**Scheikunde Magic Bullet VWO456**

## Paul Ehrlich, vader van de “Magic Bullet”.

Paul Ehrlich (1854-1915) wordt algemeen beschouwd als één van de grondleggers van de moderne farmacie. In het bijzonder heeft Ehrlich bijgedragen aan de ontwikkeling van therapieën met chemicaliën die specifiek werken op ziekteverwekkers, de zogenaamde chemotherapie.

Ehrlich is opgeleid als arts maar heeft zich al snel ontpopt tot uitstekende chemicus en bioloog. Op biologisch vlak heeft Ehrlich een doorslaggevende bijdrage geleverd aan de kennis over het immuunsysteem (het concept anti-lichaam).

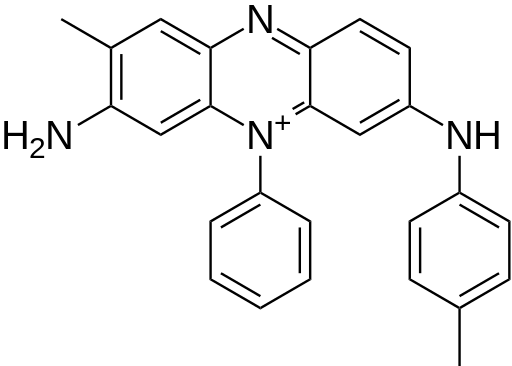
Dankzij het werk van Ehrlich en zijn medewerkers konden maatschappijontwrichtende

infectieziektes als tuberculose, difterie en syfilis veel beter worden behandeld.

*Paul Ehrlich*

**Kleurstoffen**

Al tijdens zijn studie experimenteerde Ehrlich met het selectief kleuren van celtypen en celonderdelen. Juist in zijn tijd kwamen er allerlei nieuwe synthetische kleurstoffen beschikbaar via de grote Duitse chemiereuzen Hoechst en BASF. Hoechst was toen bekend onder de naam Teerfarbenfabrik Meister Lucius & Brüning. De naam verwijst naar de grondstof voor veel kleurpigmenten, aniline, dat uit koolteer werd gewonnen. De naam BASF geeft een zelfde soort verwijzing: Badische Anilin- und Soda-Fabrik .

*  
Mauveïne, de eerst aniline-kleurstof per ongeluk gemaakt door de 18-jarige Engelsman Perkin in 1856.*

De systematische naam van aniline is fenylamine. Aniline bevat dus een aromatische groep. Zoals te zien in de figuur bestaat de eerste anilinekleurstof, mauveïne, uit een viertal gekoppelde aniline-achtige moleculen. Zijn elektronen in een enkele benzeenring al gedelokaliseerd vanwege mesomerie, in mauveïne is in de gekoppelde zes-ringen de elektronenwolk volledig uitgesmeerd.

Gedelokaliseerde elektronen in een molecuul geven een heel specifiek stralings/licht-absorptiespectrum. Bij benzeen en aniline liggen absorptiemaxima buiten het zichtbare gebied. Bij mauveïne en andere kleurstoffen erbinnen.

Door nu aan mauveïne-achtige structuren kleine wijzigingen aan te brengen (andere zijgroep, andere plek zijgroepen, etc.) kan de absorptiekarakteristiek net een klein beetje veranderen. Op deze wijze zijn er allerlei kleurstoffen te maken met net weer een andere tint.

**Selectieve kleuring**

Om cellen en celorganellen onder de microscoop zichtbaar te maken is kleuren noodzakelijk. Door gebruik te maken van verschillende kleurstoffen kunnen heel verschillende cellen worden gekleurd. Voor zenuwcellen zijn heel andere kleurstoffen nodig dan voor bepaalde bloedcellen. Deze selectiviteit is er ook op celniveau. Zo is voor het zichtbaar maken van mitochondriën een andere kleurstof nodig dan voor het kleuren van een celwand.

