

Forschungsprogramme für effektivere Arzneimittel-Entwicklung

# Schneller zum **sicheren Medikament**

38

Präklinische Forschung



*Bis ein Medikament für die Therapie am Menschen zugelassen wird, durchläuft es einen langen Entwicklungsweg. Nicht selten scheitern Substanzen wegen ihrer Nebenwirkungen erst zu einem späten Zeitpunkt – das kann nicht nur Patienten in den klinischen Studien schaden, es kostet auch viel Geld. Jetzt arbeiten namhafte Unternehmen in einem großen europaweiten Projekt eng zusammen. Auch Bayer HealthCare ist dabei. Das Ziel: schneller zu sicheren Medikamenten.*

Fußballtrainer und Wirkstoffforscher haben eines gemeinsam: Sie suchen nach Talenten, die später einmal große Erfolge erzielen sollen. Den Managern der Fußballklubs stellt sich die Frage, wie sie unter all den jungen Nachwuchskickern diejenigen herausfinden, die das Zeug zum Profi haben. Denn: Je später ein hoffnungsvoller Jungstar auf seinem Entwicklungsweg Schwächen offenbart, desto schlechter für den Verein, hat er doch viele Jahre falsch investiert.

Ganz ähnlich wie den Talentsuchern beim Fußball geht es dem Toxikologen Dr. Hermann Schweinfurth, Leiter der Nonclinical Drug Safety bei der Bayer-HealthCare-Division Bayer Schering Pharma. Auch er muss Talente frühzeitig identifizieren, allerdings aus Tausenden von chemischen Verbindungen. Mit seinem Team sucht er Antworten auf die Frage: In welchem Molekül verbirgt sich ein Nebenwirkungspotenzial, welches für ein erfolgreiches Medikament nicht tolerierbar wäre? Dazu zieht er beispielsweise Ergebnisse seiner Forscherkollegen bei Bayer Schering Pharma genauso zurate wie die von Kooperationspartnern; oder er durchforstet Studien nach Hinweisen auf Wirkstoffe, deren Karriere als Medikament durch unerwartete Nebenwirkungen beendet wurde. Doch auch für seine Suche gilt: Nur die wenigsten schaffen es, groß herauszukommen. Das Scheitern ist eher der Normalfall. Mehr als 95 Prozent der einstigen Arznei-

mittel-Talente bleiben zwischen Labor und Markteinführung auf der Strecke, meinen die Experten. Einer der Hauptgründe: Die Substanzen zeigen unerwünschte Nebenwirkungen.

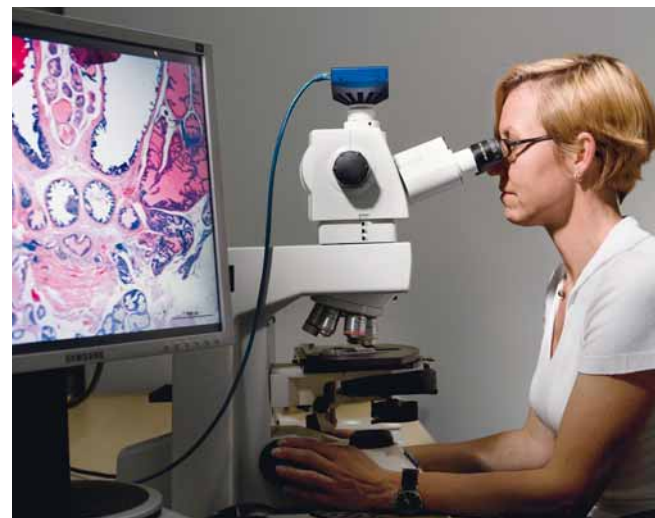
### Nebenwirkungen schon bei der Arzneientwicklung aufspüren

