

HELMHOLTZ-INSTITUT FÜR PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNG SAARLAND (HIPS)

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland





GRUSSWORT

2

In kaum einem anderen Forschungsbereich profitieren Menschen so unmittelbar von neuen Erkenntnissen wie in der Gesundheitsforschung. Die Bundesregierung setzt sich deshalb für eine starke Gesundheitsforschung ein. Wir brauchen wirksame Verfahren für Prävention, Diagnose und Therapie zum Wohle der Patienten.

Insbesondere die Infektionsforschung steht vor neuen, großen Herausforderungen. Dazu zählen armutsbedingte und chronische Infektionskrankheiten, aber auch Krankheitserreger, die bisher unbekannt waren und sich schnell ausbreiten, wie zum Beispiel das Ebola-Virus. Um Infektionskrankheiten national und global zurückzudrängen und um effektive Behandlungsmethoden und Diagnoseverfahren zu entwickeln, ist die Kooperation der besten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler notwendig.

Ich freue mich, dass sich das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) als gemeinsame Gründung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Universität des Saarlandes so erfolgreich entwickelt hat. Die geleistete Aufbauarbeit ist ein hervorragendes Beispiel für die Möglichkeiten und Synergien, die sich aus langfristigen und gleichberechtigten Kooperationen von universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen ergeben können.

Das HIPS hat zum Ziel, neue Naturstoffe zu identifizieren und neue Therapien gegen Infektionskrankheiten zu eröffnen. Damit kann es wesentlich dazu beitragen, eine Lücke in der Innovationskette der Infektionsforschung zu schließen.

Als Institut des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung ist das HIPS zudem ein bedeutender Partner im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung. Es hat einen wichtigen Anteil daran, einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag zu ermöglichen.

Ich bin davon überzeugt, dass die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des HIPS auch weiterhin maßgeblich dazu beitragen werden, die nationalen und internationalen Herausforderungen in der Infektionsforschung erfolgreich zu bewältigen.

Prof. Dr. Johanna Wanka

Bundesministerin für Bildung und Forschung

GRUSSWORT



3

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und seine Institute an verschiedenen Standorten gehören zu den herausragenden Forschungseinrichtungen in Deutschland. Hier entwickeln renommierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Bereich der Gesundheitsforschung neue Arzneimittel und Therapien gegen lebensbedrohliche Infektionskrankheiten.

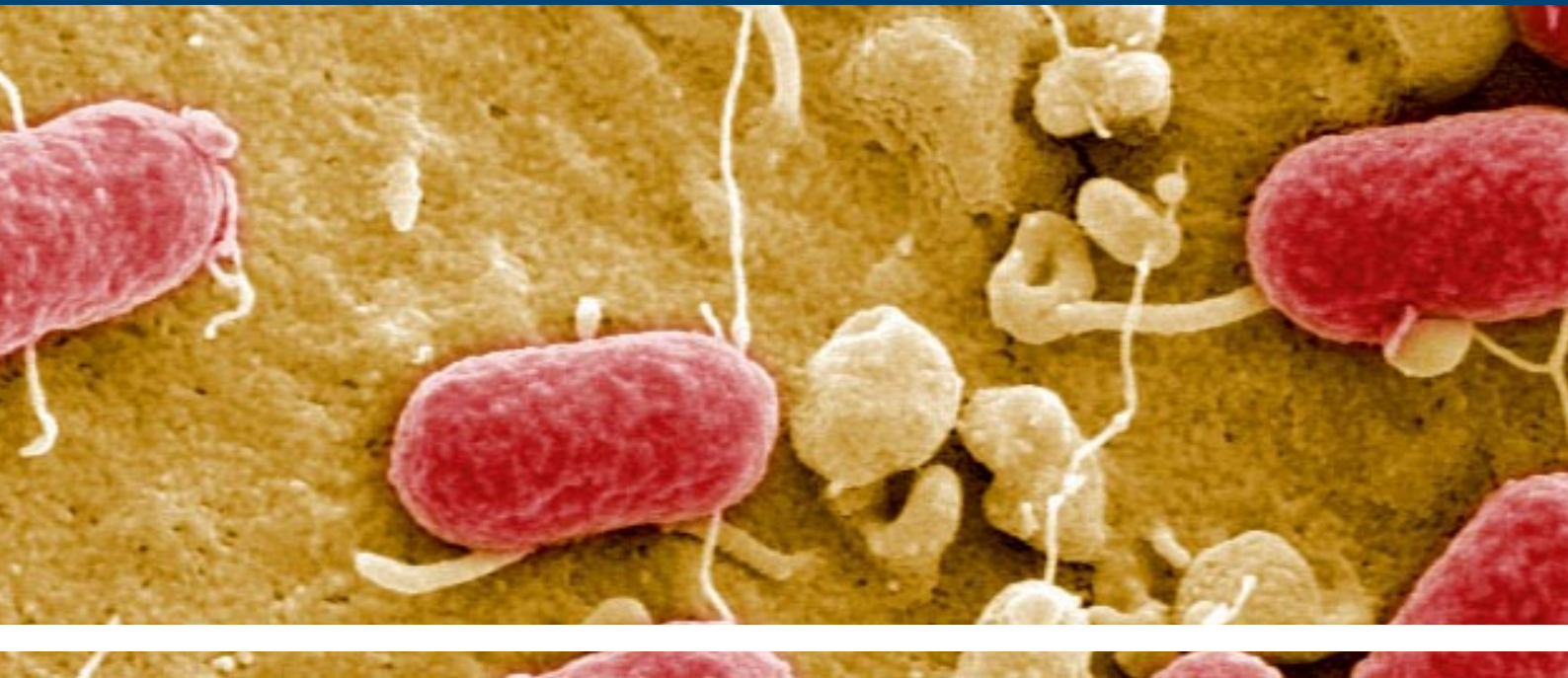
Die Antibiotika-Resistenzen gefährlicher Keime stellen die Krankenhäuser insbesondere bei lebensnotwendigen Operationen vor große Herausforderungen. Dieser Aufgabe – der Erforschung neuer Wirkstoffe gegen resistente Keime – stellt sich das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS). Das Institut wurde im August 2009 vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) Braunschweig und der Universität des Saarlandes gegründet, mit dem Ziel, neuartige Arzneimittel zu entwickeln. Mit seinen Forschungsergebnissen erzielt das Helmholtz-Zentrum große Erfolge. Weltweit profitieren viele Menschen von neuen, innovativen Behandlungsmethoden bei ansteckenden Krankheiten, die durch Bakterien, Viren oder andere Erreger ausgelöst werden.

Mit seinen bisher erzielten Erfolgen passt das Forschungszentrum hervorragend zur Innovationsstrategie des Saarlandes, die Schwerpunkte in der wirtschaftsnahen Forschung setzt. Die Bereiche Forschung, Entwicklung und Wissenschaft sind entscheidende Motoren für die Weiterentwicklung des Wirtschaftsstandortes Saarlandes.

Ich freue mich über die positive Entwicklung des HIPS, das sich in kürzester Zeit zu einer international anerkannten Spitzeneinrichtung entwickelt hat und hoffe, dass das Forschungszentrum mit seinen renommierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auch in Zukunft bahnbrechende Entdeckungen innerhalb der Gesundheitsforschung machen wird.

A handwritten signature in black ink, which reads "Annegret Kramp-Karrenbauer".

Annegret Kramp-Karrenbauer
Ministerpräsidentin des Saarlandes



HELMHOLTZ-INSTITUT FÜR PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNG SAARLAND (HIPS)

Die Zunahme von Antibiotika-Resistenzen ist ein ernsthaftes medizinisches Problem: Immer öfter breiten sich Krankheitskeime ungehindert aus. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe basiert derzeit hauptsächlich immer noch auf Wirkmechanismen und alten Molekülstrukturen, die schon lange bekannt sind. Neue Strategien sind nötig, um neuartige anti-infektive Wirkstoffe zu entdecken und weiterzuentwickeln. Hier setzt das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) an.

