

Doppelt hält besser: Molekularer Kleber bindet Krebsproteine an zwei Abbausysteme gleichzeitig

Gezielter Proteinabbau gilt als eine der vielversprechendsten Strategien der modernen Arzneimittelforschung. Statt krankheitsverursachende Proteine nur zu blockieren, werden sie damit vollständig aus der Zelle entfernt. Forschende am CeMM und AITHYRA (beides Institute der Österreichischen Akademie der Wissenschaften) sowie am CeTPD haben nun entdeckt, dass ein einzelnes Wirkstoffmolekül gleich zwei unabhängige zelluläre „Entsorgungssysteme“ gleichzeitig aktivieren kann. Dieser doppelte Mechanismus schafft eine eingebaute Absicherung – und könnte zukünftige Therapien robuster und weniger anfällig für Resistenzen machen. Die Ergebnisse, veröffentlicht in *Nature Chemical Biology* (DOI: [10.1038/s41589-026-02224-y](https://doi.org/10.1038/s41589-026-02224-y)), erweitern dieses Forschungsfeld und eröffnen neue Wege für die Entwicklung resilienterer Wirkstoffe.

Die meisten Medikamente wirken, indem sie ein Protein hemmen – sie blockieren seine Funktion, lassen das Protein selbst aber bestehen. Der gezielte Proteinabbau (englisch: targeted protein degradation) verfolgt einen anderen Ansatz: Er nutzt die Qualitätskontrolle der Zelle, um schädliche Proteine komplett abzubauen. Dazu bringen sogenannte „Degradier“-Moleküle ein Zielprotein in die Nähe einer E3-Ligase. Dieses Enzym markiert das Protein für den Abbau durch das zelluläre Recyclingsystem, das Proteasom. Besonders spannend ist dieser Ansatz, weil er auch Proteine angreifbar macht, die sich nur schwer direkt hemmen lassen. Und weil er nicht nur deren Aktivität, sondern auch ihre strukturelle Rolle in der Zelle ausschaltet.

Eine neue Ebene der Kontrolle

Bisher hatten die meisten dieser Wirkstoffe jedoch einen Haken: Sie nutzten jeweils nur eine einzige E3-Ligase. Fällt dieser Weg aus – etwa durch Mutationen oder Anpassungen von Krebszellen – kann das Medikament wirkungslos werden. Diese Schwachstelle zu überwinden, ist eine zentrale Herausforderung in der Forschung.

In ihrer aktuellen Studie untersuchten Forschende aus der Gruppe von Georg Winter am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin und AITHYRA – beides Institute der Österreichischen Akademie der Wissenschaften – gemeinsam mit dem Team von Alessio Ciulli am Centre for Targeted Protein Degradation (CeTPD) in Dundee, Schottland, ein kleines Molekül, das auf die Proteine SMARCA2/4 abzielt. Diese spielen als zentrale Bestandteile eines

Chromatin-Komplexes eine wichtige Rolle bei der Regulation von Genen und sind häufig an Krebs beteiligt.

Dabei machten die Forschenden eine überraschende Entdeckung: Das Molekül nutzt nicht nur eine, sondern gleich zwei verschiedene E3-Ligasen. Beide Wege können unabhängig voneinander den Abbau des Zielproteins auslösen, und erst wenn beide ausgeschaltet werden, stoppt der Abbauprozess vollständig.

Zwei Wege, ein Ziel

Dieses Prinzip funktioniert wie ein eingebautes Backup-System: Wenn ein Abbauweg blockiert ist, übernimmt der andere. Solche Redundanz ist in biologischen Systemen weit verbreitet, in der Wirkstoffentwicklung jedoch bislang selten. Er könnte entscheidend dazu beitragen, Therapien stabiler zu machen.

Wie genau dieser Mechanismus funktioniert, konnten die Forschenden mit einer Kombination aus genetischen, biophysikalischen und strukturellen Methoden aufklären. Das Molekül bringt das Zielprotein gezielt mit einer E3-Ligase zusammen und bildet einen hochspezifischen Komplex. Gleichzeitig kann es aber auch eine zweite Ligase rekrutieren und so einen alternativen Weg zum gleichen Ergebnis eröffnen.

Feinabstimmung der zellulären Entsorgung

Durch kleine chemische Veränderungen am Molekül können die Forscher beeinflussen, welche der beiden Ligasen bevorzugt genutzt wird. Auch minimale genetische Unterschiede in den Ligasen selbst spielen eine Rolle, wodurch sich die doppelte Rekrutierung gezielt steuern lässt.

