

# Wirkstoffe aus dem Spiegelland

Vom Schlankheitsmittel bis zum Medikament gegen das Erblinden im Alter reicht das Spektrum einer neuen Klasse von Wirkstoffen, die Spiegelbilder natürlicher Moleküle sind. Ihr Vorteil: Weder lösen sie eine Immunreaktion aus noch werden sie vom Körper abgebaut.

Von Thorsten Braun

Von wirksamen Medikamenten gegen Übergewicht erhofft sich die Pharmabranche Umsätze in Milliardenhöhe. Im Frühjahr vergangenen Jahres sicherte sich deshalb die US-Firma Pfizer die Rechte an einem Wirkstoff, den die Noxxon Pharma AG aus Berlin entwickelt hat. NOX-B11, so sein Kürzel, blockiert das Hormon Ghrelin, das in der Magenschleimhaut produziert wird und den Appetit anregt.

»Testpersonen, denen Ghrelin verabreicht wurde, aßen bis zu dreißig Prozent mehr«, sagt Noxxon-Chef Sven Klussmann. NOX-B11 soll diesen appetitsteigernden Effekt des natürlichen Hormons neutralisieren. »Mäuse, die unseren Wirkstoff erhielten«, berichtet Klussmann, »verloren bis zu zehn Prozent Gewicht.« Zusammen mit Pfizer will Noxxon die Substanz zur Marktreife

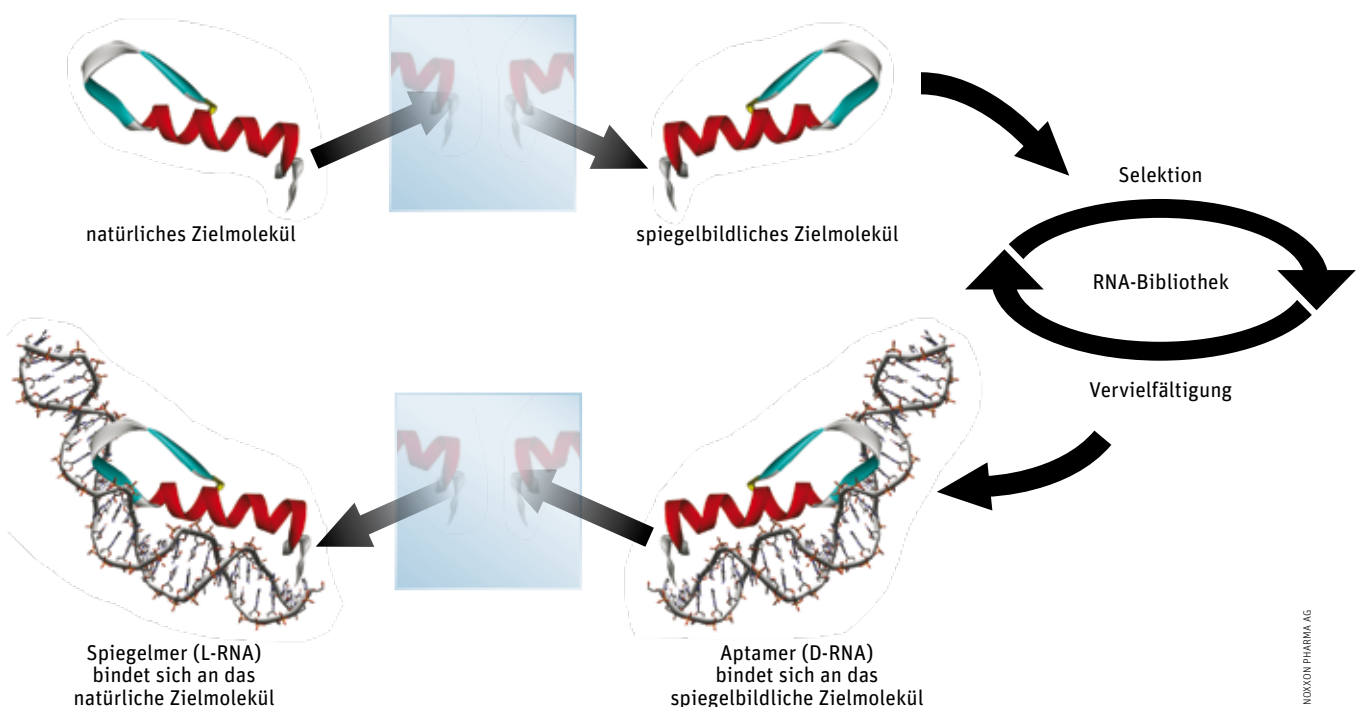
entwickeln. Ende dieses Jahres sollen erste klinische Tests beginnen.

