

Arbeitsgruppe der Universität Freiburg veröffentlicht wichtige Studie zu Posttranslationaler Modifikation bei Prostata-Krebs

Enger Bezug zu nanodiag BW

Posttranslationale Modifikationen sind chemische Veränderungen, die durch Enzyme an fertig synthetisierten Proteinen vorgenommen werden. Sie spielen eine wichtige Rolle als molekulare Schalter, um u.a. Genexpression und Zellwachstum zu steuern und zählen zu den epigenetischen Regulationsmechanismen der Zelle. Eine Forschergruppe der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Freiburg hat nun gemeinsam mit Forschern aus Pharmazie und Biochemie einen Wirkstoff, genannt KMI169, entwickelt, der eine bestimmte solche posttranslationale Modifikation, die Methylierung des Histonproteins H4 an der Aminosäure Lysin in Position 12, verhindert, in dem er das dafür zuständige Enzym KMT9 hemmt. Wie die Arbeitsgruppe bereits früher zeigen konnte, wird durch Unterdrückung dieser Methylierungsreaktion das Wachstum verschiedener Tumorzellen, darunter Prostata-, Lungen- und Darmkrebszellen gehemmt.

In der neuen Studie¹ wird nun erstmals eine kleinmolekulare Substanz vorgestellt, die als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Medikamenten zur Therapie dieser Krebserkrankungen durch Hemmung des Enzyms KMT9 dienen kann. „Wir hatten das KMT9 schon lange als möglichen Angriffspunkt bei Prostatakrebs im Visier. Die Entwicklung des spezifischen Hemmstoffs ist jetzt ein entscheidender Schritt, um ihn deutlich besser zu bekämpfen“, erklärt Studienleiter Prof. Dr. **Roland Schüle**, Wissenschaftlicher Direktor der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Freiburg und Mitglied des Exzellenzclusters CIBSS - Centre for Integrative Biological Signalling Studies und Dr. **Eric Metzger**, Gruppenleiter in der Abteilung Schüle. Besonders wertvoll ist sein möglicher Einsatz bei therapieresistenten Krebsformen. „Bei diesen versagt die klassische antihormonelle Behandlung oft binnen weniger Monate und die Krankheit schreitet dann rasant voran. Der von uns entwickelte Hemmstoff bietet uns hier einen hochinnovativen Therapieansatz“, sagt Schüle.

Prof. Jan C. Behrends, einer der Sprecher von nanodiag BW hebt hervor, wie wichtig diese Studie auch für den Zukunftscluster nanodiag BW ist. „In nanodiag BW entwickeln wir gemeinsam mit der Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums einen Assay, um u.a. genau diese posttranslationale Modifikation von H4 künftig mit der Nanoporentechnologie schnell, einfach und quantitativ bestimmen zu können. Den prinzipiellen Nachweis, dass dies gelingt, haben wir bereits 2022 publiziert.² Die neuen Ergebnisse zeigen uns nun einmal mehr, dass wir uns ein lohnendes Ziel gesetzt haben und in unserem Konsortium Gruppen versammelt haben, die hier an vorderster Front forschen. Von den 21 Autoren der Studie sind fünf bereits in nanodiag BW für die Entwicklung des Nanoporen-Assays engagiert, mit dem wir einen wichtigen Beitrag zur Etablierung der neuen Therapien leisten können.“

¹Wang, S., S.O. Klein, S. Urban, M. Staudt, N.P.F. Barthes, D. Willmann, J. Bacher, M. Sum, H. Bauer, L. Peng, G.A. Rennar, C. Gratzke, K.M. Schüle, L. Zhang, O. Einsle, H. Greschik, C. MacLeod, C.G. Thomson, M. Jung, E. Metzger, and R. Schüle. 2024. Structure-guided design of a selective inhibitor of the methyltransferase KMT9 with cellular activity. *Nat Comms.* 15:43–12. doi:10.1038/s41467-023-44243-6.

²Ensslen, T., K. Sarthak, A. Aksimentiev, and J.C. Behrends. 2022. Resolving Isomeric Posttranslational Modifications Using a Biological Nanopore as a Sensor of Molecular Shape. *J. Am. Chem. Soc.* 144:16060–16068. doi:10.1021/jacs.2c06211.