

Nicht bremsen, sondern beschleunigen: Neuer Ansatz in der Krebsforschung

Marburger Forschungsteam folgt neuer Strategie gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs

Was wäre, wenn man Krebs bekämpft, indem man ein wichtiges Enzym gezielt einschaltet, anstelle es auszuschalten? Genau das hat ein Forschungsteam der Philipps-Universität Marburg erstmals für das Enzym PRMT1 geschafft. Die Wissenschaftler*innen entwickelten einen kleinen Wirkstoff namens TR-07, der PRMT1 aktiviert. Dadurch sterben Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zellen leichter ab und eine etablierte Chemotherapie wirkt im Mausmodell besser. Die Entdeckung eröffnet einen neuen Weg in der Krebsforschung und wurde jetzt im Journal of Medicinal Chemistry (<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c03281>) veröffentlicht.

Perspektivwechsel

Die Überraschung: Bislang suchten Forschende weltweit vor allem nach Wirkstoffen, die für Krebs verantwortliche PRMT-Enzyme hemmen. Die Ergebnisse der Marburger Teams um Prof. Dr. Uta-Maria Bauer vom Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Prof. Dr. Wibke E. Diederich vom Institut für Medizinische Chemie und Prof. Dr. Peter Kolb vom Institut für Pharmazeutische Chemie zeigen einen anderen Weg, dass genau das Gegenteil – die Aktivierung statt der Hemmung – für bestimmte Krebsarten und Patient*innen funktionieren könnte. Mit TR-07 gelang die Entwicklung des ersten, selektiven Aktivators für PRMT1 – einer Arginin-Methyltransferase, die zum Beispiel bei Bauchspeicheldrüsenkrebs das Absterben von Tumorzellen unterstützen kann.

Durchbruch durch enge Kooperation und einen glücklichen Zufall

Hinter dem Erfolg steckt eine enge Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen an der Universität Marburg und die Bereitschaft, auch unerwartete Ergebnisse genau zu untersuchen. Ausgangspunkt waren frühere Befunde der Arbeitsgruppe von Prof. Bauer zur Rolle verschiedener PRMT-Familienmitglieder im Tumorgeschehen, unter anderem zum PRMT1-Enzym, das bei Bauchspeicheldrüsenkrebs als Tumorsuppressor wirken kann. Mithilfe computergestützter Verfahren identifizierte die Arbeitsgruppe von Prof. Kolb neben einer Reihe unselektiver Inhibitoren zufälligerweise auch eine vielversprechende aktivierende Ausgangssubstanz. Diese überraschende Entdeckung wurde dann im Labor von Prof. Diederich aufgegriffen. Dr. Christian Iking synthetisierte das Molekül, erzeugte zahlreiche Varianten und trieb damit die chemische Weiterentwicklung maßgeblich voran. Untersuchungen im Labor von Prof. Bauer lieferten die entscheidenden Erkenntnisse zur Wirkung von TR-07 und seinen Derivaten. Dr. Sepideh Salehipour-Bavarsad gelang es gemeinsam mit Dr. Caroline Bouchard und Dr. Marion Meixner aufzuzeigen, wie diese neue Wirkstoffklasse die Enzymaktivität in vitro beeinflusst und welche biologischen Effekte daraus in Zellkulturen und im Tiermodell resultieren. Strukturbiologische Analysen der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gert Bange halfen zu klären, wie und warum TR-07 das Enzym aktivieren könnte. Frau Salehipour-Bavarsad und Herr Iking teilen sich die Erstautorschaft dieser Studie. Dieses Kooperationsprojekt wurde maßgeblich von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB TRR81 „Chromatinveränderungen in der Differenzierung und Malignität“ und der KFO325 „Klinische Relevanz der Tumor-Stroma Wechselwirkungen im Pankreaskarzinom“ gefördert.

Weiter Weg von der Grundlagenforschung bis zur Therapie

Bis zu einem Medikament ist es noch ein weiter Weg. Zunächst wollen die Forschenden TR-07 weiter verbessern und prüfen, welche Krebsarten besonders von diesem Ansatz profitieren. Das Prinzip könnte künftig dazu beitragen, bestehende Chemotherapien durch eine gezielte Kombinationsbehandlung zu verstärken. Die Studie zeigt zugleich, welche Chancen entstehen, wenn an der Universität Marburg Pharmazie, Chemie und Krebsforschung eng zusammenarbeiten – von der computergestützten Suche nach einem Molekül bis zum Nachweis seiner Wirkung auf den Organismus.

Originalpublikation: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c03281>

Sepideh Salehipour-Bavarsad, Christian Iking, Jonas Kammertöns, Caroline Bouchard, Marion Meixner, Michael Daude, Wieland Steinchen, Felix Terwesten, Johanna Senst, David Vonhören, Sinja Rakow, Anne Kagerhuber, Sona Martirosian, Katrin Roth, Daniel Hilger, Stefanie Dörr, Gina Bach, Van Tuan Trinh, Anett Hauser, Frank Abendroth, Olalla Vazquez, Gert Bange, Jörg Walter Bartsch, Detlef Klaus Bartsch, Peter Kolb, Wibke E. Diederich, Uta-Maria Bauer: Small-Molecule Activators of PRMT1: Discovery, SAR Analyses, and Proapoptotic Effects in Pancreatic Cancer Cells; Journal of Medicinal Chemistry (2026); DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c03281