Tierisch gute Arzneimittel

Vielen unserer heutigen Arzneimittel liegt keine gezielte Wirkstoffsuche, sondern eine Aneinanderkettung von Zufällen zugrunde, die zur Entdeckung ihres therapeutischen Potentials geführt hat. Anhand von drei Beispielen – Warfarin, Captopril und Exenatide – wird gezeigt, dass auch Tiere bei der (zufälligen) Wirkstofffindung mitunter eine wichtige Rolle gespielt haben. Die Akteure des folgenden Beitrages sind Rinder, Ratten, Schlangen und Echsen.

Es ist zu erwarten, dass die Bedeutung von Tieren als Wirkstoffreservoir für die Arzneimittelforschung sogar zunimmt, weil man sich nicht mehr nur auf Zufälle verlassen will. Schon heute wird bei unterschiedlichsten Tierspezies gezielt nach pharmakologisch wirksamen Substanzen gesucht.

Peter Kleist[a], *Claudia Zerobin Kleist*[b]

a Schweizerische Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (SGPM)

b Schweizerische Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie (SGGP)

Bis weit in das 20. Jahrhundert hinein wurde die industrielle Arzneistoffentwicklung von Zufallsentdeckungen geprägt. Einer nicht unbedeutenden Anzahl unserer heute verwendeten Arzneimittel liegt daher keine gezielte Wirkstoffsuche, sondern eine Aneinanderkettung von Zufällen zugrunde – gepaart mit Beobachtungs- und Kombinationsgabe, dem Glauben an die Richtigkeit einer Idee und einer gehörigen Portion Hartnäckigkeit. Beispielhaft sei die Entdeckung des Penicillins durch den englischen Arzt Alexander Fleming genannt. Manche Arzneistoffe waren bereits in einem anderen Zusammenhang bekannt, bevor man zufällig auch auf ihr medizinisches Potential stiess. Beispiele dafür sind Nitroglycerin als hochexplosiver Bestandteil des Dynamits oder Bisphosphonate als industrielle Entkalker und Waschmittelzusatz.

Weniger bekannt ist, dass auch Tiere mitunter eine Haupt- oder Nebenrolle bei der Wirkstofffindung gespielt haben. Die folgenden drei Episoden, in der Rinder, Ratten, Schlangen und Echsen die Akteure sind, möchten diese Wissenslücke schliessen. Die gewählten Episoden repräsentieren zudem verschiedene Ansätze der Wirkstofffindung und -erforschung. Während die Entdeckung des medizinischen Potentials von Warfarin in den 1950er Jahren weitgehend noch durch Zufallsbefunde dominiert wurde, gilt die Entdeckung des Captoprils im Jahr 1975 als das erste Beispiel für eine Wirkstofffindung auf Basis rationaler Überlegungen – auch wenn ein Schlangengift und der Zufall hierfür Pate standen. Die Identifikation des Echsenhormons Exendin-4 in den 1990er Jahren vertritt die Wirkstoffsuche durch ein Screening biologischer Stoffe.

Abbildung 1
Grasende Rinder in den Prärien Nordamerikas.

Rinderseuche in der Prärie und Rattengift für den Präsidenten

Zu Beginn der 1920er Jahre grassierte in den Prärien Nordamerikas und Kanadas eine bisher unbekannte Krankheit unter Rindern. Die Viehzüchter mussten mit ansehen, wie ihre Tiere nach kleinen Verletzungen an unkontrollierbaren Blutungen verstarben. Manchmal waren überhaupt keine Anzeichen äusserer Verletzungen erkennbar. Der Ursache kam 1922 der kanadische Tierarzt Frank Schofield auf die Spur: Er fand heraus, dass die Krankheit der Rinder mit Silofutter aus verschimmeltem Süsskleeheu in Verbindung stand [1]. Ein weiterer Tierarzt aus North Dakota, Lee Roderick, konnte 1929 zeigen, dass die Aufnahme von verschimmeltem Süssklee einen massiven Prothrombinmangel auslöst. Es musste also ein potentes Antikoagulans im Spiel sein.

Doch dessen Identität blieb über Jahre ein Geheimnis. Es wurde erst 1940 gelüftet, als der Chemiker Karl Paul Link aus Wisconsin das Kumarinderivat 4-Hydroxykumarin entdeckte [2]. Ein Jahr später erfolgte durch Link und Harold Campbell die Isolierung eines weiteren Kumarinderivats aus dem Klee, und zwar des Dikumarols.

1 Schofield FW. Damaged sweet clover; the cause of a new disease in cattle simulating haemorrhagic septicaemia and blackleg. J Am Vet Med Ass. 1924;64:553-6.

