



## Bakterium bremst Tumorzellen aus

[Artikel im Web](#)

**Ein Naturstoff aus dem Meer kann das unkontrollierte Wachstum von Krebszellen blockieren - besser als bisher vorhandene Medikamente mit demselben Ziel.**

Trotz aller Bemühungen der Wissenschaft ist Krebs noch immer eine tödliche Bedrohung. Neue Hoffnungen schürte vor ein paar Jahren die Entdeckung, dass man das unkontrollierte Wachstum von Krebszellen ausbremsen kann, indem man das Proteasom blockiert, ein Proteinkomplex im Zellkern. Biochemiker der Technischen **Universität München (TUM)** haben zusammen mit einem kalifornischen Pharmaunternehmen den Reaktionsweg eines Naturstoffs aufgeklärt, der genau dies bewerkstelligt. Daraus wollen sie neue, maßgeschneiderte Medikamente entwickeln.

Krebszellen sind so gefährlich, weil sie sich sehr viel schneller vermehren als andere Zellen. Einen wichtigen Beitrag dazu leistet eine bestimmte Gruppe von Eiweißen, die sogenannten Kinasen. Gegen sie richten sich die meisten auf dem Markt befindlichen Krebsmedikamente. Als man vor ein paar Jahren entdeckte, dass sich das Zellwachstum durch die Proteasom-Blockade bremsen lässt, schürte das neue Hoffnungen. Das erste Medikament, das diese Strategie anwendet, verursacht allerdings eine Vielzahl schwerwiegender Nebenwirkungen.

Auf der Suche nach Alternativen wurden die Wissenschaftler beim Meeresbakterium *Salinispora tropica* fündig. Es produziert ein Molekül, das Zellen abtötet, indem es die zelluläre Müllverwertungsanlage, das Proteasom, lahmlegt. "Im Lebenszyklus einer Zelle werden immer wieder Proteine aufgebaut, die nach getaner Arbeit wieder vernichtet werden müssen", erklärt Michael Groll, Leiter des Forscherteams an der **TU München**. "Wird der Abbau blockiert, erstickt die Zelle an ihrem eigenen Müll."

Ideales Krebsmedikament vernichtet nur Tumorzellen

Doch auch das vom Bakterium produzierte Salinosporamid A zeigt in klinischen Versuchen Nebenwirkungen. Das ideale Krebsmedikament sollte jedoch nur Krebszellen abtöten und gesunde Zellen möglichst wenig schädigen. In der Hoffnung, die Reaktion modifizieren zu können, sahen sich die Forscher den Reaktionsweg genauer an.

Den Forscherteams um Michael Groll und Barbara Potts gelang es, Kristalle des durch Salinosporamid A blockierten Proteasoms herzustellen und die genaue Lage der Atome zu bestimmen. Dabei wurde klar, warum das Bakteriengift so effektiv ist: Wie ein Schlüssel passt das Molekül in eine Öffnung des Proteasoms und blockiert es. Und: In einer Folge-

aktion entsteht ein nicht mehr lösbarer Komplex - der Schlüssel steckt fest, und nichts geht mehr.

Natur macht vor, wie man Zellen lahmlegt

Das Bakterium benutzt ein Chloridion, um eine interne Ringschluss-Reaktion auszulösen. Schließt sich der Ring, ist das Schloss blockiert. Die Forscher synthetisierten nun Varianten des Salinosporamid A. Als sie das Chlor- durch ein Fluoratom ersetzen, konnten sie sogar den Ablauf der Reaktion beobachten. Nach einer Stunde Reaktionszeit steckte der Schlüssel noch im Schloss, man hätte ihn wieder abziehen können. Ein paar Stunden später war das Fluor abgespalten und das Schloss blockiert.

"Es ist unwahrscheinlich, dass es eine bessere Möglichkeit gibt, das Proteasom zu blockieren, als die in Jahrmillionen von der Evolution entwickelte Methode des Bakteriums," sagt Michael Groll. "Nachdem wir nun wissen, wie die bestmögliche Reaktion abläuft, können wir sie gezielt variieren, um ein möglichst wirksames Medikament mit nur geringen Nebenwirkungen zu entwickeln."

Die Studie ist im "Journal of Medicinal Chemistry" erschienen.