

Forschung, Wissenschaft

Arzneimittelforschung – heute und morgen*

Alfred Pletscher**

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Summary

Today's drug research is mainly based on the following three approaches: a) Random screening of newly synthesized compounds in a wide variety of biological test systems. This approach, which is being continued owing to a lack of knowledge on structure-activity relationship, has been getting less and less rewarding. b) Search for active compounds in plant and animal material known or suspected to have biological activity. At present efforts are being focused on Chinese herbs and marine organisms. c) Design of compounds based on a biological hypothesis. By this approach drugs like α -methyl-dopa, L-dopa and antimetabolites have been developed.

Despite considerable successes of modern pharmacotherapy in certain fields, e.g. infectious diseases, some neuropsychiatric disorders, no major breakthrough has been achieved in others, e.g. cancer, arteriosclerosis, rheumatism, schizophrenia, immune diseases. New avenues of research may be opened by recent developments in basic research, e.g. the increasing knowledge on regulatory substances occurring in minute amounts in the mammalian body (e.g. hypothalamic releasing hormones, encephalins), the progress in structure elucidation and synthesis of high molecular weight compounds (e.g. peptides and polynucleotides), the advances in immunology and cell biology as well as in the handling of genetic material. Based on these developments new types of drugs may either be designed by the chemists or obtained by techniques such as culturing of eukaryotic cells or of bacteria transformed by transplantation of mammalian genetic material.

1. Einleitung

Soziale, ökonomische und gesundheitspolitische Auswirkungen der Arzneimittelforschung inklusive deren negative Seiten, z. B. das Problem der Nebenwirkungen und des Abusus, werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da sie heute bereits im Mittelpunkt der öffentlichen Diskussion stehen. Auch wurden die genannten Aspekte anlässlich des internationalen Roche-Symposiums in Basel, "The Challenge of Life" 1971, diskutiert. Es soll deshalb lediglich auf das primäre Ziel der Arzneimittelforschung eingegangen werden, nämlich das Auffinden von Medikamenten, welche das therapeutische Armamentarium der Medizin bereichern.

Was für Medikamente werden heute hauptsächlich verwendet und was wurde damit erreicht?

* Vorgetragen am Symposium zum Jubiläum «75 Jahre Schweizerische Chemische Gesellschaft» am 26. März 1976 in Basel

** Prof. Dr. A. Pletscher, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Antibiotica	Enzyme
Herz-Kreislauf-Präparate	Orale Contraceptiva
Psychotrope Medikamente	Antidiabetica (Insulin 20%)
Antitussiva, Erkältungs-Präparate	Spasmolytica
Vitamine	Bronchial-Dilatatoren
Antirheumatica	Laxativa
Analgetica	Hypnotica-Sedativa
Hormone	Biologicals
Diuretica	

Abb. 1: Grosse Medikamentengruppen des Weltmarktes

Abb. 1 zeigt einige der im Jahr 1975 wichtigsten Gruppen von Medikamenten nach ihrem Weltumsatz. Es darf wohl festgestellt werden, dass der Fortschritt der modernen Medizin zu einem guten Teil durch die Entwicklung solcher Heilmittel möglich wurde. Es seien einige Beispiele genannt:

Einen der grössten Erfolge der modernen Arzneimitteltherapie brachte die Chemotherapie bakterieller Infektionen. Verbreitete Krankheiten wie die akute bakterielle Pneumonie, die früher eine hohe Mortalität aufwies, sind heute dank Sulfonamiden und Antibiotika weit weniger gefährlich. Das Bild der Tuberkulose hat sich dank Antibiotika, Isoniazid, *p*-Aminosalicylsäure etc. wesentlich geändert. Auch in der Psychiatrie haben die modernen Medikamente (Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquillizers etc.) Fortschritte gebracht. Die Psychiatrischen Anstalten, die noch vor wenigen Jahrzehnten eher Gefängnissen glichen, unterscheiden sich heute nicht mehr wesentlich von anderen Spitälern. Ferner sind durch die moderne medikamentöse Behandlung Fortschritte erzielt worden auf den Gebieten der Herzkreislaufkrankheiten, Geburtshilfe, Stoffwechselkrankheiten (Diabetes), in der Schmerzbekämpfung etc.

Neben diesen Erfolgen steht aber die Medizin noch vor zahlreichen ungelösten Problemen, die zum Teil auch neu, d. h. direkt oder indirekt durch die Arzneimitteltherapie, aufgekommen sind. Bevor darauf eingegangen wird, soll kurz der Stand der heutigen Arzneimittelforschung betrachtet werden.

2. Arzneimittelforschung – heute

Ein wesentlicher Teil der modernen Arzneimittelforschung dreht sich um das Auffinden von biologisch aktiven Molekülen, die durch eine industrielle che-

mische Synthese oder auf biologischem Weg, z. B. durch Fermentation, zugänglich sind. Es handelt sich meist um relativ kleinmolekulare Substanzen, obwohl (siehe später) man sich auch mit Makromolekülen zu beschäftigen beginnt. Die Vorteile der kleinmolekularen Substanzen sind offensichtlich. Sie sind einer ökonomischen industriellen Synthese relativ gut zugänglich; viele davon können oral verabreicht werden, was z. B. für Makromoleküle vom Peptid- und Eiweissstyp nicht der Fall ist, und ferner ist die analytische Kontrolle von kleinmolekularen Substanzen im allgemeinen einfacher.