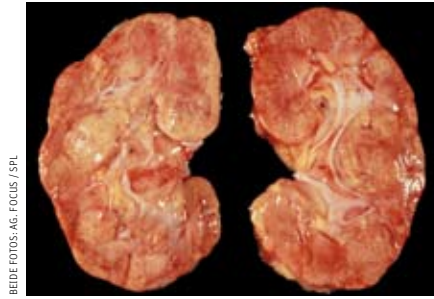
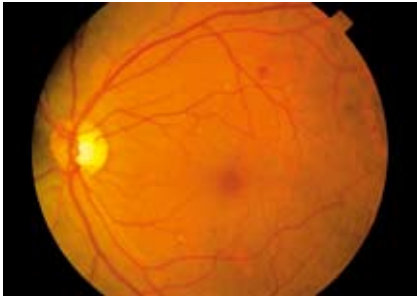
NOX-B11 ist ein künstliches Molekül und gehört zur Klasse der Aptamere. Darunter versteht man RNA- oder DNA-Ketten aus 25 bis 35 Nucleotiden, die als viel versprechende Arzneikandidaten gelten. Sie können andere Moleküle zielsicher erkennen und blockieren und gleichen damit den Antikörpern. Aber anders als diese »lösen sie keine Abstoßungsreaktionen aus und lassen sich mit einem biochemischen Routineverfahren einfach produzieren«, erklärt Michael Famulok, Professor für Biochemie an der Universität Bonn, der selbst an Aptameren forscht.

Zur Gewinnung dient der Selex-Prozess (englisch für *systematic evolution of ligands by exponential amplification*), den mehrere US-Wissenschaftler Ende der 1980er Jahre entwickelt haben. Dabei bringt man eine Lösung aus bis zu einer

Billiarde kurzer, zufällig erzeugter RNA- oder DNA-Stücke in Kontakt mit dem Zielmolekül, das auf einem Träger fixiert ist. Diejenigen Schnipsel, die haften bleiben, werden dann per Polymerasekettenreaktion vervielfältigt und weiteren Bindungstests unterworfen. So lässt sich schließlich ein Nucleotidstrang finden, der am besten zum Zielmolekül passt.

Die auf diese Weise isolierten Aptamere haben allerdings auch Nachteile. So gleichen sie natürlichen Nucleinsäurefragmenten im Körper und werden wie diese enzymatisch abgebaut. Selbst wenn das nicht passiert, scheiden die Nieren die relativ kleinen Moleküle, bevor sie ihre Wirkung richtig entfalten können, schon wieder aus. Bislang müssen Aptamer-Bausteine deshalb nachträglich modifiziert werden. Dabei versieht man die Nucleotide chemisch mit Anhängseln, sodass die körpereigenen Scheren nicht mehr ansetzen können. Um zu ver-





BEIDE FOTOS: AG: FOCUS / SPI

◀ Noch in diesem Jahr sollen klinische Tests mit zwei Spiegelmeren beginnen. Das eine dient zur vorbeugenden Behandlung der diabetischen Retinopathie, die bei Zuckerkranken auftritt und Blutungen sowie Blutgefäßwucherungen im Auge auslöst (links). Das andere soll gegen allergische Entzündungen der Niere beim Lupus nephritis (rechts) helfen.

hindern, dass das Aptamer durch die feinen Maschen der Nierenfilter rutscht, wird es zusätzlich an ein rund doppelt so großes Polyethylenglykol-Molekül gekoppelt.

»Vor allem das Modifizieren der Nucleotide ist sehr Zeit raubend, da bei jeder einzelnen Veränderung die Gefahr besteht, dass das Aptamer nicht mehr an das Zielmolekül andockt«, gesteht Famulok. Immerhin hat das erste auf diese Weise abgewandelte Aptamer im Mai vergangenen Jahres den Sprung auf den deutschen Arzneimittelmarkt geschafft: Unter dem Namen Macugen von den US-Firmen Pfizer und Eyetech Pharmaceuticals vertrieben, hilft es bei der altersabhängigen Makuladegeneration, einer bislang nicht behandelbaren Augenkrankheit.

Die Wissenschaftler von Noxxon haben sich eine andere Methode einfallen lassen, um den Aptamer-Abbau im Körper zu verhindern. Im Mittelpunkt steht dabei eine pfiffige Idee: Von vielen Molekülen existieren zwei verschiedene Formen, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten. Das gilt auch für Nucleotide, und diesen Umstand macht sich Noxxon zu Nutze. »Wir erzeugen einfach spiegelbildliche Versionen der RNA-Bausteine und bauen damit Aptamer-Spiegelbilder auf«, erläutert Klussmann.

