

# Neue Angriffsziele für Medikamente

Eine altbekannte Klasse von Rezeptoren auf Zellen birgt vielfältige, noch kaum genutzte Möglichkeiten der pharmakologischen Beeinflussung – und damit neue Ansatzpunkte zur potenziellen Behandlung verschiedenartiger Krankheiten von HIV-Infektionen bis Fettsucht.

Von Terry Kenakin

**E**rstaunlich viele – etwa die Hälfte – aller heute verordneten Medikamente besitzen eine auffällige Gemeinsamkeit. Sie zielen allesamt auf dieselbe Großfamilie molekularer Rezeptoren ab. Typisch für deren Mitglieder ist eine gewundene Protein-

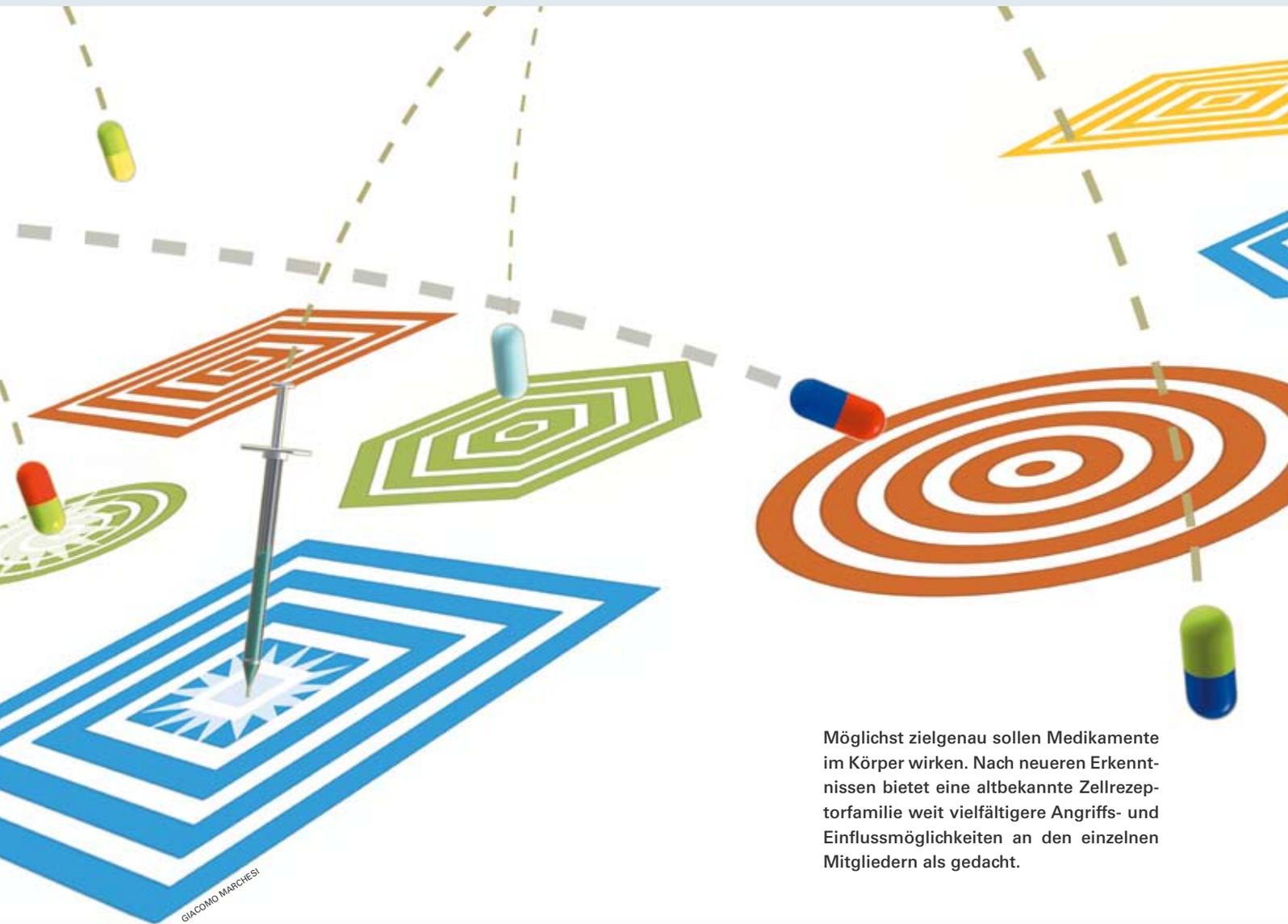
kette, die sich siebenmal durch die Membranhülle einer Zelle schlängelt. Von außen zugängliche Abschnitte dienen als Antenne für dort einlaufende Botenmoleküle. Ins Zellinnere weisende Teile setzen dagegen die Reaktionen der Zelle auf die eingetroffene Nachricht in Gang. Dazu aktivieren sie ein signalverarbeitendes mehrteiliges Eiweißmolekül,

ein so genanntes G-Protein, direkt an der Innenseite der Zellmembran. Nach ihm hat die ganze Großfamilie ihren Namen: »G-Protein gekoppelte Rezeptoren« – oder, so ihr englisches Kürzel, GPCRs.