Seit über 70 Jahren werden Antibiotika erfolgreich gegen Krankheitskeime eingesetzt. Mit Erfolg: Die Sterblichkeit bei Infektionskrankheiten ist massiv gesunken. Dennoch, Antibiotika sind keine „Allzweck-Waffe“: Durch ihren umfangreichen Einsatz über lange Zeiträume hinweg haben sich Krankheitskeime an die Wirkstoffe angepasst. Vormalig fast ausschließlich auf Entwicklungsländer beschränkt, verbreiten sich resistente Erreger nun auch hierzulande. Die Folge: Die gängigen Antibiotika verlieren ihre Wirkung. Neuartige, antimikrobielle Wirkstoffe müssen deshalb entwickelt werden – genau darin sieht das Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) seine Aufgabe.

Das Institut wurde im August 2009 nach einer positiven Evaluierung eines gemeinsamen Antrags des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) Braunschweig und der Universität des Saarlandes (UdS) gegründet. Das HIPS ist das erste öffentlich geförderte außeruniversitäre Forschungsinstitut in Deutschland, das explizit der Pharmazie gewidmet ist. Das HIPS ist auf der Basis eines Kooperationsvertrages zwischen HZI und UdS eng mit der Universität des Saarlandes verbunden. Als Standort des HZI ist das HIPS Teil des Forschungsbereichs „Gesundheit“ und des Programms „Infektion und Immunität“ der Helmholtz Gemeinschaft.

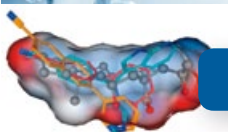
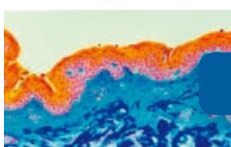


FACHKOMPETENZ: INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNG

Das Forschungsspektrum des HIPS umfasst gentechnische und genomanalytische Verfahren zur Optimierung von Naturstoffproduzenten und Leitstrukturen sowie zum verbesserten Transport von Arzneistoffen an ihren Wirkort. Die Kombination aus Fachwissen der Infektions- und pharmazeutischen Forschung von HZI und HIPS nimmt eine einzigartige Position in Deutschland und Europa ein, besonders im Hinblick auf die Entwicklung neuer Anti-Infektiva.

Die kombinierten Forschungsaktivitäten und Erfahrungen der Wissenschaftler des HIPS, des HZI und weiterer regionaler sowie internationaler Forschungsk Kooperationen ermöglichen es, in der Medikamentenentwicklung das Spektrum von der Wirkstoffentdeckung bis hin zu klinischen Studien abzudecken.

ABTEILUNGEN DES HIPS

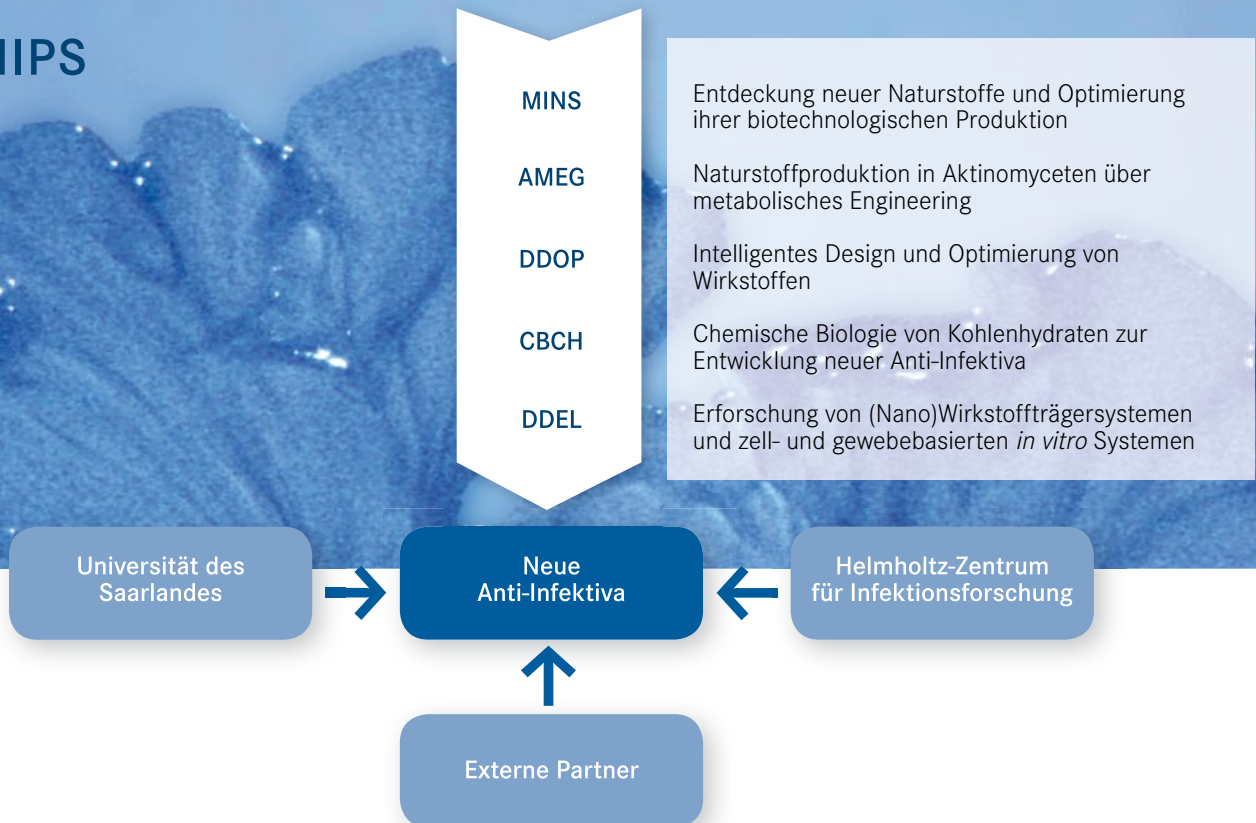
**MINS**Mikrobielle
Naturstoffe**DDOP**Wirkstoffdesign
und Optimierung**DDEL**

Wirkstoff-Transport

NACHWUCHSGRUPPEN

**AMEG**Metabolisches Engineering
von Aktinomyzeten**CBCH**Chemische Biologie
der Kohlehydrate

HIPS



6

HIPS-VERANSTALTUNGEN ZUM IDEENAUSTAUSCH

Das HIPS organisiert regelmäßig Veranstaltungen. Thematisch stehen dabei drei Forschungsschwerpunkte im Vordergrund: Naturstoffe, Medizinalchemie und Wirkstofftransport. So bietet beispielsweise das HIPS Symposium erfahrenen Wissenschaftlern ein Forum zum Ideenaustausch über die Grenzen klassischer Disziplinen hinaus. Gleichzeitig haben Nachwuchswissenschaftler die Möglichkeit, wertvolle Rückmeldungen zu ihren Projekten durch in ihrem Gebiet international anerkannten Spezialisten zu bekommen.

Die Vortragsreihe „HIPS-Talk“ richtet sich an interessierte Wissenschaftler aus verschiedenen Disziplinen der Fakultäten und der An-Institute auf dem Campus der Universität des Saarlandes. Workshops und internationale Konferenzen runden den Veranstaltungsplan des HIPS ab.

Das HIPS ist aus drei pharmazeutischen Lehrstühlen der Universität des Saarlandes entstanden. Die drei Professoren Rolf Müller (Geschäftsführender Direktor des HIPS und ehemaliger Wissenschaftler des HZI), Rolf W. Hartmann und Claus-Michael Lehr waren federführend bei der Gründung beteiligt. Die Forschungstätigkeit von Rolf Müller konzentriert



HIPS Symposium

sich auf das Auffinden von mikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere aus Myxobakterien (Abteilung MINS, Mikrobielle Naturstoffe). Die Abteilung von Rolf Hartmann ist auf die pharmazeutische und medizinische Chemie spezialisiert (Abteilung DDOP: Wirkstoffdesign und Optimierung), während



Entwurf © ARCHITEKTEN BDA RDS PARTNER



Europäische Union

Europäischer Fonds für regionale Entwicklung
Investition in Ihre Zukunft

7

Claus-Michael Lehr den gezielten Transport des Wirkstoffs zum Krankheitsherd untersucht (Abteilung DDEL: Wirkstoff-Transport).

