

April 2001
Nr. 59

Der Verein «Forschung für Leben» informiert:

Der Wandel in der Arzneimittelforschung

Vom glücklichen Zufall zum gezielten Entwurf

Prof. Dr. Hugo Kubinyi

Geschäftsstelle: Goldauerstrasse 47, Postfach, 8033 Zürich
Telefon: 01 365 30 93, Telefax: 01 365 30 80, E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Bankverbindung: ZKB Wiedikon, Kto. 1115-1277.952

_____Impressum

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache und baut durch Aufklärung Ängste und Misstrauen ab.

«Forschung für Leben» besteht aus gegen 200 Mitgliedern und Gönnermitgliedern. Die Einzelmitgliedschaft beträgt jährlich Fr. 50.–, die Gönnermitgliedschaft Fr. 500.–.

Bei Interesse oder für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte die Geschäftsstelle:
Verein «Forschung für Leben»
Postfach, 8033 Zürich
Geschäftsführerin: Dr. Regula Pfister
Tel. 01 365 30 93, Fax 01 365 30 80
E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Internet: <http://www.forschung-leben.ch>

Der Wandel in der Arzneimittelforschung

Vom glücklichen Zufall zum gezielten Entwurf

Der Vater eines jungen Industriechemikers litt an rheumatischen Beschwerden. Das dafür eingesetzte Arzneimittel musste er in großen Mengen einnehmen. Es schmeckte bitter und es verursachte Übelkeit und Erbrechen. Was lag näher, als dass der Sohn versuchte, ein neues, besser verträgliches Mittel zur Behandlung seines Vaters zu entwickeln? Das ist der Stoff, aus dem Legenden gewoben werden. Trotzdem, so oder so ähnlich mag es sich abgespielt haben, als der Bayer-Forscher FELIX HOFFMANN 1897 in der Arbeitsgruppe von ARTHUR EICHENGRÜN aus der Salicylsäure die Acetylsalicylsäure herstellte. Das Aspirin® der Firma Bayer war geboren. Seit 1899 wird diese Substanz zur Behandlung von Kopfschmerzen und Fieber eingesetzt. Ein einzigartiger weltweiter Siegeszug folgte. Seit Anfang der 70er Jahre dient es auch zur Behandlung von Gerinnungsstörungen, z.B. zur Verhütung eines (wiederholten) Herzinfarkts oder Gehirnschlags. Aspirin® ist heute nicht nur eines der beliebtesten Arzneimittel, sondern mit Sicherheit auch das bekannteste.

___Arzneimittelforschung gestern und heute

Wie beseitigt Aspirin die Kopfschmerzen? Das war lange Zeit unklar. Ebenfalls in den 70er Jahren fanden JOHN R. VANE und SERGIO H. FERREIRA, dass beide Stoffe, Acetylsalicylsäure wie auch Salicylsäure, ein bestimmtes Enzym unseres Körpers hemmen, das im entzündeten Gewebe vorkommt und dort für die Synthese von Schmerzmediatoren, den sogenannten Prostaglandinen, verantwortlich ist. Viel später klärte man den genauen Wirkmechanismus auf und der war mehr als überraschend. Während die Salicylsäure an das Enzym Cyclooxygenase nur anlagert und es daher auch nur schwach hemmt, überträgt die Acetylsalicylsäure ihren Acetylrest dauerhaft auf das Enzym und blockt es damit für längere Zeit. Die bei diesem Prozess entstehende Salicylsäure spielt als Wirkstoff praktisch keine Rolle. Der komplexe Wirkmechanismus, den HOFFMANN nicht einmal ahnen konnte, bedingt auch die gerinnungshemmende Wirkung. Hier sind ebenfalls Prostaglandine beteiligt, resp. ihre Verwand-

ten, die Thromboxane. Sie bewirken eine Zusammenballung von Blutplättchen und lösen damit eine Pfropfbildung aus. Während das Enzym im Körper und im Blut ständig nachgebildet wird und daher die Wirkung des Aspirins® auf Entzündung, Fieber und Kopfschmerz wieder abklingt, können die Blutplättchen dieses Enzym nicht nachbilden. Kleine Dosen bewirken daher eine lang andauernde Dämpfung der krankhaft erhöhten Neigung zur Blutgerinnung, ohne andere Körperfunktionen zu beeinflussen.

Aus dieser Geschichte erkennt man schon die wesentlichen Unterschiede in der Arzneimittelforschung gestern und heute. In den Anfängen standen die chemische Synthese, durchaus gestützt auf Intuition und logischem Schliessen, und der Tierversuch im Vordergrund. Der Zufall spielte aber eine ausserordentlich wichtige Rolle. Zum Ende des 19. Jahrhunderts begannen einige chemische Fabriken, die sich vorher intensiv mit Farbstoffen beschäftigt hatten, diese Stoffe auf ihr Potenzial als Arzneimittel zu prüfen. Es war bekannt, dass man Bakterien und Parasiten spezifisch anfärben kann. Warum sollte man sie mit diesen Farbstoffen nicht auch spezifisch abtöten können? PAUL EHRLICH und GERHARD DOMAGK sind herausragende Namen in diesem Zusammenhang. EHRLICH kam über den Einbau des giftigen Arsens in organische Verbindungen zum Präparat E 606, dem Salvarsan®. DOMAGK verwendete ein charakteristisches Strukturelement der Azofarbstoffe und erhielt damit das erste, für die antibakterielle Chemotherapie eingesetzte Sulfonamid, das Prontosil rubrum®; kurz darauf entdeckten die französischen Forscher J. und J. TRÉFOUEL, dass nicht Prontosil selbst, sondern dessen lange bekanntes Spaltprodukt Sulfanilamid die hemmende Wirkung auf das Bakterienwachstum ausübt.

Zum Zeitpunkt der Auffindung eines neuen Arzneimittels waren die Wirkmechanismen oft noch unbekannt. Die Entdeckungen des ersten fiebersenkenden Mittels Acetanilid (1886), des Penicillins (1928-1941), des LSD (1943) und des ersten Tranquillizers Librium (1960) sind nur einige wenige Beispiele für die wichtige Rolle des glücklichen Zufalls in der Arzneimittelforschung. Die

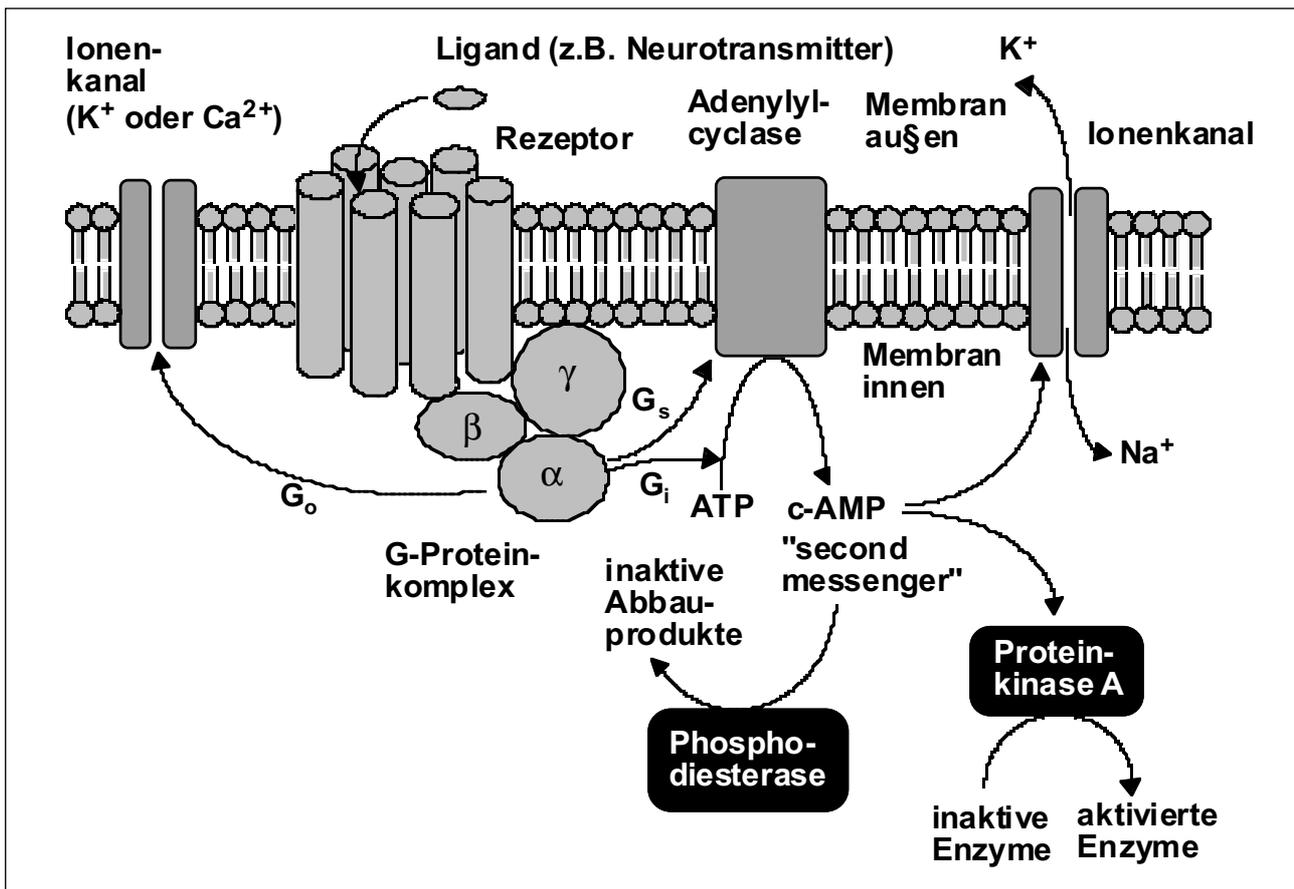


Abbildung 1. Enzyme, Rezeptoren und Ionenkanäle wirken zusammen, um ein Signal (z.B. einen elektrischen Impuls oder die Bindung eines Neurotransmitters) in eine physiologische Reaktion umzusetzen. Arzneimittel greifen auf vielfältige Weise in dieses Geschehen ein (H.-J. BÖHM, G. KLEBE und H. KUBINYI, *Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996, S. 81).

erste «Pille» war nur deshalb ein sicherer Ovulationshemmer, weil der Wirkstoff eine geringe Menge des Ausgangsmaterials seiner chemischen Synthese enthielt. Dies wurde erst entdeckt, als nach einer Überarbeitung des Herstellverfahrens plötzlich ungewollte Schwangerschaften auftraten; ohne die Verunreinigung hätte es die Pille vielleicht nie gegeben. Die Entdeckung des Krebsmittels Cis-Platin geht auf Physiker zurück – sie wollten die Wirkung des elektrischen Stroms auf Bakterien untersuchen. Tatsächlich fanden sie charakteristische Veränderungen, die aber nicht auf den Strom zurückzuführen waren, sondern auf winzige Mengen einer Platin-Verbindung, die sich durch das Anlegen der Spannung gebildet hatten. Die Blutgerinnungshemmer von Typ des Warfarins sind ausserordentlich wichtige Arzneimittel für die Behandlung von Thrombosen und die Nachbehandlung von Infarkt- und Schlaganfall-Patienten. Die Substanzgruppe wurde entdeckt, als Rinder an inneren Blutungen verendeten, nachdem sie verdorbenes Heu gefressen hatten. Therapeutisch waren diese im Heu gebildeten Substanzen nicht besonders gut geeignet, aber Analoge machten als Rattengift Karriere. Erst als ein amerikanischer Kadett sich aus Liebeskummer mit Rattengift das Leben nehmen wollte, begann der Siegeszug des Warfarins. Und so weiter – endlose Geschichten glücklicher Entdeckungen.

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts begann eine systematischere Suche nach neuen Arzneistoffen. Ziel war, die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung sowie den Einfluss von Wirkstoffen auf die verschiedenen Körperfunktionen besser zu verstehen. Dazu variierte man pflanzliche Naturstoffe, synthetische Farbstoffe und zunehmend auch körpereigene Stoffe, die Neurotransmitter und Hormone. Heute stehen die Wirkmechanismen und/oder die genetischen Ursachen, die Krankheiten verursachen, im Vordergrund. Mit ihrer Kenntnis sucht man nach Stoffen, die als neue Arzneimittel geeignet sein könnten. Die wichtigsten Angriffsorte von Arzneimitteln (Abbildung 1) in unserem Körper sind:

- Enzyme (stellen im Körper alle Stoffe her, die an den Lebensvorgängen beteiligt sind oder regulieren die Aktivierung anderer Enzyme),
- Rezeptoren (empfangen chemische Signale, leiten diese weiter und lösen bestimmte physiologische Prozesse aus),

- Ionenkanäle (Poren der Zellmembranen, die durch elektrische oder chemische Signale geöffnet werden und bestimmte Ionen von einem Medium mit höherer Konzentration in ein Medium niedrigerer Konzentration strömen lassen), und
- Transporter (lagern Ionen oder bestimmte Stoffwechselprodukte an und transportieren sie unter Energieverbrauch durch die Zell-

membran, unabhängig von den Konzentrationen auf beiden Seiten der Membran).

Die Paradigmen der Arzneimittelforschung haben sich in den letzten Jahrzehnten entscheidend gewandelt – von der mehr oder weniger gezielten Synthese und Prüfung am Tier, hin zur genom-basierten Forschung und dem durch Kombinatorische Chemie, Hochdurchsatz-Testmodelle, Protein-3D-Strukturen und Computermethoden unterstützten rationalen Entwurf (*Abbildung 2*).

Technologiewandel in der Arzneimittelforschung

Bis zu den 70er Jahren

Chemie und Hypothesen bestimmen die Wirkstoffsynthesen
Engpass: Tierexperimente, Versuche an isolierten Organen

Bis zu den 90er Jahren

Molecular Modelling
 In vitro-Testmodelle (Enzym-Hemmung, Rezeptor-Bindung)
Engpass: gezielte Wirkstoffsynthesen

Bis zum Jahr 2000

Gentechnologie (Proof of Concept, Testmodelle)
 Kombinatorische Chemie (Gemische, «machbare Chemie»)
 Strukturbasierter Entwurf von Wirkstoffen
 Hochdurchsatz-Testmodelle (HTS)
Engpass: ADMET-Eigenschaften

Heute

Genomics und Proteomics
 Kombinatorische Chemie (Einzelverbindungen, design-getrieben)
 Strukturbasierter und computergestützter Entwurf von Wirkstoffen
 Ultra-Hochdurchsatz-Testmodelle (u-HTS)
 ADMET-Profilierung (HTS und *in silico*)
Engpass: Target-Validierung, «druggable» targets

Die «Kombinatorische Chemie» ist ein vollkommen neues Prinzip der Chemie. Seit über hundert Jahren werden chemische Substanzen im Labor gezielt hergestellt, eine nach der anderen. Bei der kombinatorischen Synthese werden aber hunderte, tausende, gar Millionen Substanzen gleichzeitig erzeugt, als einzelne Substanzen oder als definierte Gemische. Dies geschieht durch die systematische Kombination verschiedener Bausteine. So können z.B. die 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren ein sogenanntes Dipeptid bilden, in dem zwei (unterschiedliche oder gleiche) Aminosäuren verknüpft werden. Man erhält auf diesem Weg bereits 400 verschiedene Dipeptide. Verknüpft man drei Aminosäuren, erhält man 8.000 Tripeptide und bei Hexapeptiden (sechs Aminosäuren) gibt es schon 64 Millionen verschiedene Möglichkeiten. Setzt man statt der natürlichen Aminosäuren modifizierte Analoge oder beliebige andere Ausgangsmaterialien ein, ergeben sich mehr Möglichkeiten für neue Verbindungen als die Chemiker je synthetisieren können.

Untersuchungen von biologischen Eigenschaften eines Stoffes stellten sehr oft einen Engpass in der Entwicklung neuer Medikamente dar. Tierversuche, aber auch «klassische» in vitro-Methoden z.B. mit isolierten tierischen Organen, waren langsam und kostspielig. Heute werden neue Stoffe im Reagenzglas geprüft, genauer gesagt, in automatisierten in vitro-Testsystemen, mit einem Durchsatz von bis zu 100.000 und mehr Proben pro Tag. Bei den zur Prüfung eingesetzten Testmaterialien handelt es sich meist um humane Proteine. Die Testsysteme werden mit Hilfe der Gentechnologie entwickelt. Die Kombinatorische Chemie ist in der Lage, diese «gefässigen» Testsysteme mit potenziellen Wirkstoffen zu bedienen. Auf der anderen Seite steht der strukturbasierte und computergestützte, gezielte

Abbildung 2: Technologiewandel in der Arzneimittelforschung, von den 70er Jahren bis heute (HTS = automatisierte Testmodelle mit hohem Durchsatz, von engl. high throughput screening; ADMET = die pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften Resorption, Verteilung, Metabolismus, Eliminierung und Toxizität, von engl. absorption, distribution, metabolism, elimination, toxicity; «druggable» targets = mit einem niedermolekularen Wirkstoff beeinflussbare Proteine). Während immer neue Technologien einzelne Schritte der Wirkstoffforschung entscheidend verbessern oder beschleunigen, tauchen stets neue Engpässe auf.