2 Stahmann MA, Huebner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. J Biol Chem. 1941;138:513-27.

Interessenverbindungen:
Die Autoren lieben Tiere, insbesondere Katzen.

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
CH-3053 Münchenbuchsee
Tel. 031 862 24 60

peter.m.kleist@gsk.com

Was war 20 Jahre zuvor in den Prärien im Norden Amerikas geschehen? Warum traten die Blutungen bei den Rindern so plötzlich und epidemisch auf? Erstens kannte man den aus Europa importierten Süssklee in Nordamerika erst seit wenigen Jahren. Und zweitens war der vorausgehende Sommer besonders heiss und besonders feucht gewesen. Die Futtersilos dienten also als Brutstätte für Schimmelpilze und gleichzeitig als chemischer Reaktor zur Herstellung eines Antikoagulans. Dessen Ausgangssubstanz Kumarin entsteht beim Trocknen des Klees. Da das Kumarin des Klees an Glykoside gebunden ist, übt es selbst keine antikoagulatorische Wirkung aus. Erst unter feuchtwarmen Lagerbedingungen wird es durch die hydrolytische Tätigkeit von Schimmelpilzen in 4-Hydroxykumarin und Dikumarol umgewandelt, die die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren hemmen. Nach zwei bis drei Wochen der Kleefütterung reichen bereits kleinste Schädigungen der Blutgefässe, um bei den Tieren tödliche Blutungen, das heisst die sogenannte Süsskleekrankheit, auszulösen.

Nachdem man die Pathophysiologie der Blutungen verstanden hatte und es gelungen war, die Moleküle der genannten Antikoagulantien zu synthetisieren, stand die Tür zu ihrer medizinischen Nutzung offen. Das 1941 entdeckte Dikumarol wurde bald darauf als das erste oral einnehmbare Antikoagulans therapeutisch verwendet. Doch die sich anschliessenden Untersuchungen von Karl Paul Link und seiner Arbeitsgruppe schlugen eine ganz andere Richtung ein. Denn aufgrund der verzögert ablaufenden, toxischen Wirkung waren Antikoagulantien auch als Nagetierbekämpfungsmittel von hohem Interesse, insbesondere für den Sponsor von Links Forschungstätigkeit, der Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). Ratten lernen nämlich sehr rasch, vergifteten Ködern aus dem Weg zu gehen, sobald sie tote Artgenossen in der Nähe liegen sehen. Protrahierte Vergiftungen durch Kumarinderivate eröffneten daher ganz neue Wege der Schädlingsbekämpfung.

Dikumarol war als Rattengift weniger geeignet, da die Wirkung zu langsam einsetzte und durch Vitamin-K-reiche Nahrung aufgehoben werden konnte. Link und sein Team machten sich also auf die Suche nach wirksameren Substanzen. Der Erfolg kam im Jahr 1948, als sie das geruch- und farblose Warfarin synthetisierten. Wenig später wurde es in den USA als Rattengift registriert [3]. Der Name Warfarin leitete sich vom Akronym WARF her, und die Endung -arin sollte die Verbindung zu Kumarin aufzeigen.

An eine therapeutische Anwendung beim Menschen dachte zu dieser Zeit niemand, denn die Hemmung der Blutgerinnung hielt man für unwiderruflich. Das änderte sich erst 1951, nachdem ein Marinesoldat einen Suizidversuch mit einer hohen Warfarindosis (567 mg) unternommen hatte. Der Soldat überlebte nicht nur, seine Gesundheit konnte sogar vollumfänglich wiederhergestellt werden. Hatte das Rattengift Warfarin etwa ein Potential als Arzneimittel? Die daraufhin initiierten klinischen Studien zeigten die deutliche Überlegenheit von Warfarin gegenüber dem bisher eingesetzten Dikumarol und führten bereits 1954 zu seiner Marktzulassung als Antikoagulans. Für das beste Marketing von Warfarin sorgte der amerikanische Präsident Dwight Eisenhower, der 1955 einen Herzinfarkt erlitt. Er gehörte zu den ersten mit Warfarin behandelten Patienten und verschaffte somit dem neuen Arzneimittel schnellen Ruhm. Denn was für einen amerikanischen Kriegshelden und Präsidenten gut war, musste auch für alle anderen Menschen gut sein – trotz seines Einsatzes als Rattengift.