Bis voraussichtlich 2014 werden die Professuren der Gründungsabteilungsleiter nachberufen. Die drei Professoren leiten somit sowohl drei der Pharmazielehrstühle an der UdS als auch eine Abteilung des HIPS. Darüber hinaus existieren derzeit zwei Nachwuchsgruppen am HIPS: Die Gruppe

AMEG, die von Andriy Luzhetskyy geführt wird, ist auf das Engineering von Aktinomyzeten spezialisiert, die Forschung von Alexander Titz konzentriert sich auf die Chemische Biologie von Kohlenhydraten (CBCH).

Bis zum Jahr 2015 entsteht das neue HIPS-Gebäude: Dort werden alle HIPS-Abteilungen, Nachwuchsgruppen und Infrastruktureinheiten unter einem Dach untergebracht sein.

Das HIPS wird von der Bundesrepublik und dem Saarland gefördert und hat ein jährliches Budget von 5,5 Millionen Euro. Mit seiner Gründung ist die Helmholtz Gemeinschaft nun auch im Saarland vertreten. Als größte deutsche Forschungsorganisation leistet die Helmholtz Gemeinschaft Beiträge zur Lösung der Herausforderungen von Gesellschaft, Wissenschaft und Wirtschaft durch Spitzenforschung in den Bereichen Energie, Erde und Umwelt, Gesundheit, Schlüsseltechnologien, Struktur der Materie, Luftfahrt als auch Raumfahrt und Verkehr. Das jährliche Budget der Gemeinschaft beträgt mehr als 3,8 Milliarden Euro. Fast 34.000 Beschäftigte erforschen Systeme hoher Komplexität unter Einsatz von Großgeräten und wissenschaftlichen Infrastrukturen gemeinsam mit nationalen und internationalen Partnern.

Siehe auch: www.helmholtz.de/en/partners.



MINS

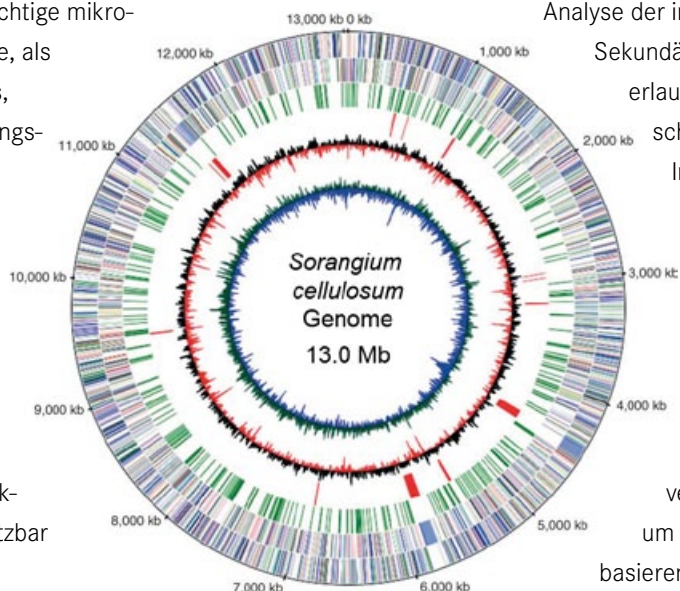
ABTEILUNG „MIKROBIELLE NATURSTOFFE“

Naturstoffe aus Mikroorganismen stellen eine sehr viel versprechende Quelle zur Entwicklung neuer Medikamente dar. Verglichen mit synthetischen Verbindungen decken sie einen einzigartigen chemischen Strukturraum ab, und werden daher als im Verlauf der Evolution optimierte Bindepartner für diverse biologische Zielstrukturen angesehen. Sie entfalten vielseitige biologische Aktivitäten und Wirkmechanismen, wodurch unterschiedliche therapeutische Anwendungen wie die Behandlung von Infektionskrankheiten oder auch von Krebs möglich sind. Die Auffindung und Weiterentwicklung neuer bioaktiver Substanzen, so genannter Sekundärmetabolite, aus Mikroorganismen ist jedoch eine große Herausforderung. Wissenschaftler sind sowohl auf ergiebige Quellen, also tüchtige mikrobielle Produzentenstämme, als auch auf ein eingespieltes, interdisziplinäres Forschungsumfeld angewiesen. In der HIPS-Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“ soll das enorme Biosynthesepotential von Mikroorganismen, insbesondere der im Erdreich vorkommenden Myxobakterien, zur Produktion neuer Naturstoffe nutzbar gemacht werden.

ENTDECKUNG NEUER BIOAKTIVER NATURSTOFFE

Die Arbeitsgruppe identifiziert in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung „Mikrobielle Wirkstoffe“ am HZI in Braunschweig aus weltweiten Bodenproben neue Spezies, Gattungen und Familien der Myxobakterien. Sobald neue Isolate erfolgreich unter Laborbedingungen wachsen, werden diese kultiviert und Kulturextrakte hergestellt. Die Extrakte werden anschließend auf biologische Aktivitäten hin analysiert, wobei der Fokus auf der Auffindung von Substanzen gegen humanpathogene Keime liegt. Die Entdeckung neuer Naturstoffe wird durch hochmoderne analytische Techniken unterstützt, die eine eingehende

Analyse der in der Regel sehr komplexen Sekundärstoffprofile der Mikroorganismen erlaubt. Die Wissenschaftler entschlüsseln auch die genetische Information der Bakterien, um umfassende Einblicke in ihr Naturstoff-Biosynthesepotential zu erhalten. Da viele Naturstoff-Biosynthesewege unter den Kultivierungsbedingungen im Labor nicht aktiv sind und als „still“ betrachtet werden, werden verschiedene Methoden angewandt, um diese zu aktivieren und so basierend auf der Genominformation alle



Genomkarte von *Sorangium cellulosum* So ce56



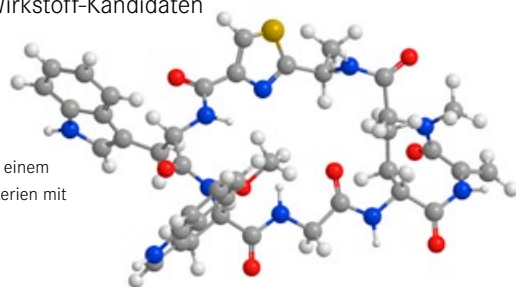
genetisch codierten Sekundärstoffe zu entdecken. Mithilfe unterschiedlicher Aufreinigungstechniken werden neue Naturstoffe aus komplexen Kultorextrakten isoliert, wobei die Produktion über Fermentationen im 100 L Maßstab erhöht werden kann, um genügend Material zur Strukturaufklärung der Substanzen und für weitergehende biologische Studien isolieren zu können.

OPTIMIERUNG DER BIOTECHNOLOGISCHEN PRODUKTION

Nach der Entdeckung neuer Naturstoffe mit vielversprechenden Aktivitäten werden verschiedene Strategien angewandt, um die Produktionsausbeuten zu erhöhen und die Strukturen selbst zu verbessern, wodurch z. B. ihre pharmazeutischen und Eigenschaften optimiert werden können. Hierzu werden die zugrundeliegenden Biosynthesemechanismen und

regulatorischen Netzwerke, eingehend untersucht. Über genetische Manipulation der Produzentenstämme oder durch Transfer kompletter Naturstoff-Biosynthesewege in geeigneten Wirtsorganismen kann anschließend rational in den Produktionsprozess eingegriffen werden. Letztendlich sollen solche, auch als „Synthetische Biotechnologie“ bezeichnete Verfahren, dazu beitragen, die Wirkstoff-Entwicklung von frühen Naturstoff-Hits bis in die klinische Anwendung zu bringen.

