

den des virtuellen Screenings in den Prozess der Wirkstoffentwicklung.

Die außerordentlich wichtige Voraussage von physikochemischen Parametern wird im dritten Kapitel behandelt. Die Bedeutung wird gleich in den ersten Sätzen des Abschnitts klargestellt. Eine hochaffine Bindung an den Rezeptor ist nicht ausreichend für ein Medikament, wenn wegen mangelnder Löslichkeit und fehlender Bioverfügbarkeit keine Wirkung *in vivo* gezeigt werden kann. Berechnungen der Lipophilie und der Löslichkeit, des *pK*-Wertes und der Protein-Bindung sind die Themen dieses Abschnitts. Von einem fehlenden Absatz in diesem Kapitel zeugen einige Verweise.

Modellierungen von Struktur-Aktivitätsbeziehungen (Kapitel 5) und Messungen der molekularen Diversität (Kapitel 12) kommen nicht ohne mathematische Formulierungen aus. Dem mathematisch weniger versierten Leser kommt entgegen, dass in Kapitel 5 einige statistische Methoden im Anhang beschrieben werden.

Die Erzeugung von Pharmakophoren biologisch aktiver Substanzen sowie deren Anwendung beim virtuellen Screening werden in Kapitel 7 beschrieben. Die Anwendungen reichen vom Screening von bereits vorhandenen Datenbanken bis zum Design von Verbindungsbibliotheken. Die Problematik der konformativen Flexibilität von Molekülen nimmt bei der Diskussion einen breiten Raum ein. Eine Reihe von kommerziell erhältlichen Programmen kann bei der Pharmakophorerzeugung verwendet werden.

In einer tabellarischen Übersicht werden in Kapitel 11 Docking- und De-novo-Designprogramme vorgestellt. Hier werden Liganden-Rezeptor-Wechselwirkungen im Hinblick auf die Vorhersage der Bindungskonstanten beschrieben. Neben der konformativen Flexibilität der Moleküle werden die Problematik der Proteinflexibilität und der Wassermoleküle beim Docking-Experiment angesprochen. Auf eine Reihe von Beispielen pharmazeutisch interessanter Projekte wird eingegangen.

Wenn die Kristallstruktur des biologischen Targets bekannt ist, kann durch Docking- oder Überlagerungsexperimente der Liganden ein virtuelles Screening mit Selektion durchgeführt werden.

Dieser Gesichtspunkt wird in Kapitel 10 von einer universitären Arbeitsgruppe beleuchtet. Dass es dabei aber auch um pharmazeutisch relevante Themen geht, wird in den beschriebenen Beispielen deutlich.

Für wen ist dieses Buch geeignet? Welche Leser sollen angesprochen werden? Der auf dem Gebiet der Wirkstoffsynthese tätige Chemiker erhält mit dem Buch eine gelungene Zusammenstellung der Methoden zur Hand, die beim virtuellen Screening heute verwendet werden können. Es ist durchaus vorteilhaft, dass die verschiedenen Aspekte des virtuellen Screenings („Library Filtering“, „Drug-likeness“, ADME, QSAR usw.) sich in den einzelnen Kapiteln wiederholen und von den Autoren in unterschiedlicher Weise beleuchtet werden. Dadurch wird dem mit der Materie weniger vertrauten Leser ermöglicht, die Begriffe aus einem anderen Blickwinkel zu sehen und zu verstehen. Das Buch enthält aber auch einige Schwächen, die oben teilweise erwähnt werden, und erwartungsgemäß sind die einzelnen Kapitel von unterschiedlicher Qualität.

Alles in allem ähnelt das vorliegende Buch eher einer Sammlung von mehr oder weniger spannenden Kurzgeschichten als einem homogenen Roman.

Günter Hölzemann
Merck KGaA, Darmstadt

Plasmids for Therapy and Vaccination. Herausgegeben von Martin Schleef. Wiley-VCH, Weinheim 2001. XIX + 287 S., geb. 109.00 €—ISBN 3-527-30269-7

Gentherapie und Impfstoffe auf der Basis von Nucleinsäuren sind die aktuellsten und die einer großen Öffentlichkeit bekanntesten Begriffe innerhalb des sich rasant entwickelnden Gebietes der Biotechnologie. Das vorliegende Buch beschreibt die Verwendung von Plasmiden in der Gentherapie und für Impfungen.

