

Moderne Arzneimittelentwicklung

Teil 1: Trial and Error oder by Design?

Dr. med. Matthias Klüglich

Biberach

Moderne Arzneimittelentwicklung gründet sich auf naturwissenschaftliche Erkenntnis und ist dem Prinzip des reproduzierbaren Experiments verpflichtet. Die medizinische Grundlagenforschung von der sie ausgeht, versteht Krankheit als Abweichung von der physiologischen Norm. Seit der Antike hat die ärztliche Kunst das Ziel, eine gesunde Balance wiederherzustellen. Daran hat sich bis heute nichts geändert. Das pharmakologische Target befindet sich an zentraler Stelle des aus dem Gleichgewicht geratenen Steuerungsprozesses. Eine wirksame therapeutische Substanz ermöglicht durch Auf- oder Abregulierung, mittels Ersatz fehlender Signalstoffe oder durch das Ausschalten pathogener Störfaktoren die Wiederherstellung des gesunden Gleichgewichts. Trotz des Anspruchs wissenschaftlich-rationaler Planung kann Arzneimittelentwicklung in vielen Prozessschritten nicht auf das Prinzip des Trial and Error verzichten. Zufallsabhängige Methodik verliert jedoch mit zunehmender Aufklärung der biologischen Prozesskomplexität an Einfluss und Bedeutung.

Wo anfangen?

Bevor die Suche nach einem neuen Wirkstoff beginnen kann, muss feststehen, auf welches *Target* er gerichtet sein soll. Ohne pharmakologische Wirkhypothese, lediglich auf eine erfahrungsmedizinische oder nicht naturwissenschaftliche Rationale gegründet, macht die Auswahl einer optimal passenden *New Chemical Entity* (NCE) oder *New Biological Entity* (NBE) keinen Sinn. Woher aber stammen die Ideen für neue Targets, für innovative therapeutische Ansatzpunkte?

Die meist im akademischen Bereich angesiedelte Grundlagenforschung befasst sich mit der Pathogenese von Erkrankungen, seltener auch mit deren Ätiologie. Voraussetzung für die Aufklärung pathogene-

tisch relevanter Mechanismen ist die genaue Kenntnis des normalen, gesunden Organismus, seines anatomischen, zellulären und histologischen Aufbaus und seiner physiologischen, biochemischen und immunologischen Funktionalität. Denn „*vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gestellt*“ – so wird Hesiod [1] zwar falsch zitiert, aber richtig interpretiert. Erst ausgehend vom Normalzustand lassen sich Störungen definieren und krankhafte Veränderungen erkennen. Das gilt für die pharmakologische Target-Suche genauso wie im klinischen Alltag.

Anders jedoch als eine Diagnose, die umfassend *alle* Aspekte einer Erkrankung erfassen sollte – einschließlich aller Zeichen, Symptome und vom Patienten wahrgenommenen Beschwerden –, entspricht ein phar-

makologisches Target i. d. R. einem *singulären* Prozessschritt, einem eng definierten Abschnitt in einer Signalübertragungskette, einem einzelnen Rädchen im unendlich komplexen Räderwerk biologischer Abläufe. Die entscheidende Frage lautet, ob es genau dieses Rädchen ist, das im Zen-

AUTOR



Dr. med. Matthias Klüglich

studierte Humanmedizin in München. Er absolvierte die Weiterbildung zum Internisten an der Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität und am Rotkreuzklinikum. Nach insgesamt 7 Jahren Tätigkeit als Arzt im Krankenhaus und Prüfungsamt in klinischen Studien wechselte er in die Arzneimittelentwicklung, zunächst in die Bereiche Pharmakovigilanz und klinische Forschung der Hoechst AG in Frankfurt. Nach anschließender Tätigkeit am humanpharmakologischen Institut in Ingelheim und in der experimentellen pharmakologischen Forschung bei Boehringer Ingelheim schloss er die Weiterbildung zum Facharzt für klinische Pharmakologie ab. Als Projektleiter Forschung und Entwicklung beschäftigte er sich daraufhin intensiv mit den nichtklinischen Aspekten der Arzneimittelentwicklung. Zurück in der klinischen Forschung, war er medizinischer Entwicklungsleiter eines seit 2015 zugelassenen Medikaments zur Behandlung der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose. Seit 2012 leitet er die Abteilung Clinical Research Germany bei Boehringer Ingelheim in Biberach. Mehrmonatige Forschungs- und Managementaufgaben führten ihn in die USA, nach Indien und China.

