

Antiviral Drug Strategies

Die Zeit der Entdeckung und Entwicklung antiviraler Arzneistoffe begann erst vor etwas mehr als 50 Jahren. Die Herausforderungen in diesem Forschungsbereich waren im Vergleich mit denen, die sich auf den Gebieten der konventionelleren Pharmaka, deren Geschichte viel weiter zurück reicht, stellten, sehr ungewöhnlich. Viren vermehren sich nur in Wirtszellen. Daher müssen Wirkstoffe, die die Vermehrung der Viren hemmen, die feinen biologischen Unterschiede zwischen virusinfizierten und normalen Zellen erkennen. Bestimmte Proteine und Wirtszellen inhärente Prozesse können das Eindringen von Virionen in die Wirtszelle, die Replikation der Viren-RNA und das Wachstum entstehender Virenpartikel ermöglichen: Diese Prozesse sind potenzielle Angriffspunkte antiviraler Wirkstoffe. Um toxische Effekte und Nebenreaktionen zu vermeiden, versucht die Pharmaindustrie natürlich hoch wirksame Substanzen zu finden, die selektiv auf charakteristische Virenproteine reagieren und Wirtszellen möglichst nicht angreifen. Neue Leitstrukturen werden in der Regel durch Screening der Hemmung spezifischer Virenproteine *in vitro* oder der Hemmung der viralen Replikation in der Zelle entdeckt. Die letztere Methode ist weitreichender als die auf ein spezifisches Protein ausgerichteten Tests, weil jede Substanz erfasst wird, die die Replikation irgendwie inhibiert. Dazu zählen auch Wirkstoffe, die das Eindringen von Virionen oder das Wachstum entstehender Virionen hemmen.

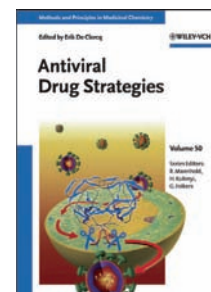
Antiviral Drug Strategies ist zurzeit die vollständigste Sammlung von Berichten über Studien zur Entwicklung antiviraler Pharmaka. Dieses Buch ist der 50. Band in der Serie *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, die von R. Mannhold, H. Kubinyi und G. Folkers herausgegeben wird. Der Herausgeber des aktuellen Bands ist Erik De Clercq, ein bekannter Forscher, der an der Entwicklung vieler antiviraler Verbindungen beteiligt war und sich schon früh mit dem Erreger von AIDS, dem HI-Virus, beschäftigt hat.

De Clercq bietet dem Leser in Kapitel 1 einen ausgezeichneten und umfassenden Überblick über die Geschichte der antiviralen Arzneistoffe und beschließt den Band in Kapitel 15 mit einem persönlichen Bericht über die Entdeckung von Rilpivirin, einem spezifischen, nichtnucleosidischen Inhibitor der reversen Transkriptase des HI-Virus. Ansonsten ist es ihm gelungen, informative Beiträge verschiedener Autoren zusammenzustellen, in denen viele antivirale Wirkstoffe und ihre ver-

schiedenen Wirkmechanismen beschrieben werden. Eine umfassende Quelle für Informationen über alle antiviralen Wirkstoffe ist das Buch jedoch nicht, sondern in den Beiträgen werden einige kommerzielle antivirale Pharmaka detailliert beschrieben, Forschungsergebnisse von Verbindungen, die bestimmte Viren hemmen, vorgestellt und allgemeine Wirkmechanismen erörtert.

Die Kapitel haben zwar keine thematisch bestimmte Reihenfolge, lassen sich aber in Kategorien fassen. In 4 der 15 Kapitel werden Wirkstoffe gegen HIV und die entsprechenden Mechanismen beschrieben: Eintrittsinhibitoren in Kapitel 2, Hemmstoffe der HIV-Integrase in Kapitel 3, HIV-Proteaseinhibitoren in Kapitel 4 und die letale Mutagenese als unkonventioneller Ansatz der HIV-Bekämpfung in Kapitel 11. Die Beschreibung der Anheftung, Fusion und des Eindringens von HIV in die Wirtszelle in Kapitel 2 ist ausgezeichnet und sehr detailliert. Die meisten Eintrittsinhibitoren werden vorgestellt. Dass in der Abbildung 2.2 die Stereochemie des CXCR5-Antagonisten Maraviroc nicht eindeutig ersichtlich ist, ist kein gravierender Fehler. In Kapitel 3 werden die Struktur der HIV-Integrase und der Mechanismus der katalysierten Integration der neu synthetisierten HIV-DNA in die Chromosomen der Wirtszelle klar beschrieben. Alle Inhibitoren der HIV-Replikation, die durch Bindung an die Integrase oder die DNA hemmen, die Integrase-Dimerisierung oder die Integrase-Cofaktor-Wechselwirkung beeinflussen, werden behandelt. Da die drei letztgenannten Mechanismen relativ neu sind, sind entsprechende kommerzielle Arzneistoffe noch nicht auf dem Markt.

