

Press release**Technische Universität München****Dr. Katharina Baumeister**

06/29/2022

<http://idw-online.de/en/news797538>Research results, Scientific Publications
Biology, Chemistry, Medicine
transregional, national**Ein wenig Licht in das Dunkel des Proteoms**

Die auf Massenspektrometrie basierende Proteomik ist die Big-Data-Wissenschaft der Proteine. Sie erlaubt es, die Häufigkeit von tausenden von Proteinen in einer Probe auf einmal zu erfassen. Daher eignet sie sich besonders gut, um herauszufinden, welche Proteine mit Medikamenten zusammenwirken, welche also von bestimmten Molekülen angegriffen werden. Daran forscht ein internationales Team mittels chemischer Proteomik.

Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren sind eine Klasse von Medikamenten, die in der Onkologie eingesetzt werden. Ein Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Technischen Universität München, der Cornell University in Ithaca (USA), des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, hat die Effekte einiger HDAC-Medikamente genauer untersucht. Das Forschungsteam wollte wissen, ob diese Medikamente auch andere Proteine als die HDACs, die sie hemmen sollen, angreifen.

Profil von HDAC-Medikamenten durch chemische Proteomik

„Um das herauszufinden, haben wir zunächst neue chemische Werkzeuge - die so genannten Affinitätsmatrizen - entwickelt, die es uns erlauben, HDACs systematisch zu profilieren“, erklärt Dr. Guillaume Médard, Gruppenleiter für chemische Proteomik am Lehrstuhl für Proteomik und Bioanalytik unter Leitung von Prof. Bernhard Küster.

„Ich habe von 53 Medikamenten ein Profil erstellt“, erklärt Severin Lechner, Doktorand an der TUM School of Life Sciences. „Die meisten von ihnen, aber nicht alle, trafen ihr beabsichtigtes HDAC-Ziel. Es gab aber auch einige Überraschungen. Medikamente, die in hunderten von wissenschaftlichen Studien eingesetzt werden, waren nicht so selektiv wie angenommen. Viele hatten zusätzliche Ziele, die bisher noch nicht bekannt waren.“

Diese Ergebnisse unterstreichen die Leistungsfähigkeit proteomischer Ansätze, die die Bindung von Medikamenten an tausende von Proteinen gleichzeitig untersuchen. Schließlich konnten einige Moleküle mit herausragender Selektivität identifiziert werden. Sie gelten damit als HDAC-Hemmstoffe der Wahl für zukünftige wissenschaftliche Studien.

Wo die HDAC-Medikamente wirken

„Das überraschendste Ergebnis war, dass das Protein MBLAC2 ein bisher unbekanntes Ziel für die Hälfte der untersuchten Moleküle ist. Die Interaktion der Wirkstoffe mit diesem ungewollten Zielprotein könnte zum Beispiel für gewisse Nebenwirkungen der Arzneistoffe verantwortlich sein“, so Lechner. Das Protein MBLAC2 war bis dato kaum charakterisiert. Zufälligerweise forschte das Team von Prof. Maurine Linder an der Cornell University gerade daran, als es auch bei den Weihenstephaner Forschenden in den Fokus rückte. Im Rahmen ihrer Zusammenarbeit bestätigten die beiden Gruppen, dass das Protein seine Funktion durch die Medikamente verliert.

Mit der Gruppe von Prof. Michael Pfaffl an der TUM wies Lechner, angeregt durch unerklärliche Effekte einiger Medikamente, zudem nach, dass die Hemmung von MBLAC2 zu einer Anhäufung von extrazellulären Vesikeln außerhalb der Zelle führt. Extrazelluläre Vesikel sind kleine membranumschlossene Partikel, die von Zellen ausgeschieden und durch den ganzen Körper transportiert werden, um Biomoleküle und Informationen zwischen Zellen und Geweben zu übertragen.

Grundlagenforschung für die Arzneimittel von morgen

„Wir haben einen neuen Akteur in diesem Bereich der Biologie entdeckt. Dieser umfasst vor allem Exosomen – virusgroße Vesikel, die von jeder Zelle produziert werden und für die interzelluläre Kommunikation zuständig sind. Exosomen spielen eine entscheidende Rolle in der Neurologie, Immunologie und Onkologie“, erklärt Médard. „Jetzt entwerfen wir Moleküle, die nur MBLAC2 treffen, damit wir dieses Protein in einer Reihe von Modellsystemen weiter untersuchen können.“

Diese Studie stellt eine wichtige Grundlage für alle dar, die HDAC-Inhibitoren zur Erforschung ihrer Biologie oder für therapeutische Zwecke einsetzen wollen. Sie hilft bei der Auswahl des richtigen chemischen Werkzeugs. Gleichzeitig bildet sie auch einen wertvollen Datensatz für medizinische Chemiker, um zu verstehen, wie chemische Strukturen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Selektivität von Molekülen zusammenhängen, um die Arzneimittel von morgen herzustellen.

contact for scientific information:

Prof. Dr. Bernhard Küster
Technische Universität München
Lehrstuhl für Proteomik und Bioanalytik
TUM School of Life Sciences
kuster@tum.de

Dr. Guillaume Médard
Group Leader Chemical Proteomics
Technische Universität München
Lehrstuhl für Proteomik und Bioanalytik
TUM School of Life Sciences
Emil Erlenmeyer Forum 5
85354 Freising
Tel.: +49 (0)8161-712059
g.medard(at)tum.de

Original publication:

Severin Lechner, Martin Ian P. Malgapo, Christian Grätz, Raphael R. Steimbach, Agnes Baron, Patrick Rüther, Simon Nadal, Carmen Stumpf, Christina Loos, Xin Ku, Polina Prokofeva, Ludwig Lautenbacher, Tino Heimburg, Vivian Würf, Chen Meng, Mathias Wilhelm, Wolfgang Sippl, Karin Kleigrew, Josch K. Pauling, Karl Kramer, Aubry K. Miller, Michael W. Pfaffl, Maurine E. Linder, Bernhard Kuster und Guillaume Médard (2022).
Target deconvolution of HDAC pharmacopoeia reveals MBLAC2 as common off-target. In: Nature Chemical Biology.
DOI: 10.1038/s41589-022-01015-5

URL for press release: <https://www.nature.com/articles/s41589-022-01015-5>

URL for press release: <https://www.tum.de/die-tum/aktuelles/pressemitteilungen/details/37485>

URL for press release: <https://sfb1309.de/>

URL for press release: <https://www.wzw.tum.de/index.php?id=2>



Dr. Guillaume Médard vom TUM-Lehrstuhl für Proteomik und Bioanalytik und seine Forschungsgruppe im Labor.
U. Benz / TUM

Verwendung frei für die Berichterstattung über die TUM unter Nennung des Copyrights.