**Die Nadel im Heuhaufen**

Das Abenteuer, einen neuen Wirkstoff zu entwickeln

Die Suche nach einem neuen Wirkstoff ist ein höchst komplexer Vorgang: Krankheitsprozesse müssen analysiert und verstanden werden, um mögliche Zielmoleküle, Targets, zu bestimmen, an denen die Substanz ansetzen und so den Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Wirkstoffkandidaten müssen identifiziert und selektiert, auf ihre Funktionalität getestet und in aufwändigen Testverfahren auf Verträglichkeit, Nebenwirkungen u.v.m. hin überprüft werden. Im Rahmen der achten Amgen Press Academy gaben Prof. Dr. Giulio Superti-Furga, CEO and Scientific Director, CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, und Dr. Johannes Knop, Research Operations Senior Manager, Amgen Germany, einen Einblick in ihre Tätigkeitsfelder und gingen der spannenden Frage nach, wie und wo die Forschung bei der Suche nach neuen, potenziellen Wirkstoffkandidaten überhaupt ansetzt und mit Hilfe welcher Verfahren ein potenzieller Wirkstoffkandidat identifiziert wird.

**Genombasierte medizinische Revolution**

„Durch die bloße Entschlüsselung des menschlichen Genoms, der Gesamtheit der Gene/genetischen Erbinformationen eines Individuums, haben sich der Medizin und damit auch dem Gesundheitswesen, der Forschung im Allgemeinen, sowie der gesamten Kultur der Menschheit Möglichkeiten eröffnet, die einer Revolution gleichkommen: die „Genomische Revolution‘“, so Prof. Superti-Furga. Er betonte, dass „wir erstmals in der Lage sind, die genauen Kausalzusammenhänge zwischen Genom und Krankheitsbildern sowie deren „individuelle“ Auswirkungen auf den einzelnen Menschen zu entschlüsseln.“ Nur das Verständnis davon, wie Arzneistoffe auf molekularer Ebene wirken, erlaube, diese weiter den Patientenbedürfnissen anzupassen oder gegebenenfalls zu modifizieren, um ähnliche oder auch völlig unterschiedliche Krankheiten behandeln zu können. Ziel sei es, Therapeutika zu entwickeln, die bei definierten Patientengruppen infolge entsprechender vorhergehender Diagnosen effektiv und möglichst ohne Nebenwirkungen eingesetzt werden.

**Molekulare Netzwerke als weiterer „Schlüssel“ für personifizierte Therapien**

Die Erforschung der molekularen Wirkungsweise von Arzneistoffen und experimentellen Wirkstoffen ist jedenfalls ein Schlüssel zur raschen Entdeckung neuer Zusammenhänge zwischen Therapeutika und Krankheiten. Superti-Furga führte aus: „Ein Verständnis der Zusammensetzung und Funktion dieser Netzwerke erlaubt uns, gesunde und kranke Zustände als Veränderungen von Gleichgewichten zu begreifen und dadurch das Wirken von Arzneistoffen neu zu verstehen und zu gestalten. Da jedes Netzwerk individuell und zudem noch dynamisch ist, d.h. jeder Mensch seine eigene Geschichte an Krankheiten und Umwelteinflüssen hat, müssen in Zukunft mehr spezifische Medikamente eingesetzt werden.“ Noch gäbe es zu wenige Arzneimittel, die auf Gruppen mit spezifischen Problemen zugeschnitten sind. „Die daraus resultierenden Nebenwirkungen sind immer noch verheerend“, so Superti-Furga.

**Molekularmedizinische Grundlagenforschung schafft Basis**

Die molekularmedizinische Grundlagenforschung schafft die Basis für das bessere Verständnis und die Entwicklung besserer Diagnosemöglichkeiten und zielgerichteter Therapien. Die Entschlüsselung des Genoms (= gesamte Erbinformation) habe uns das Handwerkszeug bereitgestellt, anhand dessen wir in der Lage sind, immer mehr „Grundbausteine“ des menschlichen Organismus zu kennen. Die personalisierte Medizin orientiere sich an diesen genetischen Informationen, so Superti-Furga. Biologische Verfügbarkeit im Organismus (= Bioverfügbarkeit) und Toxikologie, also die „Giftigkeit oder Schädlichkeit“ eines Stoffes, spielen Schlüsselrollen bei der Wirksamkeit eines Medikamentes. Diese systematisch zu untersuchen, sei eine wichtige Aufgabe der Forschung. Je genauer man nun die molekularen Netzwerke verstehe, desto besser könne man bezüglich dieser Parameter bereits während der Identifizierung von Wirkstoffkandidaten Vorhersagen treffen. „Neueste Ex vivo-Zellkultursysteme und computerbasierte prädiktive Modelle erlauben eine immer effizientere Entschlüsselung der molekularen Wirkstoffmechanismen, wodurch auch Nebenwirkungen besser kontrolliert werden können.“

**Post-genomische „OMICs-Technologien“**

Post-genomische „OMICs-Technologien“ stellen ein weiteres wichtiges Werkzeug dar. Die Einbindung sogenannter „OMICs-Technologien“ (Gen-omik, Prote-omik etc.) ermöglicht eine parallele, multiparametrische und systematische Analyse auf systemischer Ebene. Somit wird nicht mehr nur das Verhalten eines einzelnen Bausteines, wie beispielsweise die Aktivität eines Enzymstoffes, sondern eine Vielzahl verschiedener Messwerte für alle Eiweißstoffe zugleich betrachtet. Superti-Furga: „Genombasierte Forschung gleicht einem Puzzle-Spiel – sobald eine ausreichende Zahl von Teilchen zusammengefügt wurde, beschleunigt sich die Zuordnung der verbleibenden Teilchen geradezu exponentiell bis hin zum Lösungsbild, welches Krankheiten – Phänotypen – Gene – und Arzneistoffe in Bezug setzt.“

