

Open Science beschleunigt die Entwicklung von Wirkstoffen

Eine zukunftsweisende Kooperation zwischen Industrie und Academia

Im 19. Jahrhundert war das Rhein-Main-Gebiet die Apotheke Deutschlands. Schon damals arbeiteten Mediziner wie Paul Ehrlich und Emil Behring bei der Entwicklung von Wirkstoffen wie dem Diphtherie-Serum eng mit der Hoechst AG zusammen. Kaum bekannt ist, dass es eine solche Kooperation zwischen Industrie und Forschung auch heute wieder gibt: Im Structural Genomics Consortium, kurz SGC, arbeiten Pharmakonzerne und Wissenschaftler weltweit zusammen, um die Entwicklung von Wirkstoffen zu beschleunigen. Seit 2017 gibt



Prof. Stefan Knapp

es auch einen SGC-Standort in Frankfurt unter der Leitung von Prof. Stefan Knapp.

Es begann im Jahr 2004, als die Pharmafirma Smith Glaxo Smith Kline an die Universitäten in Toronto und Oxford mit dem Vorschlag einer Kooperation herantrat. Mithilfe der Hochdurchsatz-Kristallographie wollten sie sich an die Mammutaufgabe wagen, die Strukturen hunderter Proteine aufzuklären, die als Ziele für neue Wirkstoffe infrage kamen. Man wusste, dass diese Proteine Taschen haben, in die Botenmoleküle hineinpassen wie der Schlüssel ins Schloss. Das Ziel war, Wirkstoffmoleküle zu designen, die ebenfalls in die Taschen passen, um so bestimmte Signalwege zu modulieren, die bei Krankheiten außer Kontrolle geraten.

Das war die Geburtsstunde des Structural Genomics Consortiums. Es wurde als Öffentlich-Private-Partnerschaft gegründet. Das Besondere: Die Partner vereinbarten, nicht nur alle Proteinstrukturen unmittelbar in Datenbanken zu veröffentlichen, sondern auch Moleküle und Reagenzien mit der Welt ohne komplizierte kontraktuelle Arrangements zu teilen. Gefördert wurde das Projekt in England durch den Wellcome Trust. Inzwischen werden die von Patientenorganisationen unterstützten Projekte sofort mittels öffentlicher Laborjournale dargelegt, die es anderen Gruppen erleichtern sollen, ohne zeitliche Verzögerung an diesen Krankheiten zum Wohle der Patienten zu forschen.

Der Chemiker Stefan Knapp war von Anfang an dabei. Er gab seine Position als leitender Wissenschaftler bei der Pharmacia Corporation in Mailand auf, um an der Oxford University eine Forschergruppe im Rahmen des Structural Genomic Consortiums aufzubauen. Seine Gruppe klärte mehrere hundert pharmazeutisch relevanter Proteinstrukturen auf, insbesondere Strukturen von Signalmolekülen, den sogenannten Proteinkinasen. Diese Enzyme katalysieren die Übertragung von Phosphat aus dem ATP auf Proteine und andere Moleküle und schalten so ihre Funktion an oder aus. Im Menschen werden mehr als 500 Proteinkinasen exprimiert. Die Gruppe von Stefan Knapp spielte bei der Aufklärung ihrer Strukturen eine Vorreiterrolle: Sie entschlüsselte mehr als 80 dieser Proteinstrukturen.

2010 kamen dann Inhibitoren für epigenetische Prozesse hinzu. „Wir interessieren uns insbesondere für Domänen, an denen kleine Proteine den epigenetischen Code auf dem Chromatin auslesen, denn sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Genexpression“, erklärt Stefan Knapp. Der Einstieg in dieses damals noch unbestellte Feld war unkompliziert, weil es noch

keine durch Patente geschützten Strukturen gab. Inzwischen hat das SGC über 50 Inhibitoren für epigenetische Regulatoren entwickelt. Mit ihrer Hilfe hofft man künftig Krankheiten, die epigenetische Ursache haben, zu heilen. Diese Inhibitoren führten zu derzeit mehr als 20 klinischen Studien, in denen optimierte Inhibitoren epigenetischer Regulatoren an Krebspatienten getestet werden.

