

Kooperation zwischen Hochschule und Industrie bei der Wirkstoffentwicklung

K. C. Nicolaou*



K. C. Nicolaou
Harry C. and Olga K. Wiess
Professor für Chemie,
Rice University

Dank neuerer Entdeckungen in Chemie, Biologie und Medizin steht nun die Suche nach und die Entwicklung von Wirkstoffen auf der Tagesordnung, mit denen sich derzeit noch unheilbare Krankheiten kurieren lassen. Dabei muss sich die Pharmaindustrie mit wirtschaftlichem und strategischem Druck auseinandersetzen und nach neuen Modellen suchen, um produktiv, konkurrenzfähig und profitabel zu bleiben. Doch auch die Grundlagenforscher stehen vor Schwierigkeiten, weil ihre Geldgeber den Schwerpunkt zu stärker angewandten Programmen verschieben. Diese Rahmenbedingungen führen zu einem Verschmelzen der Interessen beider Bereiche und dem Auftreten von Partnerschaften zwischen ihnen, die neuartige Chancen, aber auch Herausforderungen bedeuten (akademisch-industrielle Partnerschaften, AIPs). Diese Chancen und Herausforderungen zu definieren und anzupacken ist eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg dieses Modells der Wirkstoffentwicklung.

Herausforderungen und Chancen bei der Bildung von AIPs

Die derzeit in der biomedizinischen Forschung an Hochschulen gängigen interdisziplinären Forschungsprogramme nehmen einen immer stärker transdisziplinären Charakter an, der auch AIPs einschließt. Das ist eine gesunde Entwicklung, die von der Industrie gepflegt und gefördert und von den

Hochschulen begrüßt werden sollte, denn sie bietet beiden Vorteile. Dieses Teilen von Ressourcen und Fähigkeiten ist ein sehr sinnvoller Ansatz in Zeiten, in denen finanzieller Druck in der Industrie (anders als in der Vergangenheit) kaum Grundlagenforschung erlaubt und zugleich die Hochschulforscher durch ihre begrenzten Mittel an der Umsetzung ihrer Grundlagenentdeckungen in Produkte wie Wirkstoffe und Technologien gehindert werden. Die Hochschulforscher leiden außerdem darunter, dass die Grundlagenforschung heute weit weniger gefördert wird als früher.

Der Erfolg hängt bei diesen engen AIPs sehr stark vom gegenseitigen Vertrauen und vom Respektieren der unterschiedlichen Kulturen und Interessen beider Partner ab. Industrieunternehmen haben ihre Abläufe mit dem Ziel optimiert, optimale Effizienz und Produktivität – gemessen an den Wirkstoffkandidaten, Zulassungen, Kosten und minimalen Risiken – zu erreichen. Hochschulen wiederum sind stolz auf ihre Freiheit der Lehre und Forschung und bereit, Risiken einzugehen – alles Bedingungen, die für wichtige Entdeckungen hilfreich sind. Selbstverständlich muss man dabei Regeln für die Zuschreibung von geistigem Eigentum und das Mitteilen von neuen Ergebnissen in Vorträgen und Veröffentlichungen schaffen. Um die akademische Freiheit und Kultur zu bewahren, müssen meiner Auffassung nach neue Ergebnisse direkt nach dem Einreichen der Patentanmeldung verbreitet werden können, eine Bedingung, die beide Partner zufriedenstellen sollte. Die Interessen und Unterschiede von Industrie und Hochschule produktiv zu nutzen ist nicht einfach, aber möglich. Die

Bereitschaft, die Kultur des anderen zu verstehen, und die Wertschätzung der möglichen Vorteile für die Wissenschaft und die Medizin sollten genug Motivation sein, um AIPs mit Enthusiasmus und Engagement zu leben und möglichst zum Erfolg zu führen.

