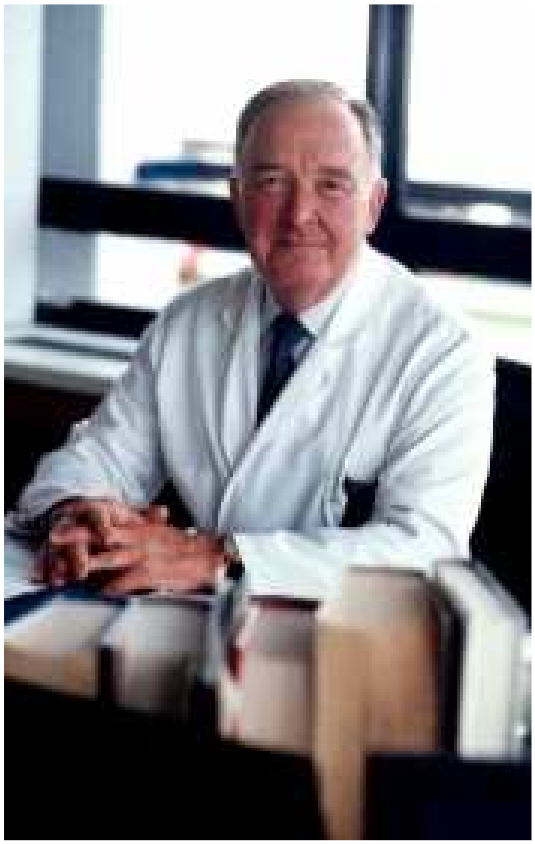
Medikamentendesign mit Dr. Paul Janssen



Erzählt von Paul Lewi,
ehemahliger Mitarbeiter von Dr. Paul Janssen

In dieser Monographie möchte ich etwas über die Forschung und über die Persönlichkeit von Dr. Paul Janssen, dem Gründer von Janssen Pharmaceutica, erzählen. Seine Mitarbeiter sprachen ihn aus Respekt und Zuneigung immer mit Dr. Paul an. Wie einige andere Kollegen habe ich mehr als vierzig Jahre lang mit Dr. Paul zusammengearbeitet.

Unser erstes Forschungsgebäude war ziemlich klein. Es umfasste ein Labor für Chemie und Pharmakologie. Viel mehr gab es nicht. Nach fünf Jahrzehnten hat das Unternehmen den Umfang eines großen Dorfes angenommen und es beschäftigt jetzt mehr als dreitausend Mitarbeiter.

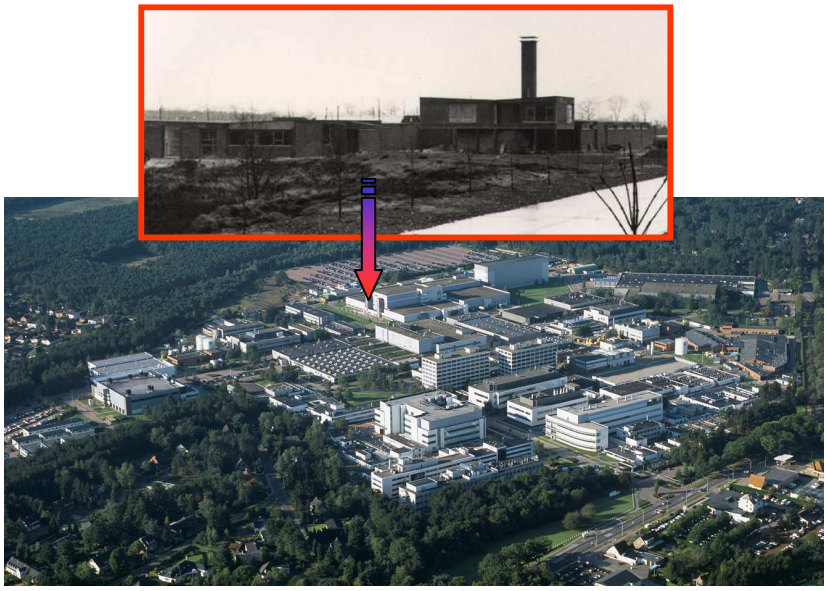


Abb. 1 *Die Janssen-Labors in Beerse während der Beginnphase (1957) und heute.*

Als ich Dr. Paul zum ersten Mal begegnete, hatte er gerade sein medizinisches Studium absolviert. Vierzig Jahre später war Dr. Paul Janssen der produktivste Medikamentenerfinder aller Zeiten.

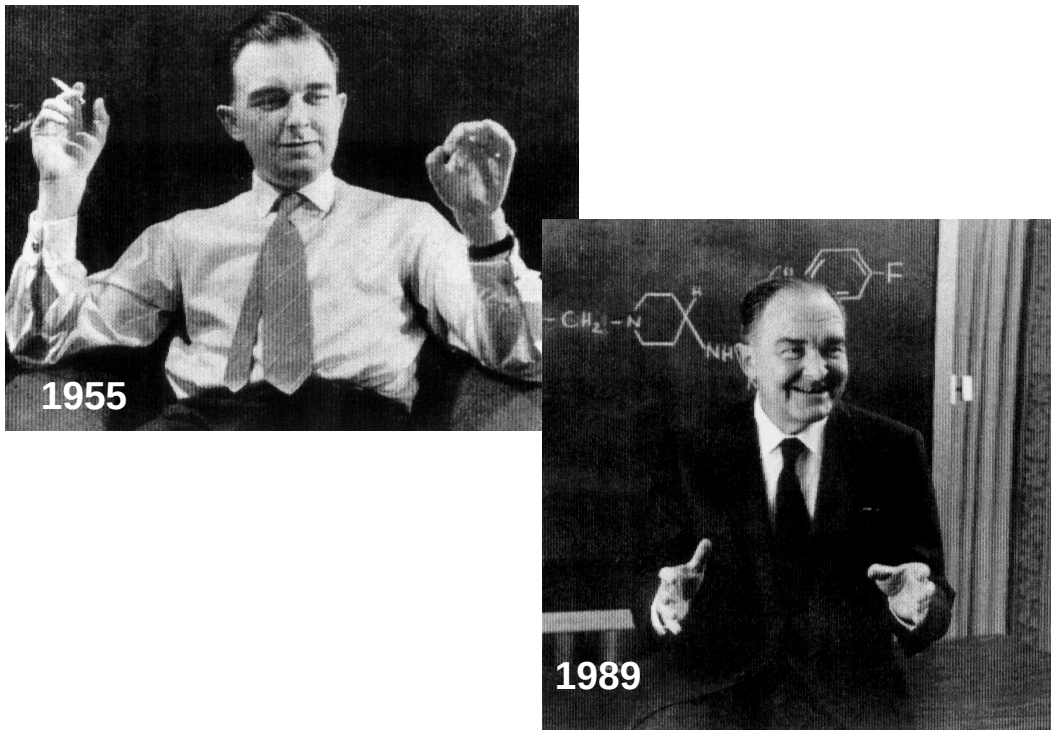


Abb. 2 *Dr. Paul Janssen in den frühen Tagen des Labors und während der Blütezeit seiner Forschungsaktivitäten.*

Wenn man die beiden Fotografien betrachtet, könnte man den Eindruck gewinnen, als habe Dr. Paul oft von Fischfang gesprochen. Es scheint so, als ob er am Anfang einen sehr großen Fisch fangen wollte - ein sehr wichtiges Medikament natürlich. Viele Jahre lang hatte er beim Angeln Erfolg, auch wenn einige Fische etwas kleiner waren als erhofft. Trotzdem baute er das berühmteste medizinische Forschungslabor der Welt.

