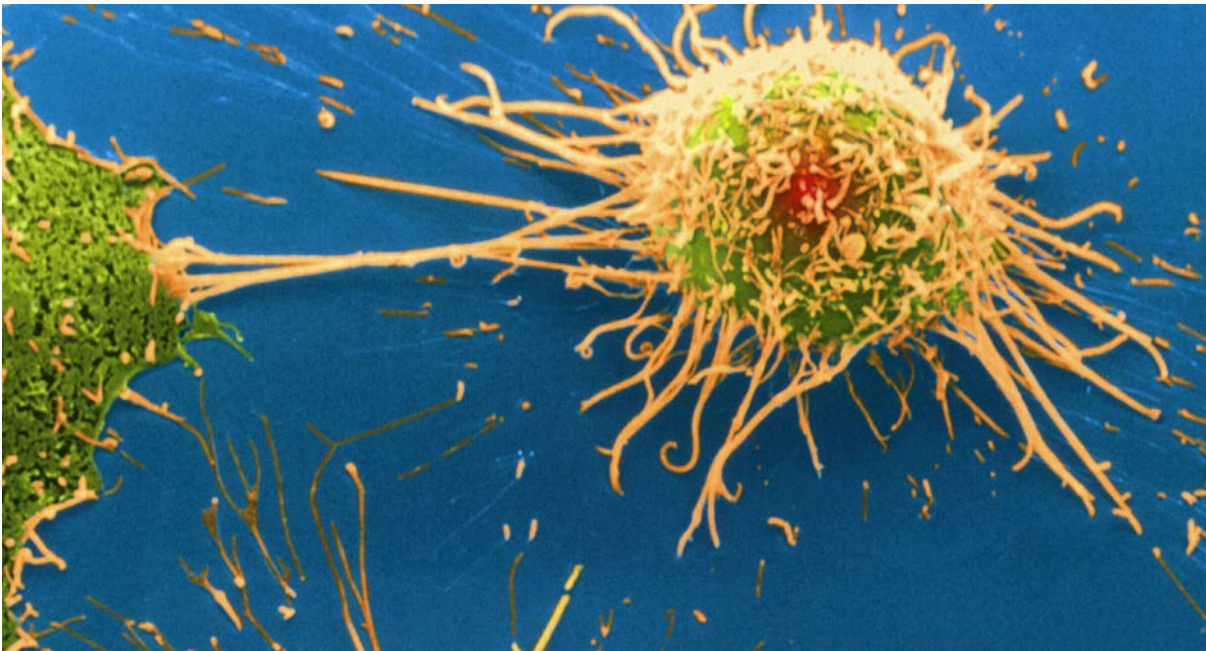


Neue Waffen gegen Krebs

Tumorforscher verfolgen eine neuartige Strategie: Sogenannte epigenetische Veränderungen spielen bei verschiedenen bösartigen Erkrankungen eine Rolle. Bayer-Wissenschaftler arbeiten daran, diese Prozesse besser zu verstehen – in der Hoffnung, schädliche Modifikationen in kranken Zellen bald rückgängig machen zu können.



Biologielaborantin Fanny Knoth kultiviert in den Berliner Bayer-Laboren Tumorzellen unter sterilen Bedingungen. Anschließend behandelt sie die Zellen unter anderem mit Hemmern von epigenetischen Prozessen, um einen Effekt auf die Vermehrung nachzuweisen.



Entartete Zellen vermehren sich schnell – wie hier Gebärmutterhalskrebszellen (gefärbte Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme).

Krebs ist eine heimtückische Erkrankung. Entartete Zellen vermehren sich dabei unkontrolliert und breiten sich irgendwann in andere Körperregionen aus. Die bösartigen Geschwulste verdrängen gesundes Gewebe und zerstören dieses schließlich.

Lange galten Veränderungen der Erbsubstanz DNA als alleiniger Auslöser für Krebs: Solche Mutationen führen häufig dazu, dass bestimmte Gene nicht mehr funktionieren – meist solche, die die Zellteilung überwachen. So läuft das bei gesunden Zellen bestehende Gleichgewicht zwischen Vermehrung und Zelltod aus dem Ruder.

