Achillesferse der Krebszellen gefunden

Achillesferse der Krebszellen gefunden

Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom Universitätsklinikum Heidelberg identifizierten das Enzym HDAC11 als vielversprechende Zielstruktur für neue Krebstherapien. Wird das Molekül ausgeschaltet, so stellen die Krebszellen ihr Wachstum ein und sterben ab. Normalen Zellen schadet eine Blockade von HDAC11 dagegen nicht. Auf der Basis dieser Ergebnisse suchen die Forscher nun nach selektiven Wirkstoffen gegen HDAC11.
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 ist entscheidend dafür, wo das Erbgut abgelesen werden kann.
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 spezifischenHDAC11-Inhibitor auch spezifisch Tumorzellen treffen, für die dieses Enzym offenbar eine besondere Rolle spielt", sagt Dr. Hedwig Deubzer, die Erstautorin der Arbeit.
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.
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
Über Deutsches Krebsforschungszentrum
Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 2.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Ansätze, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de<img src="http://www.pressrelations.de/new/pmcounter.cfm?n_pinr_=512955" width="1" height="1">

Pressekontakt

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

69120 Heidelberg

Firmenkontakt

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

69120 Heidelberg

Weitere Informationen finden sich auf unserer Homepage