

Pharmazeutisches Institut (Gesch.f. Direktor Prof. Dr. B. Clement)

Pharmazie und die Forschungs- bzw. Förderschwerpunkte der CAU Kiel

Pharmazeutisches Institut

Von den Schwerpunkten der CAU forscht das Pharmazeutische Institut besonders im Bereich der Angewandten Lebenswissenschaften. Dabei wird die komplette Palette der Arzneistofffindung („Drug Discovery“) aus synthetischen Verbindungen (Pharmazeutische Chemie) und aus biogenen Quellen (Pharmazeutische Biologie) als auch die Gewinnung neuer innovativer Arzneiformen (Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie) abgedeckt. Durch die Gewinnung von Wirkstoffen aus dem Meer trägt die Abteilung Pharmazeutische Biologie auch zu dem Schwerpunkt Meeres- und Geoforschung bei. Die Forschungsaktivitäten der Pharmazeutischen Technologie sind auch im Bereich des Förderschwerpunktes Nanowissenschaften/Oberflächenforschung anzusiedeln.

Abteilung Pharmazeutische/Medizinische Chemie (Prof. Beitz, Prof. Clement)

In der Pharmazeutischen/Medizinischen Chemie werden neue Wirkstofftargets, auch unter Heranziehung molekularbiologischer Methoden, identifiziert (Aquaporine, Enzyme aus dem Bereich des *NO*-Stoffwechsels), charakterisiert, validiert und in Testsysteme eingebracht. So entwickelte Testsysteme erlauben die Untersuchung von bekannten bzw. neuen Verbindungen zur Entdeckung von Leitstrukturen, die einer weiteren Optimierung unterzogen werden. Hierbei steht die Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften durch völlig neue Prodrug-Prinzipien im Vordergrund, die besonders auf der Entdeckung eines neuen humanen Enzyms beruht, welches *in vivo* die Prodrugs in die Wirkformel führt. So konnten zahlreiche Wirk- und Arzneistoffe so verändert werden, dass sie oral angewendet werden können. Produkte dieser Art wurden bis zur Marktreife entwickelt. Neben DFG-Fördermitteln stehen hierfür umfangreiche Drittmittel zur Verfügung, nicht zuletzt durch Übertragung der Patente in einen Patentfonds. Kooperationen mit andern Fakultäten bestehen dabei im Bereich der Prodrugs und der Entwicklung neuer Mittel zur Bekämpfung des Krebses bzw. der Psoriasis. Zusammenarbeiten mit der Pharmaindustrie sind überaus vielfältig und belegen den hohen Anwendungsbezug der durchgeführten Arbeiten und die ausgezeichnete Nutzbarkeit der aus den Grundlagenforschungen hervorgegangenen Konzepte. Im einzelnen werden die folgenden Projekte bearbeitet:

1. Charakterisierung eines neu entdeckten mitochondrialen molybdäncofaktor abhängigen Enzymsystems (DFG gefördert, Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Mendel in Braunschweig).
2. Synthese und Testung von Benzo[c]phenanthridin-Derivaten als potentielle Zytostatika (DFG gefördert, Zusammenarbeit mit der Gruppe von Professor Kalthoff in der Medizinischen Fakultät).
3. Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Arznei- und Wirkstoffen (Förderung durch dritte Patentportfoliobeteiligungsgesellschaft MBH & Co-KG, Grundlage sind zahlreiche Patente, die auf diesen Patentfonds übertragen worden sind).
4. Chemotherapeutika-Synthese (Förderung durch die Firma Gamptec)
5. Synthese und Testung neuer Tuberkulostatika (Zusammenarbeit mit Prof. Seydel und anderen Kolleginnen und Kollegen, Forschungsinstitut Borstel).
6. Entwicklung von Modulatoren des *NO*-Stoffwechsels (Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Böger in Hamburg).
7. Fumarsäureester in der Therapie der Psoriasis (Zusammenarbeit mit Prof. Mrowietz in der Medizinischen Fakultät)
8. Grundlagen der Zellmotilität im Hinblick auf Metastasierung und Blutgefäßbildung, Beteiligung eines Wassereinstroms (DFG gefördert).
9. Aquaporin-Selektivität gegenüber Protonen und Alkali-Kationen zur Erhaltung des Membranpotentials (DFG gefördert).
10. Inhibitor-Screening auf potenzielle Hemmstoffe von Aquaporinen des Menschen und aus Malaria-Erregern (assoziierte Partnerschaft im EDICT EU-Projekt).
11. Arsen-Transport von Aquaporinen am Beispiel eines marinen Bakteriums.

