

Durch die Natur inspiriertes Wirkstoffdesign

Fachgruppe Medizinalchemie und Organische Chemie / Fachgruppe Molekularbiologie



Hintere Reihe, v.l.: **Flavio Gall (Medizinalchemie)**, **Rainer Riedl (Medizinalchemie)**, **Martin Sievers (Molekularbiologie)**
Vordere Reihe, v.l.: **Tobias Wermelinger (Molekularbiologie)**, **David Frasson (Molekularbiologie)**

Kontakt
Prof. Dr. Rainer Riedl
Fachstellenleiter Pharmazeutische Wirkstoffforschung und Arzneimittelentwicklung, rira@zhaw.ch

Forschungsprojekt
Röntgenkristallographische Bestimmung des Bindungsmodus von niedermolekularen Wirkstoffmolekülen

Leitung:
Prof. Dr. Rainer Riedl,
Prof. Dr. Martin Sievers

Projektdauer:
2015 – 2018

Partner:
PD Dr. Peer Mittl
(Universität Zürich)

In ihrer erfolgreichen Zusammenarbeit konnten die beiden Fachgruppen das Grundgerüst eines pharmazeutischen Wirkstoffes identifizieren, das von einem therapeutisch relevanten Protein aus sich selbst heraus hergestellt wurde. Dieses Grundgerüst wurde anschliessend durch strukturbasiertes *de novo* Design zu einem sehr wirksamen Inhibitor von Kollagenasen entwickelt, die unter anderem bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Diese Arbeit wurde vom weltweit renommierten chemischen Fachjournal *Angewandte Chemie* als Titel-Story präsentiert und als «hot paper» ausgezeichnet.



Abb. 1: Cover-Story, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 3653.

Das krankheitsverursachende Protein stellt den Wirkstoff selbst her

Die Suche nach neuen Wirkstoffen ist ein zentraler Bestandteil der pharmazeutischen Forschung. Um ein neues Medikament auf den Markt zu bringen, müssen mitunter Millionen von Molekülen getestet und optimiert werden. Vor allem die Leitstruktursuche zu Beginn eines Projektes ist zeit- und ressourcenintensiv: Grosse Bibliotheken potentieller Leitstrukturen müssen in aufwendigen Verfahren nach aktiven Molekülen durchsucht werden, was zu den hohen Kosten der Medikamentenentwicklung beiträgt. Es wäre ein grosser Vorteil, wenn sich ein therapeutisch relevantes Protein, das für die Entstehung einer Krankheit verantwortlich ist, dazu nutzen liesse, selbst einen Wirkstoff gegen sich herzustellen. Idealerweise besteht dieses Protein aus den Bausteinen, aus denen es selbst aufgebaut ist. Einen solchen faszinierenden Vorgang haben die Autoren der Studie entdeckt und das dabei entstandene Produkt anschliessend für das *de novo* Design eines hochwirksamen Wirkstoffmoleküls genutzt.

Proteinasen im Fokus der Forschung

Das therapeutische Target Matrixmetalloproteinase-13, das für eine Vielzahl schwerwiegender Erkrankungen verantwortlich ist (Krebs, Entzündungserkrankungen etc.), steht seit geraumer Zeit im Fokus der beiden Fachgruppen. Denn obwohl die Relevanz dieser Proteinasen für die Entstehung der Krankheiten eindeutig bewiesen ist, konnte bislang von der pharmazeutischen Industrie gegen diese Klasse noch kein Medikament auf den Markt gebracht werden. Der Grund dafür sind Nebenwirkungen, an denen die bisher in den klinischen Studien eingesetzten künstlich hergestellten Wirkstoffe allesamt gescheitert sind. Der Ansatz der beiden Fachgruppen besteht deshalb darin, Wirkstoffe zu entwickeln, die sich

von natürlichen Inhibitoren der Proteinase ableiten. Das Forscher-Team konnte dabei nun den partiellen Selbstabbau des therapeutisch relevanten Proteins mit Hilfe der Röntgenkristallographie nachweisen. Der dabei entdeckte Peptidligand, quasi von der Proteinase aus sich selbst herausgeschnitten, wurde anschliessend durch *de novo* Design in ein zyklisches Peptidomimetikum umgewandelt. Dieser sehr potente Inhibitor zeigt ein vielversprechendes Selektivitätsprofil gegenüber biologischen Zielstrukturen, deren Bedeutung bei der Entstehung von Krebs belegt ist. Dies macht ihn für weiterführende Studien sehr interessant.

