

TEXT: FRAUKE GANS

KAMPF DEN ZERSTÖRERN

Defekte Proteine befördern tödliche Leiden wie Alzheimer und Parkinson. Ein neuartiges Molekül soll sie ausschalten

Gemäßigter Biergenuss trägt bei verzwickten Denkprozessen zur Problemlösung bei – so sagen es Volksmund und Wissenschaft. Craig Crews, Chemieprofessor an der Yale University, scheint der lebende Beweis dafür. Im Sommer 1998, so erzählt er, habe er mit dem Biochemiker Raymond Deshaies vom California Institute of Technology im Pub bei zwei Gläsern Lager gegessen, als ihnen die Idee zu einem außergewöhnlichen Molekülpaar kam.

Crews und Deshaies hatten ein Ziel: eine neue Waffe im Kampf gegen Volkskrankheiten wie Krebs, Demenz und Parkinson zu schaffen. Denn diese und viele andere Leiden haben eine Gemeinsamkeit. Im Körper der Betroffenen richten auf Abwege geratene Proteine Verwüstung an. Viele solcher krank machenden Eiweiße lassen sich bislang nicht mit

Medikamenten bekämpfen. Genau diese Unangreifbaren sollte das Molekülpaar sich vorknöpfen – und damit bislang unheilbare Krankheiten besiegen.

Protac – kurz für »proteolysis-targeting chimera« – heißt der molekulare Alleskönner, der seine Existenz unter anderem jenem Abend im Pub verdankt. Nach mehr als 20 Jahren der Forschung und Entwicklung schickt sich der Proteinkiller nun an, sein Potenzial zu entfalten.

»Ohne Proteine können wir nicht existieren«, sagt Craig Crews. »Sie leiten zelluläre Vorgänge ein oder stoppen sie.« Aber Proteine funktionieren nicht immer einwandfrei. Manchmal liegt die Fehlerquelle bereits im Erbgut. Es schreibt vor, wie welches Protein aufgebaut sein muss. Verfälscht ein Gendefekt die Anleitung, taugt auch das Produkt nichts. Der Herstellungsprozess bietet ebenfalls Potenzial für Lesefehler und Baupannen.

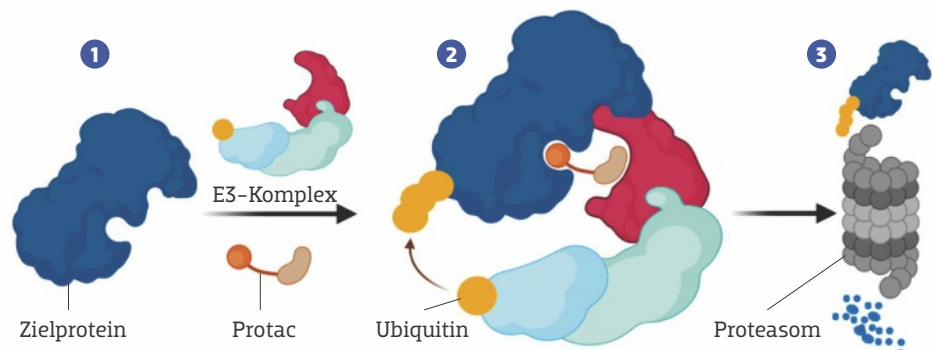
Entstehen missgestaltete Eiweiße im Übermaß, können Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson die Folge sein.

Bislang hielt die Medizin solche Irrläufer mit Inhibitoren auf: mit Molekülen, die sich an defekte Proteine heften, um sie lahmzulegen oder zu hemmen. Das Problem an dieser Methode ist: Viele Proteine schleppen die eingeschleusten Moleküle völlig unbeeindruckt hinter sich her – wie winzige Pinscher, die sich in ein Hosenbein verbissen haben.

Es genügt also nicht, dass Inhibitoren an einer beliebigen Stelle andocken. Ihr Ankerpunkt muss so gewählt sein, dass sie die schadhafte Proteine wirksam an deren zerstörerischem Tun hindern. Bei mehr als 80 Prozent aller Proteine im menschlichen Körper ist ein solcher Ankerpunkt nicht vorhanden. Geraten sie außer Kontrolle, ist ihnen mit Medikamenten bislang nicht beizukommen.