trum der krankheitsrelevanten Fehlsteuerung steht, ob man durch Aktivierung oder Blockade gerade dieses Prozessschritts ein Gleichgewicht gesunder Funktionalität wiederherstellen kann. Es gilt, den *Central Player* zu finden und sich nicht auf Nebenkriegsschauplätzen zu verlieren. Die vielfach bemühte Vorstellung einer eher unspezifischen Modulation, also eines gleichzeitigen Eingreifens an unterschiedlichen Stellen des aus dem Gleichgewicht geratenen biologischen Funktionssystems, je nach Notwendigkeit und fein abgestimmt mal auf-, mal abregulierend – diese schöne Idee ist zumindest für kleine Moleküle (NCEs) nur selten realistisch. Denkbar bleibt, dass diejenigen Korrekturmöglichkeiten, die die Natur selbst zur Verfügung stellt, eher hierzu in der Lage sind. Manche Biologicals, welche die „Sprache der Biologie“ sprechen, könnten solche Multi-Target-Modulatoren darstellen.

Das System als erster Schritt

Über Jahrtausende, fast während der gesamten Menschheitsgeschichte, haben Schamanen, Heiler, Ärzte zunächst ins Blaue hinein therapiert. Man hat ausprobiert und gut beobachtet – und wenn sich ein Erfolg einzustellen schien, wurde die therapeutische Idee in den Fundus erfahrungsbasierter Heilmethoden aufgenommen. Was einmal geholfen hat, wird auch wieder helfen. Einen ersten Schritt in Richtung einer rationalen Arzneimitteltherapie stellte der Anspruch dar, basierend auf Beobachtung und gedanklicher Logik ein System zu etablieren, in das sich krankhafte Störungen einsortieren lassen. Hat man einen Bauplan definiert, können Abweichungen erkannt und behoben werden. Als Beispiele für den Versuch, ein System abzuleiten oder zu konstruieren, lassen sich die Humoralpathologie,¹⁾ mit Einschränk-

ung die Signaturenlehre und sehr deutlich auch die Homöopathie nennen.

Säfte, Signaturen, Symptome

Nach der Lehre der Humoralpathologie befindet sich, so lange der Organismus reibungslos funktioniert, ein System der Säfte (2, 4, 5 Säfte ...) im optimalen Gleichgewicht. Krankhafte Störungen entstehen, wenn die Balance der Säfte nicht mehr stimmt, wenn also der eine im Übermaß oder der andere zu gering vorhanden ist. Auf die richtige Mischung kommt es an. Oder mit unseren Worten ausgedrückt: Krankheit entsteht, wenn einzelne Bestandteile im komplexen Räderwerk eines biologischen Systems nicht mehr korrekt gewichtet sind. Wenn in einem Signaltransduktionsprozess ein „Zuviel“ oder „Zuwenig“ entsteht. In diesem Fall muss gegengesteuert werden. Die Humoralpathologie arbeitet mit Diäten, Anwendungen oder plausibel erscheinenden Gegenmitteln, die sich auf die *Quantität*,²⁾ die *Art* (Blut, gelbe Galle, schwarze Galle, Schleim), oder die *Eigenschaften* (sauer, süß, bitter, salzig, scharf) der Säfte beziehen. Therapeutische Maßnahmen und Arzneimittel werden nicht einfach ausprobiert, sondern gezielt ausgewählt. Oft werden sie jedoch mit Elementen einer volkskundlichen Erfahrungsmedizin kombiniert. Die strenge Logik des Prinzips der Säfte lässt sich nicht konsequent umsetzen, man ahnt, dass das System zu stark vereinfacht [2].

