

Perspektiven des computerbasierten Wirkstoffdesigns

Prof. Dr. Alexander Hillisch, Bayer Pharma AG

Das Arbeiten mit Modellen, dreidimensionalen Abbildungen der Wirklichkeit, ist integraler Bestandteil jedes industriellen Designprozesses. Können wir „Design“ auch in der Wirkstoffforschung anwenden? Wo stehen wir mit diesen Techniken heute?

Wer eine neue Küche einrichten möchte, beginnt seine Planung meist mit Bleistift, Lineal und Papier. Die Darstellungsform des zweidimensionalen Grundrisses hat allerdings ihre Grenzen. Der Wunsch nach plastischen dreidimensionalen Abbildungen der Realität führte den engagierten Heimwerker früher oft zur Erstellung von aufwändigen Holz- oder Pappmodellen, die in minutiöser Detailarbeit realisiert wurden. Heute kann man sich seine Traumküche in wenigen Minuten am PC „zusammenklicken“ und sie erstaunlich realistisch von allen Seiten in 3D betrachten, nicht gefallende Entwürfe verwerfen und umgestalten. Das Arbeiten mit Modellen erlaubt es, Probleme vor einer endgültigen Realisierung frühzeitig zu erkennen, besser planen zu können und insgesamt effizienter zu arbeiten. Computer-Aided Design (CAD) ist deshalb heute aus Industriezweigen wie Automobil-, Flugzeug- und Schiffsbau, um nur wenige zu nennen, nicht mehr wegzudenken. Die handwerklich-planerische Tätigkeit ist dabei nicht verschwunden, sondern durch material- und zeitsparende Computermethoden erweitert worden.

Welchen Stellenwert nimmt CAD in der Wirkstoffforschung ein? Kann man industrielles Design, wie oben beschrieben, überhaupt auf Wirkstoffforschung übertragen?

Der Wirkstofffindungsprozess ist seit jeher von der Methode des „Versuchs und Irrtums“ dominiert. Aus Mangel an genauen Kenntnissen der molekularen Zusammenhänge im menschlichen Organismus war an rationales Wirkstoffdesign lange Zeit nicht zu denken. Wirkstoffe wurden rein empirisch durch Naturstoff- oder Screeningansätze gefunden und durch Herstellung und Testung einer großen Anzahl von Strukturvariationen optimiert. Von Fortschritten in der Molekularbiologie, Proteinproduktion und Röntgenkristallographie sowie ersten Erfolgsbeispielen des struktur-basierten Wirkstoffdesigns animiert, sagten einige Vertreter dieser Disziplin Anfang der 1990er Jahre für die nahe Zukunft eine stark rational dominierte Wirkstoffforschung voraus. Die Versprechungen konnten letztlich in so kurzer Zeit nicht erfüllt werden und führten zu massiven Investitionen in andere Technologien, wie kombinatorische Chemie und Hochdurchsatzscreening. Vergleicht man das Wissen über molekulare Targets von vor 20 Jahren mit heute, wird klar, wie unrealistisch die Vorstellungen waren. 1990 enthielt die EMBL-Bank ca. 35000 Nukleotidsequenzen, heute sind es über 250 Millionen. 1990 waren in der Protein Data Bank (PDB) 450 Proteinkristallstrukturen

abgelegt, heute sind es etwa 78000. Die ChEMBL Datenbank z.B. enthält 2012 etwa 10 Mio. Bioaktivitätsdaten von 1,2 Mio. unterschiedlichen Wirkstoffen an 9000 Zielproteinen.

Was haben wir aus all diesen Daten gelernt? Hat sich unsere Herangehensweise an die Wirkstoffforschung geändert?

Die Testung großer Substanzbibliotheken stellt weiterhin eine wichtige Säule der Leitstrukturfindung dar. Dem Zufall kommt heute aber immer häufiger das gezielte Design von Wirkstoffen zu Hilfe. Es gelingt uns, bei strukturell sehr gut verstandenen Zielproteinfamilien, unterschiedliche Teile von Wirkstoffen am Computerbildschirm zu kombinieren, diese unter Berücksichtigung der synthetischen Machbarkeit anders zusammen zu setzen oder zu ergänzen und daraus Vorschläge für vollkommen neue, aktive Verbindungen abzuleiten. Wir nennen dies „Proteinstruktur-basiertes de novo Design“. Nach der Synthese und Testung der Verbindungen, brachte der Ansatz in unseren Händen bereits mehrere neue Leitstrukturen und eine Entwicklungsverbindung hervor. Im Unterschied zu früher, berücksichtigen wir bei unseren Designs am Computer nicht nur die Bindungsstärke der Wirkstoffe an das Zielprotein, sondern auch Aspekte wie Aufnahme in den Körper, Abbau und Toxizität der Verbindungen. Wir haben auf der Basis vieler Testergebnisse von früheren Wirkstoffoptimierungsprojekten Regeln ableiten und diese in Computerprogramme fassen können, die es uns nun ermöglichen, pharmakokinetische Aspekte in gewissem Maße vorherzusagen. Der Entwurf neu zu synthetisierender Verbindungen findet dabei in enger Abstimmung zwischen den Medizinal- und Computerchemikern statt.

Diese sehr gezielte, design-orientierte Vorgehensweise gelingt leider noch nicht in allen Projekten, so dass die Methode des Versuchs und Irrtums weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Wirkstoffforschung bleiben wird. Wir haben eben die komplexen molekularen Zusammenhänge in der Physiologie noch nicht so verstanden, wie die z.B. die Physik der Strömungslehre, als Anwendung im Flugzeugbau. Trotzdem denke ich, dass wir heute in der Wirkstoffforschung sehr viel gezielter vorgehen und Methoden, die dies fördern, weiter stark an Bedeutung gewinnen werden.

Bessere Vorhersageprogramme für Bindungsaffinitäten von Wirkstoffen an Zielproteine oder Antitargets, rascher Zugriff auf verfügbare experimentelle Daten zur Generie-



Alexander Hillisch, geb. 1971, studierte Pharmazie an der Universität Wien. Die Arbeiten für seine Promotion im Bereich Molecular Modelling und Biophysik führten ihn ans „Institut für Molekulare Biotechnologie“ nach Jena. 1998 schloss er die Promotion im Fach Biochemie bei Prof. Peter Schuster ab und trat in die EnTec GmbH Hamburg/Jena, einem Tochterunternehmen der Schering AG, ein. Dort baute er die Abteilung „Strukturelle Bioinformatik und Wirkstoffdesign“ auf und leitete Wirkstofffindungsprojekte in den Indikationen Frauengesundheit und Onkologie. 2003 wechselte er als Abteilungsleiter für „Computational Chemistry“ in die Medizinische Chemie zur Bayer HealthCare AG nach Wuppertal. Mit seinem Team unterstützt er die frühe Wirkstoffforschung in den Indikationen Herz-Kreislauf, Onkologie und Ophthalmologie. Von der Universität Köln wurde er 2010 zum Honorarprofessor ernannt. Er ist Koautor von 36 Publikationen, 35 Patenten sowie 2 Büchern.

rung von Wissen sowie die enge Vernetzung von Medizinal-, Computerchemie, Biophysik, Pharmakologie und Pharmakokinetik sind dabei einige der Erfolgsfaktoren, um die Effizienz der Wirkstoffforschung durch Design weiter zu verbessern.

■ alexander.hillisch@bayer.com