Die Wege, die zum Auffinden von neuen, für die Medizin nützlichen Substanzen beschritten werden, sind verschieden. Von grosser Wichtigkeit ist heute immer noch

2.1. der empirische Weg

Unsere heutige Kenntnis der molekularen Wirkungsweise der Pharmaka ist immer noch rudimentär. Man beginnt sich zwar etwas konkretere Vorstellungen zu machen über die Interaktion der Arzneimittelmoleküle mit dem biologischen Substrat, man hat Ideen über die Konfiguration gewisser pharmakologischer Rezeptoren, ihre Veränderung durch Pharmaka, die Rückwirkungen von Pharmaka-Rezeptor-Interaktionen auf die Zelle, z. B. auf die elektrische Aktivität von Neuronen etc.

Abb. 2* zeigt, wie man sich die Interaktion von Acetylcholinesterase mit seinem Rezeptor vorstellt.

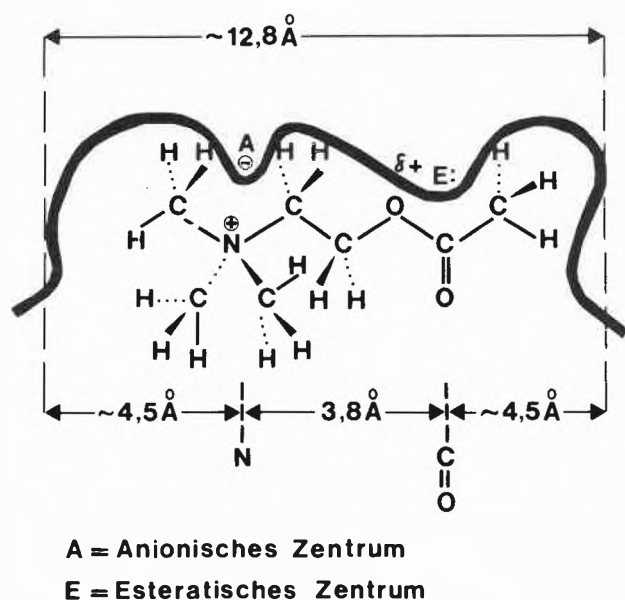


Abb. 2: Katalytisch aktive Stelle der Acetylcholinesterase

Solche relativ konkrete Hypothesen, speziell auch in bezug auf pharmakologische Rezeptoren, gibt es aber nicht viele, und auch die besten sind noch unvollständig. Deshalb bilden diese Vorstellungen noch keine praktisch wichtige Basis für eine gezielte Synthese bio-

* Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. P. G. Waser, Pharmakologisches Institut der Universität Zürich.

logisch aktiver Stoffe. Dazu kommt, dass auch andere biologische Vorgänge, die für eine Pharmakon-Wirkung wesentlich sind, z. B. ihr Transport durch biologische Barrieren (Magen-Darm, Blutgefässe, Blut-Hirn-Schranke, Zellmembranen etc.), ihre Veränderung im Organismus, ihre Interaktion mit anderen Fremdstoffen etc. meistens nur ungenügend bekannt sind. Es ist im wesentlichen die Unkenntnis dieses komplexen biologischen Geschehens, die zu einem empirischen Vorgehen in der Arzneimittelforschung zwingt.

Ein beträchtlicher Teil der Aktivität der pharmazeutischen Forschung befolgt den empirischen Weg. Tausende von neuen Molekülen werden jährlich synthetisiert und, da die Voraussage ihrer pharmakologischen Wirkung, basiert auf chemische Kriterien, im allgemeinen nicht möglich ist, in einem breit angelegten biologischen Testsystem auf biologische Wirkung geprüft. In gewissen Fällen wird die pharmakologische Wirkung auch erst am Menschen, d. h. in der klinischen Prüfung, entdeckt. Die Ernte des empirischen Weges ist mager; man schätzt, dass unter 5000–10000 getesteten neuen Verbindungen eine Marktreife erreicht.

Im Prinzip empirisch ist auch das Vorgehen, in welchem der synthetische Chemiker durch Mikroorganismen ersetzt wird: die Herstellung von Arzneimitteln durch Fermentation. Die Ausbeute an medizinisch verwendbaren Verbindungen ist ähnlich wie bei denjenigen, die der Chemiker synthetisiert. Trotzdem hat uns das empirische Vorgehen bis heute wohl am meisten wertvolle Medikamente gebracht, z. B. Psychopharmaka, Antihypertensiva, Antirheumatika, Analgetika, Antibiotika, Krebsmittel etc.

Ein anderer, nicht ganz empirischer Weg, um zu neuen biologisch aktiven Substanzen zu kommen, stützt sich auf die

2.2. Kräutermedizin und volkstümliche Erfahrungen

Durch Bearbeitung von biologischem Material, hauptsächlich Pflanzen, welche in der Medizin und Volksmedizin verwendet wurden und werden, sind in der Vergangenheit zahlreiche aktive Stoffe isoliert und charakterisiert worden. Als Beispiele seien genannt Atropin, Opiate, Digitalisglycoside, Mutterkorn-, Curare-Alkaloide, Reserpin etc. Dieses Vorgehen hat in jüngster Zeit von zwei verschiedenen Seiten her neue Impulse bekommen, nämlich durch die chinesische Kräutermedizin und die sogenannte marine Pharmakologie.

