

## Neuer biochemischer Mechanismus bietet Ansatzpunkt für zukünftige Krebstherapien

**Warum ein Baustein des Lebens immer aus der Rolle fällt**

**Ob Bakterium, Pflanze oder Mensch - alles Leben nutzt dieselben 20 Aminosäuren zum Aufbau molekularer Strukturen. Die jeweilige Anzahl in den Zellen von diesen miteinander zu Ketten verknüpften Bausteinen unterscheidet sich kaum - mit einer Ausnahme: Cystein. Die Zellen meiden diesen schwefelhaltigen Proteinbestandteil, wenn ihre Lebensbedingungen sehr sauerstoffreich, also sehr oxidativ sind, und somit in der Umgebung mehr Sauerstoffradikale vorliegen. Die Ursache für diesen Effekt haben nun Wissenschaftler um Univ.-Prof. Dr. Bernd Moosmann vom Institut für Pathobiochemie der Universitätsmedizin Mainz herausgefunden. Wie die Forscher in der Zeitschrift „Redox Biology“ berichten, beschleunigt Cystein in lebenden Zellen die Weiterreichung von toxischen Radikalen von einem Molekül zum nächsten und wirkt damit für diese als „Kettentransfer-Agens“. Dadurch erhöht sich die toxische Wirksamkeit dieser freien Radikale in einer lebenden Zelle, was wiederum zu deren Tod führen kann. Die veröffentlichten neuen Erkenntnisse könnten langfristig dazu dienen, die Kettentransfer-Reaktion medizinisch zu nutzen und neue Wirkstoff-Therapien zur Behandlung von parasitären Infektionen und bösartigen Tumoren zu entwickeln.**

Ein Nebenprodukt des menschlichen Stoffwechsels sind sogenannte (freie) Radikale. Diese sind meist giftig und spielen bei verschiedenen degenerativen Erkrankungen und beim Alterungsprozess eine Rolle. Meist wirken sie nur in der Zelle ihres Entstehens toxisch und greifen auch dort nur wenige Zielstrukturen an, bevor sie abgebaut werden. Wenn sie aber Zugang zu Strukturen und somit Angriffsflächen erhalten, die ihnen vorher räumlich oder zeitlich nicht zugänglich waren, können sie jedoch weitaus größere Schäden anrichten. Die Möglichkeit dazu erhalten sie durch den sogenannten Kettentransfer, einem Prozess, bei dem die Aktivität einer wachsenden Radikalkette auf ein anderes Molekül übertragen wird. Daher versuchen offenbar fast alle Zellen mit hohem Sauerstoffumsatz, die Kettentransfer-Reaktion zu unterdrücken, indem sie Kettentransfer-bewirkende Bausteine wie Cystein vermeiden, so die Erkenntnis der Mainzer Wissenschaftler.

Der Mechanismus der Kettentransfer-Katalyse ist seit den 1940er Jahren aus der Polymerchemie bekannt, wurde jedoch noch nie in einer lebenden Zelle beobachtet. Der nun von den Forschern in der Studie „Prooxidative chain transfer activity by thiol groups in biological systems“ vorgelegte Nachweis, dass die Kettentransfer-Reaktion auch in lebenden Zellen existiert, könnte möglicherweise sogar medizinisch nutzbar sein.

Ansatzpunkt sind Mechanismen zur selektiven Tötung von pathologisch wirkenden Zellen, die in der Medizin eine große Bedeutung haben. Bei der medikamentösen Behandlung von Krebserkrankungen und parasitären Infektionen besteht eine der Herausforderungen darin, dass die zytotoxischen Wirkstoffe nur die krankmachenden Zellen abtöten sollen; die gesunden Zellen gilt es zu schonen. In der Kunststoffchemie gibt es nun verschiedenste synthetische Substanzen, die zum erwünschten und selektiven Kettentransfer bei der Herstellung von Kunststoffen eingesetzt werden. Möglicherweise könnten sich einige dieser Substanzen auch als Vorbild für zukünftige Medikamente eignen, und zwar gerade dann, wenn Zellen kontrolliert getötet werden sollen, die von vorneherein mehr

Radikale produzieren, wie beispielsweise bei verschiedenen Krebserkrankungen. Aufgrund vielversprechender präklinischer Vorversuche hat die Universitätsmedizin Mainz die zugrundeliegende Technologie mittlerweile zum Patent angemeldet.

Die Förderinitiative „Experiment!“ der Volkswagen-Stiftung, die radikal neue Forschungsvorhaben mit ungewissem Ausgang unterstützt, hat das hier vorgestellte Forschungsprojekt der Biochemiker Univ.-Prof. Dr. Parvana Hajieva und Univ.-Prof. Dr. Bernd Moosmann vom Institut für Pathobiochemie der Universitätsmedizin Mainz gefördert. An den Arbeiten waren auch Wissenschaftler der Präventiven Kardiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München und des Fachbereichs Biologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU) beteiligt.

**Originalpublikation:**

Sascha Kunath, Mario Schindeldecker, Antonio De Giacomo, Theresa Meyer, Selina Sohre, Parvana Hajieva, Clemens von Schacky, Joachim Urban, Bernd Moosmann. Prooxidative chain transfer activity by thiol groups in biological systems. *Redox Biology* 36, 101628 (2020).

DOI: [doi.org/10.1016/j.redox.2020.101628](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101628)