Der Erfolg stellte sich schon zu Anfang ein. Viele Leute besuchten uns. Aber die Besucher verstanden nicht, woher der Erfolg kam. Unser Labor war klein. Unsere Ausrüstung wurde zumeist in unserer eigenen Werkstatt hergestellt. Die meisten unserer Wissenschaftler hatten keinen akademischen Grad. So

fragten die Besucher, woher der Erfolg von Dr. Janssen kam. Ich glaube, dass das Geheimnis von Dr. Janssens Erfolg in seiner Persönlichkeit lag. Ich werde Ihnen dies näher erklären.

Die Vorfahren von Dr. Paul Janssen waren Landwirte. Unsere Landwirte sind starköpfig und beharrlich. Sie sagen manchmal: "Du musst nicht glauben, was die Menschen sagen oder schreiben". Sie sagen auch oft: "Manchmal ist es besser, Dinge anders zu machen". Vielleicht sagen die Landwirte überall ungefähr das Gleiche. Dr. Paul Janssen blieb der Denkweise der Landwirte treu.

Der große Traum von Dr. Paul Janssen war, viele synthetische Medikamente zu erfinden und ihre pharmakologischen Eigenschaften in einfachen Tests zu ermitteln. In jenen Jahren glaubte jeder, dass dies unmöglich wäre. Glücklicherweise hatte der Vater von Dr. Janssen ein kleines pharmazeutisches Unternehmen gegründet. Es produzierte klassische Medikamente, wie Vitamine und Organextrakte. Der Wunsch des Vaters war, dass sein Sohn in diesem Unternehmen arbeiten würde. Doch Dr. Paul Janssen wollte seinen eigenen Plan verwirklichen. Schließlich stellte sein Vater ihm in seiner Fabrik eine Art Garage und vier Personen, die ihm assistieren sollten, zur Verfügung.

Nach einem Jahr hatten Dr. Janssen und sein Team fünfhundert neue chemische Verbindungen synthetisiert. Es ist äußerst bemerkenswert, dass sieben dieser fünfhundert Verbindungen ein Medikament wurden. Heute wäre dies wohl kaum möglich.

Die Verbindung Nummer neunundsiebzig (Isopropamid iodid) hätte man heute als einen “Blockbuster” bezeichnet. Es wurde gegen Magenschmerzen und Magengeschwüre vorgeschrieben. Zum besseren Verständnis müssen Sie wissen, dass dies kurz nach dem Zweiten Weltkrieg war. Die Leute begannen wieder viel zu essen, was auch dazu führte, dass sie Magenschmerzen bekamen und an Magengeschwüren erkrankten. Dieses Produkt wurde sofort ein großer Erfolg und das Labor wurde schnell erweitert.

Die Expansion hatte zur Folge, dass Dr. Paul Janssen sein Labor organisieren musste. Er hatte beobachtet, dass große Pharmaunternehmen ihre Forschung, wie den Rest des Unternehmens, in einer vertikalen Weise organisiert hatten. Ihre Organisation ähnelte einer Pyramide. An der Spitze stand ein Generaldirektor und unter ihm gab es die Vorsitzenden, die Präsidenten, die Vizepräsidenten, die Direktoren, die Abteilungsleiter und schließlich jene an den Werkbänken. Es gab viele Manager in den Büros und relativ wenige Leute in den Labors.

Im Gegensatz dazu hatte sich Dr. Janssen eine horizontale Organisation ausgedacht. Er organisierte seine Forschung um fähige Wissenschaftler herum, ohne hierarchische Weisungs- und Berichtswege. Ich werde dieses Konzept anhand einiger Beispiele erklären.

Als unsere Kolonie Anfang sechziger Jahre unabhängig wurde, kehrten viele Belgier aus Afrika zurück. Sie hatten Jahrzehnte im Gesundheits- und Veterinärwesen

der Kolonie gearbeitet. Dr. Paul Janssen sagte zu ihnen: “Kommt hier arbeiten, wir haben viel zu tun”.

Einer dieser Kolonialen hatte eine Leidenschaft, die schon fast an Besessenheit grenzte, und zwar für Parasiten. Dr. Janssen hatte noch nie über antiparasitäre Verbindungen nachgedacht. Er bat die Marketingspezialisten um Rat. Sie sagten, dass es keinen profitablen Markt für antiparasitäre Medikamente gäbe. Da in jener Zeit aktive und sichere antiparasitäre Produkte kaum existierten, war der Markt für sie natürlich sehr klein.

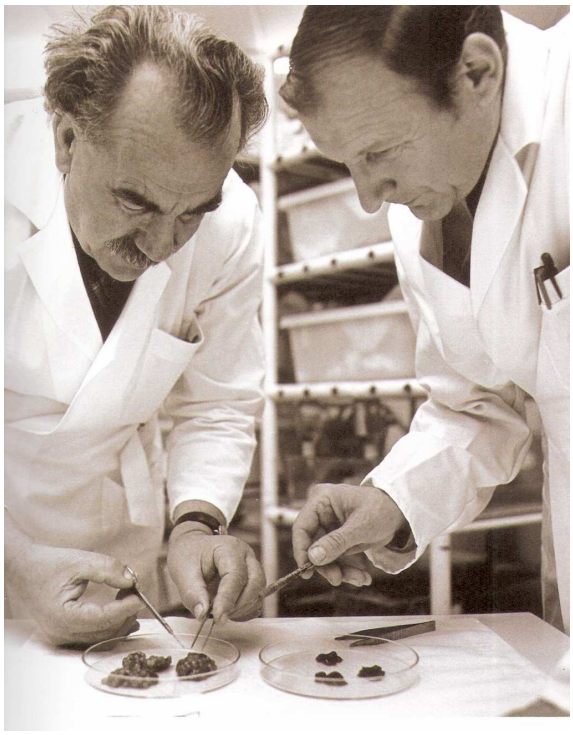


Abb. 3 *Parasitologen aus Afrika bei der Arbeit.*

Aber Dr. Janssen war von dem Wissen und der Erfahrung des Mannes beeindruckt. Es hätte ihm Leid getan, wenn dieses Wissen verloren gegangen wäre. Deswegen bot er dem Parasitologen ein kleines Labor an. Stellen Sie sich einen Tisch, zwei Stühle, ein

Mikroskop und einige Reagenzgläser vor. Eine junge Dame wurde ihm abgestellt, um ihm bei seinen Experimenten zu assistieren. Der Parasitologe wurde beauftragt, die schätzungsweise zehntausend Verbindungen, die wir schon synthetisiert hatten, in den einfachsten Experimenten, die er sich ausdenken konnte, zu testen. Dr. Paul wollte so viel wie möglich über Parasitologie lernen, um in der Lage zu sein, Fragen zur laufenden Forschung stellen zu können.

