

# Die stillen Stars und ihre unglaubliche Geschichte

Wie ein Krebs-Medikament entsteht – Jahrzehntelange Odyssee, die am Ufer des Sambesi beginnt und glücklich endet

Von Henning Noske

Der Stoff, der heute Millionen Menschen Hoffnung macht, war bereits tot, verbrannt, aufgegeben. So geht es zahllosen Wegen der Forschung. Sie werden zu Irrwegen. Der Stoff, aus dem die Träume und Hoffnungen sind, landet auf dem Müll. Atemlos wird nach Neuem gesucht.

Dass mit dem Namen Etophilon kein solcher Fehlschlag verbunden ist, wird heute im Braunschweiger Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) als größter Erfolg in seiner Geschichte gefeiert.

Die frühere Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) wird zu 90 Prozent vom Bund und zu 10 Prozent vom Land Niedersachsen getragen.

„Etophilon beweist, dass die öffentliche biomedizinische Forschung in Deutschland Weltklasse hat“, sagt Prof. Rudi Balling, wissenschaftlicher Direktor des Helmholtz-Zentrums. In den USA ist ein auf Etophilon basierendes neues Krebs-Medikament von den Behörden nach jahrelangen Tests zugelassen worden.

Heute wird es auf den Markt gebracht und kann von den Ärzten Brustkrebs-Patientinnen verschrieben werden. Fachleute rechnen mit einer Zulassung in Europa im nächsten Jahr.

Für etliche Braunschweiger Forscher geht damit ein Traum in Erfüllung. Sie sehen, dass aus einer 20 und mehr Jahre zurückliegenden Entdeckung tatsächlich ein Medikament wird, das Leben retten und Leben verlängern kann. Denn Etophilon ist ein Naturstoff, der das Wachstum von Tumorzellen bremst.

Noch vor sieben Jahren hatte Professor Gerhard Höfle, Leiter des Be-

reichs Naturstoffe im Braunschweiger Forschungszentrum, diese Hoffnung so ausgedrückt: „Nicht zuletzt im Interesse von vielen leidenden Menschen hoffen wir, dass nach wechselvoller Geschichte und langer Entwicklungszeit aus Etophilon ein nützliches Medikament wird.“

Diese Hoffnung zu Heilen steht in der Tradition des deutschen Arztes und Chemikers Paul Ehrlich, der 1910 unter anderem das erste Antibiotikum fand und als Begründer der Chemotherapie gilt. Das ist das Glück des Arztes und Forschers: Plötzlich werden bislang unheilbare Krankheiten heilbar.

Doch in der heutigen Wissenschafts-Welt und für die Pharma-Industrie geht es nicht nur um das hehre Ziel des Heilens und Helfens.

Gleichzeitig winken im Erfolgsfall Milliarden-Märkte. Es ist kein Zufall, dass sich ausgerechnet das US-Pharma-Unternehmen Bristol-Myers Squibb in Zusammenarbeit mit den

Braunschweigern das Etophilon sicherte. Der New Yorker Pharmariese brachte 1992 bereits das Taxol als Krebs-Medikament auf den Markt.

Taxol ist wirksam in der Eierstock- und Brustkrebs-Therapie. Es basiert auf einem Naturstoff aus einem Nadelbaum – der Pazifischen Eibe. Das Molekül stabilisiert mikroskopisch kleine Streben in Körperzellen, die Mikrotubuli. Dadurch können sich die Zellen nicht mehr teilen.

Da Krebszellen sich besonders häufig teilen, sind sie auch besonders betroffen. Der Tumor wächst nicht mehr, schrumpft oder verschwindet ganz.

Genau so funktioniert auch das Etophilon. Mehr noch: Es greift auch da noch an, wo Tumorzellen

„Etophilon beweist, dass die öffentliche Forschung in Deutschland Weltklasse hat“

Prof. Rudi Balling



Ihre Namen sind federführend mit dem Erfolg der Braunschweiger Forscher verknüpft: Prof. Hans Reichenbach (links) und Prof. Gerhard Höfle leiteten die Teams und gelten als Väter des Etophilon. Foto: Susanne Hübner

gegen das Taxol resistent sind. Der Stoff stammt jedoch nicht aus Nadelbäumen, sondern wird von ganz besonderen Organismen produziert: den Myxobakterien.

Es ist das Verdienst von Höfles Forscherkollegen Professor Hans Reichenbach, vor mehr als 20 Jahren in Braunschweig auf die Myxobakterien als Forschungsschwerpunkt gesetzt zu haben.

1985 wurde an der GBF aus einer von tausenden Bodenproben der Stamm „Sorangium cellulosum“ iso-

liert. Die Probe hat eine abenteuerliche Geschichte – sie stammt aus dem Uferschlack des Sambesi im südlichen Afrika. Biologe Reichenbach lässt sich seit jeher von Freunden Bodenproben aus dem Urlaub mitbringen.

Doch es sollte noch lange dauern, bis der Sambesi-Schlamm weltweit für Aufsehen sorgte. Mehr als einmal war das Etophilon verbrannt, aufgegeben. Es setzte kaum noch jemand einen Pfifferling darauf.

(Wird fortgesetzt)

## SERVICE

### Wissenschafts-Krimi: Die Etophilon-Story

Die Geschichte des Etophilon, das in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie ausführlich von morgen an auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor.

## Reportage Bagdad im Krieg (Teil 4)

Lesen Sie in der Fortsetzung von Montag über den Erfolg der US-Soldaten, der mit der Unterstützung durch die Bevölkerung steht und fällt – doch die akzeptiert die Besatzer bestenfalls als Übel auf Zeit. Die Menschen in Bagdad leben noch immer mit Lebensmittelkarten – obwohl die US-Regierung ihnen Freiheit, Demokratie, Wiederaufbau und Wohlstand versprochen hat.

## Und dazu das ewige „Hello Mister“ der Kinder

Auf ihren Patrouillen begegnen die US-Soldaten bitterer Armut und immer wieder der Antwort: Keiner hier hat was mit der El-Kaida zu tun

Von Thomas Avenarius

Scheich Habib selbst hält auch nicht viel von den Besatzern: „Die kommen jeden zweiten Tag hier vorbei bei mir. Was wollen die? Sie haben doch schon alles gesehen.“ Was den Scheich noch mehr ärgert: „Irgend-einer hat mir vor Monaten vom Panzer aus ein paar Dattelpalmen zerschossen. Auf Entschädigung warte ich bis heute.“

Und dann macht der Scheich eine feinsinnige Unterscheidung: „Warum werfen die Amerikaner im Irak immer alles in einen Topf? Den nationalen Widerstand, El-Kaida – für sie ist alles dasselbe. Ist es aber nicht. Nationaler Widerstand hat seine Berechtigung.“ Dann schaut er hinüber zu Leutnant Samuel und sagt: „Widerstand ohne Waffen, natürlich.“

Dann fängt der Scheich an zu klagen: „Kein Strom, kein Gas, kein Benzin. Die Wasserpumpen für die Felder – alle kaputt. Jeder versucht zu überleben, irgendwie.“ Wobei es Habib noch gut geht mit seinen Plantagen am Tigris.

Wenn die Amerikaner an andere Türen klopfen – in Hamsa Donum schießen sie im Gegensatz zu andern Stadtteilen selten, treten sie die Türen der Häuser nicht ein – ist es meist die gleiche Armut, sind es die gleichen teilnahmslosen Gesichter, die gleichen formalen, höflichen Gesten. Dazu das ewige „Hello Mis-

ter“ der Kinder, die nach Süßigkeiten greifen, die die Soldaten aus den Taschen ihrer Uniformen ziehen.

Die Antworten auf die bohrenden Fragen von Leutnant Samuel und seinen Soldaten sind ebenso vorhersehbar wie das „What-is-your-name“ der Kinder: Nein, keiner hat irgendetwas oder irgendwen gesehen: Keiner kennt irgendjemanden, der etwas mit El-Kaida zu tun hat.

Irakische Familien sind groß, Leutnant Samuel und seine Soldaten machen Fotos aller Männer, nehmen mit ihren modernen Maschinen elektronische Fingerabdrücke, scannen die Augen mit einer Spezialkamera. Wer alles noch im Haus wohnt? Onkel, Tanten, Brüder Cousins. Wahrscheinlich ahnt der US-Offizier, dass all seine Checkpoints, Patrouillen und Hausdurchsuchungen am Ende nichts anderes sind als ein Stochern im Heuhaufen. Samuel weiß, dass der Scanner für die Iris und das Lesegerät für den Fingerabdruck das Entscheidende nicht ersetzen können: das Vertrauen der Iraker.

Was in den Menschen vorgeht und was sie vor ihm verbergen, kann sich Samuel allenfalls denken. Der Leutnant sagt: „Ich bin Soldat. Aber das Meiste hier ist eigentlich Polizeiarbeit. Und das Wenige, was ich über Polizeiarbeit weiß, hab ich aus dem Fernsehen.“

Leutnant Samuel und seine Soldaten stochern weiter im irakischen



„Hello Mister“: Irakische Jungen umringen in Bagdad einen Soldaten der US-Truppen. Archivfoto: dpa

Heuhaufen – mit der amerikanischen High-Tech-Nadel. Die Erfolgchancen sind gering. Ahnungslosigkeit kommt dazu. Aus der Perspektive des US-Soldaten Stephen Berry stellt sich das Leben der Menschen in den armseligen Häusern rund um Hamsa Donum Bagdad so dar: „Wenn bei uns auch nur für fünf Minuten der Fernseher nicht läuft wegen Stromausfalls, gehen die

Menschen schon auf die Barrikaden. Aber diese Leute hier sind genügsam. Sie halten es tagelang aus ohne Strom.“

Unter Saddam war der Irak kurzzeitig das am weitesten entwickelte arabische Land; Familien wie die von Lamia Salum aus den Appartementsblöcken lebten vor dem ersten Golfkrieg gut. Der Lebensstandard der breiten Masse war bis zum Be-

ginn des internationalen Sanktionsregimes weit höher als in Ägypten, Syrien oder Jordanien.

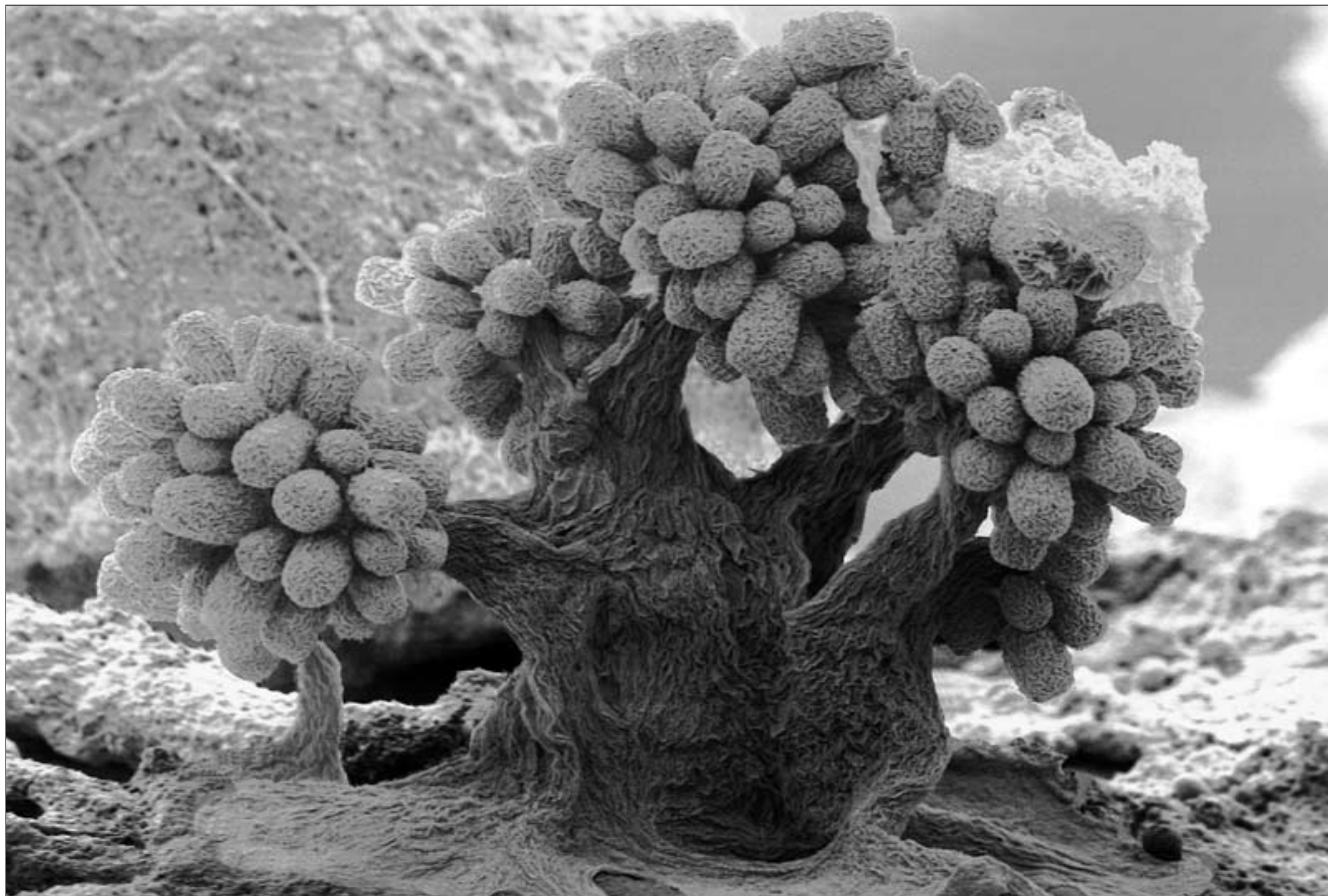
Heute leben die Menschen in Bagdad noch immer mit Lebensmittelkarten – obwohl die US-Regierung ihnen Freiheit, Demokratie, Wiederaufbau und Wohlstand versprochen hat. Wer Geld hat, ist ohnehin weg: Rund zwei Millionen Iraker sind seit Kriegsbeginn geflohen, nach Syrien, Jordanien oder Ägypten. Es sind die, auf die es ankommt: Ärzte, Ingenieure, Lehrer, Geschäftsleute, die Mittelklasse. Weitere zwei Millionen Iraker gelten als Flüchtlinge im eigenen Land: Sunniten und Christen, die sich in den relativ sicheren Nordirak gerettet haben.

Einer der irakischen Übersetzer, der mit Leutnant Samuel während der täglichen Patrouillen an die Häuser klopft, sagt: „Die Lage ist verfahren. Irgendwer muss für Ordnung sorgen. Unsere Regierung kann es nicht, die Iraker auch nicht, ebenso wenig die Syrer oder die Saudis. Da bleiben uns ja nur die Amerikaner.“

Das ist die Essenz der Begegnungen zwischen Besatzern und Besetzten: Es hat euch keiner hergebeten. Aber jetzt lasst uns bitte nicht auch noch mit dem von euch geschaffenen Chaos allein. Lamia Salum, die Laborantin aus den Appartements, sagt dazu nur: „Weggehen von hier? Sofort. Aber dafür brauchen wir Geld. Und das haben wir nicht.“

# Wissenschafts-Report Epothilon

Die Geschichte des Naturstoffs Epothilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor.



