

Medikamentöse Destabilisierung eines Proteinkomplexes lässt Lebertumorzellen absterben

Das Leberzellkarzinom stellt weltweit die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Während bei vielen anderen Krebserkrankungen die Fortschritte bei der Früherkennung und Behandlung zu einer Senkung der Sterblichkeit geführt haben, ist bei HCC-Patienten weiter eine dramatische Zunahme der Sterblichkeit zu verzeichnen. Ein Forscherteam konnte nun zeigen, dass das Überleben von Leberzellkarzinomen mit Gendefekt im P53 Gen von der Intaktheit eines Komplexes aus den beiden Proteinen C-MYC und Aurka abhängt. Die Destabilisierung des Proteinkomplexes wurde in präklinischen Mausmodellen des Leberzellkarzinoms getestet und zeigt herausragende therapeutische Effekte.

Das Protein C-MYC spielt eine zentrale Rolle bei Krebserkrankungen und stand in der Vergangenheit bereits im Fokus der Krebsforschung. Das dazugehörige Gen stellt eines der wichtigsten Krebsgene dar und wird deshalb auch als „onkogener Masterregulator“ bezeichnet. Die Überlebensfähigkeit von mehr als 50% aller menschlichen Tumore hängt von erhöhten Proteinspiegeln des C-MYC Proteins ab. Deshalb gehen Wissenschaftler davon aus, dass Medikamente, die zu einer Hemmung des C-MYC Proteins führen, einen Durchbruch in der Therapie vieler Krebserkrankungen darstellen könnten. Leider war es jedoch trotz intensiver Forschungsbemühungen bis jetzt nicht möglich, das C-MYC Protein mit Arzneistoffen direkt zu hemmen.

Die jetzt publizierte Arbeit der Tübinger Wissenschaftler beschreibt einen eleganten Ausweg, um die Konzentration des bisher unangreifbaren („undruggable“) C-MYC Proteins in den Krebszellen zu senken. Vereinfacht gesagt wurde dabei der zugänglichere Partner (Aurka) in dem Komplex aus zwei Proteinen so verändert, dass die Verbindung miteinander nicht mehr funktioniert. Der Partner (C-MYC Protein) kann nicht wie bisher andocken, ohne Bindungsmöglichkeit sinkt seine Konzentration in der Tumorzelle, sie stirbt ab. Im Labor setzt man dazu pharmakologische Hemmstoffe ein, die an das Protein Aurka binden. Dies führt zu einer Konformationsänderung der Proteinstruktur von Aurka und der Komplex zwischen C-MYC und Aurka wird verhindert. Ist das Krebsprotein C-MYC nicht an Aurka gebunden, so kommt es in den Leberkrebszellen zu einem raschen Abfall der C-MYC Proteinlevel und die Tumorzellen sterben.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind positiv: „Unsere Strategie wurde bereits in verschiedenen präklinischen Mausmodellen des Leberzellkarzinoms getestet und zeigte herausragende therapeutische Effekte“, sagt Dr. Daniel Dauch, Erstautor der Studie.

Pharmakologische Hemmstoffe, die Aurka wie oben beschrieben verändern, sollen Patienten mit Leberzellkarzinomen zeitnah am Südwestdeutschen Tumorzentrum des Tübinger Uniklinikums im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung gestellt werden. Die Überführung der Forschungsergebnisse in eine klinische Anwendung ist in Tübingen besonders effektiv, weil es an der Universität Tübingen ein Zentrum für Akademische Wirkstoffentwicklung (TüCAD2, Tübingen Center for Academic Drug Discovery) gibt. Das Zentrum wird von Prof. Stefan Laufer (Pharmazeutisches Institut) geleitet und beschäftigt sich mit der Entwicklung und Optimierung von Wirkstoffen zur Behandlung von Krebs, Entzündung und anderen Erkrankungen.

Literatur:

Daniel Dauch, Ramona Rudalska, Giacomo Cossa et al.

A MYC-Aurora kinase A protein complex represents an actionable drug target in p53-altered liver cancer

doi:10.1038/nm.4107

www.palgrave-journals.com