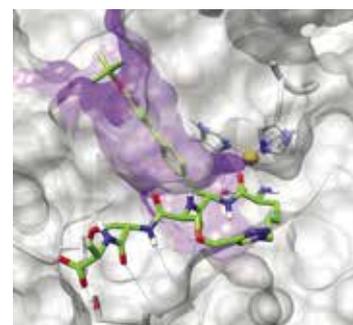


Abb. 2: Neuer MMP-13-Inhibitor.
F. M. Gall, D. Hohl, D. Frasson, T. Wermelinger, P. R. E. Mittl, M. Sievers, R. Riedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 4051.

Neuer Ansatz erzeugt internationales Aufsehen

Im Gegensatz zu herkömmlichen Screening-Ansätzen mit grossen Sammlungen synthetischer Moleküle haben die Forscher dabei einen natürlichen Liganden entdeckt, der vom therapeutischen Zielprotein selbst generiert wurde. Dies stellt eine neue Strategie zur Beschleunigung der pharmazeutischen Wirkstoffforschung dar. Die positive Evaluation durch die Gutachter der *Angewandten Chemie* demonstriert erneut, welche starke und international anerkannte Kompetenz im Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffforschung in der Fachgruppe Medizinalchemie zusammen mit der Molekularbiologie am Institut vorhanden ist. ■



Image of HoloLens Lab Safety Program including list of items in the lab and virtual narrator

Bringing Augmented Reality to the Life Sciences

Robert Dempksi, Visiting Professor at ICBT; Associate Professor, Dept. of Chemistry and Biochemistry at Worcester Polytechnic Institute, xdmp@zhaw.ch

Higher education has a long history of quickly integrating new technology into the lecture hall or teaching laboratory. Continuing this trend, in recent years there has been a surge in bringing emerging computer technologies into student learning approaches. However, assessment of whether these new technologies improve outcomes is often lacking. Our research group is developing augmented reality (AR) programs for the educational space with an embedded assessment process. AR is an approach where digital information is overlaid on real-world elements. Here, computer technologies are used

to generate realistic images, sounds and other sensations that replicate a real environment. Our approach, which combines life science curricula, game development and human computer interactions demonstrates that AR programs not only increase excitement for undergraduate students, but also improve learning outcomes for students in the laboratory environment (J. Chem. Ed., 2018, 95 (19), 1747 – 1754). ■

Ein fliegendes Umweltlabor

Alexander Mistretta, Wissenschaftlicher Assistent, misr@zhaw.ch
Prof. Dr. Christian Hinderling, Leiter Institut für Chemie und Biotechnologie, hicr@zhaw.ch

Schornsteine, Vulkanschlote, Brandherde, Deponien, Pflanzungen, manchmal leider auch Kampfgebiete – oft sind es schwer oder nur unter Gefahren zugängliche Orte, über die wir chemisch-analytische Informationen am dringlichsten benötigen. Im Rahmen der Bachelorarbeit von Alexander Mistretta wurde daher für solche Fragestellungen eine fliegende Plattform, ein eigentliches fliegendes Analyselabor gebaut: Eine Oktokopter-Drohne mit einem maximalen Tragvermögen von fünf Kilogramm trägt ein Labormodul, das neben einem Raspberry-Pi-Kleincomputer eine Reihe von chemischen und physikalischen Sensoren beinhaltet. Die Messdaten der Sensoren werden dabei auf der Drohne verarbeitet und zusammen mit

GPS-Koordinaten gespeichert. Diese Daten werden zusätzlich mit einem Videobild in Echtzeit an die Bodenstation übermittelt, wo man live verfolgen und aufzeichnen kann. Momentan ist das Labormodul für die simultane Erfassung von NO, NO₂, Ozon, CO₂ und Feinstaub konfiguriert. Durch den Einsatz von anderen Sensoren ist diese Palette einfach erweiterbar. Sehr vielversprechend ist hier beispielsweise die TDLAS-Technologie (TDLAS: Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy). ■

Alexander Mistretta mit der Drohne auf dem Dach des Campus Reidbach



Neue Projekte

VSA Faulung

Leitung: martin.kuehni@zhaw.ch
 Dauer: 1.7.18 – 1.7.20
 Projektpartner: Verband Schweizer Abwasser- und Gewässerschutz, Glattbrugg

Act-up digitale Emanzipation

Leitung: christian.hinderling@zhaw.ch
 Dauer: 1.1.19 – 31.12.20
 Projektpartner: swissuniversities, Bern

SNF-Sinergia – Morbillivirus cell entry machinery: mechanisms, structures and antiviral drug discovery

Leitung: rainer.riedl@zhaw.ch
 Dauer: 1.4.19 – 31.3.25
 Projektpartner: Schweizerischer Nationalfonds SNF, Bern

Weitere Projekte

zhaw.ch/icbt/projekte

Weiterbildung

23.5.2019

SMGP Kurs 1

26.9.2019

SMGP Kurs 7

31.10.2019

SMGP Kurs 8

Infos und Anmeldung

zhaw.ch/icbt/weiterbildung