



Therapierelevante Forschung in der Inneren Medizin

Naumann, M.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden maßgebliche Fortschritte im Verständnis der molekularen Ursachen der Tumorentwicklung und bei der Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen erzielt. Augenmerk in der derzeitigen Therapieforschung besitzen insbesondere Moleküle, die für die Regulation posttranslationaler Modifikationen bei Proteinen verantwortlich sind. Proteine können durch funktionelle Gruppen, wie Acetyl- und Phosphatgruppen, oder durch kovalent-konjugierte Proteine (z.B. Sumo, NEDD8 und Ubiquitin) eine posttranslationale Modifikation (PTM) erfahren. Eine sehr häufige PTM stellt das Protein Ubiquitin dar, welches in einer Kette von mehreren Ubiquitinmolekülen (Polyubiquitinylierung) an Proteine gebunden wird. Bei einer bestimmten Verknüpfung der Ubiquitin-Moleküle über die Aminosäure Lysin-48 (K48-Polyubiquitinylierung) wird der Abbau des Zielproteins durch das 26S Proteasom initiiert. Therapeutika wie z.B. Bortezomib (Velcade) inhibieren diesen 26S Proteasom-abhängigen Proteinabbau. Da die Akkumulation nicht abgebauter Proteine zum Zelltod (Apoptose) führt, stellt Bortezomib ein wichtiges Therapeutikum innerhalb der Krebstherapie dar. Gegenwärtig wird Bortezomib bei der Behandlung von Multiplen Myelomen und Mantelzelllymphomen eingesetzt. Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Symptome, Thrombozytopenie, periphere Neuropathie und Fatigue treten jedoch häufig auf und zudem entwickeln Patienten auch eine Bortezomib-Resistenz (Nalepa et al., 2006). Zur Verbesserung der Behandlung sind Therapeutika mit einer höheren Spezifität wünschenswert. Auf molekularer Ebene sind Regulatorproteine, die für die Regulation der vielfältigen PTMs verantwortlich sind, ideale Kandidaten für therapeutische Zielstrukturen. Aktuelle Beispiele aus der Therapieforschung werden hierzu im Folgenden vorgestellt.

Der pharmakologische Inhibitor MLN4924 (Millenium Pharmaceuticals Inc.) ist ein Beispiel für ein potentiell neues Therapeutikum, das spezifisch ein Regulatorprotein (NEDD8-activating enzyme, NAE) inhibiert. NAE ist innerhalb einer Enzymkaskade als erstes Enzym (E1) an der effizienten Übertragung von NEDD8 an Zielproteine beteiligt. MLN4924 wird gegenwärtig von der Fa. Millenium in mehreren klinischen Studien der Phase I erprobt. Experimentelle Analysen zeigten, dass MLN4924 den Zellzyklus arretiert und Zellen in die Apoptose zwingt (Soucy et al., 2009). Durch eine Enzymkaskade (E1-E3) reguliert, wird NEDD8 z.B. an Cullin-Moleküle gebunden und ist für deren Aktivität maßgeblich. Culline sind integrale Komponenten von Cullin-RING-Ligasen (CRL), die für die Ubiquitinylierung unterschiedlicher Zielproteine verantwortlich sind. Die

Aktivität von NAE und CRL ist essentiell für die Regulation von NF- κ B, einem wichtigen Transkriptionsfaktor bei Entzündungsprozessen und der Apoptose. Ein Hauptgrund für die chemotherapeutische Resistenz und das Überleben von Tumorzellen ist bedingt durch die Aktivierung des NF- κ B-Systems, welches Signalprozesse der Apoptose inhibiert und die Transkription von anti-apoptischen Genen induziert. Die zelluläre Lokalisation und Aktivität von NF- κ B wird durch den Inhibitor I κ B α reguliert. Die Stimulus- und CRL-abhängige Ubiquitinylierung (K-48) von I κ B α führt zu dessen Abbau und der Aktivierung von NF- κ B (Abb. 1). Die MLN4924-vermittelte Inhibition von NAE inhibiert den Abbau des NF- κ B Inhibitors I κ B α und ermöglicht eine frühzeitige Apoptose.

In weiteren experimentellen Untersuchungen führte die MLN4924 Behandlung von Mäusen, in denen subkutan Tumorzellen (Xenograft) aus humanen diffusen B-Zell-Lymphomen (DLBCL, Non-Hodgkin Lymphom) transplan-

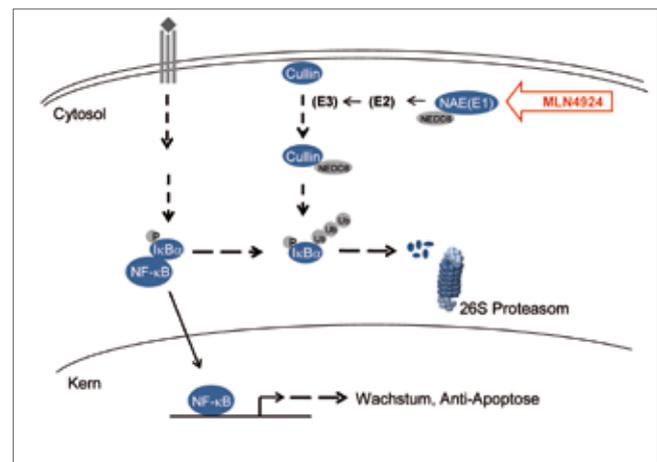


Abbildung 1: NEDD8-aktivierendes Enzym (NAE) als therapeutische Zielstruktur

tiert wurden, zur Regression des Tumorvolumens. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass MLN4924 die Apoptose durch weitere molekulare Mechanismen abhängig von der Art des Lymphoms induzieren kann (Milhollen et al., 2010). Die selektive Wirkung von MLN4924 gegenüber NAE verspricht als Therapeutikum möglicherweise geringe Nebenwirkungen.