Rolf Müllers Abteilung bietet ein hochinterdisziplinäres Forschungsumfeld, in dem mikrobiologische, molekularbiologische, genetische, biochemische, analytische und biotechnologische Techniken miteinander kombiniert werden, um das große Potential mikrobieller Naturstoffe zur Entwicklung neuer Wirkstoff-Kandidaten auszuschöpfen.



Molekülstruktur von Argirin, einem Sekundärstoff aus Myxobakterien mit antibakterieller Aktivität



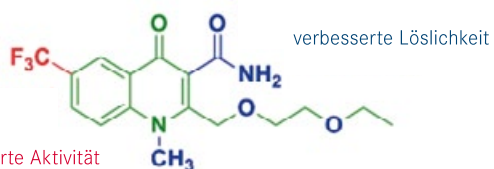
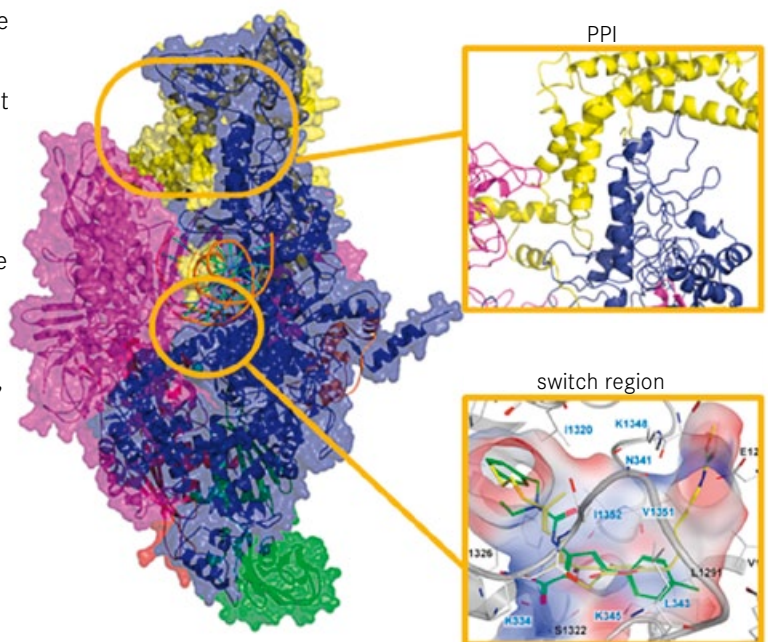
Chondromyces crocatus Fruchtkörper, der eine hohe Anzahl Myxosporen beherbergt

Hochauflösende Massenspektrometrie-Plattform zur detaillierten Analyse komplexer Sekundärstoff-Profile



ABTEILUNG „WIRKSTOFFDESIGN UND OPTIMIERUNG“

Naturstoffe sind bis heute eine erfolgversprechende Leitstrukturquelle für klinisch eingesetzte Antibiotika. Aufgrund ihrer schlechten pharmakokinetischen Eigenschaften, wie z. B. ihrer geringen Wasserlöslichkeit, sind unveränderte Naturstoffe als Arzneimittel jedoch oft ungeeignet. Die Abteilung „Wirkstoffdesign und Optimierung“ entwickelt synthetische Wirkstoffe mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften, erhöhter Potenz und Stabilität unter Anwendung rationaler medizinisch-chemischer Strategien. Nach der chemischen Synthese werden molekularbiologische und biophysikalische Methoden zur biologischen Charakterisierung und Aufklärung der Wirkweise der Verbindungen eingesetzt, um in einem iterativen Prozess zu Wirkstoffkandidaten mit optimierten Arzneistoffeigenschaften zu gelangen. Derzeit werden in der Abteilung zwei Projekte verfolgt: die Entwicklung von Verbindungen, die erstens in das bakterielle Wachstum oder zweitens in die Zell-Zell-Kommunikation eingreifen.



Rationale Entwicklung von Antivirulenz-Verbindungen mit verbesserten physikochemischen Eigenschaften

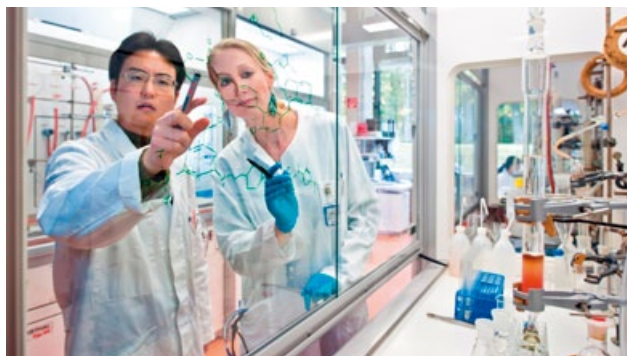
Struktur der *E. coli* RNA Polymerase. Für die rationale Entwicklung von Hemmstoffen werden verschiedene Bindestellen innerhalb des Protein-komplexes adressiert.



NEUE RNAP HEMMSTOFFE STOPPEN DAS BAKTERIENWACHSTUM

Die bakterielle RNA Polymerase (RNAP) ist ein hoch konserviertes Enzym und essentiell für das bakterielle Wachstum. Daher ist sie ein etabliertes Wirkstofftarget in der pharmazeutischen Forschung.

Allerdings sind gegen klinisch eingesetzte RNAP-Hemmstoffe multiple Antibiotikaresistenzen auf dem Vormarsch. Die Forschergruppe von Rolf Hartmann verfolgt daher das Ziel, innovative RNAP-Hemmstoffe mit neuen Wirkmechanismen zu entwickeln. Dabei wird auf state-of-the-art Methoden zurückgegriffen, wie z. B. Surface Plasmon Resonance (SPR)-basierte Bindungsstudien und Enzymhemmassays. Um Designstrategien für neue Wirkstoffe zu entwickeln, wendet die Forschergruppe Computer-gestützte Methoden (Computer-aided drug design, CADD) an. Neben einer Verbesserung der RNAP Hemmung und der antibakteriellen Aktivität sollen parallel



Chemische Synthese von antibakteriellen Verbindungen mit kleinem Molekulargewicht.

die pharmakokinetischen Eigenschaften von neuen Verbindungen für den therapeutischen Einsatz am Menschen optimiert werden.

STÖRUNG DER ZELL-ZELL-KOMMUNIKATION VON BAKTERIEN

In einem zweiten Projekt entwickeln die Forscher der Abteilung DDOP Verbindungen, die in die Zell-Zell-Kommunikation im Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* eingreifen. Dieser Krankheitserreger verursacht schwere Lungeninfektionen. Therapieoptionen sind insbesondere dann limitiert, wenn sich die Bakterien in Clustern, den sogenannten Biofilmen, organisieren. Diese dicken Schichten verhindern die Aufnahme von Antibiotika in die Bakterienzelle. Sowohl die Bildung von Biofilmen als auch die Produktion von Virulenzfaktoren werden ausgehend von der Wahrnehmung der Populationsdichte (*quorum sensing*) gesteuert. In *Pseudomonas aeruginosa* basiert ein solches Zell-Zell-Kommunikationssystem auf dem Signalmolekül PQS (*Pseudomonas Quinoline Signal*). Die Abteilung DDOP hat es sich zum Ziel gesetzt, neue Verbindungen zu entwickeln, die mit den PQS-abhängigen Signalwegen interferieren. Die Forscher konnten bereits zeigen, dass dadurch sowohl die Biofilmbildung als auch die Produktion von Virulenzfaktoren verhindert werden kann – ohne jedoch das Bakterienwachstum selbst zu beeinflussen. Dies verringert die Gefahr einer raschen Resistenzbildung wie es bei bakterizid oder bakteriostatisch wirksamen Antibiotika der Fall ist.



