

Presseaussendung

Neuer Ansatzpunkt zur Vermeidung Multipler Medikamentenresistenzen entdeckt

Multiple Resistenzen (MDR für MultiDrug Resistance) gegen Krebsmedikamente oder Antibiotika sind gravierende medizinische Komplikationen, die eine effiziente Behandlung von Krebs oder Infektionen behindern oder sogar vereiteln. ForscherInnen an den Max Perutz Labs, einem Joint Venture der Medizinischen Universität Wien und der Universität Wien, ist es nun gelungen zu entschlüsseln, wie eine zelluläre Medikamentenpumpe MDR vermittelt. Die Ergebnisse legen neue Behandlungsmethoden zur Vermeidung von MDR in der Krebstherapie oder bei Infektionen nahe.

Wien, 28. November
2019

Multiple Resistenzen stellen ein massives Hindernis für die erfolgreiche medikamentöse Behandlung von Krebs oder Infektionserkrankungen dar und haben sich in den vergangenen Jahren zu einem ernsthaften klinischen Problem entwickelt. Eine der Hauptursachen für MDR sind Eiweißstoffe, wie zum Beispiel der humane ABCG2 Transporter in der äußeren Zellmembran. Die medikamentöse Behandlung führt oft zu einer Aktivierung und Überproduktion von ABCG2, der dann in der Zelloberfläche als effiziente Medikamentenpumpe funktioniert. Daher sind neue Strategien zur Vermeidung von multiplen Resistenzen notwendig. Ziel ist dabei eine teilweise Blockade von ABC Transportern, um therapeutisch wirksame Konzentrationen von Medikamenten in erkrankten Zellen aufrecht zu erhalten.

Forschungslücke erschwert Entwicklung von Medikamenten

Die genauen molekularen Mechanismen von ABC Transportern sind im Detail noch weitgehend unerforscht, die Entwicklung von Medikamenten, die MDR blockieren, war daher bisher schwierig. ABC Transporter wie ABCG2 spielen

auch eine essentielle Rolle in der zellulären Entgiftung. So gewährleistet ABCG2 in Leber, Darm, Blut-Hirn-Schranke, Brust und Plazenta die Entfernung von schädlichen Umweltgiften oder toxischen Produkten des Stoffwechsels. Die vollständige medikamentöse Blockade von ABC Transportern wie ABCG2 in diesen Organen würde daher unweigerlich dramatische Nebenwirkungen verursachen.

Molekularer Mechanismus der zellulären Pumpe entschlüsselt

ABCG2 gilt als eine Hauptursache für MDR in der Brustkrebstherapie. Der Forschergruppe um Karl Kuchler an den Max Perutz Labs Vienna ist es nun in Zusammenarbeit mit Thomas Stockner von der Medizinischen Universität Wien gelungen, den molekularen Mechanismus der ABCG2 Medikamentenpumpe zu entschlüsseln. Die ForscherInnen nutzten dazu einen interdisziplinären Ansatz, in dem Voraussagen von Computermodellen durch experimentelle genetische Veränderungen in ABCG2 bestätigt wurden. Die aktuelle Arbeit in *Nature Communications* zeigt, dass die dreidimensionale Struktur von ABCG2 einer peristaltischen Pumpe sehr ähnlich ist. Im Inneren von ABCG2 befinden sich zwei Hohlräume unterschiedlicher Größe, die über ein Ventil und einen engen Kanal verbunden sind. Medikamente werden durch den Kanal über das flexible Ventil von innen nach außen gepumpt. Der notwendige Druck für die Erweiterung des Ventils wird durch die Kompression und Verkleinerung des inneren Hohlraums aufgebracht. Der entstehende Druck vom Zellinneren vergrößert den äußeren kleinen Hohlraum und öffnet gleichzeitig den Deckel des Transportkanals, um so Medikamente aus den Zellen zu entfernen. ABCG2 funktioniert wie eine molekulare Medikamentenpumpe, die durch den Verbrauch von zellulärer Energie in einem regelmäßigen Zyklus angetrieben wird.

Aminosäuren könnten neue Therapieansätze bieten

Von großer Bedeutung war die Entdeckung von Aminosäuren, die für die Pumpenfunktion von ABCG2 unerlässlich sind. Diese Aminosäuren befinden sich sowohl im Ventil als auch im Deckel und sind von der Zelloberfläche zugänglich. Daraus ergeben sich möglicherweise neuartige immunologische Therapieansätze zur MDR Vermeidung. So könnte man die Pumpenfunktion von ABCG2 mit Hilfe spezifischer Antikörper gezielt auf eine Aktivität wie in gesunden Zellen reduzieren. Die Erstautorin der Studie, Narakorn Khunweera-phon, verdeutlicht die Ergebnisse: "Es ist sehr aufregend nun besser zu verstehen, mittels welcher Mechanismen die humane ABCG2 Pumpe MDR verursacht". Karl Kuchler fügt hinzu: "Das Wissen um die dynamischen Veränderungen in der ABCG2 Struktur ermöglicht die Entwicklung neuer Methoden zur gezielten teilweisen Blockade von MDR, ohne dabei die normale Entgiftung massiv zu beeinträchtigen".

Narakorn Khunweeraphong, Daniel Szöllösi, Thomas Stockner & Karl Kuchler: "The ABCG2 multidrug transporter is a pump gated by a valve and an extracellular lid." Nature Communications 2019.

Wissenschaftlicher Rückfragehinweis:

Karl Kuchler - Medical University Vienna - Max Perutz Labs Vienna
Campus Vienna Biocenter; Dr. Bohr-Gasse 9/2; A-1030 Vienna, Austria
Phone: +43-1-4277-61807; e-mail: karl.kuchler@meduniwien.ac.at.

Über die Max Perutz Labs

Die Max Perutz Labs sind ein Joint Venture der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien. Das Institut betreibt herausragende, international anerkannte Forschung und Lehre auf dem Gebiet der Molekularbiologie. WissenschaftlerInnen der Max Perutz Labs erforschen grundlegende, mechanistische Prozesse in der Biomedizin und verbinden innovative Grundlagenforschung mit medizinisch relevanten Fragestellungen.

Die Max Perutz Labs sind Teil des Vienna BioCenter, einem führenden Hotspot der Lebenswissenschaften in Europa. Am Institut sind rund 50 Forschungsgruppen mit mehr als 450 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen tätig.

www.maxperutzlabs.ac.at

**MAX
PERUTZ
LABS** VIENNA



universität
wien



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN