

Mittwoch, 14. April 2010

### **Einführung in die Veranstaltung**

#### **Wege zu neuen Antibiotika: Strukturbiologie und kombinatorische Chemie**

Prof. Dr. Markus Fischer, Institut für Lebensmittelchemie, Universität Hamburg

Web: [www.chemie.uni-hamburg.de/lc/](http://www.chemie.uni-hamburg.de/lc/)

E-Mail: [markus.fischer@uni-hamburg.de](mailto:markus.fischer@uni-hamburg.de)



Vor hundert Jahren waren Infektionskrankheiten in Mitteleuropa die verbreitetste Todesursache. Heute sterben in diesen Ländern vergleichsweise wenige Menschen an diesen Krankheiten. Dies hat i. W. zwei Ursachen: Apotheken sind heutzutage gut mit antimikrobiellen Medikamenten sortiert, Wasser und Lebensmittel sind i. d. R. bei uns sehr sauber.

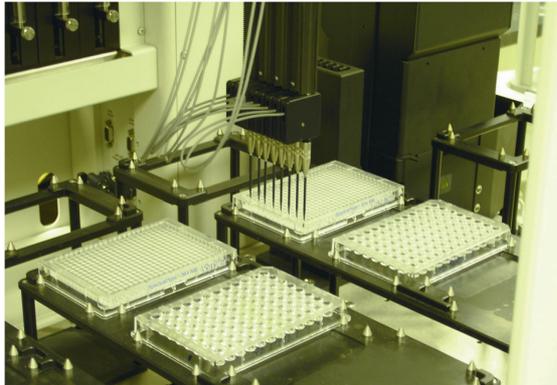
Heute noch aktive Substanzen werden allerdings relativ schnell unwirksam, weil pathogene Organismen (Krankheitserreger) unter dem Selektionsdruck der ärztlichen Behandlung evolvieren, d. h. sie versuchen Mechanismen zu entwickeln, um zu überleben. Man braucht ständig neue Medikamente.

Für die Entwicklung neuer antimikrobieller Wirkstoffe wird zunächst mal eine möglichst große Zahl an unterschiedlichen chemischen Verbindungen benötigt. Geprüft werden diese Substanzen an lebenden Organismen (z. B. Bakterien) oder aber an isolierten molekularen Zielorten (Drug-Targets). Im letzteren Fall muss zunächst das Drug-Target im betreffenden pathogenen Mikroorganismus, an dem ein Wirkstoff ansetzen und so den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen könnte, ausgewählt werden. Ist ein geeignetes Target gefunden, z. B. ein Enzym, kann die Suche nach einem Wirkstoff beginnen. Hierzu muss das Target-Enzym in reiner Form isoliert und ein geeignetes *in vitro* Testsystem entwickelt werden. Ziel ist hierbei die Identifizierung und Quantifizierung einer möglichen Hemmung des Target-Enzyms durch einen potenziellen Hemmstoff (Inhibitor).

Mit kombinatorischer Chemie, d. h. durch Variation und Verknüpfung verschiedener chemischer Bausteine, können heutzutage eine Vielzahl verschiedener Substanzen in relativ kurzer Zeit synthetisiert werden. Es entstehen dadurch Substanzbibliotheken von hunderttausenden charakterisierten Einzelverbindungen. Die Aufgabe eines effizienten Testsystems, im Fachjargon als *high throughput screening* (HTS) bezeichnet, gleicht nun dem Auffinden einer Stecknadel in einem Heuhaufen, d. h. der Identifizierung einer Substanz mit den optimalen inhibitorischen Eigenschaften.

Die HTS Technologie beinhaltet neben Robotersystemen, die die Tests vollautomatisch durchführen, Datenbanken und computergestützte Auswertungsprogramme. Inhibitorisch aktive Substanzen aus dem HTS (Hits) müssen anschließend einer Feincharakterisierung, z. B. durch detaillierte Aktivitätstests (kinetische Assays), Bindungsstudien, Strukturanalyse des Inhibitors im Komplex mit dem Target-Protein, etc., unterworfen werden. Es folgt eine langwierige chemische Optimierung dieser Leitstrukturen durch eine Kombination aus rationalem, strukturbasierten Wirkstoffdesign und wiederum kombinatorischer Chemie. Voraussetzung hierbei ist das Wissen über die Strukturen der Verbindung und des Angriffsortes. Eine ganze Reihe von unterschiedlichen Methoden, wie NMR-Spektroskopie oder Röntgenstrukturanalyse, kommen in dieser Phase der Wirkstoffentwicklung zur Anwendung bis schließlich eine Verbindung erhalten wird, die in der präklinischen Phase auf ihre biologische Wirksamkeit bzw. auf ihre Toxizität getestet werden kann.