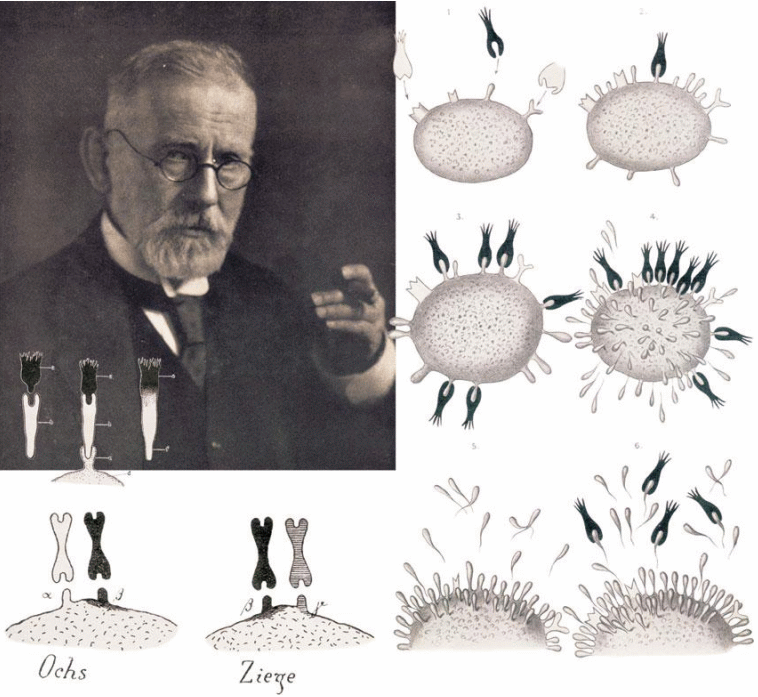
Dankzij Ehrlich zijn de mogelijkheden om cellen en celorganellen zichtbaar te maken enorm uitgebreid. Niet alleen heeft Ehrlich nieuwe types cellen ontdekt hij was ook in staat om bacillen in bloed en lichaamsvocht selectief te kleuren. Na het bijwonen van een bijeenkomst waar Robert Koch sprak over zijn ontdekking van de oorzaak van tuberculose had Ehrlich binnen no-time een methode ontwikkeld waarmee het tubercul-bacil selectief te kleuren was. Dankzij Ehrlich werd het zo mogelijk voor artsen om een goede diagnose te stellen of er sprake is van besmetting met het tuberculosebacil.

Deze selectiviteit van stoffen berust op een verschil in affiniteit voor verschillende soorten weefsel. Ehrlich was er van overtuigd dat deze affiniteit vooral chemisch van aard was, dat wil zeggen te verklaren was vanuit de chemische structuur van de kleurstof en die van het weefsel (het substraat).

**Chemotherapie**

Volgens Ehrlich berustte ook de in zijn tijd bekende geïnduceerde immuunrespons na toedienen van bloedserum aan een patiënt op deze chemische selectiviteit. Het idee van chemische interactie tussen toxines en antitoxines (modern: antigenen en antistoffen) vormde de basis van de zogenaamde zijgroepenleer van Ehrlich. De specifieke interactie tussen zijgroep en toxine is een duidelijk voorbeeld van een sleutel-slot-interactie.

Met deze theorie (die later overigens is herzien) is Ehrlich één van de grondleggers van de moderne immunologie.



*De inmiddels gefalsificeerde zijketen theorie: toxines vallen aan op zijketens van een cel die bedoeld zijn voor het opnemen van voedingsstoffen e.d. Immuniteit ontstaat wanneer cellen dankzij de eerste infectie grote hoeveelheden zijgroepen ( receptoren) hebben ontwikkeld en die de bloedbaan ingestuurd hebben. Deze vrije zijgroepen zullen antigenen kunnen uitschakelen voordat zij alle receptoren op de cellen kunnen bezetten.*

Een belangrijke gedachte van Ehrlich was dat ook allerlei bacteriële infecties chemisch te behandelen zouden moeten zijn met stoffen die heel specifiek hun werk doen, dat wil zeggen, alleen aangrijpen op zijgroepen die aanwezig zijn op de boosdoener en deze kunnen doden. De geboorte van de chemotherapie was hiermee een feit.

