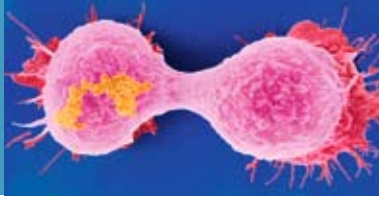


Sagopilon zeigt vielversprechende Wirkung gegen Tumore

# Schraubzwinge für das Zellskelett





*Mit zu den wirkungsvollsten Krebsmedikamenten zählen die sogenannten Taxane. Sie blockieren den Abbau des Zellskeletts und verhindern das Weiterwuchern des Tumors. Doch Tumorzellen besitzen Pumpen, mit denen sie die Taxane ausschleusen können. Jetzt hat Bayer HealthCare mit Sagopilon – einem neuartigen Wirkstoff aus der Substanzklasse der Epothilone – einen neuen Hoffnungsträger in der klinischen Prüfung: eine Substanz, die das Zellskelett stabilisiert und von den Pumpen der Zelle nicht erkannt und ausgeschleust wird.*

Wie ein zittriges kleines Würmchen schiebt sich die Tumorzelle voran. An einigen Stellen bilden sich blasenartige Ausläufer. Plötzlich bläht sich die Zelle zur Kugel und umgibt sich blitzartig mit einer dunklen, kreisrunden Hülle. Wenige Sekunden später plopt sie in zwei kleinere Zellen auseinander. Die runden Hüllen verlieren sich und zwei Würmchen ziehen ihres Wegs. Dieses spektakuläre Schauspiel, das in Wirklichkeit Stunden dauert – festgehalten in einem Video im Zeitraffer – ist millionenfacher Alltag in den Labors dieser Welt. Vor allem dort, wo Krebsforschung betrieben wird, analysieren Wissenschaftler das Verhalten von Tumorzellen auf diese Art. So auch in den Labors der Onkologen in Berlin-Wedding bei der Division Bayer Schering Pharma. Nach Behandlung der Zellen mit Sagopilon nimmt der Verlauf eine ganz andere Wendung: Die Zellen in der Kulturschale kommen über das Kugelstadium nicht hinaus. Während normale Zellen gerade einmal rund eine Stunde im Kugelstadium verharren, mühen sich diese Zellen geschlagene zehn Stunden, um sich zu teilen. Und statt sich am Ende in zwei saubere Hälften zu trennen, geschieht etwas anderes: Sie platzen einfach.

Unter der Federführung von Dr. Ulrich Klar wurden intensive Strukturveränderungen an Epothilonen – einer neuartigen Substanzklasse zur Krebsbehandlung – vorgenommen. Im Verlauf dieser Optimierung wurden mehr als 350 biologisch aktive

Epothilone synthetisiert, unter denen Sagopilon wegen seiner guten Eigenschaften zur klinischen Entwicklung ausgewählt wurde. Sagopilon besitzt sowohl in vitro (lat.: im Glas) – also außerhalb lebender Organismen – als auch in vivo (lat.: im Lebenden) eine hohe Wirksamkeit bei verschiedenen Modellen menschlicher Tumore: Beispielsweise gegen solche, die besonders sensibel gegenüber Taxanen sind oder die gegen Taxane oder andere häufig verwendete chemotherapeutische Substanzen resistent sind, also auf diese Verbindungen nicht mehr ansprechen. Sie alle reagieren empfindlich auf Sagopilon.

### Zahlreiche Tumorarten im Visier der Krebsforscher

Zurzeit wird die Substanz in einem umfassenden „Proof-of-concept“-Programm geprüft, das erste Aussagen über die Wirksamkeit bei Patienten ermöglichen soll. „Neben den Standardanwendungen, die man von den Taxanen kennt“, sagt Dr. Klaus Bosslet, Leiter der Therapeutischen Forschungseinheit Onkologie, „scheint Sagopilon auch gegen weitere Tumore wirksam zu sein. So könnte Sagopilon bei Hirntumoren einen wesentlichen Fortschritt für die Medizin bedeuten.“

Epothilone blockieren, wie die Videoaufnahme der realen Krebszellen anschaulich zeigt, die Zellteilung. Die ist schon