SO FUNKTIONIEREN PROTACS

1 Ein krank machendes Protein soll zerstört werden. Das Doppelmolekül Protac dockt mit einer Seite passgenau daran an. **2** Die zweite Seite des Protac bindet an den E3-Enzym-Komplex, den Rufdienst der Zell-Müllabfuhr. Dieser heftet Ubiquitin-Moleküle an das Zielprotein. **3** Ubiquitin kennzeichnet das Eiweiß als Abfall, den es zu entsorgen gilt. Es wird im Proteasom geschreddert




Hinzu kommt: Bei vielen Krankheiten müssen Proteine nicht bloß ausgebremst, sondern entfernt werden. Ein Beispiel ist Chorea Huntington, ein tödlich verlaufendes Leiden, bei dem sich aufgrund eines Gendefekts eine fehlerhafte Version des Eiweißes Huntingtin in Nervenzellen ansammelt. Um solcher Ablagerungen Herr zu werden, braucht es neue molekulare Werkzeuge

Als Crews und Deshaies im Pub über diesem Problem brüteten, erforschte Crews gerade, wie man Proteine innerhalb von Zellen manipulieren könnte. Deshaies beschäftigte sich mit der Protein-Müllabfuhr. Ausgediente und fehlerhafte Proteine werden vom Körper entfaltet, geschreddert und abtransportiert. Dafür sorgt ein Proteinkomplex namens Proteasom.

Die Idee war nun, dieses Proteasom auf die fehlerhaften Proteine anzusetzen. Dafür wollten die beiden den Rufdienst des Schredders einbeziehen: Damit dieser erkennt, welche Proteine reif für die Zerstörung sind, heftet sich das Miniprotein Ubiquitin an die Todgeweihten, und zwar mithilfe der E3-Ubiquitin-Ligase. Die Markierung signalisiert der Müllabfuhr: bitte entsorgen.

Wer gezielt schadhafte Proteine in den Schredder lotsen will, muss ihnen also ein Ubiquitin-Anhängsel verpassen. Genau das ist Aufgabe der Protacs. Die Chimären – also Mischwesen – bestehen aus zwei Molekülen, die miteinander verbunden sind. Molekül Nummer eins besitzt einen Anker, der zum schadhafte Zielprotein passt. Molekül Nummer zwei besitzt einen Anker, der sich an eine E3-Ubiquitin-Ligase heften kann.

So ziehen die Moleküle gleichsam Hand in Hand durch die Zelle. Die eine Seite greift sich das unerwünschte Protein, die andere versieht es mit dem Label zur Vernichtung. Die Müllabfuhr der Zelle erspät den Hinweis und schreddert den Störenfried; die Chimäre lässt das zerlegte Protein los, um sich das nächste fehlerhafte Eiweiß dieser Art zu schnappen. Das tut ▶



Im Hirn von Alzheimer-Erkrankten lagern sich zwischen den Nervenzellen Plaques (türkis) aus Proteinbruchstücken ab. Im Innern der Neuronen sammeln sich fehlerhafte Tau-Eiweiße. Sie lassen sich mit Protacs womöglich bekämpfen

»Die Moleküle arbeiten in der Zelle so zielgerichtet wie ein Skalpell«

Craig Crews, Biochemiker

sie so lange, bis alle schadhafte Proteine zerstört wurden. Oder bis die Zelle stirbt, weil ihr lebenswichtige Moleküle ausgehen – so ließen sich etwa Tumoren bekämpfen.

Zellen von zerstörerischen Eiweißen zu reinigen ist unter anderem für die Behandlung von Alzheimer-Demenz interessant. Bei der Volkskrankheit sterben nach und nach Gehirnzellen ab. Immer wieder scheitern Medikamente, die dem Niedergang Einhalt gebieten sollen (P.M. 02/2023). Zu den Verheerungen im Gehirn tragen unter anderem faserige Ablagerungen fehlerhafter Tau-Proteine bei. Protacs böten die Option, diese Tau-Fibrillen regelmäßig zu beseitigen.

Auch im Hirn von an Parkinson erkrankten Menschen sammeln sich fehlerhaft gestaltete Proteine. Hier ist es das Eiweiß α -Synuclein, das verklumpt und so vermutlich das Absterben von Nervenzellen befördert. In Zellkulturen verringerten Forschende seine Menge bereits erfolgreich mit Protacs.

