

Informationsdienst Wissenschaft

Pressemitteilung

Reversible Blockierung des Proteasoms eröffnet neue Chancen gegen Krebs

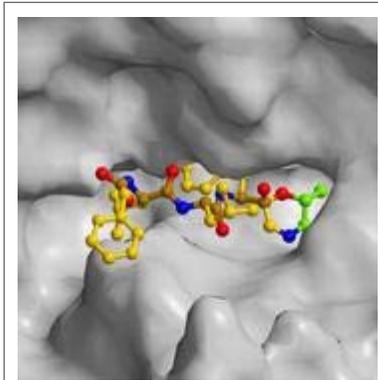
Dr. Ulrich Marsch Corporate Communications Center
Technische Universität München

13.12.2010 11:24

Als Recyclinghof der Zelle erfüllt das Proteasom eine lebenswichtige Aufgabe –auch für Krebszellen. Blockiert man es, erstickt die Zelle an ihrem eigenen Müll. Wäre man in der Lage, das Proteasom nur zu bremsen, könnte man auch Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen auf diese Weise kontrollieren. Der nun von Wissenschaftlern um Professor Michael Groll von der Technischen Universität München (TUM) aufgeklärte Reaktionsmechanismus einer reversiblen Blockierung des Proteasoms könnte der Schlüssel zu neuen Medikamenten sein. Die renommierte Zeitschrift „Angewandte Chemie“ stellt die Ergebnisse heute vorab online als „Hot Paper“ vor.

Krebszellen sind so gefährlich, weil sie sich unkontrolliert und sehr viel schneller als andere Zellen vermehren. Eine Schlüsselstellung dabei besitzt das Proteasom, ein großer Eiweißkomplex, der nicht mehr benötigte Eiweiße wie eine Recyclinganlage abbaut und der Wiederverwertung zuführt. Als Forscher vor ein paar Jahren entdeckten, dass man ihr Wachstum auch durch Blockieren des Proteasoms bremsen kann, schürte das neue Hoffnungen. Das erste Medikament, das diese Strategie anwendet, Bortezomib, erzielt inzwischen einen Umsatz von mehr als einer Milliarde US-Dollar pro Jahr. Doch es blockiert auch andere wichtige Proteine und verursacht so eine Vielzahl schwerwiegender Nebenwirkungen. Weltweit sucht man daher nach Alternativen.

Eine Variante des Proteasoms, das Immuno-Proteasom, spielt bei einer anderen lebenswichtigen Funktion eine wichtige Rolle, der Immunreaktion. Die Produktion menschlichen Insulins in gentechnisch veränderten Bakterien ist eine große Hilfe für Diabetesprieten. Doch täglich die nötige Menge Insulin berechnen und spritzen zu müssen, ist eine erhebliche Belastung. Die Transplantation intakter, Insulin produzierender Inselzellen aus Schweinen könnte eine Lösung sein, doch stehen ihr die Abwehrreaktionen des



Wie ein Schlüssel paast das kleine Peptid in eine Bindungsstelle am Proteasom und blockiert dieses.
Prof. Dr. Michael Groll / TU München

Immunsystems entgegen. Könnten die Mediziner das Immuno-Proteasom vorübergehend ausbremsen, wäre die Abstoßungsreaktion vielleicht in den Griff zu kriegen.

In beiden Fällen kommt es darauf an, möglichst gezielt eingreifen zu können und möglichst wenig Schaden durch Nebenreaktionen anzurichten. Mit Carfilzomib und dem vom Gift des Meeres-Bakteriums *Salinispora tropica* abgeleitete Salinosporamid A befinden sich bereits zwei weitere Proteasomblocker in klinischen Studien. Für beide Substanzen konnte das Team von Professor Groll in früheren Arbeiten die Wirkmechanismen aufklären. Sie binden deutlich spezifischer an die gewünschte Stelle des Proteasoms als Bortezomib und verursachen daher deutlich weniger Nebenwirkungen. Doch wenn sie angreifen, ist das Proteasom unwiederbringlich zerstört. Gesunde Zellen können überleben, indem sie ein neues Proteasom aufbauen. Bei den schnell wachsenden Krebszellen führt das Chaos, das nicht abgebaute Signalproteine und anderer Proteinmüll anrichten, zum Absterben der Zelle.