Krebsforscher: Guido Piechowiak (gr. Foto) bei der visuellen Kristallprüfung im Forschungslabor von Bayer Schering Pharma in Berlin, wo der Bayer-Wirkstoff Sagopilon von den Forschern (Foto re., v. li.) Dr. Jens Hoffmann, Dr. Ulrich Klar, Dr. Bernd Buchmann, Prof. Dr. Werner Skuballa, Dr. Wolfgang Schwede und Dr. Johannes Platzek – vor der Projektion des Wirkstoffmoleküls mit Target – maßgeblich entwickelt wurde.



lange im Visier der Forscher, schließlich werden die meisten Tumore durch ihre ungehemmte Teilungswut überhaupt erst gefährlich. Die ersten Präparate waren die Zytostatika. Sie schädigen Zellen, indem sie meist den Stoffwechsel während der Zellteilung stören. Epothilone greifen aber an einer ganz anderen Stelle an: Sie klemmen sich wie eine Schraubzwinge an einen Bestandteil des Zellskeletts – das Netzwerk aus Proteinfäden, das das Innere der Zellen kreuz und quer durchspannt und der Zelle sowohl Halt als auch Beweglichkeit gibt.

### Angriffspunkt: Proteinfäden im Innern der Krebszelle

Die Einzelfäden des Skeletts sind einfach strukturiert: Zwei Formen des Gerüstmoleküls bilden zusammen Untereinheiten, die in langen Strängen polymerisieren, wobei einige der miteinander leicht verwundenen Stränge einen röhrenförmigen Skelettfaden ergeben.

Der Name „Skelett“ ist allerdings etwas irreführend, weil es, anders als das menschliche Knochenskelett, ständig auf- und abgebaut wird. Das hat vor allem auf die Zellteilung dramatische Auswirkungen, denn gerade während dieser Phase läuft der Auf- und Abbauprozess des Skeletts besonders dynamisch, aber nach festen Spielregeln ab: Kaum sind die Chromosomen

zu der typischen X-förmigen Spindel zusammengeschnürt und haben sich in der Zellmitte eingefunden, werden die beiden Schenkel des X getrennt und von den feinen Fäden des Zellskeletts jeweils in die beiden Zellhälften gezogen. Wenn die beiden Hälften voneinander isoliert sind und die Chromosomen jeweils einen neuen zweiten Schenkel bekommen haben, ist die Zellteilung beendet. Kann sich das Zellskelett nicht abbauen, bleiben die Chromosomenfäden in der Zellmitte liegen, und es passiert erst einmal nichts. „Irgendwann melden dann zelleigene, molekulare Kontrollposten, dass ein womöglich sicherheitsrelevantes Problem vorliegt, und die Zelle zerstört sich selbst“, erklärt Klar die Folgen.

Dass das Zellskelett als Angriffsort für Krebsmedikamente taugt, belegen Mittel, die bereits seit Jahren erfolgreich eingesetzt werden: die Taxane. Ursprünglich aus der Rinde pazifischer Eiben gewonnen, werden sie heute aus Substanzen synthetisiert, die in den Nadeln der europäischen Eibe vorkommen. Wie die Epothilone hemmen die Taxane den Abbau des Zellskeletts.

Wozu aber sollte man sich die Mühe machen, mit den Epothilonen eine Alternative zu den Taxanen zu entwickeln, wenn sie am selben Ort angreifen? So potent die Taxane auch sind, sie haben ein Handicap: Häufig gelingt es den Tumorzellen, die Taxane über Pumpen aus den Zellen wieder auszuschleu-



Vorbereitung: Im Forschungslabor von Bayer Schering Pharma in Berlin baut Frank Kuczynski eine Destillationsapparatur auf – ein Schritt von vielen bei der Herstellung des neuen Wirkstoffs Sagopilone zu Testzwecken.



Krebsforscher: Dr. Klaus Bosslet glaubt, dass Sagopilone auch einen wesentlichen Fortschritt für die Medizin bei Hirntumoren bedeuten kann.



