

## Neue Wirkstoffe für die Krebstherapie

**Die Deutsche Krebshilfe fördert die Entwicklung neuartiger Krebsmedikamente über das nationale Netzwerk TACTIC. Knapp eine Million Euro gehen an das Biochemische Institut der Uni Kiel.**

Im Zentrum des Forschungsverbunds TACTIC (Targeting Transcriptional Addiction in Cancer) stehen sogenannte Transkriptionsfaktoren. Diese speziellen Proteine in Zellen steuern, wie die genetische Information von unserer DNA abgelesen wird und welche Proteine anschließend gebildet werden. In Krebszellen kommt es hierbei zu Fehlern. Mittlerweile sind viele Transkriptionsfaktoren bekannt, die mit der Entstehung von Krebs in Zusammenhang stehen. „Die grundlegende Idee unseres Konsortiums ist, gezielt die Transkriptionsfaktoren anzugreifen, von denen man weiß, dass sie in der Tumorzelle übermäßig aktiv sind“, erklärt Professor Elmar Wolf, Direktor am Biochemischen Institut an der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU). Das Netzwerk mit Standorten in Frankfurt/Main, Kiel, Essen, Dortmund, Köln, München, Tübingen und Würzburg erhält hierfür 11,8 Millionen Euro von der Deutschen Krebshilfe für die nächsten fünf Jahre. Davon erhält Wolfs Arbeitsgruppe 952.000 Euro. Ziel ist, aussichtsreiche Wirkstoffe hervorzubringen, die zu Medikamenten für die Krebstherapie weiterentwickelt werden können.

### **Neuartige PROTAC-Moleküle nutzen zelleigenes Abbausystem**

Professor Wolf, der im Dezember 2023 von der Universität Würzburg nach Kiel gekommen ist, forscht schon seit 14 Jahren zur fehlregulierten Transkription während der Krebsentstehung. „Wir wussten schon lange, dass Transkriptionsfaktoren gute Angriffspunkte für die Krebstherapie wären, hatten aber keine Möglichkeit, sie anzugreifen“, so Wolf. Die Wende brachte ein neues pharmazeutisches Konzept, das das zelleigene Abbausystem Ubiquitin nutzt. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Professor Stefan Knapp, Universität Frankfurt/Main, entwickelte er neuartige Substanzen, sogenannte PROTACs (Proteolysis Targeting Chimeras). Das Besondere an PROTACs ist, dass sie aus zwei Teilen bestehen. Mit dem einen Teil binden sie an ein bestimmtes Zielmolekül, also zum Beispiel einen Transkriptionsfaktor, der abgebaut werden soll, und mit dem anderen Teil binden sie an eine zelluläre Enzymklasse, das Ubiquitin-System, das in Zellen das Signal zum Abbau gibt. Durch das Zusammenbringen von Zielprotein und Ubiquitin wird das Zielprotein abgebaut. Im Unterschied zu anderen Krebsmedikamenten hemmen PROTACs nicht die Funktion der Zielproteine, sie bauen diese komplett ab.

„Wir haben für ein bestimmtes Protein gezeigt, dass PROTACs grundsätzlich funktionieren. Jetzt wollen wir weitere wichtige tumorauslösende Proteine angreifen und dafür neue Moleküle entwickeln“, so Wolf. Innerhalb des Konsortiums möchte er außerdem die wirksamen PROTAC-Moleküle, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, so weit optimieren, dass sie in präklinischen Krebs-Modellen getestet werden können. Der Kieler Wissenschaftler konzentriert sich hierbei insbesondere auf Bauchspeicheldrüsenkrebs. Sein Ziel ist es, solche PROTACs für die Therapie von Bauchspeicheldrüsenkrebs zu entwickeln.

Grundsätzlich lasse sich mit dem PROTAC-Prinzip eine Vielzahl an bislang unangreifbaren Zielstrukturen therapeutisch erfassen. „Dieser Ansatz ist neben Krebs zum Beispiel auch zur Therapie von Entzündungen und Neurodegeneration denkbar“, erklärt der Biochemiker, der auch

Mitglied im Exzellenzcluster „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) ist. Für die präklinische Weiterentwicklung dieser PROTACs erhielt er vergangenes Jahr auch eine europäische Förderung (ERC Consolidator Grant) von zwei Millionen Euro.

*Text: Kerstin Nees*

## **Über TACTIC**

Die Entwicklung von aussichtsreichen Wirkstoffen für die zielgerichtete Krebstherapie ist Ziel des TACTIC-Konsortiums, das von der Deutschen Krebshilfe mit insgesamt 11,8 Millionen Euro im Rahmen des Förderschwerpunkts „Präklinische Wirkstoffentwicklung“ gefördert wird. TACTIC steht für Targeting Transcriptional Addiction in Cancer (deutsch: onkogene Transkription als Zielstruktur für neue Krebstherapien). Beteiligt an dem deutschlandweiten Netzwerk sind die Universitäten Frankfurt am Main, Dortmund, Köln, München, Tübingen, Würzburg und Kiel sowie die Universitätskliniken Essen, Frankfurt am Main und Tübingen und das Georg-Speyer-Haus in Frankfurt am Main, das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung in Dortmund und das Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund. Das Konsortium deckt alle Schritte der Arzneimittelentwicklung ab, von Screening und Strukturbiologie bis hin zu Medizinalchemie und toxikologischen Studien. Sprecher und Koordinator des Netzwerks ist Professor Stefan Knapp von der Universität Frankfurt am Main.