„Wenn ein einzelnes Molekül mehrere Abbauwege gleichzeitig aktivieren kann, entsteht eine Art eingebaute Redundanz“, erklärt Georg Winter, korrespondierender Co-Autor der Studie, Life Science Director bei AITHYRA und Adjunct Principal Investigator am CeMM. „Das könnte helfen, eines der größten Probleme aktueller Degrader-Therapien zu überwinden – nämlich ihre Anfälligkeit für Resistenzen.“

„Das ist eine außerordentlich wichtige Entwicklung“, sagt Alessio Ciulli, ebenfalls korrespondierender Co-Autor der Studie und Direktor des CeTPD. „Die strukturellen Details, die wir hier gewinnen konnten, sind bemerkenswert. Wir können genau erkennen, wie dieses kleine Molekül einen neuen molekularen Handschlag zwischen Proteinen erzeugt, die normalerweise nicht miteinander interagieren würden. Da wir chemisch steuern können, welches Enzym die eigentliche Arbeit übernimmt, eröffnet sich für medizinische Chemiker:innen ein neuer Ansatz bei der Entwicklung der nächsten Generation von Krebsmedikamenten. Die Zusammenarbeit unserer beiden Gruppen hat sich erneut als starke Triebkraft für grundlegende wissenschaftliche Entdeckungen erwiesen.“

Die Bedeutung dieser Entdeckung reicht über ein einzelnes Zielprotein hinaus. Gerade in der Krebstherapie entstehen Resistenzen häufig dadurch, dass Zellen Wege finden, die Wirkmechanismen von Medikamenten zu

umgehen. Wenn ein Wirkstoff jedoch mehrere Abbaupfade gleichzeitig nutzt, wird es für die Zelle deutlich schwieriger, sich anzupassen.

Insgesamt erweitert die Studie das Verständnis der gezielten Protein-Degradation grundlegend. Sie zeigt, dass zukünftige Medikamente nicht nur präzise, sondern auch besonders widerstandsfähig konzipiert werden könnten – und damit langfristig wirksamer bleiben.

Bilder im Anhang

Foto: Co-Studienleiter Georg Winter (links) und Co-Erstautor Dmitri Segal (rechts). © Wolfgang Däuble / CeMM

Grafik: Cryo-EM-Struktur des Komplexes zwischen DCAF16 (rot), DDB1(ΔBPB) (lila), DDA1 (orange) und der SMARCA2-BD (grün), zusammengehalten durch Verbindung 1 (grau).

Die Studie „Dual E3 ligase recruitment by monovalent degraders enables redundant and tuneable degradation of SMARCA2/4“ erschien in der Zeitschrift *Nature Chemical Biology* am 12. Mai 2026. DOI: 10.1038/s41589-026-02224-y

Autor:innen: Valentina A. Spiteri, Dmitri Segal, Alejandro Correa-Sáez, Kentaro Iso, Ryan Casement, Miquel Muñoz i Ordoño, Mark A. Nakasone, Gajanan Sathe, Caroline Schätz, Hannah E. Peters, Mark Doward, Lisa Kainacher, Angus D. Cowan, Alessio Ciulli, Georg E. Winter.

Förderung: Diese Arbeit wurde durch den Europäischen Forschungsrat (ERC), den Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) und den Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds (WWTF) unterstützt, mit zusätzlicher Förderung durch die Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2), Industriepartner und internationale Förderprogramme für Forschungsstipendien.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Maria Rescigno. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen, sowie seltene Erkrankungen und Altern. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.
www.cemm.at

Das **AITHYRA Research Institute for Biomedical Artificial Intelligence** wurde im September 2024 gegründet. Es vereint die Kräfte aus Wissenschaft, Industrie und Start-up-Kultur und bringt Expert:innen aus den Bereichen Künstliche Intelligenz und Lebenswissenschaften zusammen. Im Endausbau soll AITHYRA 10 bis 14 Forschungsgruppen auf Junior- und Senior-Level sowie zahlreiche internationale Kooperationspartner umfassen. Geplant sind außerdem eine umfassende computergestützte und experimentelle Infrastruktur sowie ein hochmodernes, KI-gesteuertes Robotiklabor. AITHYRA ist ein Institut der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) und wurde mit einer großzügigen Förderung der gemeinnützigen Boehringer Ingelheim Stiftung gegründet.
www.oeaw.ac.at/aithyra

Das **Centre for Targeted Protein Degradation (CeTPD)** an der University of Dundee wurde 2023 gegründet und wird von Alessio Ciulli geleitet. Es vereint Chemiker:innen,

Strukturbiolog:innen und Zellbiolog:innen, die daran arbeiten, die nächste Generation zielgerichteter Proteinabbau- und Induced-Proximity-Therapeutika zu verstehen, zu entwickeln und voranzutreiben.

www.dundee.ac.uk/cetpd

Wir verwenden Werkzeuge der **Künstlichen Intelligenz (KI)** zum Korrekturlesen und für Übersetzungen. Sämtliche KI-generierten Texte werden vor der Veröffentlichung von Menschen überprüft und bearbeitet.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

Wolfgang Däuble

Media Relations Manager / Science Writer, CeMM

Phone +43-1/40160-70092

wdaeuble@cemm.at

oder

Jonathan Watson

Senior Press Officer

External Relations, University of Dundee

+44 (0)1382 381489 | j.s.watson@dundee.ac.uk

CeMM

Research Center for Molecular Medicine

of the Austrian Academy of Sciences

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3

1090 Vienna, Austria

www.cemm.at