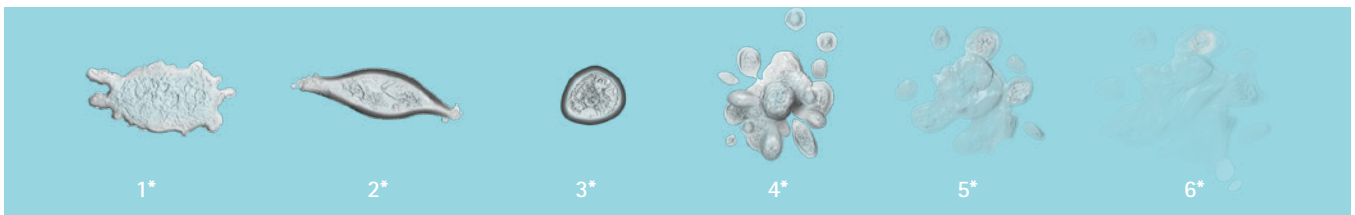
sen, bevor sie die Krebszellen angreifen können. Wegen dieser Resistenanfälligkeit sind weitere Mittel also hochwillkommen. Außerdem sind die Taxane, anders als die Epothilone, nicht wasserlöslich und müssen deshalb in einer öligen Flüssigkeit verabreicht werden, die Allergien hervorrufen kann.

### Uferschlamm-Bakterien als Ideengeber für neuen Wirkstoff

„Der Entwicklungsprozess der Epothilone bei Bayer Schering Pharma ist von einigen Umwegen geprägt“, erzählt Klar: Eines Tages bot ein externer Forscher eine von ihm entdeckte Substanz an, die er für ein mögliches Krebsmedikament hielt. Weil Schering damals aber andere Schwerpunkte hatte, wurde das

Angebot abgelehnt. Als dann doch Interesse an neuen Krebsmitteln aufkam, war es zu spät: Die Rechte an der Substanz hatte sich eine Konkurrenzfirma bereits gesichert. Die setzte auf das natürliche Produkt, und tatsächlich gelang es ihr, die schwer zähmbaren Uferschlamm-Bakterien in Kulturen zu halten und das Mittel daraus zu gewinnen. Doch wie so oft entpuppte sich die verpasste Gelegenheit als neue Chance: Die Bayer-Forscher synthetisierten ihr eigenes Epothilon, und heute besitzt Bayer Schering Pharma ein Epothilon, das einen etwas anderen Aufbau hat als das natürlich vorkommende und dadurch hervorragende Eigenschaften aufweist.

Doch der Weg dorthin war steinig: Klar und sein Team versuchten zunächst, die natürliche Substanz chemisch nachzubauen. Die Synthese des Moleküls war wegen seiner



## Wie Sagopilone wirkt

Unter dem Mikroskop lässt sich beobachten, wie die neue Substanz aus den Bayer-Labors namens Sagopilone Tumorzellen zerstört. In der oberen Reihe ist eine normale Zellteilung dargestellt. Die Tumorzelle (1), die in einer Nährlösung schwimmt, umgibt sich zunächst mit einer festen Zellhülle (2). Im Inneren schnurren die Chromosomen zu X-förmigen Fäden zusammen und ordnen sich in der Zellmitte (3) an. Beide Schenkel dieser X-Formen stellen je einen ganzen Chromosomensatz dar. Das Zellskelett zieht nun die beiden gleichen Schenkel auseinander, so dass in jeder Zelle eine Kopie des ganzen Chromosomensatzes liegt (4). Nach der Trennung (5) löst sich die feste Zellhülle auf. In den beiden

Tochterzellen wird der Chromosomensatz repliziert. Damit ist die Zellteilung abgeschlossen (6).

Wie die untere Reihe zeigt, verläuft die Zellteilung in Anwesenheit des neuen Bayer-Wirkstoffs zunächst normal (1\*, 2\*): Die Zelle trifft die nötigen Vorbereitungen, verharrt dann aber in der kugeligen Phase (3\*). Der Grund: Das Zellskelett ist durch die Anlagerung von Sagopilone so versteift, dass es die Chromosomen nicht mehr auseinander ziehen kann. Das Kontrollsystem der Zelle erkennt, dass ein gravierender Fehler vorliegt, und leitet den Selbstzerstörungsmechanismus ein. Schließlich platzt die Zelle (4\*), und ihre Einzelteile werden im Körper abgebaut (5\*, 6\*).