Die Signaturenlehre glaubt an eine sich dem aufmerksamen Beobachter erschließende Botschaft der Biologie. Die Natur ist nicht nur beseelt, sondern auch auf uns Menschen bezogen mitteilbar. Sie möchte uns etwas sagen, indem sie bestimmte Erscheinungsformen wählt. Ein zugrundeliegendes System, ein anthropozentrischer Gestaltungswille wird

angenommen, bleibt aber im Detail obskur. Die Frage, welche Abweichung von welcher gesunden Norm eine Erkrankung verursacht, wird nicht gestellt. Die Auswahl therapeutischer Stoffe richtet sich konsequent nach deren phänomenologischer Erscheinung, ohne zu hinterfragen, worauf die postulierten systematischen Zusammenhänge zurückzuführen sind. Dementsprechend hilft ein dem menschlichen Ohr ähnelnder Pilz gegen Ohrenbeschwerden. Die wuchernde, schmarotzende Mistel enthält ein Gegenmittel gegen den Krebs, der sich im menschlichen Körper ganz wie die Mistel im Baum als ungebeter Gast parasitär breitmacht. Die raue, pickelige Gartengurke lässt, in Scheiben aufgelegt, die Haut weich und glatt werden und verschleucht die Pickel. Systematisch wird der Natur ein auf den Menschen gerichteter Kommunikations- und Aktionswille unterstellt. Der Theorie entsprechend wählt man die Heilmittel gemäß einer subjektiv interpretierten Botschaft aus.

Ein weiteres, enorm erfolgreiches, seit dem 19. Jahrhundert bestehendes System wurde von Samuel Hahnemann entwickelt und erfreut sich als Homöopathie auch im 21. Jahrhundert noch großer Beliebtheit. Nach wie vor gibt es Apotheken, die in großen Lettern über dem Eingang, in gleicher Gewichtung das Arzneimittelspektrum der Allopathie und der Homöopathie bewerben. Die Idee des homöopathischen Prinzips entstand wohl in Anlehnung an frühe Erkenntnisse der Impfméizin. Tatsächlich lässt sich bei der Vakzination Gleiches (z. B. eine drohende Pockeninfektion) mit Gleichem (z. B. eine gezielte Infektion mit einem Kuhpockenvirus) präventiv angehen. Für die wissenschaftliche Méizin stellte der hinter dem Impferfolg stehende immunologische Mechanismus im 19. Jahrhundert noch eine Blackbox dar. Die Homöopathie gab sich damit nicht zufrieden. Hahnemann entwickelte, ausgehend von der zunächst erfahrungsmedizinischen Nutzung immunologischer

¹⁾ Die Humoralpathologie stellte mehr als 2 000 Jahre, seit den Zeiten des Hippokrates (460–370 v. Chr.), den schulmedizinischen Standard dar.

²⁾ Daher Aderlass und Purgierung.

Phänomene, ein eigenes, komplexes System. Die Homöopathie postuliert die Existenz einer geheimnisvollen Kraft, eine Potenz. Diese Kraft lässt sich aus flüssig gelösten Substanzen, die beim Menschen Symptome hervorrufen, welche einem bestimmten Leidensbild entsprechen, im Lauf immer weiterer Verdünnungen herausausschütteln. Am Ende der Verdünnungsreihe, die zugleich eine Potenzierung darstellt, ist keine oder fast keine molekulare Substanz mehr enthalten, dafür aber die Gegenkraft in hoher Konzentration. Das Heilmittel wurde „potenziert“. Ein Impfstoff hingegen enthält natürlich keine innewohnende Gegenkraft. Lediglich die durch das Immunsystem vermittelte Reaktion auf den Impfstoff könnte diesen Eindruck entstehen lassen.

