

Die Wirkung von Medikamenten präziser kontrollieren

Internationales Forschungsteam aus Pharmazie und Chemie entwickelt gezielt aktivierbares Östrogen

Unerwünschte Nebenwirkungen im Körper, Resistenzen oder umweltschädliche Rückstände – Medikamente heilen nicht nur Krankheiten oder lindern Schmerzen, sondern können auch negative Auswirkungen für Mensch und Umwelt haben. Verringern könnten das medizinische Wirkstoffe, die nur an ihrem Einsatzort im Körper aktiviert werden. Ein Forschungsteam aus Pharmazie und Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) ist es jetzt gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus Barcelona und Glasgow gelungen, ein per Licht aktivierbares Östrogen zu entwickeln. So kann die biologische Wirkung des Geschlechtshormons auf einen Bereich begrenzt werden, der deutlich kleiner ist als eine [Zelle](#). Ihre Ergebnisse hat das Forschungsteam kürzlich im renommierten *Journal of the American Chemical Society* veröffentlicht.

Hormonrückstände belasten Abwasser

Künstliche [Östrogene](#) werden auch als Arzneistoff eingesetzt, unter anderem in hormonellen Verhütungsmitteln, zur Behandlung von Brustkrebs oder gegen Beschwerden in den Wechseljahren. Geraten sie ins Abwasser, kann das zum Beispiel den Hormonhaushalt von Fischen und anderen Organismen beeinflussen und am Ende ihre Fortpflanzungsfähigkeit gefährden. „Risiken wie Arzneimittelrückstände im Trink- und Abwasser sind schon lange bekannt. Ein weiteres Problem bei der [Applikation](#) von Medikamenten ist die Schädigung von gesundem Nachbargewebe, z.B. bei der [Chemotherapie](#). Neue Ansätze dagegen könnte die Photopharmakologie liefern“, erklärt Rainer Herges, Professor für Organische Chemie an der CAU.

In dem relativ jungen Forschungsfeld geht es um die Entwicklung von Wirkstoffen, die sich durch Licht mit verschiedenen Wellenlängen gezielt aktivieren und auch wieder deaktivieren lassen – zum Beispiel direkt an einem Entzündungsherd oder [Tumor](#) im Körper. Die Basis für solche Wirkstoffe sind „schaltbare“ Moleküle, wie zum Beispiel Diazocine. Sie ändern ihre Form und damit ihre Eigenschaften, wenn sie bestimmten äußeren Reizen ausgesetzt werden.

Wirkung erstmals auf eine [Zelle](#) begrenzen

Rainer Herges ist es nun gemeinsam mit Christian Peifer, Professor für Pharmazeutische Chemie an der CAU, und Forschenden von den Universitäten Glasgow und Ramon Llull in Barcelona gelungen, Diazocin-Moleküle herzustellen, die wie [Östrogene](#) wirken und deren Wirkung mit Licht an- und ausschaltbar ist.

Diazocin-Moleküle ähneln in ihrer Struktur dem natürlichen Östrogen Estradiol. So können sie an den Östrogenrezeptoren in bestimmtem Körpergewebe andocken und Reaktionen in Gang setzen. Werden sie blauem Licht mit einer Wellenlänge von 400 Nanometern ausgesetzt, schaltet sich ihre biologische Wirkung ein, bei grünem Licht (530 Nanometern) wieder aus. Eine der Verbindungen hat in seiner aktivierten Form sogar eine noch stärkere Wirkung als Estradiol, das als das wirksamste der natürlichen Östrogene gilt.

„Aber der eigentliche ‚Star‘ unserer Studie ist ein Molekül, das seine Wirksamkeit sofort verliert, wenn es den [Östrogenrezeptor](#) verlässt. Es ist nur biologisch aktiv, wenn es kurz belichtet wird und gleichzeitig am Rezeptor gebunden ist“, betont Herges. Die Wirkung eines Stoffs lässt sich damit auf einen Bereich begrenzen, der deutlich kleiner als eine Zelle ist. Damit haben die Arbeitsgruppen ein Instrument entwickelt, um die Funktionsweise eines Wirkstoffs mit bisher unerreichbarer, subzellulärer Auflösung zu untersuchen. „Das ist ein bedeutender Schritt für die photopharmakologische Forschung – aus der internationalen Fachwelt haben wir dazu schon viel positive Resonanz bekommen“, so Herges.

Langfristig sind lichtschtbare Medikamente denkbar

„Die Grundstruktur der neuen Moleküle eignet sich möglicherweise, um daraus lichtschtbare Wirkstoffe für die Behandlung von [Osteoporose](#) und Brustkrebs zu entwickeln“, gibt Peifer einen möglichen Ausblick in die Zukunft. Weitere Projekte mit lichtschtbaren Medikamenten sind in Arbeit. Eine per Licht kontrollierbare Substanz, mit der man die Aktivität von einzelnen Nervenzellen steuern kann, hat Rainer Herges mit weiteren Forschenden aus Barcelona und Kiel bereits publiziert ([DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01222](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01222)). Bis lichtschtbare Medikamente in der klinischen Praxis eingesetzt werden, werde es jedoch vermutlich noch einige Jahre dauern.

Original-Publikation:

Photoswitchable Diazocine-Based [Estrogen](#) Receptor Agonists: Stabilization of the Active Form inside the Receptor. Julia Ewert, Linda Heintze, Mireia Jordà-Redondo, Jan-Simon von Glasenapp, Santi Nonell, Götz Bucher, Christian Peifer, and Rainer Herges. J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 15059–15071, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.2c03649>

MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

Meine Fragen

Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am _____:

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“