

Medizin aus der Natur – Neue Wirkstoffe in der Krebsforschung

Flora und Fauna werden bereits seit langer Zeit zur Herstellung von Arzneimitteln genutzt. Der Einsatz pflanzlicher Wirkstoffe geht zurück bis mindestens 2.600 vor Christus, als die Mesopotamier bereits Myrrhe, Zedern- und Zypressenöl therapeutisch einsetzten. Auch in der modernen Schulmedizin sind Wirkstoffe natürlichen Ursprungs von großer Bedeutung. Acht der 30 umsatzstärksten Arzneimittel in den USA sind derzeit natürlicher Herkunft.

Die Evolution stattet viele Pflanzen- und Tierarten mit Giftstoffen zur Feindesabwehr aus, insbesondere solche, die ortsbunden sind und nur eingeschränkte Möglichkeit zur Flucht oder des aktiven Widerstandes haben. Viele Arten verfügen über ein eindrucksvolles Repertoire chemischer Waffen.

Die Suche nach wirksamen Inhaltsstoffen hat Tradition. So wurden weltweit 1960 bis 1982 mehr als 114.000 Pflanzenextrakte in verschiedenen Labors auf ihre biologischen Wirkungen untersucht. Auch wirtschaftliche Erwägungen spielen dabei eine Rolle: Die direkten Kosten bis zur Zulassungsreife eines synthetischen Medikaments werden mit 24 bis 100 Millionen US-Dollar angegeben. Hingegen kann das Entdecken aktiver Wirkstoffe in der Natur deutlich kosteneffizienter sein.

In der Onkologie werden pflanzliche Wirkstoffe seit Jahren mit viel Erfolg eingesetzt. So entstammen die Medikamente Vincristin und Vinblastin, die zum Beispiel bei Lymphknoten- oder Harnblasentumoren eingesetzt werden, aus der tropischen Immergrün-Pflanze *Catharanthus roseus*. Etoposid als wichtige Behandlungssubstanz von Hodentumoren oder Lungenkrebs entstammt dem Maiapfel *Podophyllum*. Eine Reihe der wichtigsten neu zugelassenen Krebsmittel der vergangenen Jahre stammt aus pflanzlichen Quellen, beispielsweise Paclitaxel und Docetaxel aus Bestandteilen des Eibenbaums (*Taxus baccata* und *brevifolia*) oder Irinotecan und Topotecan aus dem Chinesischen Wunderbaum (*Camptotheca acuminata*).

Tierische Substanzen im Einsatz

Lange Tradition hat ebenfalls der Einsatz tierischer Produkte in der Medizin. Bereits die Sumerer verabreichten Präparate aus Schlangenhaut und Schildpatt, die alten Ägypter empfahlen Insekten, Fledermaus, Nilpferd- und Krokodilfett zur Behandlung verschiedener Erkrankungen. Auch der Zahn des Narwals und Steine aus den Gedärmen des Pottwals hatten

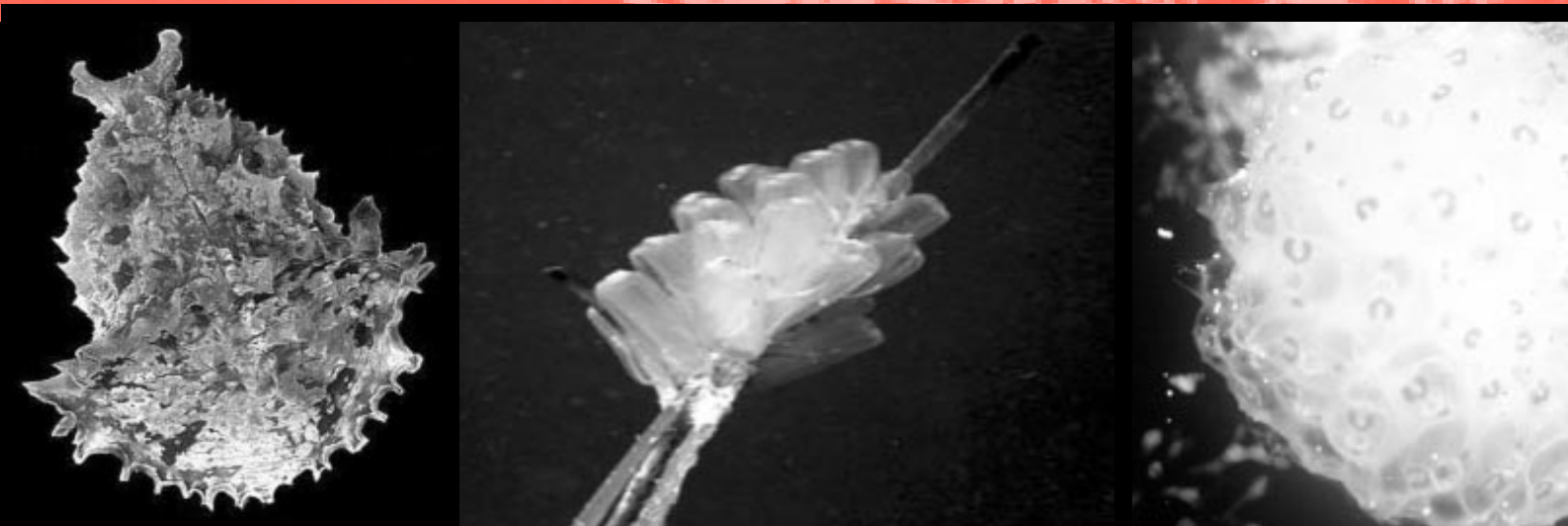
medizinhistorisch gewisse Bedeutung. In der modernen, naturwissenschaftlich geprägten Medizin finden sich ebenfalls Beispiele erfolgreicher Arzneimittel-Entwicklungen aus tierischen Organismen, einschließlich solcher aus dem Meer.