ABTEILUNG „WIRKSTOFF-TRANSPORT“

Fortschritte in der molekularen Biotechnologie und medizinischen Chemie haben zur Entdeckung neuer Wirkstoffkandidaten geführt. Um solche Moleküle zu pharmazeutischen Produkten weiterzuentwickeln, müssen zunächst ihre physikochemischen Eigenschaften und ihre Fähigkeiten biologische Barrieren zu überwinden getestet werden.

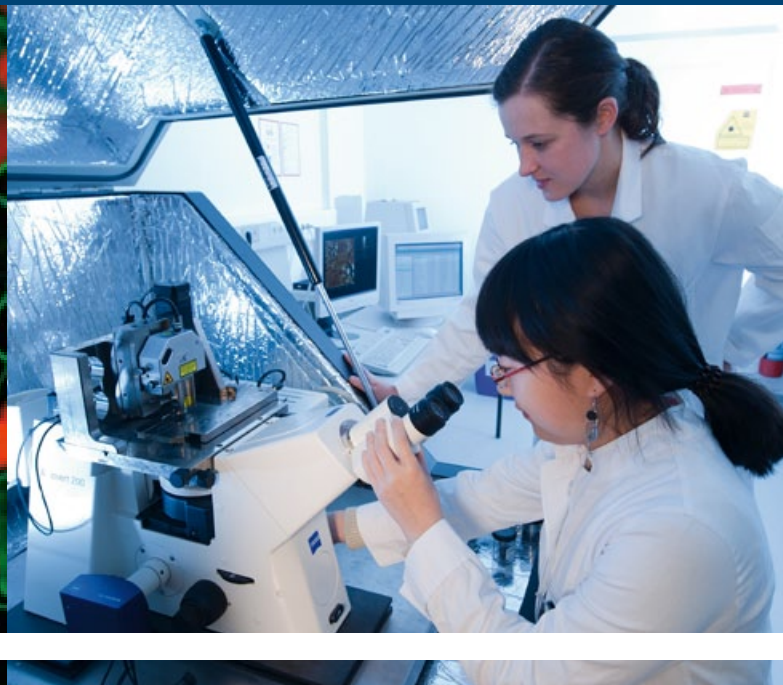
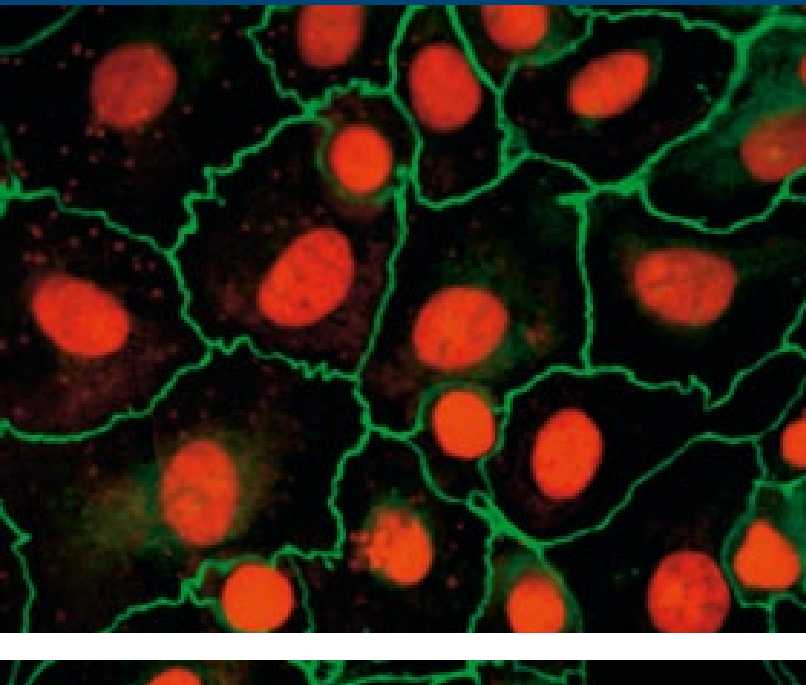
Die Wissenschaftler müssen Technologien entwickeln, die es erlauben, dass Wirkstoffkandidaten sicher und effektiv zum Wirkort, beispielsweise dem Ort der Infektion oder Komponenten des Immunsystems, transportiert werden. Daher liegt der Schwerpunkt der Abteilung Wirkstofftransport auf der Erforschung biologischer Barrieren, die sich zwischen Applikationsort und Wirkort befinden.

KRANKHEITSMODELLE OHNE TIERVERSUCHE

Ein wichtiges Forschungsobjekt sind Zellkulturmodelle, die es erlauben, die epithelialen Barrieren der Lunge, des Gastrointestinaltrakts und der Haut unter kontrollierten Laborbedingungen zu untersuchen. Indem Krankheitsmodelle der infizierten und/oder entzündeten Barriere etabliert werden, können neue Wirkstoffkandidaten auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden, ohne dass dafür Tierversuche nötig wären.

Anhand solcher Modelle ist eine Hochdurchsatztestung von Wirkstoffkandidaten sowie auch die detaillierte Untersuchung von Transportmechanismen in einer weniger komplexen Umgebung als am lebenden Tier oder im Menschen möglich.

In der von Claus-Michael Lehr geführten Abteilung wurde beispielsweise ein komplexes Co-Kulturmodell der entzündeten Darmmukosa entwickelt. Das Modell wurde unter anderem mit den Tierschutzpreisen des Landes Rheinland-Pfalz und des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) ausgezeichnet und erfolgreich für die Testung von entzündungshemmenden Wirkstoffen eingesetzt. In Zukunft wird dieses Modell in Zusammenarbeit mit anderen Gruppen am HZI verwendet, um epitheliale Entzündungsmarker zu identifizieren und Mechanismen der bakteriellen Adhäsion und Invasion von enteropathogenen Keimen zu untersuchen. Indem man das Eindringen von Bakterien in den Körper versteht und nachahmen kann, lassen sich betroffene Bereiche des Darms noch effektiver behandeln. So können Invasin-dekorierte Partikel beispielsweise dazu dienen die Aufnahme von Wirkstoffen in die Zellen zu verbessern. Weitere krankheitsrelevante Zellkulturmodelle, die sich momentan in einem Entwicklungsstadium befinden, sind Co-Kulturmodelle der Blut-Luftschranke und ein Modell des pulmonalen Biofilms.



WIRKSTOFFTRÄGERSYSTEME ÜBERWINDEN BIOLOGISCHE BARRIEREN

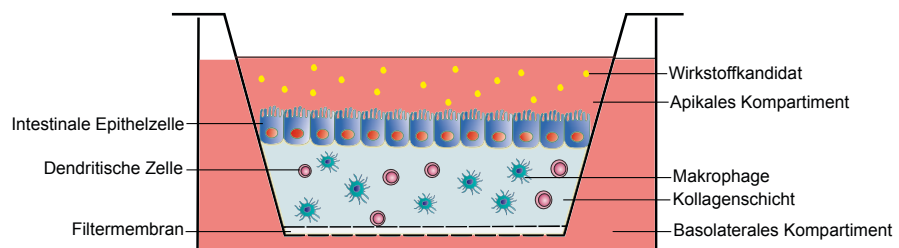
Ein zweites Forschungsstandbein der Abteilung „Wirkstofftransport“ liegt im Bereich der Entwicklung geeigneter Wirkstoffträgersysteme, die biologische Barrieren überwinden können und dadurch den Wirkstofftransport zum Wirkort verbessern. Das ist besonders relevant bei makromolekularen biopharmazeutischen Wirkstoffen, wie beispielsweise Peptiden, Proteinen, sowie RNA und DNA basierten Wirkstoffen. Parallel dazu wird die Nanotechnologie-plattform

als wichtiger Teil der Abteilung ständig weiter ausgebaut, indem beispielsweise multifunktionale Nanopartikel entwickelt werden, die sich bis zum Wirkort hin nachverfolgen lassen und den Wirkstoff kontrolliert freisetzen. Letztendlich müssen die Wirkstoffträgersysteme außerdem wieder sicher aus dem Körper gelangen, bevorzugt so, dass sie biologisch abbaubar sind.

