

ALLE REDEN ÜBER DIVERSITÄT...

Diversität ist eines der großen Themen, die die gegenwärtigen Diskussionen um das Auffinden neuer Wirkstoffe in allen Life Science Disziplinen bewegen.

Die Genom- und Proteom-basierte Forschung hat in den vergangenen Jahren einen enormen Schub erfahren und zur Identifizierung und Validierung einer Vielzahl von neuen Drug Targets geführt, an die große Hoffnungen für die Behandlung bislang nicht therapierbarer Krankheiten geknüpft sind. Diesen Schub haben wir der Aufschlüsselung der Genome von zahlreichen Prokaryonten und vielen Eukaryonten zu verdanken. Insbesondere der vorläufige Abschluss des Human-Genom-Projektes hat hierzu einen wichtigen Beitrag geleistet. Im Zuge dieser Arbeiten wurden mit Hilfe zielgerichteter, substanzieller staatlicher Forschungsförderung eine Reihe hochinnovativer Automatisierungstechnologien entwickelt, die jetzt auch für die Suche nach Wirkstoffen bereit stehen, die mit all den neu entdeckten Targets wechselwirken können. Die Konsequenz ist, dass der Bedarf an neuen Testsubstanzen stetig wächst.

Auch für die chemische Synthese wurden automatisierte Synthese-Plattformen etabliert und somit Ressourcen aufgebaut, die die Bereitstellung zahlloser neuer Verbindungen innerhalb kurzer Zeit gewährleisten und damit den oben genannten Bedarf an neuen Testsubstanzen grundsätzlich decken sollten. Die ersten Erfahrungen, die in der Folge des Aufbaus neuer riesiger und chemisch diverser *Substanz-Bibliotheken* mit Hilfe der *kombinatorischen Chemie* gemacht wurden, waren allerdings enttäuschend: Bibliotheken mit häufig mehr als 10^6 neuen Substanzen, die in verschiedenen Hochdurchsatz-Screens getestet wurden, ergaben nicht annähernd so viele *Hits* wie ohnehin in den traditionell gewachsenen Substanz-Bibliotheken der großen Pharma-Firmen gefunden wurden.

Die Analyse dieser Ergebnisse führte zu der Erkenntnis, dass die in der ersten Euphorie aufgebauten großen Substanz-Bibliotheken offensichtlich nahezu ausschließlich Verbindungen enthielten, die mit bloß geringer Wahrscheinlichkeit an ein biologisches Target binden und demnach biologisch nicht relevant sind. Warum? Fehlende Komplexität und unzurei-

chende Diversität der in solchen Bibliotheken vorhandenen Substanzen gelten als wesentliche Faktoren für die magere Ausbeute an wirklich interessanten Verbindungen.

WAS JEDOCH BEDEUTET DIVERSITÄT IN DIESEM ZUSAMMENHANG?

Der Begriff „Diversität“ ist ein Anglizismus, hervorgegangen aus dem englischen „diversity“, welches schlicht mit „Vielfalt“ ins Deutsche übersetzt wird. Er wird heutzutage in einer Vielzahl von Zusammenhängen gebraucht, so auch mit biologischer, chemischer und genetischer „Diversität“.

Die Definition hilft allerdings wenig, wenn sie als Erklärung für den Befund herangezogen werden soll, dass nach dem Zufallsprinzip synthetisierte Substanz-Bibliotheken „unzureichend divers“ seien, denn sie sind *per definitionem* chemisch divers. Vielfalt, Mannigfaltigkeit, Verschiedenheit allein ist demnach eine unzureichende Erklärung, wenn oben genanntes Diktum „unzureichende Diversität“ eine zufrieden stellende Erläuterung erfahren soll.

Der Begriff „Diversität“ bedarf also eines erklärenden Attributs, und dieses ergibt sich aus der Erkenntnis, dass Substanz-Bibliotheken, die innerhalb kurzer Zeit nach dem Zufallsprinzip aufgebaut worden sind, zwar viele verschiedene Verbindungen enthalten, also chemisch durchaus divers sein können, dass diese Verbindungen im biologischen System jedoch keinerlei Relevanz haben. „Diversität“ im oben genannten Zusammenhang heißt demnach nicht „wahllos verschiedenartig“, sondern divers im Hinblick auf eine Überlappung mit biologischer Struktur-Diversität. Diversität darf also nicht mit unbegrenzter Verschiedenartigkeit gleichgesetzt werden, wenn es darum geht, Kompatibilität mit einem im Verlauf der Evolution hergestellten System zu erzielen.

Der chemische Strukturraum wird im Prinzip ausschließlich von physikochemischen Parametern begrenzt – und natürlich von der Phantasie des Synthesechemikers sowie den Techniken und Methoden, die ihm zur Verfügung stehen. Die Natur nutzt dagegen einen vergleichsweise begrenzten Strukturraum, hat jedoch innerhalb dieses Raums eine Viel-

zahl einzigartiger Verbindungen geschaffen, deren Komplexität jeden Synthesechemiker immer wieder aufs Neue beeindruckt und fasziniert.

