

23.11.11 Hydroxyharnstoffe inhibieren Proteasom

Wissenschaftler entdecken neuen Ansatzpunkt für Krebstherapie

Neue Wirkstoffklasse zur reversiblen Blockierung des Proteasoms

Als „Recyclinghof“ der Zelle steuert das Proteasom lebenswichtige Funktionen. Wird es blockiert, erstickt die Zelle am eigenen Müll. Vor allem Krebszellen reagieren empfindlich, denn sie benötigen das Proteasom für ihr unkontrolliertes Wachstum. Nun charakterisierten Biochemiker der Technischen Universität München (TUM) die Grundstruktur einer neuen Wirkstoffklasse, die das Proteasom in besonderer Weise angreift. Auf der Grundlage dieses bislang unbekanntes Bindungsmechanismus könnten neue Medikamente entwickelt werden.

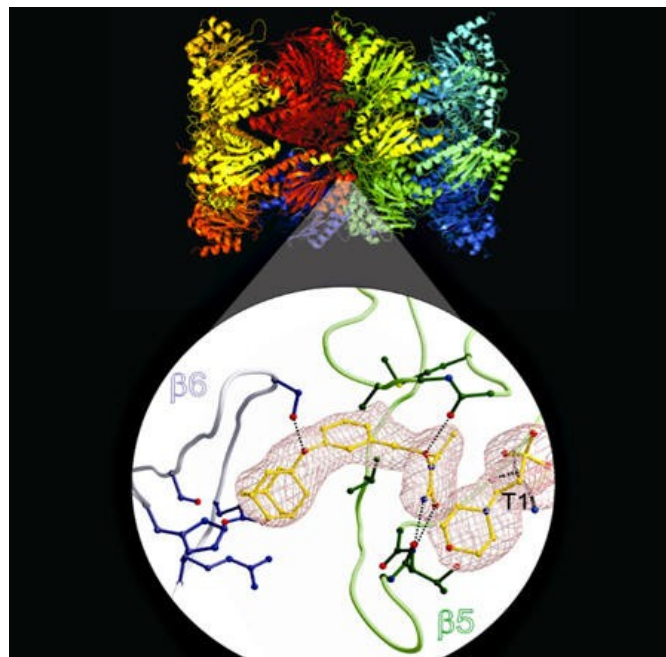


Abb. 1: Kristallstruktur des 20S-Proteasoms (CP) im Komplex mit dem aktivsten Inhibitor der Studie

Quelle: Michael Groll, Technische Universität München

Das Proteasom, ein großer Eiweißkomplex, erfüllt in den Zellen des Körpers eine lebenswichtige Aufgabe: Ähnlich einer Recyclinganlage zerlegt es nicht mehr benötigte Proteine in kurze Stücke und sorgt für deren Wiederverwertung. Auf diese Weise steuert es vielfältige Funktionen der Zelle: Es reguliert Wachstum und Teilung, baut defekte Proteine ab und sorgt als wesentlicher Partner des Immunsystems zudem für Abwehr und Entzündungsreaktionen. Da es an so vielen wichtigen Mechanismen der Zelle beteiligt ist, wird das Proteasom auch mit vielen Krankheiten wie etwa Krebs, Mukoviszidose und einer Reihe neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer in Verbindung gebracht.

Wegen seiner bedeutenden Rolle für das Wachstum von Krebszellen ist das Proteasom in den letzten Jahren vor allem als Ansatzpunkt für Krebsmedikamente in den Fokus der pharmakologischen Forschung gerückt. Blockiert man es, kann man das Wachstum von Krebszellen bremsen. Das erste Medikament, das diese Strategie anwendet, Bortezomib, erzielt inzwischen einen Umsatz von mehr als einer Milliarde US-Dollar pro Jahr. Es wird gegen das Multiple Myelom, eine Krebserkrankung des Knochenmarks, eingesetzt. Doch allem Erfolg zum Trotz, haben derzeit eingesetzte Proteasomhemmer oft schwerwiegende Nachteile. Aufgrund ihrer hohen Reaktivität greifen sie auch andere Proteine an und schädigen so nicht nur Krebs- sondern auch gesunde Zellen.

