

Hoffnung für Krebskranke: Wirkstoff gegen Metastasenbildung

MHH-Forschungsteam legt Tumorzellen mit synthetischem Adhibin lahm und verhindert Wanderung und Anheftung an andere Zellen.

Jede Zelle im Körper hat als Teil eines Gewebeverbandes normalerweise ihren festen Platz. Ausgenommen sind nur wenige Zellarten, wie etwa Blut- oder Immunzellen. Doch auch Krebszellen überschreiten die festgelegten Grenzen, wachsen in das umgebende Gewebe ein und vermehren sich. Und sie können sich aus dem Zellverband lösen und über die Blut- oder Lymphbahnen in andere Bereiche des Körpers verteilen, sich dort an neue Zellen anheften und Metastasen bilden. Welche Veränderungen die Krebszellen durchlaufen, um zu metastasieren, ist bisher noch nicht komplett verstanden. Eine wichtige Rolle spielen offenbar sogenannte Rho(Ras-homologe)-GTPasen. Diese Proteine verarbeiten Signale innerhalb der Zellen und regulieren unter anderem das Wachstum, die Differenzierung zum genetisch vorherbestimmten Zelltyp und die Zellwanderung.

Rho-GTPasen sind molekulare Schalter, welche durch die Bindung an die Phosphatverbindungen GTP und GDP zwischen einem aktiven und einem inaktiven Zustand wechseln. GTP entspricht dabei der „Ein“-Position des Schalters und startet die molekularbiologischen Prozesse, GDP entspricht der „Aus“-Position und stoppt sie. Ein Balanceakt für die Zelle: Sind diese Rho-Proteine zu zahlreich oder aufgrund genetischer Veränderungen zu aktiv, können sie gravierende Schäden bei zellulären Wachstums- und Differenzierungsprozessen verursachen und beispielsweise Krebs auslösen. Ein Forschungsteam um Professor Dr. Georgios Tsiavaliaris, Leiter der [Arbeitsgruppe Zelluläre Biophysik](#) am [Institut für Biophysikalische Chemie](#) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), hat nun einen Wirkstoff gefunden, der in einen bestimmten Schritt der komplexen Rho-Signalwege eingreift und Tumorzellen nicht nur daran hindert, feste Zellverbände zu bilden, sondern auch aktiv zu wandern. Dieser Eingriff lässt sich nutzen, um die Bildung von Metastasen zu verhindern. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der renommierten Fachzeitschrift „Nature Communications“ veröffentlicht.

Motorfunktion aufgehoben

In seiner Arbeitsgruppe forscht Professor Tsiavaliaris an Myosinmotoren. Diese Motorproteine treiben als Mini-Maschinen viele lebenswichtige Prozesse in unseren Zellen an, darunter Kraft und Bewegung. Sie transportieren kleine „Pakete“ innerhalb der Zelle und treten mit dem Zytoskelett in Wechselwirkung, einem beweglichen Gerüst aus Fäden und Röhrchen, das vom Zellkern bis zur Zellmembran reicht. Zudem setzen Myosine die Aktivität der Rho-GTPasen herab und sind daher als antimetastatische Ziele besonders interessant. „Mein Forschungsteam hat einen synthetischen Wirkstoff namens Adhibin entdeckt, der die Motorfunktion der Myosine aufhebt und so die Rho-Proteine noch stärker hemmt“, sagt der Biochemiker. Dadurch werden die durch Rho-GTPase vermittelten Mechanismen der Metastasenbildung unterdrückt. Die Folge: Die Tumorzellen können nicht mehr ungestört wandern und sich auch nicht an anderer Stelle anheften.

Tumorzelle wird lahmgelegt

Anders als viele Krebsmedikamente, die auch gesunde Körperzellen abtöten, greift Adhibin nur in die Metastasenbildung ein, legt die Krebszelle also sozusagen lahm. „Das ist wichtig, denn obwohl Adhibin auch die Rho-GTPasen in anderen Zellen beeinträchtigen könnte, wirkt es nicht toxisch und

die schädliche Wirkung auf gesunde Körperzellen bleibt im Rahmen“, erklärt Professor Tsiavalariis. In Tumorzellen und in Mini-Organmodellen hat der Biochemiker gemeinsam mit Despoina Kyriazi, wissenschaftliche Mitarbeiterin seiner Arbeitsgruppe und Erstautorin, den Wirkstoff bereits erfolgreich getestet: „Wir konnten die Zellmigration quasi einfrieren, wenn wir Adhibin zugegeben haben.“ Wurde Adhibin wieder entfernt, konnten die Tumorzellen wieder wandern und sich an andere Zellen anheften.

Das Team hat bereits eine kleine Bibliothek mit unterschiedlichen Adhibin-Varianten erstellt. Die sollen nun möglichst in weiteren präklinischen Studien getestet werden. Ist ihre Wirksamkeit belegt und zeigen sich keine unerwarteten Nebenwirkungen, könnten sie eine neue Grundlage für die Entwicklung antimetastatischer Medikamente sein und die bestehenden Krebstherapien ergänzen.

Die Originalarbeit „An allosteric inhibitor of RhoGAP class-IX myosins suppresses the metastatic features of cancer cells“ finden Sie [hier](#).

Text: Kirsten Pötzke