



23.12.2013 10:04

### **Osteoporose: Neuer Ansatz für die Therapie**

Gunnar Bartsch Presse- und Öffentlichkeitsarbeit - Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Weltweit arbeiten Forscher an neuen Therapien gegen die Osteoporose. Ein potenzieller Angriffspunkt ist ein Protein, dessen Strukturen Wissenschaftler der Universität Würzburg jetzt detailliert entschlüsselt haben. Die Fachzeitschrift Plos One berichtet darüber in ihrer aktuellen Ausgabe.

Jede dritte Frau und jeder fünfte Mann über 50 Jahren weltweit haben derzeit nach Angaben der International Osteoporosis Foundation eine zu geringe Knochendichte. Sie tragen deshalb ein deutlich erhöhtes Risiko, einen Knochenbruch zu erleiden. Die krankhaft verringerte Dichte der Knochensubstanz, auch Osteoporose genannt, entsteht oft schleichend. Während im gesunden Menschen ein Gleichgewicht zwischen Knochen aufbauenden und Knochen abbauenden Prozessen herrscht, überwiegt bei Osteoporose-Patienten der Abbau.

### **Das Protein Sclerostin im Visier**

Kein Wunder, dass Wissenschaftler und Pharma-Firmen intensiv daran arbeiten, neue Therapien gegen Osteoporose zu entwickeln. Ein möglicher Angriffspunkt dafür ist das Protein Sclerostin, das eine zentrale Stelle in dem Geschehen innerhalb der Knochen einnimmt. "Sclerostin hemmt einen wichtigen, in Knochenzellen ablaufenden Signalweg", erklärt Professor Thomas Müller. Der Strukturbiologe am Julius-von-Sachs-Institut der Universität Würzburg beschäftigt sich schon länger mit diesem Protein. Unter anderem konnte er 2009 dessen dreidimensionale Struktur entschlüsseln.

Müller konnte zeigen, dass das Protein aus drei Schleifen aufgebaut ist, die von einem zentralen Knoten ausgehen. Hierbei bilden die erste und dritte Schleife gemeinsam eine definierte Struktur, während die zweite Schleife hochflexibel ist. "Gerade letztere Region scheint für die Knochenwachstums-hemmende Wirkung hauptverantwortlich zu sein", so Müller.

### **Sclerostin hemmt das Knochenwachstum**

Sclerostin wirkt im Körper auf den sogenannten Wnt-Signalweg ein. Dieser hat eine große Bedeutung für ein dauerhaft stabiles Knochengewebe. "Wnt-Proteine bilden an der Zelloberfläche mit zwei Rezeptortypen einen Komplex, der dann für das Knochenwachstum wichtige Gene aktiviert", erklärt Müller. Sclerostin greift in diesen Vorgang ein und verhindert so eine Aktivierung des Wnt-Signalwegs. Damit wirkt es generell hemmend auf das Knochenwachstum. "Wenn es also gelingt, Sclerostin beispielsweise durch Antikörper zu blockieren, ist es möglich, die Knochendichte auch bei bereits fortgeschrittener Osteoporose wiederherzustellen", so der Wissenschaftler.

Jetzt ist es Thomas Müller und seiner Gruppe gelungen, die Strukturen in der Sclerostin-Schleifenstruktur zu bestimmen, die für die Bindung des Proteins an seinen Rezeptor von Bedeutung sind. Die Fachzeitschrift Plos One berichtet darüber in ihrer aktuellen Ausgabe. Darüber hinaus zeigt das Team, dass auch eine Veränderung des zentralen Knotens Sclerostin hemmt. "In unseren Untersuchungen weisen wir nach, dass für die biologische Aktivität von Sclerostin auch die Architektur des Proteins von Bedeutung ist", so Müller.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen konnten die Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit der Firma AbD Serotec bereits einen Antikörper entwickeln, der Sclerostin neutralisiert. Dessen Wirkung auf das Knochenwachstum wird derzeit untersucht.

### **Hilfreich auch bei übermäßigem Knochenwachstum**

Das neue Wissen über die Arbeitsweise von Sclerostin eignet sich allerdings nicht nur dafür, eine Therapie gegen Osteoporose zu entwickeln. Denkbar ist auch der Einsatz quasi in umgekehrter Richtung: nämlich bei der Behandlung der Knochenerkrankungen Sklerosteose und van Buchem-Syndrom. "Bei diesen sehr seltenen Erbkrankheiten bilden die Betroffenen zu wenig oder kein Sclerostin und leiden daher an zu starkem Knochenwachstum", sagt Müller. Bei diesen Patienten wächst die Knochenmasse so stark, dass es zu einer Reihe von Nervenschädigungen kommt. Weil auch der Schädel davon betroffen ist, sind ohne chirurgische Behandlung Seh- und Hörverluste häufige Folgen; im Extremfall kann ein zu großer Schädelinnendruck sogar zum Tod führen.

Mit den neuen Erkenntnissen, die zeigen, welche Bereiche von Sclerostin für dessen Wirkung verantwortlich sind und wie deren Struktur beschaffen sein muss, können die Wissenschaftler nun auch Peptide entwerfen, die eine Sclerostin-ähnliche Wirkung besitzen, erklärt Müller. Ein "minimiertes" Sclerostin auf Peptidbasis könnte für die Sklerosteose- und van Buchem-Patienten eine neue, nicht-operative Therapiemöglichkeit darstellen und deren Lebensqualität erheblich verbessern.

Mutational Analysis of Sclerostin Shows Importance of the Flexible Loop and the Cystine-Knot for Wnt-Signaling Inhibition. Verena Boschert, Maarten van Dinther, Stella Weidauer, Katharina van Pee, Eva-Maria Muth, Peter ten Dijke, Thomas D. Mueller. doi:10.1371/journal.pone.0081710

**Merkmale dieser Pressemitteilung:** - Journalisten, Wissenschaftler - Biologie, Chemie, Medizin – überregional – Forschungsergebnisse - Deutsch