Myxobakterien sind im Reich der Bakterien Könner mit verblüffenden Begabungen. So können sie sich in Notzeiten zu solchen – mikroskopisch kleinen – Fruchtkörpern zusammenschließen, wie sie diese rastermikroskopische Aufnahme der Art *Sorangium cellulosum* zeigt. Diese produziert den Naturstoff Epothilon, aus dem jetzt ein Krebs-Medikament wurde. Foto: Lünsdorf/HZI

## Die unglaublichen Leistungen der Bakterien

Wie ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 2) – Auf dem Epothilon ruhen große Hoffnungen, doch zunächst verliert sich seine Spur

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA wurde ein neues Brustkrebs-Medikament zugelassen und auf den Markt gebracht. Es basiert auf einem Naturstoff, der am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde: Epothilon.

Epothilon wird von ganz besonderen Bakterien produziert – den Myxobakterien. Der Stamm „*Sorangium cellulosum*“, der es kann, wurde 1987 in Braunschweig aus einer von tausenden Bodenproben isoliert. Biologe Hans Reichenbach lässt sich seit jeher von Freunden Bodenproben aus dem Urlaub mitbringen.

ce90“. Wo das ist, wachsen auf einem Test-Plättchen keine Pilze mehr. Das kann man deutlich sehen. Klaus Gerth hat etwas gefunden.

Das darf man sich nicht so einfach vorstellen. Allein vom Boden-Bakterium *Sorangium cellulosum* wurden mehr als 1700 verschiedene Stämme auf eine solche Wirkung getestet. Und nur ganz wenige zeigen auf dem Test-Plättchen Wirkung – so wie „So ce90“.

Was es werden kann, weiß in diesen Tagen des Jahres 1987 noch keiner.

Die Forscher tippen auf ein mögliches Pflanzenschutzmittel, eines, das Pilze vernichten kann. Kurz darauf werden sie die gefundene Substanz entschlüsseln und nach den Haupt-Bausteinen des Moleküls benennen: Epothilon.

Das ist der Anfang der großen Geschichte vom Myxobakterium *Sorangium cellulosum*, das im Uferschlamm des Sambesi gefunden und in Braunschweiger Laboren entdeckt, untersucht und kultiviert wurde.

Es ist eine Erfolgsgeschichte, von der die meisten Wissenschaftler auf der Welt träumen.

Für Professor Hans Reichenbach und Professor Gerhard Höfle von der damaligen Gesellschaft für Biotechnologische Forschung ist der Traum Wirklichkeit geworden. Sie sind als Verantwortliche gemeinsam mit ihren Mitarbeitern als Entdecker des Epothilons in die Wissenschaftsgeschichte eingegangen.

Seit am Mittwoch dieser Woche in den USA das erste Epothilon-Medi-

kament auf den Markt kam, gibt es neue Hoffnung für viele Krebs-Patienten. Denn es soll gegen Tumore wirken, die sich gegenüber klassischen Chemotherapien als resistent erwiesen haben – zum Beispiel im Kampf gegen Brustkrebs.

Dass es so weit kam, ist eine abenteuerliche Geschichte. Sie beginnt vor 1985 im Uferschlamm des Sambesi in Südafrika. Bekannte bringen eine Erdprobe mit nach Braunschweig. Das ist nichts Ungewöhnliches. Reichenbach und Höfle sammeln Tausende von Erdproben. Verwandte und Freunde bringen sie ihnen mit.

Auch jeder eigene Urlaub wird dafür genutzt. In der Erde aus aller Welt sind die Bakterien, auf die es die Forscher abgesehen haben. Zum Beispiel die Myxobakterien, die Millionen hochinteressanter und komplexer chemischer Verbindungen herstellen können.

Es sind faszinierende Organismen, lebende Chemie-Fabriken. Myxobakterien sind im Reich der Bakterien Könner mit verblüffenden Begabungen.

In Notzeiten schließen sie sich zusammen und bilden Fruchtkörper, die wie mikroskopisch kleine Bäumchen aussehen. Wie die einzelnen Zellen über chemische Botenstoffe dann miteinander kommunizieren, das mutet wie ein Wunder an. In Wirklichkeit ist es Evolution: Die

Myxobakterien rüsten sich perfekt durch Kooperation im Kampf um das Überleben – und gegen die Hauptfeinde im Schlamm: die Pilze.

Zum Beispiel das Myxobakterium *Sorangium cellulosum*, das Mitbringsel vom Sambesi.

Wozu produziert es eigentlich das Epothilon? Das ist interessant: Dort, wo es lebt, muss es sich gegen Pilzorganismen durchsetzen. In der Evolution hat es dafür als Waffe das Epothilon entwickelt. Jetzt hat es der Mensch als Waffe entdeckt, denn es bekämpft nicht nur Pilze, sondern auch Tumorzellen.

Dabei geht es übrigens nicht nur um das Epothilon. Mehr als 600 solcher Verbindungen haben der Mikrobiologe Reichenbach und der Chemiker

Höfle bereits gefunden. Es sind natürlich nicht immer gleich Volltreffer. Das meiste sind Nieten. Andererseits: „Man kann nie wissen, was einmal daraus wird“, wissen die beiden.

Den Anwendungsmöglichkeiten solcher Bio-Chemikalien sind in vielen Bereichen praktisch keine Grenzen gesetzt – vorausgesetzt, man findet und vermehrt interessante Organismen, klärt ihre Eigenschaften und die chemische Zusammensetzung und Wirkungsweise ihrer Lebensstoffe.

Zusammengefasst: Der neue Stoff muss wie gewünscht wirken und für

alle Beteiligten verträglich sein. Es ist ein gigantisches Puzzle.

In Braunschweig wurden schon mehr als 6000 verschiedene Stämme von Myxobakterien aus bekannten und neuen Gattungen und Arten isoliert, viele davon chemisch charakterisiert und in großem Maßstab kultiviert. Bislang kam nur Epothilon durch. „Es sticht auch in unserer Arbeit heraus“, sagt Höfle.

Es war jedoch, wie gesagt, zunächst als Kandidat für ein mögliches Pflanzenschutzmittel angesehen worden. Aber der hochwirksame Naturstoff hatte auch unerwünschte Eigenschaften, die seine Chancen deutlich schmälerten. Auf tierische Zellen wirkte er stark giftig, auf Tumore nicht gezielt genug.

So kommt es, dass sich die hoffnungsvolle Epothilon-Spur zunächst verliert. Jahre vergehen, bis 1991 ein Pharma-Konzern nach einem neuen Pflanzenschutzmittel gegen einen gefürchteten Pilz-Schädling sucht. Der war noch im 19. Jahrhundert für Hungerkatastrophen verantwortlich gewesen. Epothilon soll es sein, die Braunschweiger Forscher schöpfen Hoffnung.

Doch 1994 folgt der Schock. Tests haben gezeigt: Epothilon wirkt nicht nur gegen die Schadpilze, sondern schädigt auch Pflanzen und menschliche Zellen. Das ist das Aus. Die Industrie winkt ab. Epothilon ist tot.

Die Geschichte ist eigentlich zu Ende. Die Forscher wenden sich im gigantischen Puzzle anderen Substanzen zu. Doch im Jahr darauf kommt es zu einer Sensation.

(Wird fortgesetzt)

Von Henning Noske

In Tausenden von Bodenproben suchen die Forscher fieberhaft nach den Produzenten von Naturstoffen, die unsere Welt verändern können.

Wie die Detektive sind sie dabei neuen Heilmitteln auf der Spur – Medizin für Pflanzen, Tiere oder Menschen. Ein Molekül könnte dabei sein, doch es ist schwieriger zu finden als eine Nadel im Heuhaufen. Probe 510 ist ein Treffer.

Mikrobiologe Klaus Gerth aus der Abteilung Naturstoff-Biologie identifiziert Probe 510 als den Bakterienstamm *Sorangium cellulosum* – „So

# Wissenschafts-Report Epothilon

Die Geschichte des Naturstoffs Epothilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) heißt heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.

## Ein Körnchen Gold bleibt im Sieb hängen

Wie ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 3) – Das gigantische Puzzle der Moleküle und die Kraft der Märkte

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA kam in der vergangenen Woche ein neues Brustkrebs-Medikament auf den Markt. Es basiert auf einem Naturstoff, der vor 20 Jahren in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) entdeckt und erforscht wurde: Epothilon.

Epothilon wird von ganz besonderen Bakterien produziert – den Myxobakterien. Ein Stamm der Art „Sorangium cellulosum“, der es kann, wurde 1987 in Braunschweig aus einer von Tausenden von Bodenproben isoliert.

Die Hoffnung, daraus ein Pflanzenschutzmittel entwickeln zu können, zerschlägt sich wegen der Nebenwirkungen. Doch die Forscher ahnen nicht, welches Potenzial im Epothilon steckt.

auf diese Fragen geben. Ohne beides hätte auch das Epothilon keine Weltkarriere gemacht.

Es war bereits tot, aufgegeben – ein Puzzle, mit dem keiner mehr spielt. Das Epothilon, das sie in Braunschweig entdeckt hatten, taugte trotz mehrerer Anläufe nicht zum Pflanzenschutzmittel. Zwar tötete es Pilzorganismen zuverlässig ab, doch es hatte zu viele, unkalkulierbare Nebenwirkungen.

„Wer hätte sich in dieser Situation 1994 noch für den Wirkmechanismus der Epothilone interessiert?“, fragt Reichenbachs Partner Gerhard Höfle, der damalige Leiter des Bereiches Naturstoffe der GBF. Die große Hoffnung – sie war nur noch einer von vielen offensichtlich nicht brauchbaren Naturstoffen, wie sie in großer Zahl in der Literatur beschrieben werden.

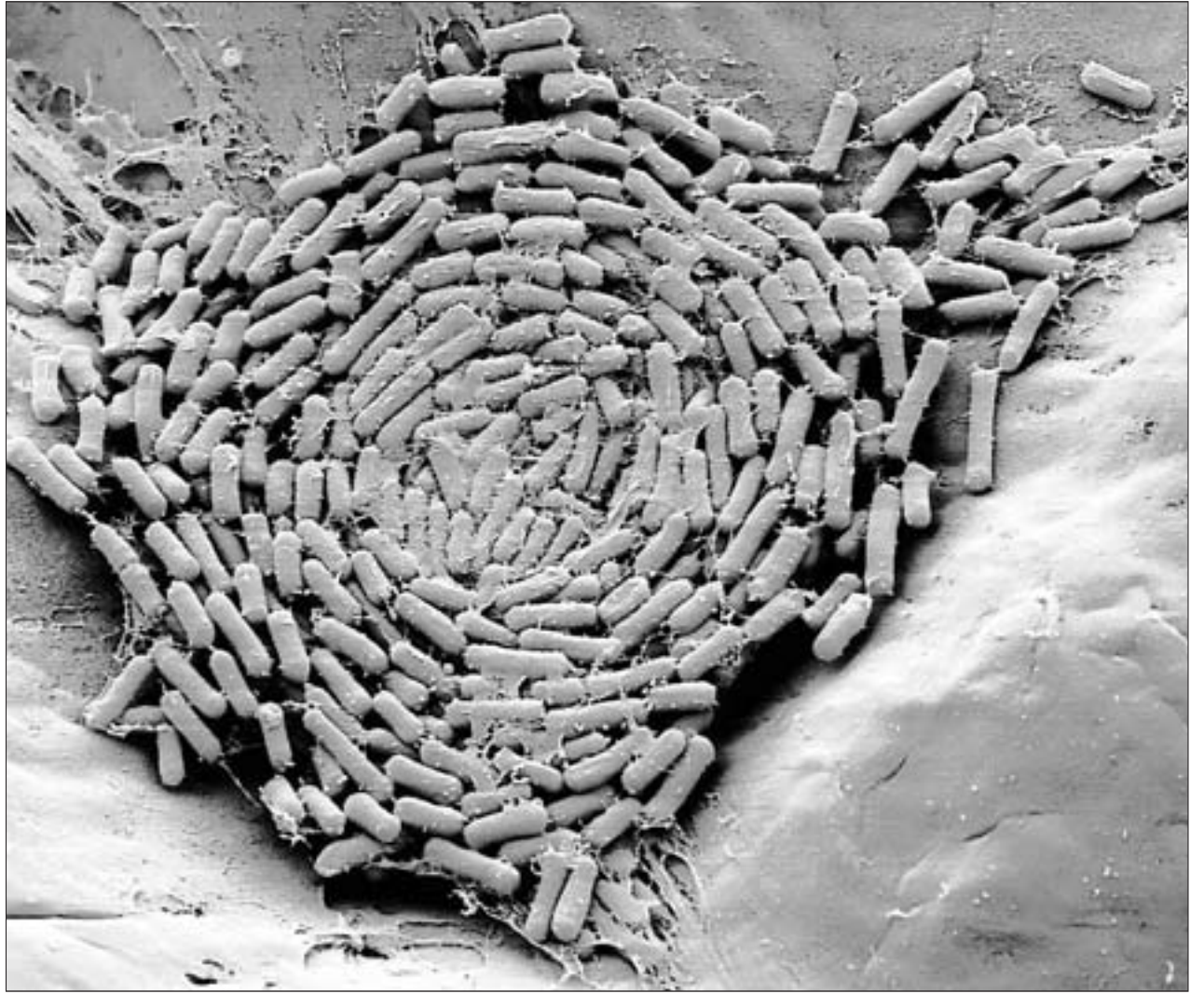
Mehr noch: Die Braunschweiger versäumen es in dieser Situation auch, den von ihnen entdeckten Myxobakterien-Stamm „Sorangium cellulosum“ So ce90 nicht nur national, sondern auch international patentieren zu lassen. Das soll sich rächen, wie sich später zeigt.

Die Forscher wagen es nicht, die Kosten für ein internationales Patent bei der Geschäftsführung zu reklamieren. Es ist zu teuer.

Hans Reichenbach erinnert sich: „Ein internationales Patent hätte damals 150 000 Mark gekostet. Wir hatten ja anfangs keine Ahnung, wie gut diese Substanz ist und was sie für ein Potenzial hat. Da konnte man natürlich nicht zu unserer Geschäftsführung gehen und sagen: Hört mal, wir wollen das Epothilon international patentieren, leider wissen wir aber nicht, ob es überhaupt zu irgend etwas taugt. Da hätte man uns vermutlich für unzurechnungsfähig erklärt.“

Die Forscher wenden sich anderen Bakterienstämmen zu. Davon gibt es genug.