In der Volksrepublik China, aber auch in anderen Staaten, sind Anstrengungen im Gange, aus den Kräutern, die schon seit Jahrhunderten in der chinesischen Medizin gebraucht werden, die aktiven Prinzipien zu isolieren. Im Herbst 1973 hatte der Autor Gelegenheit, im Rahmen einer schweizerischen Delegation die Volksrepublik China zu besuchen und diese Forschungen in einigen Instituten in Peking und Schanghai zu studieren. Es werden mit grosser Begeisterung alle möglichen Inhaltsstoffe von chinesischen Medizinalpflanzen iso-

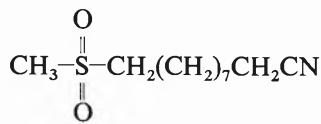


Abb. 3: Rorippin, aus *Rorippa montana*

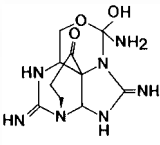
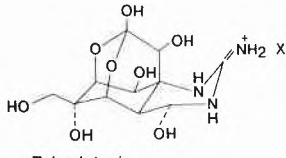
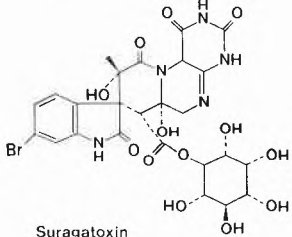
Toxin	Biol. action	Origin
	hypotensive paralytic	dinoflagellate
	neural and muscular paralysis	pufferfish
	parasympatho- lytic	mollusc

Abb. 4: Toxine marinen Ursprungs

Compounds with antibacterial activity

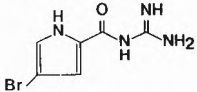
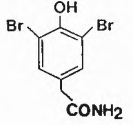
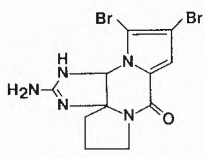
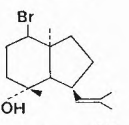
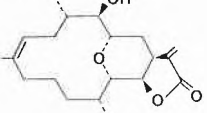
Structure	Origin
	Sponge
	Sponge
	Sponge
	Red alga
	Gorgonian

Abb. 5: Verbindungen marinen Ursprungs mit antibakterieller Aktivität

liert, in ihrer Struktur aufgeklärt, biologisch getestet und anschliessend zum Teil auch synthetisiert. Neben zahlreichen im Westen bereits bekannten Inhaltsstoffen befanden sich auch einzelne Verbindungen, die uns neu schienen, z.B. das Rorippin (aus *Rorippa montana*). Diese Substanz (sowie zahlreiche Derivate) wurde auch synthetisiert und ist jetzt in Rotchina in therapeutischem Gebrauch bei Bronchitis, welche als eines der dringendsten Gesundheitsprobleme betrachtet wird (Arbeitsausfall). Die Frage, ob die Erforschung der Inhaltsstoffe von chinesischen Heilkräutern zu wesentlichen Durchbrüchen in der Arzneimitteltherapie führen wird, kann wohl erst die Zukunft beantworten.

Neuerdings hat sich das Interesse der Arzneimittelforscher auch vermehrt den bisher relativ wenig erforschten *marinen Organismen* zugewendet. Man hofft, dass diese Organismen, die unter anderen Umweltsbedingungen leben als die terrestren, ergiebiger sind in bezug auf neuartige, für die Medizin interessante Wirkstoffe. Dazu kommt, dass zahlreiche Beobachtungen vorliegen, wonach marine Spezies, z.B. Algen, Korallen, Schwämme, Mollusken, Fische, besonders aus tropischen Gewässern, biologisch aktive Sub-

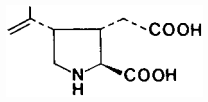
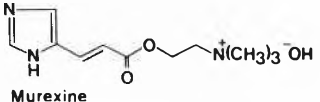
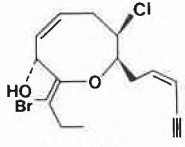
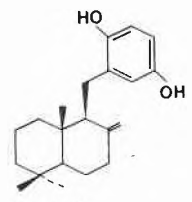
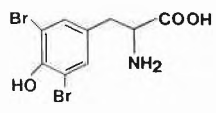
Compound	Biol. action	Origin
	anthelmintic	red alga
α -Kainic acid		
	hypotensive muscle relaxant	mollusc
Murexine		
	antiviral	red alga
Chondriol		
	fungicidal	brown alga
Zonarol		
	anti-thyroid	gorgonian, sponge
3,5-Dibromotyrosine		

Abb. 6: Verbindungen marinen Ursprungs mit verschiedenen biologischen Aktivitäten

stanzen bzw. Gifte enthalten. Basierend auf solchen und anderen Beobachtungen ist bereits eine beträchtliche Zahl neuer Verbindungen mit z.T. hoher biologischer Aktivität isoliert worden (Beispiele siehe Abb. 4 bis 6) [1].

In die Medizin haben bisher allerdings nur wenige Substanzen marinen Ursprungs Eingang gefunden (Abb. 7), jedoch ist zu erwarten, dass eine intensivere Bearbeitung des grossen Reservoirs weitgehend unerforschter mariner Pflanzen und Tiere Erfolge zeitigen wird.

