

## Pressedienst Wissenschaft

13. Dezember 2010

**Krebs bekämpfen, Immunreaktion kontrollieren:**

### **Neuer Mechanismus zur reversiblen Blockierung des Proteasoms**

**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 Diabetespatienten. 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 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

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München [www.tum.de](http://www.tum.de)

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	<a href="mailto:marsch@zv.tum.de">marsch@zv.tum.de</a>
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 10510	<a href="mailto:battenberg@zv.tum.de">battenberg@zv.tum.de</a>

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:**

$\alpha$ -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

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

**Bildmaterial:**

<http://mediatum.ub.tum.de/node?id=1006194>

**Link:**

Presseinformation zur Aufklärung des Bindungsmechanismus von Salinosporamid A  
[http://portal.mytum.de/pressestelle/pressemitteilungen/news\\_article.2009-08-18.7471475400](http://portal.mytum.de/pressestelle/pressemitteilungen/news_article.2009-08-18.7471475400)

**Kontakt:**

Prof. Dr. Michael Groll  
Technische Universität München  
Lehrstuhl für Biochemie  
Lichtenbergstr. 4, 85748 Garching  
Tel.: +49 89 289 13361  
Fax: +49 89 289 13363  
E-Mail: [michael.groll@ch.tum.de](mailto:michael.groll@ch.tum.de)  
Internet: <http://www.biochemie.ch.tum.de/>

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 460 Professorinnen und Professoren, 7.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (einschließlich Klinikum rechts der Isar) und 26.000 Studierenden eine der führenden technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunktfelder sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften, Medizin und Wirtschaftswissenschaften. Nach zahlreichen Auszeichnungen wurde sie 2006 vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Exzellenzuniversität gewählt. Das weltweite Netzwerk der TUM umfasst auch eine Dependence in Singapur. Die TUM ist dem Leitbild einer unternehmerischen Universität verpflichtet.

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München [www.tum.de](http://www.tum.de)

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	<a href="mailto:marsch@zv.tum.de">marsch@zv.tum.de</a>
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 10510	<a href="mailto:battenberg@zv.tum.de">battenberg@zv.tum.de</a>