

# Neues Opioid – Hoffnungsträger gegen Schmerzen

**Ein internationales Forscherteam entwickelte ein Schmerzmittel, das kaum Nebenwirkungen zu verursachen scheint. Mit dabei Pharmazeut Ralf Kling von der Paracelsus Universität Nürnberg.**

ILSE SPADLINEK

**P**„Papaver somniferum“ ist der lateinische Name des Schlafmohns, aus dessen Milchsaft das seit Jahrtausenden bekannte Opium – und daraus wieder Morphin – gewonnen wird. Der berauschende Einfluss auf die Psyche kann abhängig machen, durch seine schmerzlindernde und beruhigende Wirkung ist es aber auch in der modernen Schmerztherapie nicht wegzudenken. Heute bezeichnet man mit dem Sammelbegriff „Opioide“ alle Arzneimittel, die ähnlich wirken, auch jene, die im Labor (halb-)synthetisch hergestellt werden. Der genaue Wirkmechanismus blieb lange Zeit unbekannt. Weil aber auch der eigene Körper schmerzhemmende Substanzen erzeugt, zu denen etwa Endorphine und Enkephaline zählen, musste es im Organismus auch entsprechende Rezeptoren geben: „Andockstellen“ in der Zellmembran, um diese Substanzen binden zu können. Vor rund dreißig Jahren ist es gelungen, drei dieser sogenannten Opioidrezeptoren im Gehirn und im Rückenmark nachzuweisen, wo sie die Weiterleitung und die Verarbeitung von Schmerzreizen unterdrücken. Ganz im Gegenteil zu den Nozizeptoren, den Schmerzrezeptoren, die sich millionenfach in der Haut, an der Muskulatur, an Knochen, Sehnen und Gelenken und den inneren Organen befinden und deren Aufgabe es ist, Schmerzreize aufzunehmen und weiterzuleiten.

Auch heute forschen Wissenschaftler weltweit daran, vor allem die Nebenwirkungen bei Opioiden zu reduzieren bzw. möglichst zu verhindern. Besonders gefürchtet sind die Atemlähmung und Obstipation durch Trägheit oder Lähmung des Darmes, aber auch die Abhängigkeit bei längerer Anwendung. Neueste Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass diese Effekte von „Effektorproteinen“ im Zellinneren vermittelt werden, Moleküle, welche die Signale der Opioidrezeptoren innerhalb der Zelle weiterleiten. Dabei ist ein Pfad für die schmerzhemmende Wirkung, ein anderer für die unerwünschten Nebenwirkungen verantwortlich. Es sind also zwei Signalwege aktiv – und klassische Opioide wie Morphin sind nicht in der Lage, zwischen diesen beiden zu unterscheiden.

Ein internationales Forscherteam, bestehend aus Arbeitsgruppen in verschiedenen Ländern, machte sich auf die Suche nach neuen chemischen Verbindungen völlig anderer Art. Es galt, eine Substanz zu finden, die bei der Signalweiterleitung Schmerzhemmung und Atemhemmung voneinander trennen kann. Mit Hilfe struktur- und computerbasierter Methoden lässt sich dieser Vorgang heute fast völlig automatisieren, wenn man das Ziel, den wichtigsten schmerzhemmenden Opioidrezeptor, kennt. Dessen molekulare Struktur zu entschlüsseln, ist erst vor kurzem dem Nobelpreisträger und Stanford-Professor Brian Kobilka gelungen.

Darauf aufbauend, machte sich eine Arbeitsgruppe an der University of California San Francisco (Leitung Brian Shoichet) daran, mittels computergestütztem Dockingverfahren jene herauszufinden, die am besten an den Opioidrezeptor binden. Aus einer „virtuellen Substanzbibliothek“ mit 23 Millionen Verbindungen filterte man 2500 Moleküle, daraus erneut 53 Verbindungen – um schließlich bei einer einzigen zu landen, die alle gewünschten Funktionen erfüllen konnte. Nach weiteren pharmakologischen Untersuchungen, chemischen Veränderungen und unterschiedlichen Bewertungsverfahren wurde schließlich PZM21