In der Konsequenz des homöopathischen Konzepts liegt eine gewisse Brillanz, die durchaus beeindruckt. Die Homöopathie überlässt nichts dem Zufall. Für jedes Individuum, für jede Kombination von Symptomen sucht der Homöopath das exakt passende Gegenmittel. Die Systematik der homöopathischen Arzneimittellehre ist stringent, konsistent, und – sofern die Grundannahmen nicht hinterfragt werden – in sich logisch. Letzten Endes fehlt aber auch der Homöopathie ein Konzept dafür, was, abgesehen von der Abwesenheit von Beschwerden, als gesund und normal anzusehen wäre. Sie interessiert sich nicht dafür, auf welche Weise die hinter den sichtbaren Phänomenen stehenden biologische Prozesse ablaufen.

Von der Eminenz zur Evidenz

Die 3 Beispiele eines historischen systematisch-therapeutischen Konzepts – Humoralpathologie, Signaturenlehre, Homöopathie – bleiben eine klare Vorstellung gesunder Funktionalität schuldig. Darüber hinaus, und viel schwerwiegender, sucht man eine weitere Eigenschaft vergeblich. Es fehlt die wissenschaftlich nachvollziehbare Evidenz. Es

existieren keine experimentell überprüfbar Belege für das Wirkprinzip. Es gibt kein definierbares Target. Man muss blind an verborgene Wirkmechanismen glauben. Tut man es nicht, fällt das gesamte System in sich zusammen. Im Grunde ist das Postulat einer Systematik allein, obwohl seinerzeit zukunftsweisend, dem Prinzip des *Trial and Error* der Erfahrungsmedizin nicht überlegen, im Gegenteil. Zwar stellt die Systematik durchaus einen wichtigen Schritt hin zu einer rationalen Arzneimitteltherapie dar. Ohne von jedermann nachvollziehbare Belege bleibt sie jedoch ein Gedankengebäude. Und die darauf begründeten Therapien schaden im schlimmsten Fall eher, als dass sie nutzen, wie sich vielleicht sogar an Paracelsus sehen lässt. Der Vorreiter einer rationalen Arzneimitteltherapie stirbt mit nur 46 Jahren an einer chronischen Quecksilbervergiftung. Seine therapeutische Systematik forderte ein Gleichgewicht von Schwefel, Quecksilber und Salz. Er propagierte die Verwendung von Schwermetallen zur Wiederherstellung einer gesunden Balance [3]. Paracelsus setzte die für notwendig erachteten therapeutischen Korrekturen konsequent um, jedoch ohne Verständnis physiologischer Prinzipien und krankheitsverursachender Abweichungen. Er hatte sich ein System ausgedacht, in das er korrigierend eingreifen meinte. Nur hatte das System nicht viel mit der biologischen Wirklichkeit zu tun.

Und wo stehen wir heute?

Seit der naturwissenschaftlich-technischen Revolution der Neuzeit sind die Erwartungen an eine rationale Arzneimittelentwicklung, an die Definition krankheitsrelevanter Targets hoch. Die Grundlagenwissenschaften können immer besser beschreiben, was gesunde Funktionalität ausmacht. Theoretische Annahmen gründen sich auf Hypothesen, die durch nachvollziehbare Experimente verifizierbar sein müssen.

Für immer mehr Erkrankungen ließ sich aufklären, worin die Normabweichung besteht und wie sie sich möglicherweise korrigieren lässt. Erkenntnis bleibt nicht einer geheimbündlerischen oder erleuchteten Gruppe von Eingeweihten vorbehalten, sondern wird öffentlich und für jeden Interessierten nachvollziehbar. Den Zufall nutzt man weiterhin, genaue Beobachtung und Erfahrung bleiben wichtig, aber in jeder Hinsicht wird das wiederholbare Experiment zur entscheidenden Instanz.