Unterdessen hat das US-Pharma-Unternehmen Bristol-Myers Squibb (BMS) ganz andere Sorgen. Der New Yorker Pharma-Riese hatte 1992 das hochwirksame Krebs-Medikament Taxol auf den Markt gebracht. Es basiert auf dem Naturstoff eines Nadelbaumes, der Pazifischen Eibe. Mit dem Taxol hat das Unter-



Das sind Myxobakterien der Art „Sorangium cellulosum“: Hier wurden sie mit einem Rasterelektronenmikroskop stark vergrößert. Sie produzieren das Epothilon, das als Krebsmedikament Karriere macht. Foto: Lünsdorf/HZI

Von Henning Noske

Es ist ein gigantisches Puzzle. Molekülbaustein für Molekülbaustein wird zusammengesetzt, damit am Ende die perfekte Struktur herauskommt. Fertig ist das Kunstwerk – und dann schauen wir nach, was es kann.

Biologen und Chemiker übertreffen sich gegenseitig mit den ihnen eigenen Methoden. Es ist ein Championat am Modellbaukasten der Evolution, doch was ist es wirklich? Sind Menschen schon Schöpfer, die erschaffen können?

„Nein“, sagt der Braunschweiger Mikrobiologe Hans Reichenbach knapp. Wenn es so etwas wie einen Wettbewerb zwischen den Naturstoffen und dem Menschenwerk überhaupt gebe, dann sei der entscheidende Unterschied klar: Die Natur ist immer das Vorbild.

Im Puzzle der Moleküle gibt es unvorstellbar viele Möglichkeiten. Alle Zeit der Welt reichte nicht aus, sie durchzuspielen. Besser, wenn man ein Vorbild hat. Bloß, wozu? Und was soll es werden? Es sind Interessen und Märkte, die Antworten

nehmen sehr gut verdient. Fachleute schätzen, dass der Jahresumsatz bis zu 1,5 Milliarden Dollar betragen haben soll.

Doch jetzt setzten die US-Behörden durch, dass das Taxol auch als Generikum verkauft werden darf. Ein Generikum darf als wirkstoffgleiche Kopie eines Marken-Medikaments auch von der Konkurrenz vertrieben werden. Der Gewinn bricht ein.

Ein neuer Stoff muss her. Aber das ist nicht alles. Es geht nicht nur um Profit, sondern um Heilung und Hoffnung für die Menschen, die gegen Krebs kämpfen. Viele Tumore sind resistent gegen

das Taxol. Es gibt einen Mechanismus, auf den später noch näher einzugehen sein wird. Eine Art Pumpe in der Zelle wirft das Medikament regelmäßig hinaus. Auch deshalb muss ein neuer Stoff her.

Da schläft keiner. Es herrscht eine fiebrige Atmosphäre des Forschens. Was es im Puzzle der Moleküle bereits an Strukturen gibt, das wird noch einmal durchgesiebt. Nur den Klondike gibt es in dieser Geschichte nicht, jenen kanadischen Fluss, der Ende des 19. Jahrhunderts die Goldsucher anzog.

Doch beim Goldwaschen, das die Wissenschaftler Screening nennen, funkelt ihnen plötzlich ein dickes

Körnchen entgegen. In den Forschungs-Laboratorien eines großen US-Unternehmens sind gleich etliche tausend Naturstoffe durch ein Suchprogramm gelaufen.

Es geht um ihre Wirkung auf Tumorzellen. Ja, wie das Taxol sollen sie eine Art Schraubzwinge um das Zell-Skelett legen. Dann kann die Zelle sich nicht mehr teilen. Das trifft besonders Zellen, die sich häufig teilen. Krebs.

Das Körnchen, das da funkelt, ist Epothilon. Eine gewisse GBF hat es zum Patent angemeldet. Wo, bitte? Brunswick, Germany. In Braunschweig ahnt man noch nichts.

(Wird fortgesetzt)

## „Da ist immer auch viel Glück mit im Spiel“

Gespräch mit dem Braunschweiger Mikrobiologen Professor Hans Reichenbach über die Entdeckung des Epothilons

Mit Prof. Hans Reichenbach, der gemeinsam mit dem Naturstoff-Chemiker Prof. Gerhard Höfle als Entdecker des Epothilons gilt, sprach Henning Noske.



Hans Reichenbach. Foto: Hübner

Als Forscher erleben Sie gerade, dass Ihre Entdeckung nach zwei Jahrzehnten zu einem Medikament wird, das Menschen helfen kann. Was ist das für ein Gefühl?

Wir freuen uns einfach, dass unsere Arbeit am Ende doch noch für die Allgemeinheit von Nutzen ist. Der Forscher ist ja üblicherweise auf Erkenntnisgewinn aus, aber praktische Resultate sind dann natürlich trotzdem sehr willkommen.

Vielen bleibt ein solcher Erfolg Zeit ihres Forscherlebens versagt.

Da ist immer auch viel Glück mit im Spiel. Außerdem ist es stets die Leistung einer oder mehrerer Arbeitsgruppen. Wir haben ja nicht allein nur in der Mikrobiologie gearbeitet. Wir brauchten die massive Unterstützung der Chemie – von Prof. Höfle und seinen Leuten. Und wir haben nicht zuletzt von der Infrastruk-

Substanz haben wollten. Aber sicher sein kann man natürlich nie. Im letzten Moment kann immer noch etwas zutage kommen, das alles zerstört. Wir hatten das zuvor bereits mit dem Soraphen erlebt ...

Das war ein Pflanzenschutzmittel, das nach Rückschlägen aufgegeben werden musste. Sie hatten es dem Epothilon vorgezogen – und dadurch Jahre verloren.

Ja, das Soraphen musste nach jahrelangen Prüfungen aus der Entwicklung genommen werden.

Unerwünschte Nebenwirkungen schweben wie ein Damoklesschwert über solchen Entwicklungen. Davon haben viele Menschen auch Angst. Was sagen Sie ihnen?

Nun, bei Forschungen muss man immer ganz klar beide Seiten der Medaille sehen. Mit einem Messer könnten Sie Ihre Schwiegermutter umbringen, aber Sie werden es vermutlich für andere Zwecke nutzen. Das gilt auch für sämtliche Forschungsergebnisse. Man muss immer den Nutzen und den möglichen

Schaden abwägen. Bei Medikamenten wird deshalb sehr sorgfältig in jahrelangen Tests überprüft, ob Nebenwirkungen auftreten, die nicht tolerabel sind.

Deshalb scheitern die meisten Kandidaten. Andere setzen sich durch – wie das Epothilon. Am Anfang dachten Sie doch aber gar nicht an ein Medikament gegen Krebs.

Nein, unser Forschungsziel war ein ganz anderes. Wir wollten neue Produzenten für Sekundärstoffe, für Wirkstoffe, finden. Als Mikrobiologen haben wir uns natürlich auf Mikroorganismen konzentriert, nicht auf Tiere oder Pflanzen.

Es gibt ganz wenige Gruppen von Mikroorganismen, die gute Sekundärstoffproduzenten sind. Und die waren zu der Zeit, als wir angefangen haben, schon seit 30 Jahren bekannt. Deshalb waren sie bereits intensiv durchforstet, so dass es immer schwieriger wurde, neue Substanzen zu finden.

Wir hatten dann das Glück, so muss man sagen, dass wir mit den Myxobakterien auf eine Gruppe gestoßen sind, die genau das taten, was wir

erhofft hatten. Sie machen viele verschiedene Substanzen. Die meisten davon sind neu.

Doch was die einzelnen Substanzen nun können und was sie für Wirkmechanismen haben, das war dann erst der zweite Schritt der Forschung. Das haben wir uns dann natürlich auch angeschaut. Doch letzten Endes war es für uns genau so gut, ein Pflanzenschutzmittel zu finden. Oder eines, das gegen Bakterien oder Pilze wirkt – oder eben gegen Tumore, also Krebs.

Nun ist es tatsächlich ein Anti-Krebs-Medikament geworden? Ist Ihnen das egal?

Ich finde schon, dass das sehr befriedigend ist, wenn man ein Medikament liefern kann, das den Menschen wieder Hoffnung gibt – und sie vielleicht sogar heilt. 100-prozentig besiegen kann man den Krebs in den meisten Fällen ja nicht. So ist man froh um jedes Medikament, das vielleicht den Horizont wieder ein wenig erweitert und Patienten retten kann. Ja, es ist befriedigend. Ich freue mich wirklich, dass wir am Ende so etwas finden konnten.

# Wissenschafts-Report Epothilon

Die Geschichte des Naturstoffs Epothilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) heißt heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.

## Das große Pokerspiel – Wer geht mit?

Wie ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 4) – Die Braunschweiger verhandeln mit Pharma-Konzernen in Europa und USA

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA kam jetzt ein neues Brustkrebs-Medikament auf den Markt. Es basiert auf einem Naturstoff, der von Bakterien produziert wird und 1987 in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) entdeckt und seitdem erforscht wurde: Epothilon.

Die Hoffnung, daraus ein Pflanzenschutzmittel entwickeln zu können, zerschlägt sich für die Braunschweiger. Doch die Forscher ahnen nicht, welches Potenzial in ihrer Entdeckung steckt. Ein Pharma-Unternehmen findet heraus, dass Epothilon wie das bereits bekannte Taxol gegen Tumore wirksam ist.

Das große Ringen um ein neues Krebs-Medikament beginnt.

Von Henning Noske

Während die große Welle auf die Braunschweiger Forscher zuläuft, sind sie mit anderen Dingen als ausgerechnet diesem Epothilon beschäftigt. Sie ahnen noch nicht, dass sie sich in den nächsten Jahren nur noch mit diesem einen Thema beschäftigen werden.

„Irgend etwas musste passiert sein – das war uns schon klar“, erinnert sich der Mikrobiologe Hans Reichenbach. 1995 meldeten sich innerhalb von vier Wochen gleich drei US-Firmen bei der damaligen GBF in Braunschweig. Man suchte um eine Lizenz nach. Und man wollte nur eines: Epothilon.

Reichenbach und seine Leute grübeln, was da los ist. Sie starten eine Literatur-Recherche – und werden fündig.

Das US-Unternehmen Merck Sharp & Dohme (MSD) hat in seinen Forschungslaboratorien in Westpoint, Pennsylvania, herausgefunden, dass es einen Naturstoff gibt, der wie das Taxol Krebszellen stoppen kann: Epothilon. Man hatte 7000 Naturstoffe durch ein Suchprogramm laufen lassen.

Mehr noch: MSD hat den in Braunschweig geprägten Namen Epothilon beibehalten, sogar das deutsche Patent der Braunschweiger zitiert – und alle Ergebnisse in einem Fachblatt veröffentlicht. „Das war wirklich sehr fair“, urteilt Reichenbach heute.

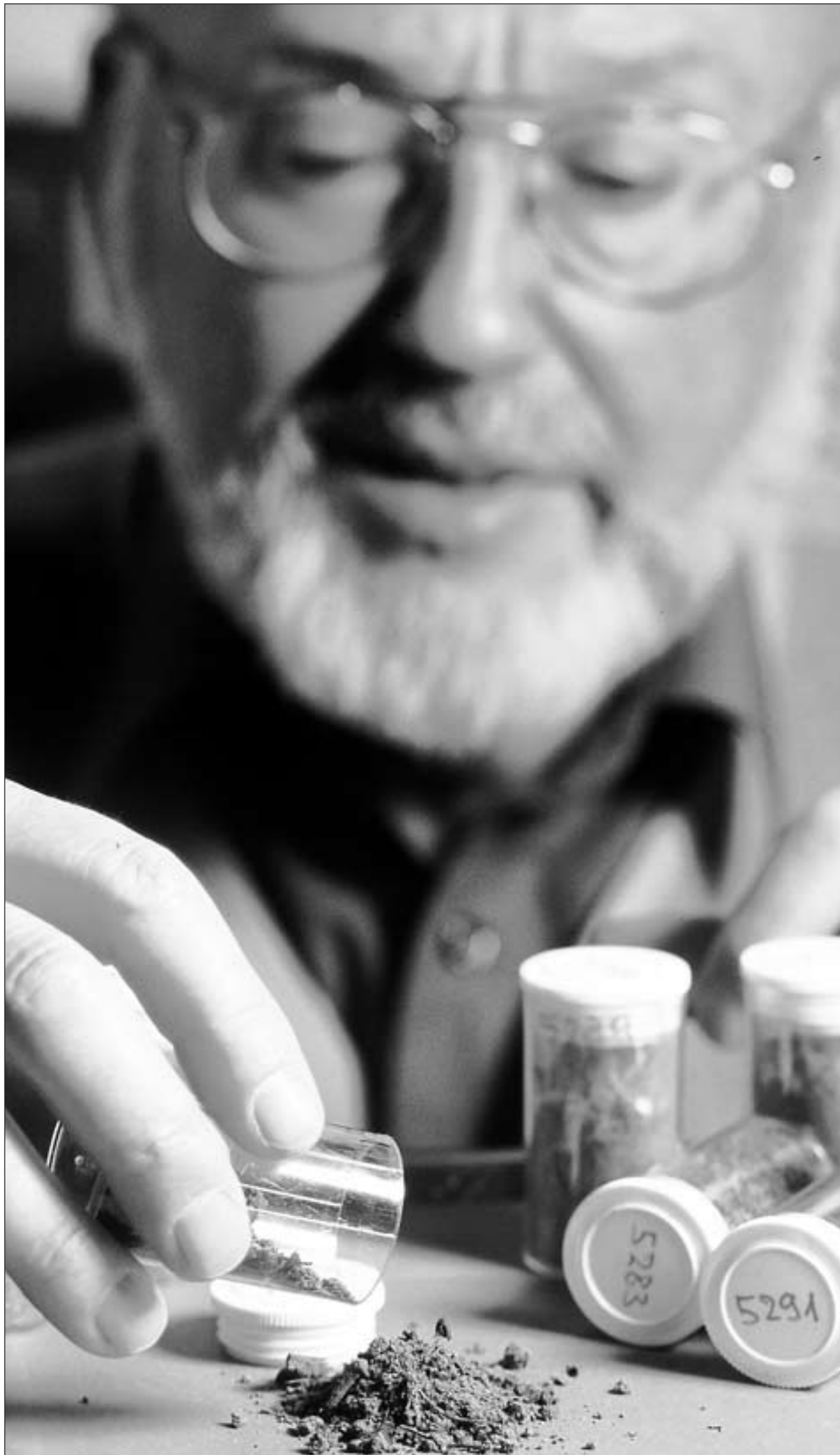
Bloß selber habe man den Aufsatz gar nicht gelesen gehabt. „Das war in irgendeiner Krebs-Zeitschrift veröffentlicht, die wir normalerweise nicht lesen. Sie können ja heute diese Flut an Literatur nicht wirklich quantitativ durchforsten.“

### Über Nacht wurde das Epothilon weltweit bekannt

Wie auch immer – der Artikel ist ein Hammer. „Ja, er machte das Epothilon nahezu über Nacht weltweit bekannt“, erinnert sich der Naturstoff-Chemiker Gerhard Höfle. Jetzt beginnt fiebrige Aktivität der Forscher auf dem Globus – und auch die Braunschweiger werfen die Epothilon-Maschine wieder an.

