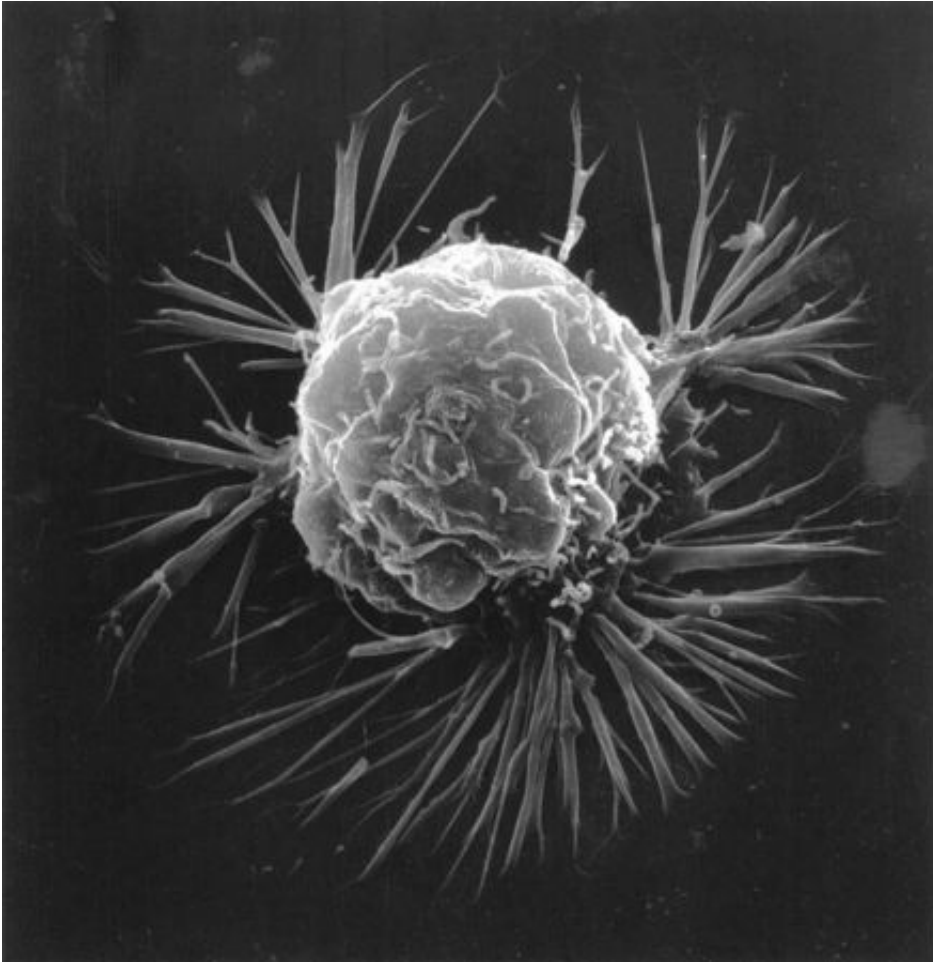


MEDIKAMENTENSTUDIE

Neuer Ansatz im Kampf gegen Krebszellen

Die Biologin Kathrin Thedieck hat in der Laborgruppe von Ralf Baumeister an der Uni Freiburg erforscht, wie menschliche Zellen ihren täglichen Stress bewältigen. Dabei ist sie auf eine neue Achillesferse von Tumorzellen gestoßen.



Steht besonders unter Stress: Krebszelle Foto: NCI/Uni Freiburg

Darüber berichtet Thedieck jetzt in der renommierten Fachzeitung Cell Ein zukünftiger Ansatzpunkt für Krebsmedikamente? Ein Interview.

BZ: Frau Dr. Thedieck, Körperzellen haben eine gesicherte Anstellung, müssen sich nicht ständig hetzen und ihr engeres Umfeld ist ihnen in der Regel eigentlich auch wohlgesonnen, warum leiden sie trotzdem angeblich unter Stress?

Thedieck: Eine Zelle leidet unter Stress, wenn sich in ihrem Inneren als Reaktion auf äußere und innere Einflüsse zu viel sogenannte Sauerstoffradikale bilden. Also aggressive chemische Substanzen, die das Erbgut und die Zellbausteine angreifen und zum Beispiel Mutationen verursachen können.

BZ: Welche Einflüsse setzen die Zelle derart unter Druck, dass sie sich gegen die eigenen

Produkte wehren muss?

Thedieck: Zum Beispiel UV-Strahlen der Sonne. Oder Sport. Damit wir uns zum Beispiel bewegen können, müssen die Muskelzellen in ihren Kraftwerken, den Mitochondrien, Energie produzieren. Als Nebenprodukt dieser Energieproduktion entstehen aber auch immer die genannten Sauerstoffradikale, mit denen die Zelle dann umgehen muss. Allerdings sollte man auch erwähnen: Auch in der Zelle darf man sich Stress nicht nur als etwas Negatives vorstellen. Unser Organismus ist für einen gewissen Stresslevel ausgelegt. Wenn wir davon nicht genug bekommen, ist das auch nicht gesund. Zum Beispiel dienen manche dieser Moleküle, wir nennen sie auch reaktive Sauerstoffspezies oder kurz Ros, der Zelle wiederum gleichzeitig als Signalüberträger.

BZ: Laut Ihrer Forschung haben die Körperzellen nun Tricks entwickelt, um ihren Stress in den Griff zu bekommen. Welche?