Die seit dem 16. Jahrhundert andauernde, sich inzwischen von Dekade zu Dekade beschleunigende Weiterentwicklung der naturwissenschaftlichen Grundlagenforschung mit ihren Erkenntnissen in (Molekular-, Zell-, Mikro-)Biologie, Chemie, Physiologie, Biochemie, Genetik, jüngst auch Epigenetik, bietet die Grundlage für therapeutische Ansätze, die nicht mehr auf blinden Versuch, Erfahrung und nachfolgende Verifizierung allein angewiesen sind. Man stellt sich das „System Mensch“ wie eine unendlich komplizierte, in ständigem Umbau befindliche Maschine vor. Theoretisch denkbare, aber nicht verifizierbare Erklärungsmodelle, wie sie die Säftelehre bemühte, sind obsolet. Von der so schönen Vorstellung eines allgemein gültigen, einfachen Grundprinzips mussten wir uns allerdings verabschieden. Gesunde Funktionalität setzt präzise aufeinander abgestimmte, perfekt ineinander greifende Prozesse, Signalkaskaden, Rückkopplungen, Trigger, Adaptationen und Synthesen voraus. Nach Bedarf oder intrinsisch zielgerichtet werden Teilprozesse reguliert, Botschaften ausgesandt, Zellverbände auf- oder abgebaut. Die Komplexität der Vernetzung lässt sich nur erahnen.

Trotzdem – nicht anders als im antiken Griechenland vor mehr als 2 000 Jahren – interpretieren wir eine krankhafte Störung in den meisten Fällen als ein aus dem Gleichgewicht optimaler Funktionalität geratenes Phänomen. Irgendwo im erst ansatzweise aufgeklärten Räderwerk

der Physiologie läuft ein Prozess heiß, hat sich ein Signalkreis selbstständig, werden Trigger nicht mehr abgeschaltet, versagt eine Rückkopplung. Die Ätiologie der Störung, das „letzte Warum?“, interessiert dabei nur selten, da sie sich i. d. R. nicht oder wenn, dann nur präventiv beeinflussen lässt. Abnutzungserscheinungen, die sich über Jahrzehnte entwickelt haben, sind nicht rückgängig zu machen, eine Grundrenovierung des menschlichen Organismus bleibt Wunschdenken. Genetische Prädispositionen sind zwar ätiologisch relevant und besitzen eine zentrale Bedeutung für viele Erkrankungen. Auch können sie diagnostisch wegweisend sein. Entscheidend für die therapeutische Intervention sind jedoch meist die durch die genetische Prädisposition entstandenen *pathogenetischen* Störungen. Theoretisch ließen sich zwar *monogenetische* Abweichungen tatsächlich ätiologisch korrigieren. Strikt monogenetische Kausalität ist jedoch selten. Sobald aber die krankheitsfördernde Veranlagung auf einer Konstellation *mehrerer* genetischer Eigenschaften beruht, rückt eine ätiologisch orientierte Korrektur in weite Ferne. Und selbst in den Fällen, in denen eine einzelne Mutation für ein Krankheitsbild ursächlich verantwortlich gemacht werden kann, sind somatische gentherapeutische Eingriffe auch nach mehreren Jahrzehnten intensiver Forschung und Entwicklung nur in wenigen Fällen über das Stadium des Pilotverfahrens hinausgekommen. Ein Beispiel wäre die im April 2019 erwartete US-Zulassung für Onasemnogen abeparvovec, ein Virus-Kapsid, das bei Patienten mit einer speziellen Form der spinalen Muskelatrophie das fehlende Transgen in den Zellkern einschleust und die Synthese von SMN-Protein anstößt.

Arzneimittelforschung heute

Humoralpathologen und besonders Homöopathen hatten sich jeweils

ein System ausgedacht, das die Entstehung krankhafter Störungen im Sinne eines Verlusts an gesunder Balance postuliert. Innerhalb ihres Erklärungsmodells lässt sich für *jeden* aus dem Gleichgewicht geratenen Prozess, der sich an bestimmten Symptomen zeigt, jeweils ein Gegenmittel definieren. Die systemimmanente Logik wird im therapeutischen Konzept penibel eingehalten.