Keine andere Klasse von Oberflächenrezeptoren ist so vielseitig wie diese. Beispielsweise überspannen die Botenmoleküle, auf die sie anspricht, einen weiten Größenbereich: von niedermolekularen Überträgerstoffen im Nervensystem, die kaum die Ausmaße von ein paar Kohlenstoffatomen überschreiten, bis hin zu Proteinen, die 75-mal größer sind. Überdies beteiligen sich GPCRs an fast jeder lebenswichtigen Körperfunktion: an Herzschlag und Verdauung ebenso wie an Atmung und Gehirntätigkeit. Entsprechend vielfältig sind auch die bekannten Arzneistoffe, die an solchen Rezeptoren ansetzen. Sie umfassen beispielsweise Blutdrucksenker wie Propra-

## IN KÜRZE

- ▶ **G-Protein gekoppelte Rezeptoren** (GPCRs) stecken in der äußeren Zellmembran und übermitteln Signale von Botenstoffen, etwa bestimmten Hormonen, ins Zellinnere. Dazu aktivieren sie G-Proteine, die als Prozessoreinheiten direkt unter der Zellmembran sitzen.
- ▶ **Etwa die Hälfte aller Pharmaka** auf dem Markt wirkt über GPCRs, indem sie deren Bindungsstelle für körpereigene Signalmoleküle besetzen.
- ▶ Dass sich die Aktivität von GPCRs auch durch Substanzen modifizieren lässt, die an andere Regionen der Rezeptoren andocken, wurde erst in den letzten zehn Jahren entdeckt. Dies eröffnet **neue Ansatzmöglichkeiten für die Behandlung** von Krebs und weiteren schweren Erkrankungen.



Möglichst zielgenau sollen Medikamente im Körper wirken. Nach neueren Erkenntnissen bietet eine altbekannte Zellrezeptorfamilie weit vielfältigere Angriffs- und Einflussmöglichkeiten an den einzelnen Mitgliedern als gedacht.

nolol, Magensäurehemmer wie Ranitidin, Asthmamittel wie Albuterol und Antidepressiva wie Paroxetin. Zu dem breiten Repertoire an behandelbaren Krankheiten zählen unter anderem Herzinsuffizienz, Allergien, Angstzustände, Migräne, Krebs und Parkinson.

Angesichts dieser Fülle scheint es unglaublich – aber alle herkömmlichen Arzneimittel, die an GPCRs angreifen, wirken ausschließlich auf eine von zwei Weisen: Entweder heften sie sich an die »Antennenregion« des Rezeptors – fachlich aktives Zentrum genannt – und ahmen die Effekte des natürlichen Signalmoleküls nach, sei es ein Neurotransmitter, Hormon oder anderer Botenstoff. Oder aber sie hindern den Signalstoff daran, Kontakt zur Rezeptorantenne aufzunehmen. Dank revolutionärer technologischer Fortschritte der letzten 15 Jahre haben sich inzwischen ganz neue Einblicke in die Arbeitsweise von GPCRs

ergeben – und damit auch andere, unkonventionelle Wege, die Tätigkeit dieser Rezeptoren zu beeinflussen. In Zukunft sind also wahrscheinlich noch wesentlich mehr GPCR-Arzneimittel zu erwarten. Die Suche nach unkonventionellen Wirkstoffen befindet sich zwar zu meist erst im Anfangsstadium; jedoch durchlaufen einige bereits Studien am Menschen – etwa solche zur Behandlung von HIV-Infektionen, der Ursache der Immunschwächekrankheit Aids.

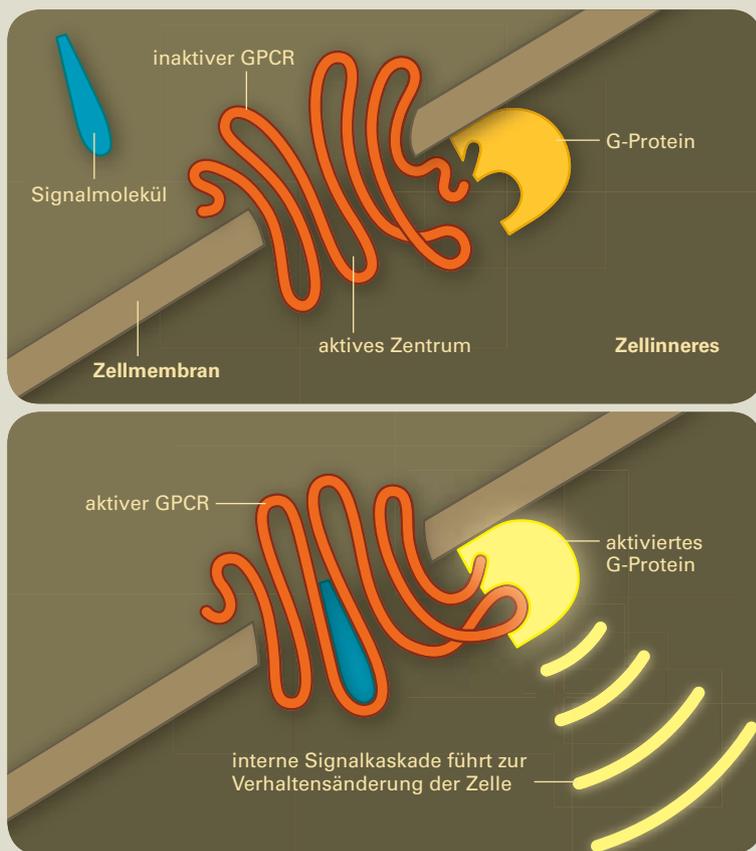
### Nur ins Schwarze treffen?

Bis vor rund zehn Jahren dachten Pharmaforscher, sie müssten am aktiven Zentrum von GPCRs ansetzen, um deren Aktivität zu beeinflussen. Denn genau dort spielen sich auch die Vorgänge unter normalen Bedingungen ab: Ein passendes körpereigenes Botenmolekül fügt sich im Prinzip wie ein Schlüssel in das vom aktiven Zentrum gebildete Schloss,

und der Rezeptor meldet das Entriegeln dann auf der Innenseite der Zelle (siehe Kasten S. 76). Eine Substanz, die das Schlüsselloch blockiert, kann folglich als Inhibitor agieren. Umgekehrt vermag eine Art chemischer Nachschlüssel das natürliche Vorbild zu vertreten, falls es im Körper fehlt.

