

## Proteinkinasen I

### Targets des 21. Jahrhunderts

— Proteinkinasen sind die vielversprechenden „Drug Targets“ im angebrochenen Jahrhundert: Das menschliche Genom kodiert insgesamt 518 dieser Enzyme, die in Körperzellen für die Übertragung von Signalen verantwortlich sind. Mindestens 244 davon spielen auch bei Erkrankungen eine Rolle. Ist eine Proteinkinase fehlreguliert, kann sie zu Tumorwachstum beitragen oder ständige Entzündungsstimuli bedeuten. Nach Angaben der Uni Tübingen sind derzeit weltweit zwölf Kinaseblocker zugelassen, die aber stets mehrere Enzyme gleichzeitig hemmen (bis zu fünfzig). Dies kann bei Tumoren sinnvoll sein, führt aber auch zu Nebenwirkungen. *Martin Roos*

© Getty Images/istockphoto



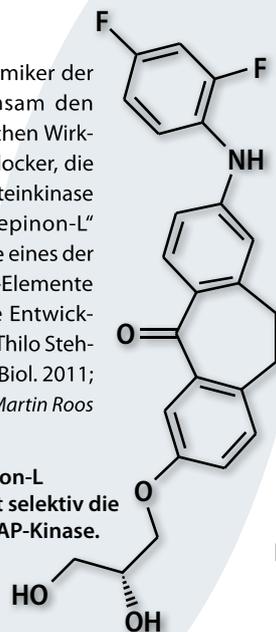
Schritt für Schritt entschlüsseln Forscher die Funktion von Proteinkinasen und welcher Nutzen sich daraus für die onkologische Therapie ergeben könnte.

## Proteinkinasen (III)

### Beispiel für maximale Spezifität

— Pharmazeuten und Biochemiker der Uni Tübingen haben gemeinsam den Prototypen einer hochspezifischen Wirkstoffklasse entwickelt: Kinaseblocker, die sich selektiv nur gegen eine Proteinkinase richten. Das sogenannte „Skepinon-L“ hemmt mit der p38-MAP-Kinase eines der zentralen Signaltransduktions-Elemente vieler Krankheitsentitäten. Die Entwicklung leiteten Stefan Laufer und Thilo Stehle [Koeberle SC et al. Nat Chem Biol. 2011; 8(2):141–3]. *Martin Roos*

Skepinon-L hemmt selektiv die p38-MAP-Kinase.



## Proteinkinasen (II)

### Chapeau vor dem Chaperon

— Das Helfermolekül (Chaperon) Hsp90 spielt als Stabilisator von Proteinkinasen eine Schlüsselrolle bei der Tumorentstehung. Mit Blick auf therapeutische Ansätze gelang es Forschern am Berliner Max-Planck-Institut (MPI) für Molekulare Genetik in Zusammenarbeit mit der Firma Cellzome, 64 Kinasen zu identifizieren, die mit Hsp90 interagieren. „Indem wir die Funktion von Hsp90 blockieren, können wir die Aktivität dieser Kinasen beeinflussen“, sagt MPI-Arbeitsgruppenleiter Bodo Lange. Um herauszufinden, welche Kinasen von Hsp90 stabilisiert werden, haben die Wissenschaftler das Chaperon in normalen Zellen sowie in verschiedenen Tumorzelltypen selektiv blockiert [Haupt A et al. BMC Cancer. 2012;12:38]. MPI-Kollegen aus Martinsried eruierten mit massenspektroskopischen Methoden ein noch detaillierteres Interaktionsprofil. Demnach trifft die Hsp90-Blockade neben den Kinasen vornehmlich Proteine der DNA-Reparatur [Sharma K et al. Mol Cell Proteomics. 2012;11(3): M111.014654. Epub 2011 Dec 13]. *Martin Roos*

## Proteinkinasen (IV)

### Lapatinib ergänzt Antikörper

— Theoretisch klingt es längst einleuchtend, dass sich der gegen HER2 gerichtete Antikörper Trastuzumab und der Tyrosinkinaseblocker Lapatinib ergänzen würden. Nun liegt eine dreiarmlige Phase-III-Studie vor, welche die Anwendung dieser Kombination beim Mammakarzinom zum Gegenstand hatte. Unter Federführung von José Baselga, Harvard Medical School/Boston, ließ sich durch Trastuzumab plus Lapatinib ein signifikant höheres Ansprechen erreichen als unter Monotherapie [Baselga J et al. Lancet. 2012;379(9816):633–40]. *Martin Roos*