Nach einem Jahr harter Arbeit stellte dieses kleine Team die ersten synthetischen, hochaktiven und sehr sicheren antiparasitären Verbindungen her. Hierbei handelte es sich um Tetramisol und Levamisol. Während der folgenden Jahre erfand das Labor acht weitere antiparasitäre Medikamente, unter anderem Mebendazol.

Ein anderer Wissenschaftler, der aus den Kolonien zu uns kam, war ein Mykologe. Seine Leidenschaft waren Pilze, Hefen und Schimmel. Es wiederholte sich das vom Parasitologen her bekannte Szenario. Dr. Paul bat die Marketingspezialisten um Rat. Sie sagten ihm, dass der Markt für antifungale Mittel gesättigt sei. Natürlich gab es zu jener Zeit Produkte wie Griseofulvin, Amphotericin B und Nystatin. Aber diese Produkte waren nicht frei von ernsthaften Nebenwirkungen.

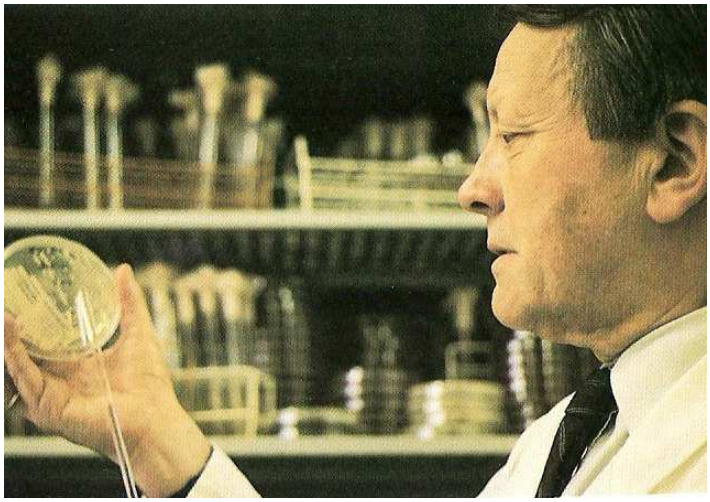


Abb. 4 *Mykologe aus Afrika bei der Arbeit.*

Dr. Janssen beschloss allerdings, dem Mykologen eine Chance zu geben. Ein kleines Labor wurde für ihn hergerichtet. Stellen Sie sich dabei wieder einen Tisch, ein paar Stühle, Reagenzgläser, ein Mikroskop und eine junge Dame, die ihm bei seinen Experimenten assistieren sollte, vor. Diese Experimente mussten so einfach wie möglich sein, denn Dr. Paul wollte lernen und verstehen was der Mykologe tat.

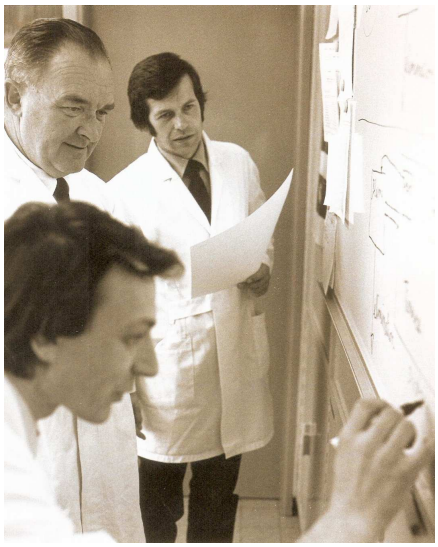
Nach anderthalb Jahren harter Arbeit stellte dieses Labor die erste synthetische, hochaktive und sichere antifungale Verbindung her, und zwar Miconazol. Danach wurden zwölf weitere antifungale Produkte auf den Markt gebracht. Das Letzte war Itraconazol.

Gleiches geschah mit vielen anderen Wissenschaftlern, die zu uns stießen. Oft wurden Personen ihrer speziellen Begabungen wegen eingestellt, ohne dass es für sie eine konkrete freie Stelle gab. Dr. Janssen sagte, dass das Labor sich den Fähigkeiten der bereits anwesenden Leute und den der Leute, die neu zu uns kamen, anpassen müsse und nicht umgekehrt. Das

Labor wuchs wie ein Organismus und nicht wie eine althergebrachte Organisation.

Dr. Janssen war nicht die Person, die Anweisungen erteilte. Stattdessen bat er seine Assistenten, selbst interessante Ideen und Pläne vorzuschlagen. Ständig fragte er: “Was gibt's Neues?” Er dirigierte nicht vom Büro aus. Die meiste Zeit verbrachte er in den Labors. Heutzutage werden Direktoren nur selten in Labors gesehen. Leider müssen sie nun an vielen Sitzungen teilnehmen und häufig reisen.

Dr. Janssen machte jeden Tag seine Runde durch die Labors. Beim Eintreten war seine erste Frage: “Was gibt's Neues?” Seine Mitarbeiter hatten ihre Antwort üblicherweise vorbereitet. Wenn Dr. Janssen den Raum verließ, um das nächste Labor zu besuchen, nahm jemand ein Löffelchen und klopfte damit gegen die Heizungsrohre. Dies war ein Warnsignal für diejenigen, die weiter hinten in den Korridoren arbeiteten. Es bedeutete: “Achtung! Dr. Paul kommt! Seht zu, dass Ihr was Neues zu berichten habt!” Es kam vor, dass manche Leute für die Tage, an denen sie nicht viel Neues zu berichten hatten, Neuigkeiten aufsparten.



Abbn. 5 und 6 *Was gibt's Neues? Dr. Janssen spricht mit seinen Chemikern über ein neues synthetisches Molekül. Die Pharmakologen von Dr. Janssen schlagen ihm einen neuen Test vor.*

Die erste Fotografie zeigt Dr. Paul im Gespräch mit den Chemikern während seiner üblichen Runde durch die Labors. Seine erste Frage war jedes Mal: "Gibt es etwas Neues?" oder "Haben Sie eine interessante Idee oder haben Sie über ein neues Projekt nachgedacht?"

Auf dem zweiten Foto ist Dr. Paul bei der Präsentation eines neuen Projekts seiner Pharmakologen zu sehen.

Dr. Janssen hat niemals verboten, an einem Plan weiterzuarbeiten. Aber derjenige, der sich einem neuen Projekt verschrieben hatte, musste darauf vorbereitet sein, dass er im Falle von Schwierigkeiten dafür zu kämpfen hat. Dr. Janssen bewunderte Mut mehr als Intelligenz. Er sagte, dass Mut gezeigt wird, wenn alles verloren zu sein scheint und man mit dem Rücken zur Wand kämpfen muss.

Als Janssen gefragt wurde was seine Funktion innerhalb der Forschung sei, antwortete er immer: “Ich bin der Dirigent eines Orchesters“.

Dr. Paul Janssen war auch ein ausgezeichneter Chemiker. Er hatte zuvor beobachtet, dass das chemische Motiv “Phenyl-Propyl-Amin” in vielen biologisch aktiven Verbindungen, deren chemische Strukturen mit Morphin verwandt sind, vorkommt.

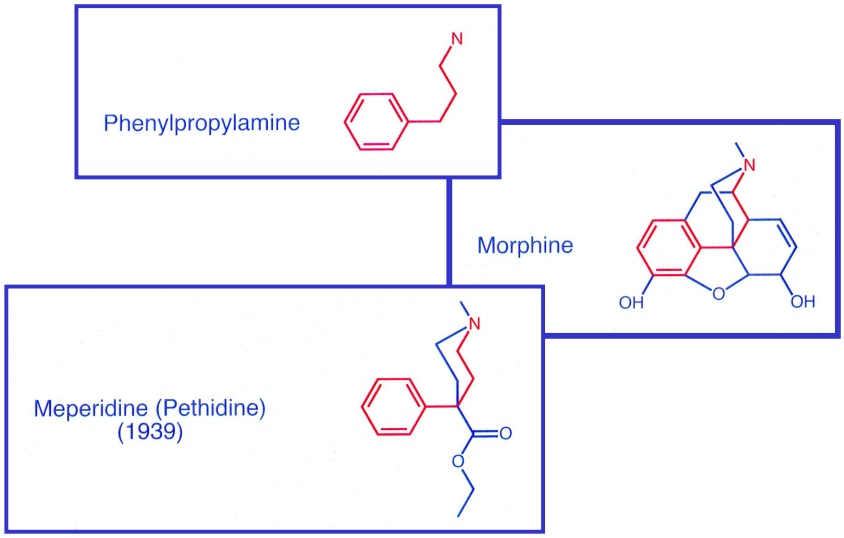


Abb. 7 *<u>Phenyl-Propyl-Amin.</u>*

Auf dieser Figur können Sie sehen, dass das Motiv “Phenyl-Propyl-Amin” in den chemischen Strukturen von Morphin und Pethidin vorkommt. Das Motiv besteht aus einem Phenylring und einem Stickstoffatom, in diesem Fall einer Aminfunktion, und einer Kette von drei Kohlenstoffatomen, die die beiden miteinander verbinden.

Dr. Janssen wusste, dass kleine chemische Variationen große pharmakologische Unterschiede zur Folge haben

können. Deshalb begann er, Variationen des “Phenyl-Propyl-Amin”-Motivs herzustellen und zu untersuchen. Anfänglich entstanden hieraus Antispasmodika, Antidiarrhoika und starke Analgetika.

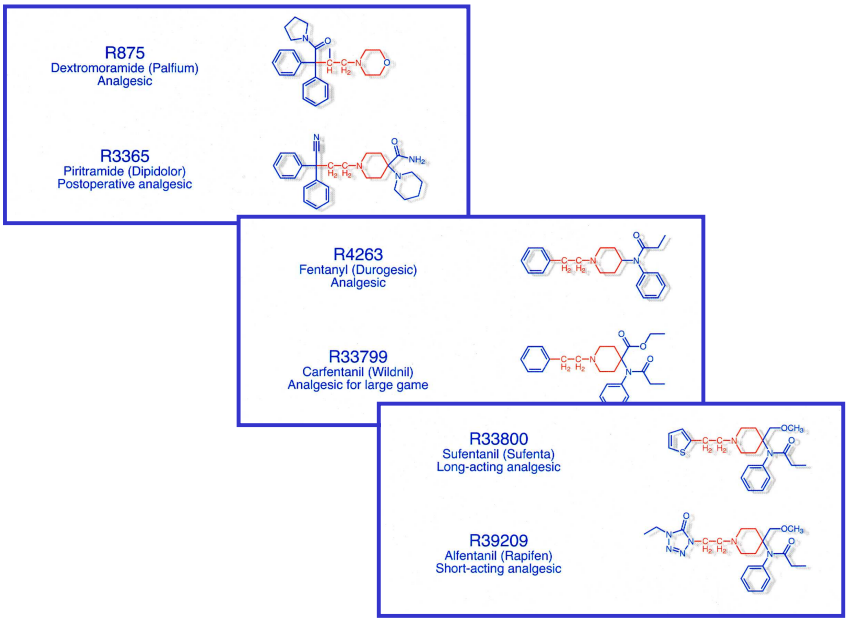


Abb. 8 *Ausgewählte analgetische Verbindungen der Janssen Research.*

Diese Figur zeigt einige ausgewählte analgetische Verbindungen der Janssen Research. Die erste wichtige Entdeckung in diesem Bereich war das zentral wirkende Analgetikum Dextromoramid, das für die Behandlung von starken chronischen Schmerzen verwendet wurde. Ihm folgte schon bald das Analgetikum Piritramid, das in der postoperativen Schmerztherapie eingesetzt wird. Das Vorhandensein des chemischen Motivs “Phenyl-Propyl-Amin” in diesen Strukturen ist evident. Zu beachten ist, dass kleine Veränderungen in der chemischen Struktur wichtige pharmakologische und klinische Unterschiede zur Folge haben.

Eines Tages schlug ein Chemiker vor, Verbindungen mit dem Motiv “Phenyl-Ethyl-Amin” herzustellen. Im Gegensatz zum originalen “Phenyl-Propyl-Amin”-Motiv besteht die Kette, die den Phenylring mit der Aminfunktion verbindet, aus zwei und nicht aus drei Kohlenstoffatomen. Diese Idee brachte Fentanyl hervor. Später wurde dieses Produkt, als es als transdermales Pflaster erhältlich war, zu einem Verkaufsschlager.

In den jüngsten Analgetika, wie in Sufentanil und in dem kurz wirkenden analogen Alfentanil, wurde der Phenylring durch andere aromatische Ringe ersetzt.

Eine weitere Variation des Phenyl-Propyl-Amin Motivs brachte das “Phenyl-Butyl-Amin” Motiv hervor. Hierin wurde die Kette die den Phenylring mit dem Stickstoffatom verbindet von drei auf vier Kohlenstoffatomen erweitert. Anfänglich wurde gedacht hierdurch neue zentrale Analgetika zu entwerfen.

Alle unsere Verbindungen wurden routinemäßig auf ihre analgetische Wirkung hin getestet. Der Test der zentralen Analgesie war recht einfach und leicht durchzuführen. Man nahm eine Heizplatte, wie sie auch zum Warmhalten von Kaffee oder Tee verwendet wird, und setzte eine Maus oder Ratte auf die heiße Platte. Um ihre Pfoten zu kühlen, wird die Maus beziehungsweise die Ratte ihre Pfoten lecken. Mit zentralen Analgetika sind die Tiere sehr aufgeregt und versuchen sie, von der Heizplatte zu fliehen.

Abb. 9 *Heizplattentest für die analgetische Wirkung.*

Dieses Bild zeigt, wie der Heizplattentest durchgeführt wird, um die analgetische Wirkung einer Verbindung zu messen. Man verwendet eine Stoppuhr, um zu messen, wie viel Zeit vergeht, bis sich das Tier die Pfoten leckt.

Mit einer bestimmten neuen Verbindung zeigten die Mäuse und die Ratten jedoch ein ganz anderes Verhalten. Es hatte den Anschein, als ob sie beruhigt wären. Sie bewegten sich überhaupt nicht. Sie saßen einfach auf der Platte und die Hitze schien ihnen nichts auszumachen. Es war klar, dass die neue Verbindung eher etwas für die Psychiatrie als für die Anästhesie war. Deswegen setzte sich Dr. Janssen mit einem berühmten Psychiater in Verbindung und eine Probe der Verbindung wurde an dessen psychiatrische Klinik geschickt.

Kurz darauf geschah in dieser psychiatrischen Klinik etwas sehr Spektakuläres. Ein Jugendlicher wurde mit einer schweren Psychose in die Klinik eingeliefert. Er war sehr aggressiv und litt unter schweren Halluzinationen. Der Psychiater erinnerte sich an die Probe der Verbindung, die Dr. Janssen geschickt hatte. Er wusste, dass die Verbindung bereits auf ihre Sicherheit hin an Ratten und Hunden getestet worden war. So beschloss man, einige Milligramm dieser Verbindung zu injizieren. Die antipsychotische Wirkung der neuen Verbindung war unerwartet stark und trat unerwartet schnell ein.

Dies war die erste klinische Studie von Haloperidol an Menschen. Es betraf nur eine Person. Aber das Ergebnis war sehr überzeugend. Nach nur einem Jahr klinischer Studien wurde Haloperidol von den Behörden zugelassen und stand es Ärzten und Patienten zur Verfügung.

Was aber fehlte, war ein spezifischer Test für die antipsychotische Wirkung bei Tieren. Zufällig kannte Dr. Janssen den Arzt, der während größerer Sportwettbewerbe Radrennfahrer begleitete. In jenen Tagen nahmen viele Radrennfahrer Amphetamine, um ihre Leistung zu steigern. Dieser Arzt hatte festgestellt, dass einige dieser Radrennfahrer typische Symptome einer Psychose aufwiesen. Sie mussten körperlich gestoppt und von ihren Rennrädern gezogen werden, wenn sie die Ziellinie überquert hatten. Diese unter Einfluss stehenden Radrennfahrer zeigten auch ein stereotypes Verhalten beim Sprechen und in ihren Bewegungen.

Im Labor wiesen auch die Ratten, die mit Amphetaminen behandelt wurden, ein stereotypes und ruheloses Verhalten auf.

Abb. 10 *Beobachtung des Verhaltens von Labortieren.*

Diese Effekte konnten durch Antipsychotika, wie Haloperidol und analoge Mittel, gehemmt werden. Aus solchen einfachen und zuverlässigen Tiermodellen haben wir viel über die Wirkungen unserer Verbindungen auf das zentrale Nervensystem gelernt. Über einen Zeitraum von vierzig Jahren wurden von der Janssen Research insgesamt siebzehn antipsychotische Medikamente entdeckt.

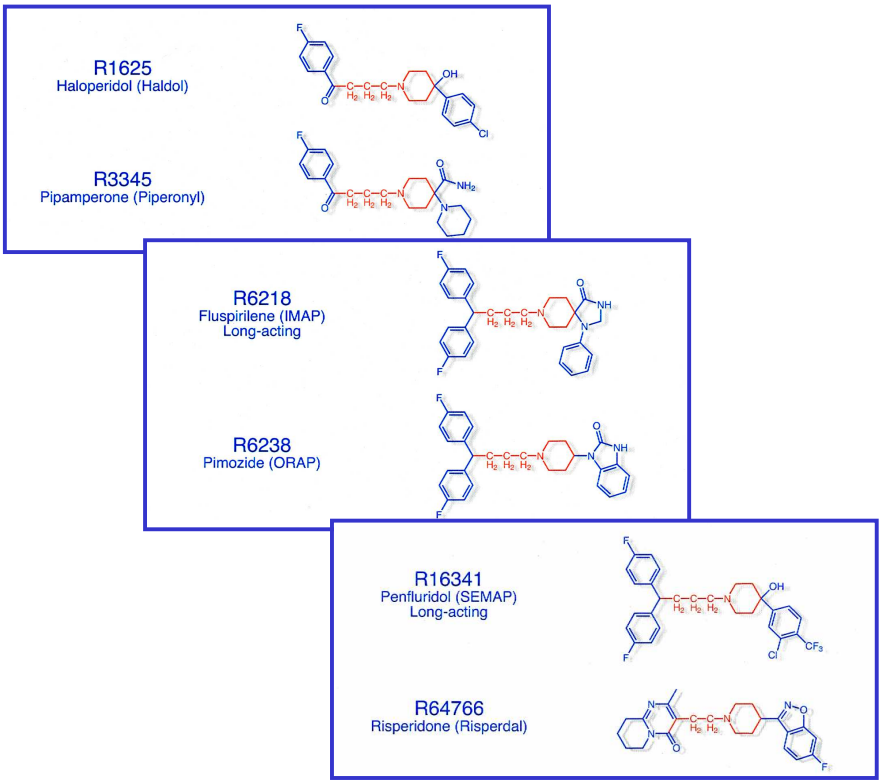


Abb. 11 *Ausgewählte antipsychotische Verbindungen von der Janssen Research.*

Dieses Bild zeigt ausgewählte antipsychotische Medikamente von der Janssen Research, beginnend mit Haloperidol bis hin zu den jüngsten Medikamenten Risperidon und Paliperidon. Hier fällt die Präsenz des “Phenyl-Butyl-Amin”-Motivs in den chemischen Strukturen auf. Dies ist eine andere Variation des “Phenyl-Propyl-Amin”-Motivs, bei der die Zahl der Kohlenstoffatome, die den Phenylring mit der Aminfunktion verbinden, vier anstatt drei beträgt.

Risperidon und Paliperidon werden atypische Antipsychotika genannt, weil sie sowohl auf die

Dopaminrezeptoren als auch auf die Serotoninrezeptoren im Gehirn eine hemmende Wirkung ausüben. Paliperidon unterscheidet sich von Risperidon nur durch eine Hydroxylgruppe. Trotzdem besitzen die beiden Verbindungen jeweils andere pharmakodynamische Eigenschaften. Kleine chemische Änderungen ergeben oft große biologische Unterschiede. Denken Sie dabei nur an Morphin und Codein, die sich nur durch eine Methylgruppe voneinander unterscheiden. Risperidon und Paliperidon sind wirklich zwei unterschiedliche Produkte.

Dr. Janssen wollte bis zu seinem Lebensende Forschung betreiben. Nach seinem Ruhestand bat er mich, ihm beim Aufbau eines Zentrums für Molekulardesign zu helfen.

Abb. 12 *Das Zentrum für Molekulardesign in Vosselaar (1995-2005) mit dem Autor (links) und einem seiner früheren Kollegen.*

Das Zentrum befand sich in einem Landhaus, drei Kilometer von dem Hauptstandort in Beerse entfernt. Dort gab es nur einen kleinen Stab an wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern. Es gab dort keine Labors. Auch gab es in dem Haus, abgesehen von einigen Mäusen im Keller und einer Katze im Garten, keine Tiere. Aber es verfügte über einen Supercomputer für Medikamentendesign mittels Molekularmodellierung.

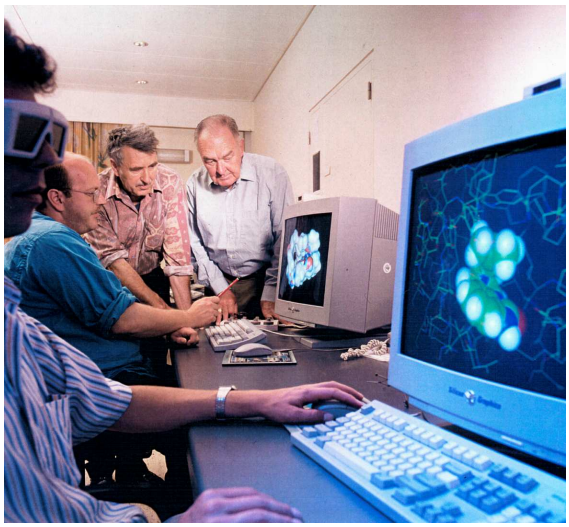


Abb. 13 *Was gibt's Neues? Dr. Janssen (rechts) bespricht mit seinen Molekularmodellierern ein neues Design.*

Dieses Bild zeigt Dr. Janssen im Modellierraum des Zentrums für Molekulardesign, das er nach seinem Ruhestand gegründet hat. Zu jenem Zeitpunkt entwarfen die Wissenschaftler neue Verbindungen gegen HIV, das Virus, das AIDS verursacht. Dr. Paul hatte die Molekularmodellierer gerade gefragt, ob sie an jenem Tag "etwas Neues" gefunden hätten.

Das Zentrum konzentrierte sich auf das Design von Anti-HIV-Verbindungen. Zu jener Zeit sah der Markt für

Anti-HIV-Verbindungen nicht sehr attraktiv aus. Aber Dr. Janssen war immer davon überzeugt, dass die Forschung vor dem Geschäft kommen müsse. Er betonte immer, dass man das tun müsse, was medizinisch wichtig ist und wofür man die erforderliche Kompetenz besitzt. Natürlich ist AIDS eine schreckliche Krankheit. An ihr erkranken jedes Jahr Millionen von Menschen und das vor allem in Regionen, in der es keine ausreichende ärztliche Versorgung gibt und in der nur ein eingeschränkter Zugang zu Medikamenten besteht. Unsere Erfahrung auf dem Gebiet von HIV war schon beachtlich, da wir Verbindungen entdeckt hatten, die das Enzym "HIV-Reverse-Transkriptase" stark hemmen. Dieses Enzym transkribiert das virale Genom von RNA in DNA, sodass es in das Genom der menschlichen Gastzelle integriert werden kann. Dies ist ein essenzieller Schritt in der Reproduktion des Virus.

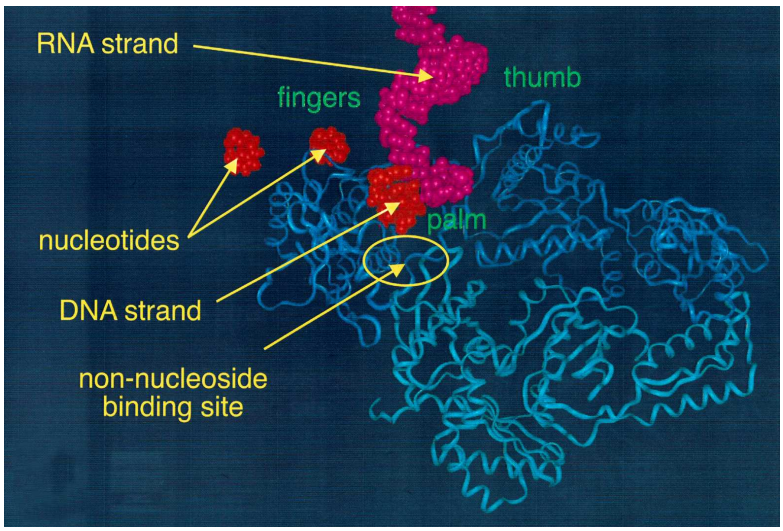


Abb. 14 *HIV-Reverse-Transkriptase und RNA- und DNA-Stränge.*

Diese Abbildung zeigt das Enzym "HIV-Reverse-Transkriptase". Die Transkription von RNA in DNA findet im oberen Teil des Enzyms statt. Dieser Teil besteht aus drei Domänen, die, in Analogie zur Form einer Hand, als “Daumen”, “Handfläche” und “Finger” bezeichnet werden. Ein Virus-RNA-Strang wird zwischen dem “Daumen” und den “Fingern” gehalten und nach vorne gedrückt, ein Nukleotid nach dem anderen. Bei jedem Schritt werden eingehende Nukleotide miteinander verknüpft und sie bilden einen komplementären DNA-Strang, der später in das menschliche Genom integriert wird. Dieser Transkriptionsprozess kann mit dem Schließen eines Reißverschlusses verglichen werden.

Das erste Anti-HIV-Medikament AZT (beziehungsweise Zidovudin) liefert ein falsches Nukleotid, das in einen neu gebildeten DNA-Strang eingebaut werden kann und den weiteren Anbau blockiert. Deswegen wird AZT auch als Kettenterminator bezeichnet.

Schon einige Jahre vor der Gründung des Zentrums hatten Dr. Janssen und seine Mitarbeiter einen kleinen Hohlraum in dem Enzym direkt unterhalb der Transkriptionsstelle entdeckt. Es können kleine Moleküle, die in diese Tasche passen und sich fest mit ihr verbinden können, entwickelt werden. So wird die Bewegung des “Daumens” und der “Finger” blockiert und wird der Transkriptionsprozess unterbrochen. Letztendlich stoppt die Reproduktion des Virus.

Im Zentrum für Molekulardesign wurde die Bindung von Molekülen an ein Zielprotein mittels molekularer Modellierung auf einem Supercomputer untersucht. Der Prozess umfasst im Wesentlichen drei Schritte.

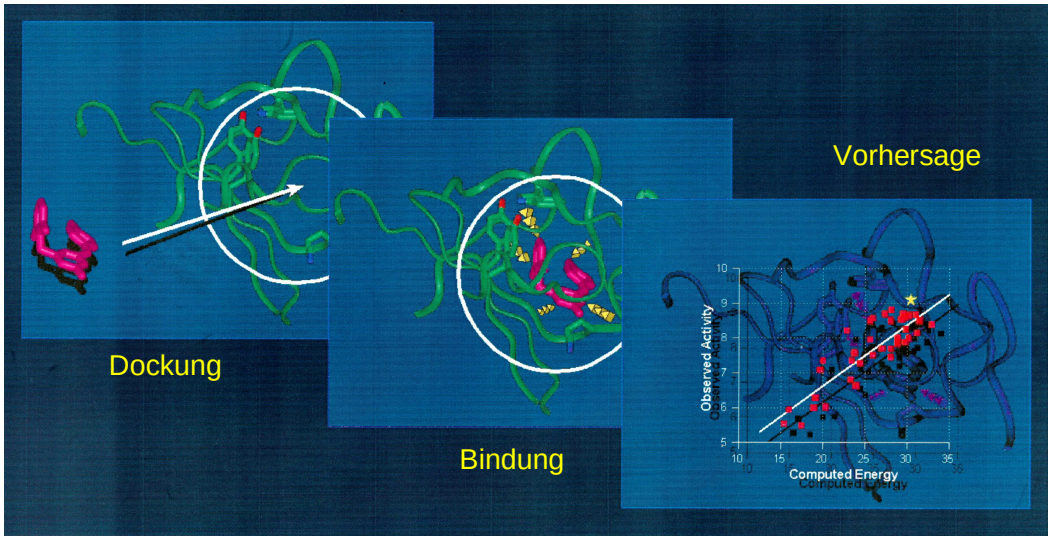


Abb. 15 *Molekularmodellierung.*

Zuerst wird ein Versuch unternommen, das Molekül in der Bindetasche des Proteins “andocken” zu lassen. Wenn das Molekül zu groß ist, wird es nicht eindringen. Wenn es zu klein ist, wird es keine nützlichen Kontakte zur Taschenwand herstellen.

