

Experimentelle Onkologie und Therapieforschung

Enzym-Blockade stoppt Metastasen

Forscher der TUM haben zusammen mit Wissenschaftlern in Detroit, USA, einen Enzymhemmer entwickelt, der im Versuch die Ausbreitung von Lymphknotenkrebs in der Leber von Mäusen um über 70 Prozent verringern konnte und das Überleben der Tiere deutlich verlängerte. Darüber berichten der Biologe PD Dr. Achim Krüger und sein Team vom Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der TUM (Prof. Bernd Gänsbacher) in der renommierten Fachzeitschrift Cancer Research*. Bislang konnten die Wissenschaftler den Erfolg nur im Mausmodell nachweisen, doch Krüger hofft, dass sich die Erfolge in Zukunft auch auf den Menschen übertragen lassen.

Ausgangspunkt der Forscher ist das Wissen um eine Familie von Enzymen, den Matrix-Metallproteinasen (MMPs), von denen einige eine Schlüsselrolle bei der Ausbreitung von Tumoren spielen. Diese Zink-haltigen Enzyme sind beteiligt am Ab- und Umbau der Substanz, die sich zwischen den Zellen be-

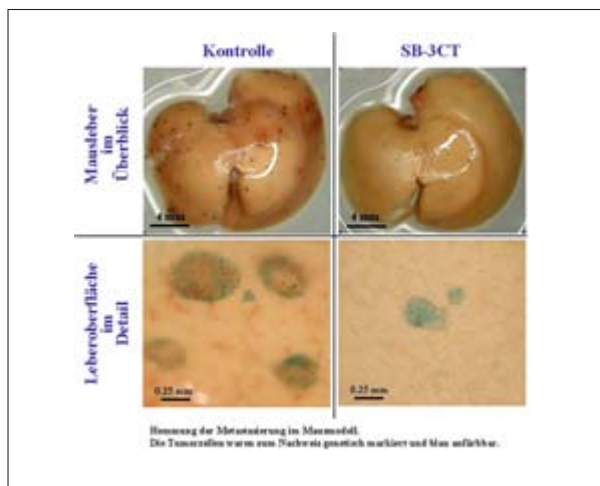
krebses unterstützen, andererseits fördern sie durch verstärkten Abbau der extrazellulären Matrix die Absiedlung von Tumorzellen vom Ort des Primärtumors und das Einwandern in Blut- oder Lymphgefäße. Dieser Prozess ist Voraussetzung dafür, dass Tumorzellen in Organe einwandern, die vom ursprünglichen Tumorknoten entfernt liegen. Die Verbreitung von Tumorzellen im Körper - die Metastasierung - ist der Hauptgrund dafür, dass viele Krebsarten noch nicht therapiert werden können. Ziel einer antiproteolytischen - auf die Enzyme gerichteten - Krebstherapie ist es, die Ausbreitung des Tumors zu verhindern und so den immer weiter fortschreitenden Verlauf der Erkrankung zu stoppen.

Vor diesem Hintergrund entwickelten Wissenschaftler vor einigen Jahren MMP-Blocker, die an die Enzyme andocken und deren Aktivität drosseln sollten. Allerdings waren die ersten klinischen Prüfungen mit Krebspatienten enttäuschend - die

erwartete Hemmung der Tumorausbreitung blieb aus. »Ein Problem der MMP-Blocker war ihre fehlende Selektivität«, erläutert Achim Krüger. Die MMP-Blocker der ersten Generation hemmten relativ wahllos die Aktivität aller Mitglieder der MMP-Enzymfamilie, im Experiment am Mausmodell wurden sogar verstärkt Metastasen gebildet. Als Ausweg aus dieser Situation schufen Krüger und sein Team einen MMP-Blocker, der sich ganz gezielt nur an für die Metastasierung wichtigen MMPs, nämlich die Gelatinasen MMP-2 und -9, anlagert und diese hemmt. Ergebnis ist der hochselektive Gelatinase-Hemmstoff SB-3CT, der die für die Metastasierung wichtigen MMPs matt setzt.

Je höher die Dosis an SB-3CT, umso größer war der Erfolg im Kampf gegen den Krebs. Während unbehandelte Tiere sämtlich innerhalb kürzester Zeit an Tumormetastasen starben, lebte die Hälfte der mit SB-3CT behandelten Tiere signifikant länger. »Wir gehen davon aus, dass die Metastasen-hemmende Wirkung unmittelbar mit der Hemmung des Enzyms MMP-9 zusammenhängt«, berichtet Achim Krüger. »Das ist eine wichtige Botschaft für die gesamte Krebsforschung, weil MMP-9 bei vielen Krebsarten eine wichtige Rolle spielt.«

red



findet, in der extrazellulären Matrix. Einzelne Mitglieder der MMP-Familie fördern einerseits das Tumorstadium, indem sie die Blutversorgung des sich ausbreitenden

*Cancer Research 2005, 1. Mai 2005, »Priority Reports«

Dr. Achim Krüger
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
Tel.: 089/4140-4463
achim.krueger@lrz.tum.de