
Das 26s Proteasom in der Strahlentherapie gutartiger und bösartiger Erkrankungen

F. Pajonk

Um in einer sich ständig verändernden Umgebung überleben zu können, müssen Zellen ihren Stoffwechsel rasch anpassen können. Zentrale Regelgrößen einer Zelle sind hierbei Proteine, die sowohl durch die Regulation ihrer Gesamtmenge als auch durch sog. posttranslationale Modifikationen gesteuert werden. Dies kann zum einen durch die Neu-Synthese von Proteinen, sowie durch ihre proteolytische Spaltung oder aber ihren Abbau durch Proteasen erfolgen. Der Abbau von Proteinen durch Proteasen bietet dabei den Vorteil der hohen Geschwindigkeit, da nur eine proteolytische Spaltung die Funktion eines Proteins unwiderruflich zerstören bzw. – wie z.B. beim Insulin – ein inaktives in ein aktives Enzym überführen kann. Eine zentrale Regulationsgröße der kontrollierten Proteolyse ist das 26s Proteasom. Dem 26s Proteasom obliegt die Kontrolle wichtiger zellulärer Prozesse wie Zellzyklus, Apoptose, DNA-Reparatur, Antigenpräsentation und Regulation der Signaltransduktion [2]. Seine Funktion kann durch spezifische Inhibitoren gehemmt werden.

Die Behandlung gutartiger entzündlicher und hyperproliferativer Erkrankungen mit ionisierenden Strahlen hat eine lange Tradition. Insbesondere bei der Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen – wie der periartthritis humeroscapularis – kommt es oftmals schon während der Behandlung zu einer deutlichen Minderung der Beschwerden. Trotz exzellenter Ergebnisse wird diese Therapie – vielleicht auch in Anbetracht eines bislang fehlenden Verständnisses des Wirkmechanismus – oftmals nur als ultima ratio eingesetzt.

Ein Blick auf die Pathophysiologie der Entzündung lässt heute eine Zuordnung des klinischen Bildes von *rubor, dolor, calor, tumor* zu spezifischen Botenstoffen, Enzymen und Adhäsionsmolekülen zu, denen die Steuerung über einen einzigen Transkriptionsfaktor – einem genetischen Schalter also – gemeinsam ist. Dieser Transkriptionsfaktor wird Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) genannt und liegt vorformiert im Zytoplasma, gebunden an seinen Inhibitor I κ B. Im Falle eines Entzündungsreizes wird dieser Inhibitor durch das 26S Proteasom degradiert, das frei gewordene NF- κ B kann in den Zellkern wandern und dort die Expression von etwa 150 Zielgenen – darunter die aller Entzündungsmediatoren – initiieren. Wir konnten zeigen, dass selbst niedrig dosierte ionisierende Strahlen einen direkten, hemmenden Einfluss auf das Proteasom haben. Infolgedessen wird die Aktivität des die Entzündung unterhaltenden Transkriptionsfaktors reduziert und eine vorbestehende Entzündung somit terminiert [1]. Inhibition des Proteasoms scheint somit der zentrale Wirkmechanismus niedrig dosierter ionisierender Strahlen in der Behandlung gutartiger entzündlicher Erkrankungen zu sein.

Neben der proinflammatorischen Wirkung unterliegen der Kontrolle dieses Transkriptionsfaktors jedoch auch wichtige Gene, die den Ablauf des programmierten Zelltodes, der Apoptose, hemmen. Überraschenderweise fanden wir, dass auch etablierte

Tumorthérapien, wie Hyperthermie und bestimmte Chemotherapeutika, die Aktivität dieser Protease hemmen. Durch die spezifische Hemmung des Proteasoms kommt es ebenfalls zur Auslösung von Apoptose und Sensibilisierung der überlebenden Zellen für ionisierende Strahlen [3, 4]. Dies legt nahe, dass dieser Wirkmechanismus an der Vermittlung des zytotoxischen Effektes dieser Therapiemodalitäten beteiligt sein könnte.

Spezifische Inhibitoren für diese Protease haben inzwischen Eingang in die Klinik gefunden und einer dieser spezifischen Inhibitoren, Valcade, ist bereits für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen. Mit dieser Substanzklasse erschließt sich der Onkologie eine neue Klasse von Therapeutika, die – allein oder in Kombination mit ionisierenden Strahlen oder klassischer Chemotherapie – die Therapieergebnisse für Tumorpatienten verbessern werden.

Literatur

- [1] Pajonk, F.; McBride, W.H.: Ionizing radiation affects 26s proteasome function and associated molecular responses, even at low doses. *Radiother. Oncol.* 59 (2001a) 203–212
- [2] Pajonk, F.; McBride, W.H.: The Proteasome in Cancer Biology and Treatment. *Radiat. Res.* 156 (2001b) 447–459
- [3] Pajonk, F.; Pajonk, K.; McBride, W.H.: Inhibition of NF-kappaB, clonogenicity, and radiosensitivity of human cancer cells. *Journal of the National Cancer Institute* 91 (1999) 1956–1960
- [4] Pajonk, F.; Pajonk, K.; McBride, W.H.: Apoptosis and radiosensitization of hodgkin cells by proteasome inhibition. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 47 (2000) 1025–1032