

Achillesferse der Krebszellen gefunden

Heidelberger Wissenschaftler identifizierten das Enzym HDAC11 als vielversprechende Zielstruktur für neue selektive Wirkstoffe gegen Krebs. Wird das Molekül ausgeschaltet, so stellen die Krebszellen ihr Wachstum ein und sterben ab. Normalen Zellen schadet eine Blockade von HDAC11 dagegen nicht.



Prof. Dr. Olaf Witt
© DKFZ

Bei der Suche nach neuen Krebsmedikamenten werden seit einigen Jahren Substanzen erprobt, die die so genannten HDAC-Enzyme hemmen. "Studien haben gezeigt, dass solche HDAC-Inhibitoren das Wachstum von Krebszellen in der Kulturschale sehr gut bremsen. Aber außer bei einem seltenen Lymphdrüsenkrebs sind diese Medikamente im klinischen Einsatz leider nicht gegen bösartige Tumoren wirksam", sagt Prof. Dr. Olaf Witt, Leiter einer Forschungsabteilung im Deutschen Krebsforschungszentrum und Kinderarzt am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg.

In der Zelle haben die HDAC-Enzyme ("Histon-Deacetylasen") die Aufgabe, kleine chemische Markierungen, die so genannten Acetylgruppen, von den Histonproteinen abzuschneiden. Die Histone wiederum funktionieren als Spulen, auf die das Erbgut im Zellkern aufgewickelt ist. Die An- oder Abwesenheit der Acetylmarkierungen entscheidet mit darüber, ob ein Gen abgelesen (transkribiert) werden kann. Histon-Deacetylasen sind deshalb ein wichtiges Werkzeug für die Regulation der Transkription und der epigenetischen Veränderungen der Zellen, die auch bei der Krebsentstehung eine besondere Rolle spielen. Witt und seine Kollegen sehen darin den Grund für die Probleme beim klinischen Einsatz der HDAC-Inhibitoren: Die bisher verfügbaren Substanzen blockieren gleichermaßen alle Mitglieder der großen Familie der HDAC-Enzyme. Dadurch greifen sie in lebenswichtige Zellfunktionen ein und schädigen auch gesunde Zellen. Das führt teilweise zu schweren Nebenwirkungen, so dass das Medikament nicht ausreichend hoch dosiert werden kann.

Bei der Suche nach einem Ausweg aus diesem Dilemma stieß Witts Team auf ein erst kürzlich entdecktes Mitglied der HDAC-Familie, HDAC11. Die Forscher wiesen nach, dass viele Krebszellen, darunter Zellen von Brust-, Leber oder Nierenkrebs, außergewöhnlich viel HDAC11 produzieren. In gesunden Zellen wurde dies nicht beobachtet, außerdem sind dort kaum spezifische Funktionen für HDAC11 bekannt. "Daher schien es uns naheliegend, dass wir mit einem spezifischen HDAC11-Inhibitor auch spezifisch Tumorzellen treffen, für die dieses Enzym offenbar eine besondere Rolle spielt", sagt Dr. Hedwig Deubzer, die Erstautorin der Arbeit.

Verlust von HDAC11 macht sich bei gesunden Zellen nicht bemerkbar

Da bislang keine spezifisch wirksamen HDAC11-Inhibitoren existieren, prüfte das Team diese Hypothese auf andere Weise: In Zelllinien von Brustkrebs, Darm-, Prostata und Eierstockkrebs schalteten die Forscher mit molekularen Techniken die HDAC11-Produktion aus, desgleichen zur Kontrolle in gesunden Zellen. Das Resultat: Krebszellen ohne HDAC11 waren in ihrer Lebensfähigkeit eingeschränkt und erlagen häufiger dem Zelltod Apoptose. Dagegen machte sich der Verlust von HDAC11 bei gesunden Zellen nicht bemerkbar. "Das Ergebnis spricht dafür, dass eine selektive Blockade von HDAC11 ausschließlich die Krebszellen treffen würde", sagt Hedwig Deubzer. Gegen verschiedene krebsrelevante Enzyme konnte in den letzten Jahren bereits eine Vielzahl hochspezifischer Inhibitoren entwickelt werden, die teilweise bereits als Medikamente zugelassen sind. Das ermutigt die Heidelberger Forscher, nun gemeinsam mit dem Unternehmen Bayer Healthcare mit Hochdruck nach einer geeigneten Substanz zu suchen, die selektiv gegen HDAC11 gerichtet ist.

HDAC-Inhibitoren zählen zu einer Gruppe von Medikamenten, die Forscher als "epigenetisch wirksame" Substanzen zusammenfassen. Diese Wirkstoffe beeinflussen die chemischen Markierungen, die die Zelle direkt am Erbgut DNA oder aber an Verpackungsproteinen des Erbguts wie den Histonen anheftet. Diese Markierungen haben ganz wesentlichen Anteil an der Regulation der Genaktivität. In den letzten Jahren häuften sich Ergebnisse, dass fehlerhafte epigenetische Markierungen die Krebsentstehung fördern. Mit neuen Wirkstoffen wie unter anderem den HDAC-Inhibitoren sollen solche Fehlmarkierungen wieder korrigiert werden.

Publikation:

Hedwig E. Deubzer, Marie C. Schier, Ina Oehme, Marco Lodrini, Bernard Haendler, Anette Sommer und Olaf Witt: HDAC11 is a novel drug target in carcinomas. International Journal of Cancer 2012, DOI:10.1002/ijc.27876

Pressemitteilung

06.11.2012

Quelle: DKFZ (05.11.2012)

dkfz.