**Salvarsan**

De chemotherapie onderscheidde zich van de reguliere farmacie omdat deze gebaseerd was op de inzet van chemicaliën gericht op een hele specifieke ziekteverwekker. Met deze zogenaamde magische Kugeln of Zauberkugeln zou de ziekteverwekker kunnen worden uitgeschakeld terwijl de cellen van de patiënt onaangetast bleven.

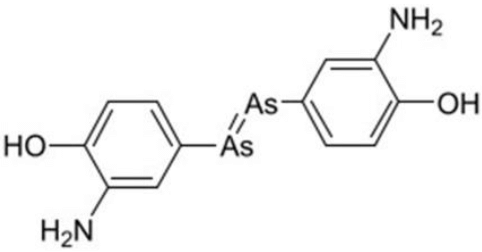
Een groot deel van zijn wetenschappelijke leven besteedde Ehrlich aan de zoektocht naar een chemotherapeuticum tegen syfilis, in zijn tijd een ernstige en zelfs aatschappijontwrichtende ziekte.

De methode die Ehrlich toepaste was rationeel dat wil zeggen gebaseerd op ideeën over de werking van functionele groepen in verbindingen. Zo was er voor een chemotherapeuticum een groep nodig die zorgde voor de aanhechting aan de ziekteverwekker en een groep die de ziekteverwekker kon vernietigen. Deze gedachte ging eigenlijk terug naar Ehrlichs eerdere werk met kleurstoffen. Ook hier was er een groep verantwoordelijk voor de aanhechting aan het weefsel/substraat en een andere groep voor de kleuring.

*  
Aankondiging levering Salvarsan door Hoechst.*

Op basis van deze gedachte synthetiseerden Ehrlich en zijn medewerkers honderden arseenverbindingen en testten deze op muizen, ratten en apen. Uiteraard was het van groot belang dat de stof naast aanhechtend en bacilvernietigend vermogen de eigenschap had dat het de cellen van de patiënt niet aantastte.

Uiteindelijk was arseenverbinding nummer 606 een verbinding die in aanmerking kwam als medicijn tegen syfilis. Na grondig testen werd het middel door het chemische concern Hoechst onder de merknaam Salvarsan op de markt gezet.

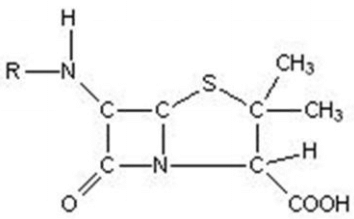


*Structuurformule van Salvarsan. De naam is een samenstelling van de woorden Salvare (redden), arseen en sanus (gezond).*

**De “Magic Bullet” in de moderne wereld**

**Antibiotica**

Salvarsan bleek toch niet het wondermiddel tegen syfilis. Na het verder ontwikkelde neosalvarsan duurde het tot de ontdekking van penicilline door Alexander Fleming tot syfilis echt afdoende behandeld kon worden. Penicilline blokkeert een stof die betrokken is bij de bouw van de celwand van de bacterie . Doordat mensen en dieren geen celwand hebben werkt penicilline uitsluitend op bacteriën.

*  
Penicillinekern. Door restgroep R te variëren kunnen allerlei penicillines worden gemaakt.*

Naast penicillines zijn er inmiddels honderden middelen op de markt die infectieziekten specifiek bestrijden. Al deze antibiotica ten spijt, zijn infectieziekten nog niet de wereld uit. Dankzij aanpassing van bacteriën kan er resistentie ontstaan tegen bepaalde antibiotica. Ontwikkeling van nieuwe ziektebestrijders blijft dus van groot belang.