Giftschlangen unter brasilianischen Bananen

Mit der Entdeckung des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), das – wie wir heute wissen – die Umwandlung von Angiotensin-I in Angiotensin-II katalysiert und den Abbau des körpereigenen Vasodilatators Bradykinin hemmt, wurde im Jahr 1956 der Grundstein für die Entwicklung der ACE-Hemmer gelegt. Doch das Interesse der Forschung galt zunächst allein dem Angiotensin-II und der Entwicklung von Angiotensin-II-Antagonisten zur Bluthochdruckbehandlung. Eine Blockade des ACE war zu dieser Zeit noch kein Thema. Dass die ACE-Hemmer letztlich viel früher als die Angiotensin-II-Antagonisten Einzug in die Hypertonietherapie hielten, verdanken wir einer Giftschlange, die die Forschung zwischenzeitlich in eine andere Richtung lenkte.

Auf den Bananenplantagen des südöstlichen Brasiliens ist sie gefürchtet – denn ihr Biss endet mitunter tödlich. Die Rede ist von der Lanzenotter Bothrops Jararaca (ein Sammelname für eine Giftschlangengattung). Seit Ende der 1940er Jahre konnte man die Wirkung des Schlangengiftes auf einen plötzlichen und massiven Blutdruckabfall zurückführen. Mehrere Wissenschaftler wiesen in den folgenden Jahren nach, dass das Gift einen Faktor enthält, der die Wirkung von Bradykinin verstärkt. Einer dieser Wissenschaftler, die sich für das Gift interessierten und diesen Bradykinin-potenzierenden Faktor weiter erforschten, war der brasilianische Pharmakologie Sergio Ferreira [4].

Abbildung 2
Eine Lanzenotter (Bothrops Jararaca).

3 Last JA. The missing link: the story of Karl Paul Link. Toxicol Sci. 2002;66:4-6.

4 Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops Jararaca. Br J Pharmacol Chemother. 1965;24:163-9.

Der ambitionierte Ferreira machte sich Ende der 1960er Jahre nach England auf, um im Labor des Pharmakologen (und späteren Nobelpreisträgers) Sir John Vane zu arbeiten. Von späterer Bedeutung ist sein Reisegepäck: Darin befand sich nämlich ein Fläschchen Gift der berüchtigten südamerikanischen Schlange.

John Vanes damalige Forschungen konzentrierten sich auf Mechanismen des Bluthochdrucks. Sein Fokus richtete sich auf Angiotensin und auf das ACE. Das Bothrops-Jararaca-Gift war daher für ihn ein willkommenes Geschenk. Leider konnte er Ferreira nicht davon überzeugen, selbst weiter an der Untersuchung des Giftes zu arbeiten. So fand 1970 ein anderer Mitarbeiter aus Vanes Labor, Mick Bakhle, heraus, dass ein Bestandteil des Schlangengiftes in vitro das ACE daran hinderte, Angiotensin-II zu bilden. John Vane realisierte umgehend die Chance, mit Hilfe dieses noch unbekannten Hemmstoffs des ACE der Rolle von Angiotensin-II bei der Blutdruckkontrolle auf den Grund gehen zu können.

Zu jener Zeit war Vane gleichzeitig Berater des amerikanischen Pharmaunternehmens Squibb. Vane überzeugte das Unternehmen, in die weitere Erforschung des Giftes zu investieren – zumal sich damit auch ein völlig neuer Weg für die Hypertoniebehandlung eröffnen könnte. Noch im gleichen Jahr 1970 gelang es den amerikanischen Chemikern David Cushman und Miguel Ondetti vom Squibb Institute for Medical Research, die wirksamen Peptide aus dem Schlangengift zu isolieren, vor allem das für die Hemmung von ACE Verantwortliche [5]. Doch der auf diese Weise gewonnene erste ACE-Hemmer Teprotid senkte nur nach parenteraler Applikation den Blutdruck. Alle Versuche von Squibb, eine orale Darreichungsform zu entwickeln, die nicht den Verdauungsenzymen zum Opfer fallen würde, schlugen fehl. Eine intravenös vorzunehmende Bluthochdruckbehandlung war jedoch keine Alternative zu den verfügbaren oralen Therapien. Also wurde kurz darauf die klinische Entwicklung von Teprotiden wieder eingestellt.

Doch das Wirkprinzip an sich war so überzeugend, dass Cushman und Ondetti auf der Suche nach einem oral wirkenden, nichtpeptidischen ACE-Hemmer Tausende von Substanzen einem Screening unterzogen. 1975 war diese Suche endlich von Erfolg gekrönt. Die beiden amerikanischen Chemiker synthetisierten eine Substanz, die fortan Geschichte schreiben sollte – denn es war die Geburtsstunde des Captoprils [6]. Das klinische Entwicklungsprogramm startete 1977, und 1982 erfolgte die erste Marktzulassung in den USA zur Behandlung der Hypertonie. Übrigens: John Vane erhielt seinen Nobelpreis nicht für seinen Beitrag zur Entwicklung der ACE-Hemmer, sondern für die Aufklärung des Wirkmechanismus von Acetylsalicylsäure.