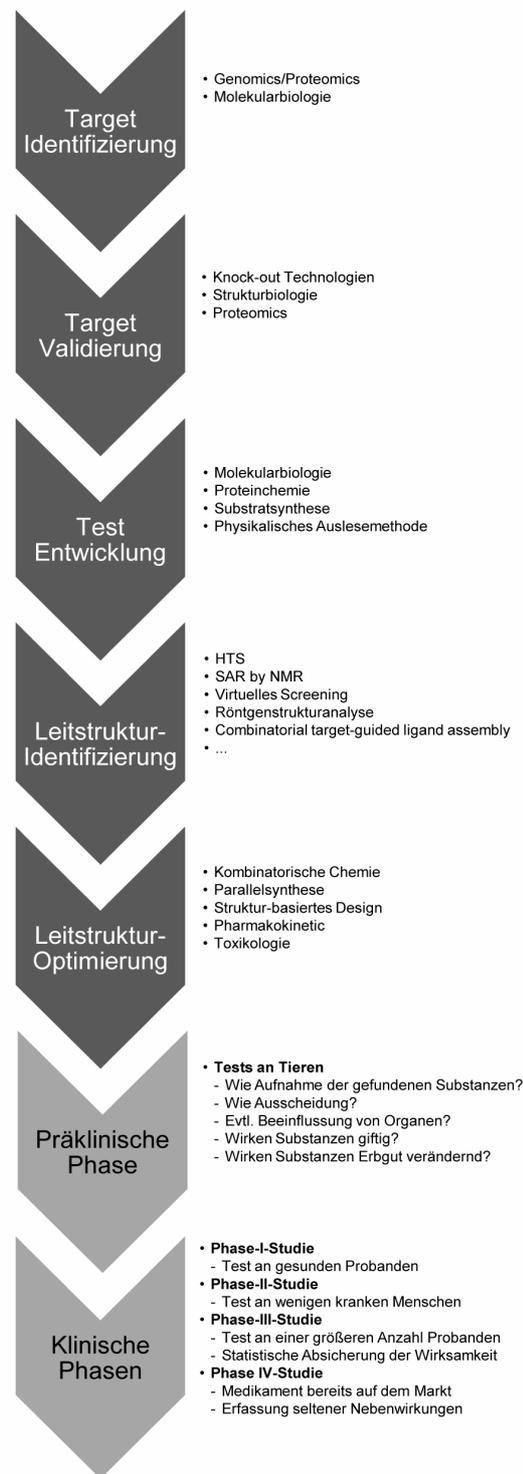
Nur Substanzen, die hier eine ausreichende Sicherheit bieten, kommen als Wirkstoffkandidaten in Betracht. Die weiteren klinischen Entwicklungsstufen werden am Menschen durchgeführt. In der Klinischen Phase I soll erstmals geprüft werden, wie sich geringe Mengen des Wirkstoffkandidaten im gesunden menschlichen Körper verhalten.



**Abb. 1:** Pipettierroboter im HTS Labor am Institut für Lebensmittelchemie. Abgebildet sind Testplatten im 96- und im 384-well Format, wie sie üblicherweise verwendet werden.

In dieser Phase wird auch über die Darreichungsform (Tablette, Zäpfchen, Salbe, Wirkstoffpflaster, etc.) entschieden. Die Klinischen Phasen II und III testen den Wirkstoffkandidaten erstmals am kranken Patienten. Phase IV ist eine nachgeschaltete Phase, während der sich das Medikament bereits auf dem Markt befindet.

Ausgewertet und auf ihre Qualität geprüft werden die Testergebnisse anschließend durch nationale Behörden, die dann über eine Zulassung als Medikament entscheiden.



**Abb. 2:** Phasen der Wirkstoffentwicklung. Methoden und Fragestellungen.