

Wissenschafts-Report Epopthilon

Die Geschichte des Naturstoffs Epopthilon, 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: Epopthilon.

Epopthilon 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 Epopthilon steckt.

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

Es war bereits tot, aufgegeben – ein Puzzle, mit dem keiner mehr spielt. Das Epopthilon, 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 Epopthilone 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.

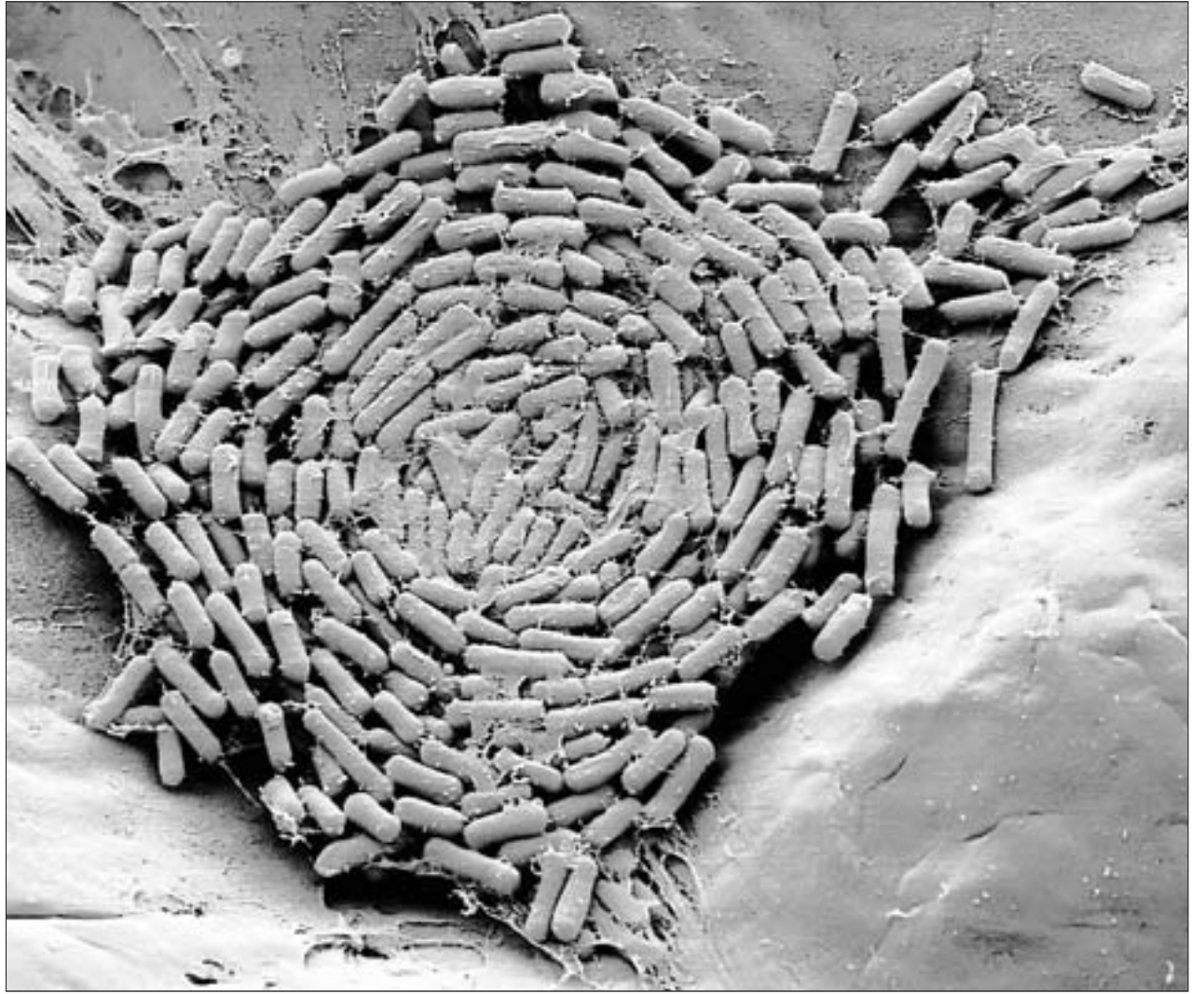
Mehr noch: Die Braunschweiger versäumen es in dieser Situation auch, den von ihnen entdeckten Myxobakterien-Stamm „Sorangium cellulosum“ So ce90 nicht nur national, sondern auch international patentieren zu lassen. Das soll sich rächen, wie sich später zeigt.

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 Epopthilon 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 Epopthilon, 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 Epopthilon. 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 Epopthilons

Mit Prof. Hans Reichenbach, der gemeinsam mit dem Naturstoff-Chemiker Prof. Gerhard Höfle als Entdecker des Epopthilons 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 Epopthilon 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 Epopthilon. 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.