

# Die Zukunft der medizinischen Chemie

Torsten Hoffmann und Rainer Metternich\*



Dr. Torsten Hoffmann  
Principal Leader, Site Head Medicinal  
Chemistry  
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel (Schweiz)



Prof. Dr. Rainer Metternich  
Global Head of Small Molecule Research  
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel (Schweiz)

Die medizinische Chemie wird oft als eine reife Wissenschaft bezeichnet, womit vermutlich gemeint ist, dass die pharmazeutische Forschung und Entwicklung (F&E) außerordentlich erfolgreich gewesen ist. So haben Proteasehemmer die Behandlung von HIV-Infektionen revolutioniert, und Kinase-Inhibitoren werden zur höchst wirksamen Behandlung bestimmter Krebsformen eingesetzt, sprich medizinische Chemiker sind in einigen Therapiegebieten sehr erfolgreich gewesen und haben eine ganze Reihe von Wirkstoffmolekülen als Medikamente für die Gesellschaft hervorgebracht, die sowohl die Lebensqualität als auch das progressionsfreie Überleben von Patienten drastisch verbessert haben.

Doch trotz aller Erfolge können wir viele der heute bekannten lebensbedrohlichen Erkrankungen nicht behandeln, geschweige denn, heilen oder mit den klassischen Methoden der medizinischen Chemie schwierige Herausforderungen wie die Inhibierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen meistern. Ist die medizinische Chemie eine reife Wissenschaft? Wir meinen, nein. Vielmehr könnte unserer Meinung nach die medizinische Chemie eine viel größere Rolle spielen, als ihr derzeit von der Pharmaindustrie zugestanden wird.

## Phänotypische Wirkstoffsuche

Trotz der enormen Fortschritte von Molekularbiologen und Pharmakologen bietet phänotypisches Screening ein

großes Potenzial für die Wirkstoffsuche. Eine Analyse der von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zwischen 1999 und 2008 zugelassenen Medikamente ergab, dass mithilfe des phänotypischen Screenings mehr neue Klassen von niedermolekularen Medikamenten entdeckt wurden als mithilfe rein zielbasierter Ansätze. Infolgedessen werden ganzheitlichere Screening-Formate, z.B. Stammzellen, krankheitsspezifische Zelltypen oder auch direkt *in vivo* angewendete pharmakologische Ansätze wie die Smart-Cube-Technologie, die Entdeckung neuer molekularer Ziele sowie die Beschreibung neuartiger krankheitsrelevanter Signalwege ermöglichen. Wichtig für die erfolgreiche Anwendung von Methoden des phänotypischen Screenings ist eine hohe Reproduzierbarkeit und Vorhersagekraft bezüglich der *in vivo*-Wirksamkeit. Medizinische Chemiker müssen mithilfe solcher Assays Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aufzeigen können, um molekulare Sonden zu entwerfen, mit denen Pharmakologen unter Einsatz von Methoden wie der Chemoproteomik Krankheitsmechanismen und potenzielle neue molekulare Ziele beschreiben, was wiederum den Chemikern ermöglicht, solche Werkzeugmoleküle weiter zu verfeinern, um schließlich Arzneimittelkandidaten für die neuen molekularen Ziele und Signalwege zur Verfügung zu stellen.

## Regenerative Medizin

Viele chronische Erkrankungen mit Beeinträchtigung oder teilweisem Verlust von Organfunktionen sind bislang nicht heilbar. Ein markantes Beispiel ist der Diabetes, bei dem die pankreatischen  $\beta$ -Zellen ihre Funktion eingebüßt haben. Wenn wir jedoch niedermolekulare Verbindungen (im Folgenden „kleine Moleküle“ genannt) hätten, die