Was jetzt beginnt, ist für den stets mit Bedacht formulierenden Hans Reichenbach „eine lange und labyrinthisch verschlungene Entwicklung“. Man könnte auch sagen: Es beginnt ein Thriller, der an den Nerven zehrt.

Die Braunschweiger lassen die Interessenten aus den USA zunächst links liegen. „Wir nahmen umgehend Kontakt mit deutschen Phar-



Mit solchen Bodenproben fängt alles an. Die Forscher sammeln sie, lassen sie sich von Freunden und Kollegen aus dem Urlaub mitbringen. In einer Probe vom Sambesi in Südafrika wurden Myxobakterien der Art „Sorangium cellulosum“ gefunden, die das Epothilon produzieren. Doch bis zu einem Medikament ist es dann noch ein weiter Weg. Foto: HZI

mafirmen auf, um einen Partner für eine gemeinsame Entwicklung zu finden“, erinnert sich Höfle. Partner Reichenbach bestätigt: „Es war so: Wir haben von uns aus fünf deutsche Firmen angesprochen.“

Doch die Deutschen beißen nicht an, sie verpassen diese riesige Chance, wie man heute weiß.

„Wir haben ihnen sogar die Substanz zur Verfügung gestellt, damit sie das in ihren Zellkulturen alles selber überprüfen können“, sagt Reichenbach. Der Service ist vergeblich: Es geht ein ganzes Jahr ins

Land – und ein deutsches Unternehmen nach dem anderen winkt ab.

Wie ist das möglich? Diese Frage, die auch viele Leser beschäftigt, haben wir Hans Reichenbach vorgelegt.

Er betreibt Ursachenforschung: „Wir hätten und haben die Substanz natürlich nicht umsonst weggegeben. Das hat ja noch einen weiteren Grund, den man auf den ersten Blick vielleicht nicht sieht. Jedes der fünf deutschen Unternehmen hätte natürlich sofort gesagt: Klar, wir nehmen die Substanz gern. Aber sie

hätten vielleicht alles in die Schublade gelegt – und es wäre nichts passiert.“ Es soll aber ein Medikament werden!

Also wird Geld gefordert. Und so lautet die Rechnung: Je höher die Anzahlung, desto sicherer kann man wohl sein, dass die jeweilige Geschäftsführung des Industriepartners in regelmäßigen Abständen bei der Fachabteilung nachfragt – „Und was ist jetzt eigentlich aus diesem teuren Epothilon geworden?“

Dann können sie es nicht mehr so einfach in der Schublade liegenlas-

sen. Ein schöner Plan, doch diese sehr deutsche Rechnung geht nicht auf.

Es ist ihnen vielleicht wirklich zu teuer. Wie hoch sollte die Anzahlung denn sein? Reichenbach gibt Auskunft: „Das war eine sechsstellige Zahl.“ Gerechnet wurde damals noch in D-Mark.

Die Konkurrenz in den USA geht da mit ganz anderen Bandagen zur Sache. Das Unternehmen Bristol-Myers Squibb (BMS) hat zu diesem Zeitpunkt mit dem Anti-Krebs-Medikament Taxol bereits jährliche Milliarden-Dollar-Umsätze verzeichnet. Und jetzt gibt es da einen Stoff, der das gleiche und noch mehr kann.

### 100 000 Substanzen getestet – und nichts gefunden

Auch die übrige Konkurrenz in den Vereinigten Staaten schläft nicht. Ein großer amerikanischer BMS-Konkurrent liegt zunächst noch aussichtsreicher im Rennen um den Zuschlag aus Braunschweig.

Das Unternehmen hat zu diesem Zeitpunkt bereits aberwitzige Anstrengungen unternommen, eine Substanz zu finden, die wie Taxol wirkt. Nicht weniger als 100 000 verschiedene Substanzen wurden durch die Suchprogramme geschleust. Alles negativ. Der gigantische Aufwand geht ins Leere.

„Als sie in dieser Situation vom Epothilon hörten, da können Sie sich vorstellen, was passierte. Die waren wie elektrisiert“, deutet Hans Reichenbach an. Nur wenig später stehen dem Deutschen bei einem Besuch in Kalamazoo, Michigan, alle Türen offen. Seine Gesprächspartner sind begeistert. Alles lässt sich gut an.

Doch wieder kommt etwas dazwischen. Das US-Unternehmen fusioniert mit einem italienischen Pharma-Konzern. Das Anti-Tumor-Geschäft wird von Mailand aus betrieben. Die Italiener sind auch sehr interessiert, aber sie möchten nicht so viel bezahlen.

Alle diese Entwicklungen sind überaus interessant. Es ist nüchterne Geschäftspolitik, während Millionen Krebs-Kranke auf der Welt warten müssen und nach jedem Strohhalm der Hoffnung greifen.

Wir schreiben das Jahr 1996. Von jetzt an soll es noch weitere elf Jahre dauern, bis im November 2007 in den USA ein neues Krebs-Medikament auf Epothilon-Basis auf den Markt kommt.

Andererseits: Ohne den Schub aus der Pharma-Industrie hätte man vom Epothilon nie wieder etwas gehört. Die Braunschweiger Forscher hatten es zwar entdeckt, doch nach Fehlschlägen auf der Suche nach einem Pflanzenschutzmittel wieder aufgegeben.

Und es gibt noch einen anderen Grund, warum kräftig gepokert wird. Der in Braunschweig entdeckte Naturstoff kann von Chemikern auf der ganzen Welt künstlich nachgebaut werden. Wem dieser Nachbau, die sogenannte Total-Synthese, gelingt, der darf im ganz großen Konzert mitspielen.

Denn auch aus Molekülen aus dem Chemie-Labor können Medikamente werden, die Leben retten.

(Wird fortgesetzt)

### SO GEHT ES WEITER

Am nächsten Donnerstag geht der Wissenschafts-Report auf der Campus-Seite weiter: Der Wettlauf um den künstlichen Nachbau des Epothilons beginnt. Einem Forscherteam der TU Braunschweig gelingt der große Wurf.

# Wissenschafts-Report Eपोthilon

Die Geschichte des Naturstoffs Eपोthilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) heißt heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.



Das ist der Stoff, der Hoffnungen auslöst. Links die von den Braunschweiger Chemikern isolierte Reinsubstanz des Eपोthilons. Rechts die Vorstufe dazu, der aus der Bakterienkulturbrühe gezogene Rohextrakt, ein komplexes Gemisch aus vielen bekannten und unbekanntem Substanzen. Foto: Gerhard Höfle/HZI

## Die kleinen weißen Kristalle sind wertvoller als Diamanten

Wie ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 5) – Chemiker präsentieren das Porträt des Moleküls

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA kam jetzt ein neues Brustkrebs-Medikament auf den Markt. Es basiert auf einem Naturstoff, der von Bakterien produziert wird und 1987 in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) entdeckt und seitdem erforscht wurde: Eपोthilon.

Die Hoffnung, daraus ein Pflanzenschutzmittel entwickeln zu können, zerschlägt sich für die Braunschweiger. Doch die Forscher ahnen nicht, welches Potenzial in ihrer Entdeckung steckt. Ein Pharma-Unternehmen findet heraus, dass Eपोthilon wie das bereits bekannte Taxol gegen Tumore wirksam ist.

Der Wettlauf der Chemiker um die Eपोthilon-Synthese beginnt.

lässig Pilzorganismen umgebracht. Aber der Chemiker träumt von einem schönen Kristall.

Doch so weit ist es noch lange nicht. Die Chemiker dampfen die Bakterien-Brühe ein, stellen einen Extrakt her. Der schaut aus wie Rohöl oder Zuckerrübensirup. Ein extrem kleiner Bruchteil von diesem Sirup – das ist der Wirkstoff. Mit speziellen Verfahren wird er erschneffelt und gibt als Reinsubstanz schließlich ein feines weißes Pulver. Vielleicht eine Messerspitze voll.

Doch die hat es in sich – die gesammelte Wirkung. Es ist jene Reinsubstanz, die Tumore am Wachstum hindern kann. Es ist Eपोthilon.

Die Chemiker kommen langsam in Fahrt. Wie sieht das Molekül aus? Welche Atome sind drinnen? Sie zählen: 27 Kohlenstoff-Atome, 41 Wasserstoff-Atome, 6 Sauerstoff-Atome, ein Schwefel- und ein Stickstoff-Atom. „Und jetzt fragen Sie: Wie sind die alle miteinander verbunden?“

Das darf man sich nicht so einfach vorstellen.

Schließlich steht eine flache Zeichnung auf dem Papier. Das ist schon viel. Doch um die Chemie dieses ganz besonderen Naturstoffs vollständig aufzuklären, braucht man drei Dimensionen – die Anordnung der Atome im Raum. Wie bei einem Mobile.

Jetzt kommt der schöne Kristall ins Spiel – und die Chemiker sind endgültig in ihrem Element. Wahre Künstler unter ihnen züchten besonders schöne Kristalle, glasklar funkelnd und mit ganz ebenen Flächen. Womit kann man das vergleichen? Gerhard Höfle: „Mit Kandis“.

Diese Geschichte wird immer schöner. Sie mustern einen millimetergroßen Eपोthilon-Kandis wie einen Diamanten unter der Lupe. Dann schießen sie einen haarfeinen

Röntgenstrahl hinein, der sich an den Atomen bricht. So entsteht am Ende das Porträt eines Moleküls. „Du schaust es an und weißt: So etwas hast du noch nie gesehen. So etwas hat noch keiner gesehen. Es ist neu.“

Sie haben Land entdeckt. Sie haben es betreten. Und sie haben ihre Fahne gehisst.

Diese Arbeit ist getan, als im Sommer 1995 weltweit ein Wettrennen um ausgerechnet dieses neue Molekül einsetzt: Eपोthilon. Es kann ein Krebs-Medikament werden. Und der Bauplan liegt in Braunschweig.

Wer ein Medikament herstellen will, braucht das Molekül. Die Braunschweiger GBF kann es als Naturstoff liefern. Die Bakterienstämme erhalten optimale Bedingungen für die Produktion. Mehr noch: Sie werden selbst ständig verbessert, aber das ist wieder die Geschichte der Biologen.

Heute reden wir von Chemie. Wer das Eपोthilon nachbauen kann, der kann auch ohne Bakterien zum Medikament kommen. Wer diese Eपोthilon-Synthese schafft, der liegt im Rennen ganz vorn. „Wir bauen ein Molekül, das zu 100 Prozent identisch ist. Und es hat die gleiche biologische Wirkung“, sagt der Wirkstoff-Chemiker Prof. Dieter Schinzer von der Uni Magdeburg.

1995 ist Schinzer mit seinem Team an der TU Braunschweig angesiedelt. Als das Wettrennen um die Eपोthilon-Synthese beginnt, erhält Schinzer im Braunschweiger TU-Institut ein Fax, das ihn elektrisiert. Es ist die Blaupause für das Eपोthilon, die dreidimensionale Struktur. Der Bauplan.

Gerhard Höfle steht in dieser Zeit jeden Tag am Faxgerät. Er jubelt die brisanten Daten nicht nur an die TU Braunschweig durch, sondern auch an Forscherteams in den USA und

in Japan. Fünf große Forschungszentren auf der Welt und einige interessierte Kollegen dürfen sich bedienen. Warum? Höfle sagt unmissverständlich: „Weil wir dadurch unsere Priorität öffentlich gemacht haben. Wir hatten ja den Naturstoff.“

Und die anderen können jetzt loslegen – ein gewaltiger Schub mit Initialzündung per Fax aus Braunschweig. Auch aus diesem Strang – der Synthese-Fährte – sollen später einmal Krebs-Medikamente werden, die Not lindern und Leben retten können.

Es passt zu dieser einmaligen Geschichte: Einer der drei Gewinner des Synthese-Rennens ist Dieter Schinzer mit seinem vierköpfigen Team in der TU Braunschweig. „Wir waren gut, wir waren sogar ziemlich gut. Bis heute hat sich unser Molekül als besonders robust und als Grundlage für viele Entwicklungen erwiesen. Das konnte man natürlich damals noch nicht ahnen“, erinnert sich Schinzer heute.

Bereits jetzt haben Biologen und Chemiker jedoch eines erreicht: Die Naturstoffe und die Naturstoff-Synthese sind zurück. Ihre neue Bedeutung für die Entwicklung neuer Medikamente löst weltweit eine ungeheure Dynamik aus.

„Die Sichtweise in den Firmen hat sich verändert“, weiß Schinzer. Allein vom Eपोthilon – ausgehend vom Naturstoff oder von den chemischen Nachbauten – sind im Jahr 2007 ein Medikament in den USA bereits zugelassen sowie weltweit drei weitere Medikamente in der klinischen Prüfung – der Test-Phase an Patienten.

(Wird fortgesetzt)

### SO GEHT ES WEITER

Am nächsten Mittwoch geht der Wissenschafts-Report auf der Campus-Seite weiter: Biologen und Chemiker machen Eपोthilon fit für den Einsatz als Medikament.

## „Das Leben selbst ist ja reine Chemie“

Interview mit Naturstoff-Chemiker Gerhard Höfle

Mit Prof. Gerhard Höfle, der in Braunschweig gemeinsam mit dem Mikrobiologen Hans Reichenbach für die Entdeckung und Erforschung des Eपोthilons verantwortlich zeichnet, sprach Henning Noske.

Unsere Leser reagieren heftig auf dieses Thema. Haben Sie unsere Welt, unser Leben verändert?

Das Leben von vielen Leuten werden wir nicht groß verändert haben. Wir haben mit der Substanz für einen Teil der Krebskranken, denen mit gegenwärtigen Medikamenten nicht mehr geholfen werden kann, eine neue Option gefunden. Natürlich hat unser Partner letzten Endes ein Medikament daraus gemacht. Wir haben ja nur den Wirkstoff entdeckt.

Sie sind Naturstoff-Chemiker. Was schlummert noch alles in der Erde?

Das wissen wir natürlich noch nicht. Wir wissen allerdings, dass gut die Hälfte aller gegenwärtigen Medikamente auf Naturstoffen basiert – entweder, indem man ihn direkt als



Gerhard Höfle. Foto: Archiv

Medikament verwendet oder chemisch nachoptimiert oder sogar total neu synthetisiert. Auf dieser Basis kann man natürlich vorhersagen, dass auch in Zukunft immer wieder neue Naturstoffe entdeckt werden, die es natürlich schon seit Ur-Zeiten in der Natur gibt.

Die Chemie, Ihre Disziplin, kann die entscheidenden Moleküle entschlüsseln, verändern und nachbauen. Aber im Bewusstsein der Menschen kommt sie immer etwas schlechter weg als andere Disziplinen.