Um möglichst zielgenau die gewünschte physiologische Reaktion hervorzurufen, sollte man – so die überkommene Vorstellung – eine Substanz wählen, die unter den verschiedenen Varianten eines Rezeptors nur die jeweils spezifische »anspricht«. Der Neurotransmitter Noradrenalin beispielsweise aktiviert zwei Typen von GPCRs, nämlich so genannte alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren, die sich ihrerseits in vier beziehungsweise drei Subtypen untergliedern. Die Varianten steuern unterschiedliche biologische Prozesse. So beschleunigen beta1-adrenerge Rezeptoren im

## Signalmelder in der Zellmembran



Ein **G-Protein gekoppelter Rezeptor** (GPCR) ist ein charakteristisch gefaltetes Eiweiß-molekül, das siebenmal durch die Zellmembran mäandriert (oben). Normalerweise stumm, wird er erst tätig, wenn ein passendes Signalmolekül wie ein Hormon oder Neurotransmitter an eine bestimmte Stelle – das aktive Zentrum – andockt (unten). Er aktiviert dann ein Mitglied der so genannten G-Proteine, das eine intrazelluläre Reaktionskaskade einleitet und damit letztlich eine Verhaltensänderung der Zelle herbeiführt. Für wenig voluminöse Botenstoffe, wie im Schema, liegt die Bindungsstelle eher tief im Rezeptor. Sie stellt aber nach neueren Erkenntnissen nicht den einzigen Hebel dar, an dem Pharmaka am Rezeptor ansetzen könnten.

▷ Herz die Kontraktionsfrequenz und steigern die Kraft der einzelnen Schläge. Beta2-Rezeptoren in der Lunge erweitern die Bronchien. Ein Arzneimittel, das verengte Atemwege erweitern soll, ohne unerwünschte Nebenwirkungen am Herz hervorzurufen, müsste demnach wie Noradrenalin beta2-adrenerge Rezeptoren stimulieren, ohne aber auch an Beta1-Rezeptoren anzudocken.

### Flexible Moleküle statt starrer Gestalten

Tatsächlich wirken viele der heutigen Medikamente entweder als Rezeptor-Inhibitoren (fachlich: Antagonisten) oder als Imitatoren des natürlichen Signalstoffs (fachlich: Agonisten), indem sie mit dem aktiven Zentrum eines bestimmten GPCRs in entsprechender Weise interagieren. Eine neue Strategie zur Entwicklung von Arzneimitteln versucht dagegen, so genannte allosterische Effekte bei GPCRs auszunutzen. Im speziellen Fall bedeutet dieser Effekt: Wenn ein Teil des Rezeptors seine Form ändert,

so kann dies die Gesamtgestalt (Konformation) eines entfernt liegenden Bereichs beeinflussen – und somit auch dessen Aktivität.

GPCRs nehmen ständig etwas unterschiedliche Formen an und verfügen deshalb über ein großes Sortiment möglicher Konformationen. Dockt nun ein natürliches Signalmolekül an das aktive Zentrum an, so stabilisiert es dadurch eine Konformation des Rezeptors, die G-Proteine zu aktivieren vermag. Andere Moleküle – so genannte allosterische Modulatoren – können sich allerdings anderswo an den Rezeptor heften und auf diese Weise seine Gestalt und Aktivität beeinflussen. Einige davon stabilisieren Arrangements, die eine Signalweiterleitung begünstigen. Andere dagegen halten ihn in einer Konformation, die beispielsweise das aktive Zentrum so verbirgt, dass es für das natürliche Signalmolekül nicht mehr zugänglich ist.

Die Existenz solcher Modulationsmöglichkeiten hat weit reichende Konsequenzen. Theoretisch bietet nun der gan-

ze Rezeptor und nicht nur sein aktives Zentrum pharmakologische Ansatzpunkte: nämlich überall dort, wo eine geeignete niedermolekulare Substanz anzudocken und ihn in einer Konformation zu »versteifen« vermag, die sich biologisch auswirkt. Damit vergrößert sich die Aussicht auf eine therapeutische Modifikation von GPCR-Funktionen erheblich.

Beispiel Aidsforschung: Dort sucht man nach allosterischen Modulatoren, die das Human-Immunschwäche-Virus (HIV) daran hindern können, neue Zellen zu infizieren. Bekanntlich befällt der Erreger bestimmte Immunzellen – so genannte T-Helferlymphocyten. Dazu heftet er sich, wie schon lange bekannt ist, zunächst an ein Membranprotein namens CD4. Zum Eintritt in die Zelle braucht er, wie Forscher dann Mitte der 1990er Jahre entdeckten, eine weitere Dockstation: einen G-Protein gekoppelten Rezeptor namens CCR5 (in späteren Infektionsstadien auch einen namens CXCR4). Normalerweise reagiert dieser

auf drei verschiedene Chemokine – natürliche Signalstoffe, die Immunzellen an den Ort einer Infektion locken. Leider kann sich aber auch das Hüllprotein gp120 von HIV an diesen Rezeptor binden (siehe erste Reihe im Kasten S. 80). Nach heutiger Erkenntnis spielt er sogar eine offenbar zentrale Rolle bei der Infektion: Gewöhnlich sind Menschen, die auf Grund ihrer genetischen Ausstattung über keine funktionstüchtige Version des Rezeptors verfügen, außerordentlich resistent gegen das Immunschwächevirus.

