

Therapieresistenz bei Krebserkrankungen überwinden

ROLAND STAUBER, MAINZ



Prof. Dr. Roland Stauber

Krebs stellt nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar, und die Zahl der Erkrankungen wird mit der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung in Zukunft noch weiter steigen. Wie der Begriff Krebs eine Vielzahl verwandter Krankheiten umfasst, so gibt es auch nicht eine allumfassende Art der Therapie, sondern je nach Indikation werden Kombinationen verschiedener Behandlungsformen angewandt.

Neben der vollständigen operativen Entfernung von soliden Tumoren stellen Bestrahlung und medikamentöse Ansätze die heutigen Grundlagen einer erfolgreichen Krebstherapie dar. Trotz guter Therapieerfolge auf Grund innovativer Behandlungsmethoden entwickeln jedoch viele Patienten nach der Erstbehandlung ein Rezidiv, und es treten Therapieresistenzen auf.

Keine Wirkung ohne Nebenwirkung

Die medikamentöse Krebsbehandlung zielt darauf ab, über die Blutbahn alle Bereiche des Körpers zu erreichen und in alle Zellen vorzudringen. Meist werden hierzu Zytostatika eingesetzt, welche die Vermehrung der Krebszellen verhindern sollen. Die Nebenwirkungen dieser Chemotherapie betreffen jedoch auch andere Zellen, die einen schnellen Vermehrungsrhythmus haben, wie z. B. die Schleimhäute oder die Haarwurzeln, und die Tumorzellen lernen, sich der Behandlung zu widersetzen. So hat die molekulare Krebsforschung der letzten zehn Jahre zahlreiche Mechanismen entschlüsselt, deren sich die Zellen bei der Abwehr und Entsorgung der therapeutisch eingesetzten Zytostatika bedienen. Die Möglichkeiten dabei sind vielfältig und werden sequentiell und parallel genutzt.

Neben der vermehrten Herstellung von Transportproteinen, welche eine schnelle Entgiftung der Zelle bewerkstelligen, setzen sich Krebszellen mit der verstärkten Produktion bestimmter Eiweißstoffe (z. B. dem Protein Survivin, aus dem Englischen von 'to survive') zur Wehr, um dem Chemotherapie-induzierten Zelltod (=Apoptose) zu entgehen und so ihr Überleben zu sichern.

Allianz der Forschungsdisziplinen

Von wissenschaftlicher und klinisch herausragender Bedeutung ist es daher, solche Mechanismen und Proteine zu entschlüsseln, die eine zentrale Rolle bei der Krebsentstehung und Therapieresistenz spielen, um diese, wie Paul Ehrlich bereits vor über 100 Jahren postulierte, durch „chemische Zauberkugeln“ zu zerstören.

Intensive Forschungsbemühungen sind diesbezüglich im Gange, welchen jedoch allen ein grundlegendes Verständnis der Mechanismen auf zellulärer Ebene gemein sein muss. Den oben genannten Prozessen liegen veränderte genetische Programme der Tumorzellen zugrunde, welche in normalen Körperzellen abgeschaltet sind. Selbst komplexe biologische Vorgänge beruhen im Grunde auf chemischen Prozessen und werden durch die Struktur der beteiligten Moleküle und ihren Wechselwirkungen

bestimmt. Daher wird versucht, biologische Prozesse auf chemische zu reduzieren, um diese somit letztendlich gezielt steuern zu können. Das bedeutet jedoch auch, dass Chemiker, Molekularbiologen, Mediziner und Pharmakologen interdisziplinär zusammenarbeiten müssen, um die komplexen Mechanismen der Resistenzbildung zu untersuchen, die Funktion der daran beteiligten Proteine aufzuklären, und so zu schließlich neuen Krebsmedikamenten zu gelangen.

Small Molecules: Kleine Moleküle mit großer Wirkung

Heute kennt man erst bei etwa 500 von über 100.000 vom menschlichen Genom kodierten Proteinen eine chemische Verbindung, die mit diesem Eiweiß interagiert und dessen Funktion beeinflusst. Umso wichtiger ist es daher, neue niedermolekulare Verbindungen, so genannte „Small Molecules“ zu identifizieren, die in der Lage sind, krankheitsrelevante Proteine in ihrer Funktion zu beeinflussen.

Hierzu werden riesige Sammlungen verschiedenster Substanzen, so genannte „Molekülbibliotheken“ in aufwendigen Hochdurchsatzverfahren in einer Vielzahl von Testsystemen auf ihre biochemische und biologische Aktivität untersucht. Bei diesen automatisierten Test-Verfahren verfolgt man beispielsweise mit optischen Methoden, wie der Mikroskopie, die Gestaltveränderungen von Zellen, während man mit Fluoreszenzbasierten Methoden spezielle Biomarker in den Zellen lokalisiert und quantifiziert. Hat man eine Substanz identifiziert, die mit hoher Affinität spezifisch an das Zielprotein bindet und zudem

16 ■ MedReview · 2/2008

einen biologischen Effekt wie beispielsweise den Tod der Tumorzellen auslöst (Abb.), so dient diese wiederum als Ausgangspunkt, um den genauen Wirkmechanismus aufzuklären (www.chembionet.de). Ist der biologische Effekt schließlich ausreichend studiert und seine therapeutische Relevanz validiert, können die Substanzen als potenzielle „Leitstrukturen“ für die Medikamentenentwicklung dienen.

Ziel im Auge

Aktuelle klinische Erfolge zielgerichteter „Small Molecules“ in der Tumorthherapie geben Anlass zum

Optimismus. Neben Therapieerfolgen durch den Einsatz von Kinase-Inhibitoren oder Antagonisten verschiedener nukleärer Rezeptoren rücken innovative Moleküle wie Protein-Interaktions-Inhibitoren sowie Substanzen, welche die intrazelluläre Lokalisation bestimmter Tumorproteine blockieren, vermehrt in das biomedizinische Rampenlicht.

Um jedoch letztendlich den Anspruch an die neuen Moleküle auf verbesserte Spezifität, Effektivität und geringe Nebenwirkungsrate zu erfüllen, sind umfassende Anstrengungen im Bereich der *Chemischen Biologie* und auch in

der *Medizinischen Systembiologie* erforderlich. Öffentliche sowie industrielle Förderprogramme müssen diese Forschungszweige unterstützen, damit sichergestellt werden kann, dass sich die Lebenserwartung und Lebensqualität der Krebspatienten in Deutschland langfristig verbessern.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Roland H. Stauber
Universitätsklinikum Mainz
Molekulare und zelluläre Onkologie
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
rstauber@uni-mainz.de

Fortsetzung
Therapieresistenz
bei Krebserkrankungen
überwinden