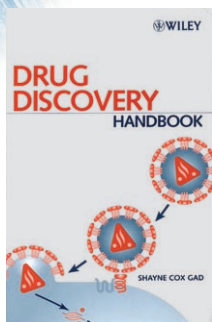




Drug Discovery Handbook



Herausgegeben
von Shayne C. Gad.
Wiley-Interscience,
New York 2005.
1472 S., geb.,
155.00 €.—ISBN
0-471-21384-5

Die Wirkstoffentwicklung ist ein komplexer und vielschichtiger Prozess, der außerdem kostenintensiv ist und eine sehr lange Zeit in Anspruch nehmen kann. Er beginnt mit der Auswahl und Evaluierung des Zielproteins und endet normalerweise mit der Bereitstellung des Wirkstoffs für einen Phase-I-Test der klinischen Prüfung. Ein vielschichtiger Prozess war die Wirkstoffentwicklung zu einem gewissen Grad schon immer, gerade heutzutage zeigt sich dies aber umso deutlicher. So ist eine Vielzahl von Spezialisten aus verschiedensten Bereichen beteiligt, und das Repertoire an Methoden hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Ohne Zweifel reichen die Kenntnisse nur eines Forschers nicht aus, um zur erfolgreichen Auffindung und Entwicklung eines Wirkstoffes zu gelangen – der Erfolg beruht vielmehr auf einer wirkungsvollen Zusammenarbeit von Spezialisten.

Das vorliegende Handbuch beschreibt den gesamten Prozess der Wirkstoffentwicklung in 29 Kapiteln, die von international anerkannten Experten aus pharmazeutischen Unternehmen, Hochschulen und Forschungsinstituten verfasst wurden. Das Themenspektrum reicht von Naturstoffen bis hin zu Tumortheraeutika. Die thematische Vielfalt kann anhand zweier

aufeinander folgender Kapitel veranschaulicht werden: In Kapitel 7 steht die Anwendung des Excel-Programms im Labordatenmanagement im Mittelpunkt, wobei die Verwendung von Visual Basic for Applications (VBA) in Excel zur Erzeugung eines Wärmekennfeldes einer 96er Lochplatte beschrieben wird. Dank der prägnanten und klaren Beschreibung sind diese Erläuterungen auch für alltägliche Excel-User interessant. Das folgende Kapitel 8 beschäftigt sich mit Vorschriften und Verordnungen und enthält einen kurzen historischen Abriss über die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA), stellt ihre grundlegenden Regularien vor und gibt einen Ausblick auf künftige Maßnahmen.

Die erste Hälfte des Buchs ist vorrangig Untersuchungsmethoden gewidmet, die bei der Wirkstoffentwicklung angewendet werden. Beispielsweise ist die Röntgenstrukturanalyse eine unverzichtbare analytische Methode in der Wirkstoffentwicklung. Die Kenntnis der Kristallstruktur eines Proteins mit oder ohne gebundene Liganden gibt einen wichtigen Ausgangspunkt für den Wirkstofffindungsprozess vor. In Kapitel 10 werden die unterschiedlichen Phasen von der Kristallisation bis hin zur Entwicklung und Analyse von Strukturmodellen beschrieben. Nach der Erörterung einiger Beispiele werden auch die Grenzen der Röntgenstrukturanalyse kurz aufgezeigt. Hierbei sind vor allem die Flexibilität von Proteinen und die Schwierigkeiten bei der Kristallisation von Membranproteinen zu nennen. Zu erwähnen ist, dass die farbigen Abbildungen der Elektronendichten und Strukturen der in diesem Kapitel vorgestellten Proteine sowie weitere Abbildungen in anderen Kapiteln aus dem Internet heruntergeladen werden können.

Ein Beitrag über NMR-spektroskopische Methoden zur Untersuchung von Proteinen fehlt leider. Analysemethoden wie das SAR-by-NMR-Verfahren (SAR = Struktur-Aktivitäts-Beziehung), das in Kapitel 21 über kombinatorische Chemie nur kurz erwähnt wird, können z.B. zur Aufklärung von Proteinstrukturen mit oder ohne Liganden sowie auch zum Liganden-Screening genutzt werden. Lediglich in Kapitel 6, das die Bestimmung von Modellen für quantitative spektrometrische Daten-Aktivitäts-Beziehungen (QSDAR) be-

handelt, wird auf die NMR-Spektroskopie eingegangen. Hierbei wird ein Beispiel für an den Östrogenrezeptor bindende Verbindungen gegeben.

Zahlreiche Beiträge beschäftigen sich mit Hochdurchsatzmethoden wie Hochdurchsatz-Screening, Hochdurchsatzdurchflusszytometrie, metallverstärkter Fluoreszenz und gekoppelten Lumineszenzmethoden.

In der zweiten Hälfte des Buches finden sich mehr Projekt- und Biologieorientierte Beiträge. Im umfangreichen Kapitel 18 werden GABA- (γ -Aminobuttersäure) und Glutamaterezeptor-Liganden zusammengefasst. Weitere Kapitel widmen sich Ischämie-selektiven Antiarrhythmika, neuartigen Therapien der Sepsis, endokrinen und metabolischen Substanzen, der kombinatorischen Chemie und pflanzlichen Wirkstoffen. Proteinkinasen, ein hochaktuelles Thema in vielen Forschungsabteilungen in Industrie und Hochschulen, stehen in Kapitel 26 im Mittelpunkt. Besonders interessant ist die Zusammenstellung der Protein-Tyrosinkinase-Inhibitoren, die bereits auf dem Markt oder in verschiedenen Phasen klinischer Prüfungen sind. Diese Substanzen werden hauptsächlich zur Krebsbekämpfung eingesetzt, eine Thematik, der sich auch die Kapitel 28 und 29 annehmen. Die Kapitel über Tumortheraeutika ergänzen sich gegenseitig gut, sodass man einen recht umfassenden Einblick in die moderne Krebsforschung erhält. Gleiches gilt für das Aptamer-Konzept, das sowohl in Kapitel 27 über RNA-basierte Therapien als auch in Kapitel 2 über die Verwendung von molekularen Aptameren in der Proteomanalyse von Krebszellen diskutiert wird.

Drug Discovery ist ein umfassendes Handbuch mit einer breiten Vielfalt an Themen. Wenngleich auf einige wichtige Punkte nicht eingegangen wird – z.B. NMR-Techniken zur Proteinstrukturbestimmung und zum Liganden-Screening oder Biomarker als Ersatzendpunkte in klinischen Tests – dient es als ein wichtiges Nachschlagewerk und kann Forschern in der Wirkstoffentwicklung wertvolle Dienste leisten.

Günter Hölzemann
Merck KGaA, Darmstadt

DOI: 10.1002/ange.200585360