Allosterische Modulatoren, die den CCR5-Rezeptor in einer für das Virusprotein ungeeigneten Form halten, durchlaufen bereits klinische Studien am Menschen. Liefße sich durch diese kleinen, niedermolekularen Wirkstoffe ein erfolgreicher Kontakt von gp120 mit CCR5 verhindern, entspräche das »irdisch« betrachtet einer Größenordnung, als würde eine Südseeinsel zwei Kontinente von der Größe Australiens davon abhalten, aufeinander zu prallen.

### Mehr Antennen außen, lauterer Empfang innen

Nun hängt es aber nicht allein von der Art der andockenden extrazellulären Moleküle ab, welche Effekte GPCRs hervorrufen. Es kommt auch darauf an, wie viele Kopien des fraglichen Rezeptors auf der Zelloberfläche dafür bereitstehen. Mit mehr Antennen empfängt die Zelle eine »lautere« Nachricht und zeigt eine deutlichere Verhaltensänderung als bei geringerer Zahl. Zugleich kann die Anzahl aber auch Einfluss darauf haben, welcher der verschiedenen

G-Protein-Typen aktiviert wird – und damit welche der molekularen Weiterleitungskaskaden im Innern einer Zelle.

Es gibt vier Haupttypen von G-Proteinen, mit jeweils wiederum mehreren Subtypen. Jeder ist unterschiedlich geneigt, mit einem bestimmten GPCR zusammenzuarbeiten, und umgekehrt mag ein GPCR die einzelnen unterschiedlich stark stimulieren. Ein knappes Angebot eines bestimmten Rezeptors könnte folglich bewirken, dass nur das für ihn empfindlichste G-Protein aktiviert wird. Dagegen dürfte ein größerer Bestand zu Reaktionen mehrerer G-Proteine und somit womöglich zu einem anderen Zellverhalten führen.

Demnach darf man einen GPCR nicht einfach nur als einen simplen Schalter betrachten, den ein Hormon oder Neurotransmitter anknüpft und der wieder abgeschaltet wird, wenn der Signalstoff seine Andockstelle verlässt. Er stellt ein wesentlich komplizierteres Instrument zur Verarbeitung von Informationen dar.

Die Vielfalt an Reaktionsmustern, die ein GPCR erzeugen kann, hängt theoretisch von zwei Dingen ab: vom Spektrum der Botenmoleküle, die er erkennt, und von den G-Protein-Sorten, die er zu aktivieren vermag. Erfasst er zum Beispiel wahlweise eines von drei unterschiedlichen Signalen und aktiviert er mehrere oder gar alle vier Hauptklassen von G-Proteinen (wie es etwa der GPCR vermag, der auf Thyreotropin anspricht – das Hypophysenhormon, das die Schilddrüsenfunktion steuert), dann ermöglicht ihm das rein rechnerisch Dutzende Verhaltensweisen, die alle von Zeit

zu Zeit auftreten. Wäre er nur ein einfacher Schalter, hätte er dagegen bloß zwei in seinem Repertoire.

Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass sich diese funktionelle Komplexität der GPCRs mit geeigneten Wirkstoffen therapeutisch ausnutzen ließe. Unterschiedliche Substanzen dürften einen Rezeptor in jeweils anderen biologisch aktiven Konformationen halten, wobei jede Form mit einem anderen G-Protein oder einer anderen G-Protein-Kombination interagieren und somit unterschiedliche Signalkaskaden in der Zelle anstoßen könnte. Ebenso nützlich sollten Mittel sein, die – statt die GPCR-Aktivität an sich zu verändern – Zellen dazu veranlassen würden, die Menge eines Rezeptors auf ihrer Oberfläche zu steigern oder zu verringern.

### Rezeptoren auf Tauchstation

Diese letzte Strategie ist wieder zur Bekämpfung von HIV interessant. Mit allosterischen Modulatoren lässt sich zwar vielleicht zunächst verhindern, dass das Virus-Hüllprotein seine Verankerungsstelle an CCR5 findet. Doch ein schwer wiegendes Problem bleibt: Der Erreger mutiert extrem schnell, und dabei könnte ein Hüllprotein entstehen, das sich recht gut an einen allosterisch veränderten CCR5-Rezeptor heftet. Ein Ausweg aus diesem Dilemma wäre, den Rezeptor von der Zelloberfläche verschwinden zu lassen und so dem Virus seinen Angriffspunkt zu entziehen.

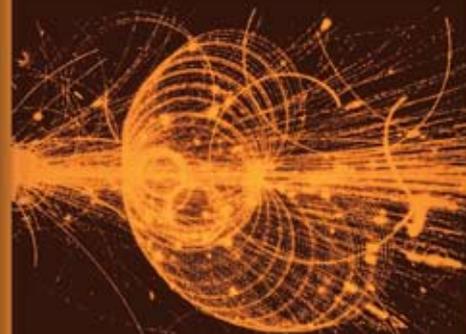
Wie alle GPCRs wird auch CCR5 kontinuierlich in der Zelle hergestellt, an die Oberfläche transportiert und schließlich wieder eingeholt, zum Abbau oder ▷

»Der derzeit bedeutendste theoretische Physiker ist blond, drahtig, ziemlich klein und – weiblich.« Der Spiegel

## Die Jagd nach der Weltformel

Eine Harvard-Physikerin sorgt mit einer völlig neuartigen Theorie für Furore: Die beobachtbare Welt, so ihre Hypothese, ist nur eine von vielen Inseln inmitten eines höherdimensionalen Raums. Nur ein paar Zentimeter weiter könnte es ein anderes Universum geben, das für uns unerreichbar bleibt, da wir in unseren drei Dimensionen gefangen sind ...

