



PRESSEINFORMATION

FORSCHUNG

Resistenz bei Chemotherapie – Wie sich Tumoren gegen den Wirkstoff Cisplatin wehren

München, 9. November 2007 — Eierstockkrebs, Lungenkrebs, Harnblasenkrebs und andere Tumorerkrankungen: Der Wirkstoff Cisplatin wird bei verschiedenen bösartigen Geschwulsten erfolgreich eingesetzt. Das Zellgift bindet sehr stabil an das Erbmolekül DNA und verhindert dadurch unter anderem dessen Verdopplung durch Enzyme, die so genannten DNA-Polymerasen. Das aber ist Voraussetzung für die Zellteilung. Gelingt die Blockade durch Cisplatin, können sich die Tumorzellen nicht mehr vermehren und sterben. Einige Patienten aber – bei Hodenkrebs etwa fast jeder Fünfte – entwickeln eine Resistenz gegen Cisplatin. Forscher der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München um Professor Thomas Carell vom Department für Chemie und Biochemie und Professor Karl-Peter Hopfner vom Genzentrum konnten nun einen der zugrundeliegenden Mechanismen aufklären. Wie die Wissenschaftler in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift „Science“ berichten, verdoppelt die DNA-Polymerase η („Eta“) die DNA trotz der Blockade durch Cisplatin – und erzeugt so Resistenz gegen den Wirkstoff. Mit Hilfe der dreidimensionalen Kristallstruktur des Enzyms im Komplex mit Cisplatin-gebundener DNA konnten die Forscher zeigen, wie die Polymerase das Erbmolekül auch über das Hindernis hinweg kopieren kann. Diese Ergebnisse sollen nun helfen, wirksamere Chemotherapeutika zu entwickeln.

Das Erbmolekül DNA ist der Informationsträger der Zelle und muss vor jeder Zellteilung durch DNA-Polymerasen vollständig und genau verdoppelt werden. Die Enzyme können mit einem DNA-Strang als Vorlage und Desoxynukleotidtriphosphaten als Bausteinen sehr schnell und präzise einen identischen DNA-Strang aufbauen. Die zwei DNA-Kopien werden dann auf die beiden Zellen verteilt. „In einer menschlichen Zelle müssen pro Zellteilung etwa zwölf Milliarden Bausteine verarbeitet werden“, berichtet Hopfner. „Treffen die hoch spezialisierten DNA-Polymerasen bei der Replikation aber auf Schäden im Erbmolekül, bleiben sie oft stecken. Ohne Reparatur müssten die Zellen sterben.“ Eben diese „Störanfälligkeit“ der Enzyme wird aber bei der Chemotherapie von Krebserkrankungen genutzt. Die chemische Verbindung Cisplatin etwa

Luise Dirscherl (Leitung)

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirscherl@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Geschwister-Scholl-Platz 1
80539 München
presse@lmu.de
www.lmu.de

quervernetzt zwei benachbarte Bausteine der DNA – als wirksame Blockade der Replikation und anderer Prozesse am Erbmolekül. Die Zelle ist dem zwar nicht wehrlos ausgeliefert. In der Chemotherapie übersteigt aber die Zahl der Schäden durch Cisplatin die Kapazität der Zelle zur Reparatur. Die Folge: Schnell teilende Zellen, vor allem also Tumorzellen, sterben ab.

Tumorzellen können aber mit Hilfe mehrere Mechanismen resistent gegen Cisplatin werden. Einer davon beruht auf der besonderen Fähigkeit der DNA-Polymerase η , Quervernetzungen zu überlesen. Dieses Enzym ist eine von 15 bekannten DNA-Polymerasen des Menschen, die nach den Buchstaben des griechischen Alphabets benannt wurden. Polymerase δ und ϵ etwa verdoppeln als „replikative“ Enzyme mit hoher Geschwindigkeit und Genauigkeit die Chromosomen. Sie werden durch Quervernetzungen blockiert, die unter anderem durch die UV-Strahlung des Sonnenlichts entstehen kann. Dann bilden zwei benachbarte DNA-Bausteine, meist Thymidine, einen Komplex. Bei Sonnenlicht können die UV-Schäden nicht schnell genug repariert werden, so dass DNA fehlerhaft kopiert oder ihre Synthese blockiert wird. Dann aber sterben Zellen – das ist die Alterung – oder es entstehen Mutationen, also Krebs. Überliest aber die Polymerase η die Quervernetzungen, kann sich auch eine Zelle mit UV-Schäden „normal“ teilen und die Mutationen später reparieren. Patienten mit einem Defekt in dem POLH-Gen, das für die Polymerase η kodiert, erkranken an einer Variante der Erbkrankheit Xeroderma Pigmentosum. Sie leiden an einer extremen UV-Überempfindlichkeit und Hautkrebs.