5 Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of Bothrops jararaca. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. Biochem. 1971;10:4033-9.

6 Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science. 1977;196:441-4.

7 Eng J, Andrews PC, Kleinman WA, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. J Biol Chem. 1992; 267:7402-5.

Abbildung 3
Eine Gila-Krustenechse.

Foto: Micha L. Rieser

Die Monsterechse in der Wüste

Die 50–70 cm langen Gila-Krustenechsen, die nur in der Sonora-Wüste Utahs, Nevadas, Arizonas und Mexikos vorkommen, sind eigenartige Tiere. Die meiste Zeit verbringen sie unter Steinen oder unter der Erde. Nur in sehr unregelmässigen Abständen tauchen sie auf, um zum Beispiel Ratten, Vögel oder fremde Reptilieneier zu sich zu nehmen. Dann allerdings verschlingen sie Unmengen an Nahrung – mehr als ein Drittel ihres Körpergewichts auf einmal. Der Aufbau von Fettpolstern im Schwanz hilft ihnen über längere Hungerzeiten hinweg. Zudem stellen Gila-Krustenechsen die einzige existierende giftige Echsenart dar und ihr Biss ist für den Menschen extrem schmerzhaft. Fühlen sie sich bedroht, beissen sie sich an ihrem Opfer fest und massieren Gift aus ihren Kieferdrüsen durch Kaubewegungen in die Wunde ein. Blutdruckabfall und Schockzustände bis hin zur Bewusstlosigkeit sind die Folge. Wohl auch deshalb werden sie von den Einheimischen nur Gila-Monster genannt. Der gifthaltige Speichel dieses Tieres weckte Anfang der 1990er Jahre das Interesse des New Yorker Endokrinologen John Eng.

In den 1980er Jahren arbeitete John Eng im Labor der Nobelpreisträgerin Rosalyn Yalow am Bronx Veterans Affairs Medical Center in New York. Yalow erhielt den Preis 1978 für die Entwicklung des Radioimmunassays von Peptidhormonen. John Engs Forschungsgebiet waren ebenfalls Peptidhormone. Mit Hilfe eines von ihm entwickelten, noch sensitiveren chemischen Assays beabsichtigte er, bisher unentdeckten Hormonen in der Natur auf die Spur zu kommen. Zunächst untersuchte er Meerschweinchen und Chinchillas, anschliessend Schlangen und Eidechsen. So stiess er zu Beginn der 1990er Jahre auch auf Berichte über das Gift der Gila-Krustenechse. Aus dem Katalog eines Reptilienzoos bestellte er daraufhin Proben des Gifts und analysierte diese. Tatsächlich fand Eng 1992 ein Hormon im Gift der Echse, das bisher in der Literatur nicht dokumentiert worden war, und nannte es Exendin-4 [7].

Weitere Untersuchungen deckten blutzuckersenkende Eigenschaften des Hormons auf. Exendin-4 scheint den Echsenkörper darauf vorzubereiten, die zugeführten Nährstoffe aufzunehmen, zu verarbeiten und zu speichern. Genau damit haben Diabetiker Probleme. Doch dass dem Exendin-4 möglicherweise eine Bedeutung für die Therapie des Diabetes mellitus zukommen könnte, wurde Eng erst klar, als er auf einer Tagung mit Mitarbeitern des deutschen Internisten Werner Creutzfeldt zusammentraf.

Die Arbeitsgruppe um Werner Creutzfeldt in Göttingen untersuchte seit den 1960er Jahren sogenannte Inkretinhormone, die der menschliche Dünndarm freisetzt. Eines dieser von Creutzfeldt entdeckten Inkretine ist das GLP-1, ein Peptidhormon, das in Abhängigkeit von der Blutzuckerkonzentration die Insulinfreisetzung steuert. GLP-1 hat für eine therapeutische Nutzung jedoch einen ganz entscheidenden Nachteil: Es wird so schnell abgebaut, dass es praktisch im Stundentakt injiziert werden müsste.

Creutzfeldts Mitarbeiter und John Eng stellten fest, dass GLP-1 und Exendin-4 eine hohe Strukturähnlichkeit aufweisen. Vielleicht würde Exendin-4 den Blutzucker so stark wie GLP-1 senken, aber nicht so schnell im Körper abgebaut werden?

