



Pressemitteilung

München, 28. September 2023

Neue Erkenntnisse in der Krebsforschung: KIT-Team entdeckt vielversprechende Ansätze für Prostata- und Brustkrebstherapie

Unter der Leitung von Prof. Andrew Cato arbeitet ein Forschungsteam am KIT an der Entwicklung neuartiger Hemmstoffe für fortgeschrittenen Prostata- und Brustkrebs, die gegen herkömmliche Hormontherapien resistent sind. Das Hauptziel besteht darin, Hemmstoffe zu finden, die diese Resistenz überwinden können. Dabei haben sie vielversprechende Ergebnisse erzielt und zwei Verbindungen identifiziert, die das Wachstum von Krebszellen, die auf bestimmte Rezeptoren ansprechen, wirksam hemmen. Diese Entdeckungen könnten in Zukunft für eine wirksamere Behandlung dieser Krebsarten genutzt werden. Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Projekt mit ca. 500.000 € über zwei Förderperioden unterstützt.

"Unser Ziel ist es, innovative Ansätze zu entwickeln, um die Resistenz von Prostata- und Brustkrebs gegenüber Hormontherapien zu überwinden und den Patienten bessere Behandlungsoptionen zu bieten", betont Prof. Andrew Cato, Leiter des Forschungsteams am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). "Die Identifizierung dieser vielversprechenden Hemmstoffe ist ein wichtiger Schritt in diese Richtung und eröffnet neue Perspektiven für die Krebsbehandlung."

Prostata- und Brustkrebs können resistent gegen Hormonbehandlungen werden, insbesondere durch Mutationen in den Bereichen der Hormonrezeptoren. Die Forschenden am KIT verfolgen einen innovativen Ansatz, indem sie Hemmstoffe finden, die nicht direkt auf diese Rezeptoren wirken, sondern auf andere Proteine, die deren Aktivität beeinflussen könnten. Dieser Ansatz könnte dazu beitragen, die Resistenz der Tumorzellen gegenüber Hormonbehandlungen zu überwinden.

Um dieses Ziel zu erreichen, haben sie Experten aus verschiedenen Bereichen des KIT zusammengebracht: darunter das Institut für Biologische und Chemische Systeme (IBCS), das Institut für Organische Chemie (IOC), das Institut für Nanotechnologie (INT) und die Karlsruher Nano Micro Facility (KNMF).

Die Forschung konzentrierte sich auf ein Protein namens BAG1L, das eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von Rezeptoren spielt, die für die Wirkung



von Hormonen im Körper verantwortlich sind. BAG1L wurde aufgrund seiner positiven Wirkung auf Rezeptoren in Prostata- und Brustkrebszellen ausgewählt. Bisher gibt es keine spezifischen Medikamente, die an BAG1L binden, abgesehen von einem unspezifischen Molekül namens Thio-2, das jedoch Nebenwirkungen verursachen kann.

Die Wissenschaftler:innen stellten fest, dass Thio-2 nicht selektiv ist und auch andere unerwünschte Aktivitäten aufweist. Daher sind weitere Untersuchungen notwendig, um spezifische Hemmstoffe zu finden, die gezielt auf BAG1L abzielen und die Hormonresistenz bei fortgeschrittenem Prostata- und Brustkrebs überwinden können.

Im Verlauf der Forschung entwickelte das KIT-Team eine neue Verbindung namens A4B17, indem es die chemische Struktur von Thio-2 modifizierte. A4B17 zeigte vielversprechende Ergebnisse, indem es das Wachstum von Krebszellen hemmte, die bestimmte Rezeptoren exprimierten, einschließlich solcher, die gegen Hormonbehandlungen resistent waren.

Durch weitere Modifikationen gelang es den Forschenden, eine weitere vielversprechende Verbindung namens X15695 herzustellen. X15695 zeigte eine bemerkenswerte Selektivität und hemmte das Wachstum spezifischer Krebszellen, ohne andere Zellen zu beeinflussen.

Die Forschenden setzen nun ihre Bemühungen fort, den genauen Wirkmechanismus von X15695 zu verstehen. Es wurde festgestellt, dass X15695 nicht direkt an ein spezifisches Protein bindet, sondern die Interaktionen zwischen verschiedenen Proteinen in den Zellen stört. In Brustkrebszellen führte dies zum Abbau des Östrogenrezeptors und zur Reaktivierung eines Tumorsuppressorproteins namens p53, was wiederum zum Tod der Zellen führte.