Wissenschaftler in der Abteilung „Wirkstofftransport“ sind also an einem tieferen Verständnis der Funktion der erkrankten - wie auch gesunden - biologischen Barrieren interessiert, sowie an deren Interaktionen mit (nano) partikulären Wirkstoffträgersystemen.



Entwicklung von Wirkstoff-trägersystemen, die biologische Barrieren überwinden



Experimenteller Aufbau des Co-Kultur-Modells bestehend aus einer intestinalen Epithelzelllinie, Makrophagen und dendritischen Zellen



AMEG

14

NACHWUCHSGRUPPE

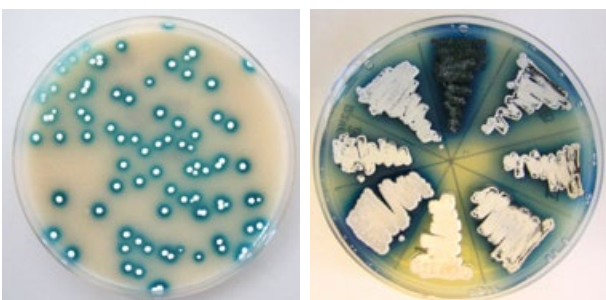
„METABOLISCHES ENGINEERING VON AKTINOMYZETEN“

Aktinomyzeten sind eine wohlbekannte und sehr intensiv erforschte Gruppe von Bakterien. Aus Aktinomyzeten konnten bereits mehrere Antitumor-Medikamente isoliert werden, industriell werden sie zur Antibiotika-Produktion eingesetzt. Das Potential ist damit aber noch lange nicht ausgeschöpft: Aktinomyzeten besitzen etwa 30 Biosynthese-Gencluster, die der Herstellung von Naturstoffen dienen – wobei die Funktion der meisten dieser Gencluster immer noch unbekannt ist. Ganze Genkomplexe sind unter normalen Laborbedingungen nicht aktiv. In den meisten Fällen ist nicht bekannt, wie diese „stillen Gene“ angeschaltet werden können – und welche Substanzen sie bei einer Aktivierung produzieren würden.

Die HIPS Nachwuchsgruppe „Actinobacteria Metabolic Engineering“ aktiviert Gene dieses mikrobiellen Genoms: Mächtige und effiziente Instrumente für die Hoch-Durchsatz-Analyse von Aktinobakterien werden von speziellen Enzymen bereitgestellt, wie den „site-specific“ Rekombinasen, Transposasen, I-SceI Meganucleasen und beta-Glucuronidasen.

Diese erst kürzlich entwickelten Werkzeuge dienen der Herstellung von synthetischen „biobricks“, der Identifikation regulatorischer Netzwerke, welche für das „silencing“ der Biosynthese von Naturstoffen verantwortlich sind, sowie der Generierung von geeigneten Wirten für die Antibiotika-Produktion und Aktivierung der „cryptischen“ biosynthetischen Genclustern.

Die Forschungsgruppe, die von Andriy Luzhetskyy geleitet wird, erwartet, dass diese Methoden die Erforschung der funktionalen Genexpression in Aktinomyzeten voranbringt, und letztendlich zu einer Entdeckung neuer Naturstoffe führt.



Different transposon mutants of *Streptomyces coelicolor* M145



CBCH

15

NACHWUCHSGRUPPE

„CHEMISCHE BIOLOGIE DER KOHLENHYDRATE“

Kohlenhydrate und Glycokonjugate gehören zu den drei wichtigsten Klassen der Biopolymere. In biologischen Erkennungsprozessen nehmen sie eine Schlüsselfunktion ein. Dies wird durch die sogenannte Glykocalix, eine dichte Schicht von Glycokonjugaten auf der Oberfläche von Zellen, eindrucksvoll belegt.

THERAPIE CHRONISCHER INFEKTIONEN: AUFLÖSEN LEKTIN-VERMITTELTEN BIOFILME

Zahlreiche Krankheitserreger bilden so genannte Biofilme. Die Matrix des Biofilms wirkt wie ein Schutzschild der darin eingebetteten Bakterien, sichert deren Überleben und führt zu einer weitgehenden Wirkungslosigkeit der in der Therapie eingesetzten Antibiotika. Neuartige Therapie-Ansätze greifen genau diese Biofilm-Struktur an: Das „Schutzschild“ soll aufgelöst werden, um die Wirksamkeit von Antibiotika wieder herzustellen.

Die Architektur der Biofilme wird häufig durch sogenannte Lektine, also Kohlenhydrat-erkennende Proteine aufrechterhalten. Diese Lektine binden Glycokonjugate auf der Glycocalix von Wirtszellen und vernetzen diese mit

verwandten Strukturen auf der Oberfläche von Bakterien. Eine Blockierung dieser Lektin-Bindestellen verhindert die Erkennung nativer Strukturen, erlaubt somit ein Auflösen des Biofilms und dadurch eine Therapie der chronischen Infektion.

Die Nachwuchsgruppe, die von Alexander Titz geleitet wird, forscht an der Entwicklung antibakterieller Medikamente mittels einer Kombination verschiedener Methoden, wie medizinischer Chemie, Biochemie und Mikrobiologie. Ein Forschungsfokus der Arbeitsgruppe liegt auf den beiden Lektinen, die *Pseudomonas aeruginosa* für seine Biofilme benötigt. *Pseudomonas aeruginosa* ist ein häufig auftretender Krankheitserreger bei Krankenhausinfektionen, stellt aber auch für Personen die an Mukoviszidose leiden eine massive Beeinträchtigung dar. Die Entwicklung eines kompetitiven Bindungsassays für *Pseudomonas*-Lektine war Grundstein für die Evaluierung der potentiellen Therapeutika. In Zusammenarbeit mit anderen Gruppen am HZI und HIPS werden nun viel versprechende Strukturen in weiteren Biofilm- und Infektionsmodellen getestet. Solche Verbindungen können letztlich als erfolgreiche Therapeutika gegen chronische Infektionen eingesetzt werden.

INTERVIEW

Prof. Dr. Rolf Müller,
Geschäftsführender Direktor des Helmholtz-Instituts
für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS)
und Leiter der Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“



16

Rolf Müller studierte Pharmazie an der Universität Bonn und promovierte dort in der Abteilung für Pharmazeutische Biologie. Anschließend blieb er der Abteilung zunächst als Postdoc erhalten und wechselte 1996 für zwei Jahre an die Fakultät für Chemie der Universität von Washington in Seattle, USA. Bereits dort stieg Rolf Müller in die Erforschung der Antibiotika-Produktion durch Bakterien ein und kehrte 1998 als Nachwuchsgruppenleiter an der damaligen Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig nach Deutschland zurück. Zwei Jahre später habilitierte er an der Technischen Universität Braunschweig über die Antibiotika-Synthese in Actinomyceten und Myxobakterien. Seit Oktober 2003 forscht Rolf Müller an der Universität des Saarlandes als Professor für Pharmazeutische Biotechnologie. Für seine Forschungsarbeiten wurde Rolf Müller mit dem DECHEMA Nachwuchswissenschaftler-Preis für Naturstoff-Forschung ausgezeichnet, er erhielt zweimal den Phoenix-Pharmazie-Wissenschaftspreis, den BioFuture Preis des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sowie den DECHEMA-Preis der Max-Buchner-Forschungstiftung. 2012 wurde Rolf Müller in die Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech) gewählt.

Seit 2009 ist Rolf Müller Leiter des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung des Saarlandes (HIPS) und der Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“ (MINS).

Herr Prof. Müller, das HIPS hat es sich zur Aufgabe gemacht, pharmazeutische Forschung und Infektionsforschung miteinander zu verknüpfen, warum ist das wichtig?

