



09.10.2014 (Sok/München)

Neue Methode kann Nebenwirkungen von Krebsmedikamenten vorhersagen

Jedes neue Krebsmedikament kann die Überlebenschancen von Patienten erhöhen. Leider bringen diese Medikamente manchmal jedoch schwere Nebenwirkungen mit sich, deren Ursachen bisher selten entschlüsselt werden konnten. Einem internationalen Wissenschaftlerteam aus München, Heidelberg, Schweden und Singapur ist es nun gelungen, eine neue Methode zu entwickeln, mit der sie Nebenwirkungen auf Zellebene erklären und sogar vorhersagen können.

Krebsmedikamente rufen neben der erhofften Wirkung auf Krebszellen oft schwerwiegende, teilweise schmerzhaft Nebenwirkungen hervor. Zu den bekannteren Nebenwirkungen gehören Haarausfall, Übelkeit und Immunschwäche. Viele Patienten leiden darüber hinaus an Kribbeln in den Händen bis hin zu schweren Nervenstörungen wie dem Verlust des Tastsinns oder klagen über Lichtempfindlichkeit, was die Lebensqualität erheblich einschränkt. Ein Grund dafür liegt in der Wirkungsweise der Medikamente: Viele greifen nicht nur die gewünschten Ziele, bestimmte Proteine in den Krebszellen, an, sondern auch andere Proteine in gesunden Zellen. Das kann in manchen Fällen die gewünschte Wirkung sogar noch steigern, sorgt in den meisten Fällen jedoch vorrangig für Nebenwirkungen. Ließen sich diese „falschen“ Ziele eines neuen Medikaments vorab erfassen, könnten seine Nebenwirkungen vorhergesagt werden. Man wüsste, ob, warum und vor allem wie ein Medikament Nebenwirkungen hervorruft.

Mit einem einfachen aber ausgeklügelten Verfahren ist dies Wissenschaftlern von Cellzome in Heidelberg und dem Karolinska Institut Schweden in Kollaboration mit Professor Bernhard Küster von der Technischen Universität am DKTK-Partnerstandort München gelungen. Durch Erhitzen von Leukämiezellen auf Temperaturen zwischen 40 und 70 Grad konnten die Wissenschaftler neue Zielproteine von Medikamenten identifizieren. Durch die Hitze begannen die Proteine in den Zellen zu schmelzen. „Jedes der vielen verschiedenen Proteine in einer Zelle hat ein eigenes, charakteristisches Schmelzverhalten. Das können wir messen“, erklärt der Erstautor der Studie, Dr. Mikhail Savitski. „Geben wir den Zellen nun Krebsmedikamente, binden diese an bestimmte Proteine und verändern sie. Diese Veränderungen schlagen sich auch im Schmelzverhalten nieder, was wir wiederum messen können.“ Im Idealfall binden die Medikamente nur an die gewünschten Zielproteine. In den meisten Fällen jedoch binden sie auch an Proteine, die nicht (nur) in Krebszellen, sondern auch in gesunden Zellen vorkommen. Das Resultat sind Nebenwirkungen. Mit Hilfe der Protein-Massenspektrometrie konnten die Wissenschaftler diese Veränderungen im Schmelzverhalten der Proteine in lebenden Zellen verfolgen. „Die Effekte eines Medikaments lassen sich so genau erfassen. Wir hoffen damit in Zukunft viele Nebenwirkungen erklären oder sogar vorhersagen zu können“, sagt Bernhard Küster, Leiter der beteiligten Forschergruppe am DKTK Standort der TU München.

Im Rahmen ihrer Studie haben die Wissenschaftler bereits einige Krebsmedikamente mit der neuen Methode untersucht. Darunter war auch das Medikament Vemurafenib, mit dem vor allem Patienten mit schwarzem Hautkrebs, dem Melanom, behandelt werden. Entwickelt

wurde es, um das Krebsprotein B-Raf zu blockieren. Es verursacht jedoch bei vielen Patienten auch eine schmerzhafte und das Leben einschränkende Lichtempfindlichkeit. Den Wissenschaftlern gelang es nun mit ihrer neuen Methode, ein neues, unerwartetes Zielprotein dieses Wirkstoffs zu entdecken: das Enzym Ferrochelatase. Es wird für die Herstellung des Blutfarbstoffs Häm benötigt. Wird gesunden Zellen Vemurafenib verabreicht, wird die Funktion des Enzyms Ferrochelatase unterbunden, was sich im Schmelzverhalten des Enzyms messen lässt. Dieser Funktionsverlust ist bereits von einer anderen Erkrankung bekannt: Patienten mit kutaner Porphyrrie, einer genetisch bedingten Stoffwechselstörung, die sich in einer sehr starken und schmerzhaften Lichtempfindlichkeit der Haut zeigt, weisen den gleichen Defekt auf. Diese Erkenntnis hat einen direkten klinischen Nutzen und gibt Bernhard Küster Anlass zur Hoffnung: „Dank unserer Ergebnisse sollte es in Zukunft möglich sein, Wirkstoffe so zu entwickeln, dass sie nicht mehr an das Enzym Ferrochelatase binden und damit die Patienten keine Lichtempfindlichkeit mehr als Nebenwirkung von Krebsmedikamenten befürchten müssen.“

Mikhail Savitski, Friedrich Reinhard, Holger Franken, Thilo Werner, Maria Fälth Savitski, Dirk Eberhard, Daniel Molina, Rozbeh Jafari, Rebecca Bakszt Dovega, Susan Klaeger, Bernhard Kuster, Pär Nordlund, Marcus Bantscheff, Gerard Drewes: Tracking cancer drugs in living cells by thermal profiling of the proteome. Science 2014. DOI 10.1126/science.1255784.

Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) verbindet sich das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg als Kernzentrum langfristig mit onkologisch besonders ausgewiesenen Universitätskliniken in Deutschland. Am Kernzentrum DKFZ und den sieben Partnerstandorten Berlin, Dresden, Essen/Düsseldorf, Frankfurt/Mainz, Freiburg, München und Tübingen arbeiten insgesamt zwanzig Einrichtungen zusammen. Vorrangiges Ziel der im DKTK kooperierenden Wissenschaftler und Ärzte ist es, die Ergebnisse der Grundlagenforschung möglichst rasch in neue Ansätze zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen zu übertragen. Dazu werden an allen Partnerstandorten gemeinsame Translationszentren aufgebaut. Patienten sollen für innovative Studien gemeinsam rekrutiert, Daten einheitlich erfasst und Labormethoden harmonisiert und innerhalb des Konsortiums verfügbar werden. Dafür bietet das DKTK den Partnern eine gemeinsame Infrastruktur für die Forschung. Aufgabe des DKTK ist es weiterhin, junge Mediziner und Naturwissenschaftler in der Krebsmedizin und der translationalen Krebsforschung auszubilden. Das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung ist eine gemeinsame Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, der beteiligten Bundesländer, der Deutschen Krebshilfe und des Deutschen Krebsforschungszentrums. Es zählt zu den sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG).

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: +49 6221 42-2854
Fax: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de
www.dkfz.de

Sonja Klein
Deutsches Krebsforschungszentrum
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Phone: +49 6221 42 2254
Email: sonja.klein@dkfz-heidelberg.de
www.dkfz.de/de/dkfk