

Ulmer schreiben mit an neuem Kapitel der Geschichte von Thalidomid

Unter dem Namen Contergan erlangte der Wirkstoff Thalidomid traurige Berühmtheit. Weniger bekannt ist, dass das einstige Beruhigungsmittel als immunmodulatorisches Präparat mit wachsendem Erfolg in der Therapie von Tumoren des blutbildenden Systems eingesetzt wird. Dr. Jan Krönke ist Nachwuchsgruppenleiter an der Uniklinik in Ulm und erforscht den Wirkmechanismus des Thalidomid-Analogons Lenalidomid.



Dr. Jan Krönke © Universität Ulm

Ulmer Hämatologen um Jan Krönke haben jetzt zusammen mit US-Kollegen einen neuen Wirkmechanismus des Thalidomid-Analogons Lenalidomid entdeckt (Krönke, Nature 9. Juli 2015). Möglicherweise lassen sich Thalidomid-Abkömmlinge pharmakologisch so weiterentwickeln, dass bislang unerreichbare Krebs-Proteine (Transkriptionsfaktoren) angreifbar werden.

Geschichte, reich an dramatischen Wendungen

Die Geschichte von Thalidomid ist reich an dramatischen Wendungen. In den 1950er Jahren wird die Substanz von einem Forschungsleiter vom Stolberger Unternehmen Chemie Grünenthal als Beruhigungsmittel unter dem Markennamen Contergan entwickelt – mit schlimmen Folgen. Indikation ist die typische morgendliche Übelkeit bei Schwangeren. Das hohe unbekannt gebliebene teratogene Potenzial von Contergan verursacht bei Föten schwerste Missbildungen an Gliedmaßen, führt zum Verlust ganzer Organe. Deutschland, wo das Arzneimittel rezeptfrei erhältlich ist und die

meisten Opfer zu beklagen sind, hat Anfang der 1960er Jahre seinen größten Arzneimittelskandal. 1970 wird das Gerichtsverfahren gegen Verantwortliche der Firma eingestellt, die Substanz verschwindet.

Anfang der 1990er Jahre gehen die Thalidomid-Patente an die US-Pharmafirma Celgene, die aus Thalidomid und Derivaten immunmodulatorische Arzneimittel entwickelt (<http://www.celgene.com/research-development/medical-innovation/imids/>) und inzwischen auf den Markt gebracht hat. 1999 beginnt Thalidomids zweites Leben als Krebsmittel: Forscher entdecken, dass es eine starke klinische Wirkung bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) entfaltet, noch potenter sind seine Derivate Lenalidomid und Pomalidomid (Stewart, 257), die ebenso gegen MM und andere Blutkrebserkrankungen zugelassen werden (Stewart, 256). Die Präparate dürfen in der EU (vgl. BfArM-Link unten) wie auch in den USA wegen ihrer fruchtschädigenden Wirkung nur unter strengen Sicherheitsvorkehrungen verabreicht werden.

Lange bleibt der Wirkmechanismus dieser Molekülgruppe im Dunkeln. Viele Experimente zeigen deren Anti-Tumorwirkung: Sie verhindern die Ausbildung von Blutgefäßen, stärken das Immunsystem durch mehr natürliche Killerzellen und die Zunahme zytotoxischer Immunmodulatoren wie Interleukin-2. Erst 2010 identifiziert der Japaner Ito das Protein Cereblon (CRBN) als Ziel der Contergan-Substanz und stellt einen Zusammenhang mit dessen teratogenen Wirkungen her (Licht, 11).

Mit Proteomics das Geheimnis gelüftet

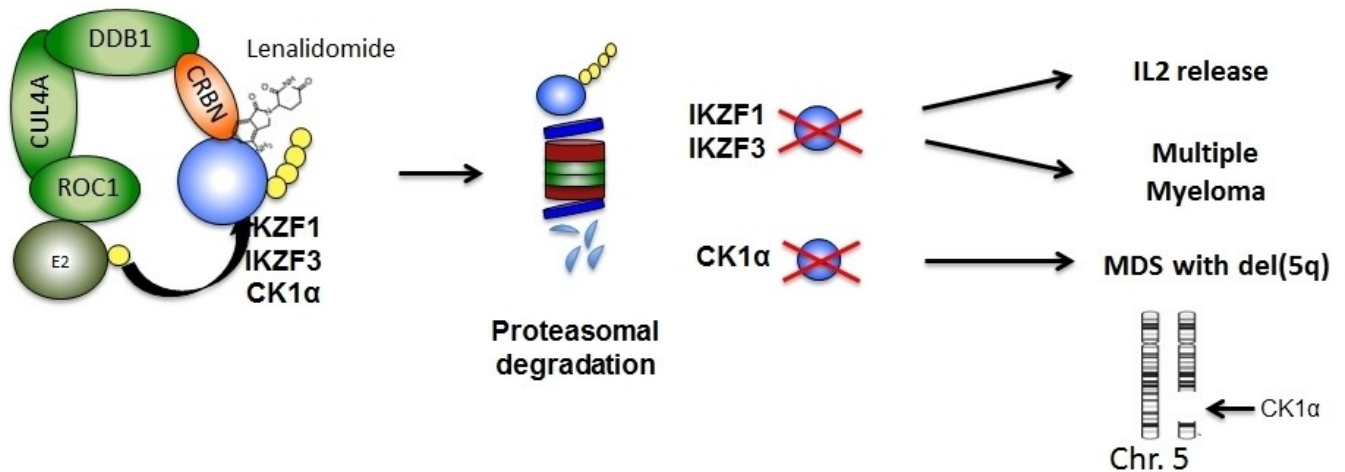
Erklären lassen sich die antitumoralen Eigenschaften des Moleküls und seiner Analoga indes erst vier Jahre später. Erst 2014 gelingt es zeitgleich drei Gruppen, darunter der von Krönke (Science 2014), mit unterschiedlichen, sich ergänzenden Proteomics-Techniken das Geheimnis der Krebsmittel Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid zu erklären. Lenalidomid, so findet Krönkes Gruppe heraus, zerstört die für das MM zentralen Transkriptionsfaktoren IKZF1 und IKZF3 über einen bisher unbekanntem Wirkmechanismus.

