

Durch die Natur inspiriertes Wirkstoffdesign

Fachgruppe Medizinalchemie und Organische Chemie / Fachgruppe Molekularbiologie



Hintere Reihe, v.l.: **Flavio Gall (Medizinalchemie)**, **Rainer Riedl (Medizinalchemie)**, **Martin Sievers (Molekularbiologie)**
Vordere Reihe, v.l.: **Tobias Wermelinger (Molekularbiologie)**, **David Frasson (Molekularbiologie)**

Kontakt
Prof. Dr. Rainer Riedl
Fachstellenleiter Pharmazeutische Wirkstoffforschung und Arzneimittelentwicklung, rira@zhaw.ch

Forschungsprojekt
Röntgenkristallographische Bestimmung des Bindungsmodus von niedermolekularen Wirkstoffmolekülen

Leitung:
Prof. Dr. Rainer Riedl,
Prof. Dr. Martin Sievers

Projektdauer:
2015 – 2018

Partner:
PD Dr. Peer Mittl
(Universität Zürich)

In ihrer erfolgreichen Zusammenarbeit konnten die beiden Fachgruppen das Grundgerüst eines pharmazeutischen Wirkstoffes identifizieren, das von einem therapeutisch relevanten Protein aus sich selbst heraus hergestellt wurde. Dieses Grundgerüst wurde anschliessend durch strukturbasiertes *de novo* Design zu einem sehr wirksamen Inhibitor von Kollagenasen entwickelt, die unter anderem bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Diese Arbeit wurde vom weltweit renommierten chemischen Fachjournal *Angewandte Chemie* als Titel-Story präsentiert und als «hot paper» ausgezeichnet.



Abb. 1: Cover-Story, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 3653.

Das krankheitsverursachende Protein stellt den Wirkstoff selbst her

Die Suche nach neuen Wirkstoffen ist ein zentraler Bestandteil der pharmazeutischen Forschung. Um ein neues Medikament auf den Markt zu bringen, müssen mitunter Millionen von Molekülen getestet und optimiert werden. Vor allem die Leitstruktursuche zu Beginn eines Projektes ist zeit- und ressourcenintensiv: Grosse Bibliotheken potentieller Leitstrukturen müssen in aufwendigen Verfahren nach aktiven Molekülen durchsucht werden, was zu den hohen Kosten der Medikamentenentwicklung beiträgt. Es wäre ein grosser Vorteil, wenn sich ein therapeutisch relevantes Protein, das für die Entstehung einer Krankheit verantwortlich ist, dazu nutzen liesse, selbst einen Wirkstoff gegen sich herzustellen. Idealerweise besteht dieses Protein aus den Bausteinen, aus denen es selbst aufgebaut ist. Einen solchen faszinierenden Vorgang haben die Autoren der Studie entdeckt und das dabei entstandene Produkt anschliessend für das *de novo* Design eines hochwirksamen Wirkstoffmoleküls genutzt.

Proteinasen im Fokus der Forschung

Das therapeutische Target Matrixmetalloproteinase-13, das für eine Vielzahl schwerwiegender Erkrankungen verantwortlich ist (Krebs, Entzündungserkrankungen etc.), steht seit geraumer Zeit im Fokus der beiden Fachgruppen. Denn obwohl die Relevanz dieser Proteinasen für die Entstehung der Krankheiten eindeutig bewiesen ist, konnte bislang von der pharmazeutischen Industrie gegen diese Klasse noch kein Medikament auf den Markt gebracht werden. Der Grund dafür sind Nebenwirkungen, an denen die bisher in den klinischen Studien eingesetzten künstlich hergestellten Wirkstoffe allesamt gescheitert sind. Der Ansatz der beiden Fachgruppen besteht deshalb darin, Wirkstoffe zu entwickeln, die sich

von natürlichen Inhibitoren der Proteinase ableiten. Das Forscher-Team konnte dabei nun den partiellen Selbstabbau des therapeutisch relevanten Proteins mit Hilfe der Röntgenkristallographie nachweisen. Der dabei entdeckte Peptidligand, quasi von der Proteinase aus sich selbst herausgeschnitten, wurde anschliessend durch *de novo* Design in ein zyklisches Peptidomimetikum umgewandelt. Dieser sehr potente Inhibitor zeigt ein vielversprechendes Selektivitätsprofil gegenüber biologischen Zielstrukturen, deren Bedeutung bei der Entstehung von Krebs belegt ist. Dies macht ihn für weiterführende Studien sehr interessant.

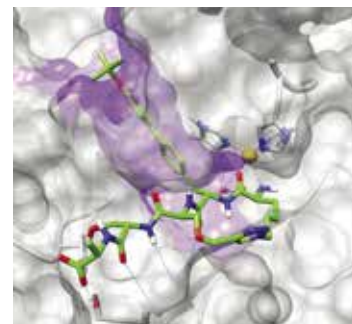


Abb. 2: Neuer MMP-13-Inhibitor.
F. M. Gall, D. Hohl, D. Frasson, T. Wermelinger, P. R. E. Mittl, M. Sievers, R. Riedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 4051.

Neuer Ansatz erzeugt internationales Aufsehen

Im Gegensatz zu herkömmlichen Screening-Ansätzen mit grossen Sammlungen synthetischer Moleküle haben die Forscher dabei einen natürlichen Liganden entdeckt, der vom therapeutischen Zielprotein selbst generiert wurde. Dies stellt eine neue Strategie zur Beschleunigung der pharmazeutischen Wirkstoffforschung dar. Die positive Evaluation durch die Gutachter der *Angewandten Chemie* demonstriert erneut, welche starke und international anerkannte Kompetenz im Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffforschung in der Fachgruppe Medizinalchemie zusammen mit der Molekularbiologie am Institut vorhanden ist. ■