Abteilung Klinische Pharmazie (Prof. Kunze)

Die Forschungsschwerpunkte in der Klinischen Pharmazie sind geprägt durch eine langjährige Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Gieseler (UkSH, Campus Lübeck). Dabei steht die präklinische und klinische Forschung mit dem Ziel neue Therapieoptionen im Bereich der Onkologie zu finden im Vordergrund. Die Projekte werden von der DFG und zwei Industriepartnern unterstützt. Untersucht werden funktionelle und zellbiologische Effekte auf Patienten-Primärzellkulturen. Als einzelne Aspekte können die Transskriptionale und translationale Regulation von Protease aktivierten Rezeptoren (PAR1, PAR2), die Permeabilitätsänderungen von Epithelien (TEER-Messungen) sowie die Bestimmung von Resistenzen, Adhäsion, Migration und Invasion von Tumorzellen genannt werden.

Die zurzeit verfolgten Projekte können den Lebenswissenschaften zugeordnet werden:

1. Einfluss von Faktoren des Gerinnungssystems auf primäre Tumorzellen von Patienten, die Ergüsse entwickelt haben (DFG).
2. Einfluss von Wachstumsfaktoren und Faktoren des Gerinnungssystems auf die Permeabilität von konfluent wachsenden Tumorzelllinien (Bayer HealthCare).
3. Einfluss der löslichen Fraktion von Ergüssen auf die Chemoresistenz, Adhäsion, Migration und Invasion von Tumorzellen.
4. Aufklärung von Signaltransduktionswegen, die von Faktoren des Gerinnungssystems sowie von Wachstumsfaktoren beeinflusst werden (Roche Pharma).

Abteilung Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie (Prof. Steckel)

Die Arbeitsschwerpunkte der Pharmazeutischen Technologie und Biopharmazie liegen zum einen im Bereich der kolloidalen Systeme und Aerosole, zum anderen in der Materialcharakterisierung und Bestimmung der Wirkstofffreisetzung aus Drug Delivery-Systemen.

Aus den dort erworbenen Kenntnissen zur Herstellung und Charakterisierung von Oberflächen und Nanopartikeln werden derzeit die folgenden inner- und außeruniversitären Kooperationsprojekte verfolgt, die sowohl dem Bereich der Lebenswissenschaften als auch der Nanowissenschaften/Oberflächenforschung zugeordnet werden können:

1. Beschichtung von Knochenimplantaten mit Wirkstoffen zur Verbesserung der Einheilung in den Knochen (Kooperationsprojekt mit der lokal angesiedelten Firma Stryker Osteosynthesis)
2. DFG-Forschergruppenantrag in Vorbereitung (Kooperation mit der TF und der Zahn-Mund-Kieferchirurgie der CAU) zur Untersuchung der Oberflächenmodifizierung / -beschichtung von Kieferimplantaten und deren Effekt auf die mikrobielle Besiedelung derartiger Implantate.
3. BMBF-Antrag in Vorbereitung (Kooperation mit UKSH /Campus Lübeck sowie Stryker Osteosynthesis) zur Entwicklung eines Knochenkonstruktes zur Bestimmung der *in-vitro*-Freisetzung von Wirkstoffen aus Knochenimplantaten und entsprechenden Produkten.
4. DFG-Projekt (Kooperation mit der Lebensmitteltechnologie, Agrarwissenschaftliche Fakultät der CAU) zur Strukturierung von sprühgetrockneten Emulsionen

Abteilung Pharmazeutische Biologie (Prof. Alban, Prof. Blaschek, PD Dr. Classen)