LISA RANDALL  
VERBORGENE  
UNIVERSEN



Eine Reise in den extradimensionalen Raum

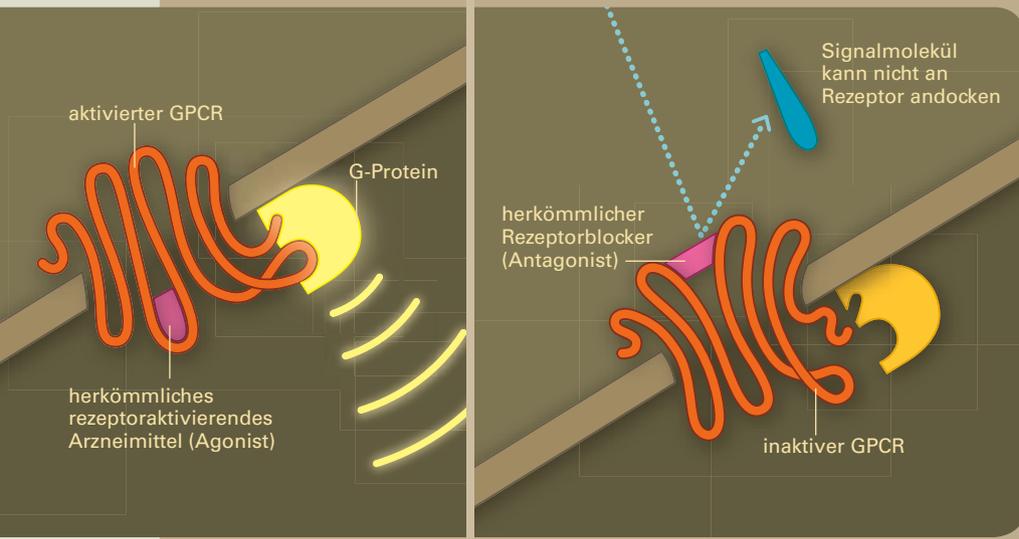
S. FISCHER

## Viele Angriffsmöglichkeiten

**Die meisten Medikamente auf dem Markt** setzen am aktiven Zentrum eines Zelloberflächen-Rezeptors an, viele davon bei einem GPCR (unten). Jedoch können auch Moleküle, die auf Bereiche außerhalb des Zentrums einwirken, die GPCR-Aktivität beeinflussen (Serie rechts daneben). Neuere Untersuchungen las-

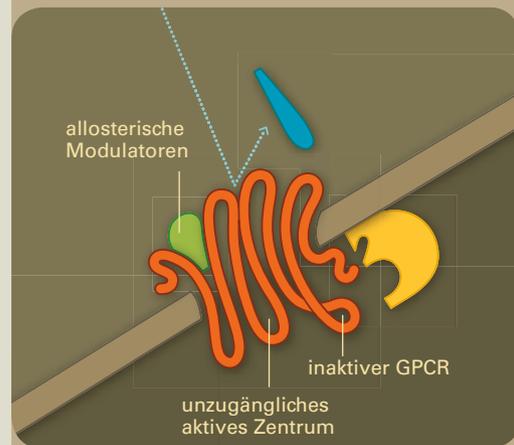
sen hoffen, dass niedermolekulare Substanzen, die diese zusätzlichen Angriffspunkte ansteuern, sich als Arzneistoffe eignen. Sie könnten dann auf unkonventionelle Weise GPCRs aktivieren oder ruhigstellen, die bei verschiedenen Krankheiten eine Rolle spielen.

### Standardmedikamente



**Heutige Pharmaka**, die an GPCRs ansetzen, passen gewöhnlich in deren aktives Zentrum. Entweder imitieren sie die Wirkung des natürlichen Signalmoleküls (links) oder sie hindern es daran, sich an den Rezeptor zu heften (rechts).

### allosterische Modulatoren



**Diese Mittel stabilisieren** unter den etwas verschiedenen Gestalten (Konformationen) eines GPCRs eine, die entweder die Rezeptoraktivität verstärkt (nicht gezeigt) – oder sie abschwächt (oben), weil etwa das aktive Zentrum verborgen wird.

▷ Recycling. Bestimmte Chemokine beschleunigen sein Entfernen von der Zelloberfläche. Wenn natürliche Signalstoffe dazu fähig sind, ließen sich vielleicht auch Pharmaka mit einer ähnlichen Wirkung finden. Keine noch so raffinierte Abwandlung seiner viralen Enterhaken würde dem Erreger ermöglichen, sich weiterhin an CCR5 zu heften, wenn ein Medikament den Rezeptor rechtzeitig von der Zelloberfläche entfernt hätte (siehe Kasten S. 80, untere Reihe).

### Fiese Falschmeldung

Gewöhnlich aktiviert ein GPCR nur dann G-Proteine, wenn er von außen den Befehl erhält. Manchmal kann er das aber ohne ein angedocktes Botenmolekül tun, er ist – wie Biochemiker sagen – konstitutiv aktiv. Auch dieses Verhalten beruht auf einer bestimmten Gestalt des Rezeptors, die er im Allgemeinen jedoch nur selten annimmt. Die Zahl der Moleküle mit dieser Konformation ist

daher normalerweise gering und wirkt sich kaum auf das Gesamtverhalten der Zelle aus. Mehrten sich jedoch solche konstitutiv aktiven Rezeptoren zu sehr, kann ihr gemeinschaftliches Fehlsignal starken Einfluss gewinnen.

