt wird, sich zu erneuern, fährt die Zelle die C-MYC-Produktion hoch und AURKA geht die verhängnisvolle Verbindung mit C-MYC ein. Die Leberzelle erwacht aus ihrem Winterschlaf und fängt an, zu wuchern.

Ein pharmakologischer Hemmstoff der Firma Takeda, der die Proteinkonformation von AURKA verändert, soll nun schnellstmöglich in einer klinischen Studie an Leberkrebspatienten in Tübingen getestet werden. Den Wirkstoff testet das Pharmaunternehmen bereits in Phase-I-Studien bei anderen Krebsarten, etwa Leukämien. „Bisher wird der Hemmstoff im Schrotschussverfahren bei allen Patienten eingesetzt. Wir haben jetzt einen Biomarker zur Verfügung, mit dem wir voraussagen können, bei welchen Leberkrebspatienten ein durchschlagender Erfolg zu erwarten ist – nämlich bei denen mit dem p53-Defekt“, sagt Zender.

Wirkstoffentwicklung vor Ort

Der präklinisch bereits beobachtete Therapieeffekt könne durch noch bessere Hemmstoffe weiter gesteigert werden, ist der Onkologe überzeugt. „Der Wirkstoff ist ursprünglich gar nicht für diesen

Zweck entwickelt worden“, begründet Zender. Bei den AURKA-Inhibitoren, die sich derzeit in klinischer Entwicklung befinden, hatten die Pharmafirmen die Enzymaktivität des potentiellen Krebsproteins im Visier, die aber für die Bindung an C-MYC unerheblich ist. Es war ein weiterer glücklicher Zufall, dass der Takeda-Hemmstoff als Nebeneffekt auch die Konformation von AURKA verändert und damit die Bindung an C-MYC verhindert.

Zusammen mit dem Pharmazeuten Prof. Dr. Stefan Laufer vom Tübinger Zentrum für Akademische Wirkstoffentwicklung entwickelt Zender zurzeit verbesserte konformationsverändernde AURKA-Inhibitoren. „Wir haben in den letzten 20 Jahren gesehen, dass die Pharmaindustrie ohne den Kontakt zur akademischen Forschung immer weniger neue Wirkstoffe entwickelt hat“, sagt Zender. Bis ihre eigenen Substanzen den Patienten zugutekommen, dauere es mindestens fünf Jahre, dämpft Zender aber allzu frühe Hoffnungen.

Fachbeitrag

12.09.2016

Dr. Helmine Braitmaier

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Lars Zender

Universitätsklinikum Tübingen

Medizinische Klinik, Abt. Innere Medizin I

Otfried-Müller-Strasse 10

72076 Tübingen

Tel.: +49(0)7071 29-83675

E-Mail: Lars.Zender(at)med.uni-tuebingen.de

► [Uniklinik Tübingen - Innere Medizin](#)

|

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik



Lebererkrankungen: Fortschritte in Therapie und Forschung

Diagnostik

Krebs

Leber

Studie

Signalweg

Antikörper

Arzneimittelzulassung

Hepatitis