

News

January, 2021

Bakterium produziert pharmazeutische Allzweckwaffe

Studie der Universität Bonn dürfte die Erforschung des vielversprechenden Wirkstoffs deutlich erleichtern

Ein Wirkstoff aus den Blättern einer Zierpflanze gilt seit einigen Jahren als möglicher Vorreiter einer neuen Gruppe potenter Medikamente. Bislang war es jedoch sehr aufwendig, ihn in größeren Mengen herzustellen. Das könnte sich nun ändern: Forscher der Universität Bonn haben ein Bakterium identifiziert, das die Substanz produziert und sich zudem problemlos im Labor züchten lässt. Die Ergebnisse erscheinen in der Fachzeitschrift Nature Communications.



Von links:

Dr. René Richarz mit einer Agarplatte mit dem Bakterium, Cornelia Hermes mit einem aus dem Bakterium gewonnenen Extrakt und Arbeitsgruppenleiter Dr. Max Crüsemann. Zwischen den Forschern steht eine Korallenbeere. © AG Crüsemann / Universität Bonn

Die Korallenbeere schmückt momentan wieder so manches deutsche Wohnzimmer: Sie bildet im Winter leuchtend rote Früchte, die sie zu dieser Zeit zu einer beliebten Zierpflanze machen. Für Pharmazeuten ist sie dagegen aus einem anderen Grund interessant: Sie enthält einen Wirkstoff, der sich in den letzten Jahren als Hoffnungsträger gegen Asthma und bestimmte Krebsarten entpuppt hat.

Leider ist es recht aufwendig, die Substanz mit dem kryptischen Namen FR900359 (abgekürzt: FR) in größeren Mengen zu gewinnen. Die Anzucht der Pflanzen in Gewächshäusern dauert viele Wochen; zudem kann die Ausbeute je nach Exemplar enorm schwanken. Sie stellen den Wirkstoff übrigens gar nicht selbst her, sondern beherbergen in ihren Blättern Bakterien, die das für sie übernehmen. „Diese

wachsen aber nur in der Korallenbeere und lassen sich ohne sie nicht kultivieren“, erklärt Dr. Max Crüsemann vom Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn.

Komplexe Produktionsstraße

Die Herstellung von FR ist ein komplexes Unterfangen. Die Bakterien verfügen dazu über eine spezielle Produktionsstraße, in der eine Reihe von Enzymen Hand in Hand arbeiten. In den bakteriellen Erbanlagen ist festgehalten, wie diese Produktionsstraße beschaffen sein muss. „Wir haben nun in riesigen Datenbanken nach anderen Mikroorganismen gesucht, die ebenfalls über diese Gene für die FR-Synthese verfügen“, erklärt Crüsemann. „Dabei sind wir bei einem weiteren Bakterium fündig geworden. Im Gegensatz zu seinem Verwandten aus der Korallenbeere wächst es nicht in Pflanzen, sondern lässt sich leicht in Kulturmedien vermehren.“

Dieser Fund dürfte künftig die Herstellung von FR deutlich erleichtern. Er erlaubt aber auch detailliertere Einblicke in die Funktionsweise des Wirkstoffes. „Wir wissen seit einigen Jahren, dass FR in den Zellen eine wichtige Gruppe von Signalmolekülen hemmt, die Gq-Proteine“, erklärt Cornelia Hermes vom Institut für Pharmazeutische Biologie. „Das macht FR äußerst effektiv: Bis heute ist keine andere Substanz bekannt, die Gq-Proteine ähnlich wirkungsvoll ausschaltet.“

Hermes promoviert in der Gruppe von Max Crüsemann und Prof. Dr. Gabriele König und war zusammen mit ihrem Kollegen Dr. René Richarz für einen großen Teil der jetzt publizierten Studie verantwortlich. Die Forscher sind darin unter anderem der Frage nachgegangen, warum FR ein solch guter Hemmstoff ist. Das Molekül besteht aus zwei Teilen, dem eigentlichen Kern und einer Seitengruppe, die wie eine Art Arm daran hängt. Beide werden separat voneinander hergestellt und dann miteinander verknüpft. „Die Seitenkette ist für die Funktion von FR essentiell“, erklärt Crüsemann. „Wenn sie fehlt oder auch nur leicht modifiziert wird, nimmt die Hemmwirkung auf Gq-Proteine deutlich ab.“