Entwurf von Substanzen, die an eine bestimmte Stelle des untersuchten Proteins anlagern und damit einen gewünschten therapeutischen Effekt hervorrufen sollen.

___Ein neuer Ansatz für die Grippe-therapie

Die Grippe ist eine schwerwiegende Erkrankung, die schon vielen Millionen Menschen das Leben gekostet hat. Allein die «Spanische Grippe» der Jahre 1918 und 1919 hat über 20 Millionen Opfer gefordert. Manche Quellen sprechen sogar von bis zu 40 Millionen Toten, viel mehr als die 11 Millionen Menschenleben, die der davor liegende Erste Weltkrieg forderte. Viele junge Menschen starben an der Spanischen Grippe in Ländern, die nicht oder nur indirekt von Krieg betroffen waren, nicht nur alte, kranke oder unterernährte Menschen. Grippe wird durch unterschiedliche Stämme von Influenza-Viren hervorgerufen. Wie alle Viren sind sie ohne andere Organismen nicht lebensfähig. Sie haben aber raffinierte Mechanismen entwickelt, die Zellen des Opfers für ihre Zwecke «einzuspannen». Grippeviren besitzen einen Kern aus Erbmaterial, der DNA, die alle Information für die Bestandteile des Virus enthält und eine Proteinhülle. Ein für das Grippevirus unbedingt erforderliches Hüllprotein ist das Enzym Neuraminidase, das bestimmte Zuckerketten an der Oberfläche von Zellen abbauen kann. Ohne funktionstfähige Neuraminidase kann sich das Virus in der Zelle zwar vermehren, aber es kann die Zelle nicht verlassen und auch keine neuen Zellen infizieren.

Schon seit längerer Zeit war ein schwach wirksamer Hemmstoff dieses Enzyms bekannt. Es gelang aber nicht, daraus stärker wirksame Analoge abzuleiten. Nach Bekanntwerden der genauen dreidimensionalen Molekularstruktur dieses Enzyms ging aber alles ganz rasch. Der australische Forscher MARK VON ITZSTEIN untersuchte die Oberfläche des Proteinmoleküls mit einem Computerprogramm, das erkennt, an welchen Stellen bestimmte funktionelle Gruppen eines Stoffes besonders gut anlagern sollten. PETER GOODFORD hatte dieses Programm GRID an der Universität Oxford Jahre vorher für seine Arbeiten zum strukturbasierten Entwurf von Proteinliganden entwickelt. Es tastet eine Protein-oberfläche, besonders die Bindestelle für mögliche Inhibitoren, Punkt für Punkt mit verschiedenen che-

mischen Gruppen ab. In jedem Punkt wird die Wechselwirkungsenergie zwischen der Gruppe und dem Protein berechnet. Beim Einsatz einer positiv geladenen Aminogruppe stellte sich heraus, dass «unter» dem schwach wirksamen Hemmstoff eine tiefe Tasche lag, die wegen der Anwesenheit von zwei Glutamat-Seitenketten besonders gut einen grossen, elektrisch positiv geladenen Rest aufnehmen sollte. Es war sofort klar: eine kleine, polare Gruppe des Moleküls musste gegen eine Ammoniumgruppe, noch besser eine Amidinium- oder Guanidiniumgruppe, ausgetauscht werden. MARK VON ITZSTEIN stellte die drei Verbindungen mit solchen Gruppen her – und hatte Erfolg. Die Verbindung mit der grössten Gruppe, genannt Zanamivir (Abbildung 3), war fast 10.000-mal stärker wirksam als die Ausgangssubstanz. Ein kleiner Wermutstropfen blieb: die Substanz war nach oraler Gabe unwirksam. Aber sie wirkte nach Inhalation. Die Firma Glaxo-Wellcome nahm eine Lizenz auf dieses Produkt und führte es im Sommer 1999 als Relenza® zur ursächlichen, nicht mehr bloß symptomatischen Grippe-therapie ein.

Normalerweise rauben solche Erfolgsgeschichten anderen Pharmafirmen den Schlaf. So war es auch hier. Allerdings war es wieder ein kleiner Arbeitskreis, von dem die Innovation ausging, die start-up-Firma Gilead Sciences in Kalifornien. Hier wurde ein Zufallsbefund aufgegriffen; eine polare Kette des Moleküls, die für die fehlende orale Wirkung ver-

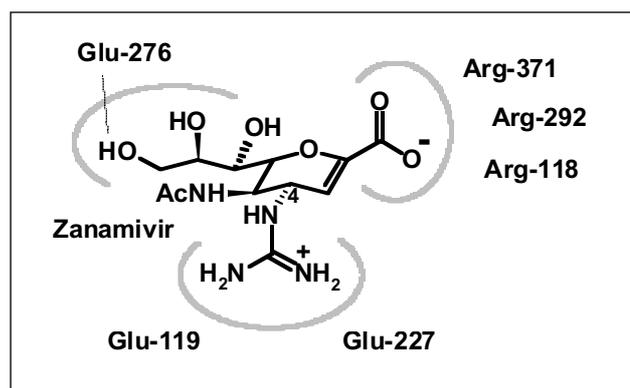


Abbildung 3. Schemazeichnung der Bindung von Zanamivir an Neuraminidase (Ausschnitt). Arg-118, -292 und -371 kennzeichnen positiv geladene Seitenketten der Aminosäure Arginin in der Proteinsequenz, Glu-119, -227 und -276 negativ geladene Glutamat-Seitenketten. Die Verstärkung der Wirkung um den Faktor 10.000 ergibt sich durch den Austausch der ursprünglich vorhandenen neutralen 4-OH-Gruppe gegen die positiv geladene 4-NH-C(=NH₂)NH₂⁺-Gruppe.

antwortlich gemacht wurde, war offensichtlich überhaupt nicht erforderlich. Auch die geladene Gruppe konnte in eine kleinere Gruppe, die nicht ständig elektrisch geladen ist, überführt werden. Eine weitere störende Gruppe wurde einfach maskiert. So entstand, anfangs überraschend und dann sehr zielorientiert ein Molekül, das die volle Wirkung aufwies und auch nach oraler Gabe wirksam war, das Oseltamivir. Hoffmann-La Roche entwickelte diese Substanz zur Marktreife und führte sie kurz nach Relenza® als Tamiflu® in die Therapie ein. Dieses Vorgehen ist ein besonders schönes Beispiel für den gezielten Entwurf, wie er heute in vielen Fällen erfolgreich durchgeführt wird (Abbildung 4).