Compound	Origin	Medical use
Cephalosporins	Cephalosporium acremonium marine fungus	Antibiotic
Kainic acid	Digenea simplex	Anthelmintic
Carrageenen	Chondrus species	Peptic ulcer
Alginate acid	Fucus species	Pharmaceutical
Agar	Macrocystis species	adjuvant
Protamine sulfate	Algae	Laxative
Nereistoxin	Sperm and testes of salmon	Heparin
15-epi-Prostaglandin A ₂	Lumbriconereis heteropoda annelid	neutralizing Precursor of Padan: Insecticide
	Gorgonian	Precursor of PG E ₂ and PG F ₂

Abb. 7: Substanzen marinen Ursprungs von Bedeutung für die Medizin

2.3. Rationale Forschung

Der rationalen oder gezielten Arzneimittelforschung liegt eine bestimmte Vorstellung zu Grunde, z.B. ein (oft hypothetischer) Wirkungsmechanismus, der beeinflusst oder, wenn gestört, restituiert werden soll. Zur Illustration dieses Vorgehens seien zwei Beispiele genannt: aus der Chemotherapie und aus der Neuropharmakologie.

Ein gezieltes Vorgehen, das in der *Chemotherapie* von Infektionskrankheiten zu Erfolgen geführt hat, basiert auf der Hypothese, dass für das Bakterienwachstum gewisse Metabolite essentiell sind. Durch strukturelle Änderung solcher Metabolite gelangte man dann zu Stoffen, welche entweder statt der natürlichen Metabolite in ein für die Bakterienzelle wichtiges Makromolekül eingebaut werden oder welche ein Enzym

Substitution	Analog	Natural compound
-F for -H	5-Fluorouracil	Uracil
-I for -CH ₃	5-Iododeoxyuridine	Thymidine
-NH ₂ for -OH	2,6-Diaminopurine	Guanine, adenine
-NH ₂ for -OH	Aminopterin	Folic acid
-SH for -NH ₂	6-Mercaptopurine	Adenine, hypoxanthine
-SH for -NH ₂	6-Thioguanine	Guanine
-N= for -CH=	8-Azaguanine	Guanine
Arabinose for ribose	1-β-D-Arabinosylcytosine	Cytosine

Abb. 8: Chemotherapeutika durch isosterische Substitution von natürlichen Metaboliten

blockieren, das spezifisch mit dem Metaboliten assoziiert ist. Solche molekulare Modifikationen wurden z. B. durch isosterische Substitutionen oder durch Einführung von sterisch verschiedenen Substituenten erzeugt (siehe Abb. 8) [2].

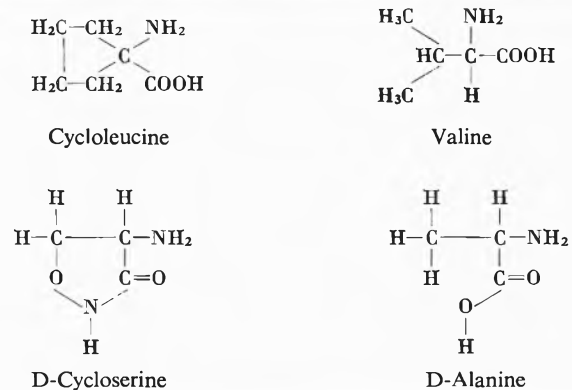


Abb. 9: Antimetaboliten durch Ringschlüsse aliphatischer Aminosäuren

Eine weitere Gruppe von Antimetaboliten wurde durch Ringschlüsse von aliphatischen Aminosäuren erhalten, z.B. das antineoplastische und Antimalariamittel Cycloleucin (L-Valin-Antagonist in der enzymatischen Synthese von Valyl-tRNA) und das Antibiotikum D-Cycloserin (kompetitiver Antagonist von D-Alanin in der Synthese des Peptidoglycanteils der Wand der Bakterienzelle) (Abb. 9) [2].

Ein anderes Vorgehen basiert auf den heutigen Kenntnissen der Architektur des DNA-Moleküls. Man kennt zur Zeit zahlreiche Chemotherapeutika, die an der DNA angreifen. Solche Medikamente sind z.B. die Trypanosomicide Acriflavin, Ethidium und Berenil, das Antischistosoma-Mittel Lucanthon, die Antimalaria-Mittel Chinin, Chinacrin und Chloroquin sowie antineoplastische Antibiotika, z.B. Mithramycin, Adreanomycin, Daunomycin und Anthramycin. Die meisten dieser DNA-komplexierenden Pharmaka binden sich an die Doppelhelix durch Interkalation [2]. Die biochemischen Konsequenzen können verschieden sein, z.B. präferentielle Inhibition der DNA-Replikation (Mitomycin) oder der RNA-Transkription (Actinomycin D), aber meistens sind beide Prozesse gehemmt.

Heute kennt man wichtige strukturelle Erfordernisse für die an DNA angreifenden Chemotherapeutika [2], die eine gewisse chemische Planung ermöglichen. Es kann hier darauf nicht im Detail eingegangen werden. Noch ein Beispiel eines gezielten Vorgehens, aus der *Neuropharmakologie*, sei erwähnt, allerdings in sehr vereinfachter Weise: die Entwicklung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin als Antiparkinson-Mittel.

