Die Waffen der modernen Medizin

Entwicklung neuer Antibiotika und Arzneimittel sind ein Thema der 61. Lindauer Nobelpreisträgertagung vom 26. Juni bis 1. Juli 2011

Datum | Date
10.06.2011

www.lindau-nobel.org
(Webseite mit Tagungsprogramm)

www.lindau.nature.com
(Blogs – deutsch, englisch, chinesisch, spanisch – und Twitter, Videos, Flickr, Facebook zur 61. Tagung)

Die Menschheit braucht dringend neue Antibiotika. „Die Welt steht kurz davor, diese Wunderheilmittel zu verlieren", warnte im April 2011 Margaret Chan, die Generaldirektorin der Weltgesundheitsorganisation. Denn immer mehr Bakterienstämme erweisen sich als resistent gegen die Behandlung mit diesen Medikamenten, die einst die wirkungsvollste Waffe der modernen Medizin waren. Die Chemienobelpreisträger der beiden vergangenen Jahre haben viel versprechende Syntheseverfahren und Ansatzpunkte für neue Antibiotika entdeckt. Drei von ihnen (**Ei-ichi Negishi**, **Thomas Steitz**, **Ada Yonath**) nehmen an der 61. Nobelpreisträgertagung teil, die der Medizin gewidmet ist und 570 Nachwuchswissenschaftler und insgesamt 24 Laureaten sowie mit Unni Karunakara, Internationaler Präsident der mit dem Friedensnobelpreis ausgezeichneten Organisation **„Ärzte ohne Grenzen"**, in Lindau zusammenführt.

Die Hälfte aller verfügbaren Antibiotika greift die Ribosomen von Bakterien an, die etwas anders aufgebaut sind als diejenigen von Menschen. Ribosomen sind molekulare Maschinen aus Hunderttausenden von Atomen, welche die genetischen Baupläne eines Organismus in Proteine übersetzen. Viele Antibiotika töten Bakterien also dadurch ab, dass sie bei ihnen die Herstellung lebenswichtiger Proteine unterbinden. Das war grundsätzlich bereits bekannt, als es **Ada Yonath**, Venki Ramakrishnan und **Thomas Steitz** gelang, die Struktur bakterieller Ribosome in atomarer Auflösung zu entschlüsseln, wofür sie 2009 mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet wurden. Aber erst ihr röntgenkristallographischer Blick in das Innere des Ribosoms gab Aufschluss darüber, wo genau sich verschiedene Antibiotika an das Ribosom binden und wie sie dort wirken.

Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau

Christian Rapp
Kommunikation
media@lindau-nobel.org

Phone +49 (0)8382 27731-15
Fax +49 (0)8382 27731-13

Leitstrukturen aus dem Ribosom

Die Antibiotika-Klasse der Makrolide blockiert zum Beispiel den Tunnel, durch den neu gebildete Proteinketten das Ribosom verlassen und verhindert dadurch deren Verlängerung. Gegen diese „molekulare Verstopfung", wie **Thomas Steitz** das Phänomen bezeichnet, versuchen sich Bakterien durch Mutationen zu wehren, die Teile des Tunnels so verändern, dass die Makrolide darin keinen Halt mehr finden. Andere Antibiotika wirken schon vor dem Tunneleingang: Sie verfälschen die Übersetzung der genetischen Information oder unterbinden die Verknüpfung einzelner Aminosäuren mit dem entstehenden Protein. Auch darauf reagieren Bakterien mit Mutationen, die sie resistent machen. Analysiert man nun Atom für Atom die Bindungsstellen der Antibiotika und die Moleküle des Bakteriums, die für die Mutation verantwortlich sind, dann lassen sich daraus Leitstrukturen für die Synthese von Antibiotika ableiten, die präziser binden und weniger anfällig für Mutationen sind.

Während alle drei Chemienobelpreisträger des Jahres 2009 das Bindungsverhalten zahlreicher Antibiotika im Ribosom untersucht haben, engagiert sich besonders **Steitz** für die Entwicklung neuer Antibiotika. Von seinem Weg aus der Grundlagenforschung in die angewandte Wissenschaft wird er in seinem Vortrag „From the Structure of the Ribosome to the Design of New Antibiotics" auf der 61. Tagung der Nobelpreisträger berichten. Ein von ihm mitbegründetes Unternehmen ist auf das strukturbasierte, computerunterstützte Design neuer Wirkstoffe spezialisiert, die am Ribosom angreifen. Zwei dieser Wirkstoffe befinden sich bereits in klinischer Prüfung.

Palladium ermöglicht präzise Synthesen

Antibiotika sind ursprünglich Stoffwechselprodukte von Pilzen oder Bakterien. Wie alle organischen Moleküle bestehen sie im Wesentlichen aus einem Kohlenstoffgerüst. Um dafür nötige Einfachbindungen zwischen Kohlenstoffen zum Beispiel im strukturbasierten Design zu synthetisieren, bedarf es chemischer Kunstgriffe, welche die Kohlenstoffatome dazu anregen, miteinander zu reagieren. Diese versuchen ihre äußere Elektronenschale nämlich bevorzugt in

Datum | Date
10.06.2011

www.lindau-nobel.org
(Webseite mit Tagungsprogramm)

www.lindau.nature.com
(Blogs – deutsch, englisch, chinesisch, spanisch – und Twitter, Videos, Flickr, Facebook zur 61. Tagung)

Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau

Christian Rapp
Kommunikation
media@lindau-nobel.org

Phone +49 (0)8382 27731-15
Fax +49 (0)8382 27731-13

Datum | Date
10.06.2011

www.lindau-nobel.org
(Webseite mit Tagungsprogramm)

www.lindau.nature.com
(Blogs – deutsch, englisch, chinesisch, spanisch – und Twitter, Videos, Flickr, Facebook zur 61. Tagung)

festen Bindungen mit Wasserstoff zu sättigen und haben kaum Anlass, sich daraus zu lösen – wenn ihnen nicht durch einen Katalysator, der eine Reaktion anstößt, auf die Sprünge geholfen wird. Richard F. Heck, **Ei-ichi Negishi** und Akira Suzuki haben präzise Syntheseverfahren für komplexe organische Moleküle entwickelt, in denen das platinähnliche Metall Palladium die Rolle dieses Katalysators spielt. Dafür wurde er mit dem Chemie-Nobelpreis 2010 ausgezeichnet.