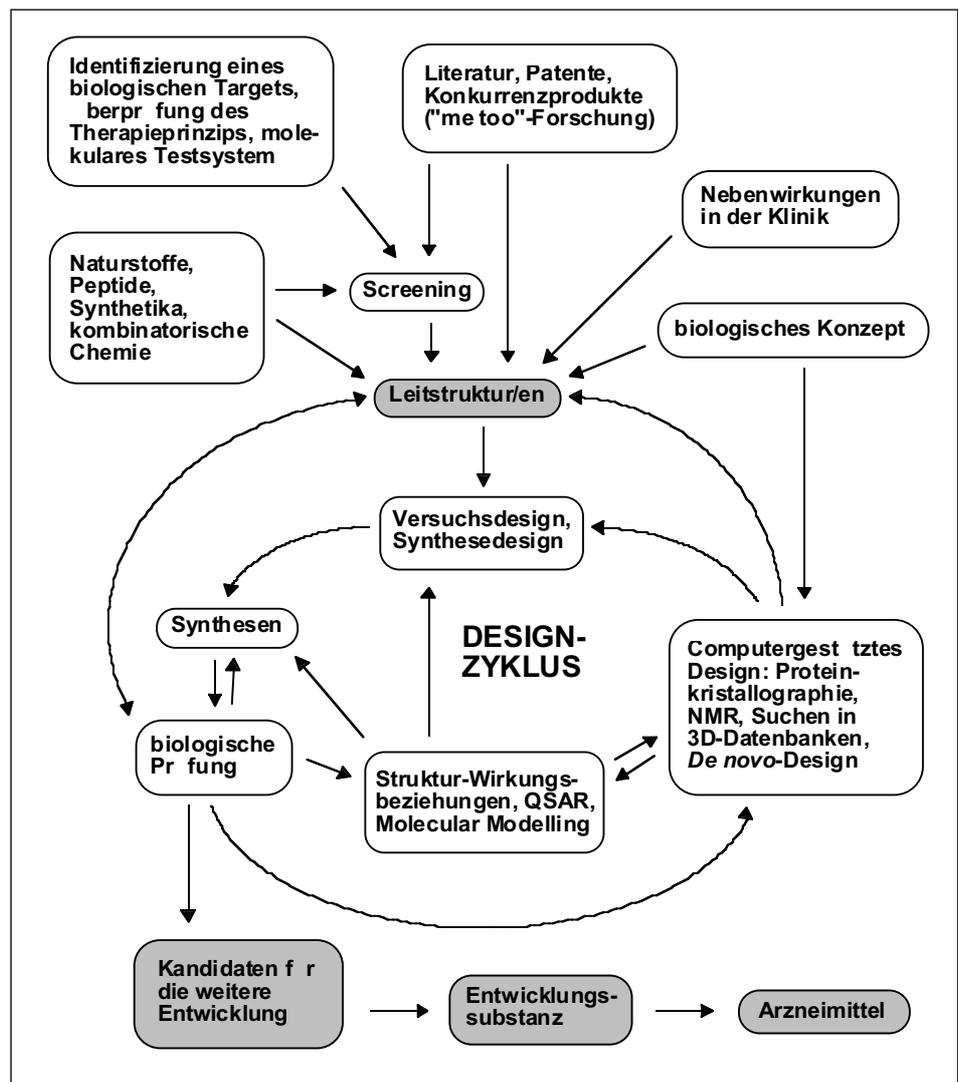


Abbildung 4. Lang ist der Weg zum Arzneimittel – die Stufen und Cyclen des Wirkstoffdesigns (modifiziert, nach H.-J. BÖHM, G. KLEBE und H. KUBINYI, Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996, S. 22). Der obere Teil der Abbildung zeigt die unterschiedliche Herkunft neuer Leitstrukturen. Sobald eine Leitstruktur gefunden ist, geht sie durch mehrere Zyklen von Entwurf, Synthese, biologische Prüfung und Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen, in denen die therapeutischen Eigenschaften dieser Leitstruktur durch chemische Variation immer weiter modifiziert und verbessert werden. Das Ziel ist, Kandidaten für die weitere Entwicklung aufzufinden (unten).

Die Rolle der Gentechnologie in der Arzneimittelforschung

Wer denkt bei Gentechnologie nicht an künstlich hergestellte Proteine, wie das humane Insulin, das Wachstumshormon, das für Dialysepatienten lebenswichtige Erythropoëtin (EPO) und andere? Oder an Versuche, über die Genterapie genetisch verursachte Leiden zu heilen? Oder an geklonte Tiere, an gentechnisch veränderte Nutzpflanzen, die auch durch grosse Mengen eines bestimmten Pflanz-

schutzmittels nicht beeinträchtigt werden? Je nach Informationsstand, Veranlagung oder politischer Couleur herrschen vage oder auch konkrete Angstvorstellungen vor. Dabei haben die gentechnisch hergestellten Proteine die Therapie vieler Krankheiten entscheidend vorangebracht oder, wie z.B. die Behandlung der Bluterkrankheit, erst in breitem Umfang ermöglicht. Vorher bestehende Risiken, z.B. die Verunreinigung von Proteinpräparaten, die aus menschlichen Blut gewonnen wurden, mit Hepatitis- oder AIDS-Viren, sind heute kein

Thema mehr. Die gentechnologische Wertsteigerung unserer Nahrungsmittel steht erst an ihrem Anfang. So werden z.B. für eine bessere Versorgung der asiatischen Bevölkerung mit Vitamin A Reis-Varianten erzeugt, die diesen ursprünglich nicht enthaltenen lebenswichtigen Stoff in ausreichender Menge bilden können.

Leider wissen nur wenige Menschen um die segensreiche Rolle der Gentechnologie in der klassischen Arzneimittelforschung. Ohne dass Tiere oder Menschen mit dieser Technik in Berührung kommen, trägt sie dazu bei, neue Arzneimittel zu finden. Wir wissen heute, dass viele Krankheiten durch gezielte Beeinflussung eines bestimmten Körperproteins günstig beeinflusst, «behandelt» werden können. Diese Proteine unterscheiden sich bei Mensch und Tier nur geringfügig, d.h. ihre Funktionen sind identisch. Aber kleinste Veränderungen im strukturellen Aufbau können bewirken, dass ein Stoff am Tier aktiv ist, am Menschen dagegen nicht, oder umgekehrt. Das Tier ist also in vielen Fällen nur ein unvollkommener Ersatz für die Prüfung am Menschen. Diese ist aber aus Sicherheitsgründen erst möglich, wenn viele andere Prüfungen am Tier ergeben haben, dass die Substanz nicht nur wirksam, sondern auch toxikologisch unbedenklich ist. Das «nil nocere» – wörtlich «nicht Schaden zufügen» – des Arztes gilt natürlich auch für die Phasen der klinischen Prüfung.

Was tun? Hier hilft die Gentechnologie. Hat man das Protein gefunden, das man beeinflussen will, braucht man nur eine winzige Menge, um einige Aminosäuren seiner Sequenz zu ermitteln. Diese Sequenz wird über den genetischen Code, das Alphabet unserer Vererbung, in eine Nukleinsäure-Sequenz übersetzt. Der entsprechende Abschnitt wird künstlich hergestellt. Anschliessend wird im genetischen Material nach der komplementären Sequenz gefischt. Vervielfältigung des gefundenen Gens mit der sogenannten Polymerase-Kettenreaktion liefert eine grössere Menge dieses Gens. Es wird in geeignete Zellen eingebracht, die das gesuchte Protein dann in grossen Mengen produzieren. Wohlge-merkt: ein humanes Protein in Bakterien-, Insekten- oder Tumorzell-Kulturen. Daraus resultiert ein Testsystem zur Untersuchung von hunderten, tausenden oder hunderttausenden Stoffen auf ihre spätere Wirkung am Menschen. Natürlich gilt die Aussage des Testsystems nur für diese isolierte Funktion.

Tierversuche werden jedoch in grossem Umfang reduziert, grosse Substanzzahlen lassen sich in kurzer Zeit charakterisieren und nur beim Menschen wirksame Substanzen werden aufgefunden.

___Die Kombinatorische Chemie

Vor rund 15 Jahren eröffnete sich der organischen Chemie eine völlig neue Dimension. Ausgehend von der Festphasensynthese von Peptiden, für die BRUCE MERRIFIELD 1984 den Nobelpreis erhielt, startete eine Technologie zur parallelen Herstellung von Peptiden, peptidähnlichen Substanzen, aber auch konventionellen organischen Molekülen. Mit dieser Technologie können im Prinzip beliebig viele organische Substanzen hergestellt werden, grosse «Bibliotheken». Das war der Durchbruch! Endlich konnten Substanzzahlen produziert werden, die benötigt werden, um die flinken Testsysteme zu beschäftigen. Aber die blinde Euphorie dauerte nur wenige Jahre. Die Suche nach einem neuen Arzneimittel wird oft mit der Suche nach der Nadel im Heuhaufen verglichen. Die Problematik von Kombinatorischer Chemie und Hochdurchsatz-Testsystemen hat ein Forscher mit dem Satz *«bei der Suche nach der Nadel im Heuhaufen ist es sinnlos, den Heuhaufen zu vergrössern»* auf den Punkt gebracht.

Die Möglichkeiten der Kombinatorischen Chemie, praktisch beliebig viele Substanzen zu synthetisieren, haben zugleich die Grenzen dieser Strategie aufgezeigt. Nicht jede herstellbare Substanz ist als Arzneimittel geeignet. Ganz im Gegenteil; die meisten Substanzen sehen weder aus wie Wirkstoffe, noch sind sie welche. Wie wählt man die Substanzen aus, die über Parallelsynthese hergestellt werden sollen? Zuerst braucht man natürlich ein Ziel, eine Klasse von Substanzen, die man herstellen will. Dann eine Synthesevorschrift, die Zugang zu einem möglichst breiten Repertoire verschiedener Stoffe erlaubt. Die Ausarbeitung solcher Synthesen kann Monate in Anspruch nehmen. Aber die Produktion, d.h. die Synthese hunderter oder tausender Substanzen (sogenannter «Bibliotheken»), ist dann nur eine Angelegenheit von wenigen Tagen. Auf die einmal ausgearbeitete Synthesevorschrift lässt sich immer wieder zugreifen, wenn die erhaltenen Stoffe gezielt weiter optimiert werden sollen. Die Ent-

scheidung, welche Stoffe aus der Fülle möglicher Substanzen einer Klasse (man spricht von einer «virtuellen Bibliothek», d.h. einer Bibliothek, die nur im Computer existiert) hergestellt werden, hängt davon ab, welches Ziel verfolgt wird. Sucht man nach einer neuen Leitstruktur, so wird man versuchen, viele chemisch möglichst verschiedenartige Substanzen herzustellen. Hat man bereits ein biologisch aktives Vorbild, so verfolgt man das gegensätzliche Ziel: die neuen Abwandlungen sollen dem Vorbild sehr ähnlich sein, um alle möglichen Verbesserungen auch wirklich zu finden. Zusätzlich sollen die Substanzen natürlich Eigenschaften aufweisen, die für einen guten Wirkstoff gefordert werden: nicht zu hohes Molekulargewicht, bestimmte Transport- und Verteilungseigenschaften für gute orale Verfügbarkeit, keine chemisch reaktiven Gruppen und möglichst gute synthetische Zugänglichkeit. Damit wird der Heuhaufen kleiner statt grösser und die Suche effektiver.