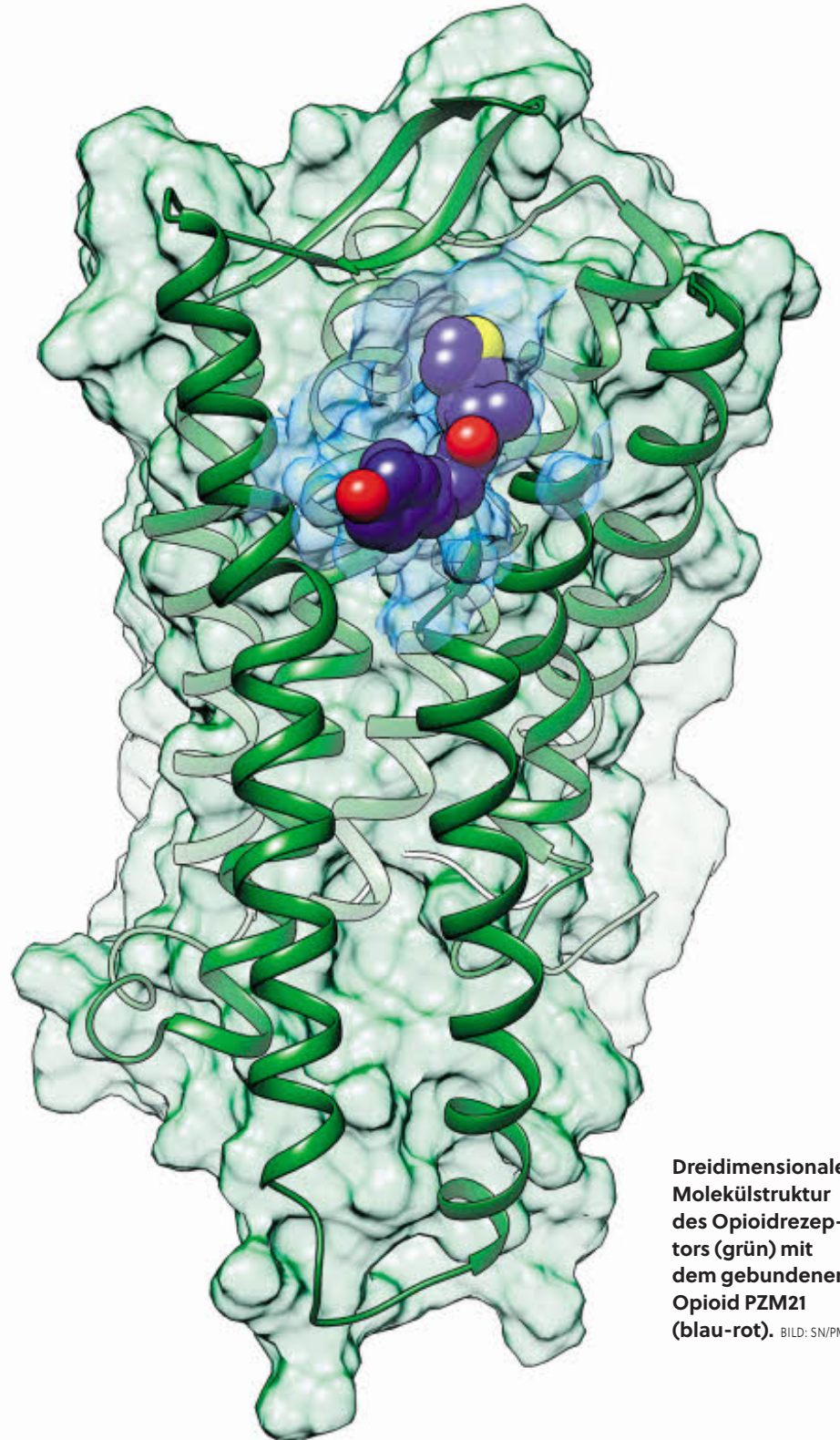
entwickelt, eine Bezeichnung, die für das Gemeinschaftsprojekt der verschiedenen Arbeitsgruppen steht. Das Opioid PZM21 aktiviert den schmerzhemmenden Signalweg, nicht aber jenen, der zur Atemlähmung oder Obstipation führt. Im Tierversuch bestätigte sich für PZM21 die erhoffte langanhaltende, schmerzhemmende Wirkung.

Wie genau der Bindungsmodus von PZM21 funktioniert, war von einem Forschungsteam der Universität Erlangen unter der Leitung von Peter Gmeiner sowohl bei Simulationen als auch experimentell untersucht worden, mit dabei Pharmazeut Ralf Kling. Er überprüfte mittels sogenannter „Moleküldynamik“ die unterschiedlichen Bewegungen der Atome beim Bindungsmodus und setzte diese Arbeit dann an der Nürnberger Abteilung für Physiologie des Instituts für Physiologie und Pathophysiologie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität fort. Die Ergebnisse – ein Beispiel für die erfolgreiche Zusammenarbeit von Wissenschaftlern unterschiedlicher Herkunft und Disziplinen – wurden in diesem Sommer im renommierten Top-Journal „Nature“ publiziert. Die Autoren stießen mit ihrem Bericht weltweit auf größtes Interesse, lässt er doch darauf hoffen, bald auch für Menschen ein wirksames Schmerzmittel mit deutlich reduzierten Nebenwirkungen zur Verfügung zu haben.

Die Ergebnisse zeigen auch, wie wichtig

ein molekulares Verständnis der Bindung von Wirkstoffen an ihre Zielstruktur für die Weiterentwicklung von Arzneistoffen ist. Sie unterstreichen die Bedeutung der Pharmazie – und verweisen damit auch auf das neue Studienangebot der Paracelsus Universität ab 2017. „Pharmazeuten spielen in der Arzneimittelentwicklung seit jeher eine entscheidende Rolle“, sagt Ralf Kling. „Der Pharmazeut weiß, welche Anforderungen an den Wirkstoff selbst zu stellen sind, weil er die molekularbiologische Ausbildung genossen hat. Er kennt die Anforderungen an die chemische Stabilität, weiß um die analytischen Herausforderungen, um Qualität und Reinheit bei der Erzeugung der Substanzen zu garantieren. Er kann auch einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, einen Wirkstoff letztendlich in einen Arzneistoff umzuwandeln und die geeignete Arzneiform zu wählen, sei es Tablette, Kapsel oder die flüssige Form. Mit einem Wort: ein gut ausgebildeter Pharmazeut oder eine Pharmazeutin ist eine wesentliche Unterstützung für andere Berufsgruppen – Mediziner, Biologen oder Chemiker. Nicht zu vergessen die unverzichtbare Beratung in Apotheken ...“

Ein Traumberuf also? Für Ralf Kling auf jeden Fall: „Meine Interessen waren stets weit über die Naturwissenschaften verstreut. Ich wollte immer wissen, wie unser Körper funktioniert und wie man das pharmakologisch positiv beeinflussen kann.“



**Dreidimensionale Molekülstruktur des Opioidrezeptors (grün) mit dem gebundenen Opioid PZM21 (blau-rot).** BILD: SN/PMU



Pharmazeut Ralf Kling.

BILD: SN/PMU