

Strategie zur Reduktion von Nebenwirkungen in der modernen Krebstherapie

(Wien, 26-09-2014) Einem interdisziplinären ForscherInnenteam der Universität Wien (Institut für Anorganische Chemie) und der Medizinischen Universität Wien (Institut für Krebsforschung) ist es gelungen, eine neue Strategie zur Reduktion der oft schweren Nebenwirkungen für eine wichtige Klasse moderner Krebstherapeutika (Tyrosinkinase-Inhibitoren) zu entwickeln. Der Wirkstoff soll sich möglichst selektiv auf den bösartigen Tumor beschränken.

Das Auftreten von schweren Nebenwirkungen sowie Resistenzentwicklung gehören zu den größten Problemen der modernen Krebstherapie. Auch neueste zielgerichtete Krebsmedikamente, wie z.B. die Tyrosinkinase-Inhibitoren Tarceva® oder Sutent® sind von diesen Problemen betroffen, was sogar zum Therapieabbruch führen kann. Die Wirkung dieser Klasse von Inhibitoren beruht auf einer gezielten Hemmung von Proteinen, die in Krebszellen überaktiviert sind und das krankhafte Zellwachstum antreiben. Jedoch stellte sich in der klinischen Praxis heraus, dass, bedingt durch die physiologischen Funktionen dieser Proteine im gesunden Gewebe, die Hemmung zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Daher besteht für diese vielversprechenden neuen Therapeutika akuter Bedarf nach Strategien, ihre Wirkung selektiver auf den bösartigen Tumor zu beschränken.

Ziel der Forschungen war die Entwicklung eines verbesserten Tyrosinkinase-Inhibitors, der eigentlich inaktiv ist und nur selektiv im krankhaften Gewebe aktiviert wird. Dadurch soll die Schädigung von gesundem Gewebe verhindert und somit die Nebenwirkungen in den PatientInnen minimiert werden. Im Rahmen der Arbeit, die im renommierten Journal "Angewandte Chemie, International Edition" publiziert wurde, konnte erfolgreich ein neuer Inhibitor synthetisiert und an Cobalt(III) koordiniert werden. Dies führt dazu, dass das Medikament vorerst seine Wirkung verliert und unter normalen physiologischen Bedingungen keine Aktivität aufweist. Nur im Tumorgewebe, wo aufgrund des schnellen Wachstums ungewöhnlich sauerstoffarme Bedingungen vorherrschen, wird die inaktive Cobalt(III)-Verbindung zu Cobalt(II) reduziert und als Folge der aktive Wirkstoff freigesetzt. Diese tumorselektive Wirksamkeit konnte sowohl in der lebenden Zelle als auch im tumortragenden Organismus nachgewiesen werden.

Ermöglicht wurde die Entwicklung der komplexen Idee und Strategie durch die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit, im Rahmen der Forschungsplattform "Translational Cancer



Therapy Research" unter der Leitung von Bernhard Keppler, Dekan der Fakultät für Chemie der Universität Wien, und Walter Berger, Professor an der Medizinischen Universität Wien. Diese Forschungsplattform fördert den ständigen wissenschaftlichen Austausch zwischen synthetischen ChemikerInnen der Universität Wien und KrebsforscherInnen der Medizinischen Universität Wien. Nur durch diese Möglichkeiten ist es dem Team der UniversitätsassistentInnen Christian Kowol (Universität Wien) und Petra Heffeter (Medizinische Universität Wien) gelungen, auf der Basis zweier Diplomarbeiten (von Claudia Karnthaler-Benbakka, Msc. und Diana Groza, Msc.) die vorliegenden Ergebnisse zu erarbeiten. Die Studie wurde vom Fonds der Stadt Wien für "innovative interdisziplinäre Krebsforschung", dem österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) und von COST CM1105 finanziell unterstützt. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurde die neue Verbindungsklasse von den beiden Universitäten patentrechtlich geschützt, und es wird derzeit intensiv nach einem Partner für die weitere (klinische) Entwicklung gesucht.

Bisher gab es keine vergleichbare Strategie zur Reduktion der (schweren) Nebenwirkungen von Tyrosinkinase-Inhibitoren. So besteht die Hoffnung, dass in Zukunft durch den hier präsentierten Ansatz die Verträglichkeit der Therapie verbessert werden kann und auch PatientInnen von der Behandlung profitieren können, welche diese bisher abbrechen mussten.

Publikation in "Angewandte Chemie, International Edition":

Tumor-Targeting of EGFR Inhibitors by Hypoxia-Mediated Activation: C. Karnthaler-Benbakka, D. Groza, K. Kryeziu, V. Pichler, A. Roller, W. Berger, P. Heffeter und C. R. Kowol. 2014.

DOI: 10.1002/anie.201403936

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201403936/abstract>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ange.201403936/abstract>

Wissenschaftliche Kontakte

O. Univ.-Prof. DDr. Bernhard Keppler

Dekan der Fakultät für Chemie

Universität Wien

1090 Wien, Währinger Straße 42

T +43-1-4277-526 02

bernhard.keppler@univie.ac.at



Dr. Christian Kowol
Institut für Anorganische Chemie
Universität Wien
1090 Wien, Währinger Straße 42
T +43-1-4277-526 09
christian.kowol@univie.ac.at

O. Univ.-Prof. Dr. Walter Berger
Institut für Krebsforschung, Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
1090 Wien, Borschkegasse 8A
T +43-1-40160-57555
walter.berger@meduniwien.ac.at

Dr. Petra Heffeter, MAS
Institut für Krebsforschung, Innere Medizin I
Medizinische Universität Wien
1090 Wien, Borschkegasse 8A
T +43-1-40160-57557
petra.heffeter@meduniwien.ac.at

Rückfragehinweise

Mag. Veronika Schallhart
Pressebüro der Universität Wien
Forschung und Lehre
1010 Wien, Universitätsring 1
T +43-1-4277-175 30
M +43-664-602 77-175 30
veronika.schallhart@univie.ac.at

Mag. Johannes Angerer
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Medizinische Universität Wien
1090 Wien, Spitalgasse 23
T +43-1-40160-11501
M +43-664-800-16 11 501
johannes.angerer@meduniwien.ac.at



Die Universität Wien ist eine der ältesten und größten Universitäten Europas: An 15 Fakultäten und vier Zentren arbeiten rund 9.700 MitarbeiterInnen, davon 6.900 WissenschaftlerInnen. Die Universität Wien ist damit auch die größte Forschungsinstitution Österreichs sowie die größte Bildungsstätte: An der Universität Wien sind derzeit rund 92.000 nationale und internationale Studierende inskribiert. Mit über 180 Studien verfügt sie über das vielfältigste Studienangebot des Landes. Die Universität Wien ist auch eine bedeutende Einrichtung für Weiterbildung in Österreich. 1365 gegründet, feiert die Alma Mater Rudolphina Vindobonensis im Jahr 2015 ihr 650-jähriges Gründungsjubiläum. www.univie.ac.at

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit fast 7.500 Studierenden und 4.200 MitarbeiterInnen ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit ihren 29 Universitätskliniken, 12 medizinthoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Für die Forschung stehen über 48.000m² Forschungsfläche zur Verfügung. www.meduniwien.ac.at