Zentrale Schaltstelle in der Zelle

Gq-Proteine übernehmen in der Zelle eine ähnliche Funktion wie die Notruf-Zentrale einer Stadt: Bei ihnen laufen verschiedene Signale der Zelle zusammen. Dadurch werden sie aktiviert und schalten dann ihrerseits bestimmte Stoffwechselprozesse an oder aus. Statt zahlreiche Signalwege zu hemmen, reicht es also, das Gq-Protein auszubremsen, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Daher ist FR äußerst wirksam, allerdings auch – wenn es einfach so verabreicht würde – sehr giftig. „Ziel ist es deshalb, FR nur Zellen mit einem krankhaft veränderten Verhalten zu verabreichen“, erklärt Crüsemann. Heute lassen sich bakterielle Gene einfach und gezielt verändern. „Auf diese Weise können wir im Prinzip FR-Varianten mit bestimmten Eigenschaften erzeugen – also etwa solche, die zielgenau zu bestimmten Zellen im Körper transportiert werden und nur dort ihre Arbeit verrichten“, sagt der pharmazeutische Biologe.

Die Geschichte des FR-Moleküls dürfte sich durch die Studie daher um ein weiteres Kapitel verlängern: Entdeckt wurde der Wirkstoff bereits vor mehr als 30 Jahren von japanischen Forschern. 2015 wurde seine biologische Wirkungsweise von den Arbeitsgruppen um die Professorinnen Gabriele M. König und Evi Kostenis am Institut für Pharmazeutische Biologie beschrieben. Diese Arbeit bildet inzwischen die Basis für eine Forschungsgruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Weltweit erkunden heute immer mehr Arbeitsgruppen das Potenzial des Moleküls. Mit dem neu entdeckten Bakterium haben sie dazu nun ein neues Werkzeug an der Hand.

Förderung:

Die Studie wurde durch die DFG im Rahmen der Forschungsgruppe FOR 2372 „G-Protein Signalkaskaden: mit neuen molekularen Sonden und Wirkstoffen zu neuen pharmakologischen Konzepten“, durch die Deutsche Bundesstiftung Umwelt sowie die Japanische Agentur für Medizinische Forschung und Entwicklung (AMED) gefördert.

Publikation: Cornelia Hermes, René Richarz, Daniel A. Wirtz, Julian Patt, Wiebke Hanke, Stefan Kehraus, Jan Hendrik Voß, Jim Küppers, Tsubasa Ohbayashi, Vigneshwaran Namasivayam, Judith Alenfelder, Asuka Inoue, Peter Mergaert, Michael Gütschow, Christa E. Müller, Evi Kostenis, Gabriele M. König & Max Crüsemann: Thioesterase-mediated side chain transesterification generates potent Gq

signaling inhibitor FR900359; Nature Communications; DOI: 10.1038/s41467-020-20418-3
<https://www.nature.com/articles/s41467-020-20418-3>¹

Kontakt:

Dr. Max Crüsemann
Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn
Tel.: 0228/73-2676
E-Mail: cruesemann@uni-bonn.de²

