

Wirkstoffforschung der Dritte im Bunde!

Herbert Waldmann*



Herbert Waldmann
Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie

„La chimie crée son objet. Cette faculté créatrice, semblable à celle de l'art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques.“

Marcelin Berthelot, *La Synthèse chimique*,
Alcan, Paris, 1887

Wie kaum eine andere Aussage bringt dieser berühmte Satz Marcelin Berthelots auf den Punkt, dass die Chemie Neues schafft, neue Verbindungen mit neuen Eigenschaften. Diese kreative Leistung weist ihr die Rolle einer Befähigungstechnologie („enabling technology“) zu, und chemische Teildisziplinen etablierter Wissenschaften wie die „Chemische Physik“ sind heute fester Bestandteil der akademischen Disziplinen.

Die chemische Biologie fußt auf der organischen Chemie

Die chemische Biologie ist ein relativer Neuling in dieser Gruppe. Ihr Name wurde vor mindestens vier Jahrzehnten geprägt,^[1] die heute das Verständnis bestimmende Definition ist jedoch nicht mehr als zwei Jahrzehnte alt. Die chemische Biologie hat sich aus der bioorganischen Chemie, der Biochemie, der Zellbiologie und der Pharmakologie entwickelt, bei der Etablierung in ihrer heutigen Form kam präparativ arbeitenden Organikern eine bestimmende Rolle zu. So waren Stuart L. Schreiber und K. C. Nicolaou die Gründungsher-

ausgeber von *Chemistry & Biology*, dem ersten „journal dedicated to the expanding intellectual area in which chemical approaches and biological disciplines overlap“. Im Vorwort des ersten Heftes betonen sie:^[2] „Both of us started professional life as strict organic chemists, with little knowledge of biology and not much expectation that we would ever need to know any.“ Seitdem hat sich die Entwicklung und Anwendung organischer Synthesemethodik zur Aufklärung biologischer Prozesse auf molekularer Ebene als eine der Hauptrichtungen chemisch-biologischer Forschung etabliert. So haben klassische Methoden der organischen Synthese wie die 1,3-Dipolare Cycloaddition nach Huisgen und die Staudinger-Reaktion die Derivatisierung von Biomolekülen erheblich vorangebracht.

Chemische Biologie und organische Synthese sind enge Partner

Heute wird oft der Einsatz niedermolekularer Sonden für die Entschlüsselung und Modulierung intrazellulärer Vorgänge (chemische Genetik) mit dem Begriff „chemische Biologie“ assoziiert. Als Ergebnis umfangreicher Forschung ist der für diese große Herausforderung benötigte Werkzeugkasten gut gefüllt, und die chemischen Biologen verfügen über ein breites Repertoire an „Werkzeugen“, um die Geheimnisse der Natur zu entschlüsseln. Dennoch hat dieses Abenteuer gerade erst begonnen. Obwohl heute große Substanzkollektionen kommerziell verfügbar sind, bleiben deren strukturelle Komplexität und Diversität doch limitiert, und ihre Leistung in informationsreichen Assays lässt noch viel Raum für Verbesserungen.

Bioaktivität ist oft eng mit struktureller Komplexität und Chiralität korreliert,

sodass die Synthese und Anwendung komplexer Substanzklassen, deren Grundgerüste den momentan verfügbaren Satz an chemischen Sonden und molekularen Werkzeugen erweitern, in der chemisch-biologischen Forschung geboten scheint. Diese Herausforderung verlangt die kontinuierliche Einführung neuer, kreativer Lösungen des Problems, zunehmend komplexe Substanzen hocheffizient und praktikabel in den Formaten zugänglich zu machen, die für die Synthese von Substanzkollektionen gebraucht werden.

Die Synthese strukturell und stereochemisch komplexer Verbindungen ist daher eine Kernaufgabe der chemischen Biologie. Dazu benötigt sie einen kontinuierlichen Methodenzufluss aus der organischen Synthese, und die organische Synthese kann in den Problemstellungen der chemischen Biologie herausfordernde, präzedenzlose und unmittelbar zur Anwendung kommende Syntheseziele finden: chemische Biologie und organische Synthese sind enge Partner!

Diese Partnerschaft ist am stärksten und effektivsten, wenn chemische und biologische Erfahrung unter einem Dach, d.h. in einer Forschungsgruppe, vereint ist. Ein solches interdisziplinäres Team ist aber nicht leicht aufzubauen. Gründe sind einerseits in den Kulturen der beiden Wissenschaften und in der Kernkompetenz der leitenden Wissenschaftler zu finden, die in der Regel entweder in Chemie oder in Biologie ausgebildet wurden und sich das wissenschaftliche Rüstzeug erarbeitet haben. Andererseits ist der finanzielle

[*] Prof. Dr. H. Waldmann
Chemische Biologie, Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11
44227 Dortmund (Deutschland)
E-Mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de

Aufwand für das Etablieren und Unterhalten einer chemischen und biologischen Infrastruktur hoch, sodass die notwendigen Geldmittel meist einfach nicht verfügbar sind. Weltweit erfüllen daher nur wenige Forschungsgruppen die erforderlichen Voraussetzungen.