Durch chemische Marker auf dem Erbgut werden manche Informationen abgelesen, andere nicht

In den vergangenen Jahren haben Forscher allerdings herausgefunden, dass die Vermehrung einer Zelle auch noch auf eine andere Weise gestört werden kann: durch falsche chemische Markierungen am Erbgut. Wie Lesezeichen in einem Buch sorgen diese Marker dafür, dass manche Informationen abgelesen werden und andere nicht. Befinden sie sich an der verkehrten Stelle, werden wichtige Gene womöglich versehentlich stillgelegt oder normalerweise wenig aktive Gene fälschlicherweise angeschaltet. Das kann den gleichen Effekt haben wie eine Mutation in einem Gen.

„Die Mechanismen, die das Ablesen der DNA kontrollieren, summieren wir unter dem Begriff Epigenetik“, erläutert Dr. Bernard Haendler, Laborleiter und leitender Wissenschaftler bei der Bayer-Division Pharmaceuticals in Berlin. Lange Zeit wurde die therapeutische Nutzung des Epigenoms – der übergeordneten Maschinerie, mit der eine Zelle die Aktivität ihrer Gene reguliert – kaum in Betracht gezogen.

Doch in den vergangenen Jahren ist die Epigenetik zu einem der heißesten Forschungsthemen geworden. Denn sie erklärt beispielsweise, warum sich Zellen unterschiedlich entwickeln – etwa zu Haut-, Nerven- oder Knochenzellen –, obwohl doch alle das gleiche Erbgut haben.

Mit epigenetischen Markierungen reagiert der Körper auf Umwelteinflüsse

Durch das An- und Abschalten von Genen kann ein Organismus zudem flexibel auf Umwelteinflüsse reagieren. So hängen Eigenschaften wie die Körpergröße eines Menschen nicht nur von der ererbten Veranlagung, sondern auch von äußeren Einflüssen wie der Ernährung ab.

Bei vielen, wenn nicht sogar den meisten aller Krebserkrankungen spielen epigenetische Veränderungen ebenfalls eine Rolle, nehmen Forscher heute an. Denn wie Mutationen in der DNA