Auf dem Weg vom Talent zum Erfolgsmedikament fällt den Toxikologen meist die undankbare Rolle des Spielverderbers zu, denn sie prüfen die Verträglichkeit eines Wirkstoffs: Ihr Urteil führt dazu, ob ein Hoffnungsträger wegen erwarteter Nebenwirkungen am Menschen aussortiert wird oder nicht. „Unser Ziel ist es, so frühzeitig wie möglich im Entwicklungsprozess die Nebenwirkungen einer Substanz vorherzusagen“, sagt Dr. Thomas Steger-Hartmann, der bei Bayer Schering Pharma für Labor-diagnostik, Genetik und Ökotoxikologie zuständig ist. „Das ist oft eine mühsame Angelegenheit.“

Um diese große Herausforderung noch besser als bisher zu meistern, sind bei Bayer HealthCare jetzt zwei Forschungsprojekte angelaufen, die die Toxikologen weg von der Rolle des „Spielverderbers“ noch mehr in die eines Mitgestalters bringen. Beide Programme sollen zum einen Arzneimittel sicherer machen und zum anderen bessere, schnellere und einfachere Vorhersagen erlauben, wie verträglich eine Substanz

für Mensch und Tier sein wird. Eingebettet sind die Bayer-Programme in ein Mammutprojekt, das Europa zum führenden Pharmastandort der Welt machen möchte: Innovative Medicines Initiative, kurz IMI. Die EU hat dafür zwei Milliarden Euro im Zeitraum von 2007 bis 2014 vorgesehen. Eine Hälfte steuert die Pharmaindustrie bei, die andere Hälfte kommt von den Ländern der Europäischen Union. Das Einzigartige daran ist die Rolle der Industrie: Erstmals ziehen nämlich alle im Verband der forschenden Pharmahersteller Europas EFPIA vereinten Unternehmen an einem Strang. „Viele waren skeptisch, ob mehrere Pharmafirmen überhaupt erfolgreich zusammenarbeiten können“, sagt Dr. Matthias Gottwald, Leiter der externen Forschungs- und Entwicklungspolitik bei Bayer Schering Pharma. „Schließlich sind die Firmen Konkurrenten in einem heiß umkämpften Markt. Aber beim Thema Sicherheit hört der Wettbewerbsgedanke auf“, so Gottwald. Die Pharmaunternehmen haben erkannt, dass sich manche Probleme der Arzneimittelentwicklung nur gemeinsam lösen lassen.

Talentsucher bei der Arbeit: In der präklinischen Forschung untersuchen Biologen und Veterinärmediziner Substanzen auf ihre Toxizität. Die genaue Stoffdosierung per Waage (li.) ist dabei genauso wichtig wie die Auswirkungen in den Körperzellen, die Dr. Anna-Lena Frisk (re.) mit dem Mikroskop begutachtet.





Toxikologie-Experten: (v. li.) Dr. Thomas Steger-Hartmann, Dr. Kirstin Meyer und Dr. Hermann Schweinfurth analysieren das Nebenwirkungspotenzial von möglichen Wirkstoffkandidaten, unter anderem auch mittels DNS-Analysen (Foto Mitte).

Und so zählten Forscher von Bayer HealthCare vor drei Jahren zu den Ersten, die Kontakt mit anderen Pharmafirmen aufnahmen. Gemeinsam beantragten sie in einem Konsortium bei der EU das Projekt PredTox.

### Mit Genanalysen falsche Kandidaten aussortieren

Ihr Ziel: Jedes Mitglied sollte einen gescheiterten Entwicklungskandidaten noch einmal gründlich im Experiment prüfen, um dabei zu lernen, wie solche Substanzen künftig durch den Einsatz moderner Technologien bereits früher aussortiert werden können. Für Bayer untersuchten Dr. Kirstin Meyer und Dr. Heidrun Ellinger-Ziegelbauer zwei Verbindungen, die aber wegen ihrer im Tierversuch festgestellten Lebertoxizität nicht weiterentwickelt wurden.