Der Ansatz, dieses umfangreiche und komplexe Gebiet einem großen Leserkreis näher zu bringen, wurde vom Herausgeber durch die gezielte Auswahl der Themen und einen logischen Aufbau elegant gelöst. Die ersten drei Kapitel

sind eine gute Einführung in die Entdeckungsgeschichte der Plasmide, ihre Funktion und ihre Strukturen sowie ihre Verwendung als Impfstoffvektoren. In den folgenden Kapiteln wird anhand detaillierter Beispiele von Tierversuchen die Verwendung von Vektoren für mögliche oder geplante klinische Applikationen am Menschen beschrieben. Ein gentherapeutischer Ansatz in Schweinen zur Vermeidung von Komplikationen bei der Therapie von Herzkrankgefäßverengungen wird in Kapitel 4 vorgestellt. Über die Immuntherapie der chronischen Hepatitis B in Primaten und transgenen Mäusen wird in Kapitel 5 sehr ausführlich und übersichtlich berichtet, aber leider werden bisher durchgeführte klinische Studien in Menschen nur oberflächlich gestreift. Einen sehr informativen Einblick in den komplexen Prozess der Entwicklung, Herstellung, präklinischen Austestung und regulatorischen Anforderungen bietet das Kapitel 6 mit der Beschreibung eines DNA-Impfstoffvektors der ersten Generation gegen Malaria.

Der Einfluss neuester Erkenntnisse in der Genforschung und die Anwendung neuer Technologien wie computerunterstützte Analysen ermöglichen die Konstruktion modifizierter Vektorsysteme, die für ihren Einsatzzweck maßgeschneidert werden können. Beispiele hierfür sind die Koexpression von multiplen Genen (Kapitel 7), so genannte MIDGE (minimalistic immunogenically defined gene expression)-Konstrukte – das sind Vektoren mit höherer Sicherheit und höherer Effizienz für die somatische Gentherapie – (Kapitel 8) und synthetische Gene für Vorbeugung und Therapie (Kapitel 9). Das letztgenannte Kapitel zeichnet sich vor allem durch eine kritische Auseinandersetzung in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit von DNA-Impfstoffen und deren retroviral Vektoren aus.

In Kapitel 10 wird die praktische Anwendung von Plasmiden in der Veterinärmedizin zur Vakzinierung am Beispiel von Fischen sehr anschaulich beschrieben. Einen umfassenden Überblick über die Herstellung und die Reinigung von Plasmiden sowie die nötigen Qualitätskontrollen, die eine sichere Anwendung im Menschen garantieren, erhält der Leser in Kapitel 11. Dieses Kapitel wird sinnvoll durch Kapitel 12

ergänzt und vertieft, in dem die Qualitätskontrolle von Plasmid-DNA hinsichtlich der diversen regulatorischen Richtlinien eingehend abgehandelt und anhand instruktiver Beispiele veranschaulicht wird.

Der Weg vom Labor zur klinischen Austestung im Menschen wird in Kapitel 13 beschrieben. Hier wird ausführlich über die regulatorischen Anforderungen an Plasmid- bzw. DNA-Impfstoffe berichtet, die für die Durchführung von klinischen Studien unerlässlich sind. Das Buch endet mit einem Ausblick auf das zukünftige Marktpotential für DNA-Therapeutika in Kapitel 14, wobei die wichtigsten Meilensteine der Biotechnologie nochmals erläutert werden.

Alle Kapitel sind in sich abgeschlossen. Das Verständnis wird erleichtert durch eine allgemeine Einführung am Anfang jedes Kapitels und eine Zusammenfassung, einen Ausblick oder eine Perspektive am Ende. Eine mehr oder weniger umfangreiche, aber zumeist aktuelle Literaturliste ermöglicht dem interessierten Leser, tiefer in das vorgestellte Forschungsgebiet einzutauchen. Doch in diesem Fall gilt: Weniger ist manchmal mehr; einige Autoren erschweren das Lesen und das Verstehen durch eine Flut von Zitaten, anstatt sich auf einige Schlüsselpublikationen zu konzentrieren.

Leser, die ihre Lektüre mit dem Vorwort beginnen, haben einen besonders guten Zugang zum Verständnis dieses Buchs, denn der Herausgeber stellt hier die einzelnen Kapitel und ihre Bezüge zueinander vor.