zelluläre Selbsterneuerungsmechanismen oder eine zelltypspezifische Aktivierung der Differenzierung somatischer Stammzellen auslösen könnten, wären mit ihnen vielleicht Krankheiten durch „molekulare Organreparatur“ und Wiederherstellung der Organfunktion heilbar. Bei einem anderen Ansatz der regenerativen Medizin könnte man eine Hautzelle des Patienten *in vitro* in eine pluripotente Stammzelle umprogrammieren und anschließend in erkranktes Gewebe, z.B. die Bauchspeicheldrüse bei Diabetes, implantieren. Gäbe es nun ein kleines Molekül, das die Differenzierung der implantierten Stammzellen in voll funktionsfähige pankreatische  $\beta$ -Zellen auslösen könnte, würden wir damit die Organfunktion wiederherstellen und könnten Diabetes potenziell heilen. Heute kennt man mehr als 100 kleine Moleküle, die das Überleben, die Proliferation und die Differenzierung von Stammzellen und insbesondere die komplettete Umprogrammierung von somatischen Zellen in pluripotente Stammzellen bewirken

[\*] Dr. T. Hoffmann, Prof. Dr. R. Metternich  
pRED, Pharma Research & Early Development, Small Molecule Research (SMR)  
F. Hoffmann-La Roche AG  
Bau 52/1108, Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel (Schweiz)  
E-Mail: rainer.metternich@roche.com

können. Auf dem Gebiet der regenerativen Medizin werden in den nächsten Jahrzehnten mit Sicherheit wesentliche Fortschritte erzielt werden, die zu neuen Therapiemöglichkeiten führen könnten. Wir sind davon überzeugt, dass kleine Moleküle eine entscheidende Rolle dabei spielen werden, die regenerative Medizin weiter voranzubringen – ein enormes, noch ungenutztes Potenzial für medizinische Chemiker.

### Epigenetische molekulare Ziele

Es mehren sich die Erkenntnisse, dass epigenetische Veränderungen der DNA – und zu einem gewissen Grad auch der RNA – bei der normalen Entwicklung wie bei der Manifestation und Progression von Krankheiten eine zentrale Rolle spielen, und man weiß heute, dass der Chromatinumbau zu vererbaren Veränderungen der Genexpression führen kann. Die derzeit am besten verstandenen Modifikationen werden durch „Schreib“- und „Lösch“-Enzyme erzeugt, die zum Beispiel eine DNA-Methylierung oder Histon-Desacetylierung bewirken. Diese Veränderungen unterdrücken dann die Genexpression. Solche veränderten Sequenzen werden zudem von „Lesern“ wie Bromodomänen, Chromodomänen und anderen Proteinepitopen erkannt. Da diese DNA- und Chromatinveränderungen durch Enzyme verursacht werden, die im Zellkern aktiv sind, erfordert die gesamte Klasse epigenetischer molekulärer Ziele wiederum kleine Moleküle als Therapeutika, die sowohl die äußere Zellmembran als auch die Membran des Zellkerns leicht durchdringen. Epigenetische molekulare Ziele werden zurzeit intensiv erforscht, und es besteht kein Zweifel, dass diese Forschung neue Ansatzpunkte für Medikamente liefern wird – ein weiteres aufstrebendes Forschungsbereich für medizinische Chemiker.

### Peptidtherapeutika

Mehr als 60 Peptide sind derzeit von der FDA als Arzneimittel zugelassen – das bekannteste darunter ist Insulin. Darüber hinaus haben Industrie und Zulassungsbehörden in den vergangenen 10 Jahren durch die Entwicklung von biologischen medizinischen Produkten („Biologics“) viel Erfahrung