Kapitel 4 kennzeichnet einen wichtigen Fortschritt in der Medizinischen Chemie: die Entwicklung von Hemmstoffen der HIV-Protease. Dieses Enzym modifiziert nach der Translation ein Protein, das für die Produktion infektiöser Virenpartikel essenziell ist. HIV-Proteaseinhibitoren verhindern die HIV-Replikation und ermöglichen in Kombination mit anderen Hemmstoffen in hohem Maße eine langzeitliche chemotherapeutische Behandlung von HIV-Patienten, da die Kombinationstherapie die Entwicklung von Resistenzen vermindert bzw. verzögert. Aus der Sicht des Chemikers enthält dieses Kapitel bedeutende Mängel. So wird der Einfluss der Röntgenstrukturanalyse der HIV-Protease auf frühe Untersuchungen nicht angemessen betont, obwohl dieser Erfolg es Chemikern ermöglichte, Arzneistoffe am Computer zu entwickeln. Während in Abbildung 4.2 die Positionen verschiedener Proteaseinhibitoren zum aktiven Zentrum sehr schön dargestellt werden, sind in der Darunavir-Struktur in Abbildung 4.4 drei der vier Substituenten (R^1 – R^4) falsch. Zudem ist das zugehörige Syntheschema sehr unklar. Die Diskussion über die Arzneistoffentwicklung unter Berück-



Antiviral Drug Strategies
Herausgegeben von Erik De Clercq. Wiley-VCH, Weinheim, 2011. 406 S., geb., 139.00 €.—ISBN 978-3527326969

sichtigung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Bindungen von Darunavir-Analoga an das aktive Zentrum der HIV-Protease ist hingegen anregend und informativ.

In mehreren Kapiteln stehen ausgewählte Methoden der Replikationshemmung bestimmter Viren im Mittelpunkt. Inhibitoren der RNA- und DNA-Polymerase werden in Kapitel 5 behandelt. In Kapitel 6 wird über Helicase/Primase-Inhibitoren für das Herpes-Simplex-Virus (HSV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) berichtet. Kapitel 8 ist „Prodrugs“ antiviraler Nucleosid-Phosphate und -Phosphonate gewidmet. In Kapitel 12 wird auf HCV-Proteaseinhibitoren eingegangen. Antivirale Therapieansätze auf der Basis von RNA-Interferenz werden in Kapitel 13 erörtert. Zwei Kapitel beschäftigen sich mit Pharmaka für die Therapie des menschlichen Cytomegalievirus („human cytomegalovirus“, HCMV): In Kapitel 9 wird die Entwicklung von Maribavir beschrieben, während der Leser in Kapitel 10 einen ausführlichen, allgemeinen Überblick über HCMV-Therapeutika erhält, die bereits im Handel oder noch in der Entwicklungsphase sind. Der einzige Beitrag über

Virostatika zur Behandlung der Influenza findet sich in Kapitel 14, in dem Neuraminidase-Inhibitoren vorgestellt werden. Die Entwicklung dieser Pharmaka ist ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der medizinischen Chemie. Zu diesen Substanzen zählt Oseltamivir (Tamiflu), das im Augenblick wohl potenteste Mittel bei Influenza-Pandemien.

Wie bereits erwähnt, ist dieses Buch keine allumfassende Informationsquelle hinsichtlich antiviraler Wirkstoffe, aber die gegenwärtig kompletteste Sammlung von Berichten und Übersichtsartikeln. Das Sachwortverzeichnis am Ende des Buchs ist hilfreich, und die Literaturhinweise beziehen sich auf aktuelle Arbeiten. Dieser Band ist mit Sicherheit eine nützliche Ergänzung der Bibliotheken von Chemikern an Hochschulen sowie Biochemikern, Mikrobiologen und Wissenschaftlern in pharmazeutischen Forschungsgruppen.

Thomas W. Bell
University of Nevada, Reno (USA)

DOI: 10.1002/ange.201200213