komplexen Struktur ungemein schwierig. Wieder war chemischer Genius gefragt, um die Strukturen so abzuändern, dass zwar die tumorzerstörende Wirkung erhalten blieb, aber die Nebenwirkungen abgemildert wurden. Die Aufgabe war also, wie Klar sagt, das „therapeutische Fenster“ weiter zu öffnen. Von rund 450 Verbindungen, die sich vom Ur-Epothilon durch kleine Abweichungen unterschieden, war etwa die Hälfte immer noch sehr vielversprechend. Gegen manche entwickelten die Kulturzellen bald Resistenzen, andere waren zu toxisch. Nach ungezählten In-vitro-Wirksamkeitstests wurden in enger Zusammenarbeit zwischen chemischer Synthese und dem Labor für In-vivo-Tumorpharmakologie unter der Leitung von Dr. Jens Hoffmann fünf bis sechs Kandidaten mit vorteilhaftem therapeutischem Fenster ausgewählt. Zum Favoriten wurde schließlich Sagopilon gekürt, weil es in allen Kategorien Bestnoten bekam und auch relativ gut zu synthetisieren war.

Doch die Synthese war aufwändig: Klars Team musste in insgesamt 39 Einzelschritten aus drei käuflichen Startmaterialien und über 100 weiteren Zutaten zunächst drei Unter-

einheiten herstellen, die es dann zu dem fertigen Molekül zusammensetzte – eine chemische Meisterleistung, die das Management des Unternehmens jedoch nicht entzückte, sondern eher entmutigte: Wie sollte ein solcher Aufwand jemals im großen Maßstab kosteneffizient betrieben werden können? „Denn das ist schließlich die entscheidende Frage für ein Pharmaunternehmen: Kann die Synthese so erfolgen, dass ausreichende Mengen an Testsubstanz und später an marktfähigem Produkt zu erwarten sind?“, erklärt Klar.

### Mit Hartnäckigkeit und Überzeugungskraft zum Forschungserfolg

Selbst die Kollegen waren skeptisch, erinnert sich der Krebsforscher. Der Leiter der Chemischen Entwicklung, Dr. Haribert Neh, hielt die Umsetzung der Synthese in einem größeren Maßstab jedoch für möglich und unterstützte deren Realisierung unter Federführung seines Abteilungsleiters Dr. Orlin Petrov nachhaltig. Nicht nur die Umsetzbarkeit, auch die Zeit war dabei ein Problem: Um einen chemischen Prozess-



Hoffnungsträger: Rund 450 verschiedene Epothilone-Verbindungen analysierten die Bayer-Forscher, bis sich Sagopilon – 5,5 mg davon befinden sich in dem kleinen Fläschchen – als Favorit herauskristallisierte.



Wirkstoffreinigung: Bodo Röhr befüllt eine Chromatographiesäule, die zur Trennung von Substanzgemischen und Aufreinigung von Reaktionsprodukten dient.