Eine rein chemie-getriebene Kombinatorische Chemie hat wenig Aussicht auf Erfolg, das wissen heute alle Firmen, die diese Technologie in ihrer Wirkstoffsuche einsetzen. Nicht was machbar ist, soll synthetisiert werden, sondern was sinnvoll ist. Hier zeigt uns die biologische Evolution den richtigen Weg. Einzelne Organismen einer Population bestimmter Grösse ändern durch Mutation (punktförmiger Austausch einer Informationseinheit) und Crossover (neue Verknüpfung von einzelnen Informationssträngen) ihrer Erbsubstanz ihre Eigenschaften. Neue Organismen entstehen, viele davon unterlegen, andere dagegen mit besseren Überlebenschancen. Genau so sind die Forscher in den letzten hundert Jahren vorgegangen, wenn sie neue Wirkstoffe suchten. Wann immer sie eine interessante Substanz, wir sagen eine Leitstruktur, in Händen hielten, haben sie versucht, diese durch chemische Abwandlungen der Struktur verändern. Ziel war, neue Stoffe mit möglichst besseren Eigenschaften aufzufinden. In jedem Fall einer bedeutenden Verbesserung wurde diese neue Substanz sofort zum neuen Vorbild für weitere Veränderungen genommen, so lange, bis keine Verbesserungen mehr erkennbar waren oder das gesteckte Ziel erreicht war. Diesem Prinzip hat sich auch die Kombinatorische Chemie unterzuordnen. Die Vorgabe, welche Substanzen herzustellen sind, kommt von den Wirkstoffforschern, nicht von der «machbaren» Chemie. Die Zyklen aus Synthese und biologischer Testung werden durch die Technik der automatisierten Parallelsynthese kürzer und effektiver. Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung lassen sich rascher ableiten, der Schutzzumfang der Patente wird breiter und die Kosten pro Substanz sind deutlich geringer als bei der klassischen Synthese. Die letzten Schritte der Feinoptimierung einer chemischen Struktur müssen allerdings auch in Zukunft konventionell durchgeführt werden.

Jeder erfahrene medizinische Chemiker ist in der Lage, eine chemische Struktur «aus dem Bauch heraus» zu überprüfen, ob sie eher einer Chemikalie oder einem Wirkstoff ähnelt. Das ist eine Aufgabe der Mustererkennung, für die der Computer geeignet sein sollte. Sogenannte neuronale Netze, das sind Computerprogramme, die vernetzte Nervenzellen simulieren, werden mit chemischen Strukturen aus einem Chemikalienkatalog und einer Sammlung von Wirkstoffen trainiert. Ein solches Programm kann anschliessend nicht nur die für das Training eingesetzten Substanzen mit etwa 80%iger Sicherheit der jeweiligen Kategorie zuordnen, sondern auch beliebige andere Substanzen, die beim Training nicht enthalten waren. Die hundert wichtigsten Arzneimittel werden von diesem Programm sogar zu weit über 90% korrekt erkannt! Für die Auswahl kombinatorischer Synthesen zur Herstellung von Substanzbibliotheken und für die Selektion von Substanzen für die Erprobung in neuen Modellen ist dieses Verfahren Gold wert. Daneben werden Computerprogramme eingesetzt, die aus der Fülle kombinatorisch herstellbarer Substanzen unter Berücksichtigung ihres Wirkstoffcharakters, sonstiger biologischer Eigenschaften, z.B. der Bioverfügbarkeit, und sogar der Herstellkosten, geeignete Unterbibliotheken für die Synthese auswählen.

— Strukturbasierter und computergestützter Entwurf von Wirkstoffen

Bei Kenntnis der dreidimensionalen (3D) Struktur eines therapeutisch relevanten Proteins ist es möglich, Wirkstoffe gezielt zu entwerfen. Dabei hilft das *Molecular Modelling*. Räumliche Vorstellungen von Molekülen haben sich schon sehr früh entwickelt. Aber erst in den letzten 40 Jahren ist es gelungen, den atomaren Aufbau von Proteinen exakt zu bestimmen und erst seit 20 Jahren stehen Computer mit entsprechender Leistungsfähigkeit zur Verfügung, um diese Strukturen auch graphisch darstellen zu können und Eigenschaften von Liganden, Proteinen und ihren Komplexen zu berechnen. Das Vorgehen des strukturbasierten Entwurfs erfordert ein detailliertes Verständnis der Eigenschaften von Ligand und Protein und der Wechselwirkungen, die zur Komplexbildung zwischen dem Arzneimittel und dem Zielprotein im biologischen System führen.

Nur wenige Proteine lassen sich aus biologischem Material in den Mengen gewinnen, die für eine 3D-Strukturaufklärung erforderlich sind. Dies gilt besonders für humane Proteine. Hier hilft wieder die Gentechnologie. Zellen, die eine Erbinformation für das entsprechende Protein erhalten haben, werden gezüchtet, aufgeschlossen, das Protein isoliert und gereinigt. Nach Kristallisation und 3D-Strukturermittlung mit Hilfe der Proteinkristallographie bzw. in Lösung, mit kernresonanzspektroskopischen Verfahren, kann die schrittweise Entwicklung von Wirkstoffen für dieses Protein, z.B. von Inhibitoren eines bestimmten Enzyms, beginnen. Neben der Modellierung eignet sich dazu besonders die experimentelle Ermittlung der Bindungsgeometrie von Liganden an ihr Protein. Dazu werden Proteinkristalle in eine Lösung des zu untersuchenden Liganden eingebracht, der in die Bindestelle des Proteins diffundiert. Während die erstmalige 3D-Strukturbestimmung eines Proteins mehrere Monate dauert, lassen sich die anschließenden Messungen und die 3D-Strukturaufklärung von Ligand-Protein-Komplexen in jeweils wenigen Tagen durchführen. Mit Hilfe des Computers und seinen graphischen Möglichkeiten kann man in die Proteine hineinschauen, den Me-

chanismus des Enzyms verstehen und vor allem Moleküle entwerfen, die in das Protein passen wie ein Schlüssel in das Schloss (*Abbildung 5*). Mit solchen «Nachschlüssel» kann man die Proteinfunktion hemmen, wie bereits bei der Acetylsalicylsäure und den Neuraminidasehemmern diskutiert.

Der erste strukturbasierte Entwurf von Wirkstoffen wurde von PETER GOODFORD in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts am Burroughs-Wellcome-Forschungsinstitut durchgeführt, und zwar für Liganden des Hämoglobins, die seine Sauerstoff-Bindeeigenschaften beeinflussen, und für stark bindende Inhibitoren des Enzyms Dihydrofolatreduktase (DHFR), abgeleitet von der Struktur des antibakteriellen Wirkstoffs Trimethoprim. Bei vielen strukturbasiert entwickelten Wirkstoffen der ersten Generation wurden allerdings die strukturellen Voraussetzungen für orale Wirkung und optimale Wirkdauer nicht ausreichend beachtet. Viele dieser Substanzen waren entweder zu polar oder zu unpolar oder sie wurden zu rasch verstoffwechselt. Die Liganden des Hämoglobins konnten die Membranen der roten Blutkörperchen nicht durchdringen, waren also in vivo unwirksam, und die Analoge

des Trimethoprims scheiterten daran, dass sie ihre Selektivität gegen bakterielle DHFR, verglichen mit humaner DHFR, weitgehend eingebüsst hatten.