Alternativ kann chemisch-biologische Forschung durch die Zusammenarbeit mehrerer Gruppen gelingen, und viele der besten chemisch-biologischen Arbeiten beruhen auf den gemeinsamen Anstrengungen mehrerer Teams. Vom wissenschaftlichen Standpunkt gesehen könnten solche Partnerschaften sogar besser sein, um schwierige wissenschaftliche Probleme anzugehen. Sie verlangen aber nach gegenseitiger Wertschätzung der Partner und ihrer jeweiligen wissenschaftlichen Beiträge. Die kombinierte wissenschaftliche Kompetenz von Chemikern und Biologen wird in aller Regel tiefere Einsichten und qualitativ hochwertigere Forschung in beiden Wissenschaften ermöglichen.

Die chemische Biologie als Impulsgeber der Wirkstoffforschung

Diese Partnerschaft kann sich auch als wichtiger Impulsgeber für einen weiteren Bereich erweisen: die Wirkstoffforschung. Die chemische Biologie gründet sich teilweise auf die Zellbiologie und die Pharmakologie, und ihr Methodenrepertoire reicht bis in die Synthese niedermolekularer Substanzen, die Bestimmung von Bioaktivität und die Identifizierung und Validierung der zellulären Zielproteine niedermolekularer Substanzen. Wenn die in der chemisch-biologischen Forschung eingesetzten niedermolekularen Substanzen wirkstoffartige Eigenschaften aufweisen und die Modulierung ihrer zellulären Zielproteine krankheitsrelevant ist, ist die Verbindung zur Wirkstoffforschung offensichtlich. In der Tat kann voll ausgebauta chemisch-biologische Forschung gleichzeitig neue Erkenntnisse über fundamentale biologische Mechanismen, neue zelluläre Zielproteine und die Aktivität von Wirkstoffkandidaten, die diese Proteine modulieren, liefern.

Die großen Herausforderungen der Wirkstoffforschung können daher die chemisch-biologische Forschung und davon ausgehend die organische Synthese inspirieren, und umgekehrt können die Ergebnisse chemisch-biologischer Forschung die Wirkstoffforschung voranbringen.

Der Dritte im Bunde

Diese sich abzeichnende Allianz könnte einer der Hauptmotoren für die künftige Forschung in der pharmazeutischen Industrie sein. Angesichts wachsender Herausforderungen haben die pharmazeutischen Firmen in jüngster Zeit die Zusammenarbeit mit akademischen Einrichtungen weit über die gelegentliche Förderung kleinerer Kooperationen hinaus ausgedehnt (siehe z.B. Lit. [3]). Die Firmen sind dabei gut beraten, ihren eigenen Meinungsführern Gehör zu schenken. Im Juni 2011 schrieb Mark Bunnage (Pfizer): „*This change in model reflects the reality that the vast majority of the initial breakthroughs in target biology research occurs in the academic research environment. It is thus considered essential for pharmaceutical companies and their scientists to become better connected with the external research environment and develop a more extended network of partnerships and genuine collaborations with academia. It is thus essential for medicinal chemists in industry to increase their awareness of chemical biology approaches and build these into their armamentarium to enable drug discovery.*“^[4] – Recht hat er!

Ein erfolgreiches und wegweisendes Beispiel für eine fruchtbare Zusammenarbeit von akademischer Forschung und Industrie liefert das Chemical Genomics Centre (CGC) der Max-Planck-Gesellschaft (MPG). Das CGC wurde 2005 als gemeinsame Initiative von MPG, Merck KGaA, Schering AG, Bayer CropScience AG und Organon B.V. gegründet. In seinem Forschungsprogramm griff es herausfordernde ungelöste Probleme in Biologie und Chemie mit unmittelbarer Relevanz für die Wirkstoffforschung auf, z.B. die Stabi-

lisierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen durch niedermolekulare Verbindungen und die Entwicklung allosterischer Kinase-Inhibitoren. Sowohl die am CGC beteiligten Firmen als auch die MPG förderten unabhängige Forschungsgruppen, die die wissenschaftlichen Grundlagen entwickelten und sie zu den Firmen transferierten. Wenn man die Berufung der Gruppenleiter auf Professuren und die Übernahme der entwickelten Technologien in die internen Entwicklungslinien der Firmen als Kriterien für Erfolg sowohl unter akademischen Gesichtspunkten als auch aus dem Blickwinkel der Industrie akzeptiert, dann war die Einrichtung des CGC ein großer Erfolg.

Nach Abschluss der ersten CGC-Finanzierungsperiode (2005-2010) haben deshalb die MPG, Merck KGaA, AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Bayer Pharma AG und Bayer CropScience AG das „CGC II“ ins Leben gerufen, und die ersten Forschunggruppenleiter wurden kürzlich berufen.

Der Erfolg des CGC und ähnlicher Initiativen sollte den für Wirkstoffforschung Verantwortlichen die abschließenden Verse aus Schillers „Die Bürgschaft“ im Sinne einer mehr als angebrachten Handlungsempfehlung in Erinnerung rufen:

*Und blicket sie lange verwundert an,
Drauf spricht er: Es ist euch gelungen,
Ihr habt das Herz mir bezwungen,
Und die Treue, sie ist doch kein leerer
Wahn,*

*So nehmst auch mich zum Genossen an,
Ich sey, gewährt mir die Bitte,
In eurem Bunde der Dritte.*

Online veröffentlicht am 30. März 2012

-
- [1] J. R. Bronk, *Chemical Biology—An Introduction to Biochemistry*, MacMillan, New York, 1973.
 - [2] S. L. Schreiber, K. C. Nicolaou, *Chemistry & Biology* **1994**, 1, 1.
 - [3] A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, 11, 6–8.
 - [4] M. E. Bunnage, *Nat. Chem. Biol.* **2011**, 7, 335–339.