Thedieck: Unter Stress fährt die Zelle alles runter, was sie nicht braucht, und lässt nur das auf vollen Touren laufen, was sie wirklich für die Stressantwort benötigt. Dazu gehört zum Beispiel die Herstellung von Stressproteinen wie den Chaperonen. Diese Eiweiße verhindern, dass sich die Zellbausteine unter dem Einfluss der Sauerstoffradikale nicht falsch falten und dadurch unbrauchbar werden. Ein anderes Beispiel sind Proteine, die ihre Umgebung schützen, indem sie reaktive Sauerstoffspezies direkt abbauen. Wenn die Zelle allerdings merkt, dass sie trotz aller Gegenmaßnahmen den Stress nicht in den Griff kriegt, greift sie zum äußersten aller Mittel: Sie schaltet ihr Selbstmordprogramm, die Apoptose, an. Und das, so haben wir gezeigt, könnte sich die Medizin zu Nutze machen.

BZ: Wie?

Thedieck: Es wäre natürlich dumm, wenn die Zellen schon bei der sonntäglichen Joggingrunde anfangen würden, sich umzubringen. Das heißt, es muss gleichzeitig auch Mechanismen geben, die diese Stressantwort abpuffern. Mechanismen, die dem Körper bei vorübergehendem Stress helfen, mit der Belastung umzugehen. Das gilt im Besonderen für Krebszellen, die oft angesichts ihrer riesigen Vermehrungsraten unter ganz besonderem Stress stehen. Statt die Krebszellen direkt zu attackieren, so unsere These, wäre es deshalb auch denkbar, diese Puffer auszuschalten und dann die Tumorzellen in den Suizid zu treiben.

BZ: Und wie wäre das möglich?

Thedieck: Wir kennen inzwischen Mechanismen, über die die Zelle ihre Stressantwort kontrolliert. Sobald die Belastung zu groß wird, bildet sie sogenannte Stressgranula, also übersetzt Stresskörnchen. Dabei handelt es sich um kleine Proteinknäuel, die verschiedenste Funktionen übernehmen. Zum Beispiel verhindern sie, dass das Selbstmordprogramm zu früh anspringt. Man kann in Experimenten sogar sehen, dass die Zellen vermehrt in Apoptose gehen, wenn man diese Stressgranula ausschaltet.

BZ: Was könnte dieses Wissen dem Krebskranken nützen?

Thedieck: Wir haben den Proteinkomplex mTORC1 unter die Lupe genommen, der eine Schlüsselrolle bei der Stressantwort spielt. Er hilft der Zelle, sich selbst zu schützen. Nimmt der Stress allerdings überhand, kann seine Funktion ins Gegenteil umschlagen: Wenn das mTORC1 zu aktiv wird, treibt das die Zelle in die Apoptose, dann stirbt sie ab. Die Stressgranula sind in der Lage, diese fatale Kettenreaktion zu bremsen. Sie können einzelne

mTORC1-Komplexe wieder demontieren und aus dem Verkehr ziehen. Damit das stattfindet, sind sie aber auf die Hilfe des Moleküls Astrin angewiesen. Über das Astrin, das konnten wir jetzt zeigen, können Stressgranula eine Verbindung zu dem Komplex herstellen.

BZ: Sie haben Ihre Entdeckung zum Patent angemeldet. Das heißt, Sie trauen ihr auch eine medizinische Bedeutung zu?

Thedieck: Was total spannend ist: Es gibt zwei Studien, die zeigen, dass in manchen Lungen- und Brusttumoren genau dieses Astrin verstärkt gebildet wird – und dass genau diese Tumoren eine besonders schlechte Prognose haben. Im Labor haben wir zeigen können, dass derartige Krebszellen tatsächlich, wenn man in ihnen das Astrin blockiert, schneller ihr Selbstzerstörungsprogramm einschalten. Besonders, wenn man die Zellen mit Apoptose-auslösenden-Substanzen unter Stress setzt. Gängige Chemotherapie-Medikamenten tun genau das.

BZ: Verstehe ich Sie richtig? Sie wollen über den Ansatzpunkt Astrin die Krebszellen empfindlicher gegen Chemotherapeutika machen?

Thedieck: Genau, das ist die Idee dahinter. Auf diese Weise könnte sich bei Tumoren mit einem besonders hohen Astrin-Gehalt die Wirkung der Medikamente verbessern lassen.

BZ: Aber würde man damit nicht auch das Leben gesunder Körperzellen gefährden?

Thedieck: Nicht unbedingt. Denn in normalen Körperzellen ist der Astrin-Level sehr niedrig. Deshalb gehen wir davon aus, dass die Nebenwirkungen eines solchen Medikaments akzeptabel wären. Zumindest bei Ratten lässt sich das bereits nachweisen.

BZ: Was wäre der nächste Schritt, um ein solches Medikament tatsächlich auch auf den Markt zu bringen?

Thedieck: Wir wollen nun untersuchen, wie groß der Anteil der Tumorpatienten ist, bei denen tatsächlich ein erhöhter Astrin-Spiegel in den Zellen nachweisbar ist. Zudem gilt es, Substanzen zu finden, die Astrin blockieren und sich gleichzeitig auch als Medikamente nutzen lassen. Das heißt, wir werden im Labor nun die verschiedensten Substanzen screenen.

BZ: Und wenn all das gelingt, kann man damit rechnen, dass ein Pharmaunternehmen auf sie zukommt...

Thedieck: Ja – hoff ich mal (lacht).

Autor: Michael Brendler