Das erste Arzneimittel, das mit Hilfe eines 3D-Strukturmodells des betreffenden Enzyms entwickelt wurde, war der Wirkstoff Captopril (Capoten®, Lopirin®, Squibb, 1981), der Hemmstoff eines Enzyms, das für die Blutdruckregulation verantwortlich ist. Eine breite Palette von Blutdrucksenkern folgte, die alle auf diesem Wirkprinzip aufbauten. Weitere Beispiele des konsequenten strukturbasierten Entwurfs von Arzneimitteln waren die Entwicklung von Dorzolamid (Trusopt®, Merck, USA, 1995) zur Behandlung

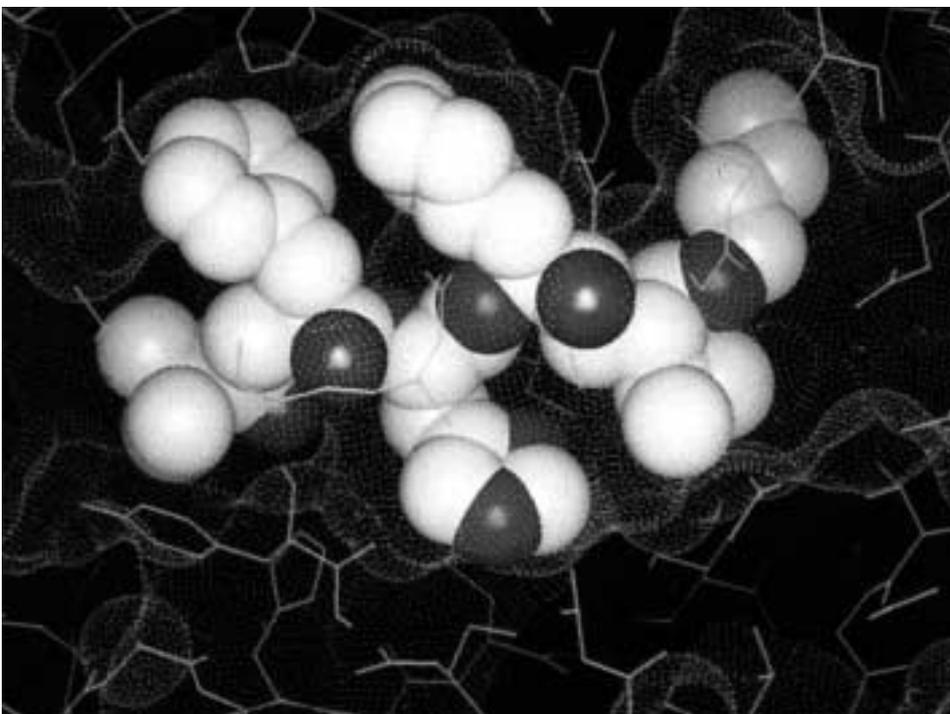


Abbildung 5. Wie ein Schlüssel im Schloss liegt der Inhibitor in der Protein-Bindestelle. Hier ist der Hemmstoff CGP-38560 des Enzyms Renin, das entscheidend in die Regulation des Blutdrucks eingreift, als Kalottenmodell dargestellt. (Aus H.-J. BÖHM, G. KLEBE und H. KUBINYI, Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996, S. 494).

des grünen Stars, und die AIDS-Mittel Saquinavir (Invirase®, Hoffmann-La Roche, 1996), Indinavir (Crixivan®, Merck, USA, 1996), Ritonavir (Norvir®, Abbott Laboratories, 1996), Nelfinavir (Viracept®, Agouron Pharmaceuticals, 1997) und Amprenavir (Agenerase®, Glaxo-Wellcome, 1999); diese Arzneistoffe hemmen die HIV-Protease, ein Enzym, das vom Virus gebildet werden muss, um sich für den Befall einer Zelle «fit zu machen». Die Entwicklung der Grippemittel Zanamivir und Oseltamivir wurde bereits weiter oben vorgestellt. Viele weitere strukturbasiert entwickelte Wirkstoffe befinden sich in der präklinischen und klinischen Prüfung. Die Methoden zur 3D-Strukturermittlung und die damit verbundenen Erfolge beim strukturbasierten Entwurf von Liganden sind allerdings auf lösliche Proteine beschränkt. Nur von ihnen konnte bisher die 3D-Struktur mit atomarer Auflösung ermittelt werden.

Für die Simulation des Anlagerns eines Arzneimittels an sein Zielprotein spielt der Computer heute eine besonders wichtige Rolle. Spezielle Methoden erlauben das virtuelle Einlagern (die Wissenschaftler sprechen vom «Docken») neuer Stoffe in die dreidimensionale Struktur eines Zielproteins. Unter Berücksichtigung der geometrischen Passform und der Anziehungs- und Abstossungskräfte filtert der Computer aus Tausenden bis Millionen unterschiedlicher Moleküle in wenigen Stunden bis Tagen diejenigen Liganden, die besonders gut binden sollten. Frühe Computerprogramme untersuchten entweder nur die geometrische Einpassung der Liganden, ohne Berücksichtigung der polaren und unpolaren Wechselwirkungen zwischen dem Liganden und dem Protein, oder konnten nur Peptide in der Bindestelle aufbauen. Das erste für ein de novo-Design von Wirkstoffen geeignete Verfahren war das bei der BASF entwickelte Programm LUDI (Abbildung 6). Mit diesem Computerprogramm gelangt man, ausgehend von der 3D-Struktur eines Proteins, zu ersten Leitstrukturen, die in weiteren Schritten in ihrer Bindungsaffinität und damit ihrer biologischen Wirkung optimiert werden können.

___Die Herausforderungen der Zukunft

Die Kombinatorische Chemie und die Untersuchung von hunderttausenden Substanzen in automatisierten Testsystemen werden oft als Rückfall in die alten Zeiten angesehen. Statt rationalem Vorgehen und gezieltem Entwurf, gegen Ende des 20. Jahrhunderts immer konsequenter eingesetzt, stehen bei dieser Technologie anscheinend Masse und Zu-

fall im Vordergrund. Das waren aber nur die Anfänge. Misserfolge dieser Strategie, auch und vor allem bei start-up-Firmen, haben uns gelehrt, dass die in Jahrzehnten erarbeiteten Erfahrungen der medizinischen Chemiker nicht ohne Strafe über Bord geworfen werden dürfen. Nur die Strategie eines schrittweisen, evolutionären Vorgehens, unter Berücksichtigung aller Technologien und allen vorhandenen Know-hows kann dazu führen, dass die Wirkstoffforschung entscheidend beschleunigt wird. Klasse statt Masse ist gefragt!

Ein wesentliches Problem des Übergangs von Tierversuchen zu einfachen Modellen, d.h. Untersuchungen mit isolierten Enzymen, Rezeptoren und anderen Targets, ist die Vernachlässigung aller Eigenschaften und Prozesse, die einen Wirkstoff erst ausmachen. Ein guter Ligand ist noch lange kein Arzneimittel. Das haben viele Firmen, die zu einseitig auf das rationale Design gesetzt haben, leidvoll erfahren müssen. Die therapeutische Eignung eines Wirkstoffs hängt von weiteren Faktoren ab, vor allem von der Selektivität der Wirkung, hoher Bioverfügbarkeit, ausreichend langer Wirkdauer und guter Verträglichkeit.

Zur Abschätzung der oralen Verfügbarkeit eines Arzneimittels hat CHRIS LIPINSKI bei der Firma Pfizer Regeln aufgestellt, in der die Zahl 5 eine wichtige Rolle spielt (daher der Name «Fünfer-Regel»): für orale Wirkung soll ein Wirkstoff ein Molekulargewicht von 500 und einen Lipophilie-Wert von $\log P = 5$ ($P = \text{Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient}$, ein Maß für die Verteilungseigenschaften eines Stoffes in einem biologischen System) nicht überschreiten, nicht mehr als 5 Wasserstoffbrücken-Donorgruppen und nicht mehr als 10 Wasserstoffbrücken-Akzeptoratome aufweisen. Computermethoden zur halbwegs zuverlässigen Schätzung der oralen Verfügbarkeit und der Stoffwechselwege sowie zur Vorhersage bestimmter Nebenwirkungen und toxischer Wirkungen sind Ziele der kommenden Jahre. Parallel zur Vorhersage befinden sich Hochdurchsatz-Testsysteme zur experimentellen Bestimmung der Bioverfügbarkeit, des Metabolismus und toxischer Effekte in Entwicklung.