https://www.uni-bonn.de/news/006-2021?set_language=en³

March, 2019

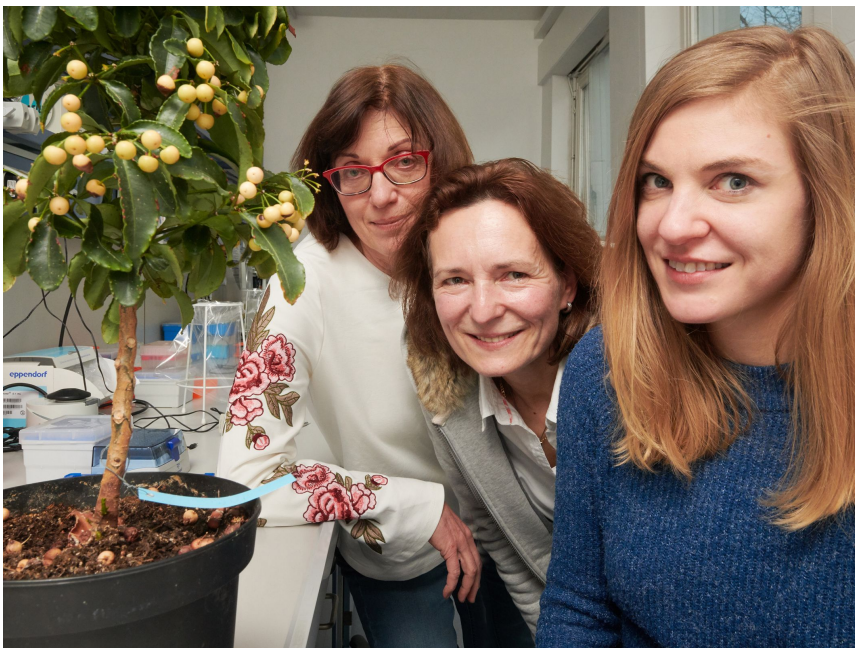
Datum: 20.03.2019

Pflanzen-Wirkstoff bremst aggressiven Augenkrebs

Forscher der Universitäten Magdeburg und Bonn testen eine Substanz aus den Blättern der Korallenbeere

Full text⁴ (Link for free access)

Ein schon seit 30 Jahren bekannter Wirkstoff könnte sich unerwarteter Weise als Hoffnungsträger gegen Augentumoren entpuppen. Das zeigt eine Studie, die Forscher der Universitäten Bonn und Magdeburg zusammen mit US-Kollegen durchgeführt haben. Die Ergebnisse erscheinen in der renommierten Fachzeitschrift „Science Signaling“. Die Pflanze, aus deren Blättern die getestete Substanz stammt, ist übrigens alles andere als selten: Zur Weihnachtszeit findet man sie in jedem gut sortierten Gartencenter.



Das Forscherinnenteam: Durchgeführt wurde die Studie unter anderem von Suvi Annala (rechts) und Prof. Evi Kostenis (Mitte). Prof. Gabriele M. König (links) hat den Naturstoff FR900359 zusammen mit ihrer Gruppe isoliert und beschrieben. © Foto: Volker Lannert/Uni Bonn

Die Korallenbeere schmückt in den Wintermonaten so manches bundesdeutsche Wohnzimmer. Sie bildet zu dieser Zeit leuchtend rote Früchte, die sie zu einer beliebten Zierpflanze machen. Gegen Insektenfraß ist das ursprünglich aus Korea stammende Gewächs erstaunlich resistent: In seinen Blättern beherbergt es Bakterien, die ein natürliches Insektizid produzieren – ein Gift mit dem kryptischen Namen FR900359, abgekürzt FR.

Dieses Toxin könnte bald noch an ganz anderer Stelle Karriere machen: als mögliches Medikament gegen das Aderhaut-Melanom, die häufigste und aggressivste Variante des Augenkrebses. FR ist schon seit einiger Zeit im Fokus der Pharmaforschung: „Die Substanz hemmt in den Zellen eine wichtige Gruppe von Molekülen, die Gq-Proteine“, erklärt Prof. Dr. Evi Kostenis vom Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn.

Gq-Proteine übernehmen in der Zelle eine ähnliche Funktion wie die Notruf-Zentrale einer Stadt: Wenn an der Leitstelle ein Anruf eingeht, informiert sie je nach Bedarf Polizei, Rettungswagen und Feuerwehr. Gq-Proteine lassen sich dagegen durch bestimmte Steuersignale aktivieren. In ihrer aktivierten Form schalten sie dann ihrerseits verschiedene Stoffwechselwege an oder aus. Die Zelle soll aber ihr Verhalten nicht dauerhaft ändern. Daher inaktivieren sich die Gq-Proteine nach kurzer Zeit von selbst.

Beim Aderhaut-Melanom verhindert jedoch eine winzige Mutation, dass zwei wichtige Gq-Proteine wieder in ihren inaktiven Zustand übergehen. Sie bleiben daher dauerhaft aktiv – das ist etwa so, als würde die Leitstelle ständig Einsatzfahrzeuge zum Brandherd schicken, obwohl das Feuer bereits seit Tagen gelöscht ist. Durch diese Fehlsteuerung beginnt sich die Zelle unkontrolliert zu teilen.

„FR kann diese Teilungsaktivität unterbinden“, sagt Kostenis. „Das ist etwas, womit niemand gerechnet hätte.“ Denn es ist zwar seit einiger Zeit bekannt, dass FR die Aktivierung von Gq-Proteinen verhindern kann. Dazu „umklammert“ der Wirkstoff die Proteine und sorgt so dafür, dass sie in ihrer inaktiven Form verbleiben. Bereits aktivierte Gq-Proteine lässt FR dagegen links liegen, so die gängige Lehrmeinung. „Daher schien es unmöglich, dass die Substanz bei mutierten und damit dauerhaft aktiven Gq-Proteinen wirkt“, betont Dr. Evelyn Gaffal.