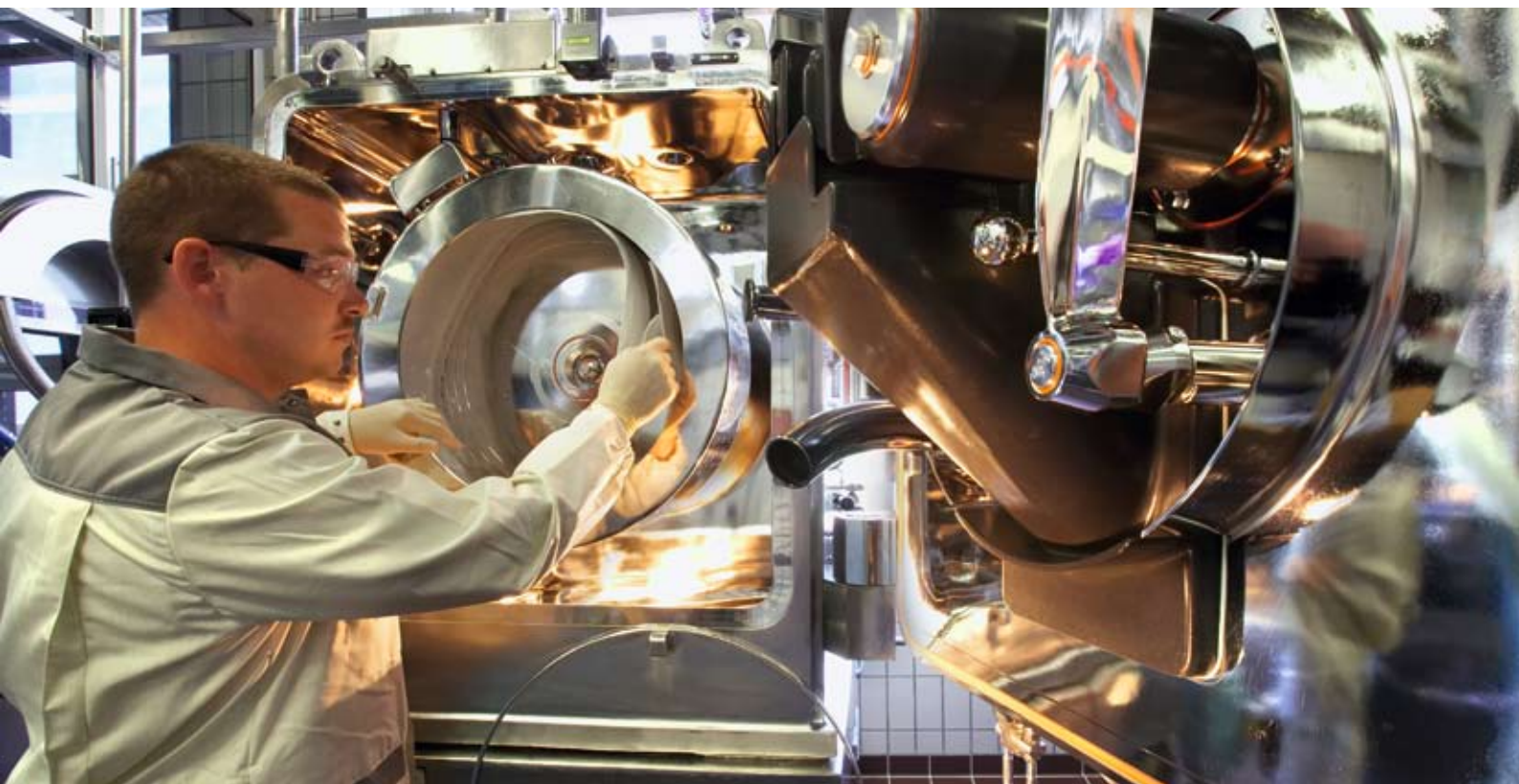


schritt aus dem Labor in den Fertigungsmaßstab zu übertragen, das sogenannte Upscaling, muss man normalerweise mit einem Monat rechnen. Bei 39 Schritten hätte das also über drei Jahre gedauert. So lange wollte – und konnte – Klar nicht warten. Um ausreichend Material für die noch anstehenden vorklinischen Studien zu bekommen, stellte er deshalb kurzerhand ein Chemiker- und Laborantenteam zusammen. Nach einem guten halben Jahr hielten sie 36 Gramm in Händen. Eine Menge, mit der theoretisch rund 200 Patienten versorgt werden könnten. Parallel arbeiteten die Kollegen unter Federführung von Dr. Johannes Platzek von der Chemischen Entwicklung am Upscaling und schafften das Kunststück, die chemische Entwicklungszeit von veranschlagten drei Jahren auf gut zwölf Monate zu drücken. Der Lohn der Mühe: Ihre Ausbeute ist inzwischen fünfmal so hoch wie die aus Klars Labor. Auch die Anerkennung externer Forscher brachte das Projekt voran. Heute ist Bayer das einzige Unternehmen, das mit Sagopilon ein vollsynthetisches Etoposid in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung besitzt.

Nun müssen die Kliniker beweisen, ob Sagopilon hält, was die bisherigen Studien versprechen. Wenn die folgenden kli-

nischen Studien gute Ergebnisse bringen, prophezeit Krebsforscher Klar Sagopilon eine wichtige Rolle, um alleine oder mit anderen Medikamenten gemeinsam den Krebs unterschiedlichen Ursprungs in allen seinen Stadien in die Zange nehmen zu können.

➔ [www.uni-bonn.de](http://www.uni-bonn.de)  
Auf der Seite der Universität Bonn findet sich unter dem Suchbegriff „Zellskelett“ eine spektakuläre Aufnahme des Zellskeletts einer Tumorzelle.



Auf dem Weg zum Krebsmittel: Im chemischen Versuchsbetrieb bereitet Denis Albrecht eine Zentrifuge vor, mit deren Hilfe eine Zwischenstufe des fertigen Wirkstoffs Sagopilon isoliert wird.