Die Anzahl der gefährlichen Krankheitserreger ist weltweit auf dem Vormarsch. Das ist vor allem in Entwicklungsländern ein Problem. Schauen Sie sich dort nur einmal die zunehmende Ausbreitung so genannter multiresistenter Tuberkulose-Stämme an. Aber auch hierzulande sollten Infektionskrankheiten nicht unterschätzt werden. Es gibt immer mehr Resistenzen gegenüber den derzeit verfügbaren Antibiotika, zu wenige Neuentwicklungen stehen in der Pipeline. Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig – hat umfassende Expertise in der Infektionsforschung. Dennoch, bis vor kurzem gab es dort einen Mangel an pharmazeutischem Know-how, um die

Entwicklung neuer Wirkstoffe voranzutreiben. Die entscheidende Motivation zum Aufbau des HIPS war daher der Wunsch, die Kenntnisse und Kompetenzen des HZI und der Universität des Saarlandes zu kombinieren, sodass beide Institutionen zusammenarbeiten können, um neue antiinfektive Strategien und Wirkstoffe zu entwickeln.

Warum fiel die Standortwahl auf das Saarland?

Die Universität des Saarlandes hat eine exzellente Reputation im Bereich der Pharmazeutischen Forschung, welche die Medizinische Chemie, Pharmazeutische Technologie, Pharmazeutische Biologie als auch Pharmakologie und Toxikologie umfasst. Hier wird u.a. mit Naturstoffen sehr erfolgreich gearbeitet, welche auch heute die beste Quelle für neue Anti-Infektiva sind. Derzeit sind etwa 80% der pharmazeutisch eingesetzten Antibiotika Naturstoffe oder

Derivate von diesen, so dass sie für unsere Forschungsarbeiten essentiell sind. Persönliche Verbindungen zum HZI haben natürlich auch eine Rolle gespielt. Ich selbst habe fast acht Jahre am HZI in Braunschweig verbracht, bevor ich 2003 den Ruf auf den Stiftungslehrstuhl für Pharmazeutische Biotechnologie an der Universität des Saarlandes angenommen habe.

Das HIPS wurde von der UdS und dem HZI ins Leben gerufen. Für die Gründung war also eine intensive Zusammenarbeit zwischen Braunschweig und Saarbrücken nötig.

Ja, das stimmt, aber trotz der relativ großen geographischen Distanz war die Zusammenarbeit von Anfang ausgezeichnet. Und ich würde gerne die Gelegenheit nutzen, um all den Beteiligten an der Universität des Saarlandes zu danken und denen auf Seite des HZI, die dazu beigetragen haben, insbesondere auch dem verstorbenen Jürgen Wehland. Die saarländische Landesregierung hat uns ebenfalls außerordentlich unterstützt, zum Beispiel durch die Bereitstellung der finanziellen Mittel für das neue HIPS Gebäude. Wir freuen uns, dass wir politische Rückendeckung erhalten haben, um Saarbrücken als wichtiges Zentrum der pharmazeutischen Forschung zu etablieren. Es ist auch schön zu sehen, dass unsere Arbeit positives Feedback von einer breiten Basis erhält – sowohl auf regionaler als auch auf nationaler Ebene.

Besonders in den Blickpunkt der Öffentlichkeit treten Sie durch regelmäßig stattfindende Veranstaltungen wie das HIPS-Symposium oder die HIPS-Talks.

Die HIPS-Talks sind sehr gut besucht und es gelingt uns immer wieder, eine Reihe sehr angesehener Referenten zu gewinnen. Das HIPS Symposium findet generell zum gleichen Zeitpunkt statt wie das Meeting unseres Wissenschaftlichen Beirats, sodass auch aus den Reihen des Beirats immer wieder ausgezeichnete Redner zur Verfügung stehen. Der Beirat wurde gegründet, um die wissenschaftliche und administrative Entwicklung des Instituts zu unterstützen, zu beraten und zu überwachen. Er trifft sich regelmäßig in Saarbrücken, um den gegenwärtigen Fortschritt zu diskutieren.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

MITGLIEDER

Alonso-Fernandez, Maria Josefa,
University of Santiago de Compostela

Altmann, Karl-Heinz,
ETH Zürich

Apweiler, Rolf,
European Bioinformatics Institute

Boland, Wilhelm (Vorsitzender),
Max Planck Institut für Chemische Ökologie

Brakhage, Axel,
*Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung
und Infektionsbiologie*

Fattal, Elias,
University of Paris Sud XI

Hardt, Wolf-Dietrich,
ETH Zürich

Holzgrabe, Ulrike (Stellv. Vorsitzende),
Universität Würzburg

Leadlay, Peter,
University of Cambridge

Trauner, Dirk,
Ludwig-Maximilians-Universität München

Walker, Suzanne,
Harvard University

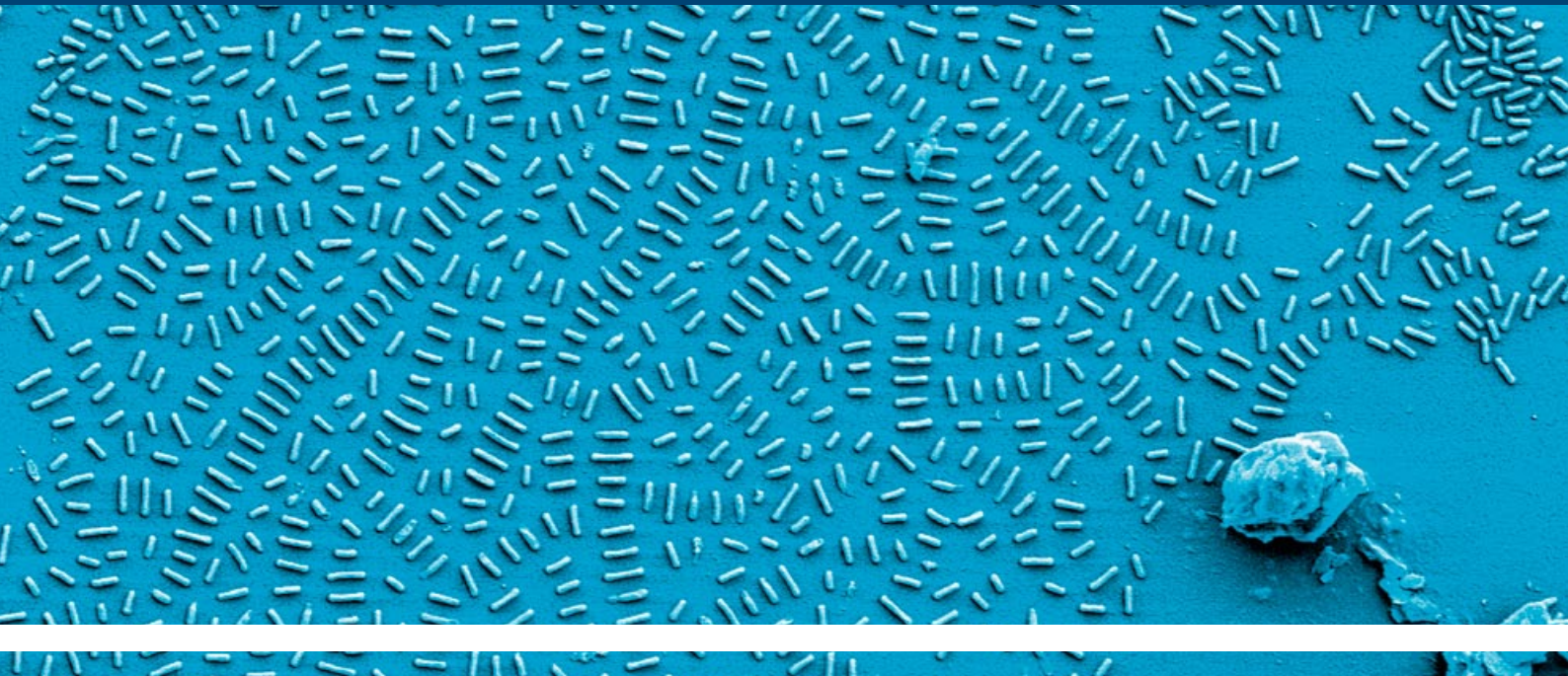
GÄSTE

Hammann, Peter,
Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Heinz, Dirk,
*Wissenschaftlicher Geschäftsführer des
Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung*

Linneweber, Volker,
Präsident der Universität des Saarlandes

Mlynek, Jürgen,
Präsident der Helmholtz Gemeinschaft



Das HIPS wurde 2009 gegründet. Welche Erfolge haben Sie in seit dieser Zeit erzielt?