Sogar Viren sind ein lohnendes Ziel für die molekulare Mischwesen, da sie in Teilen aus Proteinen bestehen. Chimären zerlegten in der Petrischale etwa

Hepatitis-C-Erreger. Auch als Waffe im Kampf gegen Grippeviren und Sars-CoV-2 haben Forschende sie im Blick.

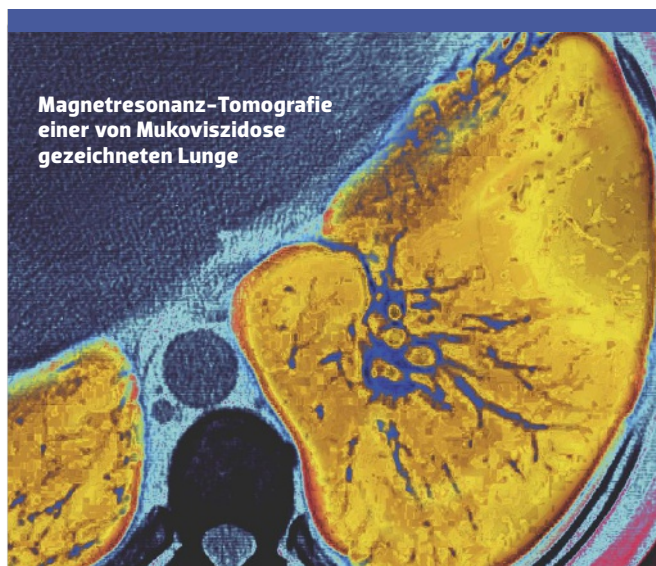
»Die Zusammenarbeit der zwei Moleküle hat nicht nur zur Folge, dass wir plötzlich Proteine zu fassen bekommen, die sich vorher nicht mit Medikamenten angreifen ließen«, sagt Crews. Auch die Menge an Wirkstoffen, die Kranken verabreicht werde, lasse sich verringern. »Bisher mussten wir den Körper mit Inhibitoren fluten, damit sie sich an möglichst viele schädliche Proteine hängen und diese an der Arbeit hindern konnten. Wurde das Medikament abgebaut, mussten wir sofort nachschießen.«

Protacs hingegen arbeiten sich zielgerichtet durch die Zelle, bis alle unerwünschten Proteine zerstört sind. »Sie funktionieren wie ein winziges Skalpell. Deshalb müssen wir vergleichsweise wenige ihrer Art einschleusen – und können so hoffentlich die Nebenwirkungen sehr gering halten.«

In den vier Jahren nach dem kreativen Kneipenabend erschuf das Team um Craig Crews und Raymond Deshaies Doppelmoleküle, die Proteine in Gewebekulturen in der Petrischale vernichten konnten. Doch dazu mussten sie in die Zellen injiziert werden. Sie waren zu groß und zu instabil, um die Reise durchs Verdauungssystem zu überstehen und Zellmembranen zu durchdringen.

Crews tüftelte in den Folgejahren an Chimären, die genau das bewerkstelligen. »Es hat etliche Versuche mit verschiedenen Molekülstrukturen gebraucht, bis wir sagen konnten: So kann es funktionieren.« 2013 schließlich präsentierte sein Team ein Molekül, das, als Medikament geschluckt, ins Zellinnere eindringen konnte, um dort seine Arbeit zu verrichten. Viele Firmen hatten sich nach den ersten Veröffentlichungen der zwei Amerikaner ebenfalls an die Entwicklung einer funktionierenden Variante gemacht – und vermeldeten ihre Erfolge fast zeitgleich mit Crews.

Inzwischen bedienen sich Forschende weltweit des Konzepts. Zurzeit befinden sich Medikamente und Impfstoffe für über 130 krank machende Proteine in der Entwicklung.



