

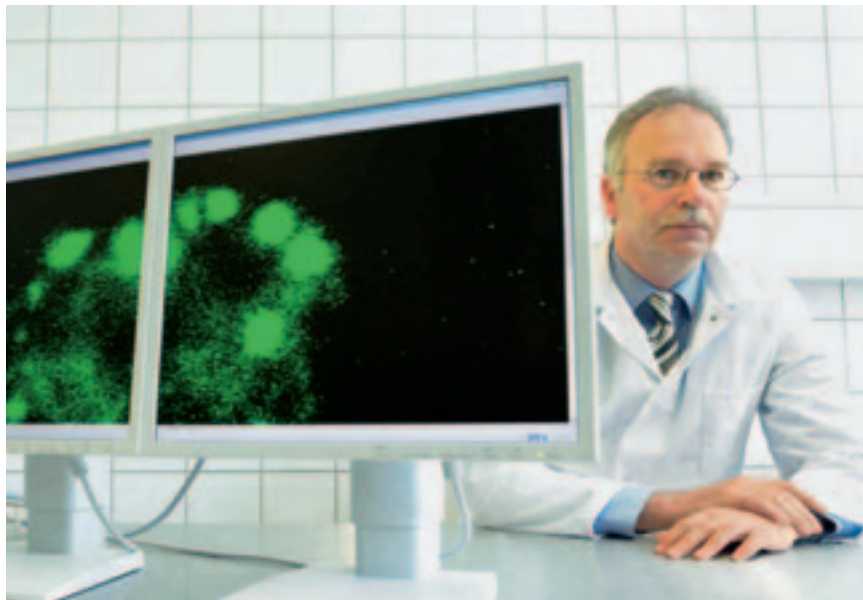
Neue Wirkstoffe zur Entspannung der Gefäßmuskulatur

Für ein weites Herz

Alfred Nobel, der Erfinder des Dynamits, litt im Alter an Brustschmerzen, die vom Herzen kamen: Angina Pectoris. Sein Arzt verordnete ihm Nitroglycerin, genau den Stoff, der das Dynamit so explosiv macht. Nobel lehnte die Behandlung ab, weil er Kopfschmerzen davon bekam. Bayer-Forscher haben jetzt zwei Substanzen gefunden, die mit den Nebenwirkungen dieses Traditions-Medikaments Schluss machen. Explosiv sind sie nicht. Aber innovativ.

Wichtige Versorgung: Herzkranzgefäße (blau) transportieren Sauerstoff und Nährstoffe zum Herzmuskel. Sind diese Arterien verengt, kann es zur Brustenge oder Angina Pectoris kommen.





Leuchtspeuren:
Dr. Johannes-Peter
Stasch untersucht
die Verteilung des
Enzyms „lösliche
Guanylatcyclase“
in einer Zelle.

Was andere für unmöglich halten, probiere er lieber erst mal aus, sagt Dr. Johannes-Peter Stasch von Bayer HealthCare. „Entscheidend ist jedoch der ‚Spirit‘ eines Projektteams für den Erfolg in der heutigen Forschung.“ Der 50-jährige Wissenschaftler studierte neben Chemie auch Pharmazie.

Als Projektleiter in der Herz-Kreislauf-Forschung wagte er das Unwahrscheinliche: Zusammen mit Chemikern, Biochemikern und Pharmakokinetikern arbeitet er seit 1994 an einem Enzym, das zu der Zeit als medizinisch ausgereizt galt: die lösliche Guanylatcyclase (englische Abkürzung: sGC). Ihr Ziel: Medikamente zu finden, die den körpereigenen Aktivator dieses Enzyms, das Gas Stickstoffmonoxid (NO), ersetzen könnten. Damit hätte man gegen eine Vielfalt von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein nebenwirkungsarmes Mittel in der Hand. „Viele hatten es schon versucht und waren daran gescheitert“, sagt Stasch.

