

Mit Gift der Kegelschnecken zur Schmerzlinderung

Unter den Naturstoffen mit großem Potenzial für neue Wirkstoffe nehmen Conotoxine eine zentrale Rolle ein. Conotoxine sind strukturierte Peptide aus einem Nervengift, welches Kegelschnecken zum Beutefang und zur Abwehr von Feinden produzieren. Bis dato sind über 10.000 Conotoxin-Sequenzen bekannt. Markus Muttenthaler von der Fakultät für Chemie der Universität Wien und KollegInnen von der University of Queensland in Brisbane zeigten nun, welche neuen Ansätze Conotoxine für die chronische Schmerztherapie liefern. In einer weiteren kürzlich publizierten Arbeit nutzten die ForscherInnen von ihnen modifizierte Conotoxine, um Schmerzrezeptoren zu visualisieren.

Die fleischfressenden Meeresschnecken der Gattung Conus sind bekannt für ihren sehr wirksamen Vergiftungsmechanismus, der den relativ langsamen Tieren hilft, ihre Beute wie Fische oder Muscheln zu fangen und sich zu verteidigen. Die konischen Schnecken lähmen und töten ihre Opfer mit Hilfe eines sehr selektiven und starken Nervengiftes, das durch eine Art Harpune in das Opfer gelangt.

„Es hat sich bereits gezeigt, dass die Schnecken kontrollieren können, welche Giftkombination für welchen Zweck zum Einsatz kommt – bei der Jagd oder bei der Verteidigung“, sagt Markus Muttenthaler vom Institut für Biologische Chemie der Universität Wien. „In der Schmerzforschung interessiert uns vor allem das Verteidigungsgift der Kegelschnecken, da es auf das Verursachen von Schmerz ausgerichtet ist und damit zu einem grundlegenden Verständnis der Wirkungsmechanismen beitragen kann“, so der ERC Starting Grant-Preisträger.

Hohe Arten- und Verbindungsvielfalt

Bis dato sind geschätzt 750 Arten der Kegelschnecken bekannt. Das Gift der Meerestiere enthält hundert bis tausend bioaktiver und – mit einer typischen Länge von 10 bis 40 Aminosäuren – relativ kurzer Peptide, die über Disulfid-Brücken sehr strukturierte sowie molekular vielfältige Verbindungen bilden können. Die Peptid-Gemische können auch auf das menschliche Nervensystem wirken und dort z.B. Ionenkanäle blockieren oder aktivieren. Dies ist für die Forschung von besonderem Interesse, da gewisse Ionenkanäle therapeutische Targets für die Schmerzreizleitung sind.

„Mit ihrer außerordentlichen Wirkung und Selektivität haben Conotoxine die Schmerzforschung revolutioniert und unser Verständnis über die Schmerzreizleitung grundlegend verbessert. Vorher gab es nur limitierte Möglichkeiten, die unterschiedlichen Subtypen der Ionenkanäle zu untersuchen“, sagt Markus Muttenthaler. Mit Hilfe der Conotoxine können ForscherInnen nun die physiologische wie auch pathologische Bedeutung der unterschiedlichen Rezeptor-Subtypen klären.

Es gibt bereits ein Conotoxin (Prialt®), welches zur chronischen Schmerzlinderung eingesetzt wird. Es wird in das Rückenmark injiziert und blockiert bereits dort sehr gezielt die Schmerzreizleitung – „1.000-mal potenter als Morphin und ohne Abhängigkeitserscheinungen“, so Muttenthaler. Die nächste Generation von Conotoxin-Wirkstoffen setzt, so das Ziel der Forschung, nicht beim Rückenmark an, sondern bereits bei den dem Rückenmark vorgelagerten Spinalganglien: „Damit könnten wir die Schmerzen bereits abfangen, bevor sie ins Rückenmark weitergeleitet werden.“

Conotoxine zur Aufklärung nutzen

Neuere analytische Verfahren aus den Bereichen Venomics, Proteomics und Transkriptomforschung haben gerade in den vergangenen Jahren zu sehr vielen Entdeckungen neuerer Conotoxin-Sequenzen geführt. Vergleichsweise zeitintensiver ist die Synthese der Verbindungen und die Beschreibung ihrer Eigenschaften.

Gleichzeitig haben die Conotoxine auch schon ihren Nutzen im Dienst der Aufklärung unter Beweis gestellt: In einer weiteren Arbeit, veröffentlicht im Australian Journal of Chemistry, konnte das Team auch zeigen, wie man die hoch potenten Conotoxine nutzen kann, um Ionenkanäle in Zellen sichtbar zu machen. Im Rahmen ihrer neuen Technik modifizierten die ForscherInnen die Conotoxine mit Fluoreszenz und anderen Signalmolekülen – und lieferten damit einen weiteren Grundstein, um die komplexe Biologie hinter der Schmerzreizleitung zu erfassen.

Publikation in Chemical Reviews

Conotoxins: Chemistry and Biology: Ai-Hua Jin, Markus Muttenthaler, Sebastien Dutertre, Himaya Siddhihalu Wickrama Hewage, Quentin Kaas, David J. Craik, Richard J. Lewis, and Paul F. Alewood. Chemical Reviews, Publication Date: 21 Oct. 2019, DOI:10.1021/acs.chemrev.9b00207.

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.9b00207>

On-resin strategy to label α -conotoxins: Cy5-RgIA, a potent $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor imaging probe: Markus Muttenthaler, Simon Nevin, Marco Inserra, Richard Lewis, David Adams, and Paul Alewood. Australian Journal of Chemistry (accepted for publication).

<https://www.publish.csiro.au/CH/justaccepted/CH19456>

Originalpublikation:

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.9b00207>

<https://www.publish.csiro.au/CH/justaccepted/CH19456>