Der Wirkstoff bindet an den Substrat-Rezeptor Cereblon, der zu einem E3-Ubiquitin-Ligase-Komplex mit weiteren Proteinen (DDB1, CUL4A und Roc1) gehört. Mit der Bindung wird die E3-Ubiquitin-Ligase aktiviert und setzt eine Signal-Kaskade in Gang, die dazu führt, dass IKZF1 und IKZF3 mit einem kleinen Molekül markiert (ubiquitiniert) und für den Abbau im Proteasom freigegeben werden. Krönke und Kollegen zeigen, dass Ikaros (IKZF1) und Aiolos (IKZF3) selektiv an Cereblon binden.

Jan Krönke, den 2011 bis 2014 ein DFG-Stipendium an das Brigham and Women's Hospital an der Harvard Medical School führt, lernt in Benjamin Eberts Forschungslabor Entscheidendes. Dieser ist Experte für das seltene Krebsleiden Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Lenalidomid. Ebert hatte 2008 entdeckt, dass der Verlust des langen Arms des 5er-Chromosoms (del(5q)) relevant für die Krankheit ist. Davon ist jeder fünfte MDS-Patient betroffen, wovon wiederum 70 bis 80 Prozent auf die Behandlung mit Lenalidomid ansprechen.

Warum wirkt Lenalidomid so zielgenau?

In Boston findet Postdoc Krönke heraus, warum nur Lenalidomid, nicht aber Thalidomid und Pomalidomid bei del(5q) MDS wirkt. In Proteomics- und molekularbiologischen Untersuchungen sowie Versuchen im Mausmodell zeigt die deutsch-amerikanische Forschergruppe, dass nur Lenalidomid den Abbau des Proteins Casein-Kinase 1A (CK1A) induziert. Dieses Enzym, das hat eine



Lenalidomid bindet an E3 Ubiquitin-Ligase, aktiviert die Bindung von IKZF1 und IKZF 3 sowie der Casein-Kinase 1 α . Diese Substratproteine werden mit dem kleinen Protein Ubiquitin markiert und dann im Proteasom abgebaut. Der Abbau von IKZF1 und IKZF3 ist für die klinischen Effekte von Lenalidomid, Thalidomid und Pomalidomid in MM und die Freisetzung von Interleukin-2 von T-Zellen verantwortlich. CK1 α wird nur von Lenalidomid ubiquitiniert und abgebaut. © Krönke / Universität Ulm

Forscherguppe um Ebert jüngst (Cancer Cell. 2014 Oct 13;26(4):509-20.doi:

10.1016/j.ccr.2014.08.001) entdeckt, spielt eine zentrale Rolle in der Biologie von del(5q) MDS. Weitere Forschung ist nötig, um alle biologischen Auswirkungen des CK1A-Abbaus zu erfassen.

„Da das CK1A-Gen auf dem verlorenen Chromosom 5q liegt, verfügen die MDS-Zellen nur über geringe Mengen dieses Proteins und sind damit besonders empfindlich gegenüber Lenalidomid, das gezielt den Verlust eines Gens in den Krebszellen ausnutzt, um diese zu töten“, so Krönke. Das auf Haploinsuffizienz basierende Wirkprinzip bei Krebszellen ist laut Krönke seit 20 Jahren bekannt (Nature 2015, S. 183, 187).

Einzig Aminosäure verändert die Wirkung

Krönke und (Ex-)Kollegen entdeckten weiterhin, dass eine einzige andere Aminosäure im Cereblon-Protein der Maus genügt, um sie für Thalidomid und seine Analoga resistent zu machen. Mit genetischen Veränderungen im Zielprotein Cereblon wird es künftig möglich sein, diese Resistenz aufzuheben und Untersuchungen im Mausmodell mit Lenalidomid und anderen möglichen Wirkstoffkandidaten durchzuführen.