Zwei wesentliche Befunde der Physiologie und Physiopathologie standen am Grunde dieser Entwicklung:

- a) die auf jahrelanger Grundlagenforschung beruhende Erkenntnis, dass Dopamin im nigrostriatalen System des Gehirns (das für die Regulation der extrapyramidalen Motorik bedeutsam ist) wahrscheinlich als Neurotransmitter wirkt, und
- b) die Entdeckung, dass Dopamin, normalerweise in hoher Konzentration in den extrapyramidalen Hirnzentren vorhanden, beim Parkinson-Syndrom stark vermindert ist.

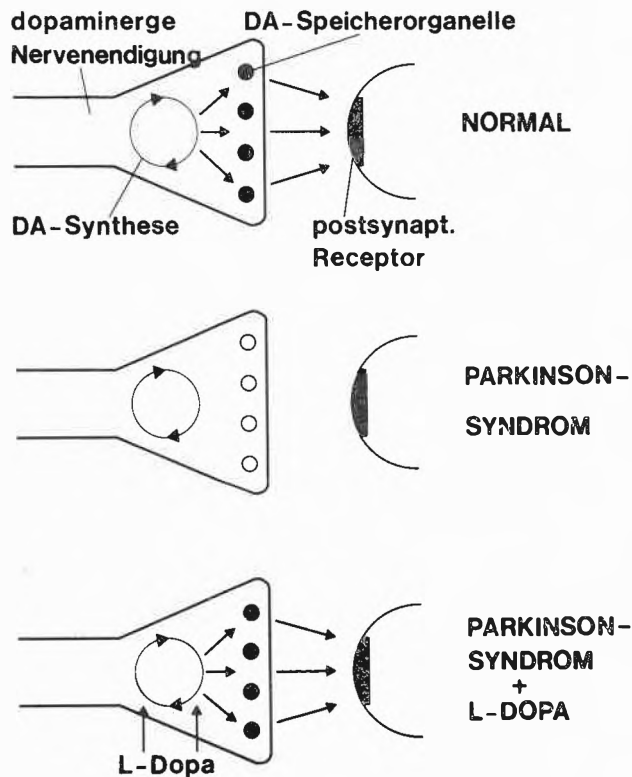


Abb. 10: L-Dopa und Parkinson-Syndrom: Biologische Grundlagen

Basierend auf diesen Befunden lag deshalb der rationale Schluss nahe, dass die Wiederauffüllung des fehlenden Dopamins in den extrapyramidalen Zentren die motorische Störung günstig beeinflussen könnte. Der natürliche Transmitter Dopamin kam aber für diese Auffüllung nicht in Frage, da er, wie damals schon bekannt war, die Blut/Hirn-Schranke nicht durchdringt. Deshalb fiel die Wahl auf L-Dopa, von dem gezeigt worden war, dass es aus dem Blut ins Gehirn übergeht und dort intraneuronal zu Dopamin umgewandelt wird.

Neben diesen Beispielen, die zeigen, dass aufgrund richtiger biologischer Hypothesen das anvisierte Ziel erreicht wurde, gibt es aber auch zahlreiche Fälle von gezielter Forschung, in denen sich die zugrundeliegende Hypothese nachträglich als falsch herausstellte, obwohl ein brauchbares Medikament resultierte.

Als neueres Beispiel sei α -Methyl-Dopa erwähnt, das aufgrund seiner Hemmwirkung auf Dopa-Decarboxylase als Antihypertensivum geprüft wurde, da man sich vorstellte, dass die Synthese des sympathischen

Überträgerstoffes Noradrenalin gehemmt würde. α -Methyl-Dopa zeigte tatsächlich eine blutdrucksenkende Wirkung beim Menschen und ist heute ein für diese Indikation häufig verwendetes Mittel. Hingegen ergab sich später, dass der Mechanismus, welcher der hypotensiven Wirkung dieses Medikamentes zugrundeliegt, nicht auf Hemmung der Dopa-Decarboxylase beruht, sondern ein anderer ist (zentrale catecholaminadrenerge Stimulation durch Bildung eines falschen Transmitters). Solche Beispiele könnten noch zahlreiche aufgezählt werden. Sie zeigen immerhin, dass eine falsche Hypothese besser ist als überhaupt keine Hypothese.

3. Arzneimittelforschung – morgen

Trotz wesentlicher Fortschritte der heutigen Arzneimittelforschung sind die ungelösten Probleme der modernen Medizin zahlreicher als die gelösten. Für Affektionen wie Krebs, Viruskrankheiten, Rheumatismus, Arteriosklerose, Autoimmunkrankheiten, degenerative und genetische Störungen etc. hat die Forschung trotz intensiver Bemühungen noch keinen wesentlichen Durchbruch aufzuweisen. Auch im Bereich der geistigen Störungen kann man trotz wichtiger Fortschritte noch nicht von einer kausalen Arzneimitteltherapie sprechen. Ferner hat uns der medizinische Fortschritt und dabei auch die Arzneimittelforschung neue Probleme gebracht. Dazu gehören z. B. die durch die Verlängerung des Lebensalters aufgetretene Vermehrung der Herz-Kreislauf-Krankheiten und der Osteo- und Arthropathien sowie die Probleme, die aus der Technik der Organtransplantation entstanden sind. Man kann sich fragen, ob wir auf diesen und anderen Problemgebieten der heutigen Medizin vom bisherigen – speziell dem synthetischen – Weg noch wesentliche Durchbrüche erwarten dürfen, einem Weg, der uns bereits Tausende von meist kleinmolekularen Verbindungen gebracht hat. Zeichnen sich für die Zukunft neue Wege der Arzneimittelforschung ab? Eröffnet uns die moderne Grundlagenforschung neue Möglichkeiten für Entwicklungen auf medizinisch-therapeutischem, diagnostischem und vielleicht auch prophylaktischem Gebiet?

