



Moderne Krebsmedikamente wirken über kleinste molekulare Bewegungen

(Wien, 03-02-2021) Moderne immuntherapeutische Krebsmedikamente unterstützen einen natürlichen Mechanismus des Immunsystems, um das Wachstum von Tumorzellen zu unterbinden. Sie docken an einen bestimmten Rezeptor der Killer-Zellen an und verhindern deren Abschaltung durch die Krebszellen. Ein komplexer molekularbiologischer Vorgang, den man kennt, aber bisher nicht im Detail nachvollziehen konnte. In einer molekulardynamischen Studie analysierten nun die Gruppe um den Medizininformatiker Wolfgang Schreiner sowie die Gynäkologen Heinz Kölbl und Georg Pfeiler von der MedUni Wien gemeinsam mit dem Biosimulationsexperten Chris Oostenbrink von der Universität für Bodenkultur (Boku) Wien diesen Mechanismus erstmals für die Medikamente Nivolumab und Pembrolizumab. Es zeigte sich, dass kleinste molekulare Bewegungen entscheidend sind. Die Studie wurde im Topjournal *Cancers* publiziert.

Das Immunsystem schützt den menschlichen Körper vor Bakterien, Viren, oder auch geschädigten Zellen, wie den Krebszellen. Spezialisierte Immunzellen, wie die natürlichen „Killerzellen“ (NK-Zellen) arbeiten zusammen, um diese Bedrohungen zu erkennen und zu eliminieren. Manchmal richten sich die Killerzellen versehentlich gegen gesunde Zellen, wodurch schwerwiegende Autoimmun-Reaktionen erfolgen können. In diesem Fall setzt das Immunsystem eine Vorsichtsmaßnahme ein, den „programmierten Zelltod“ (Apoptose). Der wird ausgelöst, wenn das körpereigene Oberflächenmolekül PD-L1 auf dem an der Killerzelle exprimierten Rezeptor, dem Molekül PD-1, anhaftet. Dabei fungiert der Rezeptor („Immuno-Checkpoint“) wie ein „Not-Abschaltknopf. Werden Zellen zu Unrecht angegriffen, produzieren sie PD-L1-Moleküle, strecken sie den Killerzellen entgegen und töten sie auf diese Weise. Auch Krebszellen sind zur Expression von PD-L1 in der Lage, und diese haften am Checkpoint, wodurch die Killerzellen absterben und der Tumor wachsen kann.

Moderne immuntherapeutische Krebsmedikamente („Checkpoint-Inhibitoren“) setzen exakt hier an. Sie ähneln dem Oberflächenmolekül PD-L1 und haften am Rezeptor PD-1, jedoch ist der in Gang gesetzte Mechanismus unterschiedlich, denn die Killerzellen werden nicht in den Zelltod geschickt. Die Checkpoints werden zwar blockiert, aber nicht aktiviert. Tumorzellen können nicht mehr an den blockierten Rezeptoren anhaften und die Killerzellen bleiben in der Lage, die Krebszellen zu vernichten. Dieses Phänomen nutzt die Immuntherapie, wobei bisher nicht geklärt war, wie das Binden ohne Schaltvorgang genau zustande kommt.

Wolfgang Schreiner vom Zentrum für Medizinische Statistik, Informatik und Intelligente Systeme am Institut für Biosimulation und Bioinformatik der MedUni Wien, die Gynäkologen Georg Pfeiler, Mitglied des Comprehensive Cancer Center (CCC) der MedUni Wien und des



AKH Wien, und Heinz Kölbl, der auch Leiter der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der MedUni Wien und Mitglied der Leitung des CCC ist, sowie Chris Oostenbrink von der Boku Wien, untersuchten nun die entscheidenden Unterschiede zwischen dem natürlichen PD-L1 und den bei verschiedenen Karzinomen wie Mammakarzinom, Lungenkarzinom oder Melanom eingesetzten Medikamenten in einem molekulardynamischen Modell mittels Computersimulation. Die Bewegungen einzelner Atome und deren gegenseitige Beeinflussung wurden auf dem „Superrechner“ des Vienna Scientific Clusters (VSC) errechnet und mathematisch analysiert. Auf diese Weise ließen sich in den molekularen Bewegungen kleinste Unterschiede zwischen dem natürlichen Molekül PD-L1 und jenen der Medikamente erkennen.

Schreiner: „Man kann quasi das ‚Mienenspiel‘ der Moleküle wie in Zeitlupe und aus nächster Nähe mathematisch exakt beurteilen. Es zeigte sich, dass einige Schleifen des Moleküls PD-1 sich anders verformen, je nach Bindungspartner“. Diese kleinen Unterschiede würden durch das Molekül PD-1 ins Innere der Killerzelle geleitet und erzeugten den wesentlichen Effekt, nämlich, dass die Medikamente zwar an den Rezeptor binden würden, aber diesen nicht wie das natürliche Oberflächenmolekül PD-L1 schalteten.

Was auf den ersten Blick wie ein geringfügiger Unterschied wirke, sei aber Basis für das immer besser werdende Verständnis zellulärer Vorgänge. Je genauer man diese kenne, desto präziser ließen sich Checkpoint-Inhibitoren weiterentwickeln. Solche Forschungsergebnisse seien gerade auch im Bereich der onkologischen Gynäkologie vielversprechend, so Pfeiler: „Checkpoint-Inhibitoren können natürlich nur wirken, wenn die entsprechenden Oberflächenmoleküle (PD-1, PDL-1), die es zu behindern gilt, auch tatsächlich exprimiert sind. Dann ist diese Therapie etwa beim triple negativen Mammakarzinom eine gute Option. Interessanterweise wird bis dato ausschließlich die Expression von PDL-1, aber nicht von PD-1 prätherapeutisch beachtet. Im Sinn der Präzisionsmedizin eröffnen sich hier vielfältige Forschungsfragen“.

Service: Cancers

Pembrolizumab Induces an Unexpected Conformational Change in the CC'-loop of PD-1.

Bernhard Roither, Chris Oostenbrink, Georg Pfeiler, Heinz Kölbl, Wolfgang Schreiner.

<https://doi.org/10.3390/cancers13010005>.

Rückfragen bitte an:



Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.