

Krebszellen haben eine Achillesferse: Saarbrücker Pharmazie trägt bei zu neuer Therapiestrategie

Eine verborgene Schwachstelle in Tumorzellen eröffnet einen neuen Ansatzpunkt für Krebsmedikamente: Ein Forschungsteam der Universität des Saarlandes und des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) nahm im Rahmen eines internationalen Projekts ein Schlüsselprotein ins Visier: Es bietet eine Angriffsfläche, um den Energiestoffwechsel von Krebszellen empfindlich zu stören und ihnen, salopp gesagt, den Saft abzdrehen.

Gemeinsam mit Arbeitsgruppen aus Kanada, den USA und Korea kamen sie Proteinen auf die Spur, die dazu beitragen, dass Tumoren wachsen und streuen. Die Forscherinnen und Forscher veröffentlichen ihr Ergebnis in der Fachzeitschrift Cell Genomics.

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2025.100876>

Eigentlich ist das Protein mit dem nüchtern klingenden Namen PLK1 in unserem Körper daran beteiligt, dass Zellen sich teilen. PLK1 spielt jedoch auch eine folgenschwere Rolle: Es trägt dazu bei, dass Tumorzellen mutieren, stark wachsen und Krebspatienten eine schlechte Prognose haben. Dadurch erschwert das Protein die Therapie, weil es fördert, dass Tumoren nicht nur aus gleichartigen, sondern aus vielen verschiedenartigen Zellen mit unterschiedlichen Eigenschaften bestehen. Ein internationales Forschungskonsortium ist also mit gutem Grund dem Protein PLK1 auf der Spur: Ziel ist es, neue Ansätze für Krebstherapien gegen bösartige Tumoren zu finden, die zu aggressivem Wachstum und Streuung neigen.

Leicht macht es die „Polo-like Kinase 1“, so der volle Name des PLK1, den Forscherinnen und Forschern aus Kanada, den USA, Korea und Deutschland jedoch nicht. Denn das Protein direkt zu attackieren, um Mutationen zu verhindern, führte nicht zum gewünschten Erfolg. Verschiedene Pharma-Unternehmen haben zwar bereits Hemmstoffe entwickelt. „Die Aktivität der PLK1 direkt zu hemmen, also die Prozesse zu stoppen, zu verlangsamen oder sonst zu stören, hat jedoch nur begrenzte klinische Vorteile gezeigt. Die Patienten profitierten davon nicht“, erklärt Alexandra K. Kiemer, Professorin für Pharmazeutische Biologie von der Universität des Saarlandes.

Daher versuchten die Forscherinnen und Forscher, das Protein auf Umwegen, quasi durch die Hintertür, anzugehen. Dabei stießen sie auf IGF2BP2, ebenfalls ein Protein, das einen regen Umgang mit PLK1 pflegt: Beide Proteine wirken aufeinander ein, stehen in enger Beziehung und Wechselwirkung. „Wir konnten zeigen, dass IGF2BP2 ein lohnendes alternatives Ziel ist, um PLK1 in Tumoren zu treffen“, erklärt Alexandra K. Kiemer. Gemeinsam mit Professor Martin Empting und Doktorand Simon Both ist es ihr gelungen, nachzuweisen: Über IGF2BP2 kommt man an PLK1 und sein schädliches Tun heran.

Wenn Tumoren wachsen und sich im Körper verbreiten, ist dies ein äußerst komplexes Zusammenspiel verschiedenster Akteure. Auf Ebene der Moleküle laufen dabei ungezählte Mechanismen ab. Viele Protagonisten sind wie winzige Rädchen in einem großen Getriebe beteiligt. So tragen manche von ihnen über Zwischenschritte dazu bei, dass Signalwege der Zellen falsch ablaufen und Prozesse, die regulieren, wie Zellen wachsen und sich teilen, durch Mutationen gestört werden. Das Protein IGF2BP2 ist genau solch ein kleines Rädchen im Getriebe, das Prozesse in Gang

bringt, die auch das PLK1 beeinflussen.

„Das IGF2BP2-Protein ist ein Tumor-Unterstützer, es fördert, dass der Krebs wächst und sich ausbreitet. Hemmen wir dieses Protein, wächst der Tumor langsamer, er hört auf zu mutieren“, bringt Martin Empting auf den Punkt. „In unseren Versuchsreihen haben wir die Aktivität von IGF2BP2 gehemmt. Dabei konnten wir zeigen, dass dadurch Tumoren in ihrem Wachstum gehemmt werden, an denen PLK1 beteiligt ist. IGF2BP2 und PLK1 stehen in einer genetischen Abhängigkeit. Ohne IGF2BP2 ist auch das PLK1 herunterreguliert und das Tumorwachstum wird signifikant eingeschränkt“, erklärt Martin Empting das Ergebnis des Saarbrücker Forschungsteams. Empting ist Professor für Medizinische Chemie der Anti-Infektiva an der Universität des Saarlandes und forscht am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS).

Ohne das IGF2BP2-Protein werden genetische Informationen nicht weitergegeben, der Stoffwechsel in den Krebszellen wird gestört und das an einer empfindlichen Stelle: den Kraftwerken der Zelle. „Die Mitochondrien produzieren die Energie, die Zellen für ihre Prozesse brauchen. Sie sind dabei auf bestimmte Proteine angewiesen. Ohne IGF2BP2 wird der Energiestoffwechsel der Krebszelle stark beeinträchtigt“, erklärt Doktorand Simon Both, der an den Versuchsreihen forschte. Den energiehungrigen Krebszellen wird also der Kraftstoffhahn zugelehrt.

„Wir haben mit dem IGF2BP2-Protein eine Achillesferse der Krebszellen gefunden, die man jetzt im Kampf gegen tumorfördernde Eigenschaften des PLK1 ausnutzen kann. Diese Grundlagenforschung kann die Basis sein für neue Therapiestrategien gegen Krebs“, sagt Alexandra K. Kiemer.

Die Forscherinnen und Forscher veröffentlichen ihr Ergebnis in der Fachzeitschrift Cell Genomics.

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2025.100876>

Hintergrund

Die Arbeitsgruppe von Alexandra K. Kiemer an der Universität des Saarlandes ist darauf spezialisiert, die komplexen Beziehungen von Tumorzellen aufzuklären und potenzielle Ziele wie Biomoleküle oder Proteine zu beeinflussen, zum Beispiel zu hemmen oder auszuschalten.

Die Arbeitsgruppe von Martin Empting an der Universität des Saarlandes und am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) besitzt langjährige Expertise in der Synthese und Optimierung von biologisch aktiven Substanzen hin zu Wirkstoffkandidaten.

Beide Arbeitsgruppen gehören dem PharmaScienceHub (PSH) an, einer Kooperationsplattform der Universität des Saarlandes und des HIPS. Ziel des PSH ist es, schnell und effizient Arzneimittel gegen gesellschaftlich relevante Erkrankungen wie Infektionen, Krebs und altersbedingte Krankheiten zu identifizieren und zu entwickeln.