Die besondere Fähigkeit der DNA-Polymerase η machen sich aber auch manche Tumoren bei einer Cisplatin-Therapie zunutze. In der vorliegenden Studie konnte nun geklärt werden, wie das Enzym die Blockaden überlesen kann. „Dazu haben wir mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse den dreidimensionalen Aufbau der Polymerase im Komplex mit Cisplatin-quervernetzter DNA bestimmt“, berichtet Erstautorin Katja Lammens. Ein methodischer Durchbruch gelang dem zweiten Erstautor, Aaron Alt, mit der Herstellung von chemisch definierten DNA-Schäden und der Kristallisation des Enzyms im Komplex mit dieser DNA. In verschiedenen Arbeitsschritten konnten die Forscher dann zeigen, dass die Polymerase η ein sehr viel offeneres aktives Zentrum besitzt als die anderen DNA-Polymerasen, was auch DNA mit Quervernetzungen als Vorlage nutzen kann. „Der erste der beiden quervernetzten Bausteine wird mit hoher Genauigkeit abgelesen, weil er sehr gut in das aktive Zentrum passt“, so Carell. „Der zweite dagegen steht im rechten Winkel ab und wird deswegen mit geringerer Effizienz und Genauigkeit kopiert. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass beim Überlesen von Cisplatinschäden Fehler gemacht werden können, die eventuell zur hohen Mutationsrate und Weiterentwicklung des Krebses beitragen.“

Daneben ließ sich noch ein weiterer, bisher unbekannter Vorgang beobachten, der spezifisch für das Überlesen von Quervernetzungen sein könnte: Die DNA rotiert im aktiven Zentrum des Enzyms. Dieses und auch die anderen Resultate sind aus medizinischer Sicht besonders interessant,

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirschler@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirschler@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

weil sich möglicherweise ein leicht abgewandeltes Cisplatin entwickeln lässt, das nicht mehr überlesen werden kann – und keine Resistenzen mehr hervorruft. „Wir werden jetzt auf atomarer Ebene untersuchen, wie die Polymerase η durch UV-Strahlung verursachte DNA-Quervernetzungen überliest“, sagt Hopfner. „Diese Schäden unterscheiden sich doch deutlich von den Cisplatin-Quervernetzungen. Die UV-Schäden werden von der Polymerase sogar mit höherer Genauigkeit kopiert als ungeschädigte DNA.“ Die Kooperation der Gruppen Carell und Hopfner wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereichs (SFB) 646 „Netzwerke in Expression und Erhalt des Genoms“ am Genzentrum der LMU sowie im Exzellenzcluster „Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM)“ durchgeführt. Thomas Carell ist Sprecher, Karl-Peter Hopfner ist Mitglied des Exzellenzcluster „Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM)“.

Publikation:

„Bypass of DNA Lesions Generated During Anticancer Treatment with Cisplatin by DNA Polymerase η “, Aaron Alt, Katja Lammens, Claudia Chiocchini, Alfred Lammens, J. Carsten Pieck, David Kuch, Karl-Peter Hopfner, Thomas Carell; Science, 9. November 2007

Ansprechpartner:

Professor Dr. Thomas Carell
Department für Chemie und Biochemie der LMU
Tel.: 089 / 2180-77750
Fax: 089 / 2180-77756
E-Mail: Thomas.Carell@cup.uni-muenchen.de

Professor Dr. Karl-Peter Hopfner
Genzentrum der LMU
Tel.: 089 / 2180-76953
Fax: 089 / 2180-76999
E-Mail: hopfner@lmb.uni-muenchen.de