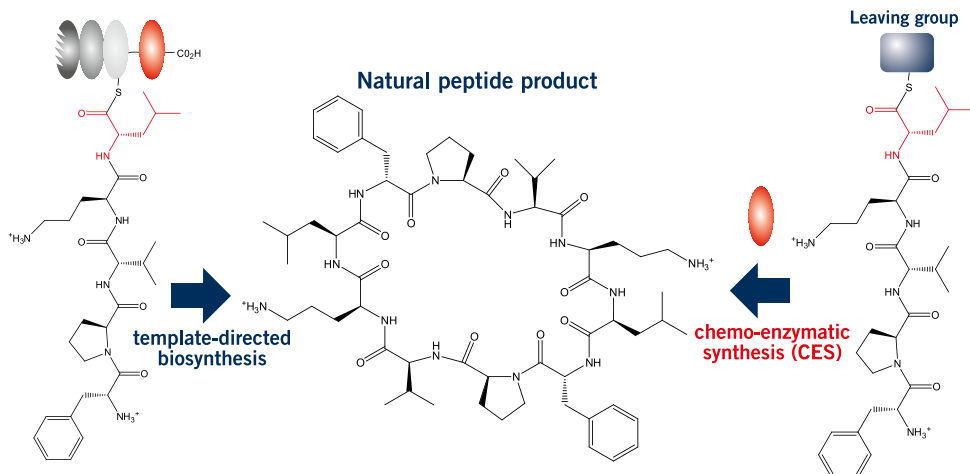


Zyklische Peptide: Optimierung natürlicher Peptidwirkstoffe

Die Innovation

Vorgestellt wird eine innovative Plattformtechnologie zur chemo-enzymatischen Synthese hochwirksamer zyklischer Peptide, insbesondere zur schnelleren und effizienteren Erzeugung von kombinatorischen Bibliotheken dieser Naturstoffe.

Zyklische Peptide stellen wichtige Wirkstoffe im Kampf gegen pathogene Keime und Pilze oder bei der Krebsbehandlung dar. Seit 1980 stammen etwa zwei Drittel aller neuzugelassenen Medikamente aus dem Bereich der Naturstoffe oder der Naturstoff-verwandten Substanzen. Prominente Vertreter seitens der zyklischen Peptide sind die Antibiotika Daptomycin und Pristinamycin und das Antimykotikum Caspofungin. Diese werden in der Natur von unterschiedlichen Mikroorganismen produziert, wobei die Biosynthese nicht an den üblichen Synthesemaschinerien, den Ribosomen, sondern an großen Multienzymkomplexen erfolgt. Dieser Umstand verleiht der Substanzklasse von Natur aus eine hohe strukturelle Vielfalt. Diese Vielfalt führte bisher jedoch auch zu zeit- und kostenaufwändigen Synthesen und verhinderte aufgrund des Fehlens geeigneter Technologien die Ausschöpfung des großen Potentials von zyklischen Peptiden als ideale Leitstrukturen zur Wirkstoffentdeckung. Im Rahmen des hier vorgestellten Entwicklungsprojekts wurden (und werden) die Werkzeuge zur



einfachen und effizienten Generierung einer Vielzahl maßgeschneiderter kombinatorischer Bibliotheken von zyklischen Peptiden entwickelt, die nunmehr zur exklusiven Nutzung zur Verfügung stehen.

Bei der innovativen Methode der chemo-enzymatischen Synthese wird zunächst ein lineares Vorläufermolekül synthetisiert, welches an eine reaktive Abgangsgruppe gekoppelt und nachfolgend enzymkatalysiert in das aktive, zyklische Peptid umgewandelt wird. Da während des Prozesses nur geringfügige Restriktionen hinsichtlich der verwendbaren Bausteine bestehen, ist die Anwendung dieser neuen Synthesemethode zur Verbesserung der biologischen und pharmakologischen Ei-

genschaften von zyklischen Peptidwirkstoffen sehr attraktiv.

Der entscheidende Proof-of-Concept für die Optimierung eines zyklischen Peptids wurde bereits für das Antibiotikum Tyrocidin A erbracht. In einer relativ kleinen Bibliothek von weniger als 200 Strukturvarianten konnten mit hoher Trefferquote (>3%; Standard-Verfahren: <0,01%) Derivate mit deutlich verbessertem therapeutischen Index (>40-fach) identifiziert werden. Aufgrund der guten Wirksamkeit der natürlichen Ausgangsverbindungen kann das innovative Verfahren mit vergleichbarer Effizienz für die Optimierung unterschiedlichster, zyklischer Peptid-Wirkstoffe eingesetzt werden.

Keywords

- „Rote“ Biotechnologie
- Chemo-enzymatische Synthese
- Kombinatorische Wirkstoffbibliotheken
- Wirkstoffentdeckung
- Antibiotika
- Zytostatika
- Antimykotika

Vorteile im Überblick

- Einfache und effiziente Synthese natürlicher, zyklischer Peptide und ihrer Derivate – kosten- und zeitersparender
- Regio- und stereoselektive Synthese (enzymgesteuert)
- Erstellung von biokombinatorischen Peptidbibliotheken
- Generierung innovativer, proprietärer Peptidwirkstoffe
- Verbesserung der pharmakologischen Wirkeigenschaften

Für diese Technologie können Sie eine Lizenz erwerben. Sprechen Sie uns an!

Anwendungsbereiche

- Biotechnologische Wirkstoffentdeckung und -entwicklung
- Pharmazeutische Industrie (Antibiotika, Antimykotika, Zytostatika u.a.)

Patent Status

Die Erfindung ist international angemeldet und in EP erteilt. Eigentümer ist die ZYRUS Beteiligungsgesellschaft mbH & Co. Patente I KG. Die Anmeldung erfolgte im Juli 2003.



IP Bewertungs AG (IPB)

Stephansplatz 10
20354 Hamburg

Dr. Torsten Stachelhaus
Ref.-Nr. 000349

Tel. +49 (0)40 8787 90-00
Fax +49 (0)40 8787 90-01

BIOTECHPHARMA@IPB-AG.com
www.IPB-AG.com