Die seriöse Erforschung von Meeresbewohnern für medizinische Zwecke begann in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts. Sie wurde erst möglich durch Fortschritte in der Tauchtechnik. Ein wichtiges Beispiel eines erfolgreichen Arzneimittels aus dem Meer ist Zytosinarabinosid, ein Grundbestandteil der modernen Leukämiebehandlung. Das Medikament geht zurück auf einen Wirkstoff, der in den 50er Jahren aus dem karibischen Schwamm *Cryptotheca crypta* isoliert werden konnte.

Zwischen 1960 und 1982 wurden weltweit etwa 16.000 Substanzen aus tierischen und pflanzlichen Meeresorganismen auf ihre Wirkung gegen Tumorzellen untersucht. Quellen solcher mariner Arzneimittel sind Seescheiden, Schwämme, Schnecken, Algen, Bakterien und andere. Die Suche nach entsprechenden Pflanzen und Tieren beschränkt sich nicht auf die schier unvorstellbare Artenvielfalt der tropischen Meere, sondern findet auch im Atlantik und im Mittelmeer statt.

Meeresschnecken und Seescheiden

Die algenfressende Meeresschnecke *Dolabella auricularia* (siehe Abb.) ist im Indischen Ozean, in Südostasien und im Pazifik zu Hause und wird auf Fiji auch als Delikatesse verspeist. Aus ihr lassen sich in geringster Konzentration sogenannte Dolastatine gewinnen, die inzwischen in klinischen Studien bei Krebspatienten untersucht werden. TZT-1027 ist einer der Wirkstoffe. Er wurde in Japan entwickelt und kann mittlerweile zum Teil künstlich hergestellt werden. Unsere mhh-Arbeitsgruppe hat Ende November 2001 im Rahmen eines Forschungsauftrags des Herstellers den ersten Patienten in Deutschland mit TZT-1027 behandelt. Dies erfolgte im



Dolabella auricularia: Diese Meeresschnecke produziert so genannte Dolastatine. Einer der Wirkstoffe wird derzeit in der Abteilung Hämatologie und Onkologie der MHH getestet. ***Ecteinascidia turbinata***: Substanzen aus der karibischen Seescheidenart werden derzeit weltweit in klinischen Studien geprüft. ***Aplidium albicans***: gehört zu den Manteltieren. Hier ist eine Gruppe geschlechtsreifer Tiere zu sehen, die fest am Untergrund verankert sind und ihre Nahrung durch Filtrieren des Meerwassers aufnehmen.

Was ist eine Phase I-Studie?