Die Arbeitsgebiete der Pharmazeutischen Biologie sind sowohl dem Schwerpunkt Angewandte Lebenswissenschaften als auch der Meeres- und Geoforschung zuzuordnen, wobei das Projekt „Wirtschaftliche Nutzung von Ostsee-Makrophyten“ beide Schwerpunkte vereinigt. Im Zentrum der interdisziplinär ausgerichteten Forschung stehen Glykane / Glykobiologie. Es werden Glykane mikrobiellen, pflanzlichen und tierischen Ursprungs isoliert, charakterisiert, hinsichtlich ihrer biologischen Funktionen und pharmakologischen Aktivitäten untersucht und Nutzungsprofile mit dem Ziel der Verwertung erstellt. Partialsynthetisch werden definierte Glykanstrukturen hergestellt, die nicht nur Wirkstoffpotenzial besitzen (u.a. ein patentierter

Entzündungshemmstoff), sondern auch als Werkzeuge dienen, Zusammenhänge zwischen Immunsystem, Tumormetastasierung/-progression und Hämostase zu erkennen und Targets für die Wirkstoffentwicklung zu identifizieren. In verschiedenen Projekten – in Kooperation mit der Pharmaindustrie und Medizinern - werden ferner Praxis-orientierte pharmazeutische und medizinische Fragestellungen bearbeitet, neue Testsysteme für Forschung, Qualitätskontrolle und Diagnostik entwickelt und Untersuchungen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zugelassener Arzneimittel durchgeführt (z.B. Heparinskandal 2008, Heparin-induzierte Thrombozyopenie, Differenzierung von NMH, Misteltherapie, Stabilitätsuntersuchungen).

1. Pilotprojekt „Entwicklung eines Produktes auf der Basis von *Delesseria sanguinea*“ i.R. des EFF-Projektes „Künstliches Ostseeriff Nienhagen“ (Förderung durch EU und Land M-VP; Kooperation mit Prof. Schubert, Uni Rostock, und Firma Finzelberg, Sinzig)
2. Hemmung des im Dünndarmepithel lokalisierten Glucosetransporters SGLT1 durch pflanzliche Polyphenole zur Beeinflussung des Blutzuckerspiegels (BMBF-Projekt in Kooperation mit Prof. Daniel, TU München, Prof. Bamberg, MPI Frankfurt, IonGate BioSciences, Frankfurt und BioActive Food, Bad Segeberg)
3. Entwicklung antiinflammatorisch bzw. antimetastatisch wirksamer partialsynthetischer Glycansulfate (Kooperation mit Prof. Bendas, Uni Bonn, Prof. Ludwig, UK-SH Lübeck, und PD Borsig, Uni Zürich; Förderung durch GSK) (Antrag in Vorbereitung)
4. Testentwicklung zur Reinheitsprüfung von Heparinen sowie zur direkten Quantifizierung von Glycansulfaten, Mitarbeit an der Etablierung eines neuen Heparinstandards (Kooperation mit BfArM/EDQM, Prof. Schrader, Uni Duisburg, und NIBSC)
5. Pathomechanismus der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (Kooperation mit Prof. Greinacher, Uni Greifswald, Prof. Warkentin, Hamilton, Canada)
6. Funktionen von Glykanstrukturen im tierischen/humanen und pflanzlichen Immunsystem und deren Modulation (Kooperation mit Prof. Kaufmann, Uni Strasburg und Prof. Schulze-Lefert, MPI Köln)
7. Heparanase - Testentwicklung, Inhibitoren, Relevanz in der Pathophysiologie (angehende Kooperation mit Sigma-tau, Italien)
8. Chemische Identifizierung und pharmakologische Charakterisierung der Mono-, Oligo- und Polysaccharide aus *Pelargonium sidoides* (Förderung durch Dr. Willmar Schwabe)
9. Polysaccharide und Glykoproteine aus der Mistel (Kooperation mit Prof. U. Pfüller, Uni Witten-Herdecke und Prof. A. Ulmer, Forschungszentrum Borstel)
10. Isolierung, Charakterisierung, Lokalisierung von Arabinogalaktan-Proteinen aus Arzneipflanzen, Getreide sowie pflanzlichen Zellkulturen sowie deren Testung auf immunmodulatorische Aktivitäten (Förderung durch Madaus GmbH, Köln; Kooperation mit Prof. T. Bacic, Uni Melbourne, Dr. I. Zündorf und Prof. T. Dingermann, Uni Frankfurt, Prof. A. Ulmer, Forschungszentrum Borstel)
11. Gewinnung und Strukturaufklärung von Exopolysacchariden aus Cyanobakterien-Kulturen zur Modulation des humanen Komplementsystems