Diese Spiegelmere, wie er die neue Stoffklasse nennt, werden von natürlichen Enzymen nicht erkannt und deshalb auch nicht abgebaut. Trotzdem sind

◀ Spiegelmere lassen sich nur über einen Umweg erzeugen. Man spiegelt zunächst das Zielmolekül und sucht aus einer RNA-Bibliothek ein Aptamer, das sich daran bindet. Nachdem dieses vervielfältigt und seine Sequenz ermittelt worden ist, muss man es wiederum spiegeln, damit ein Wirkstoff entsteht, der sich an das Zielmolekül anlagert.

sie wie Aptamere fähig, sich an Zielmoleküle anzulagern – ähnlich einer linken Hand, die genauso wie eine rechte Gegenstände festhalten kann. Allerdings eignet sich das Selex-Verfahren nicht dafür, aus einem Sortiment von Spiegelmeren dasjenige mit der größten Affinität zum Zielmolekül zu finden; denn mit spiegelbildlichen Nucleotiden funktioniert die Polymerasekettenreaktion nicht.

Die Noxxon-Forscher fanden jedoch einen eleganten Ausweg aus dem Dilemma. Sie erzeugen vom Zielmolekül – in der Regel ein Protein – ebenfalls eine spiegelbildliche Version, indem sie statt normaler L-Aminosäuren die spiegelbildlichen D-Formen verwenden. Dafür suchen sie dann mit Hilfe des Selex-Verfahrens das passende Aptamer. »Wenn wir dieses Aptamer spiegeln, haben wir die Bauanleitung für das Spiegelmer, das sich an das eigentliche Zielmolekül heften kann«, erklärt Klussmann.

### Doppelter Spiegeltrick

Diese auf den ersten Blick verwirrende Vorgehensweise lässt sich wieder mit einem Beispiel aus der makroskopischen Welt veranschaulichen: Wenn jemand für seine linke Hand (Zielmolekül) einen linken Handschuh (Spiegelmer) benötigt, aber bloß rechte Handschuhe zur Auswahl hat, nimmt er einfach seine rechte Hand (Spiegelbild des Zielmoleküls) und sucht den passenden rechten Handschuh (Aptamer) heraus. Diesen spiegelt er dann und erhält so den linken Handschuh, der automatisch an die linke Hand passt.

Die erstmalige Synthese von Spiegelmeren gelang Klussmann schon in der ersten Hälfte der 1990er Jahre während seiner Doktorarbeit an der Freien Universität Berlin. 1997 war er einer der Mitgründer von Noxxon. »Die Bausteine der Spiegelmere produzieren wir mittlerweile im Kilogramm-Maßstab«, sagt Klussmann. »Sie zu Spiegelmeren zu ver-

knüpfen, ist kinderleicht und geht genauso schnell wie bei normalen Aptameren.« Danach muss an das fertige Molekül nur noch ein Polyethylenglykol gehängt werden, um ein zu schnelles Ausscheiden über die Nieren zu verhindern, was aber kein großer Aufwand ist.

Außer NOX-B11 haben Noxxons Wissenschaftler inzwischen sieben weitere Spiegelmere entwickelt, die bereits in Tierversuchen erprobt wurden. Darunter sind zwei Exemplare, die der Noxxon-Chef in Eigenregie weiterentwickeln möchte und deren klinische Erprobung beim Menschen eventuell schon in diesem Jahr beginnt. Das eine, NOX-E36, zielt auf Lupus nephritis, eine entzündliche Nierenerkrankung. Das andere, NOX-A12, soll gegen die diabetische Retinopathie helfen; diese Augenerkrankung tritt vor allem bei Diabetikern auf, die schon lange zuckerkrank sind. Falls die klinischen Studien erfolgreich verlaufen, hofft Klussmann auf eine Zulassung der beiden Wirkstoffe bis 2012.

Derweil suchen die Wissenschaftler bei Noxxon den Einsatzbereich der Spiegelmere zu erweitern. Bislang beschränkte er sich auf mobile Proteine in der Blutbahn wie Ghrelin. Denn Oligonucleotide können keine Zielmoleküle innerhalb einer Zelle blockieren, weil sie dort nicht hineinkommen. Das könnte sich jedoch bald ändern: »Wir haben molekulare Vehikel entwickelt, so genannte kationische Polymere, mit deren Hilfe wir Spiegelmere in Zellen hineintransportieren«, berichtet Klussmann. Bei Mäusen funktioniere das bereits. Sollte der Ansatz auch beim Menschen erfolgreich sein, hätten Spiegelmere einen weiteren großen Vorteil gegenüber Antikörpern. Die sind laut Klussmann so groß, dass wohl kaum eine Chance besteht, sie in Zellen einzuschleusen.

THORSTEN BRAUN ist promovierter Chemiker und freier Wissenschaftsjournalist in Berlin.