Neuartige Strukturmotive für die medizinische Chemie

Da die biologischen und pharmakologischen Eigenschaften von Molekülen zum großen Teil durch die Strukturmotive und deren Verknüpfungen festgelegt sind, sind diese für die Wirkstoffentwicklung von allergrößter Bedeutung. Angesichts der wohlbekannten Probleme mit den üblichen „flachen“ polyaromatischen Molekülen verwundern die jüngsten Bemühungen nicht, aus diesem molekularen Flachland auszubrechen. Von Hochschulforschern können auf diesem Gebiet wichtige Beiträge kommen, indem sie sich mit Hilfe der unzähligen neuen Methoden, die heute in der organischen Synthese verfügbar sind, an neuartige Strukturmotive, vor allem dreidimensionale, heranwagen. Zu den wünschenswerten Strukturmotiven gehören Chiralitätszentren und andere dreidimensionale Einheiten, Halogensubstituenten, vor allem Fluor, Makrocyclen und größere Moleküle. Noch wichtiger ist, dass die Suche nach Synthesestrategien und -techniken, um neuartige Struktureinheiten aufzubauen, unter dem Aspekt intensiviert wird, zu Molekülen zu kommen, die natürlichen und gezielt entworfenen Molekülen mit bewiesenen biologischen Wert sowie bewiesener

[*] Prof. K. C. Nicolaou
Department of Chemistry, Rice University
6100 Main Street
Houston, TX 77005 (USA)
E-Mail: kcn@rice.edu

ner klinischer Wirksamkeit und Sicherheit ähneln. Zu diesem Ansatz könnte das Testen der Anwendungsbreite einer neuen Methode mit medizinisch relevanten Strukturmotiven und Molekülen gehören, wofür sich AIPs am besten eignen dürften. In solchen Partnerschaften könnte es schneller gelingen, neue Synthesemethoden für neuartige, dringend gesuchte Molekülarchitekturen für die Wirkstoffentwicklung zu nutzen.

Naturstoffe und Naturstoff-ähnliche Verbindungen als Leitstrukturen und Wirkstoffkandidaten

Die verblüffenden Erfolge von Aspirin und Penicillin und die Revolutionen, die sie auslösten, sind nicht zu leugnen und sollten auch weiterhin die Wirkstoffentwicklung inspirieren. So wie Biologen stetig danach streben, die Moleküle und Mechanismen der Humanbiologie zu entmystifizieren, sollten Chemiker versuchen, die enorme molekulare Vielfalt der lebenden Natur zu entschlüsseln und nach neuartigen Molekülarchitekturen, biologischen Werkzeugen und Leitverbindungen zu durchsuchen, um sie per Totalsynthese und chemisch-biologische Studien zu erschließen. Meeresbewohner und ihre Symbionten sind noch weitgehend unerforscht und bieten ein enormes und lukratives Potenzial. Auch abgelegene Landstriche und ihre Flora laden mit reicher, bislang unberührter Biodiversität ein. Die organische Synthese ganz allgemein und die Totalsynthese im Besonderen haben ein solches Niveau der Raffinesse und Effizienz erreicht, dass selbst die komplexesten Naturstoffe und ihre Analoga in für biologische Untersuchungen und medizinische Anwendungen ausreichenden Mengen hergestellt werden können. Die von Naturstoffstrukturen inspirierte diversitätsorientierte Synthese ist bei der Wirkstoffsuche wichtig, weil sie oft biologische Werkzeuge und Leitverbindungen für eine weitere Optimierung liefert. Wird dieser Zweig der Synthese mit der Neuartigkeit einer Struktur, der Synthesestrategie und der Methodenentwicklung im Blick betrieben, kann er wichtige Beiträge nicht nur für die Chemie und Biologie leisten, sondern

auch für die Wirkstoffentwicklung. Zusammengekommen sind diese mit Naturstoffen in Zusammenhang stehenden Bemühungen von großem Wert und großer Anziehung für transdisziplinäre Hochschulprogramme und AIPs.

sätze, sondern vor allem das gemeinsame Nutzen von Ressourcen, Wissen und Talent erfordert.