X15695 hat den zusätzlichen Vorteil, den Östrogenrezeptor abzubauen, ähnlich wie das bereits von der FDA zugelassene und klinisch verfügbare Medikament Fulvestrant. Im Gegensatz zu Fulvestrant kann X15695 jedoch oral verabreicht werden, was den Komfort für die Betroffenen erhöht. In Studien an Mäusen mit Brusttumoren wurde eine signifikante Reduzierung des Tumolvolumens beobachtet, ohne dass Nebenwirkungen auftraten.

Die Forschenden sind zuversichtlich, dass die Erkenntnisse über X15695 und seine Derivate in Zukunft dabei helfen werden, nicht-invasive Medikamente für die Behandlung von Brustkrebs und fortgeschrittenem Prostatakrebs herzustellen.

(4.512 Zeichen inkl. Leerzeichen)

* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.



Wilhelm Sander-Stiftung: Partnerin innovativer Krebsforschung

Die Wilhelm Sander-Stiftung hat das Forschungsprojekt mit 500.000 € über zwei Förderperioden unterstützt. Stiftungszweck ist die Förderung der medizinischen Forschung, insbesondere von Projekten im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden insgesamt über 270 Millionen Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz ausbezahlt. Damit ist die Wilhelm Sander-Stiftung eine der bedeutendsten privaten Forschungstiftungen im deutschen Raum. Sie ging aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Kontakt

Konstanze Adam
Wilhelm Sander-Stiftung
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit & Stiftungskommunikation
Tel.: +49 (0) 89 544187-0
E-Mail: adam@sanst.de

Wissenschaftliche Ansprechperson

Prof. Dr. Andrew Cato
Karlsruhe Institute of Technology (KIT)
Institute of Biological and Chemical Systems (IBCS)
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen
Tel.: +49 (0) 721 608 22146
E-Mail: andrew.cato@kit.edu

Originalpublikationen

1. Kuznik NC, Solozobova V, Jung N, Gräßle S, Lei Q, Lewandowski EM, Munuganti R, Zoubeydi A, Chen Y, Bräse S, Cato ACB. Development of a Benzothiazole Scaffold-Based Androgen Receptor N-Terminal Inhibitor for Treating Androgen-Responsive Prostate Cancer. *ACS Chem Biol.* 2021 Nov 19;16(11):2103-2108. doi: 10.1021/acscchembio.1c00390. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34506104
2. Kuznik NC, Solozobova V, Lee II, Jung N, Yang L, Nienhaus K, Ntim EA, Rottenberg JT, Muhle-Goll C, Kumar AR, Peravali R, Gräßle S, Gourain V, Deville C, Cato L, Neeb A, Dilger M, Cramer von Clausbruch CA, Weiss C, Kieffer B, Nienhaus GU, Brown M, Bräse S, Cato ACB. A chemical probe for BAG1 targets androgen receptor-positive prostate cancer through oxidative stress signaling pathway. *iScience.* 2022 Mar 31;25(5):104175. doi: 10.1016/j.isci.2022.104175. eCollection 2022 May 20. PMID: 35479411
3. Pan M, Solozobova V, Kuznik NC, Jung N, Gräßle S, Gourain V, Heneka YM, Cramer von Clausbruch CA, Fuhr O, Munuganti RSN, Maddalo D, Blattner C, Neeb A, Sharp A, Cato L, Weiss C, Jeselsohn RM, Orian-Rousseau V, Bräse S, Cato ACB. Identification of an Imidazopyridine-based Compound as an Oral Selective Estrogen Receptor



Degrader for Breast Cancer Therapy. Cancer Res Commun. 2023 Jul 27;3(7):1378-1396.
doi: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0111. eCollection 2023 Jul. PMID: 37520743

Abbildungen

Zur ausschließlichen Verwendung im Rahmen der Berichterstattung zu dieser Pressemitteilung. Hochauflösendes Bildmaterial lassen wir Ihnen gerne auf Anfrage zukommen: info@sanst.de

Abbildung



Bildunterschrift

Teamleiter Professor Andrew Cato vom KIT im Labor.

Bildquelle

© Amadeus Bramsiepe, KIT

Weitere Informationen

www.wilhelm-sander-stiftung.de
www.linkedin.com/company/wilhelm-sander-stiftung/
www.itg.kit.edu/cato.php