Mittels der in PredTox eingesetzten Verfahren versuchen die Forscher Spuren zu lesen, die eine Testsubstanz in der Zelle hinterlässt. Es wurden zum einen die klassischen toxikologischen Befunde erhoben, also Blut- und Urinwerte gemessen sowie Gewebeproben untersucht. Zum anderen – und das ist eine Besonderheit an PredTox – kamen auch moderne Analysemethoden zum Einsatz: Damit lassen sich die charakteristischen Änderungen, die eine Substanz auf Gene, Stoffwechsel und Eiweiße ausübt, sichtbar machen (s. Kasten „Werkzeuge zur Spurensuche“). Künftig reicht

vielleicht schon eine Urinprobe, um die Giftigkeit einer Verbindung in einem frühen Versuch abschätzen zu können. Auch wenn die endgültigen Ergebnisse erst im Januar 2009 vorliegen, ist Meyer, die die Funktion Molekulare und Mechanistische Toxikologie bei Bayer Schering Pharma leitet, der Auffassung, dass die neuen Methoden einen deutlichen Zusatznutzen aufweisen.

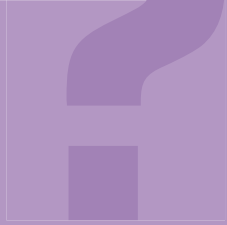
Unter dem Dach von IMI wird jetzt die Vorhersage von Toxizität für drei

Jahre mit einem Gesamtvolumen von 20 Millionen Euro verbessert. Im Mittelpunkt steht dabei die Identifizierung von Biomolekülen, sogenannter Biomarker, die eine Toxizität möglichst besser vorhersagen als die bisher gebräuchlichen Parameter. Insgesamt hat die EU 18 Vorhaben im Rahmen des IMI-Projekts für 2008 ausgeschrieben. Eines davon wird unter Koordination von Bayer-Mitarbeitern auf den Erfahrungen von PredTox aufbauen.

## Werkzeuge zur Spurensuche

*Testsubstanzen hinterlassen in den Zellen der Gewebe Spuren, die moderne Analyseverfahren nachweisen können:*

- *Toxicogenomics (Transcriptomics in der Toxikologie) bezeichnet die Verfahren, mit denen sogenannte Genexpressionsprofile aufgestellt werden können. Mithilfe von DNS-Chips, die den jeweils bekannten Gensatz eines Organismus darstellen, lässt sich ermitteln, welche mRNS-Moleküle in den Gewebe- und Zellproben durch die jeweilige Testsubstanz häufiger oder seltener vorkommen, das heißt, welche Gene im Erbgut häufiger oder seltener abgelesen werden.*
- *Metabonomics steht für Verfahren, die den Stoffwechsel in den Gewebe- und Zellproben sowie Körperflüssigkeiten erfassen. Auch hier kann eine Testsubstanz Verschiebungen bewirken, indem manche Stoffwechselwege stärker benutzt und andere eingeschränkt werden.*
- *Proteomics umfasst Methoden, die eine Momentaufnahme aller Proteine in der Zelle darstellen. Die Proteine können zum Beispiel Enzyme sein, die als Reaktion auf die Testsubstanz vermehrt gebildet werden. Aus einem veränderten Enzyimbild ließe sich ableiten, wie die Testsubstanz auf zellulärer Ebene wirkt.*



## In einer einzigen Analyse alles erfassen

Prof. Dr. Jan Hengstler ist Direktor für Toxikologie am Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund, einer Einrichtung der Leibniz-Gemeinschaft.

**Welche der neuen Technologien Toxicogenomics, Proteomics und Metabonomics wird die größte Aussagekraft bezüglich der Toxizität von Wirkstoffen haben?**

Wahrscheinlich werden sie sich ergänzen, weil jede andere Facetten beurteilt. Toxicogenomics ist relativ einfach und schnell. Ihr entgeht aber die große Komplexität unserer Organismen. Langfristig wird mehr über die Proteinebene herauszufinden sein. Doch gute Proteomics ist aufwendig, schwierig und teuer. Und auch für die Metabonomics benötigt man Hightech-Apparaturen. Dafür ist man schon recht weit, hiermit bestimmte Toxizitäten einschätzen zu können. Man wird wohl jeweils einzelne Pakete von Verfahren zusammenstellen, die die Vorzüge aller drei Technologien nutzen.