Weitere Untersuchungen von Eng an Mäusen mit Diabetes konnten genau das bestätigen: Die Wirkung von Exendin-4 hält nach subkutaner Injektion über Stunden an. Ein hochinteressanter Kandidat für ein neues Arzneimittel war geboren.

Doch die Aufregung über diesen Befund wurde von seinem Arbeitgeber nicht geteilt. Da sich Engs Visionen nicht mit den Plänen des Spitals deckten, war man dort nicht einmal bereit, die Kosten für eine Patentanmeldung zu übernehmen – obwohl das Spital über Jahre diese Forschung finanziert hatte. John Eng investierte also 8000 Dollar aus eigener Tasche, was ihn an seine finanzielle Belastbarkeitsgrenze brachte, ihm aber 1995 ein US-Patent bescherte. So abgesichert, nahm Eng anschliessend Kontakte zu verschiedenen pharmazeutischen Firmen auf, um eine weitere Entwicklung des Exendin-4 zu gewährleisten. Doch die Mühlen grosser Firmen mahlen langsam, ein Interessent wollte sich einfach nicht finden lassen. Erst 1996 wurde zufällig ein Forscher der kleinen Firma Amylin Pharmaceuticals während des amerikanischen Diabeteskongresses auf ein Poster des inzwischen frustrierten John Eng aufmerksam. Die Firma reagierte im Gegensatz zu ihren Mitwettbewerbern sehr schnell und sicherte sich im Oktober 1996 die Lizenz an der Substanz.

Damit war der Startschuss für die Arzneimittelentwicklung von Exendin-4 abgegeben, das 2005 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde als GLP-1-Mimetikum für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen wurde. Die Herstellung erfolgt heute gentechnologisch – in diesem Zusammenhang wurde aus dem Echsenhormon Exendin-4 das vollsynthetisch produzierte, aber strukturgleiche Exenatide.

Übrigens: Die Gila-Krustenechse hat medizinisch längst noch nicht ausgedient: Im Gift der Echse ist eine weitere Substanz, die möglicherweise bei Demenzkranken Einsatz finden könnte.

Schlussbemerkungen

Das molekulare Verständnis von Krankheiten und leistungsfähige Computer erlauben uns inzwischen, neue Wirkstoffe am Reissbrett zu entwerfen. Dem Zufall soll nach Möglichkeit nichts mehr überlassen bleiben. Doch die hohen Erwartungen an die fortschrittlichen Technologien haben sich bisher nicht erfüllt – im Gegenteil: Die Anzahl neu zugelassener, innovativer Arzneimittel hat in den letzten Jahren sogar kontinuierlich abgenommen. Daher kommt alternativen Wegen der Wirkstofffindung eine wachsende Bedeutung zu.

So dient auch unsere «Mutter Natur» nach wie vor als Schatzkiste für neue Wirkstoffe, wobei nicht nur Pflanzen, sondern auch Tiere unsere Aufmerksamkeit verdienen. Im Gegensatz zur Vergangenheit gehen Forscher heute jedoch viel zielgerichteter vor.

Vor allem im Meer suchen Forscher nach neuen Wirkstoffen. Marine Lebensformen haben über Millionen von Jahren eine Vielzahl von pharmakologisch wirksamen Substanzen entwickelt, um ihre ökologische Nische zu sichern, sich vor Krankheiten zu schützen oder Feinde abzuwehren. Ein Beispiel hierfür ist eine im Indischen Ozean lebende Kegelschnecke, die ihre ansonsten viel schnellere Beute, meistens kleine Fische, mit tödlichen Giftpfeilen lähmt und sie anschliessend in Ruhe verspeist. Untersuchungen ihres Giftes Conotoxin haben ergeben, dass es die Kalziumaufnahme von Nervenzellen blockiert und letztlich die Schmerzweiterleitung im Rückenmark hemmt [8]. Vor kurzem ist ein synthetisches Analogon des Giftes als Ziconotid zur Behandlung starker Schmerzen behördlich zugelassen worden.

Weitere aktuelle Forschungen erstrecken sich auf potentielle Wirkstoffe in Blutegeln, Kugelfischen, Raubwanzen, Fledermäusen und Skorpionen – auf dass es auch morgen «tierisch gute» Arzneimittel gibt.

Abbildung 4

Lebende Conus geographus mit ausgestrecktem Fuss und Siphon.

8 Bowersox SS, Luther R. Pharmacotherapeutic potential of omega-conotoxin MVIIA (SNX-111), an N-type neuronal calcium channel blocker found in the venom of Conus magus. Toxicon. 1998;36:1651-8.