Wir haben bereits beachtliche Beiträge zur Entdeckung und Entwicklung von Wirkstoffen geleistet. Auch Gastwissenschaftler aus anderen Teilen der Welt sind ins Saarland gelockt worden; Teile dieser Arbeit gingen mit der Etablierung von neuen und innovativen Techniken einher. Wir waren zudem überaus erfolgreich in der Betreuung von Nachwuchswissenschaftlern, die zukünftig in Wirtschaft und Wissenschaft eine führende Rolle einnehmen werden. Unsere Forschungsergebnisse werden in hochrangigen akademischen Zeitschriften publiziert, darunter *Angewandte Chemie*, *Journal of the American Chemical Society*, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *Chemistry & Biology* und auch verschiedene *Nature Journals*. Des Weiteren haben wir substanzielle Drittmittel akquirieren können, von Drittmittelgebern wie dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Europäischen Union (EU) und auch durch gemeinsame Projekte mit verschiedenen Industriepartnern.

Der Umzug in das neue Forschungsgebäude des HIPS ist für 2015 geplant. Die Anzahl der Mitarbeiter wird bis dahin auf etwa 150 gewachsen sein. Was wird in den nächsten Jahren geschehen?

Wir wollen eine dritte und möglicherweise eine vierte unabhängige Nachwuchsgruppe einrichten. Eine wird vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) finanziert werden. Darüber hinaus werden meine Kollegen - Professor

Lehr und Professor Hartmann - und ich in erster Linie für das Helmholtz-Institut tätig sein, sobald unsere drei Pharmazielehrstühle an der Universität des Saarlandes wiederbesetzt sind. Das HIPS und die Universität des Saarlandes werden dann - zusammengenommen - eines der größten Zentren für pharmazeutische Forschung in Deutschland sein. Ein sehr erfreuliches Ergebnis für uns alle, die wir in diesem spannenden Projekt involviert waren.

Haben Sie vielen Dank für das Gespräch!



Das DZIF ist ein Zusammenschluss von Experten aus der Grundlagenforschung, Translationsforschung, Epidemiologie und Klinik. Ziel ist es, Erreger zu bekämpfen, die zunehmend gegen die auf dem Markt erhältlichen Antiinfektiva resistent sind. Das HIPS arbeitet an der „DZIF Natürliche Wirkstoff-Bibliothek“ und innerhalb der Thematischen Translationseinheit „Antiinfektiva“, in dem es neue Naturstoffe zugänglich macht und die Leitsubstanzen mit Methoden der Medizinalchemie, Molekularbiologie und Biotechnologie optimiert.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER (HIPS)

Helmholtz-Institut
für Pharmazeutische Forschung Saarland
Campus Gebäude C2.3
66123 Saarbrücken

REDAKTION

Rolf Müller (V.i.S.d.P.)
Helmholtz-Institut für Pharmazeutische
Forschung Saarland

Christine Pauli, Diplom-Biologin und
freie Wissenschaftsjournalistin in Saarbrücken

BILDNACHWEIS

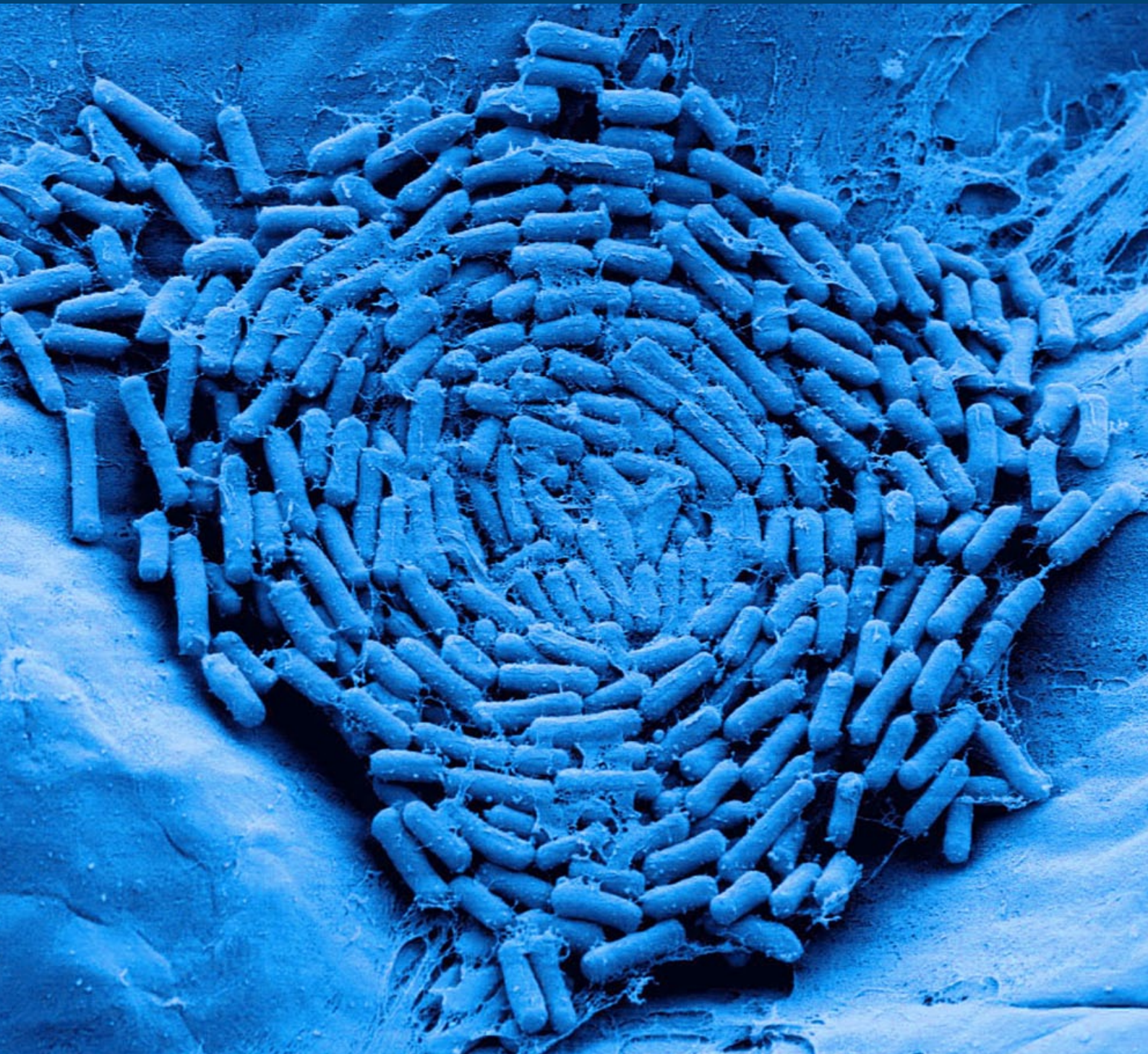
Helmholtz-Institut
für Pharmazeutische Forschung Saarland

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Uwe Bellhäuser, www.science-server.eu

Ronald Garcia
Manfred Rohde
M. Schneider/cc-NanoBioNet/Deutscher Verband
Presse- und Informationsamt der Bundesregierung,
Steffen Kugler, S. 2

GESTALTUNG

www.hurtig-design.de



Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland

 **HELMHOLTZ**
ZENTRUM FÜR
INFEKTIONSFORSCHUNG

 **UNIVERSITÄT
DES
SAARLANDES**

www.helmholtz.de/hips