

Daniel Merk: Schmied von Schlüsseln zu Transkriptionsfaktoren

„Es ist ein bisschen wie mit Legosteinen zu bauen“

Zu den fettlöslichen Molekülen, die die Doppelmembran unserer Körperzellen durchqueren können, zählen Hormone und Vitamine. Anders als wasserlösliche Botenstoffe sind sie nicht auf membranständige Proteine angewiesen, um ihre Nachrichten ins Zellinnere weiterzuvermitteln, sondern treffen dort nach ungehinderter Passage auf sogenannte Kernrezeptoren. Bei diesen handelt es sich genau genommen um schlummernde Transkriptionsfaktoren. Erst wenn etwa ein Geschlechts- oder ein Schilddrüsenhormon, wenn Cortison, Vitamin-A-Abkömmlinge oder Vitamin D an sie binden, wachen sie auf und wandern, wenn sie ihr nicht ohnehin schon angelagert sind, zur Erbinformation DNA, um sie zum Freigeben bestimmter Proteinbaupläne zu veranlassen. Manche Agonisten dieser Kernrezeptoren gehören zu den wichtigsten Arzneistoffen überhaupt, sei es zur Entzündungshemmung, zur Behandlung von Diabetes, zur Therapie hormonsensitiver Krebsarten oder zur Empfängnisverhütung. Wir Menschen verfügen über 48 Kernrezeptoren, das steht wegen ihrer großen strukturellen Ähnlichkeit seit der Entschlüsselung des Humangenoms fest. Fast die Hälfte von ihnen sind jedoch Waisen (*orphan nuclear receptors*), deren Funktion und natürlicher Bindungspartner unbekannt sind. Das macht sie für die Arzneimittelforschung äußerst attraktiv. „Schon als ich zu promovieren begann, waren einige Kernrezeptoren als Wirkstofftargets eine große Nummer“, erinnert sich Daniel Merk.

Der Hype um den Farnesoid-X-Rezeptor

Das war im Sommer 2011, nachdem er sein Pharmaziestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München abgeschlossen und zur Promotion in die Gruppe von Manfred Schubert-Zsilavecz am Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität Frankfurt gewechselt war. Eines der prominentesten Ziele der Wirkstoffforschung war damals der Farnesoid-X-Rezeptor (FXR). Er ist an der Regulation der Zucker- und Fettverdauung beteiligt und wird vorwiegend von Gallensäuren aktiviert. Bei Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber, an der etwa

15 Prozent der Bevölkerung der Industriestaaten leidet, versprach seine zusätzliche medikamentöse Aktivierung eine gangbare Behandlungsstrategie zu werden. Als wie aussichtsreich diese Strategie eingestuft wurde, zeigte sich noch im Herbst 2014, als die kleine Ludwigshafener Firma Phenex Pharmaceuticals ihr Portfolio an FXR-Agonisten für knapp 400 Millionen Euro an den US-Konzern Gilead verkaufte. Für Gilead war das eine durchaus gewagte Akquisition. Es zeigte sich nämlich, dass FXR-Agonisten auch Nebenwirkungen haben, die, so eine mögliche Hypothese, auf zu starke Aktivierung zurückführbar sein könnten. Während natürliche Agonisten nukleärer Rezeptoren häufig nur moderat potent sind oder schnell wieder abgebaut werden, neigen Agonisten aus dem Labor zu starker und lang andauernder Aktivierung. „Also war mein Promotionsthema, Partialagonisten zu entwickeln“, sagt Daniel Merk.

Die Kunst der Polypharmakologie

Partialagonismus, also eine gezielt schwächere Aktivierung, bringt aber auch einen Verlust an Wirksamkeit mit sich. Basierend auf seinen Erkenntnissen mit Acylanthranilamidderivaten als FXR-Partialagonisten, die *summa cum laude* bewertet worden waren, wagte er sich daher im nächsten Schritt an die Entwicklung eines dualen Modulators für die Behandlung der Fettleber-Hepatitis. Er fusionierte zwei Pharmakophore in einem Molekül, verband also diejenigen Strukturen zweier Arzneistoffe, die deren eigentliche Wirkungsträger sind, in diesem Fall das Pharmakophor eines FXR-Agonisten mit dem Pharmakophor eines entzündungshemmenden Inhibitors der löslichen Epoxid-Hydrolase. Der duale Angriff konnte gelingen, weil beide Targets lipophile Bindungsstellen hatten. „Es ist ein bisschen wie mit Legosteinen zu bauen“, sagt Merk. „Man muss es beiden Pharmakophoren recht machen, ohne dabei Zusammenstöße mit einem der beiden Targets zu erzeugen, wenn man für das andere eine strukturelle Modifikation einführt.“ Die systematische Optimierung des fusionierten Leitmoleküls führte schließlich zu einem dualen Modulator, der bei geringer Toxizität eine hohe Wirksamkeit entfaltete, und es bis in fortgeschrittene Entwicklungsphasen schaffte.¹ Letzten Endes habe sich die Indikation Fettleber aber als zu teuer für die weitere Entwicklung erwiesen. Um einen Effekt des dualen Modulators nachzuweisen, wären klinische Studien mit sehr vielen Patienten über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren notwendig gewesen. Dazu war kein Unternehmen bereit. Reine FXR-Agonisten wiederum scheiterten teilweise inzwischen an ihren Nebenwirkungen.