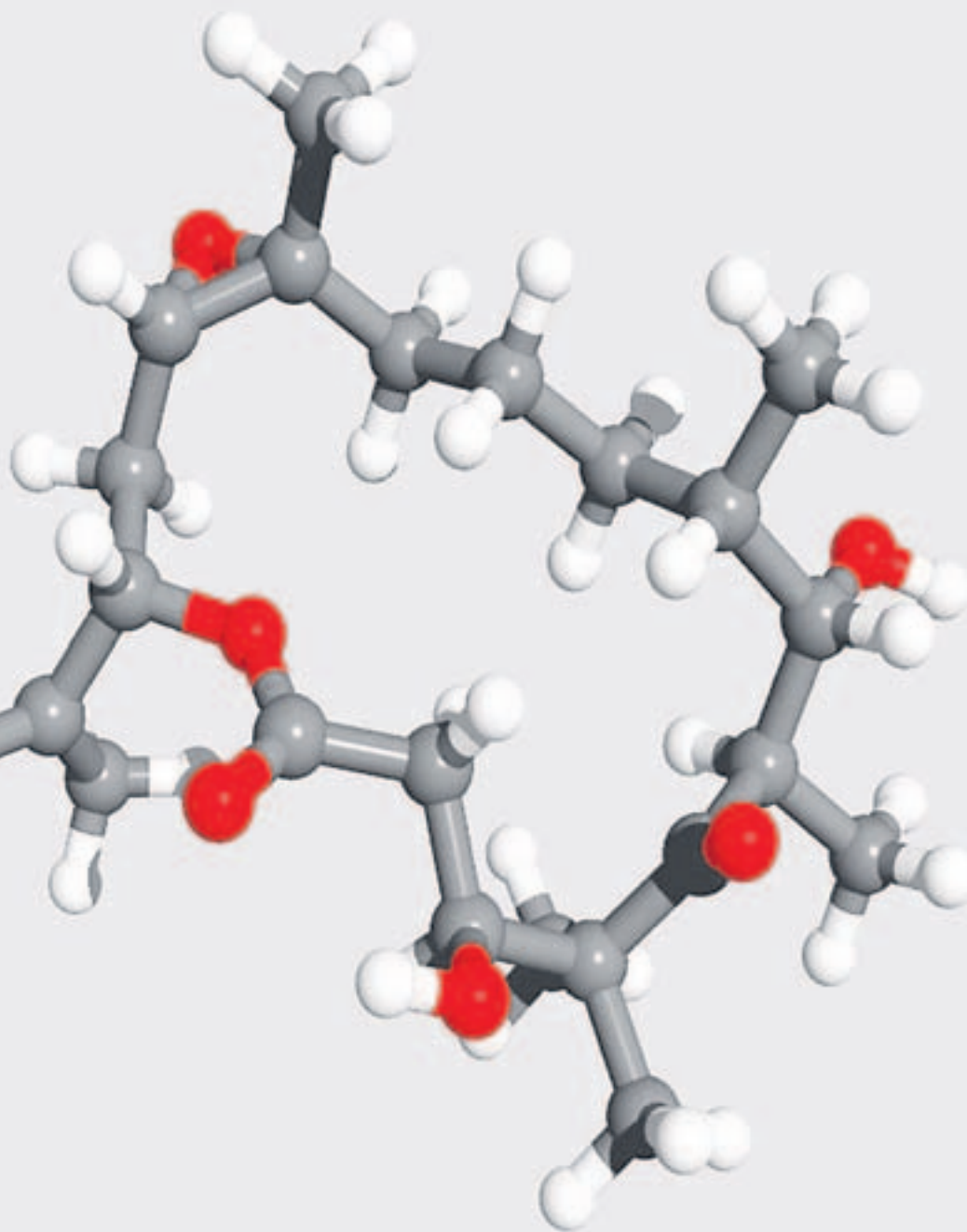
Sie sprechen es aus. Die Chemie hat in der heutigen Zeit unglücklicherweise ein negatives Image durch die Umweltverschmutzung, die sie manchmal verursacht hat. Aber: Chemie ist viel breiter. Der Bevölkerung ist nicht bewusst, dass ihr ganzes Leben auf Chemie basiert. Das Leben selbst ist ja reinste Chemie.

Müsste nicht also das Image der Chemie auch in den Schulen viel besser sein? Müsste nicht auch das gesamte Klima viel günstiger sein, wenn das Beispiel Eपोthilon zeigt, was da alles erreicht werden kann?

Oh ja. Meine Frau ist selbst Chemie-Lehrerin an einem Braunschweiger Gymnasium. Sie ist natürlich sehr engagiert, die Chemie den Schülern nahe zu bringen. Leider hat mit der Verteufelung der Chemie in den vergangenen Jahren auch das Interesse in Schulen nachgelassen. Man sollte dringend die Lehrpläne ändern und Schüler motivieren, dass sie nicht nur die vermeintlich weichen Fächer wählen, sondern sich auch der Chemie widmen.

# Wissenschafts-Report Epothilon

Die Geschichte des Naturstoffs Epothilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) heißt heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.



27 Kohlenstoff-Atome (grau), 41 Wasserstoff-Atome (weiß), 6 Sauerstoff-Atome (rot), 1 Schwefel-Atom (gelb) und 1 Stickstoff-Atom (blau) – das ist das Epothilon-Molekül im Modell. Naturstoff-Chemiker Norbert Bedorf (kleines Bild), heute Leiter des Rechenzentrums im Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, hat es aus den Daten seiner eigenen Kristallstrukturanalyse mit einem selbstgeschriebenen Programm für unsere Leser aufbereitet. Graphik: Norbert Bedorf

## Endspiel, Finale – Siehe, ein Molekül!

Gespräch mit Chemiker Dieter Schinzer

Mit dem Leiter des Lehrstuhls für Organische Chemie der Uni Magdeburg sprach Henning Noske.

Ihnen ist 1995 mit ihrem Team an der TU Braunschweig die Epothilon-Synthese gelungen und Sie sind damit maßgeblich an der Entstehung von neuen Krebs-Medikamenten beteiligt. Wie ist der Stand?

Es ist eines der seltenen Projekte, das von der Grundlagenforschung bis zu einer Marktreife durchgelaufen ist. Mehrere 10 000 solcher Moleküle werden synthetisiert, doch meistens stirbt die Sache auf dem langen Weg während der klinischen Entwicklung.

Es gibt zwei Stränge – den Natur-Wirkstoff und die Synthese. Sie sind einer der Väter des Epothilons auf dem synthetisierten Weg. Warum macht man das überhaupt?

Weil die Natur ausschließlich nur eine Substanz liefert, den Naturstoff. Er wird von den Bakterien hergestellt. Wenn Sie aber an eine Medikamentenentwicklung denken,



Dieter Schinzer. Foto: Archiv

brauchen sie in der Regel eine modifizierte Substanz.

Wie bauen Sie ein Molekül?

Beim Epothilon gab es verschiedene Strategien. Wir haben Teilstücke aus natürlichen Molekülen genommen, zum Beispiel ein Fragment aus Äpfelsäure.

Wie bekommen Sie diese Bausteine dann zusammen?

Eine Frage der Strategie. Man kann auch von der Äpfelsäure nur bestimmte Teile einsetzen. Wir lösen daraus Bausteine heraus, die dann so verknüpft werden, dass am Ende Epothilon daraus wird. Für diese Molekül-Verknüpfungen braucht man großes Wissen in der Chemie.

Wir stellen uns Faust vor im fauchenden, qualmenden, dampfenden Laboratorium. Dort gießt er etwas zusammen, das zischt und spritzt dann grünlich. Ist das so?

Nein, das müssen Sie sich etwas anders vorstellen. Das ist heutzutage High-Tech, völlig steril. Es riecht gar nichts mehr. Man arbeitet in Abluftsystemen unter Schutzglas mit Dosierspritzen und Pumpen.

Man sieht nur noch Lösungen, die gerührt werden, die teilweise auch farbig sein können. Wenn es gut läuft und man die Sache aufgereinigt hat, bekommt man Kristalle heraus, die dann mit der natürlichen Substanz völlig identisch sind.

Das ist ein langer Weg. Im Falle des Epothilons sind es ungefähr 30 Synthese-Stufen, die durchgeführt werden müssen.

Zum Schluss kommt es zum „Endgame“, zum Endspiel, der finalen Verknüpfung zum Endmolekül.

## Der Schlüssel im Kampf gegen Krebs

Wie ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 6) – Biologen und Chemiker sorgen für die Fein-Abstimmung

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA kam jetzt ein neues Brustkrebs-Medikament auf den Markt. Es basiert auf einem Naturstoff, der von Bakterien produziert wird und 1987 in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) entdeckt und seitdem erforscht wurde: Epothilon.

Die Forscher ahnen zunächst nicht, welches Potenzial in ihrer Entdeckung steckt. Dann findet ein Pharma-Unternehmen heraus, dass Epothilon wie das bereits bekannte Taxol gegen Tumore wirksam ist.

Chemiker der GBF kennen den Bauplan des Moleküls. Im Wettlauf um den Nachbau, die Synthese, hat ein Team der TU Braunschweig die Nase vorn.

davor, wie die Natur aus einem Haufen verschiedener Atome ein Gebilde fabriziert, das unglaubliche Wirkungen in einem Organismus entfaltet“, sagt er.

Es gibt astronomisch viele Kombinationen – und die Natur hat genau die eine gefunden, die am Einsatzort wie ein Schlüssel ins Schloss passt. Höfle: „Da staunt selbst der Spezialist. Manche Leute führt das dazu, dass sie einen großen Designer im Hintergrund vermuten.“

Diesen Glauben teilt der Wissenschaftler nicht. Er sagt nur: „Die Natur hat im Laufe von Milliarden Jahren durch unaufrührliches Herumprobieren mit Versuch und Irrtum den Schlüssel gefunden.“

Und jetzt fertigen Menschen die Nachschlüssel an.

Schon in den frühen 1960-er Jahren startet das National Cancer Institute (NCI) in den USA ein beispielloses Suchprogramm. Es geht um Naturstoffe, die gegen Krebs helfen können. Ein Extrakt aus der Rinde eines seltenen Baumes – der pazifischen Eibe – gerät ins Visier: Taxol. 1979 wird aufgeklärt, dass und wie Taxol die Zellteilung hemmt und Tumore stoppt.

1985 entdeckt der Braunschweiger Biologe Klaus Gerth die Wirkung eines Naturstoffs, den Bakterien aus dem Uferschlamm des Sambesi im südlichen Afrika produziert haben: Epothilon. Zehn Jahre später stellt sich heraus, dass das Epothi-

lon wie das Taxol wirkt – und sogar noch besser.

Man muss den Stoff jetzt nur in großen Mengen haben, um Medikamente produzieren zu können. Das ist das Problem.

Um etwa einen einzigen Patienten mit Taxol zu behandeln, wird umgerechnet nicht weniger als die Rinde von sechs 100-jährigen Eiben benötigt. Mehr noch: Dieses Molekül ist sehr komplex, die künstliche Herstellung im Labor schwierig.

Anders beim Epothilon. Die Braunschweiger GBF kann es von den Bakterien in großen Bio-Reaktoren, den Fermentern, produzieren lassen.

Mehr noch: Klaus Gerth züchtet in Braunschweig Bakterienstämme, die sogar ein Vielfaches an Epothilon produzieren können. Der Biologe erzeugt genetisch veränderte Bakterien, Mutanten, indem er sie beispielsweise mit UV-Licht bestrahlt. Er isoliert 30 000 verschiedene Mutanten und stellt fest, was sie können.

Auch der Chemiker Dieter Schinzer sorgt dafür, dass Epothilon produziert werden kann – aber nicht von Bakterien. Bindung für Bindung, Gruppe für Gruppe baut er mit seinem Team an der TU Braunschweig das Molekül nach (siehe Interview rechts).

Auch hier geht es nicht nur um das identische Molekül – sondern auch um immer größere Mengen des Wirkstoffs. Sie werden von Partnern

„Ich stehe ja auch stauend davor, was die Natur aus einem Haufen Atome fabriziert“

Gerhard Höfle, Chemiker

### SO GEHT ES WEITER

Lesen Sie am nächsten Mittwoch die Fortsetzung unseres Wissenschafts-Reports auf der Campus-Seite: Zum ersten Mal wird das Epothilon in Tests am Menschen erprobt.

Von Henning Noske

„Was man an der Natur Geheimnisvolles pries, Das wagen wir verständig zu probieren, Und was sie sonst organisieren ließ, Das lassen wir kristallisieren.“

Goethe, Faust II

Wenn der Braunschweiger Chemiker Gerhard Höfle von einem Wunder spricht, dann meint er natürlich kein Wunder. Er meint, dass er staunt. „Ich stehe ja auch staunend

# Wissenschafts-Report Epothilon

Die Geschichte des Naturstoffs Epothilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) heißt heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.

## So wird der Krebs in die Zange genommen

Wie ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 7) – Zum ersten Mal wird das Epothilon in Tests am Menschen erprobt

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA kam jetzt ein neues Brustkrebs-Medikament auf den Markt. Es basiert auf einem Naturstoff, der von Bakterien produziert wird und 1987 in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) entdeckt und seitdem erforscht wurde: Epothilon.

Die Forscher ahnen zunächst nicht, welches Potenzial in ihrer Entdeckung steckt. Dann stellt sich heraus, dass Epothilon wie das bereits bekannte Taxol gegen Tumore wirksam ist.

Biologen und Chemiker verändern das Epothilon immer wieder – so lange, bis es als Medikament nicht nur an Mäusen, sondern auch an Menschen getestet werden kann.

Von Henning Noske

Die Patientinnen stehen mit dem Rücken zur Wand. Sie haben keine Chance mehr. Es kann ihnen nichts mehr helfen.

Metastasen befinden sich bereits in ihrem ganzen Körper. Es ist Brustkrebs, der sich ausgebreitet hat. Chemotherapien schlagen nicht an oder nicht mehr an.

In dieser Situation ist es egal, wie ein neues Medikament heißt. In dieser Situation greift man nach jedem Strohalm.

Als das von Biologen und Chemikern veränderte Epothilon in den USA zum ersten Mal an Menschen getestet wird, erfüllt sich die Hoffnung – aber nicht für alle.

In Gruppen von 30, 40 oder 50 Patientinnen kommt es bei einzelnen dieser dem Tod geweihten Patientinnen zu Remissionen. Die Tumore verschwinden. Für die Frauen ist das ein Wunder.

Es ist aber nur die kalkulierte Wirkung eines Schlüssels, der ins Schloss passt: Das zum Medikament entwickelte Epothilon stoppt die Zell-Teilung, indem es das Zell-Skelett verklumpen lässt. Das Bild auf dieser Seite zeigt dies eindrucksvoll. Krebs-Zellen teilen sich besonders häufig. So werden sie in die Zange genommen.