Welche Möglichkeiten der Katalysator Palladium bietet, darüber wird Ei-ichi Negishi in seinem Vortrag „Magical Power of d-Block Transition Metals: Past, Present and Future" in Lindau berichten. Das Antibiotikum Vancomycin zum Beispiel wurde in den 1950er Jahren aus Bodenproben im Dschungel von Borneo isoliert. Es galt lange als letztes mögliches Mittel („Reserveantibiotikum") zur Behandlung von schweren Infektionen mit multiresistenten *staphylococcus aureus*-Bakterien (MRSA), die als Krankenhauskeime besonders nach Operationen lebensbedrohliche Folgen haben können. Dann tauchten immer häufiger MRSA-Stämme auf, die auch gegen Vancomycin resistent waren. Mit Hilfe des Katalysators Palladium gelingt es Arzneimittelforschern, Varianten des Vancomycins und neue Antibiotika zu synthetisieren, die auch Vancomycin-resistente Erreger in Schach halten können.

Die von **Ei-ichi Negishi** und seinen Co-Laureaten entwickelten Syntheseverfahren erlauben auch den präzisen Nachbau von Naturstoffen, die eine therapeutische Wirksamkeit besitzen. Dieser Nachbau ist oft notwendig, um das Potential dieser Substanzen prüfen zu können. Denn sie kommen, wie etwa das in einem Tiefseeschwamm entdeckte Discodermolid, in der Natur nur in geringen Mengen vor.

Regulierende Eingriffe in das Recycling der Zellen

Im Überfluss verfügen dagegen die Zellen lebender Organismen über fassförmige Recyclingmaschinen, die falsch gefertigte oder nicht mehr benötigte Proteine abbauen, um ihre Bruchstücke einer Wiederverwendung zuzuführen. Jede menschliche Körperzelle enthält rund 30.000 dieser Proteasomen, ohne deren

Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau

Christian Rapp
Kommunikation
media@lindau-nobel.org

Phone +49 (0)8382 27731-15
Fax +49 (0)8382 27731-13

Arbeit sie sich nicht in einem gesunden Gleichgewicht halten könnte. So müssen falsch gefaltete Proteine gleich nach ihrer Entstehung aktiv entsorgt werden, damit sie kein Unheil anrichten. Wachstumsfaktoren, die während der Zellteilung wichtig sind, müssen rechtzeitig wieder abgebaut werden, um die Zelle vor unkontrolliertem Wachstum zu bewahren. Andererseits dürfen wachstumshemmende Moleküle, die Tumorsuppressoren, nicht vorschnell zerstört werden.

Diejenigen Proteine, die für Abbau und Recycling vorgesehen sind, markiert die Zelle mit spezialisierten Etiketten, den allgegenwärtigen Ubiquitinen. Für die Entdeckung dieses zentralen Bestandteils der zellulären Qualitätskontrolle wurden **Aaron Ciechanover**, **Avram Hershko** und Irwin Rose 2004 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Seiner grundlegenden Bedeutung entsprechend, bietet das Ubiquitin-Proteasom-System wichtige Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Arzneimittel. Ein erster Proteasom-Inhibitor für die Behandlung bestimmter Krebsarten ist bereits seit einigen Jahren zugelassen. In seinem Vortrag „The Ubiquitin Proteolytic System as a Novel Drug Development Platform" wird **Aaron Ciechanover**, aufzeigen, für welche Indikationen sich die Ubiquitine und das Proteasom möglicherweise als Wirkorte neuer Arzneimittel eignen.

Einen sehenswerten Überblick über wesentliche Etappen der Arzneimittelforschung von der Entdeckung von Schmerzmitteln bis zur Perspektive einer personalisierten Medizin hat **Aaron Ciechanover** bei der Lindauer Nobelpreisträgertagung 2009 gegeben – in seinem in der Mediathek abrufbaren Vortrag „Drug Discovery and Biomedical Research in the 21st century – The third revolution": http://tinyurl.com/5vlx7r3

Kontakt für Medien:
Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau

Christian Rapp, Leiter Kommunikation
Tel. + 49 (0) 8382 277 3115
christian.rapp@lindau-nobel.org oder media@lindau-nobel.org
Das Programm der 61. Tagung der Nobelpreisträger: http://tinyurl.com/3gadrpu

Datum | Date
10.06.2011

www.lindau-nobel.org
(Webseite mit Tagungsprogramm)

www.lindau.nature.com
(Blogs – deutsch, englisch, chinesisch, spanisch – und Twitter, Videos, Flickr, Facebook zur 61. Tagung)

Kuratorium für die Tagungen der Nobelpreisträger in Lindau

Christian Rapp
Kommunikation
media@lindau-nobel.org

Phone +49 (0)8382 27731-15
Fax +49 (0)8382 27731-13