

## Reaktionsmechanismus der PUVA-Lichttherapie von Hauterkrankungen aufgeklärt

**Chemie: Veröffentlichung im Journal of the American Chemical Society**

Ein Team von Chemikern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) hat zusammen mit Münchner Kollegen aufgeklärt, welche chemischen Vorgänge bei der sogenannten PUVA-Therapie ablaufen. Dabei werden gezielt Schädigungen an der DNA von erkrankten Zellen hervorgerufen. Die Ergebnisse veröffentlichte das Team um Prof. Dr. Peter Gilch jetzt in der Fachzeitschrift Journal of the American Chemical Society.

Der Begriff „PUVA“ steht für „Psoralen“ und „UV-A-Strahlung“. Die Psoralene sind pflanzliche Naturstoffe, die aus Doldenblütlern, wie zum Beispiel dem Riesenbärenklau, gewonnen werden können. Mit psoralenhaltigen Pflanzenextrakten wurden bereits im alten Ägypten Hauterkrankungen behandelt. Die moderne medizinische Nutzung begann in der 1950er Jahren. Von da an wurden sie für die lichtabhängige Therapie von Hauterkrankungen wie Schuppenflechte und Weißfleckenkrankheit eingesetzt. In den 1970er Jahren begann man, die PUVA-Therapie auch für die Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms, einem Hautkrebs, zu nutzen.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus wusste man bereits, dass sich die Psoralene zwischen die Bausteine des Erbmoleküls DNA schieben. Werden sie mit UV-Licht bestrahlt, binden sie das Thymin – eine bestimmte Base der DNA –, und schädigen dadurch das Erbmolekül irreversibel. Dies wiederum löst den programmierten Zelltod aus, wodurch die erkrankte Zelle schließlich zerstört wird.

Forscherinnen und Forscher um Prof. Dr. Peter Gilch vom HHU-Institut für Physikalische Chemie haben nun mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wolfgang Zinth von der LMU München den genauen Mechanismus dieser Anbindungsreaktion analysiert. Sie setzten dazu die zeitaufgelöste Laserspektroskopie ein.

Sie stellten fest, dass – nachdem das Psoralen-Molekül UV-Licht absorbiert hat – die Kopplung in zwei Schritten erfolgt: Zunächst bildet es eine Einfachbindung mit der DNA-Base Thymin aus. Als zweites entsteht eine weitere Einfachbindung, so dass letztlich ein stabiler Vierring – ein Cyclobutan-Ring – das Psoralen mit der DNA verbindet. Die Düsseldorfer und Münchner Forscher konnten weiterhin zeigen, dass der erste Schritt innerhalb einer Mikrosekunde abläuft, der zweite rund 50 Mikrosekunden benötigt. Sie verglichen diesen Prozess mit der Schädigung der „nackten“ DNA durch UV-Licht. Auch hierbei bilden sich häufig Cyclobutan-Ringe, wobei der Vorgang noch erheblich schneller abläuft als derjenige unter Beisein der Psoralene.

Prof. Gilch nennt den Hintergrund der Forschung: „Wenn wir verstehen, wie die Reaktionen im Einzelnen ablaufen, können wir gezielt die Psoralene chemisch so verändern, dass die PUVA-Therapie noch effektiver wird.“ Solche leistungsfähigeren Psoralenmoleküle will er zusammen mit seinem Chemikerkollegen Prof. Dr. Thomas Müller im Rahmen eines DFG-Projekts an der HHU entwickeln.

**Originalpublikation:**

Janina Diekmann, Julia Gontcharov, Sascha Fröbel, Christian Torres Ziegenbein, Wolfgang Zinth, Peter Gilch, The Photoaddition of a Psoralen to DNA proceeds via the Triplet State, Journal of the American Chemical Society, 2019  
DOI: 10.1021/jacs.9b06521

**Weitere Informationen:**

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.9b06521>