Nur – warum hilft das Medikament nicht allen betroffenen Frauen?

„Zellen sind extrem flexibel – und die Zellen versuchen zu überleben“, sagt Krebs-Mediziner Bernhard Wörmann, Vorsitzender des Tumorzentrums Südost-Niedersachsen in unserer Region.

Das Phänomen der Resistenz gibt auch den Experten immer noch Rätsel auf. Mal können Krebs-Zellen auf ein Medikament anspringen, mal können sie widerstandsfähig sein.

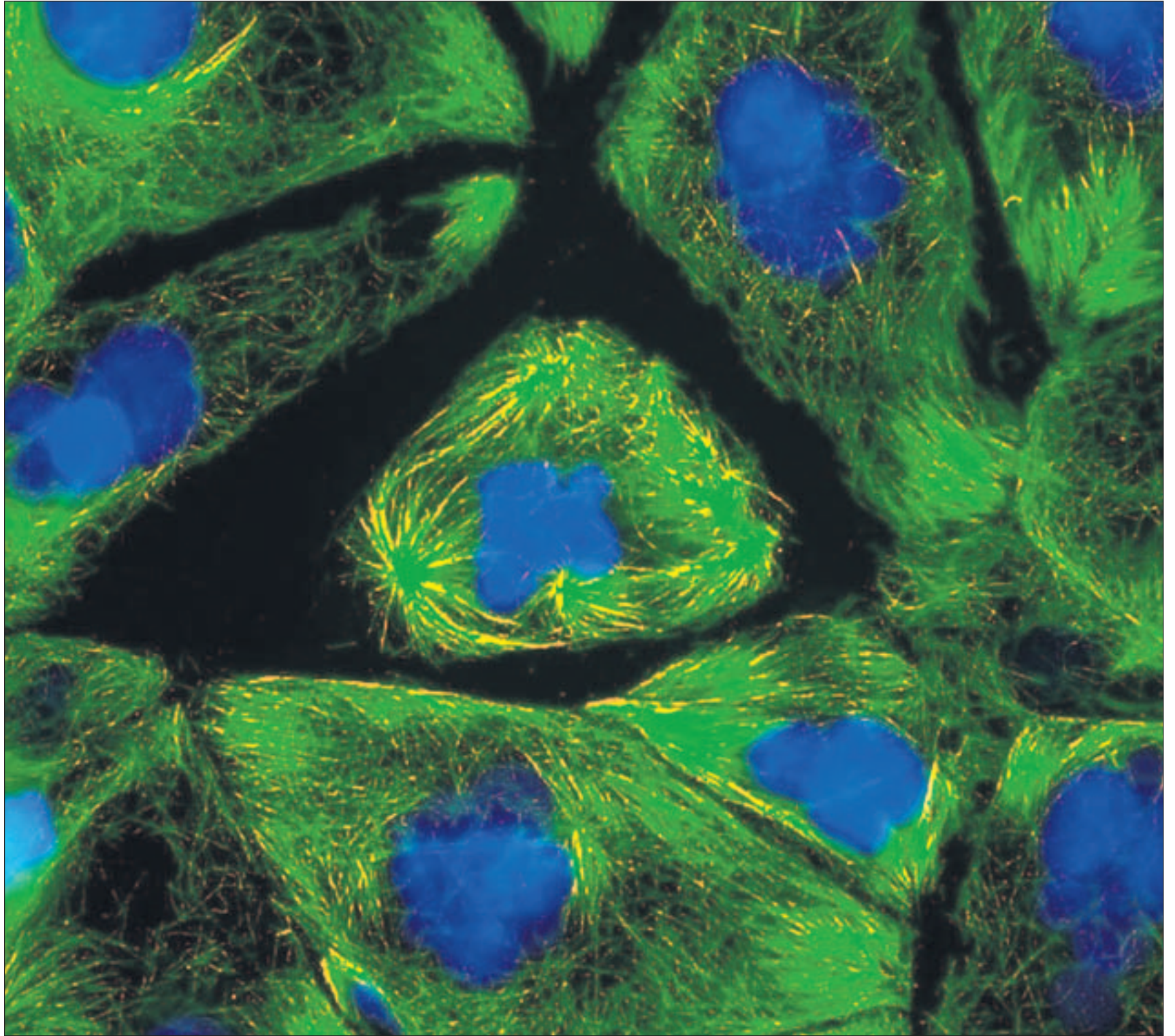
### STICHWORTE

#### Neue Medikamente

Neue Krebs-Medikamente auf der Basis des Epothilons, das in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde:

**Bristol-Myers Squibb (BMS):** Wirkstoff Ixabepilone. Indikation gegen Brustkrebs. Zulassung in den USA im Oktober 2007. Internet: [www.bms.com](http://www.bms.com)

**Bayer-Schering Pharma:** Wirkstoff Sagopilone. Indikation gegen solide Tumore (z.B. Eierstockkrebs, Brustkrebs). Klinische Tests Phase II. [www.bayerscheringpharma.de](http://www.bayerscheringpharma.de)



Dies sind stark vergrößerte Nieren-Zellen einer Ratte – unter dem Einfluss des Epothilons. Grün ist jeweils das Zellskelett zu erkennen, die Mikrotubuli. Durch das Epothilon ist das Tubulin-Netzwerk (grün) jetzt erstarrt und zusammengeklumpt, aus zwei Polen sind viele geworden. Die Zellteilung funktioniert nicht mehr. Das Blaue sind die Zellkerne – normalerweise rund. Wir sehen, wie sie sich jetzt auflösen. Foto: Florenz Sasse/HZI

„Sie nutzen die selben Überlebens-Mechanismen wie andere Zellen auch“, sagt Wörmann. Einer dieser Mechanismen ist eine Art Pumpe. Damit pumpt die Zelle eingedrungene Schadstoffe hinaus. Normalerweise hilft uns das beim Überleben.

Aber auch Krebs-Zellen verfügen über diese Pumpe – und andere Verteidigungs-Mechanismen. Mehr noch: Sie können besser wachsen, sie sind widerstandsfähiger und langlebiger als normale Zellen. Das ist das Problem.

Und trotzdem sind die Veröffentlichungen über die klinischen Studien mit dem Epothilon, die 2007 erscheinen, ein Paukenschlag. Es

kann helfen. Die Ergebnisse werden auf den großen Krebs-Kongressen weltweit diskutiert. Biologe Hans Reichenbach vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig, einer der Väter des Epothilons, beschreibt dies so: „Es macht nicht alle Menschen glücklich, aber es hat die Wirkung, die wir uns alle erhofft haben.“

Können die neuen Medikamente auch gegen andere Krebs-Arten helfen, nicht nur gegen Brust-Krebs?

„Zunächst hat unser Partner Bristol-Myers Squibb auf Brustkrebs gesetzt. Die wollten natürlich schnell eine Zulassung haben – und die Ersten auf dem Markt sein“, berichtet Hans Reichenbach.

Das ist gelungen. Jetzt richtet sich der Blick auf weitere Anwendungsmöglichkeiten.

In den klinischen Studien der Phase II und III (siehe Stichwort) waren auch andere Krebs-Arten mit behandelt worden. „Im Resultat wird man wahrscheinlich als nächstes versuchen, ob man eine Zulassung für Prostata-Krebs anstrebt“, vermutet Reichenbach.

In den klinischen Studien wird auch herausgefunden, wie, in welchen Dosen und in welchen Abständen das neue Medikament gegeben werden muss. Und letztlich auch, was es dann kostet.

Das Brustkrebs-Medikament, das jetzt in den USA als erstes auf Epot-

hilon-Basis auf dem Markt ist, ist eine Chemotherapie-Infusion. Sie wird im Abstand von drei Wochen gegeben. „Nach sechs Wochen kann man sehen, ob das Medikament anspricht“, sagt Wörmann.

Ein Durchgang kostet 3500 Euro. Bis zur Sichtbarkeit des Erfolgs oder bis zum Abbruch kostet die Behandlung nach seinen Angaben 10 500 Euro.

Weltweit richten Patientinnen, die mit dem Rücken zur Wand stehen, den Blick jetzt auf das neue Medikament – auch in unserer Region. Einstweilen ist es erst in den USA zugelassen. Experten rechnen damit, dass es auch in Europa 2008 so weit sein könnte.

Kann man es trotzdem in Deutschland jetzt schon bekommen, kann der Arzt es verschreiben?

„Es kann unter bestimmten Bedingungen importiert werden“, sagt Wörmann. Wenn es für Todkranke keine andere Behandlungsmöglichkeit gibt, ist es möglich. „Das muss man mit den einzelnen Kostenträgern besprechen.“

### SO GEHT ES WEITER

Lesen Sie am nächsten Mittwoch die Fortsetzung unseres Wissenschafts-Reports auf der Campus-Seite: Das Epothilon ist nicht die einzige neue Hoffnung im Kampf gegen den Krebs.

#### Klinische Prüfung

Zunächst hat ein Wirkstoff oft bereits ein Jahrzehnt vorklinischer Studien durchlaufen, u.a. mit Tierversuchen. In klinischen Studien werden dann neue Medikamente am Menschen erforscht, hier in der Onkologie (Krebsheilkunde). Es gibt die verschiedenen Stadien:

**Phase I:** Es geht um die Ermittlung der maximal tolerablen Dosis.

**Phase II:** Das Nebenwirkungsspektrum wird umfassender ermittelt. Von den ersten 14 Patienten muss mindestens bei einem der Tumor zu-

rückgehen, damit die Studie fortgesetzt werden kann.

**Phase III:** Die Therapie wird mit dem bisherigen Standard verglichen und soll ihre Überlegenheit, geringere Nebenwirkungen und bessere Verträglichkeit unter Beweis stellen. Bei einem völlig neuartigen Medikament kann der bisherige Standard auch die Nichtbehandlung sein.

**Phase IV:** Auch bei bereits zugelassenen Medikamenten werden Daten über Wirksamkeit und Nebenwirkungen gesammelt.

# Wissenschafts-Report Etophilon

Die Geschichte des Naturstoffs Etophilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) heißt heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.

## Angriffsziel: Krebs

Wie ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 8): Die Hoffnung der Patientinnen und die Chancen – Interview mit Professor Bernhard Wörmann

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA kam jetzt ein neues Brustkrebs-Medikament auf den Markt. Es basiert auf einem Naturstoff, der von Bakterien produziert wird und 1987 in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) entdeckt und seitdem erforscht wurde: das Etophilon.

Die Forscher ahnen zunächst nicht, welches Potenzial in ihrer Entdeckung steckt. Dann stellt sich heraus, dass Etophilon wie das bereits bekannte Taxol gegen Tumore wirksam ist.

Biologen und Chemiker verändern das Etophilon immer wieder – so lange, bis es als Medikament die klinischen Studien durchläuft. Immer mehr Medikamente auf Etophilon-Basis gehen in die Tests – nicht nur gegen Brustkrebs.

Sind die Hoffnungen der Patientinnen auf das neue Medikament berechtigt? Können Sie es auch bei uns schon bekommen? Welche anderen Strategien im Kampf gegen Krebs gibt es? Darüber sprach Henning Noske mit dem Krebs-Mediziner Professor Bernhard Wörmann.

Die Fortschritte in der Krebs-Medizin betreffen neue Medikamente und neue Strategien. Können Sie das Wichtigste für unsere Leser zusammenfassen?

Es gibt zwei Richtungen. Zum einen Etophilon: Stoffe aus der Naturmedizin, die eine ähnliche Wirkung wie übliche Chemotherapien haben – zum Teil aber ein breiteres Wirkungsspektrum und die Hoffnung auf weniger Nebenwirkungen. Die andere Richtung ist, dass vieles von dem, was in den letzten Jahren biologisch über die Krebs-Entstehung oder auch Krebs-Verbreitung gelernt wurde, jetzt gezielt in Medikamente umgesetzt wird.

Neue Medikamente auf Etophilon-Basis hindern Zellen an der Teilung. Das trifft Tumore, weil sich Krebszellen besonders häufig teilen.

Das ist die übliche Strategie, wie man Chemotherapie-Medikamente identifiziert. Eines der Probleme der Krebs-Verbreitung sind aber sogenannte „Schläfer“. Sie werden durch Medikamente, die auf Zellteilung gerichtet sind, nicht erwischt. „Schläfer“ sind Tumorzellen, die eine Ruhephase haben – und sich nicht teilen und über Jahre im Körper sein können.

### ZUR PERSON

#### Bernhard Wörmann

Professor Bernhard Wörmann (53) ist Chefarzt der Klinik für Hämatologie und Onkologie am Städtischen Klinikum in Braunschweig und Vorsitzender des Tumorzentrums Süd-Ost-Niedersachsen. Er ist Vorstandsmitglied des Berufsverbandes Deutscher Internisten und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.



Wie sieht hier die Strategie aus?

Zum Beispiel, das Immunsystem in stärkerem Maße zu aktivieren – in der Hoffnung, dass es auch ruhende Zellen entdecken und eliminieren kann. Eine Strategie der Immuntherapie ist es, Zellen im Körper mit Antikörpern zu markieren. Dann erkennt das Immunsystem Tumorzellen. Hier werden im Moment jedes Jahr neue Medikamente zugelassen.

Wie kann man verhindern, dass sich Krebs-Zellen im Körper ausbreiten?

Metastasen können nur dann wachsen, wenn sie durch Blutversorgung Nährstoffe bekommen. Blutgefäße kann sich der Tumor gewissermaßen aus der Umgebung heraus abrufen. Er gibt also ein erfolgreiches Signal: Ich brauche Gefäße. Wenn man dieses Signal unterbindet, den Botenstoff rechtzeitig abfängt – dann ist das eine Strategie, um Metastasenbildung zu verhindern.

Was gibt es noch?

Bei bestimmten Tumoren wissen wir genau, was den Krebs ausgelöst hat. Das haben wir zum Beispiel gesehen bei Leukämie und Nierenkrebs. Ein bestimmtes Gen wird an- und abgeschaltet – man kann gezielte Strategien anwenden, ein Molekül zu „designen“, das genau diese Funktion hemmt.

Ein erstes Medikament auf Etophilon-Basis ist jetzt in den USA auf dem Markt. Kann man es auch schon in Deutschland bekommen?

Das Schlagwort ist der sogenannte Off-Label-Use. Es heißt, dass außerhalb der Zulassung ein Medikament in Deutschland nur unter sehr eingeschränkten Bedingungen eingesetzt werden kann.

Doch es kann eingesetzt werden?

Ja, wenn die Bedingungen für den Off-Label-Use erfüllt sind – und man es dann importiert.

Welche Bedingungen?

Es muss ein Patient mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung sein, für den keine anderen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Und der Kostenträger muss zustimmen.

Zahlt die Krankenkasse?

Das muss man mit den einzelnen Kostenträgern besprechen. Man kann es ihnen nicht vorschreiben. Grundsätzlich haben wir die Erfahrung, dass sie, wenn die Bedingungen erfüllt sind, in der Regel den Patienten in der Mehrzahl sehr zugewandt sind.