Inzwischen befinden sich gleich zwei Substanzklassen in der klinischen Entwicklung, die die „unmögliche“, insgeheim doch erhoffte Wirkung entfalten – jedenfalls zunächst einmal im Reagenzglas. „Das sind hochinteressante Wirkstoffe, die in zukünftigen Medikamenten Verwendung finden könnten“, meint der Pharmakologe. Sein Kollege, der Chemiker Dr. Michael Hahn, der gerade Verbesserungen an einer der Testsubstanzen vornimmt, damit sie bei oraler Gabe noch besser wirkt, meint sogar: „Wir haben hier Gold in der Hand.“

Um zu erklären, wie die neuen Wirkstoff-Kandidaten wirken, muss man weit ausholen. Bis zu Alfred Nobel (1833–1896), dem Erfinder des Dynamits. Dynamit besteht aus der hochexplosiven Chemikalie Nitroglycerin, die Nobel in poröses Kieselgur einbettete, damit der Sprengstoff stoßunempfindlich, besser kontrollierbar und damit transportierbar wurde. In den Fabriken des schwedischen Erfinders merkte man jedoch schon bald, dass das Nitroglycerin auch Wirkungen auf den menschlichen Organismus hat. Unangenehme Wirkungen: Es verursacht Kopfschmerzen und Schwindel. Aber auch hilfreiche: Es beseitigt das Engegefühl in der Brust von Herzpatienten.

Ein kleines Gasmolekül entlastet das Herz

Die Medizin setzt es deshalb bis heute ein. Zur Anfallsbehandlung bei Angina Pectoris nimmt der Patient Nitroglycerin als Mundspray, Zerbeißkapsel oder Lutschtablette – die Wirkung tritt in der Regel innerhalb von Minuten ein. Zur Vorbeugung von Angina-Pectoris-Anfällen oder zur Entlastung des Herzens bei Herzschwäche wird Nitroglycerin täglich angewendet. Dazu gibt es spezielle Retardtabletten, deren Wirkung mehrere Stunden andauert. Nur über Nacht müssen die Patienten eine Einnahme-Pause einlegen: Der Körper gewöhnt sich nämlich so schnell an den Arzneistoff, dass die Wirkung bereits nach 24 Stunden ununterbrochener Einnahme deutlich

NO-Entdecker werden ausgezeichnet

Für die Entdeckung der Wirkweise von Stickstoffmonoxid (NO) im Körper wurde 1998 der Nobelpreis für Medizin an drei Wissenschaftler verliehen:

Ferid Murad entdeckte 1977, dass die Nitrate nur wirken, wenn sie zuvor zu NO abgebaut werden. Das Gas, sonst als Umweltschadstoff bekannt, entspannt die glatten Muskelzellen der Gewebe. Robert Furchgott untersuchte, warum der Einfluss von Medikamenten auf Blutgefäße zu widersprüchlichen Resultaten führt. 1980 stellte er fest, dass für die korrekte Wirkung eine intakte Gefäßinnenwand (Endothel) nötig ist. Er schloss aus seinen Experimenten, dass das Endothel eine Signalsubstanz erzeugt, die zur Entspannung der glatten Muskelzellen führt. Louis Ignarro führte die Forschungsstränge seiner Mitpreisträger zusammen: 1986 konnte er zeigen, dass der von Furchgott vermutete Botenstoff mit großer Wahrscheinlichkeit identisch mit dem NO ist. Der endgültige Beweis dafür gelang dem Honduraner Salvador Moncada. Bei der Nobelpreisverleihung ging er allerdings leer aus, weil sich nach den Statuten des Nobelkomitees nicht mehr als drei Personen einen Nobelpreis teilen dürfen.



Sanftes Licht:
Christiane Roth-
kegel (l.) und
Yvonne Keim ver-
messen empfind-
liche Proben im
Gelblichtlabor.

nachlassen würde. Mediziner sprechen dabei von einer Toleranz-Entwicklung. Glyceroltrinitrat, wie das Nitroglycerin auch heißt, wird im Körper schnell abgebaut und zerlegt. Dabei entsteht das Gas Stickstoffmonoxid (NO). Stickstoffmonoxid erweitert die Herzkranzgefäße und verbessert die Durchblutung des Herzens. Außerdem erweitert es die kleinen Venen des Körpers: Dadurch fließt das Blut langsamer und in geringerer Menge zum Herzen zurück, und das Herz wird entlastet.

Mehr als 130 Jahre wurden das Nitroglycerin und verwandte organische Nitrate als gefäßerweiternde Medikamente eingesetzt, bevor ihr Wirkmechanismus aufgeklärt wurde: Die Nitrate werden zu NO umgebaut, welches die Gefäß- und Herzmuskulatur entspannt. Für diese Entdeckung gab es 1998 den Medizin-Nobelpreis.