Für Krönke belegen die Experimente, dass offenbar winzige chemische Modifikationen genügen, um die Wirkung dieser Molekülgruppe zu verändern. Damit, so der Wissenschaftler, „kann man diesen Mechanismus haargenau einstellen, ihn durch leichte chemische Modifikationen steuern“. Für die Entwicklung neuer, ähnlich wirkender Medikamente, wie sie das Pharma-Unternehmen Celgene plant, könnte das wichtig sein, um gezielt krankheitsrelevante Proteine abzubauen.

Können jetzt Transkriptionsfaktoren angegriffen werden?

Die Tragweite dieser Studien ist nach Expertenmeinung (z.B. Stewart, Ito, Licht) beträchtlich: Seit

rund 30 Jahren sucht die Forschung nach Transkriptionsfaktoren und Wegen, diese zu unterdrücken, weil man deren immense regulatorische Kraft kennt. Dagegen Medikamente zu entwickeln sei sehr schwer, weil sie sich anders als Enzyme sehr schwer angreifen lassen, erläutert Krönke den Zusammenhang. Einer Forschungsgruppe (Winter, Science 2015) gelang der Nachweis, dass durch weitere chemische Modifikationen an diesen Thalidomid-Analoga auch andere Proteine (BET oder FKBP12) angreifbar werden und im Mausmodell das Fortschreiten von Krebs verzögern. Das hat die Spekulationen der Forschergemeinde über eine möglicherweise neue Arzneimittelklasse befeuert. Der Weg vom Tierversuch zu klinischen Studien ist jedoch steinig, das weiß auch der Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter Jan Krönke.

MDS ist eine Krebsart, bei der die Produktion von Blutzellen und Plättchen im Knochenmark außer Funktion gesetzt ist, was oft zu schwerer Anämie, Infektionen und Blutungen führen kann. Etwa 50 Prozent der MDS-Patienten haben eine Form von zygotenetischer oder chromosomaler Abnormität, und 30 Prozent davon haben nach Stand der Forschung wahrscheinlich diese spezifische 5q-Deletionsanomalie. MDS ist mit einer schlechten Prognose verbunden und kann in die akute myeloische Leukämie übergehen, die oft tödlich verläuft (EMA/31457/2015).

Außer Lenalidomid gibt es 5-Azacytidin, eine demethylierende Substanz, die das Blutbild verbessert. MDS schreitet eher langsam voran. Allerdings sind die Therapieoptionen sehr begrenzt. Allenfalls eine allogene Stammzelltransplantation verspricht Heilung, kommt aber nur bei medizinisch sehr fitten Patienten bis zum Alter von 70 Jahren in Frage.

Literatur:

Krönke, Jan et al.: Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells, *Science* 343, (17.1.2014), 301-305; DOI: 10.1126/science.1244851.

Stewart, A. Keith: How Thalidomide Works Against Cancer, *Science* 243, 256-257 (17. 1.2014), DOI: 10.1126/science.1249543.

Licht, Jonathan et al.: From Anecdote to Targeted Therapy: The Curious Case of Thalidomide in Multiple Myeloma, *Cancer Cell* (25.1.2014), DOI:20.1016/j.ccr.2013.12.019.

Winter, Georg E. et al.: Phthalimide Conjugation as a Strategy for in Vivo Target Protein Degradation, *Science* 348, 6241, 1376-1381 (online 21.5.2015), DOI: 10.1126/science.aab.1433

Krönke, Jan et al.: Lenalidomide Induces Ubiquitination and Degradation of CK1 α in del(5q) MDS, *Nature* 523, 183-188 (9.7.2015), DOI: 10.1038/nature14610.

Ito, Takumi; Handa, Hiroshi: Another Action of a Thalidomide Derivative, *Nature* 523, 167-168 (9.7.2015), DOI:10.1038/nature14628.

Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), special regulation covering thalidomide and its analogues (http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/_node.html)

Gandhi, Anita K. et al.: Immunomodulatory Agents Lenalidomide and Pomalidomide co-stimulate T Cells by Inducing Degradation of T Cell Repressors Ikaros and Aiolos via Modulation of the E3 Ubiquitin Ligase Complex CRL4CRBN. Article first published online: 13.12.2013, DOI: 10.1111/bjh.12708

Lu, Gang et al: The Myeloma Drug Lenalidomide Promotes the Cereblon-Dependent Destruction of Ikaros Proteins, DOI: 10.1126/science.124491.)



Auszeichnung

Preisträger des Württembergischen Krebspreises 2015

Am 01. Oktober 2015 erhielt der Ulmer Onkologe Dr. med. Jan Krönke für sein Projekt zur „Identifikation von Lenalidomid Resistenz-Mechanismen in Myelodysplastischen Syndromen“ den Württembergischen Krebspreis 2015 der Dres. Carl Maximilian und Carl Manfred Bayer-Stiftung.

Fachbeitrag

12.10.2015

Walter Pytlik

BioRegionUlm

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

- ▶ Universitätsklinik Ulm, Emmy Noether Research Group, Dr. Jan Krönke

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Krebstherapie und Krebsdiagnostik

Krebs

Arzneimittelsicherheit

Therapie

Universität Ulm

Wirkstoff

Ubiquitin