146

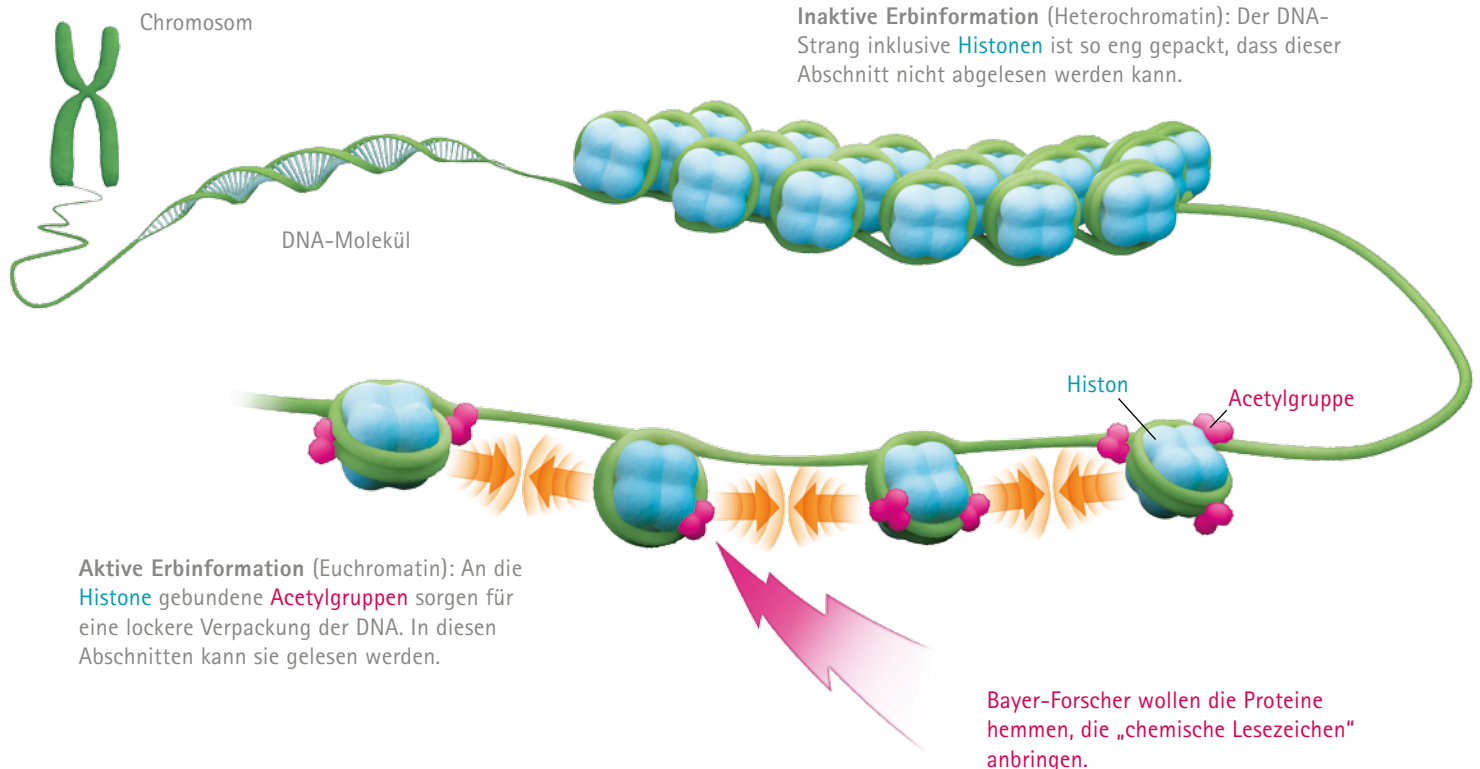
Basenpaare

(also Informationsstellen auf der DNA) wickeln sich um jeweils ein Histon-Oktamer.

Quelle: Luger et al., Nature

Gen-Abschnitte an- und abschalten

Ohne Histone würde der etwa ein Meter lange DNA-Strang nicht in den Zellkern passen. Diese Proteine sind dafür zuständig, das Doppelhelixmolekül mit der Erbinformation zu verpacken. Die DNA wickelt sich dabei um die Histone. Die Dichte der Packung bestimmt, ob der Abschnitt für die Proteinsynthese zur Verfügung steht – also aktiv oder inaktiv ist.



Aktive Erbinformation (Euchromatin): An die Histone gebundene Acetylgruppen sorgen für eine lockere Verpackung der DNA. In diesen Abschnitten kann sie gelesen werden.

Bayer-Forscher wollen die Proteine hemmen, die „chemische Lesezeichen“ anbringen.

werden auch epigenetische Modifikationen an Tochterzellen weitergegeben. Wird also etwa in einer Zelle versehentlich ein Wächtergen für die Zellteilung ausgeschaltet, dann bleibt dieses Gen auch in den folgenden Zellgenerationen stumm – und die Zelle vermehrt sich genauso ungehemmt, als wäre das Gen defekt.

Auf der Suche nach Ursachen für Tumore: der epigenetische Code wird entschlüsselt

Allerdings gibt es einen entscheidenden Unterschied: „Eine Mutation kann man bislang nicht rückgängig machen. Schädliche epigenetische Veränderungen schon“, sagt Haendler.

Die Bayer-Wissenschaftler arbeiten daher mit Hochdruck daran, diejenigen epigenetischen Markierungen zu finden, die bei Tumorerkrankungen wie zum Beispiel Blutkrebs eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang testen sie Wirkstoffe, die diese Veränderungen wieder rückgängig machen sollen. Krebszellen, so

ihre Hoffnung, könnten auf diese Weise wieder in gesunde Zellen zurückverwandelt werden.

Dafür müssen die Forscher allerdings zunächst den epigenetischen Code besser verstehen – ein aufwendiges Unterfangen, an dem auch andere Gruppen in den Bayer-Divisionen Pharmaceuticals und Crop Science interessiert sind. Weitere Kooperationen unterhält ein Team um Dr. Carlo Stresemann, Wissenschaftler bei der Bayer-Division Pharmaceuticals, mit verschiedenen externen Forschungseinrichtungen: zum Beispiel mit dem renommierten Broad Institute in Boston, dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und dem Structural Genomics Consortium, einer Allianz mehrerer Firmen und Forschungsinstitute. „Diese Kooperationen sind sehr wichtig für uns, um neue epigenetische Targets für Wirkstoffe zu identifizieren“, betont Stresemann.

Doch wie steuert eine Zelle die Aktivität ihrer Gene? Epigenetische Markierungen sind zum Beispiel kleine chemische Modifikationen der DNA, die verhindern, dass bestimmte Gene abge-



Die Bayer-Forscher Dr. Carlo Stresemann (links) und Dr. Bernard Haendler wollen die Epigenetik zu einer Säule der Krebstherapie machen.

lesen werden. Andere Markierungen befinden sich an Eiweißen, den sogenannten Histonen (siehe Grafik). Diese Proteine dienen dazu, die meterlangen DNA-Moleküle so aufzuwickeln und zu falten, dass sie überhaupt in den Zellkern passen. Epigenetische Modifizierungen von Histonen regulieren die Packungsdichte und somit die Zugänglichkeit – also die Ablesbarkeit – der DNA-Information.