Protein im Schwitzkasten

Gaffal ist kürzlich aus Bonn an die Universität Magdeburg gewechselt. Dort erforscht sie unter anderem Strategien zur Bekämpfung von Hautkrebs. „Wir haben in unseren Experimenten auch FR eingesetzt und waren überrascht, dass es die Vermehrung der Krebszellen unterdrückt“, sagt sie. Inzwischen wissen die Wissenschaftler auch, warum das so ist: Auch die mutierten Gq-Proteine scheinen hin und wieder in ihre inaktive Form überzugehen. Sobald das passiert, greift FR900359 zu und nimmt das Molekül in den Schwitzkasten. Mit der Zeit werden so sukzessive immer mehr Gq-Proteine dauerhaft aus dem Verkehr gezogen.

In Zellkulturen und in Versuchen mit krebserkrankten Mäusen hat FR seine Wirksamkeit bereits bewiesen. Bevor an einen Einsatz im Menschen zu denken ist, sind aber noch einige Hürden zu nehmen. Vor allem muss die Substanz zielgenau zu den Tumorzellen gelangen, ohne andere Gewebe zu treffen. „Gq-Proteine übernehmen praktisch überall im Körper lebenswichtige Funktionen“, erklärt Prof. Kostenis. „Wenn wir wollen, dass FR nur die Tumorzellen tötet, müssen wir den Wirkstoff genau dort hinbringen. Das ist aber eine Herausforderung, mit der viele andere Chemotherapien auch zu kämpfen haben.“

Erstmals isoliert wurde FR übrigens bereits vor gut 30 Jahren von japanischen Forschern. Erst 25 Jahre später wurde seine biologische Wirkungsweise beschrieben, und zwar an der Universität Bonn: von den Arbeitsgruppen um die Professorinnen Gabriele M. König und Evi Kostenis am Institut für Pharmazeutische Biologie. Diese Arbeit bildet inzwischen die Basis für eine Forschungsgruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Gruppe der G-Proteine und der Möglichkeit, sie pharmakologisch zu beeinflussen.

Publikation: Suvi Annala, Xiaodong Feng, Naveen Shridhar, Funda Eryilmaz, Julian Patt, JuHee Yang, Eva M. Pfeil, Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana, Asuka Inoue, Felix Häberlein, Tanja Slodczyk, Raphael Reher, Stefan Kehraus, Stefania Monteleone, Ramona Schrage, Nina Heycke, Ulrike Rick, Sandra Engel, Alexander Pfeifer, Peter Kolb, Gabriele König, Moritz Bünemann, Thomas Tüting, José Vázquez-Prado, J. Silvio Gutkind, Evelyn Gaffal & Evi Kostenis: Direct targeting of Gαq and Gα11 oncoproteins in cancer cells; Science Signaling; DOI: 10.1126/scisignal.aau5948

https://www.uni-bonn.de/neues/056-2019?set_language=en⁵

June, 2016

Verleihung Bayer-Promotionspreise 2015



Die Doktoren Frau Marion Goldeck, Herr Manuel Grundmann und Herr Sangyong Lee wurden im Jahr 2015 für einen Bayer-Promotionspreis für herausragende akademische Promotion auf dem Gebiet der Pharmaforschung und der Biomedizin ausgewählt. Die drei Preisträger wurden am 13. Juni 2016 im festlichen Rahmen im Pharmazeutischen Institut in Bonn mit dem mit je 1.500 € dotierten Bayer-Förderpreis ausgezeichnet. Frau Dr. Dittrich-Wengenroth von der Bayer Pharma AG überreichte die Auszeichnungen an die NachwuchswissenschaftlerInnen. Unter den Gästen waren zudem die Promotionsbetreuer, KollegenInnen sowie Familienmitglieder der drei Preisträger.

Jährlich verleiht die Bayer Pharma AG im Rahmen einer Kooperation mit dem Pharma-Zentrum Bonn und dem LIMES-Institut Bonn drei Bayer-Promotionspreise für exzellente Doktorarbeiten von NachwuchsforschernInnen der beiden Bonner Institute.