Moderne Arzneimittelforschung ist dem gegenüber bescheidener. Man ist zurückhaltend, vorsichtig geworden. Je weiter die Kenntnis der Komplexität biologischer Funktionalität voranschreitet, umso größer wird das Terrain des Unbekannten. Jeder Erkenntnis über einen Regelprozess folgt der staunende Blick auf weitere Verästelungen und Signalwege, die sich eröffnen. In einem Wirrwarr unterschiedlichster Prozesse und Abhängigkeiten erlaubt das im wiederholbaren Experiment validierte Target, an einer einzigen Stelle konkret einzugreifen. Die Konsequenzen dieses Eingreifens – erhofft oder unerwünscht – lassen sich im Experiment und später in klinischen Prüfungen feststellen. Aus pharmakologischer Sicht besteht die Wirkung am Target, in abnehmender Bedeutung, aus Blockade, Aktivierung oder Ersatz eines physiologischen Akteurs. Die Kunst liegt darin, ein Target mit möglichst großer Krankheitsrelevanz zu finden (*Central Player* = Wirksamkeit), das nicht zugleich für andere Prozesse unverändert bleiben sollte (*Offsite Player* = Nebenwirkungen).

Indem Arzneimittelforschung sich auf die Kenntnis pathogenetischer Prozesse gründet und an definierten Targets angreift, verlässt sie das Prinzip des Trial and Error. Gleichzeitig verzichtet sie auf das Postulat einer Systematik, die man lediglich glauben oder nicht glauben kann. Ausgehend vom Target versucht man in pharmakologischen Modellen, den theoretisch abgeleiteten Effekt eines Eingriffs auch experimentell nachzuweisen. Unter Laborbedingungen lässt sich an Zellen,

in Geweben oder am Tier eine humane Erkrankung imitieren und die Wirkung einer Target-Interaktion messen. Der Nachweis des gewünschten Effekts im Zell- oder Tiermodell allein genügt allerdings nicht. Auch das sicherheitspharmakologische Profil, also die Wirkung der Substanz an *Off-Targets* oder dadurch, dass an anderer Stelle die Aktivität des Targets unverändert benötigt wird, muss akzeptabel sein. In der Summe – viele Targets werden in pharmakologischen Experimenten für ein und dieselbe Indikation untersucht – verfährt die wissenschaftliche Arzneimittelforschung also doch wieder gemäß dem Trial-and-Error-Prinzip, wenn auch nicht mehr ins Blaue hinein, sondern gegründet auf eine empirisch verifizierte Hypothese.

Auf der Suche nach dem Molekül

Die Suche nach passenden Molekülen, die mit dem gewünschten Target optimal interagieren, kann ebenfalls nicht auf Trial and Error verzichten. Die *Medicinal Chemistry* versucht zwar auch hier, gezielt und unter Einsatz digitaler Technologie, vom tausendfachen Probieren – *High-Throughput Screening* – wegzukommen. Aus umfangreichen Moleküldatenbanken lässt sich mittels *Pattern Recognition* ein definiertes Erscheinungsbild herausfiltern. Modelle simulieren die chemisch-physikalische Interaktion zwischen Ligand und Rezeptor und testen sie in Simulationsläufen für unterschiedliche Szenarien. Die *Computational Chemistry* kann auf Basis chemischer und physikalischer Eigenschaften von Molekülen wahrscheinliche Reaktionen mit biologischen Reaktionspartnern vorhersagen. Molekulare Leitstrukturen werden gesucht (*Lead Identification*) und, begleitet von entsprechenden Bindungstests, optimiert (*Lead Optimization*).

Trotzdem – noch verstehen wir zu wenig vom spezifischen Bindungsverhalten eines biologischen

Rezeptors mit einem chemischen Molekül, um ein neues Medikament *by Design* zu entwerfen. Nach wie vor spielt der Substanzpool für die forschende Arzneimittelindustrie eine zentrale Rolle. In einem solchen Pool befinden sich, als Feststoff oder gelöst in Fläschchen oder auf Microtiterplatten, Hunderttausende bis Millionen potenzielle Wirkstoffe, die im Verlauf vieler Jahre gezielt einzeln oder aufbauend auf Verfahren der kombinatorischen Chemie synthetisiert wurden. Die Auswahl der Wirkstoffkandidaten für ein bestimmtes Target erfolgt mittels Bindungsassays. Im High-Throughput (oder Ultrahigh-Throughput) Screening (HTS) können bis zu 100 000 Substanzen in 24 Stunden auf potenzielle Eignung hin getestet werden. Diese HTS-Assays müssen zuvor entwickelt, miniaturisiert, automatisiert und validiert werden. Besonders wichtig ist, dass sie im Zeitverlauf stabil bleiben.

