

Übersetzung

Die Entwicklung der antiviralen Verbindung Pleconaril

Michael G. Rossmann

Die Paul Ehrlich und Ludwig Darmstaedter Preisverleihung ist nicht nur eine außergewöhnliche Ehrung, sondern auch sehr bedeutungsvoll für mich, da ich in Frankfurt am Main geboren bin und hier die ersten dreieinhalb Jahre meiner Schulzeit verbrachte. Dabei sind mir auch einige Erinnerungen an meine Großmutter sehr gegenwärtig, die mir von ihrer verwitweten Freundin berichtete, deren Ehemann ein Medikament namens Salvarsan entdeckt hatte. Später erst wurde mir klar, dass meine Großmutter von der Witwe Paul Ehrlichs sprach. Jedoch waren dies damals keine glücklichen Tage. Schüler sowie Lehrer schikanierten mich ständig wegen meiner jüdischen Mutter, wodurch der Schulbesuch schwierig wurde. Jeder Tag war mit Schrecken gefüllt, bis es meiner Mutter gelang, mich im jungen Alter von acht Jahren in Holland in einem Internat unterzubringen. Glücklicherweise konnten wir gerade einen Monat vor Beginn des Zweiten Weltkrieges nach England emigrieren, wo ich mich schließlich sicher fühlte. Deshalb ist es für mich von ganz besonderer Bedeutung, nach Frankfurt am Main zurückzukommen und hier in der Paulskirche (die ich mit meiner Mutter häufig besuchte; Sie liebte diese Stadt und schrieb Artikel für das Stadtblatt der Frankfurter Zeitung) gemeinsam mit meinem Freund und Kollegen Stephen C. Harrison zu stehen und diese Auszeichnung überreicht zu bekommen.

In den dreißiger Jahren führte die bahnbrechende Arbeit von Stanley, Bernal, Fankuchen, Crowfoot-Hodgkin und anderen zum Ergebnis, daß Viren wie gewöhnliches Salz kristallisiert werden können. Zudem können Viruskristalle gelöst und somit zur Zellinfizierung und zur Produktion von infektiösem Virusgenom benutzt werden. Somit kann mittels Röntgenstrahlung die dreidimensionale Struktur von Kristallen ermittelt werden. Die Röntgenkristallographie entwickelte sich im 20. Jahrhundert ständig weiter. In den späteren 50er Jahren war ich Mitarbeiter der Arbeitsgruppe von Max Perutz, dem es gelang, die ersten Eiweißstrukturen festzulegen. Die daraus resultierende Herausforderung war die Strukturaufklärung eines kompletten Virus, sowohl wegen der biologischen Bedeutung eines Objektes, das eine annähernd geschlossene, unabhängig lebende Einheit darstellte, als auch wegen der technischen Anforderungen eines solchen Projektes. Nach jahrzehntelangen Anstrengungen gelang es 1978 Stephen Harrison und seinen Kollegen, die Struktur eines kleinen kugelförmigen Pflanzenvirus aufzuklären. Ein Jahr später waren wir in der Lage, dasselbe an einem anderen Pflanzenvirus durchzuführen. Zur allgemeinen Verblüffung wiesen diese beiden Viren bemerkenswert ähnliche Strukturen auf, was darauf hindeutete, daß sie mit hoher Wahrscheinlichkeit ursprünglich von gemeinsamen Vorfahren stammten.

Nach diesem Erfolg beschloss ich, dass es an der Zeit wäre, ein tierisches Virus zu untersuchen. Dazu war die Virusvermehrung in Zellkulturen erforderlich, ein Vorgang, der weit schwieriger und langwieriger ist, als Pflanzenviren in Tomaten- und Bohnenpflanzen zu züchten. Ich hatte Glück und konnte mein Institut, die Purdue Universität, davon überzeugen, mir für den Aufbau eines Zelllaboratoriums Geld zur Verfügung zu stellen. Glücklicherweise bekam ich auch Hilfe, Ermutigung und fundierte Ratschläge von Roland Rueckert von der Universität Wisconsin. Dadurch waren wir 1985 in der Lage, die Strukturaufklärung des ersten tierischen Virus bekanntzugeben, bei dem es sich um einen gewöhnlichen menschlichen „Erkältungsvirus“ handelte. Bemerkenswert an der Struktur war die starke Ähnlichkeit zu den von uns früher untersuchten Pflanzenviren, was stark darauf schließen ließ, dass auch dieser Virus

entwicklungsgeschichtlich gleichen Ursprungs war. Dieser Virusaufbau war zudem außergewöhnlich aufschlußreich für die Ermittlung biologischer Abläufe, die erklärten, wie der Virus in die Zelle eindrang, sich vor der immunen Wirtsüberwachung schützte und wie es ihm gelang, eigens neusynthetisierte Verbindungen in infektiöse Teilchen umzuwandeln.