Wir gratulieren Frau Dr. Goldeck, Herrn Dr. Grundmann und Herrn Dr. Lee zu ihrer Auszeichnung und wünschen Ihnen weiterhin viel Erfolg für ihre wissenschaftliche Karriere.



v.l.n.r.: Dr. Sangyong Lee (Pharmazeutische Chemie I, Bonn), Prof. Dr. Christa E. Müller (Pharmazeutische Chemie I, Bonn; stellvertretende Sprecherin Pharma-Zentrum Bonn), Dr. Marion Goldeck (Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Bonn), Dr. Elke Dittrich-Wengenroth (Bayer Pharma AG), Dr. Manuel Grundmann (Pharmazeutische Biologie, Bonn), Prof. Dr. Gunther Hartmann (Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Bonn), Prof. Dr. Evi Kostenis (Pharmazeutische Biologie, Bonn), Prof. Dr. Waldemar Kolanus (Direktor LIMES-Institut Bonn)



<https://www.bigs-drugs.uni-bonn.de/news-2/verleihung-bayer-promotionspreise>⁶

December, 2015

"Wie gestörte Zellkommunikation zu Krankheiten führt" ⁷

**Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert
Forschergruppe an der Uni Bonn mit 3,1 Millionen Euro** ⁷

Forscher an der Universität Bonn untersuchen die Kommunikation von lebenden Zellen. Die Wissenschaftler möchten herausfinden, wie wirksam mit pharmakologischen Werkzeugen

eingegriffen werden kann, wenn die Signalketten zwischen den Zellen gestört sind. Im Fokus des Teams stehen so genannte G-Proteine, die auch ein wichtiger Ansatzpunkt für die Entwicklung neuartiger Therapien sind. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert die neue Forschergruppe in den nächsten drei Jahren mit 3,1 Millionen Euro.



Prof. Dr. Evi Kostenis - vom Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Bonn. © Foto: privat

Die Wissenschaftler der Universität Bonn, des Universitätsklinikums Bonn, des Life & Brain Centers und der TU Darmstadt wollen gemeinsam pharmakologische Werkzeuge entwickeln und einsetzen, um zu verstehen, auf welche Weise lebende Zellen miteinander kommunizieren. „Bei vielen Erkrankungen, zum Beispiel Krebs, ist diese zelluläre Kommunikation gestört“, sagt die Sprecherin der neuen DFG-Forschergruppe, Prof. Dr. Evi Kostenis vom Institut für pharmazeutische Biologie der Universität Bonn.

Zellen benutzen chemische Botenstoffe, wie zum Beispiel Hormone und Neurotransmitter, die auf Sensoren in der Zellmembran treffen und eine Reaktion der Zellen einleiten. Eine wichtige Rolle spielen dabei sogenannte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die über G-Proteine chemische Signale an das Zellinnere weitergeben. „Genau diese G-Proteine wollen wir als Informationsübermittler pharmakologisch manipulieren“, sagt der stellvertretende Sprecher der Initiative, Prof. Dr. Klaus Mohr vom Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn.

Bislang standen die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren im Zentrum von Arzneimittelentwicklungen. Aber bei Lungenerkrankungen sowie bestimmten Schmerz- und Krebsformen kann dieses Konzept versagen, weil bei diesen Krankheiten gewöhnlich eine Vielzahl verschiedener Rezeptoren beteiligt ist. Mit einem Fokus auf G-Proteine ließe sich jedoch die krankhaft veränderte Rezeptorkommunikation konzentriert ausschalten. Genau auf diese G-Proteine, die erste Instanz in der Signalkette direkt unterhalb der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, richtet die Forschergruppe ihren Blick.

Die Wissenschaftler möchten zum einen die G-Proteine im Krankheitsgeschehen besser verstehen und sie gleichzeitig als neuen Ansatzpunkt für neuartige Therapien erforschen. „Derzeit stehen fast keine G-Protein-Blocker zur Verfügung“, sagt Prof. Kostenis. Mit geeigneten Hemmstoffen ließen sich jedoch absehbar Störsignale in der Kommunikation besser unterbinden. Dieses therapeutische Prinzip sollte sich nicht nur auf Krebserkrankungen, sondern auch auf Atemwegserkrankungen wie Asthma oder chronisch obstruktive Bronchitis anwenden lassen.