Die Leitstrukturoptimierung verändert gezielt die aus dem HTS gelieferten Kandidaten und entwickelt sie weiter. Strukturanteile mit bekannt hohem Risiko für Nebenwirkungen – z. B. mutagene Anteile – werden ausgetauscht. Wirkdauer, Wirkstärke oder Resorptionsverhalten lassen sich ebenfalls über die Auswahl von Molekülstrukturen beeinflussen. Design-Zyklen unterstützen den Optimierungsprozess. Ausgehend von der Zielstruktur können unter Zuhilfenahme der HTS-Läufe und modellbasierter Methoden oder auch mittels *Virtual Screening* mehrere Leitstrukturen definiert werden. In wiederholten Zyklen bringt man jeweils zusätzliche Informationen aus chemisch-synthetischen oder biologischen Experimenten repetitiv in den Designprozess ein, bis einige wenige optimierte Molekülvorschläge übrigbleiben. Für diese vielversprechenden Kandidaten schließlich sollte die Wechselwirkung von Molekül und Target im dreidimensionalen Modell darstellbar sein. Dabei unterstützen Röntgenstrukturanalyse, Kernspin-

tomografie, Resonanzspektroskopie und weitere molekular bildgebende Verfahren die Strukturaufklärung.

Bei der Auswahl eines kleinen Moleküls (NCE) spielen also Zufall und Ausprobieren – Trial and Error – durchaus eine Rolle. Bei wachsender Daten- und Wissensbasis und unter Einsatz immer weiter verfeinerter digitaler Algorithmen, Modelle und Simulationsmöglichkeiten wächst jedoch der Anteil des *Molecule-by-Design*, während das massenhafte Ausprobieren (Screening) an Bedeutung verliert.

Biologicals – nach Plan konstruiert

Biopharmazeutische Medikamente (NBE) werden hingegen quasi am Reißbrett entworfen, unter Nutzung biologischer Mechanismen. Voraussetzung für die Entwicklung des gewünschten Antikörpers, aktivieren des Proteins oder anderer biologischer Akteure ist allerdings die genaue Definition des Targets oder des körpereigenen Makromoleküls, das ersetzt werden soll. Die große Kunst der Entwicklung von *Biologicals* liegt weniger in der Auswahl des Moleküls – diese beruht auf Erkenntnissen der Grundlagenforschung –, sondern in der biotechnischen Entwicklung und stabilen Herstellung des Proteins. In einzelnen Entwicklungsschritten, so beim Screening der Hybridomzellen, spielt jedoch auch hier der Zufall eine Rolle. Aus der biologisch entstandenen Vielfalt an Zellen wird diejenige ausgewählt, die die größte Menge des gewünschten Antikörpers produziert. Biologische Prozesse beinhalten aufgrund ihrer Komplexität stets ein Element, das wir mangels Erkenntnis und Verständnis als Zufall bezeichnen und das uns zwingt, nach Trial and Error vorzugehen.

Der Siegeszug der Biologicals – mittlerweile ist ein Großteil innovativer Arzneimittel biosynthetischen Ursprungs – begann mit der Suche

nach dem Ersatz körpereigener Proteine und Peptide und mit der Erforschung von Antikörpern. Gentechnisch hergestelltes Humaninsulin war das erste in Deutschland zugelassene Biological. Fast zeitgleich gelang in den 1970er-Jahren die Herstellung monoklonaler Antikörper, basierend auf der Immunisierung von Mäusen und mittels rekombinanter DNA-Technologie. Die ersten eindeutig definierten, biologisch produzierbaren Antikörper waren nicht-humanen Ursprungs, mit der Folge häufiger Abwehrreaktionen. Infolge dessen wurden chimäre Antikörper entwickelt, die aus einer humanen Fc- und einer murinen FAB-Region bestehen. Heute existieren Antikörper, die zwar ursprünglich von Nagetieren stammen, sich aber infolge zahlreicher Gentransfers nicht mehr von humanen Antikörpern unterscheiden lassen. Daneben gibt es auch Antikörper nicht-murinen Ursprungs, die z. B. aus humanen B-Zell-Lymphozyten entwickelt wurden.