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Wissenschaften sei auf diesem Gebiet der genombasierten biomedizinischen Forschung als österreichisches „Poster Child“ international führend, so Superti-Furga und abschließend: „Die biomedizinische Revolution ist bereits im Gange und wird dieses Jahrhundert mit einer partizipatorischen und genombasierten Medizin entscheidend und nachhaltig prägen.“

**Kein Weg ohne Ziel**

Was genau tun Forscher in ihren Labors, um hinzugewonnenes Verständnis molekularer Ursachen von Krankheiten in einen neuen Arzneiwirkstoff zu übersetzen? Dieser Frage ging Dr. Johannes Knop in seinem Vortrag nach. Er betonte, dass es „keinen Weg ohne Ziel bzw. kein Medikament ohne vorher genau definierte Zielstruktur“ gäbe. Praktisch jede Krankheit werde durch Zellen im Körper verursacht, die außer Kontrolle geraten sind und ihre normale Funktion nicht mehr wahrnehmen können. Wissenschaftler in der Arzneimittelforschung versuchten daher herauszufinden, welches Rezeptorprotein („Zielstruktur“) für, zum Beispiel im Falle von Krebs, ungehemmte Zellteilung verantwortlich ist, um dann einen Wirkstoff zu identifizieren, mit dem sich die Reaktion der Krebszelle auf den Wachstumsfaktor unterbinden lässt. Grundsätzlich stehen dabei zwei Wirkstoffklassen zur Verfügung: Klassisch-chemische und proteinbasierte Arzneistoffe (z.B. Antikörper), die sogenannten Biologika.

Knop: „Während erstere kleine, organisch-chemische Verbindungen sind, die synthetisch optimiert und hergestellt werden, sind Biologika große, hochkomplexe Proteinmoleküle, die gentechnologisch, also von lebenden Zellen, produziert werden. Da sie von natürlich vorkommenden Proteinen abgeleitet sind, haben Biologika das Potenzial, bei guter Verträglichkeit eine hohe Wirksamkeit zu zeigen, denn die biologische Evolution hat bereits einen großen Teil der Optimierungsarbeit geleistet.“ Doch auch klassische Arzneistoffe seien keineswegs „von gestern“ und spielten immer noch eine wichtige Rolle im Werkzeugkasten der Arzneimittelforscher. „Letztendlich entscheiden immer die Zielstruktur und die medizinische Indikation, welche Wirkstoffklasse am ehesten geeignet ist.“

**Hits landen und Rosinen picken – Substanzbibliotheken und Hochdurchsatz-Screening**

In seinem Vortrag beschrieb Knop die Entwicklung synthetischer Arzneistoffe. Dabei werden Substanzen in Reihenexperimenten auf ihre Tauglichkeit bzgl. der Zielstruktur hin getestet. Knop: „Dazu werden riesige Bibliotheken von verschiedenen organisch-chemischen Verbindungen zusammengestellt, die sich als Arzneistoffkandidaten eignen könnten. Solche Substanzbibliotheken umfassen typischerweise Hunderttausende bis Millionen unterschiedlicher Verbindungen.“ Zellen, die als Krankheitsmodell dienen, müssen nun auf ihre Reaktion mit diesen Substanzen hin überprüft werden. Dies gelingt heute mittels eines Hochdurchsatz-Screenings, bei dem es mit Hilfe moderner Pipettierautomaten und Roboterstraßen möglich ist, jeweils 384 unterschiedliche Substanzen parallel zu untersuchen. Nach den ersten Testreihen, die Wochen oder Monate dauern können, werden die gefundenen „Hits“, also potenzielle Wirkstoffkandidaten, weiteren ausführlichen Tests unterzogen. Die so gefundenen „Rosinen“, also die vielversprechendsten Kandidaten, werden weiter „auf Herz und Nieren“ überprüft.

**Vom Labor zum Krankenbett**

Knop: „Mit etwas Glück bleiben ein paar Dutzend chemische Substanzen übrig, die das gewünschte Aktivitätsprofil aufweisen, um als Ausgangspunkt für die eigentliche Arzneistoffentwicklung zu dienen. Viele weitere Jahre werden vergehen, in denen diese sogenannten ‚Leitstrukturen‘ von Chemikern synthetisch optimiert und von Biologen, Biochemikern, Pharmakologen und Toxikologen in zunehmend komplexen Krankheitsmodellen charakterisiert werden, bis ein Arzneistoff identifiziert ist, dessen ausgewogenes Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit eine Erprobung in klinischen Studien erlaubt. Viele Ansätze erweisen sich als Sackgasse, müssen verworfen werden oder erfordern einen Neustart. Doch manchmal führt ein ‚Hit‘ zu einem Medikament, das das Versprechen, Menschen mit schwerer Krankheit zu helfen, einlösen kann. Darum ist es alle Mühen wert.“

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde im Text auf eine gendergerechte Schreibweise verzichtet. Sofern nicht anders vermerkt, gelten alle Bezeichnungen sowohl für Frauen als auch für Männer.*

**Rückfragen Presse**

Urban & Schenk medical media consulting

Barbara Urban: +43 664/41 69 4 59, [barbara.urban@medical-media-consulting.at](mailto:barbara.urban@medical-media-consulting.at)

Mag. Harald Schenk: +43 664/160 75 99, [harald.schenk@medical-media-consulting.at](mailto:harald.schenk@medical-media-consulting.at)

08. April 2014

MP-AUT-AMG-181-2014-March-P