Phase I-Studien in der Onkologie untersuchen die Sicherheit und Verträglichkeit eines neuen Wirkstoffs und erarbeiten die optimale Dosierung (»Dosisfindungsstudien«). Sie sind der erste Schritt der Medikamenten-Erprobung nach umfassenden Zellkultur- und Tierversuchen. Gleichzeitig stellen sie eine besondere wissenschaftliche und ethische Herausforderung für die beteiligten Mitarbeiterinnen, Mitarbeiter und Patienten dar. In solche Studien gehen nur Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden ein, für die keine konventionellen Behandlungsmöglichkeiten mehr bestehen und die sich nach sehr

ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung freiwillig für den Therapieversuch zur Verfügung gestellt haben. Die Durchführung von Dosisfindungsstudien setzt neben entsprechender Erfahrung eine ganze Reihe formeller Rahmenbedingungen voraus, die unter anderem vom Arzneimittelgesetz vorgegeben werden und streng eingehalten werden müssen.

In der Abteilung Hämatologie und Onkologie der MHH werden derzeit vier solcher Phase I-Studien durchgeführt, davon drei mit Inhaltsstoffen natürlichem Ursprungs.

Rahmen einer Phase I-Studie (siehe Kasten) als Kooperation der Abteilungen Hämatologie und Onkologie sowie der Nuklearmedizin der mhh. Die Studie läuft derzeit weiter und nimmt neue Patienten auf.

Der Wirkstoff ET-743 entstammt einer karibischen Seescheidenart (*Ecteinascidia turbinata*; siehe Abb.) und wird derzeit in klinischen Studien weltweit bei mindestens 14 Tumorarten geprüft. Das Medikament ist bereits zur Zulassung für die Behandlung von Tumoren des Bindegewebes (Weichteilsarkome) bei den europäischen Behörden eingereicht worden. Hier erweitert ET-743 die Therapiemöglichkeiten ganz enorm, waren doch bisher für betroffene Patienten nur zwei mäßig wirksame Medikamente verfügbar. Auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs scheint das Präparat anzuschlagen. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der mhh haben bei der klinischen Entwicklung und Erprobung des neuen Wirkstoffs wichtige beratende Funktion gehabt und hatten als erste in Deutschland Zugang zu dem Arzneimittel für individuelle Heilversuche.

Aplidine wird aus der vor Ibiza entdeckten Mittelmeer-Seescheide *Aplidium albicans* (siehe Abb.) gewonnen. Das Medikament weist Wirkungen gegen verschiedene menschliche Tumoren auf. Mit dem Wirkstoff wurden bisher weltweit knapp 300 Tumorpatienten in Phase I-Studien behandelt. Durch unsere Initiative werden in Kürze bundesweit drei erkrankungsorientierte Studien aufgelegt, die den Einsatz beim Bauchspeicheldrüsenkrebs, Bronchialkarzinom und Speiseröhrenkarzinom testen sollen.

Artenvielfalt erhalten

Die Suche nach Wirkstoffen aus der Natur setzt einen sehr bedachten Umgang mit den natürlichen Ressourcen voraus. Der Erhalt der Artenvielfalt ist in diesem Zusammenhang besonders wichtig. Der wertvolle genetische Pool darf keinem biomedizinischen Raubbau zum Opfer fallen. Deshalb ist die Entwicklung (zum Teil) künstlich hergestellter Abkömmlinge der entdeckten Substanzen von besonderer Bedeutung. Hierzu führen wir auch in der mhh entsprechende klinische Prüfungen durch.

Inzwischen werden immer mehr natürliche Stoffe in der Onkologie getestet. So waren von 54 Wirkstoffen, die 1999 vom Nationalen Krebsforschungsinstitut der USA in klinischen Studien eingesetzt wurden, bereits 29 natürlichen Ursprungs. Noch gibt es viel zu entdecken: Bisher wurden von 250.000 bis 750.000 höheren Pflanzen auf der Erde weniger als 1 Prozent pharmakologisch untersucht; nur etwa 10 Prozent der mehr als 1,7 Millionen Insekten- und Spinnenarten sind heute überhaupt biologisch beschrieben und wenige der etwa 5.000 bekannten Amphibienarten sind hinreichend wissenschaftlich bearbeitet. Allerdings können die neuen Wirkstoffe nur dann richtig bewertet werden, wenn sie systematisch im Rahmen klinischer Studien erprobt werden. Die mhh hat in den vergangenen Jahren viele solcher Forschungsvorhaben geplant und durchgeführt. Auch in der Abteilung Hämatologie und Onkologie stieg die Zahl an Phase I-Studien an. Dies zeigt, dass die Hochschule von industriellen Auftraggebern als seriöser Partner angesehen wird und unterstreicht die internationale Bedeutung der mhh.

Patrick Schöffski

Neue Medikamente aus dem Meer



Unter Wasser: Suche nach geeigneten Meeresorganismen

Sind die Ozeane eine Ressource für neue Krebsmittel?

