

Lichtschalter macht Krebs verwundbar

Forschende der ETH Zürich haben einen lichtgesteuerten molekularen Schalter entwickelt. Er weckt Lungenkrebszellen aus einem schützenden Ruhezustand und macht sie damit für Therapien besser zugänglich.

In Kürze

- Manche Krebszellen entziehen sich Medikamenten, indem sie mithilfe von Rezeptoren eines Stresshormons in einen schlafähnlichen Zustand wechseln.
- Forschende haben eine Methode entwickelt, wie sie diese Rezeptoren ausschalten und damit den Schutzmechanismus der Zellen umgehen können.
- Dafür haben sie einen Schalter gebaut, der in der Umgebung des Tumors durch Licht ein- und ausgeschaltet werden kann und die Rezeptoren für die Entsorgung kennzeichnet.
- Das System funktioniert im Labor bei Lungenkrebs und könnte künftig auch bei Brust- oder Prostatakrebs zum Einsatz kommen.

Tumorzellen können in eine Art Schlaf verfallen und sich dadurch der vernichtenden Wirkung von Krebsmedikamenten entziehen. Dieser Zustand wird bei einigen Krebsarten – etwa bestimmten Formen von Lungenkrebs – durch Stresshormone des Körpers ausgelöst. In den Krebszellen erkennen Glukokortikoid-Rezeptoren die Hormone und fallen als Reaktion darauf in einen Zustand, in dem sie sich kaum noch teilen. Das macht viele Therapien wirkungslos. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler versuchen diese Rezeptoren auszuschalten mit der Idee, die Krebszellen dadurch aus dem Schlaf zu holen und sie so angreifbar zu machen.

Licht begrenzt Wirkung auf den Tumor

Das Problem dabei: Jede Zelle unseres Körpers verfügt über Glukokortikoid-Rezeptoren, die wichtige Funktionen – zum Beispiel bei der Entzündungshemmung und für das Immunsystem – erfüllen. Sämtliche Rezeptoren im ganzen Körper zu eliminieren, hätte also verheerende Nebenwirkungen. Deswegen braucht es eine Methode, die ganz spezifisch nur die Glukokortikoid-Rezeptoren der Tumorzellen vernichtet.

Dafür haben Forschende der ETH jetzt eine Lösung gefunden: Sie entwickelten ein System, das die Vernichtung der Rezeptoren veranlasst. Seine Wirkung kann durch Licht im umliegenden gesunden Gewebe gezielt neutralisiert werden, um den Effekt auf den Tumor zu begrenzen. «Das System beruht auf bestehender Medizintechnik und bietet somit eine realistische Perspektive für lokalisierte Therapien», sagt Robin Scheuplein. Er ist Doktorand in der Forschungsgruppe von Katharina Gapp, Professorin für Epigenetik und Neuroendokrinologie, und einer der Erstautoren der Publikation.

Markierung sorgt für Entsorgung von Rezeptoren

Die Forschenden nutzten für ihren Ansatz ein körpereigenes Recycling-System. Dieses erkennt defekte Eiweisse und markiert sie durch Anheften eines kleinen Moleküls für die Entsorgung – es klebt also quasi eine Müllmarke auf. Die so gekennzeichneten Eiweisse werden dann zerstückelt. Diesen Prozess haben die Forschenden nun speziell für die Entsorgung von Glukokortikoid-Rezeptoren auf Tumorzellen modifiziert.

Hierfür haben sie einen Schalter gebaut, der aus drei Teilen besteht: eine Untereinheit, die an den Rezeptor bindet, ein flexibles Verbindungsstück und eine weitere Untereinheit, welche das Enzym bindet, das die Müllmarken aufklebt. Die Kunst liegt im chemischen Design des Verbindungsstücks: Bei normalen Lichtverhältnissen ist es gestreckt, so dass das Enzym den richtigen Abstand vom Rezeptor hat, um ihn markieren zu können. Die Zelle erhält damit das Signal, den Rezeptor zu zerstückeln und zu entsorgen. Bei Bestrahlung mit Licht in einer bestimmten Wellenlänge bekommt das Verbindungsstück einen Knick. Dadurch sind das Enzym und der Rezeptor nicht mehr korrekt zueinander positioniert, um die Müllmarken anzubringen.

Lungenkrebszellen im Labor aus dem Schlaf erweckt

Möglich wurde dieser wissenschaftliche Fortschritt durch die Zusammenarbeit verschiedener Forschungsbereiche an der ETH. Für die Experimente stellten Erick Carreira, Professor für organische Synthese, und sein Team mehrere Verbindungsstücke her. Eingebaut in den Schalter wiesen zwei davon bei Tests genau die erwünschten Eigenschaften auf: Durch Licht liess sich der Schalter zwischen einer Form umschalten, die den Abbau des Rezeptors veranlasst, und einer Form, bei der dies nicht geschieht.

Das Ziel ist, den Schalter für eine hochpräzise lokale Krebstherapie anzuwenden: Er wird hierfür in den Tumor injiziert und durch Licht werden dann all jene Schalter gezielt ausgeschaltet, die aus dem Tumor in das gesunde Gewebe wandern. «So lässt sich die Aktivität strikt auf den Tumorkern begrenzen, wodurch das umliegende Gewebe geschont wird und deutlich weniger Nebenwirkungen auftreten. Die Wirkung ist reversibel und exakt steuerbar», sagt Scheuplein.

In Laborkulturen von Lungenkrebszellen konnten die Forschenden den erwarteten biologischen Effekt bereits nachweisen: Der Wirkstoff führte zum raschen Abbau der Glukokortikoid-Rezeptoren der Tumorzellen. Eine Analyse der Genaktivität zeigte auch, dass die Zellen dadurch aus ihrem Ruhezustand erwachten. «Natürlich muss dies nun noch in lebenden Organismen überprüft werden», so Scheuplein.

Anwendungen bei Brust- und Prostatakrebs

Für die praktische Anwendung in der Krebstherapie müssen die Forschenden das System zudem noch optimieren. Da Licht nur wenige Millimeter ins Gewebe eindringt, muss die Lichtquelle nahe an den Tumorgrenzen platziert sein, um die optische Schutzbarriere aufzubauen. Bei Lungenkrebs ist dies beispielsweise über ein Endoskop gut möglich. Für Tumore, die tiefer im Gewebe liegen, wollen die Forschungsteams Schalter entwickeln, die auf längere Wellenlängen wie etwa Nah-Infrarot ansprechen. Diese dringen tiefer und schonender ins Gewebe ein.

«Wir haben ein modulares Baukastensystem entwickelt, das wir auch für das Ausschalten von anderen Rezeptoren verwenden können», erklärt Scheuplein. Interessant seien für die klinische Anwendung beispielsweise der Östrogenrezeptor bei hormonabhängigem Brustkrebs oder der Androgenrezeptor bei fortgeschrittenem Prostatakrebs. Für die Forschung ist das System schon jetzt einsatzbereit, um komplexe Signalwege in der Krebsbiologie aufzuklären.

Literaturhinweis

Freitag KM, Scheuplein R, Orlacchio C, Ansuinelli V, Fava T, Fischer V, Zhang B, Kretschmer M, Gazorpak M, Carreira EM, Gapp K: Light-controlled disruption of cancer cell dormancy via photoswitchable stress hormone receptor degraders. PNAS, 21. Mai 2026, DOI: [externe Seite10.1073/pnas.2528760123](https://doi.org/10.1073/pnas.2528760123)