

Neue Peptide zur Überwindung von Medikamentenresistenz bei Ovarialkarzinomen

Italienische und deutsche Forscher haben Peptide entwickelt, die gegen die Protein-Protein-Kontaktfläche eines Schlüsselenzyms der DNS-Synthese gerichtet sind. Das Enzym Thymidylat-Synthase ist wichtig für Krebswachstum. Durch einen neuartigen Mechanismus hemmen die Peptide das Wachstum der medikamentenresistenten Ovarialkarzinomzellen. Das interdisziplinäre Projekt wurde von Forschern der Universität Modena und Reggio Emilia (UNIMORE), der Universität Siena (UNISI) und des Heidelberger Instituts für Theoretische Studien (HITS) geleitet.

Weltweit werden jedes Jahr bei mehr als 200.000 Frauen Ovarialkarzinome diagnostiziert. Die Industrieländer sind stärker betroffen: Ovarialkarzinome sind dort sogar die fünfthäufigste durch Krebs hervorgerufene Todesursache bei Frauen. Die Sterblichkeitsrate bei Ovarialkarzinomen ist hoch, da sie häufig erst spät diagnostiziert und schnell gegen Medikamente resistent werden. Einige klinisch bedeutsame und häufig in der Chemotherapie eingesetzte Krebsmedikamente hemmen die Thymidylat-Synthase, ein Schlüsselenzym der DNS-Synthese. Der Einsatz dieser Mittel führt jedoch häufig zu einer Medikamentenresistenz, so dass neue Verbindungen mit anderen Wirkmechanismen benötigt werden.

Forscher aus Italien und Deutschland haben Octapeptide entwickelt, die spezifisch an die Protein-Protein-Kontaktfläche der Thymidylat-Synthase binden. Die Thymidylat-Synthase besteht aus zwei identischen Polypeptidketten, das heißt, sie ist ein sogenanntes Homodimer. Die Peptide stabilisieren die inaktive Form des Enzyms, was einen neuartigen Mechanismus zur Hemmung homodimerer Enzyme darstellt. Mit diesen Peptiden gelingt es, das Zellwachstum sowohl medikamentenempfindlicher als auch medikamentenresistenter Krebszelllinien zu hemmen.

Die inaktive Form des Enzyms wird stabilisiert

Die Leitung der interdisziplinären Kooperation zwischen Wissenschaftlern in Italien und Deutschland lag bei Maria Paola Costi und Glauco Ponterini (Universität Modena und Reggio Emilia), Stefano Mangani (Universität Siena) sowie bei Rebecca Wade (Heidelberger Institut für Theoretische Studien HITS). Die Kooperation war Teil des LIGHTS-Projekts („LIGands to interfere with human TS“), das vom 6. EU-Rahmenprogramm für Forschung, Technologische Entwicklung und Demonstration (FP6) gefördert wurde. Dabei entdeckten die Forscher einige Peptide, die die Thymidylat-Synthase hemmen, indem sie die Protein-Protein-Interaktionen modulieren. „Die Peptidsequenzen entsprechen Teilen der Protein-Protein-Kontaktfläche des Enzyms und hemmen die Enzymaktivität, indem sie an eine bisher unbekannte allosterische Bindungsstelle binden und nicht wie die klassischen Thymidylat-Synthase-Inhibitoren an das aktive Zentrum“, erklärt Maria Paola Costi. Mit einer Kombination aus experimentellen und computergestützten Ansätzen konnten die Forscher zeigen, dass der Hemmmechanismus die inaktive Form des Enzyms stabilisiert, anders als bisher bekannte Inhibitoren, die Protein-Protein-Kontaktflächen blockieren.

Mit den neuen Peptiden ist es möglich, die Aktivität der intrazellulären Thymidylat-Synthase und das Karzinomzellwachstum zu hemmen, ohne dabei die Konzentration des Enzyms zu erhöhen. Dadurch unterscheiden sie sich von den bereits vorhandenen Medikamenten, die bei der Behandlung von Ovarialkarzinomen zum Einsatz kommen. „Diese Beobachtung deutet auf den potenziellen Wert dieser Peptide bei der Überwindung der Medikamentenresistenz hin“, so Rebecca Wade. „Allerdings sind die zellulären Effekte noch nicht vollständig erforscht.“ In weiteren Schritten müssen die gefundenen Verbindungen optimiert und ihr zellulärer Aktionsmechanismus im Detail analysiert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit eröffnen neue Perspektiven für die Entwicklung von Medikamenten gegen Krankheiten wie Ovarialkarzinome.

Originalpublikation:

Cardinale et al., Protein-protein interface-binding peptides inhibit the cancer therapy target human thymidylate synthase. PNAS (2011) 27 July 2011 (published online before print). doi: 10.1073/pnas.1104829108

Kontakt:

Prof. Maria Paola Costi
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Via Campi 18
41100 Modena, Italien
Tel.: 0039 (0)592/ 055 125
Fax: 0039 (0)592/ 055 131
E-Mail: mariapaola.costi(at)unimore.it

Prof. Stefano Mangani
Dipartimento di Chimica
Università degli Studi di Siena
Via Aldo Moro 2
53100 Siena, Italien
Tel.: 0039 (0)577/ 234 255
Fax: 0039 (0)577/ 243 233
E-Mail: mangani(at)unisi.it

Dr. Rebecca Wade
Molecular and Cellular Modeling Group
Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS)
Schloss-Wolfsbrunnenweg 35
69118 Heidelberg, Deutschland
Tel.: +49 (0)6221/ 533 247
Fax: +49 (0)6221/ 533 298
E-Mail: rebecca.wade(at)h-its.org

Pressemitteilung

02.08.2011

Quelle: Heidelberger Institut für Theoretische Studien (1.8.2011)

Weitere Informationen

- ▶ [Heidelberger Institut für Theoretische Studien \(HITS\)](#)
- ▶ [Fachzeitschrift PNAS](#)