

Anna Höll

***In Silico Screenings* in der Arzneimittelentwicklung**

Ziel des Vortrags war, der Regionalgruppe einen Einblick in die Entwicklung von Medikamenten zu geben. Besonderer Fokus lag dabei auf *In Silico Screenings* - computergestützte Verfahren, bei denen viele Moleküle virtuell getestet werden. Dabei wird simuliert, wie gut sie an ein bestimmtes Ziel (z. B. ein Protein) binden. So können schnell und kostengünstig mögliche Wirkstoffe gefunden werden, ohne sofort Experimente im Labor durchführen zu müssen.

Was ist ein Arzneimittel?

Das österreichische Arzneimittelgesetz definiert Arzneimittel als „Stoffe [...], die [...] als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung [...] menschlicher Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind“ (§ 1 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG¹)). Aber auch Stoffe, „die [...] verabreicht werden können, um [...] die physiologischen Funktionen [...] zu beeinflussen oder als Grundlage für eine medizinische Diagnose dienen“ (§ 1 Abs. 1 AMG), beispielsweise Kontrastmittel, gehören zu den Arzneimitteln. Nahrungsergänzungsmittel hingegen zählen zu den Lebensmitteln und fallen unter das Lebensmittelgesetz. Für Tierarzneimittel gibt es ein eigenes Tierarzneimittelgesetz.

Zahlen und Fakten

Je nach Quelle betragen die Kosten für die Entwicklung eines Medikaments zwischen 0.6 bis 2.7 Milliarden US-Dollar, die Dauer beläuft sich durchschnittlich zwischen 7 bis 15 Jahren. Im Jahr 2025 empfahl die European Medicines Agency (EMA)² die Zulassung von 104 Arzneimitteln, darunter 30 mit neuen Wirkstoffen, 21 Orphan-Drugs³, 41 Biosimilars⁴ und 12 Generika⁵.

Vom Molekül zum Medikament: Phasen der Arzneimittelentwicklung

Am Beginn der Arzneimittelentwicklung steht die Wirkstoffentdeckung. Hierbei werden Stoffe gesucht und getestet, die eine gewünschte Wirkung im Körper haben. Es gibt

¹ AMG: <https://ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>

² EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

³ Orphan-Drug: Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen; besondere Patentrechte

⁴ Biosimilars: Nachahmerprodukte biologischer Arzneimittel („Biologics“)

⁵ Generika: Nachahmerprodukte mit gleichem (chemisch synthetisierten) Wirkstoff

verschiedene Strategien zur Wirkstofffindung. In diesem Vortrag wird der Fokus auf virtuelle Methoden gelegt, wie weiter unten genauer beschrieben wird.

Potenziell geeignete Stoffe werden dann in vorklinischen Studien weiter untersucht. Zur Vorklinik zählen alle Studien außerhalb des Menschen. Dazu gehören beispielsweise Experimente in der Zellkultur oder mit isolierten Organen, aber auch Tierversuche. Nach wie vor sind Tierversuche in der Pharmaforschung notwendig, um neue Wirkstoffe auf Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen, bevor sie am Menschen getestet werden. Die Experimente werden nach strengen ethischen Richtlinien und wissenschaftlichen Standards geplant und durchgeführt, um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Zur Gänze ersetzen lassen sich Tierversuche bislang leider nicht.

Fallen die Ergebnisse der Vorklinik positiv aus, wird ein Wirkstoff in der Klinik untersucht. In Österreich darf mit einer klinischen Prüfung nur begonnen werden, wenn das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen diese genehmigt, wofür unter anderem eine positive Stellungnahme einer unabhängigen Ethikkommission notwendig ist. Klinische Untersuchungen verlaufen typischerweise in drei Phasen. In Phase 1 wird die Substanz erstmals einigen wenigen gesunden Proband:innen verabreicht, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu testen. Darauf folgt Phase 2, in der erstmals der Effekt an einer kleinen Gruppe an Patient:innen erforscht wird. In Phase 3 erfolgt der Wirksamkeitsnachweis mit einigen hundert bis tausenden Patient:innen.

