

**Embargo bis 2. April 2014, 20:00 Uhr**

**Völlig neuartige molekulare Anti-Krebsstrategie trickst bösartige Zellen aus**

**UT: Neuer Wirkstoff hemmt Reinigungs-Enzym MTH1 und verhindert dadurch Tumorwachstum**

***(Wien, 2. April 2014) Unter der Leitung des Wissenschaftlichen Direktors Giulio Superti-Furga, konnte das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in einer bahnbrechenden Studie zeigen, dass schnell wachsende Krebszellen eine Abhängigkeit im Stoffwechsel der DNA-Bausteine aufweisen, die man für einen radikal neuen antitumoralen Therapieansatz ausnützen kann. Nicht nur konnten die Forscher aus Wien, gemeinsam mit Kollegen aus Oxford und Stockholm das Enzym MTH1 als Achillesverse bösartiger Tumorzellen festmachen, sondern zugleich in einer wunderbaren Fügung des Schicksals das spiegelverkehrte Zwillingmolekül eines bereits existierenden Anti-Krebsmedikaments namens Crizotinib als effizienten MTH1 Inhibitor entdecken. Die Studie wurde am 2. April 2014 als Artikel vom renommierten wissenschaftlichen Magazin Nature vorab online publiziert.***

Die Bedeutung von MTH1 beginnt an der Replikationsgabel, dort wo die DNA durch den Zusammenbau von Nukleotid-Bausteinen dupliziert wird. Um die DNA nicht zu schädigen und beispielsweise Mutationen vorzubeugen, ist es entscheidend, dass die Bausteine unversehrt sind. Beschädigte Bauteile auszusortieren ist eine Aufgabe des Proteins MTH1. In normalen Zellen wird MTH1 nicht gebraucht, weil die Nukleotide intakt sind. Anders bei Krebszellen: Diese leiden unter oxidativem Stress, der zur Schädigung der Nukleotid-Bausteine führt. Nun muss MTH1 als Qualitätskontrolleur hart daran arbeiten, den Einbau der defekten Bausteine in die DNA zu verhindern. Das Aussortieren beschädigter Bausteine erlaubt den Krebszellen sich ungehindert zu teilen und endlos zu vervielfältigen. Wird dieser Schutzmechanismus in der Krebszelle durch einen MTH1-Inhibitor gehemmt, werden defekte Nukleotide in die DNA eingebaut und schädigen diese. Die DNA-Stränge brechen und die Krebszelle stirbt ab.

### **Selektiv toxischer Wirkstoff gegen Krebs im Modell gefunden**

In der vorliegenden Studie konnten die Wissenschaftler des CeMM mittels einer auf Massenspektrometrie basierten Analyse (= chemische Proteomik) die Wirkungsweise eines für Krebszellen selektiv toxischen Wirkstoffs aufklären. Bei der Untersuchung einer zufällig chemisch verunreinigten für Laborexperimente gedachten Charge des bekannten und für die Krebsbehandlung zugelassenen Proteinkinase-Hemmers Crizotinib, sind die Forscher auf eine interessante Aktivität gestoßen, die sie zunächst nicht erklären konnten. Die Untersuchungen zeigten, dass die Verunreinigung, die mit Crizotinib chemisch identisch ist, sich aber in der Struktur minimal unterscheidet und sozusagen die Spiegelform darstellt (Enantiomer), ein sehr spezifischer Inhibitor von MTH1 ist. Diese gänzlich unerwartete Aktivität unterscheidet das Enantiomer völlig vom klinisch angewandten Arzneistoff und bietet Hoffnung für ein vollkommen neues Therapiekonzept: Dem Ansatz entsprechend könnte ein spezifischer Hemmstoff die Abhängigkeit der

Krebszellen von MTH1 ausnützen, um diese zu zerstören. Während die Weiterentwicklung neuer Wirkstoffe oft mit vielen Komplikationen und langjährigen Optimierungsversuchen verbunden ist, wodurch Patienten oft erst nach Jahrzehnten von der ursprünglichen Entdeckung profitieren können, könnte die Wiener Studie den Prozess der Medikamentenentwicklung erheblich beschleunigen. Studienleiter Giulio Superti-Furga: „Es ist wirklich ein seltener Glücksfall, dass wir nicht nur einen bisher unbekanntem wunden Punkt aggressiver Krebsarten gefunden haben, sondern gleichzeitig per Zufall eine chemische Substanz identifiziert haben, die das Spiegelbild eines der besten neuen Anti-Krebsmittel darstellt. Doppelter Jackpot!“ Kilian Huber, Erstautor der Studie fügt hinzu: „Diese sehr nahe Verwandtschaft mit einem bereits zugelassenen und erprobten Medikament bedeutet, dass dieses Molekül die Chance eröffnet, unsere Entdeckungen zügig klinisch zu testen und für die Patienten nutzbar zu machen.“