Magnetresonanztomografie einer von Mukoviszidose gezeichneten Lunge

Aus dem Müll gerettet

MEDIZIN Dubtacs setzen das Prinzip des Doppelmoleküls zum Erhalt von Proteinen ein. Wurde ein Eiweiß für die Vernichtung markiert, dockt eine Seite des Dubtacs dort an. Die andere Seite fängt ein Enzym ein, das den Zerstörungsmarker entfernt. So entgeht das Protein der Entsorgung. Wozu das gut ist, erklärt Markus Schirle, Forscher der Novartis Institutes for Biomedical Research, am Beispiel von CFTR-Proteinen. »Diese Eiweiße sorgen dafür, dass Sekrete im Körper nicht zu dickflüssig werden. Dazu gehört der schützende Schleim der Atemwege.« Wer an **Mukoviszidose** leidet, besitzt nur wenige, meist fehlerhafte CFTR-Proteine. Werden sie abgebaut, verschleimen die Atemwege zusehends; Husten, Atemnot und Infekte sind die Folge. Dubtacs erhalten die vorhandenen Eiweiße. »Selbst eine mangelhafte Verdünnung des Sekrets ist besser als nichts«, sagt Schirle.



Craig Crews, einer der beiden geistigen Väter der Protacs, in seinem Labor an der Yale University

Noch ist kein Wirkstoff von den Arzneimittelbehörden zugelassen. Am weitesten fortgeschritten sind Anwendungen zur Krebstherapie. Crews' Firma Arvinas startet dieses Jahr gemeinsam mit dem Konzern Pfizer zwei Phase-III-Studien – der wichtigste und finale Schritt vor der Zulassung. Menschen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs erhalten dabei ein Medikament namens ARV-471. Es soll die Andockstellen für Östrogen auf den Krebszellen zerstören. Denn drei Viertel dieser Tumoren erhalten über das Hormon Signale, die ihr Wachstum anregen.

In der vorangegangenen Studienphase sorgte ARV-471 dafür, dass der Tumor bei 38 Prozent der 71 Probandinnen zu wachsen aufhörte oder sogar schrumpfte. Bei ihnen war zuvor jede andere Therapie gescheitert. Auch der Pharmariese Novartis testet derzeit zwei Protacs gegen Krebs, im Moment noch in einem sehr frühen Stadium an wenigen Probanden

Teams weltweit arbeiten bereits an Abwandlungen des ursprünglichen Molekülpaars, so auch eine deutsch-österreichische Gruppe. Ihre BacProtacs haben es auf Bakterien abgesehen, insbesondere

auf multiresistente Keime. Erstes Ziel sind jene Mykobakterien, die Tuberkulose auslösen und gegen die herkömmliche Antibiotika immer häufiger wirkungslos sind.

Das Team um Tim Clausen vom Wiener Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie untersuchte dazu, wie man Protacs auf Einzeller abrichten könnte. Anders als menschliche Zellen nutzt die Müllabfuhr der Bakterien keine Ubiquitin-Signale, um zu entsorgende Proteine zu markieren. Ihr Rufsystem verwendet eine andere Art von Biomolekülen. Aber: »Mit entsprechendem Anker können die Doppelmoleküle hier auch andocken,« erklärt Lukas Junk vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland, ein Chemiker des Teams.

Die Forschenden dachten sich noch eine weitere Neuerung aus: Ihre Doppelmoleküle sorgen dafür, dass die Zellmüllabfuhr sich selbst zerlegt. Normalerweise besitzen Protacs zwei unterschiedliche Andockstellen – eine für das Zielprotein, eine für den Rufdienst. Die BacProtacs des deutsch-österreichischen Teams jedoch haben zwei identische Anker. Sie heften

sich an einen Baustein des Proteinschredders, der für Einzeller überlebenswichtig ist. Damit ist ihr Doppelmolekül in der Lage, das jeweils auf der anderen Seite im Schredder sitzende Protein aufzufalten und zu zerstören. Danach greift es sich die nächsten beiden Schredder. Dieser Vorgang wiederholt sich so lange, bis das Bakterium stirbt. »In der Petrischale konnten unsere BacProtacs die Mykobakterien der Tuberkulose tatsächlich extrem effizient abtöten«, sagt Junk.

Krebs, Alzheimer, multiresistente Keime und vieles mehr: Das Konzept des Doppelmoleküls liefert vielversprechende Ansätze im Kampf gegen Krankheiten, die bisher als unbesiegbar galten. Viele Varianten verrichten ihr Werk bislang nur in der Petrischale. Doch man darf gespannt in Richtung New Haven blicken, wo das erste Medikament dieser Art auf die Marktreife zusteuert. Eine neue Hoffnung, geboren aus einem Gedankenspiel bei zwei Gläsern Bier. ■



Frauke Gans ist Fan der Biochemie – und der psychologischen Studie zur erhöhten Kreativität durch Biergenuss.