Schlüssel zum Ausschalten von Krebszellen

Categories : Anlagen & Komponenten, Lohnherstellung & Services, Messtechnik & Analytik

Date : 27. August 2021

Indem der Chemiker Dr. Christoph Selg fast täglich zwischen zwei unterschiedlichen Laboren an der Universität Leipzig pendelte, verknüpfte er auf diese Weise auch zwei Wissenschaftsdisziplinen. Indem er und seine Kolleginnen und Kollegen die Pharmazie und die Anorganische Chemie zusammenbrachten, ist es ihnen gelungen, eine Gruppe vielversprechender potentieller Wirkstoffe für die Krebstherapie zu entwickeln: die sogenannten Borinostats.
Zahlreiche Krebstherapeutika beruhen auf der gezielten Bekämpfung kranken Gewebes, ohne dabei gesundes Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen. Eine probate Methode, um zwischen Gut und Böse zu unterscheiden, ist die gezielte Blockade von Enzymen, die in Krebszellen übermäßig stark produziert werden. Der Stoffwechsel der Zelle wird dadurch so sehr gestört, dass der kontrollierte Zelltod eingeleitet wird und die Krebszelle schließlich abstirbt, wohingegen gesunde Zellen weitgehend unbehelligt bleiben. Eine Enzymfamilie, die die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gezielt blockieren können möchten, ist die der 18 Histondeacetylasen (HDACs), denn sie spielt bei einigen Krebserkrankungen, aber auch bei HIV, Entzündungs- und Immunerkrankungen, sowie bei neurodegenerativen und parasitären Erkrankungen eine zentrale Rolle. Die Forscherinnen und Forscher arbeiten daran, nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip Wirkstoffe zu entwickeln, die exklusiv die Enzymtasche des gewünschten Enzyms blockieren, ohne aber die Funktionen anderer Enzyme zu beeinträchtigen. Die gesuchten Schlüssel funktionieren als sogenannte Inhibitoren und werden im Fall der Histondeacetylasen als HDACi bezeichnet.

Ziel: Anorganische Bausteine in die Entwicklung der Wirkstoffe integrieren

Am Institut für Pharmazie der Universität Leipzig forschte die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Finn K. Hansen (bis Sommer 2020 Juniorprofessor für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der Universität Leipzig; seit Kurzem Professor für Pharmazeutische Chemie an der Universität Bonn) seit einigen Jahren an solchen HDACi. Üblicherweise greifen Forscherinnen und Forscher dabei auf die hauptsächlich Kohlenstoff-basierten Synthesebausteine der Organischen Chemie zurück. Das Problem: Die Auswahl an möglichen Bausteinen ist begrenzt. Um die Bibliothek zu erweitern, schloss sich Hansens Gruppe deshalb mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. h.c. Evamarie Hey-Hawkins am Institut für Anorganische Chemie zusammen, die das Knowhow und die Infrastruktur zur Verfügung stellte, um nun auch anorganische Bor-basierte Bausteine in die Entwicklung von HDACi zu integrieren.

> Bor-Verbindungen sind oft sehr luft- und wasserempfindlich, deshalb mussten die Synthesen der anorganischen Bausteine unter einer Schutzgas-Atmosphäre in speziellen Apparaturen durchgeführt werden. Die Labore der Hey-Hawkins-Gruppe sind auf diese sogenannte Schlenk-Technik spezialisiert. Sicher verpackt wurden die Verbindungen dann zur Synthese der fertigen Wirkstoffe ins Institut für Wirkstoffentwicklung (IWE) transportiert.
> - Dr. Christoph Selg

Das Ergebnis: Die neuen Wirkstoff-Moleküle bestanden nun zur einen Hälfte aus herkömmlichen organischen HDACi-Wirkstoffgerüsten und zur anderen Hälfte aus anorganischen Bor-Clustern (Carboranen). Die Leipziger Forscherinnen und Forscher tauften sie Borinostats.

Wirksam und präzise steuerbar

In umfangreichen in-vitro-Tests am Institut für Wirkstoffentwicklung der Universität Leipzig, am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn und an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf stellte sich heraus, dass die neuen Verbindungen nicht nur sehr wirksam waren, sondern sich auch besonders präzise auf das Enzym Histondeacetylase 6 steuern ließen, das bei der Behandlung von Krebs besonders relevant ist.
Mit diesem neuen Konzept stehen nun Schlüssel und Generalschlüssel für HDACs zur Verfügung. Unsere Borinostats stellen ein vielversprechendes Fundament für weitere anorganisch-pharmazeutische kooperative Forschungsansätze dar, so Selg. Die Ergebnisse zu den neuen Wirkstoffen wurden kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift Chemical Science publiziert.