Revolutionierung der Krebstherapie durch Protein-Design

Forscher haben eine neue Familie proteinbasierter Antagonisten entwickelt, die den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor-Rezeptor (G-CSFR) effizient blockieren, der für die Entwicklung von Leukämie und anderen entzündlichen Erkrankungen unerlässlich ist. Diese bahnbrechende Arbeit ebnet den Weg für zielgerichtete Therapien, die die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten, die an diesen Erkrankungen leiden, revolutionieren könnten.

Überblick

- Krankheitszusammenhang: Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen und entzündliche Erkrankungen werden alle mit einer Fehlregulation der Typ-1-Zytokinrezeptor-Signalübertragung in Verbindung gebracht, was sie zu wichtigen Zielen für Therapieansätze macht.
- Strategie: Die Entwicklung von Antagonisten oder Inhibitoren für diese Rezeptoren ist eine vielversprechende Methode zur Behandlung von Krebs, Autoimmun- und Entzündungskrankheiten.
- Protein-Design-Innovation: Um stabile, nicht aktivierende Proteinvarianten herzustellen, die die Rezeptorsignalisierung effizient blockieren, setzte das Forschungsteam modernste Protein-Design-Ansätze ein. Die Elemente der Designstrategie:
  - Vereinfachte Proteinstruktur: Durch die Veränderung der Faltung von Signalproteinen konnten die Forscher einfachere und kleinere Bindungsmoleküle herstellen, die sich leichter produzieren und handhaben lassen. Dies wurde anhand von drei verschiedenen Rezeptoren (G-CSFR, GP-130 und TPOR) nachgewiesen.
  - Verbesserte Stabilität: Die Proteine wurden so konstruiert, dass sie sowohl strukturelle als auch funktionelle Stabilität aufweisen, wodurch ihre verlängerte Funktionalität gewährleistet wird.
  - Verbesserte Bindungsaffinität: Die neu entwickelten G-CSFR-Antagonisten könnten den ursprünglichen Liganden durch eine Bindung mit höherer Affinität übertreffen.
  - Anheften von zwei Bindungsstellen an ein einzelnes Molekül: Die entwickelten Antagonisten dimerisieren die Rezeptoruntereinheiten in einer ungünstigen (nicht-signalisierenden) Ausrichtung, wodurch die intrazellulären Teile des Rezeptors voneinander getrennt werden.
- Therapeutisches Potenzial: Durch die Verbesserung der Behandlungsergebnisse und die Reduzierung von Nebenwirkungen könnte diese Forschung zu neuen Therapiemöglichkeiten für autoinflammatorische Erkrankungen und Leukämie führen.

Insgesamt könnten die Ergebnisse dieser Studie die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Leukämie und autoinflammatorische Erkrankungen erheblich vorantreiben, indem sie die Nebenwirkungen minimieren und die Behandlungsergebnisse und die Lebensqualität der Patienten verbessern.

Entwicklung von Proteinantagonisten

Ein bedeutender Fortschritt für die Krebsforschung: Einem Team von Wissenschaftlern des Max-Planck-Instituts für Biologie in Tübingen, des Universitätsklinikums Tübingen und der Universität Osnabrück ist es gelungen, proteinbasierte Antagonisten zu entwickeln, die selektiv den G-CSFR-Rezeptor blockieren, der mit der Entstehung mehrerer Blutkrebsarten, darunter die akute myeloische Leukämie, in Verbindung gebracht wird. Diese innovative Methode gibt Patienten und ihren Familien neue Hoffnung, indem sie die Wirksamkeit von Krebstherapien erhöht und mögliche Nebenwirkungen reduziert.

Eine gesunde Immunantwort hängt von der Bildung und Funktion weißer Blutkörperchen ab, die hauptsächlich durch den G-CSFR reguliert werden. Andererseits kann eine Überaktivität dieses Rezeptors zu einer unkontrollierten Zellproliferation und zur Entstehung von Krebs führen. Die mangelnde Spezifität vieler aktueller Medikamente führt zu systemischen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität eines Patienten erheblich beeinträchtigen können. Um dieses Problem zu lösen, bieten die kürzlich entwickelten Antagonisten eine gezielte Methode zur Blockierung der G-CSFR-Signalübertragung.

„Besonders interessant ist die Empfindlichkeit der Rezeptoraktivität gegenüber seiner Assoziationsgeometrie, wobei die Steuerung der Geometrie ein Spektrum von Signalergebnissen erschließen kann“, erklärte Dr. Mohammad ElGamacy,

leitender Forscher und Forschungsgruppenleiter am Universitätsklinikum Tübingen.

Um stabile, hochaffine G-CSFR-Antagonisten zu erzeugen, die den nativen Liganden übertreffen, verwendete das Forschungsteam ein de novo entworfenes Proteingrundgerüst, um bivalente Bindeproteine zu erzeugen. Die daraus resultierenden Designs binden den Rezeptor fester und verhindern seine Dimerisierung in eine Signalkonfiguration in Zellmembranen. Diese Vorgehensweise ermöglicht es den Antagonisten, den Rezeptor effizient zu blockieren und eine verbesserte thermische und proteolytische Stabilität zu erreichen, was sie für den therapeutischen Einsatz qualifiziert. Die Ergebnisse zeigten das Potenzial dieser Antagonisten als neue Klasse gezielter Therapeutika, indem sie zeigten, dass sie das Wachstum von Leukämiezellen in Laborumgebungen drastisch senken konnten.

Die nächsten Schritte in Forschung und Entwicklung

Die Bedeutung dieser Entdeckung geht über die Leukämiebehandlung hinaus. Die entwickelten Antagonisten könnten auch bei anderen Erkrankungen eingesetzt werden, die durch eine Fehlregulation von G-CSFR gekennzeichnet sind, darunter verschiedene Autoimmun- und Entzündungskrankheiten. Das Forschungsteam konzentriert sich auf die Durchführung weiterer präklinischer Studien, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Antagonisten in vivo zu bewerten und in Kürze klinische Studien durchzuführen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese bahnbrechende Arbeit einen bedeutenden Schritt nach vorne bei der Suche nach wirksameren und gezielteren Krebstherapien darstellt. Durch die Nutzung der Möglichkeiten des Protein-Designs ebnen Forscher den Weg für innovative Behandlungen, die die Ergebnisse für Patienten, die an Leukämie und anderen verwandten Krankheiten leiden, verbessern könnten. Das Potenzial, die Medizin auf der Grundlage individueller Patientenprofile zu personalisieren, unterstreicht die Bedeutung dieser Forschung weiter, da sie darauf abzielt, maßgeschneiderte Lösungen für die einzigartigen Herausforderungen zu bieten, die diese komplexen Erkrankungen mit sich bringen.

Publikation:
Ullrich T, Klimenkova O et al. (2024) "A strategy to design protein-based antagonists against type I cytokine receptors." PLoS Biology 22(11): e3002883 DOI Nummer: 10.1371

Pressemitteilung

07.01.2025
Quelle: Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

Weitere Informationen

Dr. Mohammad ElGamacy
Leitender Forscher
E-Mail: mohammad.elgamacy(at)med.uni-tuebingen.de

Beatriz Lucas
Pressestelle
E-Mail: presse-bio(at)tuebingen.mpg.de

- Max-Planck-Campus Tübingen