**Kanker**

Tot nu toe is er gesproken over middelen gericht tegen stoffen of microrganismen die afkomstig zijn van buiten het lichaam. Nu zijn er ook veel ziektes en aandoeningen die te maken hebben met verstoorde processen ín het lichaam die misschien wel een externe oorzaak hebben maar waar we niet te maken hebben met een lichaamsvreemde ziekmaker. Vele typen kanker, de ziekte van Alzheimer (dementie), allerlei allergiën, genetische aandoeningen als taaislijmziekte en Parkinson zijn hier voorbeelden van.

*  
Chemotherapie kan haaruitval veroorzaken*

Medicijnen die aangrijpen op lichaamseigen stoffen hebben het probleem dat ze vaak ernstige bijwerkingen hebben omdat ze ook aangrijpen op plaatsen in het lichaam waar je dat niet wil en vaak niet specifiek genoeg zijn waardoor ze ook onbedoeld andere lichaamsprocessen kunnen beïnvloeden.

Net als bij het uitschakelen van bacteriën moeten er bij de aanpak van kanker hele cellen worden gedood. Naast bestralen is chemotherapie een veelgebruikte methode om tumorcellen aan te pakken. Een groot probleem bij chemotherapie is dat ook gezonde cellen worden gedood.

**Cis- platine**

  
*Cis-platine bindt covalent aan twee bij elkaar gelegen baseparen aan DNA-streng*

Een bekende tumorceldodende verbinding is cis-platine. De stof werd eigenlijk bij toeval ontdekt toen onderzoek werd gedaan naar de invloed van een elektrisch veld op de groei van de E. colibacterie. Men zag dat vermenigvuldiging kwam stil te liggen. Nader onderzoek leerde dat dankzij de gebruikte platina-elektroden er een platinahoudende verbinding in de oplossing kwam die zorgde voor de groeiremmende werking. Cis-platine verbindt zich zodanig met DNA dat celdeling door mitose en celreparatie niet mogelijk is.

**Moderne cytostatica**

Celdodende middelen (cytostatica) zijn toxisch voor tumorcellen en meestal ook voor gezonde cellen. Moderne strategieën zijn er dan ook op gericht om zo weinig mogelijk middel toe te passen en dit middel zoveel mogelijk bij de tumorcel zijn werk te laten doen.

Moderne cytostatica moeten derhalve aan de volgende eisen voldoen:

* Stabiel zijn, dat wil zeggen niet te snel worden afgebroken.
* Immunoresistent zijn, dat wil zeggen onzichtbaar zijn voor het immuunsysteem.
* Specifiek zijn, dat wil zeggen alleen in de buurt van tumorcellen hun werk doen of beter nog alleen op tumorcellen werken.

Dit kan worden bereikt door de celdodende stoffen in te pakken in hele kleine pakketjes die door de bloedbaan naar de tumor kunnen worden getransporteerd en daar via de haarvaten in het tumorweefsel worden opgenomen. Ter plaatse van de tumor moeten de pakketjes dan hun lading afgeven of zelfs volledig door de cellen worden opgenomen.

Omdat haarvaten een gemiddelde doorsnede hebben van 7,5 micrometer en de poriën in de haarvaten van tumorweefsel maximaal 400 nanometer groot zijn moeten de pakketjes bijzonder klein zijn. Zulke pakketjes kun je niet met de hand of met een machine in elkaar zetten. Het kan wel door gebruik te maken van stoffen die zich spontaan tot een pakketje formeren, de zogenaamde zelf-assemblage.

De bouwstenen van de pakketjes die wij in de rest van de module gaan bestuderen zijn lipiden. Deze lipiden kunnen zich spontaan formeren tot liposomen. Deze liposomen kunnen we laden met allerhande cytostatica.