Explorative Werkzeuge für die Targetvalidierung

Für Polypharmakologie interessiert sich Merk noch immer. „Der Ansatz hat therapeutisch ein gewisses Potential, weil man damit Wirk-Synergien erzeugen und die Verträglichkeit durch niedrigere Dosierung steigern kann.“ Aber die Zeit sei vielleicht noch nicht reif dafür. „Da machen wir lieber zwei Wirkstoffe“, heiße es oft. So wandte sich Merk in seiner Zeit als Nachwuchsgruppenleiter an der Goethe-Universität (2015 bis 2019) zunehmend der Synthese von Substanzen zu, die wie Werkzeuge an Waisen-Rezeptoren binden und so dabei helfen können, deren Funktion aufzuklären und deren pharmakologisches Potential zu erschließen. Er tat das in der Hoffnung, insbesondere für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Multipler Sklerose (MS) neue Ansatzpunkte zu entdecken. Ein nicht verwaister Rezeptor, aus dem sich diese Hoffnung speist, ist der Retinoid-X-Rezeptor (RXR). Er kommt in drei Subtypen vor, die sich nicht unabhängig voneinander stimulieren ließen, bevor Merk einen ersten selektiven Agonisten für den Beta-Subtyp entdeckte². Ein anderer Subtyp dieses Rezeptors hat möglicherweise regenerative Effekte und könnte die Reparatur von Myelinscheiden triggern, die gesunde Nervenfasern isolierend umschließen. „Das könnte also ein Ansatz sein, eine Krankheit wie die MS nicht zu bremsen, sondern Reparaturmechanismen gegen die von ihr ausgelösten Schäden anzuschalten.“ Solche Ansätze finde er sehr vielversprechend. „Die Industrie hat im Bereich Neurodegeneration viele Projekte gestoppt, weil sie kaum Wirkungen erzeugen konnten“, sagt Merk. „Ich behaupte nicht, dass wir das können, halte es aber für wichtig, nichts unversucht zu lassen.“ Kernrezeptoren böten sich auf diesem Gebiet als Targets mit Zukunft an. „Um diese Targets zu validieren, brauchen wir potente Moleküle mit definierten biologischen Effekten als explorative Werkzeuge.“

Sehr viel Arbeit steckt in der Synthese

Die funktional entscheidenden Domänen aller Kernrezeptoren sind diejenige, mit der sie an die DNA binden, und diejenige, an die der Ligand bindet, um die Transkription bestimmter Gene zu regulieren. Während die DNA-Bindedomänen sich zum Verwechseln ähnlich sind, unterscheiden sich die globulären, aus etwa 250 Aminosäuren aufgebauten Ligand-Bindedomänen erheblich voneinander. Sie bestimmen die Selektivität eines Kernrezeptors für bestimmte Liganden und besitzen die Bindungstaschen, in die die von Merk und seinen Mitarbeitern entworfenen kleinen Moleküle passen und Konformationsänderungen hervorrufen müssen, um Aktivierung oder Repression zu bewirken. „Sehr viel Arbeit meiner Doktoranden steckt in der Synthese“, sagt Daniel Merk. „Bis wir ein Molekül haben, das genau tut, was es soll, kochen wir in guten Fällen zig, in schlechten Fällen hunderte

Substanzen.“ Werkzeuge, wie er sie anstrebe, seien zwar die Voraussetzung für die Entwicklung von Arzneistoffen, ihre Konstruktion erfordere aber teilweise andere Qualitäten. Ein Arzneistoff müsse beispielsweise bioverfügbar und sicher sein, ein Werkzeug, das in Zellkulturen eingesetzt wird, brauche dagegen vor allem gute physikochemische Eigenschaften und geringe Toxizität. Es ist ein Schlüssel, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erschließen, ein Werkzeug, das die Aktivität des Rezeptorproteins so verändert, dass dessen Mechanismen und Pathomechanismen offenbar werden. „Wir versuchen mit unseren Werkzeugen, Kernrezeptoren wirklich *in-depth* zu verstehen, und nutzen für ihre Synthese neben der klassischen systematischen medizinischen Chemie auch Sprachmodelle für molekulares Design.“