Mit einem stufenweisen, rationalen Vorgehen lassen sich neu aufgefundene, biologisch aktive Strukturen in wenigen Zyklen von Synthesen und Tests in ihrer Wirkstärke optimieren. Am Ende steht aber immer noch das Experiment. Nur der Tierversuch und letztendlich die Prüfung am Menschen bringen endgültige Klarheit. Die orale Wirksamkeit, die

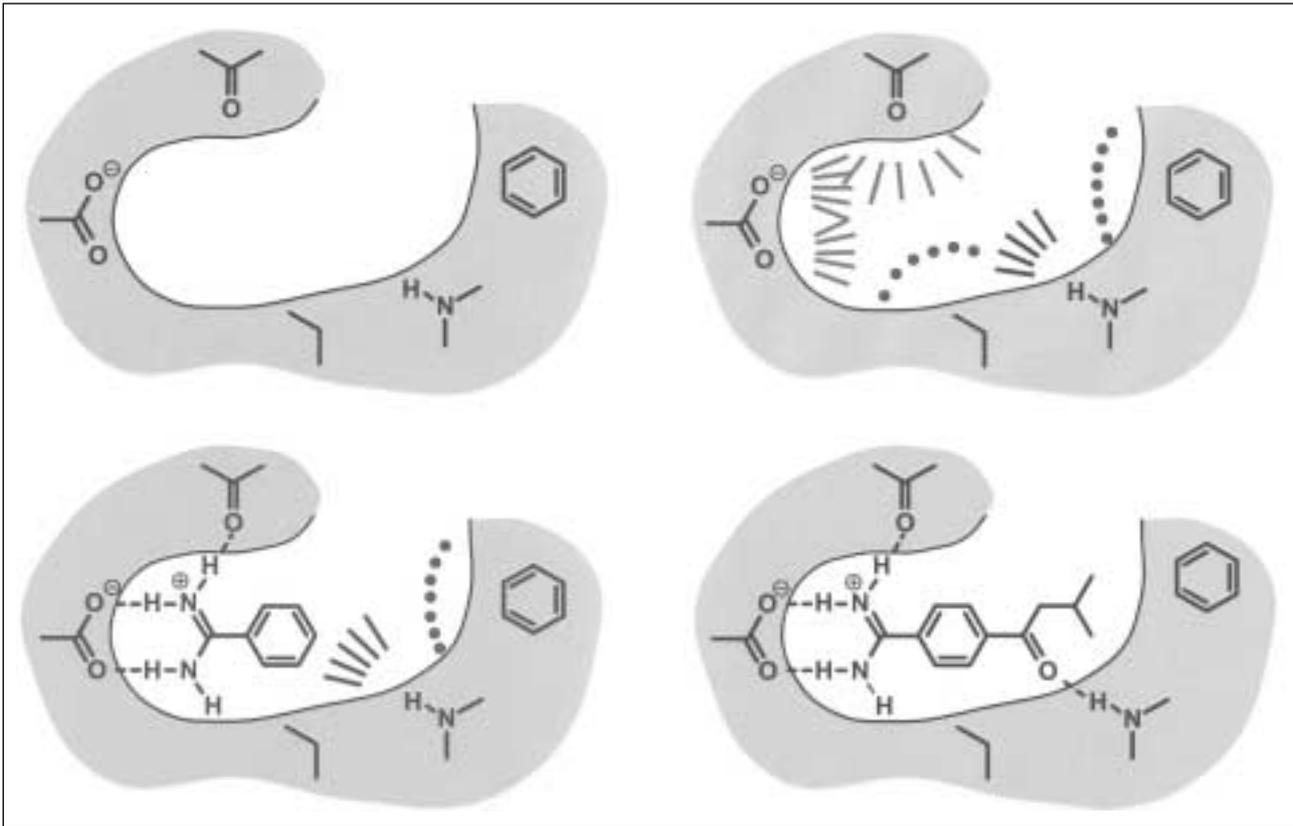


Abbildung 6. Das Computerprogramm LUDI geht von der 3D-Struktur der Bindestelle eines Proteins (links oben) aus, für das ein Ligand entworfen werden soll. Das Programm erkennt funktionelle Gruppen, für die Wechselwirkungszentren definiert werden (rechts oben; Striche kennzeichnen die Positionen, wo Wasserstoffbrücken zwischen dem Liganden und den Protein ausgebildet werden können; die Punkte stehen für günstige unpolare Wechselwirkungen). Im nächsten Schritt sucht das Computerprogramm in einer Datenbank von 3D-Strukturen, welche Moleküle besonders gut passen sollten (links unten; die gestrichelten Linien zeigen Wasserstoffbrückenbindungen an). Im letzten Schritt fügt das Programm weitere Gruppen an (rechts unten), um alle Wechselwirkungen auszubilden (modifiziert, nach H.-J. BÖHM, G. KLEBE und H. KUBINYI, *Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996, S. 462).

Das Computerprogramm FlexX zur flexiblen Einbettung von Wirkstoffen in ihre Bindestelle wurde bei der GMD – Forschungszentrum Informationstechnik GmbH, Bonn, in Zusammenarbeit mit der BASF entwickelt. Der Computer «zerschneidet» ein flexibles Molekül in seine starren Gruppen und setzt sie in der Bindestelle Schritt für Schritt wieder zusammen. Ungünstige Anordnungen werden verworfen. Als Ergebnis erhält man 3D-Strukturen der Ligand-Protein-Komplexe, die den experimentell gefundenen Anordnungen gut entsprechen. Dieses Verfahren ist geeignet, einen alten Traum zu verwirklichen: Liganden sollen nicht bloß daraufhin untersucht werden, ob sie in eine Bindestelle passen. Sie sollen vom Computer innerhalb der Bindestelle aus variablen Bausteinen aufgebaut werden, über «virtuelle» kombinatorische Synthesen am Wirkort, unter Berücksichtigung chemischer Herstellbarkeit. Die Entwicklung solcher Methoden zum kombinatorischen Entwurf von Wirkstoffen ist in vollem Gang.

Wirkdauer, die Verträglichkeit beim Menschen und das Fehlen von Nebenwirkungen müssen in langwierigen klinischen Studien überprüft und abgesichert werden. Neue Technologien und der Computer helfen bei der gezielten Suche nach neuen Wirkstoffen – der Entwurf eines Arzneimittels am Reissbrett ist damit aber immer noch nicht möglich.

Wo liegen die therapeutischen Herausforderungen für die Zukunft? Weltweit laufen Entwicklungen, um die Spätschäden bei Infarkt und Gehirnschlag

durch frühe therapeutische Maßnahmen zu verhindern. Wiederholte Infarkte sollen durch vorbeugende Behandlung ausgeschlossen werden. Zur Behandlung der rheumatischen Formenkreise sind interessante Ansätze, sowohl mit spezifischen Entzündungshemmern als auch mit Antikörpern, in den späten Phasen der Entwicklung. Die Behandlung von Krebs, der Alzheimer'schen Krankheit oder der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit ist weitgehend bzw. vollkommen ungelöst. Mit dem Wiederkehren der Tuberkulose und multiresistenter Bakterien kom-

men ebenfalls neue Herausforderungen auf die Forschung zu. Die Malaria war durch breite DDT-Behandlung in vielen Ländern fast ausgerottet. Heute ist sie in der dritten Welt, durch ausgedehnte Reisen aber auch für Touristen, ein massives Problem, wie vor vielen Jahrzehnten. Schlafkrankheit, Chagas-Krankheit und andere Tropenkrankheiten werden kaum beforscht. Von einer Heilung der AIDS-Krankheit, statt nur einer Eindämmung der Virus-Vermehrung, können wir ebenfalls nur träumen.

Was bringt die Gentherapie? Hier konnten viele optimistische Vorstellungen noch nicht realisiert werden. Das stabile Einbringen eines «korrigierten» Gens in unseren Körper scheint ausserordentlich schwierig zu sein. Die gesamte Forschung befindet sich immer noch in einer experimentellen Phase. Auf lange Zeit wird jede Therapie dieser Art eine individuell ausgearbeitete, sorgfältig überwachte und damit auch unbezahlbare Therapie bleiben.

Auf der anderen Seite ermöglicht die Genomforschung in Zukunft eine individuelle, besser angepasste Therapie des einzelnen Patienten. Die Verwendung des genetischen Fingerabdrucks eines Menschen, so sie gesellschaftlich durchsetzbar ist (die Vergangenheit hat gezeigt, dass sich sinnvolle Ansätze meistens durchsetzen, manches Mal allerdings erst nach langer Zeit), wird dem behandelnden Arzt helfen, seine Behandlung optimal an den Patienten anzupassen. Noch heute ist das Einstellen eines Kranken auf seine Therapie ein «Versuch-und-Irrtum»-gesteuerter Prozess. Der Arzt weiss nicht, ob der Patient ein bestimmtes Enzym, das für die Verstoffwechslung des Arzneimittels verantwortlich ist, in unveränderter oder mutierter Form in sich trägt. Er weiss nicht, ob der Rezeptor oder andere Angriffsorte des Arzneimittels genetisch verändert vorliegen und der Patient damit heftiger oder schwächer auf die Behandlung reagiert. Hier wird die Gen-Analyse des Patienten helfen: Aus ihrem Ergebnis kann man abschätzen, ob ein bestimmtes Protein, an dem das gewählte Arzneimittel angreifen soll, genetisch verändert ist und der Kranke damit weniger oder besonders stark reagieren wird. Oder, ob durch eine genetische Veränderung eine bestimmte Gruppe von Arzneimitteln besonders rasch oder verzögert abgebaut wird. Die Dosierung kann an die Besonderheiten des Kranken angepasst

werden. Dies sollte auf jeden Fall die Behandlungssicherheit erhöhen und in letzter Konsequenz Kosten senken.