Auf der Suche nach Alternativen wurden Wissenschaftler um Professor Michael Groll, Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie am Department Chemie der TU München, in Zusammenarbeit mit Professor Robert Huber, emeritierter Direktor am Max-Planck Institut für Biochemie und Dr. Stefan Hillebrand von der Firma Bayer CropScience nun fündig. In einem Hochdurchsatz-Screening durchsuchten die Wissenschaftler eine Substanzbibliothek der Firma, die 200.000 potentielle Wirkstoffe enthielt, auf Proteasom-hemmende Substanzen – mit Erfolg: Sie identifizierten einen Wirkstoff mit *N*-Hydroxyharnstoff-Motiv, der nicht nur reversibel sondern vor allem auch spezifisch mit dem aktiven inneren Kern des Proteasoms reagiert. Die

Struktur hemmt dabei ganz gezielt die Funktion bestimmter, katalytisch aktiver Untereinheiten des Proteinkomplexes und legt das Enzym so gezielt lahm. Aufgrund dieser Eigenschaft wirkt die neu entdeckte Hydroxyharnstoff-Struktur spezifischer als andere Proteasomhemmer und lässt daher weniger schwere Nebenwirkungen erwarten.

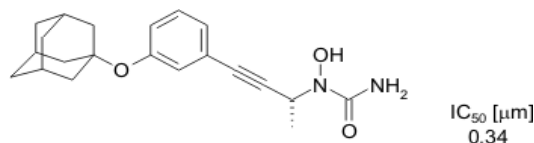


Abb. 2: Struktur des bislang aktivsten Wirkstoffes

Die Hydroxyharnstoff-Grundstruktur war den Forschern bereits bekannt – jedoch in vollkommen anderem Zusammenhang. Es handelt sich um ein Derivat des Wirkstoffes Zileuton, der gegen Asthma eingesetzt wird. Zileuton selbst beeinflusst das Proteasom nicht, sein Verwandter, der bislang wenig beachtet wurde, jedoch schon. „Wir haben hier bei einer bereits bekannten Substanzklasse eine ganz neue Anwendung festgestellt“, erklärt Groll. „Dies ist ein großer Vorteil, denn so gibt es bereits klinische Studien, die uns erste Hinweise darauf geben, wie sich die Wirkstoffklasse im Körper verhält“.

Die in der Datenbank ursprünglich entdeckte Ausgangsstruktur hemmte das Proteasom zunächst zwar sehr spezifisch, jedoch nicht besonders gut. Um die Struktur nun so zu modifizieren, dass sie auch in geringen Konzentrationen wirkt, wie sie für den Einsatz als Medikament erforderlich sind, war es im nächsten Schritt notwendig zu verstehen, wie genau die Struktur am Proteasom angreift. Um dies heraus zu finden führten die Forscher eine Kristallstrukturanalyse durch. Dabei zeigte sich, dass das Hydroxyharnstoff-Motiv das Proteasom auf vollkommen andere Art und Weise angreift als bisherige Hemmstoffe. Es interagiert mit bislang unentdeckten Bindetaschen, die als neue Ansatzstellen für die Wirkstoffentwicklung dienen könnten.

Ausgehend von Modellierungsstudien synthetisierten die Forscher eine Reihe verschiedener Abwandlungen des Wirkstoffes, um die Wirksamkeit der Struktur zu verbessern. Anschließende röntgenkristallografische Untersuchungen und Aktivitätstests zeigten, dass von den beiden an die Grundstruktur angehängten Resten abhängt, wie gut der Wirkstoff die Aktivität des Proteasoms hemmt.

Da das Proteasom in allen Zellen enthalten und in vielen verschiedenen zellulären Funktionen involviert ist, bietet die neue hemmende Struktur verschiedene therapeutische Einsatzmöglichkeiten, nicht nur bei der Krebstherapie. Auch im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen kann eine Hemmung des Immunoproteasoms, einem Verwandten des Proteasoms, von Bedeutung sein. Bei Autoimmunerkrankungen wie etwa manchen Formen von Rheuma, greift das Immunsystem körpereigenes Gewebe an. Hemmt man das Immunoproteasom könnten solche Überreaktionen abgeschwächt werden. In zukünftigen Untersuchungen wollen die Wissenschaftler um Professor Groll mit Hilfe von Experimenten in Zellkulturen die Wirksamkeit der Hydroxyharnstoff-Struktur weiter verbessern.

Quelle:

New class of non-covalent proteasome inhibitors: the hydroxyureas
N. Gallastegui, et. al., *Angew. Chem.* **2011**. DOI: [10.1002/ange.201106010](https://doi.org/10.1002/ange.201106010)

Bitte zitieren Sie die Seite wie folgt:

[Hydroxyharnstoffe inhibieren Proteasom](#)

(URL: <http://www.organische-chemie.ch/chemie/2011/nov/proteasominhibitor.shtml>)