

[**Wirkstoffdesign**]

Ein Molekül gegen Krebs

Wie ein dreidimensionales Puzzle setzt Rainer Riedl Moleküle und Enzyme am Bildschirm zusammen. Im Idealfall entwickelt er so ein Medikament gegen Krebs. Seine Methode: strukturbasiertes Wirkstoffdesign.

NEVA WALDVOGEL



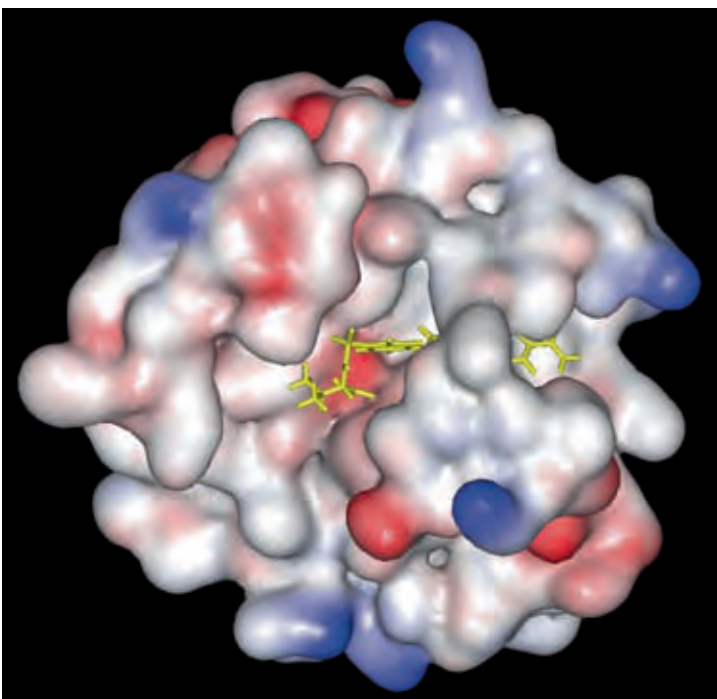
Foto Hannes Heinzer

Seit einem halben Jahr ist Rainer Riedl Leiter der Fachgruppe Organische Chemie am ZHAW-Departement Life Sciences und Facility Management. Mit seinem Team forscht er im Bereich der Medizinalchemie. Riedl wirkt auf den ersten Blick sehr ruhig, aber sobald er von seinen Molekülen spricht, leuchten seine Augen. Lange in der Pharmaindustrie tätig, schätzt er jetzt die Freiheiten, die ihm die Hochschule gewährt. «Hier bestimmen wir unabhängig von pharmapolitischen Hintergründen, welche Projekte wir weiterverfolgen», sagt Riedl.

Die Geometrie und die Chemie müssen stimmen

Strukturbasiertes Wirkstoffdesign ist eine relativ junge Disziplin innerhalb der Medizinalchemie, es wurde in den 80er-Jahren entwickelt.

Dr. chem. Rainer Riedl, 39, gewann bereits im Gymnasium eine Medaille bei der Internationalen Chemieolympiade in Paris. Er studierte an der Universität Heidelberg Chemie mit Vertiefung in Organischer Chemie; an der Universität Köln wurde er 1998 promoviert, bevor er als Postdoc in die USA



Ein perfekt in das aktive Zentrum einer Protease modelliertes Molekül (gelb). Das Molekül soll so die Aktivität der Protease hemmen.

Ausgangspunkt ist das sogenannte «Target», ein Enzym, das im Körper Probleme verursacht. Man geht davon aus, dass die Moleküle eines Medikaments dann eine Wirkung erzielen, wenn sie sich optimal an das Target andocken und die Aktivität des problematischen Enzyms hemmen. Legt man die Kristallstruktur des Enzyms als Schablone zugrunde, können Moleküle hergestellt werden, die passgenau den geometrischen und chemischen Charakteristika des Targets entsprechen und somit optimal an dieses andocken können.