Der zweite Schritt ist der schwierigste. Er umfasst die Berechnung der Bindungsenergie, die freigesetzt wird, wenn sich ein kleines Molekül an ein Zielprotein bindet. Dies ist ein sehr komplexes Problem der Quantenchemie. Je größer die freigesetzte Energie, desto stabiler ist die Bindung. Sie können es auch mit einem Sessel vergleichen: Je komfortabler ein Sessel ist, desto mehr Mühe kostet es, daraus aufzustehen.

In einem dritten Schritt werden, sobald die Bindeenergie ermittelt ist, statistische Methoden angewandt, um die antivirale Aktivität vorherzusagen.

In Wirklichkeit ist die Molekularmodellierung der Interaktionen zwischen einem kleinen Molekül und einem Protein etwas komplizierter als ich bisher beschrieben habe.

Man muss sich das so vorstellen: Das kleine Molekül schwimmt zunächst in der infizierten Zelle herum. Es hat eine große Bewegungs-, Rotations- und Vibrationsfreiheit. Es verweilt nicht lange an der gleichen Stelle und in der gleichen Position. Plötzlich befindet es sich vor dem Eingang der Bindetasche des Proteins. Es muss sich jetzt entscheiden, ob es dort eindringen oder seine Reise außerhalb fortsetzen soll. Wenn es sich dazu entscheidet, dort einzudringen, wird es, wenn es sich an die Wand der Bindetasche bindet, Stabilität erlangen. Gleichzeitig wird es aber den größten Teil seiner Bewegungs-, Rotations und Vibrationsfreiheit verlieren.

Deshalb muss das Molekül bei der Entscheidungsfindung die Änderung der Stabilität und die Änderung der Freiheit gegeneinander abwägen. Wenn die Bilanz positiv ausfällt, wird es eindringen und sich lange Zeit in der Bindetasche aufhalten und so die Funktion des Proteins inhibieren.

Die Bilanz zwischen Freiheit und Stabilität ist ein universelles Phänomen. In der Thermodynamik spricht man vom Kompromiss zwischen Entropie und Enthalpie. Freiheit kann im Sinne von Entropie ausgedrückt werden. Stabilität kann als Enthalpie

quantifiziert werden. Enthalpie ist die mit der Umgebung ausgetauschte Wärme.

Ein Paar, das übers Heiraten nachdenkt, muss oftmals den möglichen Gewinn an Stabilität und den Verlust an Freiheit, die sich aus ihrem Zusammenleben ergeben werden, gegeneinander abwägen.

Straff geführte Organisationen können zwar für eine stabile Beschäftigung sorgen, bieten aber nur wenige Möglichkeiten zur Initiative. Diese können als enthalpische Organisationen bezeichnet werden.
Dr. Janssen räumte seinen Mitarbeitern große Freiheiten ein. Aber seine Organisation konnte sich je nach Forschungsverlauf und beim Eintritt neuer Mitarbeiter von dem einen auf den anderen Tag ändern. Sie muss als typische entropische Organisation betrachtet werden.

Sehr bald wurde auf den Computerbildschirmen des Zentrums für Molekulardesign eine neue Klasse von Anti-HIV-Verbindungen entdeckt. Im Gegensatz zu AZT handelt es sich bei diesen Verbindungen nicht um Nukleosid-ähnliche Verbindungen. Deswegen werden sie als nichtnukleosidische HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) bezeichnet.

Eine dieser Verbindungen, Etravirin ist schon auf dem Markt. Eine zweite Verbindung, Rilpivirin, wird jetzt weiter entwickelt bei HIV-infizierten Patienten. Eine dritte Substanz, Dapivirin, wird für die Vorbeugung van HIV-Infektionen, besonders bei Frauen, entwickelt.

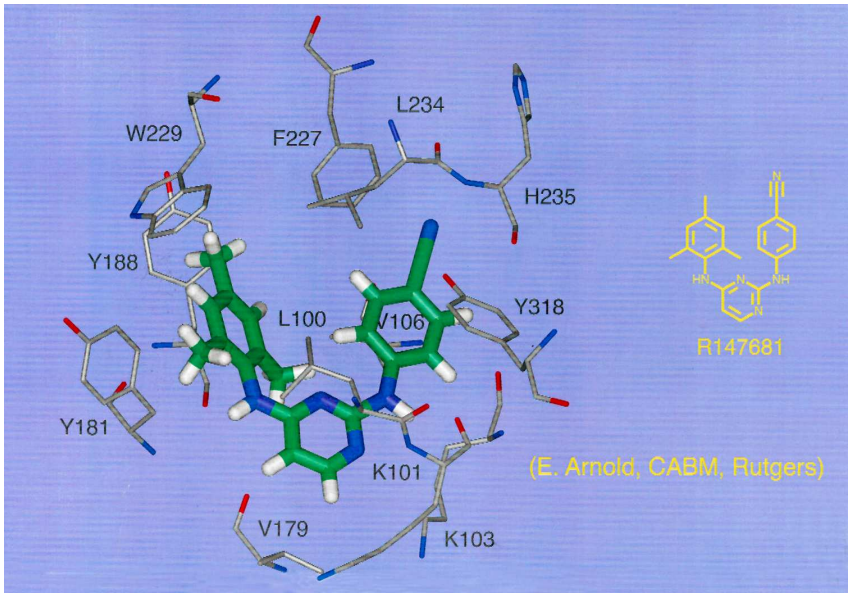


Abb. 16 *Bindungsstelle der HIV-Reverse-Transkriptase und der Anti-HIV-Verbindung.*

Dieses Bild zeigt, wie die Hemmung der HIV-Reverse-Transkriptase mittels Molekularmodellierung auf dem Bildschirm des Supercomputers aussah. Der Einfachheit halber zeigt das Bild nur ein paar charakteristische Aminosäuren, die die Wand der Bindestelle säumen.

Das entworfene kleine Molekül in der Mitte der Abbildung passt genau in die Bindetasche des Proteins. Zwischen ihm und den Aminosäuren, die die Bindetasche säumen, kommt es auch zu starken elektronischen Wechselwirkungen. Es ist der Prototyp der neuen Klasse der entworfenen Anti-HIV-Verbindungen.