Computergestützte Wirkstoffentwicklung

Die Kombination von Fortschritten in der Theorie mit der zunehmenden Leistungsfähigkeit von Computern lässt erwarten, dass Computerchemie und -biologie bei der Wirkstoffentwicklung immer nützlicher werden. Die Entwicklung effizienter Algorithmen für das Erstellen und Durchsuchen geeignet strukturierter Datenbanken kann Kreativität und Vorstellungskraft unterstützen und so die Vorhersagekraft beim Wirkstoffdesign verbessern. Solche Datenbanken könnten beispielsweise passende Paare aus dem biologischen Ziel und dem Liganden und passende Molekülpaare enthalten, die die Identifizierung von Liganden und Leitstrukturen neuer biologischer Ziele bzw. die Leitstrukturoptimierung während der Wirkstoffsuche erleichtern und so die Kunst des Wirkstoffdesigns zu einer genaueren und prädiktiven Wissenschaft machen würden. Hochschulforscher könnten auch an der Verbesserung von Werkzeugen wie dem Molecular Modeling, den In-silico-Docking-Experimenten und den Computerprogrammen für die Vorhersage biologischer und pharmakologischer Eigenschaften mitwirken.

Methoden der künstlichen Intelligenz eignen sich hervorragend für Anwendungen an allen Stellen der Wirkstoffentwicklung, an denen Entscheidungen getroffen werden müssen, von der Identifizierung des Ziels bis zu klinischen Studien, und sogar bei Entscheidungen zur richtigen Wirkstoffdosierung.

Partnerschaften zwischen Hochschule und Industrie sind nicht neu, treten aber in eine neue Phase und sollten von beiden Partnern begrüßt und mit Enthusiasmus verfolgt werden. Die akademische Freiheit zu erhalten und Grundlagenforschung zu betreiben und diese zugleich schnell anzuwenden sollte zu den Top-Prioritäten in diesen Partnerschaften zählen.

Akademisch-industrielle Partnerschaften (AIPs) leben vom gegenseitigen Respekt beider Kulturen

Biologische Wirkstoffe und organische Synthese

Die in letzter Zeit immer wichtiger werdenden biologischen Wirkstoffe (biomakromolekulare Therapeutika, die durch biologische Prozesse und nicht durch chemische Synthese erhalten werden) stellen die Wissenschaftler und Kliniker vor andere Aufgaben als niedermolekulare Wirkstoffe. Die Herausforderung ist bei Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADCs) besonders groß, weil hier spezifische Antikörper, spezielle chemische Linker und hochwirksames cytotoxisches Ladegut benötigt werden (siehe Aufsatz von Ravi Chari et al. in Heft 15/2014). Die Entwicklung und Synthese der Linker und des Ladeguts ist vorrangig Aufgabe der organischen Synthese. Robuste Linker, die in den Zielzellen selektiv enzymatisch gespalten werden können, sind gesucht und bieten einzigartige Design- und Synthesemöglichkeiten, genauso wie hochwirksame cytotoxische Naturstoffe als Ladegut. Letztere sind oft selten und komplex, und ihre Synthese und Modifizierung im Labor wird zum Flaschenhals der weiteren Entwicklung. Calicheamicin γ_1^1 , das erste Ladegut eines zugelassenen ADC (Mylotarg), ist exemplarisch für die Potenz, die Komplexität und den Syntheseaufwand. Die zunehmende Leistungsfähigkeit der Totalsynthese macht solche Moleküle für biomedizinische Untersuchungen verfügbar. Als Verbündete könnten sich die Synthesebiologie und die Synthesechemie hier ergänzen und unterstützen. Solche ADC-Projekte ließen sich am produktivsten in AIPs verwirklichen, weil ihre Komplexität nicht nur Fachbereichsgrenzen überschreitende An-