Design mit digitalen Wörtern

Den Umgang mit solchen Sprachmodellen hat Merk an der ETH Zürich gelernt, wo er von 2017 bis 2019 neben seiner Frankfurter Tätigkeit als Fellowship Scholar forschte. In diesen Modellen geht es darum, Moleküle in einer bestimmten Zeichenkodierung wie Wörter auszudrücken, die sich digital verarbeiten lassen. Ein prominentes Beispiel dafür ist der SMILES-Code (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), mit dem sich Merk in Zürich vertraut gemacht hat. „Diese Modelle funktionieren schon sehr gut. Wir versuchen weiterzuentwickeln, wie wir sie optimal anwenden können, denn entscheidend ist immer, welche Daten wir verwenden, um Computer daraus lernen zu lassen.“ Zum *in silico*-Design von Liganden, teilweise auch zu deren Optimierung, setzt Merk solche lernenden Sprachmodelle ein, achtet dabei aber darauf, nicht zu sehr in informatische Theorie abzudriften. „Wir versuchen die Sprachmodelle je nach Projekt auf unsere praktischen Bedürfnisse anzupassen.“ Weil seine Gruppe an wenig erforschten Targets arbeite, sei sie darauf angewiesen, aus einem Minimum an selbst generierten Struktur-Wirkungs-Daten mit maschinellem Lernen ein Maximum an Information zu gewinnen. „In einem Fall ist uns das schon mit einer einzigen Vorlage gelungen.“

Partnersuche für zwei Waisen

Zwei der Waisen-Rezeptoren, auf die sich Merk vor allem konzentriert, um endogene Liganden und pharmakologische Werkzeuge für sie zu finden, tragen die Abkürzungen TLX und Nurr1. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass beide attraktive Zielstrukturen zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen sein könnten. TLX wird bei Erwachsenen offenbar fast ausschließlich in neuronalen Stammzellen exprimiert und reguliert das Gleichgewicht dieser Zellpopulation, ohne welches es zu schweren Defekten im zentralen Nervensystem kommen kann. Nurr 1 kommt

besonders häufig in Nervenzellen vor, die mittels des Neurotransmitters Dopamin kommunizieren, und reguliert dessen Stoffwechsel. Dadurch ist der Rezeptor eng mit der Parkinson-Krankheit assoziiert, von der manche dopaminergen Neurone besonders betroffen sind. Ob diese Annahmen zutreffen und wie weitreichend die Folgen einer Aktivierung dieser Kernrezeptoren sind, wird sich erst herausstellen, wenn selektive Agonisten für sie gefunden worden sind. Neben der Entwicklung solcher chemischer Werkzeuge versucht Merks Gruppe, neuronale in vitro Modelle zu entwickeln, mit deren Hilfe die Effekte der Werkzeug-Kandidaten im Hochdurchsatz messbar sind.

Genug Ideen für den Rest der Karriere

Viele der tiefhängenden Früchte am Baum der Kernrezeptor-Modulatoren seien längst geerntet, sagt Daniel Merk, der bis 2021 als Gruppenleiter in Frankfurt forschte. Übrig geblieben seien Waisen wie TLX, an denen sich manche bisher ohne Erfolg die Zähne ausgebissen haben. „Wir bleiben neugierig und schauen uns das Target aus allen möglichen Blickwinkeln an.“ Merk hat inzwischen eine unbefristete Professur für Pharmazeutische und Medizinische Chemie an der LMU München inne, wozu auch die Unterstützung durch den Life Sciences Bridge Award der Aventis Foundation beigetragen hat. Ein wissenschaftliches Grundinteresse des jungen Professors ist es, kleine Moleküle zu entwickeln, die eine bestimmte biologische Aktivität besitzen und dadurch die gezielte Aufklärung der Funktion und des therapeutischen Potenzials wenig studierter Proteine ermöglichen. Seine Forschung lässt sich prinzipiell von einer Proteinfamilie auf die andere übertragen. „Die Kernrezeptoren sind eine dieser Familien“, sagt er. „Sie sind meine aktuelle Spielwiese, aber das kann in zehn Jahren ganz anders aussehen. Ich habe genug Ideen für den Rest meiner Karriere.“

Autor: Joachim Pietzsch, Wissenswort

¹ Schmidt, J.; Rotter, M.; Weiser, T.; Wittmann, S.; Weizel, L.; Kaiser, A.; Heering, J.; Goebel, T.; Angioni, C.; Wurglics, M.; Paulke, A.; Geisslinger, G.; Kahnt, A.; Steinhilber, D.; Proschak, E.; Merk, D. A dual modulator of farnesoid X receptor and soluble epoxide hydrolase to counter non-alcoholic steatohepatitis. *J. Med. Chem.* 2017, 60(18), 7703–7724.

² Merk, D.; Grisoni, F.; Friedrich, L.; Gelzinyte, E.; Schneider, G. Computer-assisted discovery of retinoid X receptor modulating natural products and isofunctional mimetics. *J. Med. Chem.*, 2018, 61(12), 5442–5447.