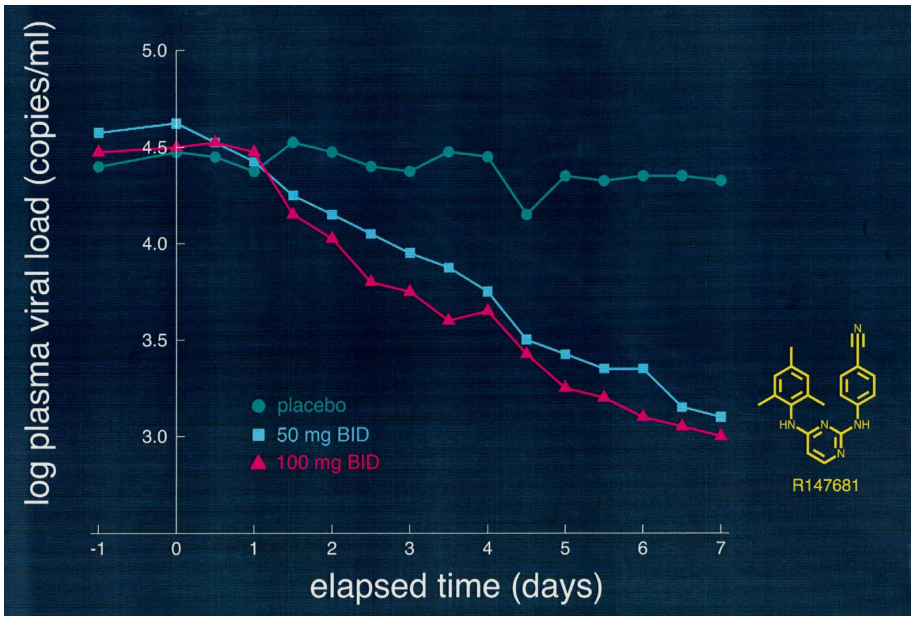


Abb. 17 *Klinische Studie einer Anti-HIV-Verbindung.*

Dieses Diagramm zeigt das Ergebnis einer klinischen Studie mit der entworfenen Verbindung an HIV-infizierten Patienten.
Die Achsen repräsentieren die Menge der Viruspartikel im Plasma, auch Viruslast genannt, und die Anzahl der Behandlungstage. Die Viruslast wird hier logarithmisch ausgedrückt. Die Ziffer "Drei" stellt also tausend Viruspartikel pro Milliliter Plasma und die Ziffer "Vier" zehntausend Partikel pro Milliliter Plasma dar und so weiter.

Sie können feststellen, dass die Werte der Kontrollgruppe sich im Laufe der Zeit nicht ändern, was auch zu erwarten war. Die Viruslast nimmt jedoch in den beiden Behandlungsgruppen exponentiell ab. Nach einer Woche der Behandlung war der Virus im Blut der

Patienten nicht mehr nachweisbar. Dies bietet eine vielversprechende Perspektive für die Behandlung und Vorbeugung von HIV, besonders in Regionen, in denen die Ressourcen knapp sind.

Die Arbeit im Zentrum für Molekulardesign unter der Leitung von Dr. Paul Janssen war sehr produktiv und gleichzeitig entspannt. Oftmals, wenn das Wetter es zuließ, fanden die wissenschaftlichen Diskussionen im großen Garten des Zentrums statt.

Abb. 18 *Was gibt's Neues?* Dr. Paul im Gespräch mit ausländischen Besuchern.

Dieses Foto wurde während eines Besuchs ausländischer Wissenschaftler im Zentrum für Molekulardesign aufgenommen.

Dr. Janssen war auch sehr an Geschichte, Literatur und Musik interessiert. Er sprach mehrere Sprachen fließend und konnte gut Klavier spielen.

Abb. 19 *Dr. Paul beim Klavierspielen.*

Wenn man ihn fragte, welche Funktion er in dem Forschungslabor hatte, antwortete er immer, dass er bloß “der Dirigent in einem großen Orchester” sei. Seine Wissenschaftler spielten ihre Instrumente und er achtete darauf, dass das gemeinsame Musizieren eine originelle und schöne Musik ergab. Sein Orchester hat gut gespielt. Unter seiner Leitung wurden in einem Zeitraum von vierzig Jahren achtzig neue Medikamente entdeckt. Dies stellt einen Weltrekord dar, der, wenn überhaupt, nur schwer zu brechen sein wird.

Dr. Paul Janssen verstarb im Alter von siebenundsiebzig Jahren ganz plötzlich und unerwartet. Zu diesem Zeitpunkt besuchte er gerade eine wissenschaftliche Konferenz in Rom. Bis zur letzten Minute seines Lebens hat er sich der Wissenschaft gewidmet – so wie er sich das auch immer gewünscht hat.

Dr. Paul Janssen war der produktivste Erfinder von Medikamenten aller Zeiten und wird als der Thomas Edison der medizinischen Chemie betrachtet. Leider lebte er nicht lang genug, um den Nobelpreis, für den er schon verschiedene Jahre nominiert war, zu erhalten.

Doch sein Forschungskonzept lebt weiter. Es lässt sich mit seiner Lieblingsfrage zusammenfassen: “Was gibt's Neues?”

Paul J. Lewi, PhD, Ing, BSc
Turnhout (Belgien), August 2008

Verantwortung der Fotos und Bilder

Der Author dankt die Firma Janssen Pharmaceutica NV für die Reproduktionsgenehmigung der Abbildungen.

Abbildung 12 entstammt dem Bildarchiv des Authors.
Abbildungen 14,15 und 17 wurden nach Angaben von Prof.Dr. Eddy Arnold (CABM, Rutgers University) hergestellt.
Abbildung 16 entstammt den Daten veröffentlicht von Gruzdev B. et al. (Abs.13, CROI, Chicago, 2001.)
Abbildung 18 wurde dem Author von Frau Dora Janssen freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Bibliographie

Van Gestel S. and Schuermans V., Thirty-three years of drug-discovery and research with Dr.Paul Janssen. Drug Development Research, **8**, 1-13, 1986.

Lewi P. and Smith A., Successful pharmaceutical discovery: Paul Janssen's concept of drug research. R&D Management, **37**, 355-362,2007.

Lewi P., The conductor and his orchestra, Drug Discovery Today, **13**, 281-284, 2008.

Namenverzeichnis der erwähnten Janssen Produkte (Wissenschaftlicher Name – Markenname)

Isopropamid iodid – Priamide
Tetramisol – Nemicide
Levamisol – Ergamisol, Ripercol
Mebendazol – Vermox
Miconazol – Daktarin
Itraconazol – Sporanox, Sempera
Dextromoramid – Palfium
Piritramid – Dipidolor
Fentanyl - Fentanyl, Durogesic
Carfentanil – Wildnil
Sufentanil – Sufenta
Alfentanil – Rapifen
Haloperidol - Haldol
Pipamperon - Piperonyl, Dipiperon
Fluspirilen – IMAP
Pimozid – ORAP
Penfluridol – SEMAP
Risperidon- Risperdal
Paliperidone- Invega
Etravirin – Intelence