Der Trick der beiden Proteasomblocker ist eine zweistufige Reaktion. Wie ein Schlüssel passen die kleinen Moleküle in ein Schloss am Proteasom. Doch auf das reversible Andocken an die Bindungsstelle folgt eine irreversible Ringbildung, und der Schlüssel kann nicht mehr heraus gezogen werden. Indem sie eine andere Kopfgruppe wählten, konnten die Wissenschaftler um Professor Michael Groll und Dr. Melissa Gräwert nun eine reversible Ringbildung erreichen. Die neue Kopfgruppe enthält in direkter Nachbarschaft eine Aldehyd- und eine Ketogruppe. Sie reagieren mit den Bindungsstellen am Proteasom ebenfalls zu einem Ring, doch die Reaktion dieser beiden Gruppen umkehrbar. So lässt sich der Schlüssel wieder aus dem Schloss entfernen und das Proteasom kann seine Arbeit wieder aufnehmen.

Den angenommenen Mechanismus konnten die TUM-Wissenschaftler im Rahmen ihrer vom Exzellenzcluster Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM) unterstützten Arbeit mittels Röntgenstrukturanalyse von Kristallen des blockierten Proteasoms bestätigen. Dabei wurde auch klar, wie die Verbindung in Richtung eines nebenwirkungsarmen Medikaments weiter entwickelt werden kann. Neben der Kopfgruppe enthält die Verbindung eine kurze Kette von Aminosäuren, die sich an Bindungstaschen des Proteasoms anlagern können. Variiert man diese Aminosäuren, so kann man die Verbindung gezielt für den Angriff auf das Immuno-Proteasom optimieren.

„Der hier gezeigte, reversible zweistufige Bindungsmechanismus ist einzigartig für das Proteasom,“ sagt Michael Groll, Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie am Department Chemie der TU München. „Dies erklärt die hohe Selektivität und lässt vergleichsweise geringe Nebenwirkungen erwarten. Mit der reversiblen Reaktion öffnet sich uns nun ein viel weiteres Einsatzfeld. Nun können wir diese Verbindungen auch in Richtung von Immunsuppressiva weiter entwickeln.“ Genau diese Aufgabe stellen sich die Grundlagenforscher nun in enger Zusammenarbeit mit Medizinern innerhalb einer neuen SFB-Transregioinitiative: "Biology of xenogenic cell and organ Transplantation – from bench to bedside".

Die Arbeiten wurden unterstützt aus Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Exzellenzcluster Center for Integrated Protein Research Munich, CIPSM und SFB 594) sowie der Peter-und-Traudl-Engelhorn-Stiftung (Nachwuchswissenschaftlerstipendium für Dr. Melissa Gräwert). Die Röntgenstruktur-Experimente wurden an der PXI-Beamline der Synchrotron Lichtquelle Schweiz des Paul Scherrer Instituts (Villigen, Schweiz) durchgeführt.

Originalpublikation:

α -Keto-Aldehyd-Peptide besitzen ein neuartiges Leitmotiv für die Entwicklung reversibler Proteasominhibitoren, Melissa A. Gräwert, N. Gallastegui, Martin Stein, Boris Schmidt, Peter-Michael Kloetzel, Robert Huber and Michael Groll, Angewandte Chemie, Early View (Online), 7. Dezember 2010 – DOI: 10.1002/ange.201005488

Weitere Informationen:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ange.201005488/abstract> Originalpublikation

http://portal.mytum.de/pressestelle/pressemitteilungen/news_article.2009-08-18.7... Presseinformation zum Wirkmechanismus von Salinosporamid A

<http://www.biochemie.ch.tum.de> Webadresse des Lehrstuhls

URL dieser Pressemitteilung: <http://www.idw-online.de/pages/de/news401442>

Merkmale dieser Pressemitteilung:

Journalisten, Studierende, Wissenschaftler, jedermann
Biologie, Chemie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin
überregional

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Deutsch

Sie müssen angemeldet sein, um die Pressemitteilung einem Admin zu melden.

 [Kurzlink](#)