In Zusammenarbeit mit Stefan Knapp in Oxford und Thomas Helleday in Stockholm, sowie mit Unterstützung von anderen ForscherInnen am CeMM, unter ihnen Joanna Loizou, konnten die Autoren im Modell bereits zeigen, dass gegen MTH1 gerichtete Arzneistoffe gezielt DNA Schäden in Krebszellen herbeiführen und auch das Wachstum von schwer behandelbaren, aggressiven menschlichen Tumoren hemmen. MTH1 als Zielprotein könnte ein Durchbruch in der zielgerichteten Krebstherapie sein. Dieser Ansatz wird unterstützt durch eine von Thomas Helleday parallel am renommierten Karolinska Institut in Stockholm durchgeführte Studie, die in der gleichen Ausgabe von Nature publiziert wurde.

"Diese Arbeit stellt eine kreative und originelle Anwendung der modernen Pharmakologie dar, die es zusammen mit Einsichten aus der Signaltransduktion, der Biochemie und der Strukturbiochemie ermöglicht, Durchbrüche in der Therapie von Krebsarten zu erlangen, die sich bis jetzt effektiver Behandlung widersetzt haben", kommentiert Robert A. Weinberg, Gründungsmitglied des Whitehead-Institute for Biomedical Research, Professor für Biologie am MIT in Boston und der Entdecker des ersten menschlichen Onkogens, RAS, sowie des ersten Tumor-Suppressor-Gens RB, und in der Tat der erste Befürworter von MTH1 als mögliches neues und attraktives Zielprotein in der Onkologie.

Das CeMM ist Österreichs erstes unabhängiges, molekularmedizinisches Grundlagenforschungsinstitut das im 21. Jahrhundert eigens zur Erforschung innovativer Diagnose- und Therapieansätze mitten am Campus eines der größten Universitätsspitäler Europas von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften gegründet worden ist. Die Erfolge sprechen für sich: Erst vergangenen Dezember haben CeMM ForscherInnen die Entdeckung eines neuen Gens im Top-Medizinjournal *New England Journal of Medicine* veröffentlicht, das für viele Myeloproliferative Neoplasien verantwortlich ist. Schon jetzt trägt diese Entdeckung weltweit zu einer wesentlich umfassenderen Diagnose dieser Krankheitsgruppe und damit zum unmittelbaren Nutzen der PatientInnen bei.

Giulio Superti-Furga: „Die Entschlüsselung der Wirkungsweise von Medikamenten ist eine der großen Stärken des CeMM, dessen Expertise und Technologievermögen gerade in diesem Bereich zur Weltspitze zählt. Ohne öffentliche Mittel für Grundlagenforschung wäre dieser erste Durchbruch nicht gelungen, und wir sind den SteuerzahlerInnen dankbar dafür. Auch die nächsten Etappen sind kostenintensiv, und es wäre schade, wenn wir hier aufgeben müssten. Deshalb sind wir auch weiterhin auf eine solide Basisfinanzierung angewiesen, aber suchen zusätzlich auch Sponsoren, Philanthropen, Organisationen, Partner, die unsere Vision von einer Bekämpfung von Krankheiten durch innovative Forschung teilen, und an einer Weiterführung dieses Forschungsprogrammes interessiert sind.“

Publication:

Kilian V. M. Huber, Eidarus Salah, Branka Radic, Manuela Gridling, Jonathan M. Elkins, Alexey Stukalov, Ann-Sofie Jemth, Camilla Gokturk, Kumar Sanjiv, Kia Strömberg, Therese Pham, Ulrika Warpman Berglund, Jacques Colinge, Keiryn L. Bennett, Joanna I. Loizou, Thomas Helleday, Stefan Knapp & Giulio Superti-Furga. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy. Nature, doi:10.1038/nature13194.

Die Studie wurde aus Mitteln der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der GEN-AU Initiative des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung und dem EU-Projekt „ASSET“ finanziert.

**Rückfragen:**

Eva Schweng, MAS

Public Relations Manager

Tel.: 01/ 40 160 70 051, Email: [eschweng@cemm.oeaw.ac.at](mailto:eschweng@cemm.oeaw.ac.at)

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3, 1090 Wien

[www.cemm.oeaw.ac.at](http://www.cemm.oeaw.ac.at)