**Wie realistisch ist es, dass die IMI-Projekte schnellere Vorhersagen zur Toxizität erlauben?**

In Zukunft werden wir in einer einzigen Analyse genomweit alles erfassen. Man muss die komplexen Muster allerdings erst lesen und interpretieren lernen. Dieser Lernprozess wird noch etwa zehn bis 15 Jahre erfordern. Dann kann man mit diesen Techniken bereits nach zwei Wochen vorhersagen, was nach ein oder zwei Jahren passieren könnte, und so viel sicherere und schnellere Prognosen stellen als mit der herkömmlichen Toxikologie.

**Werden neue Analysegeräte das Mikroskop als Werkzeug der klassischen Toxikologie verdrängen?**

Das Mikroskop für die Begutachtung der Gewebeproben und die neuen Technologien werden parallel existieren. Zum einen, weil eine Kombination der Verfahren am aussagekräftigsten sein wird, und zum anderen, weil man mit den neuen Technologien eine Vorauswahl unter den Entwicklungskandidaten treffen könnte. Die „Omics“ werden also ein zusätzliches Werkzeug sein. Ob sie alles andere unnötig machen, muss man abwarten.



Sichere Medizin: Mit den Ergebnissen der europaweiten IMI-Projekte sollen mögliche Nebenwirkungen von Arzneimitteln künftig im frühen Entwicklungsstadium erkannt werden. Das macht neue Wirkstoffe schneller verfügbar und die Medikamente noch sicherer.

Insgesamt wird sich der Konzern in der ersten Runde an zehn Projekten beteiligen, wobei die Bayer-Forscher aus der Toxikologie noch ein zweites Vorhaben koordinieren.

### Wirkstoff-Software wirft Toxizität per Mausclick aus

Sein Titel: „Expertensysteme für in silico-Toxizitätsvorhersage“ oder kurz „in silico-Tox“. Dabei geht es darum, Ergebnisse aus vorhandenen Wirkstofftests im Computer aufzubereiten und auszuwerten. Denn: „In den einzelnen Firmenarchiven lagern immense Wissensschätze“, sagt Steger-Hartmann. „Es ist wie eine auf den Meeresgrund gesunkene Galeere voll mit kostbaren Amphoren, die wir gemeinsam heben wollen.“ Konkret wird die Arbeit an in silico-Tox so aussehen: Rund 200 Molekülparameter wie Löslichkeit, Polarität oder dreidimensionale Struktur, die die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Moleküls beschreiben, werden einer ähnlichen Zahl von Versuchsparametern wie dem Gehalt von Leberproteinen im Blut oder bestimmten Salzen im Urin gegenübergestellt. Das Projekt steht zwar noch am Anfang, der weitere Ablauf soll sich dann

folgendermaßen gestalten: Ein Zentralrechner sammelt die Daten der einzelnen beteiligten Firmen. Daraus wird ein Programm entwickelt, das die Zusammenhänge zwischen Molekülparametern und Toxizität beziehungsweise die Auswirkung auf Mensch und Tier aufdeckt. Die Wirkstoff-Software würde die Arbeit der Toxikologen erheblich erleichtern: Finden die Forscher neue vielversprechende Verbindungen, prüft das Programm über die eingetragenen Kenngrößen und Verknüpfungen im System, ob dies ein Kandidat für die Medikamentenlaufbahn sein könnte oder nicht.

„Wenn es gut läuft“, so Steger-Hartmann, „tippt man künftig eine Strukturformel ein, und der Computer gibt die zu erwartende Toxizität aus.“ Am Ende wird das Programm den beteiligten Firmen für ihre weitere Entwicklungsarbeit übergeben. Auch Behörden sollen es erhalten, damit sie besser abschätzen können, welches Nebenwirkungspotenzial neue Verbindungen haben, deren Zulassung bei ihnen beantragt wurde. Die Verantwortlichen in den Pharmafirmen hoffen, dass so Medikamente dank der IMI-Projekte PredTox und in silico-Tox in Zukunft schneller verfügbar und noch sicherer sein werden.

[www.imi-europe.org](http://www.imi-europe.org)

Die Homepage der europäischen „Innovative Medicines Initiative“ liefert weitere Informationen zum Thema.