Forscher wollen molekulare Werkzeuge beeinflussen, die Markierungen an Histonen anbringen

Auf diese Histon-Markierungen haben es Stresemann und seine Kollegen in den interdisziplinären Projektgruppen abgesehen. Sie wollen die molekularen Werkzeuge beeinflussen, die Markierungen an den Histonen anbringen, entfernen und lesen, die sogenannten Schreib-, Lös- und Leseenzyme. Deren Aktivität lässt sich in bestimmten Fällen durch molekulare Hemmstoffe reduzieren. In mehreren Fällen konnten solche Hemmstoffe für epigenetische Proteine in der Bayer-Substanzbibliothek identifiziert und dann in der Medizinischen Chemie weiter optimiert werden.

Noch erforschen die Bayer-Experten die meisten dieser Substanzen in vorklinischen Studien, erproben ihre Sicherheit und Wirksamkeit also an Zell- oder in Tiermodellen. In den vergangenen Jahren hat das Team mehrere wissenschaftliche Veröffentlichungen in renommierten Fachzeitschriften publiziert – mit vielversprechenden Ergebnissen. Klinische Studien mit Patienten sollen so schnell wie möglich folgen.

Bayer-Forscher Haendler ist zuversichtlich, dass die Epigenetik schon bald eine neue Säule der Krebstherapie werden wird: „Unser Gebiet ist jetzt in den Fokus der Krebsforschung gerückt und wird hoffentlich zu neuen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten führen.“ ■



Stefan Knapp



„Alle Ergebnisse werden offen publiziert“

Dr. Stefan Knapp ist Professor für Pharmazeutische Chemie an der Goethe-Universität in Frankfurt. Er leitet außerdem die Gruppe „Chemical Biology“ des Structural Genomics Consortiums (SGC) in Oxford und ist Spezialist für die Entwicklung epigenetischer Wirkstoffe. „research“ sprach mit ihm über die Vernetzung von akademischer und industrieller Arzneimittelforschung im SGC.

Was ist das Structural Genomics Consortium?

Im SGC haben sich seit der Gründung 2004 mehrere akademische Labore in England, Kanada, Schweden und Brasilien und bislang neun internationale Pharmakonzerne zusammengeschlossen. Das Ziel der Initiative besteht darin, die Forschung in bislang vernachlässigten Bereichen der Humanbiologie durch die Entwicklung von Reagenzien und Assays zu beschleunigen und dabei die Entwicklung neuer Arzneimittelwirkstoffe zu fördern. Das Besondere an dem Programm: Alle Ergebnisse werden so schnell wie möglich publiziert, alle Reagenzien auch anderen Gruppen zugänglich gemacht.

Inwieweit profitieren akademische Forschung und Industrieforschung vom SGC?

Durch die Initiative werden neues Wissen und neue Reagenzien geschaffen, zum Beispiel hochselektive chemische Sonden, die alle nutzen können. Das spart Kosten und Zeit auf beiden Seiten. Konkurrenz ist für die kommerziellen Partner kein Problem, denn die Firmen haben noch genug Spielraum, um die Reagenzien zu fertigen Arzneimitteln weiterzuentwickeln. Für mich als Akademiker ist es sehr hilfreich, mit Firmen wie Bayer zu kooperieren: Wir arbeiten gemeinsam daran, krankheitsrelevante Proteine zu finden und publizieren auch gemeinsam.

Warum beschäftigt sich das SGC mit dem Thema Epigenetik?

Die akademischen Gruppen wollen verstehen, wie die epigenetische Steuerung der Zelle funktioniert. Für die Firmen ist das Thema interessant, weil epigenetische Prozesse an vielen Krankheiten beteiligt sind. Von 2010 bis 2015 gab es ein Forschungsprogramm zu diesem Thema unter dem Namen „Chemical Probes“ (chemische Sonden). Nach wenigen Jahren gab es erste klinische Studien von weiterentwickelten „Chemical Probes“, die in der Datenbank www.clinicaltrials.gov registriert wurden. Durch das Programm hat die Zahl der Publikationen zu epigenetischen Wirkstoffen zugenommen – für die akademische Forschung war es also ebenfalls sehr profitabel.