Diskussion: zu geringe Reproduzierbarkeit von Daten?

Die Zusammenarbeit zwischen Forschungseinrichtungen und Pharmafirmen gewann 2011 noch einmal mehr Bedeutung, als in der Fachzeitschrift „Nature“ eine Diskussion über die geringe Reproduzierbarkeit von Daten entbrannte, die von akademischen Gruppen publiziert wurden. Einer der Gründe für die geringe Reproduzierbarkeit ist, dass die Moleküle wie zum Beispiel neuartige Inhibitoren in einem akademischen Kontext oft nicht so umfassend charakterisiert werden. Haben Wissenschaftler zum Beispiel einen Wirkstoff gefunden, der die Wirkung einer bestimmten Proteinkinase hemmt, testen sie ihn aus Kostengründen oft nur gegen wenige andere Proteinkinasen. Wirkt er auf diese nicht, bezeichnen ihren Wirkstoff als spezifisch. „Das ist auch richtig, aber man müsste ihn gegen die gesamte Kinasefamilie testen sowie im Prinzip gegen alle anderen Proteine auch, um sicher zu sein, dass er nur diese eine Kinase spezifisch hemmt“, erklärt Dr. Susanne Müller-Knapp, Geschäftsführerin des SGC Frankfurt. Auch hier sind gemeinsame Anstrengungen in Hochdurchsatz-Experimenten nötig.

Seit 2015 ist Stefan Knapp Professor für Pharmazeutische Chemie an der Goethe-Universität und leitet eine Forschergruppe am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften (BMLS). 2017 gründete

er in Frankfurt einen neuen Standort des Structural Genomics Consortiums, der heute über 30 Wissenschaftler beschäftigt. Seitdem sind regelmäßig Firmenchefs und Forschungsleiter der großen Pharmafirmen in Frankfurt. Zu dem Netzwerk gehören inzwischen AbbVie, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck KGaA, Darmstadt, MSD (Merck & Co USA und Kanada), Novartis Pharma, Pfizer und Takeda (Osaka).

„Das ist eine einmalige und vielschichtige Zusammenarbeit, denn sie betrifft sowohl die wissenschaftliche Seite als auch das Management von Projekten“, erklärt Susanne Müller-Knapp. Auch für Doktoranden ist dieser Kontakt für die weitere Planung ihrer Karriere wichtig. Erst im Juni 2019 reiste das gesamte Direktorium des SGC einschließlich der Führungskräfte des US National Institutes of Health zu drei wichtigen SGC-Veranstaltungen an die Goethe-Universität.

In einer dieser Veranstaltungen, dem von Susanne Müller-Knapp organisierten „Donated Chemical Probe Meeting“, erklärten sich die am Projekt beteiligten sieben Pharmafirmen bereit, je zehn „Probes“ kostenlos zur Verfügung zu stellen. Das sind selektive Inhibitoren, die Forschern dabei helfen, die biologische Rolle wichtiger Signalmoleküle besser zu verstehen. An der Goethe-Universität wurde eine Datenbank für diese Moleküle aufgebaut. Sie stellt Wissenschaftlern weltweit die benötigten Detailinformationen zur Verfügung. Zusätzlich werden die Moleküle von Frankfurt aus in alle Welt verschickt. Durch den freien Zugang zu den Molekülen und Daten erhöht sich die Anzahl der Studien und damit die Chance, neue Erkenntnisse zu gewinnen, die bei der Bekämpfung von Krankheiten wie Krebs, HIV, hormonelle oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen helfen.

„Ich bin überzeugt, dass das SGC ‚Open Science‘-Modell der offenen Zusammenarbeit zwischen Arbeitsgruppen in akademischen Instituten und der Industrie zu neuen Therapien und schneller zu Fortschritten in der medizinischen Grundlagenforschung führen wird“, fügt Stefan Knapp hinzu. „Die Goethe-Universität spielt bei diesen innovativen Ansätzen eine führende Rolle“.

Anne Hardy

<https://www.sgc-frankfurt.de/>