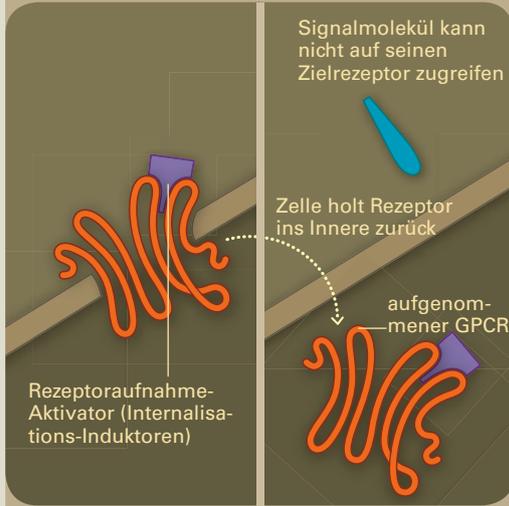
Besonders dramatische Auswirkungen zeigt dieses Phänomen bei Erkrankungen wie Virusinfektionen oder Krebs, die schneller voranschreiten können, wenn irgendein Rezeptor sich so verhält, dass er das Krankheitsgeschehen fördert. Bei einer bestimmten Art von Bauchspeicheldrüsenkrebs beispielsweise dürfte der Rezeptor für ein Hormon namens VIP – vasoaktives Intestinal-Polypeptid – ein solcher Übeltäter sein. Normale Pankreaszellen tragen auf ihrer Oberfläche eine gewisse Menge dieses GPCRs, der im Zusammenspiel mit VIP die Zellteilung fördert. Bei den Patienten tritt jedoch der Rezeptor in Überzahl auf – und damit auch jene Version (oder Versionen), die eigenmächtig – ohne Sti-

mulierung durch VIP – Signale in die Zelle sendet. Mit fatalen Folgen: Die gemeinsame Aktivität treibt Tumorzellen zur unbegrenzten Teilung an.

Onkologen ist ein solch zerstörerisches Treiben schon länger von bestimmten anderen konstitutiv aktiven Rezeptoren bekannt, die nicht zu den GPCRs gehören – wie beispielsweise das Ras-Protein. In diesen Fällen sind jedoch Mutationen im zugehörigen Gen und nicht eine abnorme Häufigkeit der Rezeptoren für das krankhafte Zellverhalten verantwortlich.

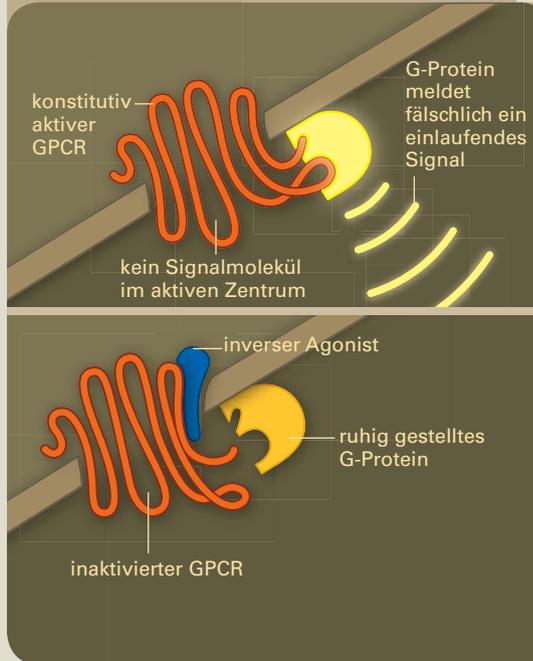
Mit Standardarzneimitteln lässt sich ein Fehlverhalten infolge konstitutiv aktiver Rezeptoren nicht unterdrücken. Ein herkömmlicher Blocker könnte zwar natürliche Signalmoleküle davon abhalten, ihren Rezeptor zu stimulieren, bliebe jedoch wirkungslos gegen Versionen, die ohnehin keinen Antrieb von außen benötigen, um tätig zu werden. Und ein herkömmlicher Stimulator, ein Agonist,

### Rezeptoraufnahme-Aktivatoren



Solche Induktoren bewirken, dass Rezeptoren von der Zelloberfläche verschwinden. Auf diese Weise verhindern sie eine Signalübermittlung ins Zellinnere.

### inverse Agonisten



Inverse Agonisten sind gegen »konstitutiv aktive« GPCRs gedacht. Solche Rezeptoren verhalten sich so, als hielte ein stimulierendes Signalmolekül sie besetzt – auch wenn dies nicht der Fall ist (oben). Das Andocken eines inversen Agonisten schaltet die Signalgebung ab (unten). Krebszellen tragen auf ihrer Oberfläche oft eine große Anzahl konstitutiv aktiver Rezeptoren, die sie zu unkontrollierter Zellteilung treiben könnten. Vielleicht erwächst aus inversen Agonisten eines Tages eine neue Form der Krebstherapie.

wäre schlicht kontraproduktiv, weil er noch mehr Rezeptoren in die aktive Form bringt. Wir brauchen also eine neue Klasse von Medikamenten, die konstitutiv aktive GPCRs in eine inaktive Form zwingt.

Solche Mittel, inverse Agonisten genannt, könnten eines Tages eine neuartige Form der Krebstherapie begründen. Auch zur Behandlung von Fettsucht kämen sie in Frage: Zu den angepeilten Zielstrukturen zählen hier etwa der Rezeptor für Ghrelin (ein kürzlich entdecktes Hormon, das hauptsächlich im Magen hergestellt wird) und der H3-Rezeptor (ein Subtyp des Rezeptors für Histamin); beide sind anscheinend im Gehirn an der Regulation des Appetits beteiligt (siehe Tabelle S. 82).

Mindestens noch eine weitere Eigenschaft von GPCRs bleibt ein lohnendes Feld für die Suche nach neuen Wirkstoffen. Gelegentlich kombinieren Zellen unterschiedliche Proteine zu zusammen-

gesetzten Rezeptoren, die anders reagieren als die Einzelkomponenten. Im Extremfall versetzt solch ein Kombi-Rezeptor die Zelle in die Lage, auf ein Signal anzusprechen, das sie ohne ihn nicht wahrnehmen könnte.