Wie oft kommt das vor?

In großen Kliniken sicherlich einmal pro Woche.

Also auch in unserer Region?

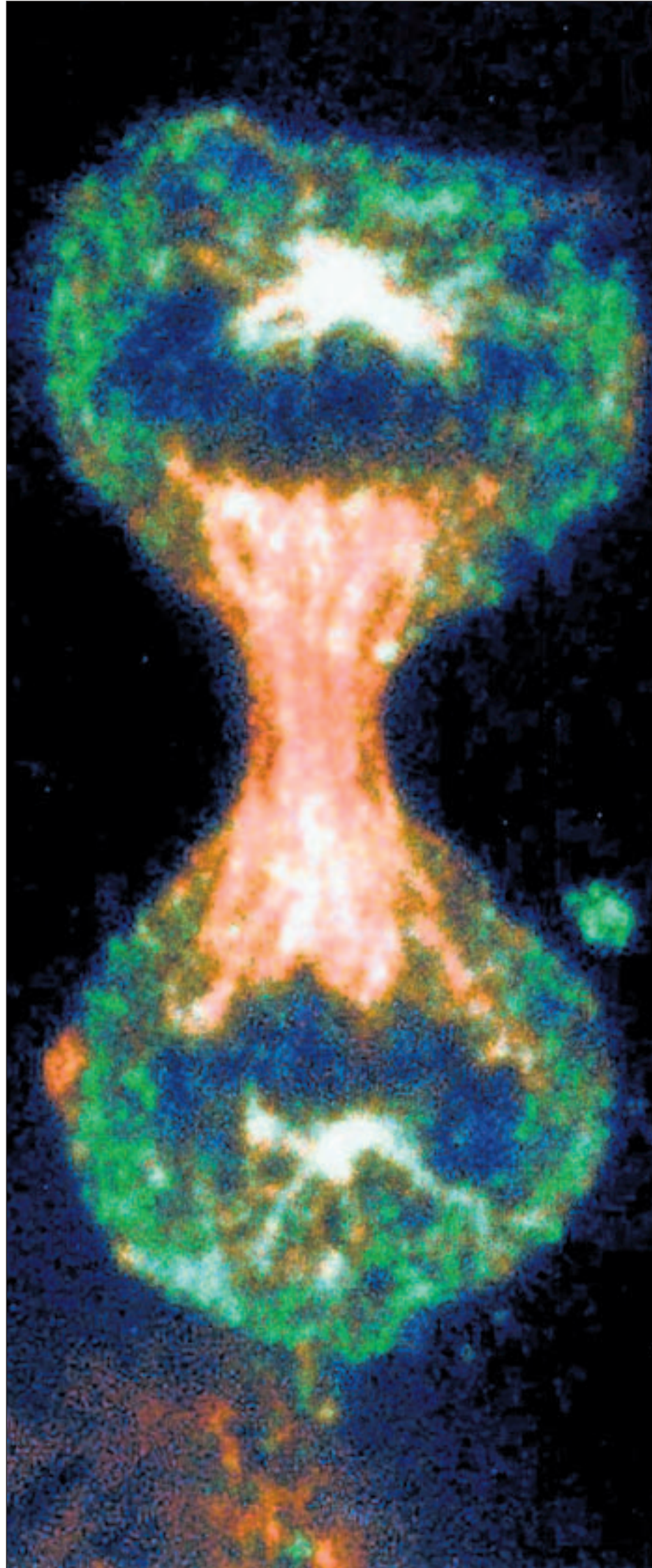
Ja.

Wird denn das Etophilon später auch in Deutschland zugelassen?

Das können wir erwarten.

Darf man Hoffnung machen, ist das nicht Werbung für einen Pharmakonzern?

Man muss immer sehr vorsichtig damit sein, was einem die Firmen als Daten präsentieren. Wir legen großen Wert darauf, dass wir Informationen über Medikamente von denen bekommen, die mit der Sub-



Extrem vergrößert: Teilung einer Krebszelle. Neue Krebs-Medikamente können die Zellteilung blockieren. Foto: dpa

stanz arbeiten und Patienten behandeln – und nicht aus Hochglanzbrochüren.

Wir merken ja, dass durch die pharmazeutischen Firmen zunehmend Reklame gemacht wird. Es gibt derzeit eine große Diskussion, dass Selbsthilfegruppen von Firmen kontaktiert werden. Und das ist sehr gefährlich.

Da wird nur mit Hoffnung gearbeitet. Die kann gerechtfertigt sein – kann aber auch zu falschen, völlig überzogenen Erwartungen führen.

Hilft das neue Medikament jedem Patienten?

Nein, es hängt wirklich von der Art des Tumors ab. Es hängt einmal von der Grundgruppe ab, dem Brustkrebs.

Aber selbst innerhalb dieser Grundgruppe Brustkrebs wird es Patienten geben, die ansprechen und welche, die nicht ansprechen.

Was vermuten Sie, wie diese neue Klasse von Medikamenten – die

Etophilonen – sich entwickeln wird?

Insgesamt glaube ich, dass sie gerade wegen des günstigen Nebenwirkungs-Spektrums eine gute Zukunft hat.

Endgültig wird man den Krebs nie heilen können?

Ich glaube, dass es zunehmend Arten gibt, die wir auch heilen können. Aber weil Krebs eben eine Alterskrankheit ist, haben wir bei vielen Patienten auch nur den Anspruch, mit möglichst wenig Nebenwirkungen möglichst viel qualitätsreiche Lebenszeit zu gewinnen. Deswegen ist es wichtig, Medikamente zu finden, die wenig Nebenwirkungen haben, die man ambulant geben kann.

Welche Krebsarten sind bereits jetzt heilbar oder beherrschbar?

Ein typisches Beispiel dafür ist der Hodenkrebs, bei dem wir über 90 Prozent heilen. Dazu bestimmte Arten von Lymphknotenkrebs, wo wir über 80 Prozent heilen.

Mit welchen Medikamenten?

Das sind durchaus gängige Chemotherapie-Medikamente. Beim Lymphknotenkrebs kombinieren wir Chemotherapie und Immuntherapie mit Antikörpern. Dann ist die Heilungsrate nochmal gesteigert.

Diese Medikamente können wirksamer sein als neue Medikamente, auf die sich vielleicht immer gleich die allergrößten Hoffnungen richten?

Ja, man sollte das Kind nicht mit dem Bade ausschütten.

Wenn ich von einem neuen Medikament gehört habe, dann kann ich mich an meinen Arzt wenden?

Ja, unbedingt danach fragen. Und wirklich schauen, dass man jemand Erfahrenes dazu findet, der sich für einen reinhängt. Jemand, der onkologisch versiert ist. Das muss nicht die Klinik sein. Das kann auch ein niedergelassener Kollege sein, der die neuen Entwicklungen kennt – und der sich reinhängt.

Und im Zweifelsfall mit der Krankenkasse verhandelt?

Ja, so ist es, der schaut, wie man das besorgen kann – und mit dem Kostenträger in den Clinch geht. Es könnte sein, dass es in einem Jahr zu spät ist. Man darf eben die Patienten nicht dafür bestrafen, dass die Behörden noch nicht die Arbeit geleistet haben.

### SO GEHT ES WEITER

Lesen Sie demnächst die Fortsetzung unseres Wissenschafts-Reports auf der Campus-Seite: Im Braunschweiger Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung werden neue Entdeckungen gemacht.

# Wissenschafts-Report Epothilon

Die Geschichte des Naturstoffs Epothilon, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir erzählen sie auf unserer Campus-Seite und stellen dabei die wichtigsten Akteure und Stationen vor. Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) heißt heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.

## Diese Forscher haben ein Krebs-Medikament entdeckt

- ① **Prof. Dietmar Schomburg.** Der Chemiker sorgte für die Röntgen-Strukturanalyse des Epothilons. Er ist heute Professor für Biochemie und Biotechnologie der TU Braunschweig.
- ② **Dr. Herbert Irschik.** Der Biologe sorgte für ein technisch nutzbares Verfahren zur Produktion von Epothilon in gewünschter Menge und Zeit.
- ③ **Dr. Florenz Sasse.** Der Biologe sah als Erster die Wirkung von Epothilon auf Körperzellen.
- ④ **Prof. Hans Reichenbach** leitete bis 2001 die Abteilung Biologie der Naturstoffe. Er gilt gemeinsam mit Gerhard Höfle als Vater des Epothilons.
- ⑤ **Dr. Klaus Gerth** entdeckte als Erster die Wirkung der Epothilone. Der Biologe war später an der Produktionssteigerung beteiligt.
- ⑥ **Norbert Bedorf.** Der Naturstoff-Chemiker isolierte die reinen, biologisch aktiven Substanzen und klärte die chemischen Strukturen von Epothilon auf.
- ⑦ **Dr. Nicole Horstmann.** Ausgehend vom Naturstoff stellte die Chemikerin durch Synthese neue Epothilon-Verbindungen her.
- ⑧ **Prof. Gerhard Höfle** leitete bis 2005 die Abteilung Naturstoff-Chemie. Er gilt gemeinsam mit Hans Reichenbach als Vater des Epothilons.
- ⑨ **Heinrich Steinmetz.** Der Chemie-Ingenieur sorgte für Isolierung und Aufklärung von neuen Epothilon-Varianten und die Produktion der Epothilone in größeren Mengen.



Diese Gruppe hat in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung das Epothilon entdeckt und erforscht und dafür gesorgt, dass ein neues Krebsmedikament entwickelt werden konnte. Wir stellen die Mitglieder von links nach rechts im einzelnen vor. Foto: Gramann/HZI

## „Wir haben gezeigt, wie man es macht“

Ein Krebs-Medikament entsteht (Teil 9 und Schluss): Erfolgsgeschichte als Modell für die Forschung – Interview mit Professor Rudi Balling

### WAS BISHER GESCHAH

In den USA kam im November 2007 ein neues Brustkrebs-Medikament auf den Markt. Es basiert auf einem Naturstoff, der von Bakterien produziert wird und 1987 in Braunschweig in der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) entdeckt und seitdem erforscht wurde: das Epothilon.

Die Forscher ahnen zunächst nicht, welches Potenzial in ihrer Entdeckung steckt. Dann stellt sich heraus, dass Epothilon wie das bereits bekannte Taxol gegen Tumore wirksam ist. Biologen und Chemiker verändern das Epothilon immer wieder – so lange, bis es als Krebs-Medikament die klinischen Studien durchläuft.

Mit dem wissenschaftlichen Geschäftsführer des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung, Professor Rudi Balling, sprach Henning Noske.

Die Erfolgsgeschichte Epothilon – was ist aus Ihrer Sicht daran das Wichtigste?

Erster Punkt: Es zeigt sich, dass man einen langen Atem haben muss. Epothilon ist eine Entwicklung, die über 20 Jahre gelaufen ist – bis es in die Klinik gekommen ist. Der Ausgangspunkt war die Strategie: Wir suchen Naturstoffe aus Bakterien, die für medizinische Zwecke wertvoll sind.

Zweiter Punkt: Es zeigt sich immer mehr, dass verschiedene Fachdisziplinen zusammenarbeiten müssen – hier besonders die Chemie, die Biologie und die Medizin. Die Zeit der Einzelkämpfer ist vorbei. Das haben die erfolgreichen Mitarbeiter beim Epothilon-Projekt, die Sie auf dieser Seite präsentieren, schon vor 20 Jahren angefangen und vorgelebt. Heute ist es „in“.

Hat sich also erwiesen, dass die Forschung die großen auf sie gerichteten Hoffnungen erfüllen kann?

In Bezug auf das Epothilon – eindeutig ja. Die Fähigkeit, Naturstoffe zu nutzen und durch Forschung nutzbar zu machen, ist auch bezweifelt worden. Die Hoffnungen haben sich jetzt bestätigt. Ja, wir haben am Ende ein wichtiges Medikament in der Krebs-Therapie bekommen.

Die Epothilon-Geschichte begann schon vor mehr als 20 Jahren. Was haben Sie denn für aktuelle Eisen für die Zukunft im Feuer?

Das Wichtige an der Epothilon-Geschichte ist: Um es zu finden, haben wir viele Myxobakterien-Stämme untersucht. Es gibt bei uns eine Sammlung von über 6000 verschiedenen Stämmen. Wir haben in den vergangenen 20 Jahren über 100 verschiedene Substanzen herausgezogen, die aber zum großen Teil nur auf eine oder zwei medizinische Anwendungen hin untersucht wurden – Anti-Infektiva oder Anti-Krebs-Wirkungen.

Die Eisen, die wir jetzt schmieden wollen und auch schon schmieden, sehen so aus: Wir untersuchen die 100 Substanzen und die 6000 Bakterienstämme noch weiter – jetzt aber auch auf andere medizinische Anwendungen.

Können Sie Beispiele nennen?

Natürlich wieder auf Anti-Krebs-Wirkungen. Aber auch auf Wirkungen gegen Malaria, Tuberkulose, Hepatitis. Da haben wir ein paar interessante Kandidaten im Feuer. Aber bevor wir herausposaunen, wir haben schon etwas, wollen wir die natürlich weiter testen. Der wichtigste Meilenstein ist das Zustandekommen eines Vertrages mit einem Industriepartner.

Welche Trends werden sichtbar?

Wir haben einige Substanzen, die Wirkung gegen Pilz-Infektionen zei-

gen. Wir haben weitere Substanzen, die Wirkung gegen Krebs zeigen. Besonders interessieren uns dann immer die Wirkungsmechanismen – und Substanzen mit neuen Wirkungsmechanismen. Sie greifen an einer anderen Stelle an. Dann kann man später auf Kombinationstherapien setzen – also zwei oder drei Substanzen geben, die alle einen anderen Wirkungsmechanismus haben. Dann ist immer die Wirkung am besten – und die Gefahr am geringsten, dass eine Resistenz aufbaut.

Eine der neuen Substanzen zum Beispiel sorgt dafür, dass eine Art Müllabfuhr in der Zelle gestört wird. Außerdem haben wir einige Substanzen, die gegen Malaria zu wirken scheinen. Auch die wollen wir genauer untersuchen.

Was sind denn die großen Gesundheitsprobleme auf der Welt, gegen die mit aller Macht geforscht und vorgegangen werden muss?

Die Haupt-Killer, die die Weltgesundheitsorganisation nennt, sind Malaria, Tuberkulose und HIV, also Aids. Wir suchen ja immer noch Impfstoffe gegen HIV – bisher ist nichts in Sicht. Da hilft Kombinationstherapie. Wir würden uns gern beteiligen an der Suche nach neuen antiviralen Mitteln als auch nach neuen Impfstoffen. Bei Tuberkulose ist auch noch kein Impfstoff vorhanden. Bei Anti-Infektiva gibt es das Problem der Resistenzen, da wollen wir ran. Und bei Malaria ist es kompliziert, dass die Übertragung über Insekten erfolgt. Da sucht man etwas, was an dieser Stelle angreift.