Aktuelle Studie in „Nature Communications“

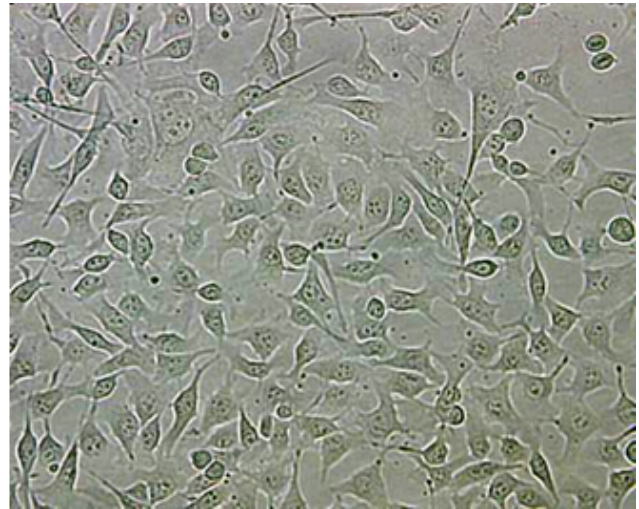
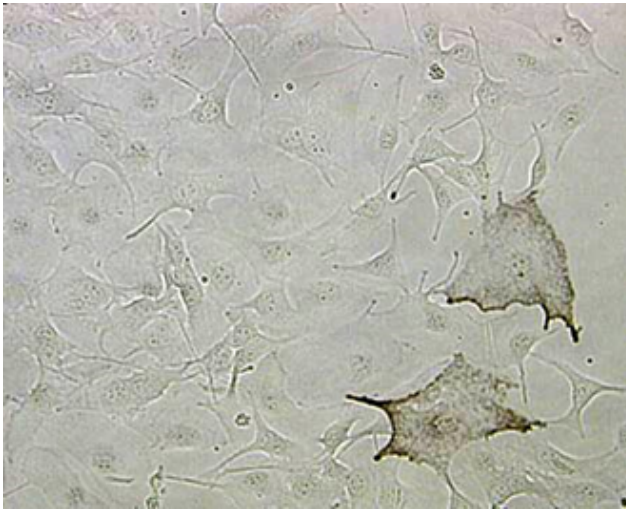
Dass G-Proteine als Signalvermittler in der Tat ein vielversprechender Ansatzpunkt für pharmakologische Behandlungsverfahren sind, zeigte ein internationales Forscherteam unter Leitung von Prof. Kostenis, Prof. Dr. Thomas Tüting, und Prof. Dr. Gabriele König in einer aktuellen Studie, die kürzlich in „Nature Communications“ veröffentlicht wurde. Für den schwarzen Hautkrebs (malignes

Melanom) entwickelte die Wissenschaftlergruppe eine neue therapeutische Strategie: Hemmung verschiedener G-Proteine zur effektiven Unterdrückung von Wachstum, Stoffwechsel und Beweglichkeit der entarteten Zellen.

Publikation: The experimental power of FR900359 to study Gq-regulated biological processes, Nature Communications, DOI: 10.1038/ncomms10156⁸

Kontakt für die Medien:

Prof. Dr. Evi Kostenis
 Institut für Pharmazeutische Biologie
 Universität Bonn
 Tel. 0170/2479037
 E-Mail: kostenis@uni-bonn.de²



<https://www.uni-bonn.de/de/universitaet/presse-kommunikation/presseservice/archiv-pressemitteilungen/2015/290-2015>⁹

Links

1. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-20418-3>
2. <https://www.for2372.uni-bonn.de/publications%5BEmail%20protection%20active,%20please%20enable%20JavaScript.%5D>
3. https://www.uni-bonn.de/news/006-2021?set_language=en
4. <http://stke.sciencemag.org/cgi/content/full/sigtrans;12/573/eaau5948?ijkey=X4kcwarJluYjM&keytype=ref&siteid=sigtrans%20>
5. https://www.uni-bonn.de/neues/056-2019?set_language=en
6. <https://www.bigs-drugs.uni-bonn.de/news-2/verleihung-bayer-promotionspreise>
7. <http://www.uni-bonn.de/Pressemitteilungen/290-2015>
8. <https://www.nature.com/articles/ncomms10156>
9. <https://www.uni-bonn.de/de/universitaet/presse-kommunikation/presseservice/archiv-pressemitteilungen/2015/290-2015>