



## **DFG-Forschungszentrum MATHEON** Mathematik für Schlüsseltechnologien

Berlin, 25.10.2013

### **Pressemitteilung**

#### **Schmerzfrei ohne Nebenwirkungen**

**Der Arbeitsgruppe von Dr. Marcus Weber ist es im MATHEON und in Kooperation mit der Charité gelungen am Rechner einen neuen Wirkstoff zu entwickeln**

Dr. Marcus Weber ist weder Pharmazeut, noch Chemiker noch Apotheker, und trotzdem gehört seine Aufmerksamkeit unter anderem der Entwicklung neuer Medikamente. Als Mathematiker! „Weltweit wird auf unterschiedliche Weise daran geforscht, Wirkstoffe mittels neuester Methoden und mathematischer Simulation noch effizienter zu gestalten. Voraussetzung für solche Simulationen von Molekülen sind Algorithmen, die es erlauben, biologisch relevante Prozesse mit gegebener Rechnerleistung in einer vertretbaren Zeit simulierbar zu machen. Etwa 80 Prozent der Fortschritte betreffs Schnelligkeit und Leistungsfähigkeit von solchen Simulationen sind modernen und neuen Algorithmen zu verdanken. „Wir gehen hier in der Wirkstoffentwicklung neue Wege. Üblich ist es, neue Medikamente durch ‚Ausprobieren‘ im Labor zu finden. Wir dagegen wollen nur durch Statistik und Simulation Moleküle „designen“, die ganz bestimmte Wirkungen ohne schädliche Nebeneffekte auslösen“, sagt der Mathematiker, dessen Projekt im DFG-Forschungszentrum MATHEON angesiedelt ist. Erstmals konnte auf diese Weise nun ein gegen Schmerzen hoch effizienter Wirkstoff ‚gebaut‘ werden. Damit ist Marcus Weber gemeinsam mit seiner Mitarbeiterin Olga Scharkoi, seinem ehemaligen Chef Peter Deuffhard und mit Christoph Stein und Viola Spahn vom Campus Benjamin Franklin der Berliner Charité ein ganz großer Erfolg gelungen, der zu einem Durchbruch in der Schmerztherapie führen könnte.



Erst nach der Entwicklung am Computer wird der Stoff erstmals synthetisiert und im Labor getestet. „Normalerweise geht man mit Computersimulation den umgekehrten Weg und versucht nachzuvollziehen, was zuvor in chemischen Experimenten passiert ist“, erklärt Marcus Weber. Auch solche Berechnungen hat der Mathematiker bereits angestellt, beispielsweise bei einem seit langem bekannten Diabetesmittel, das aber einige unerwünschte Nebenwirkungen aufwies. „Dort haben wir versucht und auch erreicht nachzustellen, was durch Labortests schon bekannt war und welche Ursachen die Nebenwirkungen hatten“, so Marcus Weber.

Die erfolgreiche wissenschaftliche Kooperation im Schmerzmittelprojekt geht zurück auf ein länger zurückliegendes Gespräch von Peter Deuffhard mit Christoph Stein von der Charité, in dem dieser von seinen Forschungen berichtet hatte; Deuffhard erkannte unmittelbar, dass hier die am MATHEON entwickelte neue Mathematik zum Zuge kommen kann, um die von Stein angeschnittenen Probleme zu klären. Bei der daraus resultierenden Kooperation war die Charité eine treibende Kraft, die auch mathematische Entwicklungen inspiriert hat. Weber ist der Ansicht, dass nur in der Zusammenführung von medizinischer und mathematischer Methodik der Erfolg möglich war. „Für uns ist die Charité der wichtige Partner“, sagt er.

Der neue Wirkstoff ist ein Opioid, also ein starkes Schmerzmittel. Bei diesen starken Mitteln gibt es bekanntermaßen sehr gefährliche Nebenwirkungen. Bekannt ist nach Aussage des Mathematikers, dass durch Effekte im Gehirn die Atmung aussetzen kann, die Mittel zur Abhängigkeit der Patienten oder sogar zum Tod führen können. Die Wirkung von bisher verfügbaren Opioiden ist weitgehend gleichförmig: Sie setzen sich auf überall im menschlichen Körper (u.a. im Gehirn) vorhandene Rezeptoren. Daher ist nicht zu verhindern, dass sie auch die schwerwiegenden Nebenwirkungen hervorrufen. „Dies war unser Ansatzpunkt. Wir wollten einen Stoff entwickeln, der diese Nebenwirkungen minimiert oder sogar eliminiert“, beschreibt Weber. Tatsächlich ist es dem Team gelungen, diese Bedingungen zu erfüllen. Im Unterschied zu herkömmlichen Mitteln wirkt das neue Opioid lediglich am Ausgangspunkt der Schmerzen. „Der neue Stoff setzt sich nur an die Rezeptoren, die sich in einem peripheren entzündeten Gewebe befinden. Alle anderen Rezeptoren ignoriert unser Wirkstoff“, sagt Marcus Weber. Gedacht ist der neue Wirkstoff insbesondere für Entzündungsschmerzen. Entzündungen, besonders bei operativen Eingriffen, Verletzungen, Tumoren oder Arthritis, sind in den meisten Fällen die Ursache sehr starker Schmerzen.

Mathematisch steckt dabei eine lange Entwicklung dahinter, die noch lange nicht zu Ende gebracht ist. Zunächst musste im ersten langwierigen Schritt am Rechner ein Modell für den richtigen Rezeptor gefunden werden. Zum Beginn der Forschungen von Marcus Weber gab es noch nicht einmal eine Röntgenstrukturanalyse für diesen Rezeptor. „Wir mussten also eine Vorhersage machen, wie diese Struktur aussehen wird. Dabei lagen wir mit unseren mathematischen Vorhersagen sehr gut“, so Weber.

