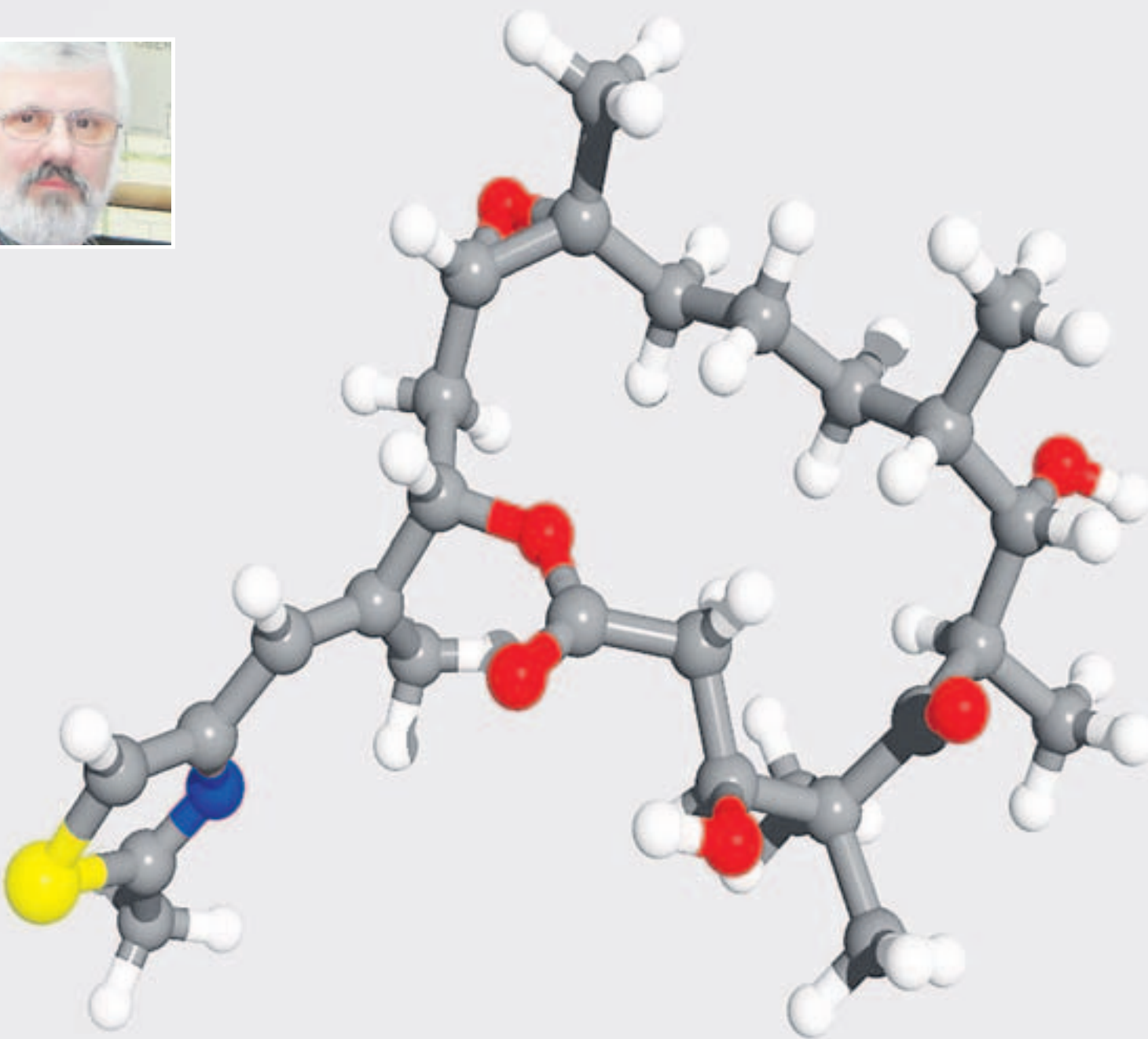


Wissenschafts-Report Epothilon

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 sind. 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 staunend 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