Basierend auf den Studienergebnissen prüft die EMA die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines neuen Arzneimittels und empfiehlt dieses gegebenenfalls der Europäischen Kommission zur Zulassung. Medikamente werden auch nach der Zulassung überwacht, man spricht von der sogenannten Pharmakovigilanz.

Computerbasierte Wirkstofffindung: *In Silico Screenings*

In Silico Screenings sind computergestützte Methoden in der Wirkstoffforschung, die dazu dienen, potenzielle Arzneistoffe zu Beginn der Arzneimittelforschung zu identifizieren. Es gibt eine Vielzahl an Softwares. Hier möchte ich etwas näher auf das Pharmakophor-Modelling mit dem Tool LigandScout eingehen, das ich selbst für mein Forschungsprojekt verwendet habe. Ein Pharmakophor beschreibt die räumliche Anordnung von funktionellen Gruppen, die beispielsweise für die Bindung von einem Molekül an ein Zielprotein notwendig sind. Diese Pharmakophor-Modelle werden dazu verwendet, große Datenbanken mit chemischen Verbindungen zu ‚screenen‘ und dadurch Moleküle zu identifizieren, die potenziell an das gewünschte Zielprotein binden („Hits“). Vielversprechende ‚Hits‘ aus den *In Silico Screenings* werden anschließend im Labor untersucht.

Auf diese Weise konnte ich in meinem Dissertationsprojekt eine Substanz identifizieren, die an mein Zielprotein bindet. Diese Substanz bildet die Grundlage für das Design neuer, wirksamerer und spezifischer Hemmstoffe, die potenziell zur Behandlung bestimmter Krebsarten, Stoffwechselerkrankungen oder Infektionen verwendet werden können.

Arzneimittelwerbung

Ein sensibler Bereich wie der Arzneimittelmarkt erfordert klare gesetzliche Vorgaben, um Patient:innen vor irreführender oder unangemessener Beeinflussung zu schützen. Die Werbung für Medikamente unterliegt daher strengen Regeln. So dürfen beispielsweise rezeptpflichtige Präparate nicht beworben werden. Diese Regelungen lassen sich jedoch in manchen Fällen kreativ umgehen: So durfte Firma ratiopharm bis vor kurzem noch keine Werbung für Mexalen Tabletten machen, da es auch rezeptpflichtige Arzneimittel mit demselben Namen gibt. Nach Umbenennung dieser rezeptpflichtigen Präparate in „Mexaratio“ ließ sich das umgehen - und seither gibt es Werbungen für Mexalen Tabletten.

Diskussion

Die anschließende Diskussion profitierte sehr von der Interdisziplinarität von PRO SCIENTIA. Als Strukturbiologin hat mich besonders das Interesse der Gruppe an Proteinfaltung und Proteinstrukturen gefreut. So haben wir gemeinsam mit SWISS-Model (<https://swissmodel.expasy.org/>) ein Homologiemodell für das Protein Keratin gebastelt (von griechisch *kéras* Genitiv *kératos* für „Horn“, wie Historiker und Jahressprecher Simon Rabensteiner wusste). Anschließend haben wir noch das KI-basierte Tool AlphaFold (<https://alphafoldserver.com/>) für die Strukturvorhersage von Keratin verwendet und die beiden Modelle verglichen. Insgesamt wurde dabei einmal mehr deutlich, wie bereichernd der interdisziplinäre Austausch ist und wie spannend es sein kann, unterschiedliche Perspektiven miteinander zu verbinden.

Literaturverzeichnis

Republik Österreich. (1983). *Arzneimittelgesetz (AMG)*, BGBl. Nr. 185/1983 in der geltenden Fassung. Abgerufen von <https://www.ris.bka.gv.at/>

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). *Jahresberichte und Facts-Folder*. BASG. Abgerufen von <https://www.basg.gv.at/ueber-uns/publikationen/>

European Medicines Agency. *Annual reports and work programmes*. Abgerufen von <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes>

LigandScout Docking Software: <https://docs.inteligand.com/ligandscout/>