Diese Frage untersucht ein Forschungsprojekt, an dem die mhh beteiligt ist.

Die moderne Chemotherapie hat bei einigen Krebsarten die Heilungs- beziehungsweise Überlebensraten deutlich verbessern können. Dies gilt zum Beispiel für Blutkrebs. Für andere Tumoren wie Lungenkrebs fanden Wissenschaftler bislang noch keine verbesserte Behandlung. Ein Problem dabei: Tumorzellen sind gegen Chemotherapeutika resistent oder werden unter der Therapie resistent. Das liegt meist am Wirkmechanismus der Substanzen: Klassische Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil verursachen in Tumorzellen den programmierten Zelltod. Dafür wird in den Zellen ein funktionsfähiges Todesgen benötigt, das so genannte p53-Gen. Ist dieses Gen jedoch in den Zellen mutiert, reagieren die Tumoren schlecht auf die Chemotherapie.

Pflanzen, Pilze und Bakterien haben »chemische Waffen« entwickelt, um sich vor Fressfeinden zu schützen oder um das Wachstum von Mitbewohnern zu kontrollieren. Die Erfahrung zeigt, dass gute Chancen bestehen, in diesen Organismen Wirkstoffe zu finden, die das Wachstum von Tumorzellen hemmen. Meeresorganismen, insbesondere aus kalten Meeren, sind bisher unzureichend untersucht. Mit finanzieller Unterstützung des Landes Niedersachsen kooperieren seit 1998 verschiedene Arbeitsgruppen, um neue Substanzen aus Meeresorganismen zu isolieren: dazu gehören das Forschungszentrum Terramare in Wilhelmshaven, die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, die Universitäten Braunschweig, Göttingen und Hannover sowie die mhh.

Auf Tauchgängen werden die Meeresorganismen in der Nordsee gewonnen. Dort wählen Biologinnen und Biologen Algen, Schwämme, Pilze und Bakterien aus. Anschließend züchten Wissenschaftler die Proben im Labor und extrahieren die in den Organismen enthaltenen Wirkstoffe beziehungsweise deren Ausscheidungsprodukte. Anschließend werden sie getestet: Wie ist die Wirkung auf andere Bakterien, Pilze, Viren und Tumorzellen? Wenn ein Extrakt wirkt, so

werden die einzelnen Bestandteile isoliert, analysiert und später künstlich hergestellt.

In der mhh-Abteilung Pharmakologie wurden bisher mehr als 1.000 Extrakte mariner Lebewesen untersucht. Das Ziel: neue Prototypen von Chemotherapeutika zu finden, die gegen Tumorzellen mit funktionslosem p53-Gen wirksam sind. Bisher erfüllten 30 Stoffe dieses Kriterium. Eine Substanz, die genauer untersucht wurde, ist das von Gerhard Höfle und seinem Team in der GBF aus einem Stamm von Schleimbakterien isolierte Ratjadon, einem dem Leptomycin bestimmter mariner Bakterien sehr ähnlichem Produkt. Dr. Markus Kalesse von der Universität Hannover stellte die Substanz künstlich her. Die Abteilung Pharmakologie der mhh und die GBF konnten zeigen, dass Ratjadon in sehr niedriger Konzentration das Wachstum von Krebszellen mit funktionsfähigem und funktionslosem p53-Gen hemmt. Der Wirkstoff blockiert den Zellzyklus: In Tumorzellen mit funktionsfähigem p53-Gen stoppt er den Übergang aus der Ruhephase in die DNA-Synthesephase, in den anderen hemmt er die Zellteilung. Weiterhin konnte die Molekülstruktur bestimmt werden, die für die biologische Wirkung verantwortlich ist. Auf einfachem Weg wurden sehr ähnliche Substanzen hergestellt, die ebenfalls wirksam sind.

Um die Krebstherapie zu verbessern sind Anstrengungen aller Fachgebiete notwendig, dazu zählen die Chirurgie, die Strahlentherapie, die Immunologie und die Pharmakologie. Naturstoffe aus Meeresorganismen sind eine potentielle Quelle für neue Chemotherapeutika. Unsere Aufgabe ist, Prototypen neuer Substanzen zu finden und ihre Wirkungen zu charakterisieren. Industriepartner werden diese Substanzen dann so weiter entwickeln, dass sie Eingang in klinische Studien finden.

Winfried Beil