

Wirkstoff aus Bakterium erhöht Sterblichkeit von Krebszellen

28. Oktober 2012

Neue Methode zur Suche nach Proteasomen-Blockern

Wien - Viele natürlich vorkommende Stoffe sind fabelhafte Medikamente: Das wohl bekannteste Beispiel ist das Antibiotikum Penicillin aus Schimmelpilzen. Doch bis heute ist es nicht einfach, solche Wirkstoffe zu finden, denn sie werden von lebenden Zellen oft nur unter ganz bestimmten Umständen hergestellt. Ein internationales Team mit österreichischer Beteiligung hat nun eine Methode entwickelt, um in Bakterienextrakten und anderen Sekreten nach Stoffen zu suchen, die den Eiweißabbau blockieren. Diese könnten etwa gegen Krebs und Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, so die Forscher. Die Methode und den ersten damit gefundenen Wirkstoff haben sie in der aktuellen Ausgabe von "PNAS" veröffentlicht.

Suche nach Proteasomen-Blockern

Eiweißstoffe werden in den Zellen vieler Organismen unter anderem von sogenannten Proteasomen abgebaut. Ihre wichtigste Aufgabe ist es, nicht mehr gebrauchte oder beschädigte Eiweißstoffe zu recyceln. Sie sind an verschiedenen Prozessen wie dem Zellwachstum beteiligt und damit ein mögliches Angriffsziel für die Behandlung von unterschiedlichen Krankheiten, so die Forscher. Mehrere Proteasomen-Blocker für die Krebstherapie sind in der Testphase, einer wurde 2003 bereits zugelassen. Doch weil er schwere Nebenwirkungen habe und Proteasomen-Blocker auch bei anderen Krankheiten "riesiges Potenzial" hätten, sei der Bedarf an neuen Wirkstoffen groß, schreiben die Forscher.

Sie entwickelten deshalb eine Methode, um mittels Kernspinresonanz-Analysen in Bakterien bei mannigfaltigen Bedingungen nach Proteasomen-Blockern zu suchen. Dafür hat Christian Becker vom Institut für Biologische Chemie der Universität Wien mit seinen Kollegen einen kleinen Eiweißstoff als spezifischen Signalgeber entwickelt, mit dem man beobachten kann, ob das Proteasom aktiv ist, genauer gesagt, seine Chymotrypsin-ähnliche Aktivität.

Erster Wirkstoff gefunden

Der Hauptteil der Arbeit sei aber in der Gruppe des Studienleiters Michael Groll an der Technischen Universität (TU) München passiert, erklärte Becker. Dort wurde mit diesem Hochdurchsatzverfahren auch der erste neue Wirkstoff gefunden. Der Stoff namens Cepafungin I (CepI) sei der stärkste Proteasomen-Blocker, der bisher beschrieben wurde. Er wird von einem Bakterium namens *Photobacterium luminescens* nur unter ganz bestimmten Umständen hergestellt, nämlich wenn sich die Salzkonzentration plötzlich ändert, so die Forscher. Außerdem fanden sie bei dem Bakterium auch einen bereits bekannten Proteasomen-Blocker namens Glidobactin A (GlbA).

CepI bindet das Proteasom mit einer unwiderruflichen, sogenannten kovalenten Bindung und blockiert es durch zusätzliche Wechselwirkungen effektiver als beispielsweise GlbA. Die Forscher testeten auch die Wirkung der beiden Stoffe auf Krebszellen und fanden heraus, dass sie deren Sterblichkeit erhöhen; wobei CepI wirkungsvoller sei als GlbA. CepI sei aufgrund der Ergebnisse ihrer Experimente ein Kandidat für die weitere Medikamentenentwicklung, meinen die Forscher. (APA, 28.10.2012)

Abstract

PNAS: [One-shot NMR analysis of microbial secretions identifies highly potent proteasome inhibitor](#)