Ein weiteres Beispiel für neue therapeutische Zielstrukturen sind Proteine, die als Inhibitoren der Apoptose (c-IAP, XIAP) beschrieben sind. Alterationen in diesen Molekülen sind in

einigen Tumorerkrankungen prävalent sowie assoziiert mit Krankheitsprogression, schlechter Prognose und Chemoresistenz. In Nierenzellkarzinomen wurde eine erhöhte XIAP und eine verringerte Expression von SMAC/DIABOLO beschrieben. SMAC/DIABOLO-Moleküle sind endogene Regulatoren der c-IAP/XIAP Expression (Bilim et al., 2008). SMAC-Mimetika, die das SMAC/DIABOLO Protein bezüglich ihrer Funktion imitieren, besitzen großes Potential in der Krebstherapie Anwendung zu finden. Auf molekularer Ebene ist c-IAP1 Stimulus-abhängig für die Polyubiquitylierung von Komponenten im NF- κ B System verantwortlich (Broemer et al., 2010) und blockiert die Apoptose (Abb. 2).

Unterschiedliche Inhibitoren werden derzeit als SMAC-Mimetika von der pharmazeutischen Industrie (z.B. Novartis, TetraLogic Pharmaceuticals, Ascenta Therapeutics, Human Genome Sciences) in der klinischen Phase I untersucht (Tab. 1). Neben den SMAC-Mimetika sind weitere therapeutisch-relevante Inhibitoren in der klinischen Prüfung. Dazu zählen pflanzliche Isoflavone (Phenoxodiol, Fucoxanthin) (Miura et al., 2009). Phenoxodiol wird zurzeit in der klinischen Phase III bei der Behandlung von Karzinomen evaluiert und scheint die Sensitivität für die Chemotherapie von chemoresistenten Karzinomen zu erhöhen. Fucoxanthin wird gegenwärtig präklinisch bezüglich der Behandlung von T-Zell Leukämien analysiert.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. rer. nat. Michael Naumann
 Institut für experimentelle Innere Medizin
 Otto-von-Guericke-Universität
 Leipziger Str. 44
 39120 Magdeburg
 E-Mail: naumann@med.ovgu.de

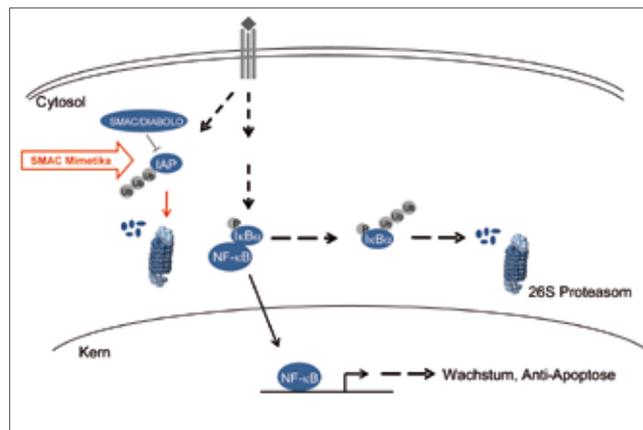


Abbildung 1: Inhibitoren der Apoptose (IAPs) als therapeutische Zielstruktur

Zusammenfassung

Neue therapeutische Zielstrukturen, wie das NEDD8-aktivierende Enzym (NAE) und die Inhibitoren der Apoptose (c-IAP, XIAP), die an der Regulation von Proteinmodifikationen beteiligt sind, stellen vielversprechende Kandidaten für zukünftige Therapeutika in der Krebstherapie dar und befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung (Phasen I bis II). Weitergehende Untersuchungen zur zellulären Kontrolle von Proteinmodifikationen durch kovalent-konjugierte Proteine, eröffnen zukünftig Optionen für die Identifizierung weiterer therapeutisch-relevanter Inhibitoren.

Organisation	Therapeutikum	Anwendung	klinische Phase
Novartis Pharmaceuticals	LCL161	fortgeschrittene solide Tumore	Phase I
TetraLogic Pharmaceuticals	TL32711	solide Tumore und Lymphome	Phase I
Ascenta Therapeutics	AT-406	fortgeschrittene solide Tumore und Lymphome	Phase I
Human Genome Sciences	HGS1029	fortgeschrittene solide Tumore und Lymphome	Phase I

Tabelle 1: IAP Antagonisten in klinischen Studien