Wenn man alle Disziplinen und Mittel zu einer Art Mega-Forschung zusammenschalten würde, könnte man

dann alle Krankheiten besiegen?

Ganz klar: Nein. Hier ist Bescheidenheit angesagt. Wir werden allerdings in den nächsten Jahren eine erheblich bessere Vorhersage von Risiken oder Wahrscheinlichkeiten einer Krankheitsentstehung machen können. Besonders bei der Prävention von Krankheiten bei besonders Gefährdeten – entweder genetisch oder umweltbedingt – wird sich in den nächsten Jahren ein großer Fortschritt zeigen.

Was noch kommen wird, das ist eine mehr individualisierte, personalisierte Medizin. Der Einzelne kann genauer auf Risikofaktoren untersucht werden. Das alles löst jedoch nicht das Problem, dass wir als Menschen sterblich sind und es immer bleiben.

In unseren Ländern wird sich indes die Lebenserwartung weiter erhöhen – zehn Jahre länger sind ja schon absehbar. Ich sprach jedoch von unseren Ländern – in den Entwicklungsländern haben wir völlig andere Probleme. In Afrika ist die Lebenserwartung beispielsweise gesunken. Da gibt es ganz andere Themen und Probleme. Ich bin etwas skeptisch, ob wir da mit Optimismus in die Zukunft schauen können.

2007 war für das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung sehr erfolgreich. Durch Mittel in Höhe von 50 Millionen Euro stellen Sie sich neu auf. Wohin geht die Reise?

Wir werden drei Dinge angehen. Erstens: Wir werden gemeinsam mit Uni Hannover, Medizinischer und Tierärztlicher Hochschule Hannover ein Wirkstoff-Zentrum aufbauen und versuchen, neue Anti-Infektiva und neue Wirk-Substanzen zu entwickeln. Im Grunde genommen ist dies die Strategie, wie wir sie mit dem Epot-

hilon begründet haben und wie sie zum Epothilon geführt hat. Jetzt wird es noch intensiver mit konzentrierten Methoden angegangen.

Zweitens: Wir werden gemeinsam mit der TU Braunschweig ein Systembiologie-Zentrum entwickeln. Da wollen wir die Zusammenarbeit von Ingenieuren aus Regelungstechnik, Elektrotechnik und Ingenieurwesen insgesamt nutzen, um biologische Prozesse vorherzusagen, zu modellieren und zu simulieren.

Das Thema Interdisziplinarität und die engere Zusammenarbeit mit der TU Braunschweig ist uns sowieso eine Herzensangelegenheit. Und da werden wir in den nächsten Jahren versuchen, die Braunschweiger Stärken zu nutzen.

Drittens: Wir werden mit der Medizinischen Hochschule und dem Fraunhofer-Institut in Hannover ein neues klinisches Phase-1-Zentrum bauen und etablieren. Da geht es darum, neue Medikamente zum ersten Mal im Menschen und in der Klinik in die Testphase zu bringen.

### ZUR PERSON

#### Rudi Balling (54)

ist seit 2001 wissenschaftlicher Geschäftsführer des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung. Er studierte Ernährungswissenschaften in Bonn und Pullman, USA. Balling promovierte auf dem Gebiet der Molekular- und Entwicklungsbiologie 1984 an der Medizinischen Fakultät in Aachen, wo er sich auch habilitierte. Vor seiner Tätigkeit in Braunschweig leitete er sieben Jahre das Institut für Säugetiergenetik am GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in München.



# Wissenschafts-Report Brustkrebs

Die Geschichte des Naturstoffs Etoposin, der als Grundlage eines neuen Krebs-Medikamentes in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde, ist eine der packendsten Reportagen des Wissenschaftsjournalismus. Wir haben sie von November 2007 bis Januar 2008 auf unserer Campus-Seite erzählt und die wichtigsten Akteure und Stationen vorgestellt. Jetzt besuchten wir eine der ersten Patientinnen.

## „So lange es Hoffnung gibt, kämpfe ich“

Die Etoposin-Geschichte – Besuch bei einer der ersten Patientinnen, die mit dem neuen Medikament behandelt werden

Von Henning Noske

Das Hospiz in Braunschweig hat sie vorsorglich schon einmal besichtigt. Gemeinsam mit ihrem Mann ist sie dort hingegangen, hat sich alles angeschaut. „Wenn es so weit ist, bin ich vorbereitet. Dann kann ich auch Abschied nehmen“, sagt Ingrid Zunk. „Aber so lange wie es Sinn macht, zu kämpfen, so lange kämpfe ich.“

Im Hospiz bereiten sich Menschen auf das Sterben vor. Und vor wenigen Monaten – im November 2007 – lag dieser Gedanke für sie sehr nahe. Nach einem durchaus guten Gefühl in den Wochen zuvor, hatte die 60-Jährige niederschmetternde Nachrichten erhalten. Metastasen in der Leber und entlang der Wirbelsäule. Brustkrebs im Endstadium. Die Chemotherapie sprach nicht mehr an.

„Austherapiert“ lautet ein nüchternes Schlagwort für diesen Zustand, das dennoch nicht annähernd beschreiben kann, was in einem Menschen in dieser Lage vorgeht. Austherapiert? Just zu diesem Zeitpunkt liest Ingrid Zunk in unserer Zeitung die Serie über das Krebs-Medikament Etoposin, das in Braunschweig entdeckt und erforscht wurde.

Es ist eine Hoffnung für Menschen wie sie, die mit dem Rücken zur Wand stehen. Eine Hoffnung, mehr nicht. „Das wäre doch etwas für mich“, denkt sie. „Aber da stand ja auch, dass es in Deutschland noch nicht zugelassen ist.“

Prof. Bernhard Wörmann vom Städtischen Klinikum Braunschweig erklärt: „Wenn für einen Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung keine andere Behandlungsmöglichkeit mehr besteht, kann ein Medikament importiert und auch in Deutschland eingesetzt werden. Allerdings muss der Kostenträger zustimmen.“

Es geht um das Brustkrebs-Medikament „Ixempra“, das erst im November 2007 die Zulassung auf dem US-amerikanischen Markt erhalten hatte. Das Besondere: Es basiert auf dem Etoposin, das Braunschweiger Forscher entdeckt haben. Mehr noch: Sie haben den Naturstoff gemeinsam mit den Amerikanern zum verträglichen und zugelassenen Medikament weiterentwickelt.

So funktioniert es: Der von speziellen Bakterien produzierte Naturstoff Etoposin klammert das Zellskelett, die so genannten Mikrotubuli. Normalerweise gehen sie auseinander, um die Zellteilung zu ermöglichen. Die funktioniert aber nun nicht mehr. Und das trifft besonders Zellen, die sich häufig teilen. Krebs.

Etoposin ist also ein Zellgift, ein Zytostatikum. Um es als Chemotherapie einsetzbar zu machen, ist es immer wieder verändert worden. Die Forscher verändern das Molekül so lange, bis es die Patientinnen nicht umbringt, sondern ihnen vielleicht hilft. Die Ärzte haben ein neues Medikament in der Hand – der erste neue Naturstoff gegen Krebs seit 1992. Mehr als zwei Jahrzehnte lang dauerte die Entwicklung.

Wörmann stellt einen Antrag auf „Ixempra“ bei Ingrid Zunks Krankenkasse. Eine einzige Infusion mit dem neuen Medikament kostet 3500 Euro. Die Kasse stimmt zu.

Der Januar 2008 verläuft für Ingrid Zunk mit Untersuchungen, Blutabnahmen, Computer-Tomographie. Dann ist es so weit. Zwei Durchgänge mit dem neuem Brustkrebs-Medikament werden ihr zunächst genehmigt. Sie werden im Abstand von drei Wochen gegeben. Dann will man weitersehen. Sie ist eine der ersten Patientinnen in Braunschweig.



„Fotografieren Sie mich mit meinen Lieblings-Blumen“, sagt Ingrid Zunk und spricht über ihre Krankheit und ihre Hoffnungen.

Foto: Henning Noske

Am Faschings-Dienstag, dem 5. Februar, um 11 Uhr liegt Ingrid Zunk in einem Ruhesessel im Klinikum Celler Straße. Die Ärzte haben ihr einen Port in eine Vene unterhalb des Schlüsselbeins gelegt. Ein Schlauch spült die Flüssigkeit zum Herzen, damit es von dort gut verteilt werden kann.

Vier solcher Ruhesessel stehen im Behandlungsraum – alle sind besetzt. Drei Männer und eine Frau. Am Schlauch. Drei Stunden dauert die Infusion. Hinterher kann Ingrid Zunk nicht mehr Auto fahren. „Man befindet sich in so einem Dämmerzustand, aber es geht“, sagt sie. Ihr

„Mir war nicht klar, dass die Forschung so lange dauert – und am Ende etwas mit mir zu tun haben könnte“

Ingrid Zunk

Mann holt sie ab und fährt sie nach Hause. Sie isst noch ein wenig, geht dann früh ins Bett. „Man betet noch, dass es hilft.“

Drei Wochen später, am 26. Februar, wiederholt sich diese Prozedur. Hoffnung keimt auf. „Keine Frau soll vorschnell aufgeben. Es ist immer einen Versuch wert“, sagt sie. Dass es überhaupt noch Hoffnung gibt, verdankt sie einer Art Gnade der späten Geburt. „Wäre ich zehn Jahre früher geboren, wäre ich vermutlich schon tot“, sagt sie.

Schon einmal hat ihr Medizin geholfen – das war nach dem Entdecken ihrer Krankheit 2002. Brust-Operation. Die erste Chemotherapie sprach damals an. „Ich hatte dann vier gute Jahre“, erinnert sie sich. Jahre, in denen sie sich ihren zwei erwachsenen Töchtern widmen konnte. Ihren Hobbys, dem Armbrustschießen in der Querumer Schützengilde und dem Singen im Veltenhofer Mühlen-Chor. Den aus-

gedehnten Spaziergängen mit ihrem Mann Gerd-Jürgen.

Noch im vergangenen Jahr hat Ingrid Zunk über mehrere Monate ihre beste Freundin beim Sterben bis zuletzt begleitet. Krebs. „Da wusste ich, was auf mich zukommt“, sagt sie.

Sie ist bei dieser nüchternen Haltung geblieben, besser ist es. „Kein Arzt kann irgend eine Garantie geben.“ Das neue Medikament ist für sie immerhin ein Stück neue Hoffnung, „ein neuer Strohhalm“. Studien in den USA zeigen, dass es das Überleben von „austherapierten“ Brustkrebs-Patientinnen durchschnittlich um etwas mehr als einen Monat verlängern kann.

Bloß – was heißt „durchschnittlich“ für den Einzelnen. Gar nichts.

Am Gründonnerstag liegt für Ingrid Zunk schließlich der neue Befund nach den ersten beiden Durchgängen vor. Die Zwischen-Untersuchung hat erstaunlich gute Werte geliefert. Die Metastasen sind kleiner geworden, die Blutwerte deutlich besser. Für die Braunschweigerin ist das die gute Nachricht, auf die sie gehofft hat: „Mein Körper spricht an“, sagt sie.

Diese Nachricht bleibt auch bei ihrer Krankenkasse nicht ohne Wirkung. Schon eine Stunde später faxt sie die Genehmigung für zwei weitere Durchgänge. Die Behandlung wird fortgesetzt. Gestern nahm Ingrid Zunk wieder für drei Stunden auf dem Ruhesessel in der Celler Straße Platz. In drei Wochen geht es weiter.

Wenn man will, spannt sich ein Bogen von den Braunschweiger Laboren, in denen das Etoposin entdeckt wurde, bis zu dieser Patientengeschichte.

Es ist eine Geschichte über fast drei Jahrzehnte mit schroffen Abbrüchen, Höhen und Tiefen. Aber am Ende eine Erfolgs-Geschichte. Ingrid Zunk sagt: „Mir war nicht klar, dass die Forschung so lange dauert – und am Ende etwas mit mir zu tun haben könnte. Man kann diesen Leuten nur danken.“

### ZEITTADEL



Hans Reichenbach (links) und Gerhard Höfle.

1975

Hans Reichenbach übernimmt die Leitung der Abteilung Mikrobiologie an der damaligen Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, dem heutigen Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI). Er hat seit den 1960-er Jahren die Erforschung der Myxobakterien begründet.

1978

Gerhard Höfle übernimmt die Leitung der Abteilung Naturstoffchemie an der GBF. Er isoliert mit seinem Team neue Naturstoffe aus den Myxobakterien.

1986

In Braunschweig wird entdeckt, dass Myxobakterium „Sorangium cellulosum, Stamm So ce 90“ das Wachstum von Pilzen stoppt. Der von dem Bakterienstamm produzierte Naturstoff Etoposin wird isoliert.

1988

Ein Chemie-Konzern interessiert sich für Etoposin. Es soll ein Pilzgift für die Landwirtschaft entwickelt werden.

1991

Die GBF-Wissenschaftler lassen sich Etoposin patentieren. Dann gibt es eine Enttäuschung: Tests zeigen, dass Etoposin nicht nur gegen Pilze wirkt, sondern auch die Pflanzen schädigt. Das ist das vorläufige Aus.

1995

Ein US-amerikanisches Pharma-Unternehmen sucht nach einer Substanz, die wie das Naturstoff-Krebsmedikament Taxol wirkt. Man testet 7000 Rohextrakte aus Pflanzen und Bakterien – und stößt auf das Etoposin aus Braunschweig. So wird es plötzlich zu einem weltweit gefragten Kandidaten für die Krebsforschung.

1995 - 1999

Die GBF-Forscher optimieren die Produktionsstämme und Produktionsverfahren für Etoposin. Es gelingt ihnen, das US-Unternehmen Bristol-Myers Squibb (BMS) als Industriepartner zu gewinnen. Deutschen Firmen war das Risiko einer Neuentwicklung zu hoch. Die Wissenschaftler übergeben BMS größere Mengen Etoposin zur Prüfung.

1999 - 2007

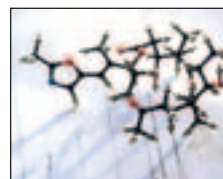
Chemische Optimierung des Moleküls, Tests auf Wirkungen und Nebenwirkungen und Entwicklung des Herstellungsprozesses. Alle Phasen der Klinischen Prüfung werden in den USA durchlaufen. Die amerikanische Zulassungsbehörde erteilt schließlich einer Variante des in Braunschweig entdeckten Etoposins die Zulassung als Krebsmedikament.

2008

In Braunschweig werden die ersten Brustkrebs-Patientinnen mit dem aus den USA importierten neuen Krebsmedikament behandelt. Für 2008 wird auch die Zulassung auf dem europäischen Markt erwartet.



Etoposin-Patent.



Das Etoposin-Molekül im Modell.

Fotos: HZI