

Krebsbekämpfung: Struktur von wichtigem Transport-Protein entschlüsselt

Berner Forschenden ist es gelungen, erstmals die Struktur eines Transport-Proteins zu entschlüsseln und damit den Funktionsmechanismus zu beschreiben, der für das Überleben von Krebszellen eine bedeutende Rolle spielt. Dies ist ein wichtiger Schritt, um wirksame Hemmstoffe zu entwickeln und das Tumorwachstum zu bekämpfen.

Damit gewisse Krebszellen überleben können, sind sie darauf angewiesen, das Stoffwechselprodukt Laktat, das bei ihrer Energiegewinnung entsteht, «abzutransportieren». Laktat oder Milchsäure spielt in vielen biochemischen und zellulären Prozessen eine wichtige Rolle. In gesunden Zellen entsteht es, wenn unserem Körper bei intensiver Anstrengung zu wenig Sauerstoff zur Verfügung steht. Bei dieser anaeroben Energiebereitstellung sammelt sich als Endprodukt des Stoffwechsels Laktat in den Zellen an, was diese ansäuert. Bei gewissen Krebszellen sind Abläufe im Stoffwechsel gestört und es werden auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung grosse Mengen Laktat produziert, um den Energiebedarf zu decken. Dieses Phänomen ist als «Warburg-Effekt» bekannt, der erstmals von Otto Warburg beobachtet wurde und für dessen Entdeckung er im Jahr 1913 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhalten hat.

Transportwege blockieren

Um das Laktat abzutransportieren und die damit einhergehende Ansäuerung zu reduzieren, nutzen Krebszellen ein Transport-Protein, Monocarboxylat-Transporter 4, kurz «MCT4», das in der Zellmembran eingebettet ist. Dieser Transport erhöht die Laktat-Konzentration ausserhalb der Krebszellen und säuert ihre Umgebung an. Dies fördert das Tumorwachstum und die Metastasierung – denn das exportierte Laktat wird durch ein weiteres Transport-Protein (MCT1) in andere Krebszellen eingeschleust, wo es ihnen als Nahrung dient. Deshalb gilt es als vielversprechender Ansatz, die Laktattransporter MCT1 und MCT4 zu blockieren, um gewisse Krebsarten anzugreifen. Bislang existieren jedoch auf dem Markt keine zugelassenen Hemmstoffe für diese Transporter. «Um solche wirksamen und hochspezifischen Hemmstoffe zu entwickeln, braucht es detaillierte Kenntnisse über die Struktur von MCT1 und MCT4», sagt Dimitrios Fotiadis vom Institut für Biochemie und Molekulare Medizin (IBMM) der Universität Bern und dem Nationalen Forschungsschwerpunkt (NFS) TransCure. Beide Transportproteine gehören zur sogenannten «Solute carrier 16»-Familie (SLC16), die im Körper die Verteilung lebenswichtiger Stoffe kontrollieren und auch bei der Aufnahme, Wirkung und Ausscheidung von Medikamenten eine zentrale Rolle spielen. Daher würden sich besonders MCT1 und MCT4 als Zielproteine zu therapeutischen Zwecken eignen. Bis jetzt ist die Struktur eines solchen SLC16 Laktat-Transporters jedoch noch nicht entschlüsselt und veröffentlicht worden. Dies ist nun der Forschungsgruppe um Dimitrios Fotiadis gelungen. Die Ergebnisse der Studie wurden im Journal «Nature Communications» publiziert.

Vielversprechende «Andockstelle» entdeckt

Das Team um Fotiadis liefert die erste hochaufgelöste Struktur eines mit MCT1 und MCT4 «verwandten» Laktattransport-Proteins aus der SLC16-Familie (SfMCT). «Mit der langersehnten Struktur eines Proteins der SLC16-Familie erhalten wir Einblicke in deren molekularen Wirkmechanismus», sagt Patrick Bosshart vom IBMM und NFS TransCure, Erstautor der Studie. Die Forschenden untersuchten auch die «Transporteigenschaften» von SfMCT und mögliche

«Andockstellen» für Hemmstoffe. «Die entschlüsselte Struktur von SfmCT zusammen mit unserer ausführlichen Transportstudie können nun dazu beitragen, Arzneistoffe basierend auf Modell-Strukturen von MCT1 und MCT4 zu entwickeln», sagt Dimitrios Fotiadis, Letztautor der Studie. Von grosser Bedeutung ist dabei die Entdeckung, dass die SfmCT-Struktur eine «Andockstelle» für Wirkstoffe aufweist, die von der Aussenseite der Zelle zugänglich ist (eine sogenannte «outward-open»-Konformation). Diese Konformation ist aus pharmakologischer Sicht wichtig, um basierend auf der SfmCT-Struktur Modelle von MCT1 und MCT4 zu erstellen und an ihnen Hemmstoffe zu erproben.

Die Studie wurde vom Schweizerischen Nationalfonds SNF und dem in Bern angesiedelten Nationalen Forschungsschwerpunkt (NFS) «TransCure» finanziell unterstützt.

Publikationsdetails:

Patrick D. Bosshart, David Kalbermatter, Sara Bonetti & Dimitrios Fotiadis: Mechanistic basis of L-lactate transport in the SLC16 solute carrier family, Nature Communications, 14. Juni 2019, <https://www.nature.com/articles/s41467-019-10566-6>

NFS TransCure: Zelluläre Transportmechanismen verstehen

Der Nationale Forschungsschwerpunkt (NFS) TransCure ist an der Universität Bern angesiedelt und vernetzt schweizweit 15 Forschungsgruppen aus der Strukturbiologie, Chemie und Medizin/Physiologie. «Trans» steht für Transportproteine oder translationale Forschung und «Cure» für Heilung. Ziel des Forschungsschwerpunkts ist es, Transportproteine auf der Oberfläche von Zellen des menschlichen Körpers zu untersuchen, die für den Transport lebenswichtiger Nährstoffe in die Zellen - beispielsweise von Mineralstoffen wie Natrium, Aminosäuren, Zucker oder Vitaminen - zuständig sind. Dabei besteht besonders bei SLC (Solute Carriers) ein Zusammenhang zu Krankheiten wie Krebs, Diabetes, Bluthochdruck oder Autoimmunerkrankungen. Diese Transportproteine sind daher attraktive Ziele für die Entwicklung von Hemmstoffen. Der NFS TransCure betreibt exzellente Grundlagenforschung, um in Zusammenarbeit mit der Industrie spätere medizinische Anwendungen zu ermöglichen.

<https://www.nccr-transcure.ch/>