Überaktivität hemmen

Eine Gruppe von Targets, die Rainer Riedl und sein Team bearbeiten, sind Proteasen. Proteasen sind

Enzyme, die unter anderem bei der Metastasierung von Tumoren eine grosse Rolle spielen: Sie spalten Proteine im Körper und bahnen so den Weg für die Krebszellen durchs Gewebe. Beim gesunden Menschen sind Proteasen keine Gefahr. Übersteigt ihre Aktivität aber die Norm, werden die Proteasen zum Problem. Für diesen konkreten Fall sucht Riedl Moleküle, welche die Überaktivität der Proteasen regulieren und später zu einem Medikament entwickelt werden können.

Der Computer macht Chemie

Sein erstes Arbeitsinstrument ist der Computer. Zuerst durchsucht Riedl die öffentlich zugängliche Proteindatenbank RCSB-PDB¹ nach Kristallstrukturen von Proteinen, gegen die Medikamente entwickelt werden sollen. Im Anschluss werden mit einem speziellen Programm im Computer potenzielle Wirkstoffe an das Protein «gedockt». Der Computer legt dabei die potenziellen Wirkstoffe in das aktive Zentrum des Targets. So wird sichtbar, welche Moleküle am besten auf das Target passen, und das in einer dreidimensionalen Darstellung mit einer Bildauflösung von Atomabständen. Trotzdem müssen die Computermodelle kritisch hinterfragt werden. «Manchmal liefert der Computer abenteuerliche Möglichkeiten, die mit Chemie nicht mehr viel zu tun haben», schmunzelt Riedl. «Aber er kommt auch auf Varianten, an die ein Chemiker nicht sofort denken würde.»

Favoriten kommen ins Labor

Der Computer kann zwar bei der Auswahl von erfolgversprechenden Wirkstoffen helfen. «Die wirkliche Arbeit fängt aber beim Synthetisieren an», betont Riedl. Hier kommt das Können des Chemikers erst richtig zum Einsatz. Jene Moleküle, die laut Computermodell ideal auf das Target passen, werden im Labor synthetisiert und optimiert. Nach der Synthese werden die Moleküle jeweils am Target getestet. Jetzt wird sichtbar, wie gut das Molekül das Target tatsächlich hemmt.

Von der Hochschule zur Pharmaindustrie

Verlaufen diese Versuche erfolgreich, stehen «In-vivo-Tests» an, Tests am lebenden Organismus. Von 10'000 Verbindungen, die synthetisiert werden, schaffen es bisher nur etwa fünf in die Klinik und werden dort am Menschen getestet. Eine Einzige schafft es dann schliesslich auf den Markt. Von der ersten Idee bis zum fertigen Medikament vergehen gut zehn Jahre. Riedls Ziel ist es, die Moleküle in Wädenswil so weit zu bearbeiten, dass sie an Pharmaunternehmen verkauft werden können. Die In-vivo-Tests sollen dann die Pharmaunternehmen übernehmen. Durch seine langjährige Erfahrung in der Pharmaindustrie weiss Riedl, für welche Targets sich der Markt interessiert.

Schöne Bilder reichen nicht

Bis es so weit ist, engagiert sich Riedl neben seiner Forschung stark in der Lehre. Studierende können ihre Bachelorarbeiten im Bereich des strukturbasierten Wirkstoffdesigns in Kombination mit organischer Synthese verfassen. Innerhalb des Masterstudiengangs Life Sciences bietet Riedl ausserdem das Vertiefungsmodul «Small Active Molecules» an. Die Begeisterung der Studierenden motiviert Riedl. «Die Studenten freuen sich, wenn sie mit den Computer-Bildern einen Teil der Chemie sichtbar machen können.» Für Riedl ist Chemie Kunst und Handwerk zugleich, «aber am Ende des Tages muss ein Medikament in der Apotheke sein und nicht nur ein schönes Modell auf dem Bildschirm.» Denn Riedl will mit seiner Forschung etwas bewirken: «Wenn mein Molekül nur einem Kranken hilft, seine Beschwerden zu lindern oder ihm gar das Leben zu retten, dann hat sich das Ganze gelohnt!» ■

ging. Vor seinem Start an der ZHAW war Riedl sieben Jahren lang Senior Research Scientist bei Eli Lilly, einem der weltweit grössten Pharmaunternehmen.

► rainer.riedl@zhaw.ch

¹ Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank