

Prostatakrebs: Neu entwickelter Hemmstoff zeigt großes Potenzial

Neuer epigenetischer Hemmstoff wirkt auch bei therapieresistenten Prostatakrebszellen

Mehr als 65.000 Männer erkranken in Deutschland jährlich an Prostatakrebs. 12.000 Männer entwickeln eine behandlungsresistente Form, die letztlich tödlich endet. Ein Team von Forscher*innen der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg hat nun einen Wirkstoff entwickelt, der künftig eine neue Therapieoption darstellen könnte. Dieser Wirkstoff, als KMI169 bezeichnet, richtet sich gegen ein Enzym, das bei der Entstehung von Prostatakrebs eine entscheidende Rolle spielt. Der Hemmstoff zeigte unter anderem großes Potenzial bei Krebszellen, die gegen herkömmliche Therapien resistent waren. Ihre Studie veröffentlichten die Forscher*innen der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Freiburg und des Instituts für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Freiburg am 2. Januar 2024 in der Zeitschrift *Nature Communications*.

„Wir hatten das Enzym KMT9 schon lange als möglichen Angriffspunkt bei Prostatakrebs im Visier. Die Entwicklung des spezifischen Hemmstoffs ist jetzt ein entscheidender Schritt, um Prostatakrebs deutlich besser zu bekämpfen“, erklärt Studienleiter Prof. Dr. **Roland Schüle**, Wissenschaftlicher Direktor der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Freiburg und Dr. **Eric Metzger**, Gruppenleiter in der Abteilung Schüle. Besonders wertvoll ist sein möglicher Einsatz bei therapieresistenten Krebsformen. „Bei dieser Therapieresistenz versagt die klassische antihormonelle Behandlung oft binnen weniger Monate und die Krankheit schreitet dann rasant voran. Der von uns entwickelte Hemmstoff bietet uns hier einen hochinnovativen Therapieansatz“, sagt Schüle.

Neuer Ansatz auch für Blasenkrebs relevant

Die Gruppen um Schüle und um Co-Autor Prof. Dr. **Manfred Jung**, Leiter der Arbeitsgruppe Chemische Epigenetik des Instituts für Pharmazeutische Wissenschaften, konnten in Zellkulturen zeigen, dass das Enzym KMT9, eine sogenannte Methyltransferase, einen kritischen Faktor in der Entwicklung und dem Fortschreiten von bestimmten Krebsarten wie Prostata- oder Blasenkrebs darstellt. „Der Hemmstoff passt wie ein maßgeschneiderter Schlüssel in sein Schloss und blockiert die Funktion von KMT9 und damit auch das Wachstum sowohl von Prostata- als auch Blasenkrebszellen“, sagt Jung. Die Entwicklung von KMI169 wurde durch die Kristallstrukturanalyse von KMT9 und zahlreiche weitere Untersuchungen geleitet. „Wir haben die Verbindung mehrfach modifiziert, um ihre Potenz, Selektivität und medikamentösen Eigenschaften zu erhöhen.“

Originaltitel der Studie: Structure-guided design of a selective inhibitor of the methyltransferase KMT9 with cellular activity. *Nat Commun* **15**, 43 (2024).

DOI: 10.1038/s41467-023-44243-6

Link zur Studie: www.nature.com/articles/s41467-023-44243-6