gesammelt. Was man hier gelernt hat, kann nun angewendet und mit unserem umfassenden Wissen über Peptide, Peptioide,  $\beta$ -Aminosäurepeptide und ganz allgemein mit den Peptiden, die nichtnatürliche Aminosäuren enthalten, kombiniert werden. Solche komplexen Moleküle können heute von erfahrenen Peptidchemikern relativ schnell synthetisiert werden. Zudem können maßgeschneiderte polypharmakologische Ansätze in eine einzige Peptidsequenz integriert werden, die so mehrere agonistische Funktionen erfüllt. Ein Beispiel ist die Kombination von Inkretin-Hormonen. Peptide können außerdem als Biokonjugate weiter stabilisiert werden, z.B. mit kovalent gebundenen endogenen Lipiden, die die Stabilität und Halbwertszeit der Peptide im Plasma erhöhen. Und nicht zuletzt bietet das Forschungsgebiet der zellpenetrierenden Peptide das enorme Potenzial, auch intrazelluläre Kompartimente mit Peptidtherapeutika zu erreichen. Peptide sind insbesondere für die intrazellulären Ziele von Interesse, die mit kleinen Molekülen nur schwer zu adressieren sind, z.B. Protein-Protein-Wechselwirkungen. Wir sind fest davon überzeugt, dass die Peptidforschung in der pharmazeutischen F&E eine tiefgreifende Neubewertung verdient.

### RNA als Wirkstoffziel

Medizinische Chemiker haben sich traditionell auf Proteine als Zielverbindungen bei der Behandlung von Krankheiten konzentriert und deren Biosynthese als ergänzendes Prinzip für therapeutische Interventionen weitgehend vernachlässigt. Wir glauben, dass RNA, insbesondere mRNA, als Zielmolekül ein gewaltiges Potenzial für kleine Moleküle als Therapeutika birgt. Die posttranslatorische Regulierung der Genexpression könnte zu einer völlig neuartigen Klasse von Medikamenten führen. Der Ansatz ist besonders interessant für die Behandlung von Erbkrankheiten und Erkrankungen, bei denen die Proteinfunktion oder -prozessierung die Krankheitsursache ist. Mit anderen Worten, anstatt durch Hemmen der Aspartylprotease BACE die Alzheimer-Krankheit zu behandeln, könnte man Moleküle entwickeln, die die Biosynthese des Amyloidvorläufer-

proteins herabregulieren, was wiederum die Bildung von krankheitsverursachenden Beta-Amyloidfragmenten reduzieren würde. Ein weiteres Beispiel: Anstatt das Cholesterolester-Transferprotein (CETP) zu hemmen, könnte man mit einem kleinen Molekül die CETP-Expression durch posttranslatorische Steuerung der mRNA-Prozessierung am Ribosom effektiv herabregulieren. Ein eleganter Nebeneffekt dieses Ansatzes wäre, dass das Protein selbst als intrinsischer klinischer Biomarker für die Dosiswahl und die Vorhersage des Therapieerfolgs dienen kann.

### Innovation, Kreativität und Führungsstruktur

Generell sind wir davon überzeugt, dass medizinische Chemiker ihr Betätigungsgebiet erweitern und sich im Gleichklang mit unserem zunehmenden Verständnis der chemischen Biologie und der „Netzwerk-Pharmakologie“ mit breiter gefächerten Themen befassen müssen. Deshalb reichen die Themen, die wir in diesem Editorial umrissen haben, weit über die klassischen Grenzen der medizinischen Chemie hinaus. Die von uns skizzierten Forschungsberichte könnten das, was die pharmazeutische F&E in Zukunft für die Gesellschaft zu leisten vermag, auf eine neue Stufe heben.

Eine große Herausforderung für die Leitung von pharmazeutischen F&E-Einheiten wird es sein, der medizinischen Chemie die unternehmerischen Steuerungsstrukturen anzubieten, die solche innovativen Forschungsthemen unterstützen können – wohl wissend, dass Innovationen nicht planbar sind. Wie können wir eine Arbeitsumgebung schaffen, die Innovation und Kreativität fördert, in der die Grenzen wissenschaftlicher Disziplinen überbrückt werden können, und die zugleich zum richtigen Zeitpunkt Effizienz und Innovation in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander unterstützt? Wir schlagen vor, Wissenschaftlern einen unbürokratischen Zugang zu Innovationsressourcen zu ermöglichen, sie von zu hohem Termindruck zu befreien und sie für ihr unternehmerisches Verhalten zu belohnen und damit ihren Beitrag zur Innovation anzuerkennen.