Vorerst sei festgehalten, dass die bisherigen Wege der Arzneimittelforschung, selbst der empirische, für die Zukunft keineswegs obsolet sind. Jede neue chemische Struktur kann potentiell zu einem Medikament mit neuartigem Wirkungstyp führen. Es sei nur an ein Beispiel erinnert: die Benzodiazepine. So bleibt auch für die Zukunft die Hoffnung, dass originelle organische Chemie weitere Lösungen von medizinischen Problemen bringen wird. Gleichzeitig besteht die Verpflichtung für die Biologen, ihre Testsysteme aufgrund der Befunde der biologischen Grundlagenforschung und neuer medizinischer Erkenntnis zu verbessern, damit die Resultate in bezug auf menschliche Krankheiten relevanter werden. Etwas überspitzt formuliert gilt, dass eine neue chemische Verbindung so gut oder

schlecht ist wie das biologische Testsystem, in dem sie geprüft wird.

Neben der Weiterentwicklung der konventionellen Methoden zeichnen sich aber auch andere Möglichkeiten am Horizont ab. Diese haben ihren Ursprung in verschiedenen Fortschritten der Grundlagenforschung, die in den letzten Jahren gemacht wurden. Es seien nur einige erwähnt:

- 3.1: Die Möglichkeit, mit modernen Methoden und Instrumenten (Radioimmuntests, Gaschromatographie-Massenspektroskopie) kleinste Mengen (Fento- und Atomols) von endogenen Wirkstoffen in menschlichen und tierischen Geweben sowie Körpersäften zu bestimmen, und die modernen Techniken, solche Wirkstoffe zu isolieren und zu charakterisieren.
- 3.2: Die grossen Fortschritte in der Strukturaufklärung und Synthese hochmolekularer Stoffe wie Peptide und Nucleinsäuren.
- 3.3: Die enorme Zunahme des Wissens auf dem Gebiet der Immunologie und Zellbiologie.
- 3.4: Die Erkenntnisse der molekularen Biologie der Erbsubstanz, z. B. die Aufklärung des genetischen Codes mit der Möglichkeit der Gentransplantation.

Diese und andere moderne Errungenschaften werden für die Arzneimittelforschung Konsequenzen haben. Einmal hat man dank ihnen (z. B. durch Verbesserung der mikroanalytischen Technik) besseren Einblick gewonnen in die *regulatorischen Vorgänge* auf dem Niveau der Organe, Gewebe und Zellen von Mensch und höheren Tieren, ja es ist auch gelungen, neue endogene Wirkstoffe mit regulatorischen Funktionen aufzufinden. Ich erwähne als Beispiel die Isolation und Synthese der hypothalamischen releasing Hormone, thyrotropin releasing hormone und luteinizing hormone releasing hormone, die zum Teil als Diagnostika in die Medizin Eingang gefunden haben und die möglicherweise noch weitere medizinische Anwendungen finden werden. Interessanterweise scheint die Wirkung einiger dieser releasing Hormone, die z. T. im Gehirn relativ breite Verteilung besitzen (z. B. thyrotropin releasing hormone), nicht auf das System Hypothalamus-Hypophyse beschränkt zu sein. Eine andere endogene Wirkstoffgruppe, welche die Arzneimittelforschung stimuliert hat, sind die Prostaglandine, die ein weites Aktivitätsspektrum aufweisen, deren physiologische und pathophysiologische Bedeutung aber noch nicht vollständig geklärt ist.

Die weitere Erforschung der Regulationsvorgänge und der dabei beteiligten Wirkstoffe (Regulatorstoffe, Neurotransmitoren etc.) im menschlichen und tierischen Körper wird möglicherweise neue Wege für die Arzneimittelforschung eröffnen. In diesem Zusammenhang sind z. B. neue Befunde interessant, wonach Homogenate und synaptische Membranen von Ratten-

hirn morphinartige Pharmaka sowie Opiatantagonisten mit hoher Affinität und in stereospezifischer Weise binden. Aus diesen und anderen Befunden wurde auf das Vorhandensein von spezifischen Opiatrezeptoren im Gehirn geschlossen.

Ferner gelang es, aus dem Gehirn zwei Peptide (Abb. 11) zu isolieren, welche sich in Bindungsstudien wie Opiatagonisten verhalten und deren regionale Verteilung im Gehirn mit demjenigen der Opiatrezeptoren korreliert sind. Diese Peptide, auch morphin-like factor (MLF) oder Enkephaline genannt, zeigen an glattem Muskelgewebe *in vitro* ähnliche Wirkungen wie Morphin. Ferner wurde gefunden, dass bei Patienten mit starken Schmerzzuständen, z. B. Trigeminusneuralgie, diese Faktoren im Liquor cerebrospinalis vermindert sind [3,4]. Kürzlich ist aus dem Gehirn noch eine andere Substanz isoliert worden, welche sich an spezifische Antikörper, die gegen Morphin gerichtet sind, bindet. Auch dieser Faktor (morphin-like compound, MLC) hatte *in vitro* ähnliche Wirkung wie Morphin. Jedoch scheint die Substanz interessanterweise nicht Peptidcharakter zu haben [5]. Solche Befunde sind möglicherweise geeignet, auch der synthetischen Chemie neue Impulse zu geben.