Der weitere Signalweg des Stickstoffmonoxids war schon vorher in den Grundzügen bekannt: Wichtigster Rezeptor für das kleine Gasmolekül NO ist das Enzym Guanylatcyclase in seiner löslichen Form (sGC). Dieses Protein weist als Besonderheit eine Häm-Gruppe auf. Dabei handelt es sich um eine Eisen enthaltende Struktur, wie der rote Blutfarbstoff Hämoglobin sie hat. An diese Häm-Gruppe dockt das NO an und aktiviert damit die lösliche Guanylatcyclase.

Diese wiederum stellt einen weiteren körpereigenen Botenstoff, einen so genannten „second messenger“, her: das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP). Wie Prof. Harald Schmidt, inter-

national bekannter Experte für diesen Stoff, im Interview mit „research“ betont (s. „Nachgefragt“), ist dieses cGMP im Körper nahezu universell verbreitet: Es vermittelt Reaktionen nicht nur im Herz-Kreislauf-System, sondern etwa auch in Nerven- und Immunzellen.

Johannes-Peter Stasch und sein Team aber suchten bekanntlich nach etwas anderem: einem Stoff, der die Guanylatcyclase aktiviert, ohne dass NO von außen zugegeben werden muss, etwa indem er die körpereigene NO-Produktion ankurbelt.

Bereits 1995 stießen sie beim Durchtesten von 20.000 Substanzen im Zellkulturversuch („das machten wir damals alles noch von Hand“) auf einen Stoff, der zu einer Vervielfachung des cGMP führte. Wie Detailuntersuchungen zeigten, geschah dies sogar unabhängig von NO. War NO vorhanden, potenzierte sich der Effekt sogar.

Aus diesem Stoff, der praktischerweise auch noch gegen Thromben wirksam

war, wurden in weiteren Schritten mehrere Wirkstoff-Kandidaten entwickelt. Stasch nannte diese von ihm entdeckte Substanzklasse „Stimulatoren“ der Guanylatcyclase.

Zwei neue Wirkstoffklassen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Ein weiterer Erfolg kam, als das Bayer-Team drei Jahre später eine knappe Million Substanzen mithilfe der robotergestützten Hochdurchsatz-Screening-Technologie durchforstete. Dabei konnte es bei Bayer auf eine der weltweit größten Substanzbanken mit heute mehr als 1,7 Millionen chemischer Moleküle zurückgreifen, und die beharrliche Suche wurde belohnt: Die Forscher identifizierten einen Stoff, der die Guanylatcyclase auch dann aktiviert, wenn sie krankhaft verändert ist. Johannes-Peter Stasch wusste: „Bei den meisten Herz-Kreislauf-Patienten funktioniert das NO-System gar nicht



Saubere Tropfen:
Über Trennsäulen
wird das Boten-
molekül cGMP für
die Untersuchungen
gereinigt.



Nachgefragt: Professor Dr. Harald Schmidt, Melbourne

„Eine wichtige Innovation im Bereich Herz-Kreislauf mit großem Potenzial“

Professor Dr. Harald Schmidt war bis Anfang 2005 geschäftsführender Direktor des Rudolf-Buchheim-Instituts für Pharmakologie der Universität Gießen. Inzwischen leitet er an der australischen Monash University die Abteilung Pharmakologie und baut ein Zentrum für Blutgefäßforschung auf.

Herr Prof. Schmidt, Sie haben in diesem Jahr zusammen mit Dr. Stasch von Bayer HealthCare eine internationale cGMP-Konferenz organisiert. Was macht diesen Stoff so interessant?

cGMP steht für zyklisches Guanosin-Monophosphat. Es ist ein Botenstoff unserer Körperzellen, der die Wirkung von Stickstoffmonoxid – kurz NO – vermittelt. Beide zusammen, NO und cGMP, sind Teil eines wichtigen, schützenden Signalwegs in Blutgefäßen, Nerven und anderen Geweben. Über cGMP sind nun in den vergangenen Jahren weitere überraschende und für das Verständnis von Krankheiten wichtige Entdeckungen gemacht worden. Daher das weltweite Interesse an cGMP und unserem internationalen Kongress.

Welche Entdeckungen waren das?