Ich erinnere mich deutlich an den Tag im April 1985, als wir zum ersten Mal die wichtigsten Merkmale des humanen Rhinovirus Serotyp 14 (HRV 14) sahen. Sofort beeindruckte mich die große Spalte in der Oberfläche des Virus, die ich "Canyon" nannte, in Anlehnung an Arizonas Grand Canyon. Genauso erinnere ich mich an den Tag, einige Wochen später, als Roland Rueckert und Barbara Sherry aus Wisconsin zu uns kamen, um ihre neu bestimmten Aminosäuremutationen in unseren neuen HRV 14 Strukturplan einzuarbeiten. Diese neuen Mutationen waren in der Lage, Bindungsstellen neutralisierender Antikörper aufzuspüren. Wir fanden heraus, dass sich diese Bindungsstellen an der viralen Oberfläche am Rand des Canyons befanden. Ich vermutete, dass der virale Rezeptor möglicherweise fähig ist, in dem Canyon zu binden und damit die verfügbaren Bindungsstellen zur Antikörperbindung zu umgehen. Dieser Gedanke wurde als die "Canyon-Hypothese" bekannt, von der wir 1993 nachweisen konnten, dass sie eine stichhaltige Voraussage für die Rezeptor-Bindungsstellen sowohl in vielen Rhinoviren, als auch in Enteroviren war.

Ich hörte, daß McKinlay, Guy Diana und andere der Firma Sterling Winthrop in New York eine Reihe von Verbindungen entwickelt hatten, die die Vermehrung von Rhinoviren in Zellkulturen hemmen. Tom Smith, einem neuen Postdoktoranten in meinem Labor, gelang es 1985, den Nachweis zu erbringen, dass der Angriffspunkt dieser Verbindungen das Viruskapsid war und ihre Bindungsstelle eine hydrophobe Tasche an der Unterseite des Canyons. Es wurde nachgewiesen, dass die Verbindungen die virale Bindung unterdrücken, wahrscheinlich indem sie mit der Rezeptorbindung konkurrieren. Als ein Resultat der komplementären Eigenschaften der Struktur und Hydrophobizität in der Tasche stabilisieren diese Verbindungen auch den Virus. Normalerweise ist die Tasche angefüllt mit einem zellulären, wahrscheinlich lipiden "Taschenfaktor", welcher die virale Stabilität reguliert. Der Virus ist grundsätzlich inaktiv, wenn der "Taschenfaktor" während der Übertragung von Wirt zu Wirt gebunden ist, wenn aber der Virus den zellulären Rezeptor erkennt, wird der "Taschenfaktor" durch die Konkurrenz mit dem Wirtsrezeptor ausgestoßen; dadurch destabilisiert sich der Virus, folglich kann das virale Genom in das Zellcytoplasma eintreten. Somit konkurriert die Tätigkeit der antiviralen Verbindung mit der normalen Regulierungsfunktion des "Taschenfaktors".

Das Wissen um die Form und die chemischen Eigenschaften der antiviralen Bindungsstelle und die Erfordernisse der strukturellen Stabilität halfen Guy Diana und seiner Arbeitsgruppe, Pleconaril (YP 63843) zu synthetisieren. Diese Verbindung, ein Derivat früher untersuchter Substanzen, wurde der Phase 1, 2 und 3 des klinischen Test unterzogen. Es hat bereits das Leben von mindestens 100 Patienten gerettet, die mit dem seltenen, aber tödlichen Enterovirus infiziert waren und wird in Kürze das Zulassungsverfahren der US-amerikanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel als Anti-Rhinovirus-Mittel durchlaufen

Ich danke der Paul Ehrlich Stiftung dafür, dass sie mir in Anerkennung der Arbeit, die ich hier kurz beschrieben habe, die Ehre und die Freude bereiten, den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis zu verleihen.