___Aufwand und Nutzen, Risiko und Nutzen

Es stellt sich die Fragen nach der Effizienz der heutigen Forschung. Was haben die neuen Technologien gebracht? Haben sie die Wirkstoffforschung beschleunigt? Die Antwort der Skeptiker mag «nein» lauten. Sie übersehen dabei aber zwei ganz wesentliche Punkte. Erstens haben wir einen sehr hohen Stand der (symptomatischen) Therapie. Es gibt wirksame und sichere Arzneimittel, die bei Infektionskrankheiten Heilung bringen, bei vielen anderen Krankheiten die Symptome verschwinden lassen oder den Krankheitsverlauf mildern bzw. bei chronisch degenerativen Krankheiten deutlich verlangsamen. Eine defekte Bauchspeicheldrüse oder zugrunde gegangene Hirnzellen bei der Parkinson-Krankheit können eben nicht wieder hergestellt werden. Aber mit Insulin bzw. mit L-Dopa lässt sich eine Substitutionstherapie durchführen, die den sicheren Tod um Jahre bis Jahrzehnte nach hinten verschiebt. Der zweite Faktor ist, dass wir heute vollkommen zu Recht von Arzneimitteln hohe Sicherheit und toxikologische Unbedenklichkeit verlangen. Selbst das kleinste abschätzbare Risiko soll ausgeschlossen werden. Herzglykoside, Corticosteroide und viele andere Arzneimittel, vielleicht sogar das Aspirin[®], würden nach heutigen Kriterien, bei Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen, vermutlich nicht mehr klinisch entwickelt, obwohl sie für die Therapie ausserordentlich wertvoll sind. Nicht, weil es keinen Sinn macht, sondern weil die Firmen wegen der Risiken für ihr eigenes wirtschaftliches Überleben es nicht mehr wagen können, eine Substanz mit erheblichen Nebenwirkungen in die Therapie einzuführen. So lautet die korrekte Antwort auf unsere Frage: ja. Wir hätten wohl überhaupt keine neuen Arzneimittel, wenn nur die «alten» Methoden zur Verfügung ständen. Vor allem der Ansatz, die Forschung am therapeutischen Target auszurichten, statt an einer schwer interpretierbaren Wirkung am Tier, wird uns in der nahen Zukunft viele Arzneimittel mit neuartigem Angriffspunkt liefern.

In unserer Zeit wird viel über Nebenwirkungen von

Arzneimitteln diskutiert. Der Patient will Heilung, ohne das geringste Risiko einzugehen. Dieser irrationale Wunsch ergibt sich aus der Tatsache, dass viele Arzneimittel tatsächlich praktisch frei von Nebenwirkungen sind. Oft wird jedoch das ärztliche Primat *nil nocere* wörtlich mit «nicht schaden» interpretiert, statt zutreffender mit «nicht mehr Schaden zufügen (als durch die Erkrankung bedingt)». Doch wer kann diese Frage im Einzelfall entscheiden? Letztendlich helfen sich die Firmen mit Präparateinformationen, die auf jedes nur denkbare Risiko hinweisen, träte es auch nur sehr selten oder in untergeordnetem Maß auf. Dem Patienten graut es, er hat den Eindruck, erst das Arzneimittel füge ihm Schaden zu. Dazu kommt, dass einige lebensrettende oder lebensverlängernde therapeutische Maßnahmen zu subjektiven Beschwerden führen, die im Stadium einer beschwerdefreien Krankheit noch nicht vorhanden sind. Man denke nur an die Nebenwirkungen von Blutdrucksenkern. Ohne Behandlung fühlt sich der Patient wohl, denn er kann sein hohes Risiko eines Infarkts oder Gehirnschlags nicht spüren. Unter Behandlung, die den pathologisch erhöhten Blutdruck senkt, hat er allerhand Nebenwirkungen, die er vorher nicht kannte. Kein Wunder, dass die «Compliance», d.h. die Bereitschaft, das Arzneimittel zuverlässig einzunehmen, dadurch erheblich sinkt.

Die Wissenschaft hat nicht nur Segnungen gebracht. Das Urvertrauen der Menschen in die Macht der Forschung ist Mitte des 20. Jahrhunderts verloren gegangen und in vielen Fällen in Misstrauen umgeschlagen. In jedem Fall, auch bei der Behandlung eines kranken Menschen, sollte sorgfältig überlegt werden: wo ist der Nutzen, wie hoch sind die möglichen Risiken und in welchem Verhältnis stehen sie zum erwarteten Nutzen? Nur so wird es möglich sein, gegenüber der Arzneimittelforschung und der Gentechnologie eine fundierte Einstellung zu finden, die nicht von schematischen Vorurteilen oder Vorverurteilungen geprägt ist. Das Engagement einer grossen Zahl verantwortungsvoller Forscher und Mediziner verdient ein solches Verhalten. Und in vielen Fällen wird sich herausstellen: banale Befindlichkeitsstörungen bedürfen keines Arzneimittels. Schwer wiegende Krankheiten müssen behandelt werden, mit jeder nur zur Verfügung stehenden Methode, auch der Gentherapie, wenn sie eines Tages ihr Ziel erreicht hat, ein krank machendes Gen unseres Körpers stabil durch ein intaktes Gen zu ersetzen. Selbstverständlich wird man dann auch sehr sorgfältig darüber nachdenken müssen, ob man einem voraussichtlich krank zur Welt kommenden Kind diese Therapie verweigern darf. Viele Zeitgenossen diskutieren so sehr die ethische Verpflichtung, nicht in die Keimbahn einzugreifen, dass sie versäumen, sich der ethischen Verantwortung bewusst zu werden, Leiden zu lindern oder zu heilen.

Adresse des Autors:

Prof. Dr. Hugo Kubinyi
Kombinatorische Chemie und
Molecular Modelling
ZHF/G – A 30
BASF Aktiengesellschaft
D-67056 Ludwigshafen
Deutschland
FAX +49-621-60 21414
E-mail hugo.kubinyi@basf-ag.de

Redaktion dieses Beitrags:

Prof. Dr. Vladimir Pliska, ETH Zürich

Gestaltung:

Hans Schwarz,
Verein «Forschung für Leben», Zürich

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.

Literatur

(besonders empfehlenswerte deutschsprachige Titel sind hervorgehoben)

a) Geschichte der Pharmazie

R. M. ROBERTS, *Serendipity. Accidental Discoveries in Science*, John Wiley & Sons, New York, 1989.

E. BÄUMLER, *Die grossen Medikamente. Forscher und Entdeckungen schenken uns Leben*, Gustav Lübbe Verlag, Bergisch Gladbach, 1992.

H. SCHOTT, Hrsg., *Meilensteine der Medizin*, Harenberg Verlag, Dortmund, 1996.

R. SCHMITZ, unter Mitarbeit von F.-J. KUHLEN, *Geschichte der Pharmazie, I. Von den Anfängen bis zum Ausgang des Mittelalters*, Govi-Verlag, Eschborn, 1998.

J. DREWS, *Die verspielte Zukunft. Wohin geht die Arzneimittelforschung*, Birkhäuser Verlag, Basel, 1998.

R. PORTER, *Die Kunst des Heilens. Eine medizinische Geschichte der Menschheit von der Antike bis heute*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2000.

b) Medizinische Chemie

R. B. SILVERMAN, *Medizinische Chemie*, VCH Weinheim, 1994.

M. E. WOLFF, Hrsg., *Burger's Medicinal Chemistry*, 5. Auflage, Band 1, John Wiley & Sons, New York, 1995.

E. MUTSCHLER, *Arzneimittelwirkungen*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996

C. G. WERMUTH, Hrsg., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, London, 1996.

H. AUTERHOFF, J. KNABE und H.-D. HÖLTJE, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999.

c) Kombinatorische Chemie

A. G. BECK-SICKINGER und P. WEBER, *Kombinatorische Methoden in Chemie und Biologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1999.

N. K. TERRETT, *Kombinatorische Chemie*, Springer-Verlag, Berlin, 2000

W. BANNWARTH und E. Felder, Hrsg., *Combinatorial Chemistry. A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.

d) Wirkstoffdesign

H.-J. BÖHM, G. KLEBE und H. KUBINYI, *Wirkstoffdesign. Der Weg zum Arzneimittel*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996.

H.-D. HÖLTJE und G. FOLKERS, *Molecular Modelling. Basic Principles and Applications*, VCH, Weinheim, 1997

P. VEERAPANDIAN, Hrsg., *Structure-Based Drug Design*, Marcel Dekker, New York (1997).

K. GUBERNATOR, und H.-J. BÖHM, Hrsg., *Structure-Based Ligand Design*, Wiley-VCH, Weinheim (1998).

H.-J. BÖHM und G. SCHEIDER, Hrsg., *Virtual Screening for Bioactive Molecules*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.