Die Fülle der verschiedenen Begriffe wie Plasmide, Plasmid-DNA, Plasmid-Vektor, retrovirale Vektoren, Gentherapie, DNA-Vakzinierung usw. mag auf den mit der Plasmidtechnologie nicht vertrauten Leser abschreckend wirken, aber beim Lesen der verschiedenen Kapitel erschließt sich auch diesen Lesern das weite Anwendungsspektrum und die Faszination dieser Technologie. Das Verständnis wird oft erschwert durch die Verwendung von Abkürzungen, die nicht gleich bei der ersten Verwendung, sondern erst später im Text oder in Tabellen, manchmal aber auch gar nicht erklärt werden. Erfreulich dagegen sind die Querverweise in einigen Kapiteln, z.B. in Kapitel 2, wo die Strukturen der Plasmide erklärt werden

und bezüglich ihres Einflusses auf den Herstellungsprozess auf Kapitel 12 verwiesen wird. Der Grundton dieses Buches erscheint ein wenig zu euphorisch und zum Teil zu wenig kritisch hinterfragt; hier bilden die Kapitel 6 und 9 eine erwähnenswerte Ausnahme.

Letztlich ist man geneigt, dem Herausgeber zuzustimmen, der im Vorwort seiner Hoffnung Ausdruck verleiht, dass dieses Buch vielen Lesern einen aktuellen Überblick über die Plasmidtechnologie vermittelt und sie durch das Gebiet einer sinnvollen und innovativen Technologie führt. Denn diese Hoffnung wird erfüllt!

Otfried Kistner

Baxter Vaccine AG
Orth/Donau (Österreich)

The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging. Von André E. Merbach und Eva Tóth. John Wiley & Sons Inc., New York 2001. XII + 471 S., geb. 110.00 £.—ISBN 0-471-60778-9

The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging widmet sich eingehend den physikalisch-chemischen Aspekten von para- und superparamagnetischen Kontrastmitteln für die Verwendung in der Magnetresonanz-Tomographie (MRT). In elf eigenständigen, gut abgegrenzten Kapiteln haben mehr als 30 Autoren ihre Fachkenntnisse zusammengetragen.

Das erste Kapitel ist eine Einführung in das Phänomen der magnetischen Kernresonanz. Mittels einer Kombination klassischer und quantenmechanischer Betrachtungsweisen wird eine Vielzahl von Themen wie Energieniveau, Relaxation, *k*-Raum oder Geräteaufbau behandelt. Diese Erklärungen werden ergänzt durch eine Klassifikation der Kontrastmittel und die Beschreibung der Anwendung dieser Verbindungen in der medizinischen MRT.

Kapitel 2 befasst sich mit der zugrunde liegenden Relaxationstheorie

von Gadolinium(III)-Komplexen. Relaxationsbestimmende Faktoren werden eingehend mit Bezug auf die Mechanismen der Relaxation in der inneren und äußeren Hydrathülle diskutiert. Diesem eher theoretischen Teil folgen zwei Kapitel, die im „Kochbuch“-ähnlichen Stil die Synthesen zahlloser acyclischer und makrocyclischer Liganden für die Komplexierung von Gadolinium(III) vorstellen. In zwei weiteren Beiträgen werden die Eigenschaften solcher an Makromoleküle gebundenen Gd-Komplexe behandelt und die potentielle Toxizität von auf Gadolinium basierenden Kontrastmitteln bei ihrer Anwendung im lebenden Organismus eingehend erörtert. Das folgende Kapitel vermittelt einen Überblick über den Stand der theoretischen Kontrastmittelforschung, die versucht, mittels computergestützter Modelle Kontrastmitteleigenschaften vorherzusagen. Ein Kapitel ist der Strukturaufklärung und der Bestimmung der dynamischen Eigenschaften von Gd(III)-Chelatkomplexen gewidmet und zeigt, welche Informationen z.B. mit Hilfe von Röntgenkristallographie und ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie gewonnen werden können. Diese Ausführungen werden ergänzt durch zwei Kapitel, die sich mit EPR-Spektroskopie und photophysikalischen Methoden zur Struktur- und Funktionsaufklärung von Gd(III)-Chelatkomplexen und entsprechenden lumineszenten Komplexen der Lanthanoidanaloge beschäftigen. In einem eingeschobenen Kapitel wird über die Synthese und die Eigenschaften von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln verschiedener Größe berichtet, die als MRT-Kontrastmittel verwendet werden. Die konzeptionellen Unterschiede in der Relaxivität von Eisenoxid verschiedener Partikelgröße und Aggregationszustände werden erläutert.

Wie auf dem Buchumschlag versprochen, bietet das Buch von André Merbach und Éva Tóth eine einzigartig umfassende Abhandlung der physikalisch-chemischen Eigenschaften von auf Gadolinium und auf Eisenoxid basierenden MRT-Kontrastmitteln. Es ist ein an Informationen reiches Nachschlagewerk für Physiker und Chemiker, die an der Entwicklung von solchen Kontrastmitteln arbeiten. Biologen, Mediziner und Neulinge auf dem Gebiet der MRT werden jedoch nur schwer Zugang zu

