

Pressedienst Wissenschaft

Freising-Weihenstephan, den 13. Mai 2009

Protein-Design für die Medizin

TUM-Forscher konstruieren kelchförmige Proteine für Anwendungen in der Tumorthherapie

Kleine, kelchförmige Eiweißstoffe (Lipocaline) in Tränen und Blut schützen uns vor Krankheitskeimen und transportieren Vitamine und Hormone. Forscher der TU München (TUM) und der TUM-Biotech-Ausgründung „Pieris“ haben diese Lipocaline jetzt so verändert, dass sie in der Krebsbehandlung helfen könnten – als Alternative zu den weltweit etablierten therapeutischen Antikörpern. Darüber berichten die Wissenschaftler in den beiden renommierten Zeitschriften „Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.“ und „Journal of the American Chemical Society“.

Das Spurenelement Eisen ist für fast alle Organismen lebenswichtig. Viele Bakterien legen daher nach einer Infektion eine Art chemischen Miniköder (Siderophor) aus, der Eisen-Ionen in den Körperflüssigkeiten einfängt. Das Immunsystem des Menschen nutzt den Eisenhunger der Bakterien aus, um sich gegen die Erreger zu wehren: Kelchförmige Proteine in Tränen oder Blut, so genannte Lipocaline, fangen die Miniköder zusammen mit dem Eisen ein, so dass die Vermehrung der Keime gebremst wird. Lipocaline erfüllen im Körper aber auch andere Aufgaben: Im Blutstrom transportieren sie zum Beispiel schlecht wasserlösliche Vitamine oder empfindliche Hormone. Jedes Lipocalin erkennt dabei in der Regel nur einen Stoff, den es in seine kelchförmige Bindungstasche aufnimmt.

Forschern um Prof. Arne Skerra vom Wissenschaftszentrum Weihenstephan der TU München ist jetzt zusammen mit Kollegen der Pieris AG (Gründerzentrum IZB in Freising-Weihenstephan) und der Universität York (Großbritannien) ein entscheidender Schritt gelungen, um menschliche Lipocaline als Werkzeuge für die Krebstherapie nutzbar zu machen. Durch Protein-Design und mithilfe der Gentechnik veränderten die Forscher die Kelchstruktur so, dass ein Lipocalin an bestimmte Abwehrzellen binden und dort das Molekül „CTLA-4“ blockieren kann, das in der Immunantwort eine Rolle spielt: Während einer Infektion wird das Immunsystem des Körpers in Alarmzustand versetzt, und CTLA-4 ist dafür verantwortlich, dass die Immunzellen diesen Alarmzustand nach paar Tagen auch wieder beenden. Eine solche Entwarnung ist während einer Immuntherapie gegen Krebs allerdings nicht erwünscht: Hier wird das Abwehrsystem durch eine Art Impfung auf Krebszellen

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de

Dr. Ulrich Marsch
Jana Bodický M.A.

Sprecher des Präsidenten
PR-Referentin

+49.89.289.22778
+49.8161.71.5403

marsch@zv.tum.de
bodicky@zv.tum.de

aufmerksam gemacht und soll so lange im Alarmzustand bleiben, bis der Tumor besiegt ist. Derzeit werden therapeutische Antikörper an Patienten getestet, die an CTLA-4 binden und damit die Immunantwort verstärken sollen.

Das neu konstruierte Lipocalin, so fanden Skerra und Kollegen heraus, bindet jedoch genauso wie ein Antikörper an CTLA-4 – daher nennen die Forscher ihre Antikörper-ähnlichen Lipocaline auch „Anticaline“. Anticaline haben gegenüber Antikörpern viele Vorteile: Sie sind achtmal kleiner und können daher leichter in Gewebe-Zwischenräume dringen. Auch die Herstellung von Anticalinen ist weit weniger aufwändig, was für einen pharmazeutischen Herstellungsprozess von großer Bedeutung ist. Und: Anticaline lassen sich über biotechnologische Standardverfahren leicht mit anderen Proteinen zusammenfügen und können diese so mit zusätzlichen biochemischen Funktionen ausstatten.

So verliehen die TUM-Wissenschaftler etwa einem Lipocalin die Eigenschaft, ein kleines Molekül mit einem radioaktiven Metall-Ion (Yttrium) einzufangen. Dieses Anticalin lässt sich in Zukunft zum Beispiel mit einem weiteren Anticalin, das Krebszellen erkennt, verbinden. In einer möglichen Therapie, so sieht es das Konzept vor, erhält der Patient zunächst eine Spritze mit diesem Doppelprotein, das über die Blutbahn zum Tumor gelangt und sich dort anheftet. Der Überschuss der nicht gebundenen Doppelprotein-Moleküle wird durch Leber und Niere abgebaut und ausgeschieden. Danach erst werden dem Patienten die radioaktiven Moleküle gespritzt. Sie werden von dem Doppelprotein eingefangen, das an dem Tumor haftet. Da die radioaktiven Moleküle sehr klein sind, wird der nicht gebundene Überschuss rasch über die Nieren wieder ausgeschieden und kann so im Körper keinen Schaden anrichten. Am Tumor jedoch zerstört die gebundene Radioaktivität die Krebszellen punktgenau.

Ähnliche Konzepte mit doppelt bindenden Strukturen zur Krebsdiagnostik und -therapie werden in der Forschung zwar schon länger verfolgt. Die bisherigen Ansätze verwenden allerdings sehr schwierig herzustellende Antikörper-Konjugate, die chemisch gekoppelt und aufwändig gereinigt werden müssen. „Bislang hat erst eines dieser Konstrukte eine Zulassung als Medikament erhalten“, erklärt Prof. Skerra. „Unser Prinzip der biologischen Fusion eines Anticalins mit einem weiteren Protein ist viel einfacher zu handhaben und kann daher den Sprung von der Forschung in die medizinische Anwendung besser schaffen.“ Der Zukunft der Anticaline sieht Skerra gespannt entgegen: „Wir waren selbst überrascht darüber, welche unterschiedlichen Funktionen Lipocaline durch Protein-Design erfüllen können. Diese bislang wenig beachtete Proteinfamilie hat daher großes Potenzial für die Zukunft.“

Kontakt:

Technische Universität München
Lehrstuhl für Biologische Chemie
Prof. Dr. Arne Skerra
85350 Freising-Weihenstephan
Tel.: 08161 / 71- 4350
E-Mail: skerra@wzw.tum.de
<http://www.wzw.tum.de/bc>

Publikationen:

D. Schönfeld, G. Matschiner, L. Chatwell, S. Trentmann, H. Gille, M. Hülsmeier, N. Brown, P. M. Kaye, S. Schlehuber, A. Hohlbaum, and A. Skerra: An engineered lipocalin specific for CTLA-4 reveals a combining site with structural and conformational features similar to antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. (PNAS)*, published online before print May 5, 2009, doi:10.1073/pnas.0813399106

Hyun Jin Kim, Andreas Eichinger, Arne Skerra: High-affinity recognition of lanthanide(III) chelate complexes by a reprogrammed human lipocalin 2. *Journal of the American Chemical Society (JACS)* 2009, 131 (10), 3565-3576.