Abb. 11: Enkephaline

Ein weiterer Weg, der die Pharmaka-Forschung potentiell befruchten kann, ergibt sich aus den *Fortschritten der Zellbiologie*, welche die *in-vitro*-Massenproduktion von eukaryoten Zellen (z. B. menschlichen) ermöglichen. Es ist denkbar, dass es dadurch gelingt, kompliziert gebaute Wirkstoffe in grösseren Mengen herzustellen. Die eukaryoten Zellen würden also in ähnlicher Weise eingesetzt wie Mikroorganismen in der klassischen Fermentation, z. B. von Antibiotika. Es ist bereits gelungen, gewisse relativ hochmolekulare Stoffe mit biologischer Aktivität aus Kulturen eukaryoter Zellen zu gewinnen, z. B. Wachstumshormon aus gewissen Tumorzellen, Urokinase aus Nierenzellen, Insulin aus Pankreas- β -Zellen und Heparin-ähnliche Substanzen aus Trophoblasten-Zellen. Mit der industriellen Produktion des einen oder anderen solcher Stoffe durch Zellkulturen in nicht allzu ferner Zukunft und einer weiteren industriellen Entwicklung der Zellkulturtechnik zur Produktion endogener Wirkstoffe kann deshalb gerechnet werden.

Ein anderes Gebiet, das in der Zukunft wahrscheinlich für die medizinische Prophylaxe, Diagnose und Therapie vermehrt an Wichtigkeit gewinnen wird, ist die *Immunologie*. Immunologische Vorgänge sind bei vielen Krankheiten und Affektionen, die heute noch zu den ungelösten Problemen der Medizin gehören, involviert, z. B. bei Krebs, Viruskrankheiten, Rheumatismus, Autoimmunkrankheiten, Transplantatabstos-

sungen etc. Praktische Applikationen von Fortschritten der immunologischen Grundlagenforschung zeichnen sich bereits am Horizont ab: bei der Selektion von Organspendern werden Histokompatibilitätstests verwendet. Ferner ermöglichen neuartige Vakzinen eine bessere Prophylaxe von Viruskrankheiten. Dies betrifft z. B. eine durch Fazekas im Laboratorium hergestellte Grippevakzine mit genetisch modifizierten Viren, die wirksam gegen die in Zukunft auftretenden, von Jahr zu Jahr mutierenden Grippevirusstämme ist [6]. Auch auf dem Gebiet der Antikörper zeichnen sich Durchbrüche ab. So gelang es, durch Fusion von Myelomzellen mit immunologisch kompetenten Lymphocyten zu einem System zu gelangen, das die Produktion von reinen Antikörpern *in vitro* zu ermöglichen scheint (Abb. 12) [7]. Reine monoklonale Antikörper hätten sicher eine Verwendung in der Diagnostik, würden aber wahrscheinlich auch in die Therapie Eingang finden. Man kann sie als eine Art Arzneimittel betrachten. Antikörper werden möglicherweise auch Bedeutung erlangen für die Detoxifikation von Pharmaka. So gelang es, durch Kupplung von Pharmaka an hochmolekulare Träger (z. B. Proteine) Antikörper gegen verschiedene Medikamente, z. B. Opiate und Digitoxin, zu gewinnen, die *in vivo* einen detoxifi-