### Zweisprachige Zwitter

Teils handelt es sich dabei um einen Komplex aus zwei oder mehr GPCRs, teils um eine Kombination aus einem GPCR und einem Koprotein, das selbst zwar kein Rezeptor ist, dem GPCR jedoch veränderte Eigenschaften verleiht. Zu dieser letzten Art Gespann gehört offenbar der Rezeptor für ein Hormon namens Amylin. Es wird von denselben Zellen der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet, die auch Insulin abgeben, und wandelt dessen Wirkungen auf Zellen ab. Alle Versuche jedoch, ein einzelnes Protein zu finden, das als Amylin-Rezeptor fungiert, scheiterten. Auch in der entzifferten Sequenz des menschlichen

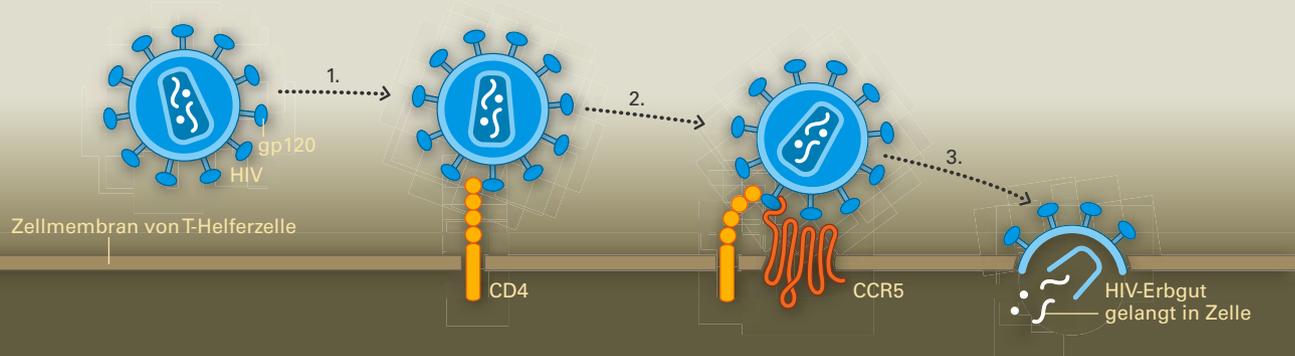
Erbguts fand sich kein Gen mit einer solchen Alleinstellung. Dagegen reagiert ein Komplex aus dem GPCR für das Schilddrüsenhormon Calcitonin und ein Protein namens RAMP stark und selektiv auf Amylin. Das Kürzel steht für »die Rezeptoraktivität modifizierendes Protein«. Offensichtlich wird der Calcitonin-Rezeptor durch den Eiweißstoff sozusagen zweisprachig: In Abwesenheit von RAMP spricht er auf Calcitonin an, in dessen Gegenwart jedoch auf Amylin.

Dreisprachig wird er durch ein anderes Koprotein namens RCP (nach englisch für Rezeptorkomponentenprotein). Der Calcitonin-Rezeptor erkennt dann ein weiteres Signalmolekül: CGRP (für englisch »dem Calcitonin-Gen verwandtes Peptid«). Dieser Miniatur-Eiweißstoff ist die wirkungsvollste bekannte Körpersubstanz zur Erweiterung von Blutgefäßen. Sein Umfunktionieren gewinnt während der Schwangerschaft an Bedeutung: Da dann der Blutspiegel des gefäß-

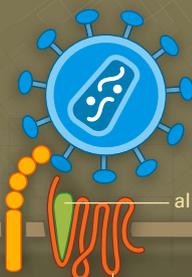
## HI-Viren am Eintritt hindern – ein Szenario

**Das Aidsvirus HIV infiziert T-Helferzellen** des Immunsystems (obere Reihe). Um in die Zellen zu gelangen, heftet sich der Erreger zunächst an ein Oberflächenmolekül namens CD4 (1). Dadurch kann das Virusprotein gp120 nun leichter an CCR5, einen G-Protein gekoppelten Rezeptor, andocken (2). Diese Schlüsselkombination veranlasst die Zelle, das anhaftende Virus aufzunehmen (3) – mit fatalen Folgen: Der Erreger setzt sein Erbgut frei und verwandelt die Zelle in eine Produktionsstätte für neue Viren, die dann weitere Zellen befallen.

Allosterische Modulatoren, welche die Form von CCR5 verändern und den Rezeptor auf diese Weise für gp120 unkenntlich machen (mittlere Reihe links), werden bereits an Patienten geprüft. Leider können Mutationen das gp120 des Virus schließlich derartig abwandeln, dass es fähig würde, sich an den allosterisch veränderten CCR5 zu heften und in weitere T-Helferzellen einzudringen (Mitte rechts). Ein Rezeptoraufnahme-Aktivator könnte theoretisch CCR5 von der Zelloberfläche entfernen und den Ko-Rezeptor damit den mutierten Viren entziehen (untere Reihe).



### wirksamer allosterischer Modulator

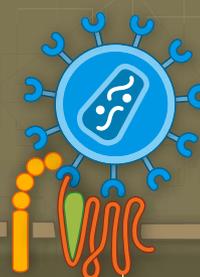


HIV kann sich nicht mehr an CCR5 heften und somit nicht mehr mit seiner Hilfe in die Zelle eindringen

allosterischer Modulator

in der Gestalt veränderter CCR5

### ausgetrickster Modulator



mutiertes HIV kann an umgeformten Rezeptor andocken

mutiertes Virus dringt in Zelle ein

in der Gestalt veränderter CCR5

### Rezeptoraufnahme-Aktivator (Internalisation-Induktor)

Rezeptoraufnahme-Aktivator



in die Zelle zurückgeholter CCR5



ohne CCR5 auf Zelloberfläche kein Eindringen von HIV auf diesem Wege, weiterer Befall wird unterbunden

1/1 Seite Anzeige  
Süddeutsche Zeitung

## Neue Medikamente: ein Blick in die Zukunft

An **Arzneistoffen**, die GPCRs über neuartige Mechanismen beeinflussen, wird meist erst gearbeitet. In den kommenden Jahren, so die Erwartung, dürften jedoch viele solcher Substanzen in die Pipelines der Pharmaindustrie einfließen.

