

## Pressemitteilung

Deutsches Krebsforschungszentrum

Dr. Sibylle Kohlstädt

18.01.2021

<http://idw-online.de/de/news761403>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen  
Biologie, Medizin  
überregional



## Protein-Variante kann Resistenz gegen Schlafkrankheit-Medikament erklären

**Eine bestimmte Variante des Oberflächenproteins VSG der afrikanischen Trypanosomen, den Erregern der Schlafkrankheit, steht mit der Resistenz gegen das wichtige Medikament Suramin in Zusammenhang. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum konnten nun anhand der Kristallstruktur dieser Proteinvariante eine mögliche Erklärung für die Resistenzbildung finden.**

Die Schlafkrankheit ist in großen Teilen des tropischen Afrikas verbreitet. Die von der Tsetse-Fliege übertragenen Erreger, afrikanische Trypanosomen, greifen das zentrale Nervensystem an und verursachen schwere neurologische Störungen. Ohne Behandlung kann die Infektion zum Tod führen.

Seit über hundert Jahren wird das in Deutschland entwickelte Medikament Suramin erfolgreich gegen frühe Stadien der Schlafkrankheit eingesetzt. Bis heute gibt es nur eine Handvoll wirksamer Substanzen gegen die Tropenkrankheit, die WHO zählt Suramin daher zu den lebensnotwendigen Medikamenten.

Doch bislang war unklar, wie das Medikament überhaupt ins Innere des Erregers gelangt und wie es dort wirkt. Wissenschaftler konnten im Labor nun Trypanosomen-Stämme züchten, die hohe Resistenz gegenüber Suramin aufwiesen. Dabei zeigt sich, dass die resistenten Stämme alle eine bestimmte Variante des so genannten „variable surface glycoprotein“ trugen, genannt VSGsur. „Diese Beobachtung legt natürlich nahe, dass VSGsur an der Ausbildung der Suramin-Resistenz beteiligt ist – allerdings hatten wir keine Vorstellung davon, wie das funktionieren könnte“, sagt Erec Stebbins, Strukturbiologe am Deutschen Krebsforschungszentrum.

Mit hochauflösenden Untersuchungen der Kristallstruktur des Proteins konnte Stebbins zeigen, dass die mit der Resistenz verbundenen VSGsur in einem bestimmten Bereich eine grundsätzlich andere Proteinstruktur aufweisen als alle anderen VSGs. Diese Strukturabweichung ermöglicht, dass der Wirkstoff Suramin an das VSGsur binden kann.

Wenn die Wissenschaftler den abweichenden Bereich des VSGsur genetisch modifizierten, reagierten die Trypanosomen wieder empfindlich auf Suramin und der Wirkstoff konnte nicht mehr das VSG binden.

„Wir verstehen noch nicht genau, wie die Suramin-Bindung an VSGsur mit der Resistenz in Verbindung steht“, erklärt Stebbins. „Möglicherweise fängt VSGsur den Wirkstoff ab, so dass nicht mehr genug Suramin im Inneren des Erregers ankommt. Auf jeden Fall werden uns die Ergebnisse helfen, die auch nach 100 Jahren noch rätselhafte Wirkung von Suramin besser zu verstehen.“

Bislang hatten Wissenschaftler den VSGs eine einzige Funktion zugemessen: Sie galten als hochwirksamer Schutzmantel der Trypanosomen vor dem Immunsystem des Wirts. Die einzelligen Trypanosomen sind von einer dichten Schicht identischer VSGs bedeckt, gegen die sich die Antikörper der Infizierten richten. Dadurch werden die Parasiten großenteils eliminiert – bis einzelne der Erreger auf ein anderes VSG-Gen umschalten – sie haben hunderte davon zur Verfügung. Dadurch werden die Oberflächenproteine auf dem Einzeller komplett ausgetauscht und die so

maskierten Trypanosomen von den Antikörpern nicht mehr erkannt. Sie vermehren sich rasant, und die Infektion, die das Immunsystem zunächst in Schach gehalten hatte, flammt wieder heftig auf.

„Die Bindung von Suramin zeigt uns, dass die VSGs über den Immun-Schutz hinaus noch andere, rezeptorartige Funktionen haben können, die wir nun aufklären wollen“, so der Wissenschaftler.

Johan Zeelen, Monique van Straaten, Joseph Verdi, Alexander Hempelmann, Hamidreza Hashemi, Kathryn Perez, Philip D. Jeffrey, Silvan Hälgl, Natalie Wiedemar, Pascal Mäser, F. Nina Papavasiliou and C. Erec Stebbins  
Structure of trypanosome coat protein VSGsur and function in suramin resistance  
Nature Microbiology 2021, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00844-1>

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Sibylle Kohlstädt  
Pressesprecherin  
Strategische Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
T: +49 6221 42 2843  
F: +49 6221 42 2968  
E-Mail: [S.Kohlstaedt@dkfz.de](mailto:S.Kohlstaedt@dkfz.de)  
E-Mail: [presse@dkfz.de](mailto:presse@dkfz.de)  
[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

Originalpublikation:

Johan Zeelen, Monique van Straaten, Joseph Verdi, Alexander Hempelmann, Hamidreza Hashemi, Kathryn Perez, Philip D. Jeffrey, Silvan Hälgl, Natalie Wiedemar, Pascal Mäser, F. Nina Papavasiliou and C. Erec Stebbins  
Structure of trypanosome coat protein VSGsur and function in suramin resistance  
Nature Microbiology 2021, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00844-1>