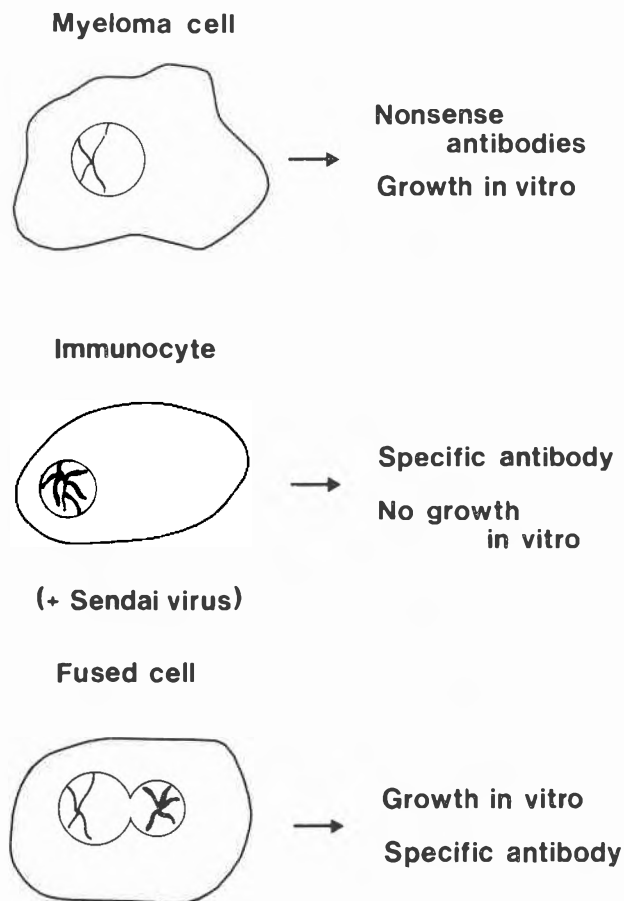


Abb. 12: Prinzip der Antikörperproduktion *in vitro* mit fusionierten Zellen

zierenden oder modifizierenden Effekt in bezug auf diese Medikamente hatten [8]. Andere wichtige Entwicklungen zeichnen sich ab auf dem Gebiet der Stimulation der spezifischen und unspezifischen Abwehrmechanismen des Körpers. Zu erwähnen ist die lebhafteste Forschungstätigkeit auf dem Gebiet von Interferon und des Thymusstoffes Thymosin.

Schlussendlich wäre das Orchester der Zukunftsmusik nicht komplett, ohne ein weiteres Instrument zu erwähnen, nämlich die *Gentransplantation* auf Zellkerne, schlagwortartig auch genetisches Engineering genannt. Diese Richtung ist heute im Kreuzfeuer der Kritik in wissenschaftlichen und politischen Kreisen. Auf diese Diskussionen soll jedoch nicht eingegangen werden; es ist hier vielmehr von Interesse, die praktischen Möglichkeiten, die die Gentransplantation für die Arzneimittelforschung eröffnet, kurz zu streifen. Unter Gentransplantation versteht man die künstliche Übertragung von aus natürlichem Material gewonnenen oder synthetisch hergestellten Genen oder Gensequenzen in den Kern einer Zelle, z. B. durch Viren auf eukaryote Zellen oder durch Bakteriophagen auf Bakterienzellen. Es handelt sich dabei um *in-vitro*-Versuche an Zellkulturen. Zweck dieser Übertragung ist es, zu Zellen zu kommen, welche infolge Einverleibung eines willkürlich gewählten strukturellen Gens gewünschte Moleküle (z. B. Polypeptide) in Zellkultur synthetisieren. Das Problem der Gentransplantation ist wohl im Prinzip mehr oder weniger gelöst. Einer praktischen Verwirklichung stehen aber noch grössere (wahrscheinlich aber nicht unlösbare) Schwierigkeiten entgegen. Wir dürfen uns deshalb den möglichen praktischen Konsequenzen des "genetic engineering" für die Zukunft nicht verschliessen. In diesem Sinne, allerdings noch optimistischer, hat sich auch Eduard Kellenberger in seinem Vorwort zum Jahresbericht des Mikrobiologischen Departements des Biozentrums Basel (1975) ausgedrückt, nämlich, ich zitiere: "Times have come in which innovations have to be introduced in industry to replace obsolete techniques. We are convinced that genetically engineered microorganisms will be of immediate importance for the biosynthesis of important compounds for nutrition as well as for starting substances for pharmaceutical products." Kellenberger fügt allerdings etwas weiter unten bei: "Everything in the power of man has to be done to prevent abuses and accidental hazards in these fields."

4. Schlussbemerkungen

Es sei zum Schluss noch gestattet, ein Anliegen in bezug auf die Grundlagenforschung zu unterbreiten. In einer Zeit, wo berechtigterweise die Bedeutung der angewandten und der sogenannten gesellschaftlich relevanten Forschung stark betont wird, darf die Grundlagenforschung nicht ins Hintertreffen geraten. Die chemische und biologische Grundlagenforschung war in der Vergangenheit eine wesentliche Quelle für wich-

tige Innovationen auf dem Arzneimittelgebiet und wird dies wahrscheinlich auch in Zukunft sein. Wir müssen deshalb für ein gesundes Gleichgewicht zwischen Grundlagen- und angewandter Forschung auch in unserem Lande besorgt sein. Beide sind gleichberechtigte Schwestern. Es ist deshalb auf eine weitere harmonische Zusammenarbeit zwischen Hochschulen und industriellen Forschungsabteilungen zu hoffen, eine Zusammenarbeit, die in der Vergangenheit wesentlich zum Erfolg der schweizerischen Arzneimittelforschung beigetragen hat.

Literatur

- 1 *J. T. Baker and V. Murphy-Steinmann*: Handbook of Marine Sciences – Marine Organisms, Chemical Rubber Company Press. Inc. Cleveland, Ohio, USA.
- 2 *F. E. Hahn*: Strategy and tactics of chemotherapeutic drug development, *Die Naturwissenschaften* 62 (1975) 449–58.
- 3 *J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan and H. R. Morris*: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity, *Nature* 258 (1975) 577–9.
- 4 *L. Terenius and A. Wahlström*: Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF, *Life Sci.* 16 (1975) 1759–64.
- 5 *A. R. Gintzler, A. Levy and S. Spector*: Presence of a morphine-like compound in the central nervous system, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1976, in press.
- 6 *Th. Staehelin*: Kleine chemische Veränderungen – grosse biologische Folgen. Das Influenza-Virus und unser Immunsystem, *Chimia* 30 (1976) 14–20.
- 7 *G. Köhler and C. Milstein*: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity, *Nature* 256 (1975) 495–7.
- 8 *S. Spector*: Antibodies as pharmacological agents, *Biochemical Pharmacology* 1976, in press.