

KIT-Team entdeckt vielversprechende Ansätze für Prostata- und Brustkrebstherapie

Unter der Leitung von Prof. Andrew Cato arbeitet ein Forschungsteam am KIT an der Entwicklung neuartiger Hemmstoffe für fortgeschrittenen Prostata- und Brustkrebs, die gegen herkömmliche Hormonenzugtherapien resistent sind. Das Hauptziel besteht darin, Hemmstoffe zu finden, die diese Resistenz überwinden können. Dabei haben sie vielversprechende Ergebnisse erzielt und zwei Verbindungen identifiziert, die das Wachstum von Krebszellen, die auf bestimmte Rezeptoren ansprechen, wirksam hemmen. Diese Entdeckungen könnten in Zukunft für eine wirksamere Behandlung dieser Krebsarten genutzt werden. Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Projekt mit ca. 500.000 € über zwei Förderperioden unterstützt.

„Unser Ziel ist es, innovative Ansätze zu entwickeln, um die Resistenz von Prostata- und Brustkrebs gegenüber Hormontherapien zu überwinden und den Patienten bessere Behandlungsoptionen zu bieten“, betont Prof. Andrew Cato, Leiter des Forschungsteams am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). „Die Identifizierung dieser vielversprechenden Hemmstoffe ist ein wichtiger Schritt in diese Richtung und eröffnet neue Perspektiven für die Krebsbehandlung.“

Prostata- und Brustkrebs können resistent gegen Hormonbehandlungen werden, insbesondere durch Mutationen in den Bereichen der Hormonrezeptoren. Die Forschenden am KIT verfolgen einen innovativen Ansatz, indem sie Hemmstoffe finden, die nicht direkt auf diese Rezeptoren wirken, sondern auf andere Proteine, die deren Aktivität beeinflussen könnten. Dieser Ansatz könnte dazu beitragen, die Resistenz der Tumorzellen gegenüber Hormonbehandlungen zu überwinden.

Um dieses Ziel zu erreichen, haben sie Experten aus verschiedenen Bereichen des KIT zusammengebracht: darunter das Institut für Biologische und Chemische Systeme (IBCS), das Institut für Organische Chemie (IOC), das Institut für Nanotechnologie (INT) und die Karlsruher Nano Micro Facility (KNMF).

Die Forschung konzentrierte sich auf ein Protein namens BAG1L, das eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von Rezeptoren spielt, die für die Wirkung von Hormonen im Körper verantwortlich sind. BAG1L wurde aufgrund seiner positiven Wirkung auf Rezeptoren in Prostata- und Brustkrebszellen ausgewählt. Bisher gibt es keine spezifischen Medikamente, die an BAG1L binden, abgesehen von einem unspezifischen Molekül namens Thio-2, das jedoch Nebenwirkungen verursachen kann.

Die Wissenschaftler:innen stellten fest, dass Thio-2 nicht selektiv ist und auch andere unerwünschte Aktivitäten aufweist. Daher sind weitere Untersuchungen notwendig, um spezifische Hemmstoffe zu finden, die gezielt auf BAG1L abzielen und die Hormonresistenz bei fortgeschrittenem Prostata- und Brustkrebs überwinden können.

Im Verlauf der Forschung entwickelte das KIT-Team eine neue Verbindung namens A4B17, indem es die chemische Struktur von Thio-2 modifizierte. A4B17 zeigte vielversprechende Ergebnisse, indem es das Wachstum von Krebszellen hemmte, die bestimmte Rezeptoren exprimierten, einschließlich solcher, die gegen Hormonbehandlungen resistent waren.

Durch weitere Modifikationen gelang es den Forschenden, eine weitere vielversprechende Verbindung namens X15695 herzustellen. X15695 zeigte eine bemerkenswerte Selektivität und hemmte das Wachstum spezifischer Krebszellen, ohne andere Zellen zu beeinflussen.

Die Forschenden setzen nun ihre Bemühungen fort, den genauen Wirkmechanismus von X15695 zu verstehen. Es wurde festgestellt, dass X15695 nicht direkt an ein spezifisches Protein bindet, sondern die Interaktionen zwischen verschiedenen Proteinen in den Zellen stört. In Brustkrebszellen führte dies zum Abbau des Östrogenrezeptors und zur Reaktivierung eines Tumorsuppressorproteins namens p53, was wiederum zum Tod der Zellen führte.

X15695 hat den zusätzlichen Vorteil, den Östrogenrezeptor abzubauen, ähnlich wie das bereits von der FDA zugelassene und klinisch verfügbare Medikament Fulvestrant. Im Gegensatz zu Fulvestrant kann X15695 jedoch oral verabreicht werden, was den Komfort für die Betroffenen erhöht. In Studien an Mäusen mit Brusttumoren wurde eine signifikante Reduzierung des Tumolvolumens beobachtet, ohne dass Nebenwirkungen auftraten.

Die Forschenden sind zuversichtlich, dass die Erkenntnisse über X15695 und seine Derivate in Zukunft dabei helfen werden, nicht-invasive Medikamente für die Behandlung von Brustkrebs und fortgeschrittenem Prostatakrebs herzustellen.

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

Originalpublikation:

1. doi: 10.1021/acscchembio.1c00390. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34506104
2. doi: 10.1016/j.isci.2022.104175. eCollection 2022 May 20. PMID: 35479411
3. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0111. eCollection 2023 Jul. PMID: 37520743