Wir verstehen jetzt viel besser, wie NO seine schützenden Wirkungen auf Blutgefäße vermittelt, über welches Bindepotein oder welchen Rezeptor es die Bildung von cGMP stimuliert und wie der Abbau von cGMP reguliert wird. Völlig überraschend war, dass der NO-Rezeptor, der cGMP bildet – die Guanylatcyclase –, bei einigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen defekt ist. Die ursprüngliche Annahme lautete: Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind über einen Mangel an NO zu erklären. Ein NO-Mangel ist jedoch offenbar nicht immer das Problem, sondern auch die weitere cGMP-Bildung und Signalvermittlung. Die Entwicklung der Bayer-Substanzen hat hier den wesentlichen wissenschaftlichen Beitrag und das entscheidende „Werkzeug“ geliefert.

Welchen Stellenwert haben hier die beiden Substanzklassen, die bei Bayer derzeit klinisch geprüft werden?

Die Bayer-Substanzen wirken neuartig, ganz anders als die organischen Nitratre wie zum Beispiel Nitroglycerin. Die eine Substanzklasse – der Stimulator – ist in der Lage, die Guanylatcyclase direkt und unabhängig von NO zu stimulieren. Außerdem versetzt er die Guanylatcyclase in einen Status, der sie empfindlicher für die Wirkungen des körpereigenen NO macht. Aus meiner Sicht spektakulär und ein großer wissenschaftlicher Durchbruch ist auch die zweite Substanzklasse, der Aktivator.

Was ist das Spektakuläre daran?

Der Guanylatcyclase-Aktivator aktiviert nur krankhaft veränderte Guanylatcyclase, das heißt in einem Zustand, in dem das körpereigene NO praktisch keinen Effekt mehr hat. Dieser Zustand der Guanylatcyclase wird anscheinend durch das Auftreten von Sauerstoff-Radikalen in krankhaft veränderten Blutgefäßabschnitten vermittelt. Das Potenzial des Aktivators liegt also darin, selektiv krankhafte Blutgefäße zu therapieren, dauerhaft ohne Wirkungsverlust. Ich bin sehr gespannt auf das Ergebnis der nun laufenden wichtigen klinischen Studien und kann mir sogar vorstellen, dass bei positivem Ausgang noch weitere Anwendungen hinzukommen werden.

Weitere Anwendungen?

Wir haben bisher nur vom Herz-Kreislauf-System gesprochen. NO und cGMP kommen aber auch in vielen anderen Zellen des menschlichen Körpers vor, zum Beispiel in Immunzellen und im Nervensystem. Dieses Potenzial wurde ebenfalls auf unserem Kongress diskutiert und ist bisher therapeutisch noch überhaupt nicht ausgeschöpft.

mehr. Oxidativer Stress ist schuld daran. Bei oxidativem Stress wird das Enzym oxidiert, und das NO kann nicht mehr wirken.“

An solchen kranken Gefäßen, so stellte sich heraus, wirkt der „Aktivator“ sogar wesentlich stärker als an gesunden. „Genau das, was wir wollen!“, schwärmt der Bayer-Wissenschaftler stolz.

Die ersten klinischen Untersuchungen mit beiden Wirkstoffklassen verlaufen ermutigend. „Die Stoffe sind verblüffend nebenwirkungsarm“, sagt einer der beteiligten Ärzte, der Internist Dr. Gerrit Weimann. „Auch Probleme mit Toleranz-Entwicklung gibt es bisher nicht – ganz anders als bei den Nitraten.“

Dass die beiden aufgefundenen Substanzen ein jeweils unterschiedliches Wirkprofil aufweisen, lässt auf eine ganze Reihe von Indikationen hoffen: von Angina Pectoris bis zum Bluthochdruck (Hypertonie), von der Herzinsuffizienz bis zur Atherosklerose, vom Lungenhochdruck bis zur erektilen Dysfunktion.

Die Mühe hat sich gelohnt, das Erfolg versprechende Potenzial dieser Substanzklasse ist mittlerweile international anerkannt, und „wir sind der Konkurrenz einen Schritt voraus“, sagt Stasch.

www.cgmp.blauplanet.com

Die Seite des Biochemikers Dr. Luis Agulló zeigt viele Einzelheiten zur Funktion von cGMP und NO.