Krankheit	Wirkstofftyp	Wirkstoffname (Hersteller)	Ziel-GPCR	Entwicklungsstand
HIV-Infektion	allosterischer Modulator	Vicriviroc (Schering-Plough); Maraviroc (Pfizer)	CCR5 (Anheftung daran hilft dem HI-Virus, in Zellen einzudringen)	klinische Studien
	allosterischer Modulator	AMD070 (AnorMed)	CXCR4 (Chemokin- Rezeptor)	klinische Studien
	Rezeptoraufnahme-Aktivator (Internalisations-Induktor)	PSC-RANTES (mehrere Institutionen)	CCR5	theoretisch
Diabetes	Substanz, die sich an einen aus zwei Molekülen zusammengesetzten Rezeptor heftet	Symlin (Amylin Pharmaceuticals)	Komplex aus einem Protein namens RAMP und dem GPCR für das Schilddrüsenhormon Calcitonin	in den USA seit März 2005 zugelassen
	inverser Agonist	noch keiner	konstitutiv aktiver Ghrelin-Rezeptor im Zentralnervensystem	theoretisch
Fettleibigkeit	inverser Agonist	noch keiner	konstitutiv aktiver H3-Rezeptor für Histamin im Zentralnervensystem	theoretisch
	inverser Agonist	noch keiner	verschiedene konstitutiv aktive GPCRs	theoretisch
Krebs direkt	inverser Agonist	noch keiner	verschiedene konstitutiv aktive GPCRs	theoretisch
Krebs indirekt (zur Mobilisierung von Blutstammzellen für eine Transplantation nach der Therapie)	allosterischer Modulator	AMD3100 (AnorMed)	CXCR4 (Chemokin- Rezeptor)	klinische Studien

▷ erweiternden Peptids stark steigt und die RCP-Konzentration in der Gebärmutterwand wächst, erhöht sich die Anzahl der Calcitonin-Rezeptoren, die auf CGRP ansprechen – dadurch werden die wichtigen Gewebe besser durchblutet.

Somit könnten auch Koproteine wertvolle therapeutische Angriffsziele abgeben. Eines davon ist Modulin, das einen Komplex mit dem Rezeptor für Serotonin bildet. Im Gehirn betätigt sich Serotonin vor allem als stimmungsaufhellender Neurotransmitter (Antidepressiva wie Fluoxetin erhöhen dort seinen Gehalt). Außerhalb des Gehirns übermittelt es dagegen Botschaften an Zellen der Eingeweide und Blutgefäße.

Wie eigentlich nicht anders zu erwarten, existieren vom Serotonin-Rezeptor diverse Subtypen. Modulin stimmt die Effekte des Botenstoffs noch feiner auf bestimmte Zellen ab, indem es die Empfindlichkeit eines Subtyps modifiziert. Ein Arzneimittel, das dieses Koprotein nachahmt oder hemmt, könnte theoretisch bestimmte Serotonin-Rezeptoren

spezifischer Zelltypen mehr oder weniger ansprechbar machen und auf diese Weise vielleicht nützlich gegen Krankheiten von Schizophrenie bis zu Störungen der Magen-Darm-Funktion erweisen.

Fachleute gehen davon aus, dass von den schätzungsweise 650 menschlichen GPCR-Genen ungefähr die Hälfte Bauanweisungen für Rezeptoren trägt, die ein durchaus lohnendes Ziel für Medikamente abgeben dürften. Früher hätte sich die Pharmaforschung strikt darauf beschränkt, herkömmliche Inhibitoren und Agonisten zu entwickeln, die am aktiven Zentrum dieser Rezeptoren ansetzen. Wenn nun viele GPCRs aber nicht nur diesen einen, sondern gleich mehrere Angriffspunkte bieten, vervielfachen sich die Möglichkeiten, neue therapeutische Wirkstoffe zu konzipieren.

Allerdings kann es 15 bis 20 Jahre dauern, einen Arzneistoff zu entdecken, seine Wirkungsweisen zu erforschen, seine Sicherheit zu überprüfen und ihn schließlich als Medikament auf den Markt zu bringen. Eines machen die

neuen Einblicke in die natürliche Regulation von GPCRs jedenfalls recht deutlich: Wir Pharmaforscher können von diesen alten Bekannten noch viel Verblüffendes lernen. ◁

**Terry Kenakin** wendet seit fast drei Jahrzehnten Konzepte der Rezeptor-Pharmakologie bei der Suche nach Wirkstoffen an, in letzter Zeit als leitender Wissenschaftler beim Pharmaunternehmen GlaxoSmithKline. Er hat mehrere Bücher über Pharmakologie verfasst und ist Ko-Chefredakteur des »Journal of Receptors and Signal Transduction«.

A pharmacology primer: theory, application, and methods. Von Terry Kenakin. Academic Press (Elsevier), 2003

G-protein-coupled receptor interacting proteins: emerging roles in localization and signal transduction. Von A. E. Brady und L. E. Limbird in: Cellular Signalling, Bd. 14, Nr. 4, S. 297, April 2002

Drug discovery: a historical perspective. Von J. Drews in: Science, Bd. 287, S. 1960, 17. März 2000

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter [www.spektrum.de/artikel/852728](http://www.spektrum.de/artikel/852728).