So konnten die Mathematiker sowohl ein Modell für die Struktur in gesundem Gewebe als auch ein Modell für die Struktur im kranken Gewebe vorschlagen. Neu an dem MATHEON-Forschungsprojekt ist vor allem die Fragestellung: Auf welche Weise muss man Molekülsysteme betrachten, um die nötigen statistischen Fakten zu sammeln und zu untersuchen? Um die komplexen Bewegungsprozesse von einzelnen Molekülen untersuchen und als zeitlichen Ablauf simulieren zu können, müsste man sonst Jahrhunderte lang große Rechenanlagen in Betrieb nehmen. „Nehmen wir einmal an, wir wollen das Umklappen eines Proteins von einem Zustand A in einen Zustand B beobachten. Dieses Umklappen erfolgt jedoch sehr selten, vielleicht im Millisekundenbereich. Derzeit können wir aber nur im Bereich von Femtosekunden (= 0,000 000 000 001 Sekunden) simulieren. Wir müssten also erwartungsgemäß 1.000.000.000.000 Zeitschritte simulieren, um wenigstens einmal dieses Umklappen zu sehen. Will man dann auch noch sehen, mit welcher statistischen Häufigkeit dieses Umklappen auftritt, müsste man diesen Rechenaufwand multiplizieren. Dies wäre in etwa so, wie wenn wir untersuchen wollten, wie wahrscheinlich es ist, im Lotto zu gewinnen und dafür nur einen einzigen Lottospieler und die Gewinnhäufigkeit dieses Spielers beobachten. Aus diesem Experiment wäre es so gut wie unmöglich herauszubekommen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit eines Lottogewinns ist. Vielleicht würde man es sogar nie sehen. Es ist also nicht sehr erfolgversprechend, bei dieser Statistik nur auf einen Zeitstrahl zu setzen. Viel besser könnte man die Frage beantworten, wenn man sich alle Lottospieler anschaut. Genau das machen wir mit unseren Molekülen. Wir kreieren gleichzeitig ganz viele verschiedene Molekülzustände und machen daraus eine Statistik. Wir rechnen also die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein Prozess passiert, ohne ihn in unseren Simulationen überhaupt gesehen zu haben. Das ist die neue Mathematik und viel effektiver“, so Marcus Weber

Nachdem mit dieser Methode tatsächlich ein erfolgversprechender Stoff gefunden war, musste im nächsten Schritt das Andocken des Wirkstoffes ausschließlich im kranken Gewebe simuliert werden. Auch das gelang! Das nächste Problem allerdings war zunächst auch nicht mehr mathematisch zu lösen. „Der gefundene Wirkstoff war nämlich recht aufwendig zu synthetisieren und es gab niemanden, der diesen Stoff für wenig Geld synthetisieren wollte“, so Marcus Weber. Deshalb suchten die Mathematiker nach einem weniger aufwendigen aber verwandten Stoff, der schließlich ebenfalls mit der gleichen Methode gefunden wurde. Zum Glück zeigte sich, dass auch dieser Stoff zum gewünschten Ergebnis führte und die Synthetisierung mit geringerem Aufwand und Kosten verbunden war.

Dieser Wirkstoff soll nun patentiert werden. „Zunächst haben wir den Wirkstoff in Europa zur Patentierung gemeldet, uns dann aber entschlossen, ein internationales Patent anzustreben. Das wird noch etwa eineinhalb Jahre dauern. In dieser Zeit wollen wir das nötige Geld auftreiben, um diese sehr teure Patentierung bezahlen zu können“, erzählt Marcus Weber. Damit muss er sich wieder ganz anderen Dingen als der Mathematik zuwenden. „Gerade bin ich Kaufmann, Sponsorsucher und Patentrechtler zugleich“.

Auch noch eine Reihe klinischer Prüfungen muss der Wirkstoff überstehen. Bereits hinter sich hat er die Versuche an lebenden Mäusen und Ratten. Leider sind solche Tierversuche nicht völlig zu vermeiden. Allerdings konnten diese Versuche durch die rein computergestützte Entwicklung erheblich eingeschränkt werden, da hierfür im Gegensatz zur herkömmlichen Medikamentenentwicklung keinerlei Tierversuche nötig waren. Ab jetzt jedoch sind diese Versuche gesetzlich vorgeschrieben. Die derzeit einzige Alternative dazu wären schließlich unverantwortliche Versuche an Menschen. Das in doppelter Hinsicht Erfreuliche für Marcus Weber war es, dass alle Versuchstiere die Wirkstoffgabe überlebt haben, und sogar ohne schädliche Nebeneffekte, obwohl die Mediziner der Charité den Tieren die 400fache Dosis verabreicht haben, die bei den bekannten Schmerzmitteln bereits den Tod der Tiere bedeutet hätte. Nach der Gabe bestimmter Antimittel konnte sogar die normale Schmerzempfindlichkeit bei den Tieren wieder fast vollkommen hergestellt werden. „Dies weist darauf hin, dass unser Schmerzmittel tatsächlich keine Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem hat“, so der Mathematiker.

Stolz ist Dr. Weber darauf, dass es ihm und den anderen Forschern wahrscheinlich erstmals gelungen ist, dank der Mathematik fern ab von chemischen Laboren einen funktionierenden Wirkstoff zu entwickeln, der hoffentlich mal ein neues Medikament wird. „Natürlich wollen wir in diese Richtung weiter arbeiten, um die Entwicklung insgesamt mit unseren Algorithmen zu verbessern. Wir sind zuversichtlich, dass wir irgendwann die schädlichen Nebenwirkungen vieler Medikamente zumindest reduzieren können.“, so der MATHEON-Wissenschaftler.