Die Fab-Region eines Antikörpers lässt sich nach Design gestalten. Über das Kodieren dieser Region können Proteine biosynthetisiert werden, die an definierte Targets binden. Durch gezielte Variation des Fc-Bereichs kann die Reaktionsweise am oder durch das Target beeinflusst werden. Über die Fusion von Peptiden an die Fc-Struktur lassen sich zusätzliche Eigenschaften wie Stabilität oder verstärkte immunologische Wirkung erzielen.³⁾ Inzwischen hat sich das Spektrum der Biologicals enorm erweitert: von monoklonalen Antikörpern zu Antikörperfragmenten, Fusionsproteinen, *non-antibody binding proteins* (NABPs), Zytokinen, *small interfering ribonucleic acids* (sRNAs) und Gentherapien. Die technologischen Möglichkeiten sind immens, die Ge-

³⁾ Etanercept z. B. besteht aus einem Tumornekrosefaktor-Rezeptoranteil und der Fc-Region eines humanen Immunglobulins.

staltungsmöglichkeiten für zukünftige *Biologicals* schier unbegrenzt.

Die biotechnische Entwicklung von NBEs ist wesentlich komplexer als die chemische Entwicklung von NCEs. Bakterien- und zellbasierte Herstellsysteme sind hochempfindlich. Die für die biologische Aktivität entscheidende dreidimensionale Struktur eines bioaktiven Proteins ist von vielen, z. T. minimalen Details der Produktionsbedingungen abhängig. Temperatur, Temperaturschwankungen, pH-Wert, Ionenzusammensetzung, Nährstoffe, Zeitdauer, Metallkontakte, Reaktorgröße, Rührvorgänge, Sauerstoffzufuhr können eine Rolle spielen. Mit detektivischem Spürsinn muss bisweilen der entscheidende Einflussfaktor gesucht werden. Bei NBEs findet sich das Prinzip Molecule-by-Design weniger in der Auswahl des Moleküls, sondern in seiner Gestaltung.

Was nun: Trial and Error oder by Design?

Sowohl als auch. Moderne Arzneimittelforschung und -entwicklung kann noch lange nicht für sich in Anspruch nehmen, a priori und zielgenau *das* krankheitsrelevante Target definieren und planmäßig den gewünschten Effekt produzieren zu können. Elemente des Trial and Error spielen nach wie vor an vielen Stellen eine Rolle – und machen das Geschäft der Arzneimittelentwicklung dadurch schwer vorhersagbar und spannend. Umgekehrt jedoch akzeptiert eine naturwissenschaftlich orientierte Arzneimittelentwicklung weder nicht verifizierbare Postulate noch blindes Ausprobieren aus Prinzip. Beides wäre schon aus Kostengründen gar nicht möglich.

Der zweite Teil dieser Beitragsserie erscheint in einer der nächsten Ausgaben dieser Zeitschrift.

LITERATUR

- [1] Jäger, H. (2013). Erst die Diagnose, dann die Therapie? www.medizinisches-coaching.net/diagnose-und-therapie.html
- [2] Eckart, W. (2013). Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Berlin: Springer.
- [3] Heinz, W. (2010). Die gelehrte Medizin zwischen Mittelalter und Humanismus. Wo steht Paracelsus? In: Albrecht Classen (Hrsg.): Paracelsus im Kontext der Wissenschaften seiner Zeit. Kultur- und mentalitätsgeschichtliche Annäherungen. Berlin: DeGruyter.

Der letzte Zugriff auf den Link erfolgte am 24.05.2019.

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Klüglich
Gustav-Maerz-Str. 3
88400 Biberach (Germany)
e-mail: matthias.klueglich@t-online.de