In jüngster Zeit werden immer wieder Debatten geführt, wie neue erfolgreiche Strategien für die Entdeckung und Entwicklung von Wirkstoffen aussehen sollten. Dabei kommt heraus, dass Diversität als Kompatibilität zu biologischer Struktur-Diversität verstanden werden muss. Es geht um einen Paradigmen-Wechsel: Weniger um Quantitäten und um die lange Zeit bestimmende Frage, wie generiere ich schnell viele neue Verbindungen, als vielmehr um die Forderung, mit dem geringstmöglichen Aufwand die richtigen biologisch wirksamen Substanzen zu erzeugen und zu identifizieren.

Die „richtige“ Vorgehensweise wird in der Industrie wie an den Universitäten naturgemäß kontrovers diskutiert, und es gibt viele sich gegenseitig ergänzende und befruchtende Strategien. Eine kürzlich publizierte Analyse aller zwischen 1981 und 2002 zugelassenen neuen Wirkstoffe weist in eine viel versprechende Richtung: Mehr als 50% aller neuartigen Wirkstoffe sind entweder Naturstoffe, Naturstoff-Derivate oder basieren zumindest auf Strukturelementen, die Naturstoffen entnommen worden sind. Dies ist umso beeindruckender, als es sich ausschließlich um niedermolekulare Verbindungen handelt: Unter Berücksichtigung hochmolekularer Wirkstoffe - therapeutischer Proteine und Antikörper - erhöht sich der Anteil „natürlicher“ Verbindungen entsprechend.

Wir stehen derzeit an einem Scheideweg. Große Investitionen in innovative Synthesetechniken innerhalb der vergangenen Jahre haben noch nicht den erwarteten Erfolg gebracht. Gleichzeitig haftet an der „Naturstoff-Gemeinde“ der Odem des „out-fashioned“ - ganz im Widerspruch zu den aus diesen Aktivitäten jüngst hervorgegangenen Resultaten.

Wir haben die Erfahrung gemacht, dass der Mangel an Diversität im Sinne von Kompatibilität zu biologischer Struktur-Diversität die eigentliche Ursache für nicht zufrieden stellende Ergebnisse bei der Leitstruktur-Identifizierung darstellt. Wir verfügen jetzt aber über hocheffiziente Synthese-Werkzeuge und wissen, dass Naturstoffe - also biologisch validierte Substanzen - noch immer und sicher auch in Zukunft eine reichhaltige Quelle neuartiger Leitstrukturen vorrätig halten. All das sollte in uns die Erkenntnis reifen lassen, dass wir die einzelnen Erfolgsfaktoren einer modernen Wirkstoff-Findung bereits beherrschen und jetzt „nur noch“ neu zu kombinieren brauchen: innovative Synthese-Plattformen, die auch die derzeit noch in der Entwicklung befindlichen Technologien für kombinatorische Biosynthese einschließen, und die „Weisheit der Natur“, das heißt Template aus der Natur als Ausgangspunkt für neuartige, biologisch relevante Verbindungen, die das Kriterium „hoch divers“ im biologischen Sinn erfüllen.

.....
Tilman Spellig

Weiterführende Literatur

Breinbauer R et al.: From Protein Domains to Drug Candidates - Natural Products as Guiding Principles in the Design and Synthesis of Compound Libraries (2002), *Angew Chem Int* **41**, 2878-2890

Rouhi AM: Rediscovering Natural Products (2003), *Chemical Engineering* **81**(41), 77-107

Newman DJ et al.: Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981- 2002 (2003), *J Nat Prod* **66**, 1022-1037

Koch MA et al.: Compound Library Development Guided by Protein Structure Similarity Clustering and Natural Product Structure (2004), *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 16721-16726

Drug Targets

Für die Arzneimittel-Entwicklung geeignete Zielorte von Wirkstoffen (z.B. Enzyme, Rezeptoren, DNA).

Eukaryonten

Einzellige und mehrzellige Organismen, deren Zellkern von einer Hülle umgeben ist. Zu den Eukaryonten zählen die Pilze sowie alle Tiere und Pflanzen.

Genom

Die Gesamtheit der Erbinformation einer Zelle. Sie umfasst bei Bakterien (Prokaryonten) meist ein zirkuläres Chromosom und zusätzliche Plasmide, während bei Eukaryonten meist ein Satz linearer Chromosomen vorliegt.

Hit

Aus Hochdurchsatz-Screenings hervorgehende Substanzen oder Extrakte, deren biologische Wirksamkeit noch nicht durch weiterführende Untersuchungen belegt oder untersetzt ist.

Humanes Genom-Projekt (HUGO)

In den USA initiiertes weltweites Projekt zur Sequenzierung des menschlichen Genoms.

Kombinatorische Chemie

Chemisch-synthetische Verfahren, bei denen in wenigen Schritten große Bibliotheken von Molekülen hergestellt werden können.

Prokaryonten

Einzellige Organismen ohne echten, von einer Hülle umgebenen Zellkern. Alle Bakterien gehören zu den Prokaryonten.

Proteom

Die Gesamtheit aller in einer Zelle unter bestimmten Umweltbedingungen vorhandenen Proteine.

Substanz-Bibliotheken

Sammlung von Substanzen; sie stellen ein wichtiges Werkzeug für die Pharmaforschung dar.