

## PETER PROKSCH

### **BIOTECmarin GmbH – Auf der Suche nach Arzneistoffen aus dem Meer**

#### **Die Bedeutung von Naturstoffen für die Arzneistofffindung**

Naturstoffe stellen von jeher eine wichtige Quelle für die Suche nach neuen Arzneistoffen dar. Erste Aufzeichnungen zum Gebrauch von Heilpflanzen datieren aus der Zeit um 2600 v. Chr. Auf Tontafeln Mesopotamiens fanden sich Eintragungen zum arzneilichen Gebrauch von mehreren Hundert Pflanzenarten, unter ihnen z. B. der Schlafmohn (*Papaver somniferum*), die Süßholzwurzel (*Glycyrrhiza glabra*) oder die Myrrhe (*Commiphora*-Arten). Die genannten Pflanzen sind nach wie vor auf Grund ihrer pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe im arzneilichen Gebrauch bzw. dienen als Rohstoffe zur Gewinnung pharmazeutisch genutzter Reinstoffe (z. B. Morphinium aus *P. somniferum*). Über die sumerischen Tontafeln und den ägyptischen „Ebers-Papyrus“ (um 1500 v. Chr.), alte indische und chinesische Aufzeichnungen im Rahmen der Ayurvedamedizin bzw. der chinesischen „Materia Medica“ (jeweils um 1000 v. Chr.) sowie über das klassische Altertum (z. B. Theophrast um 300 v. Chr.) lässt sich die arzneiliche Verwendung von Arzneipflanzen lückenlos in allen Kulturkreisen der Erde bis in die Neuzeit nachweisen.<sup>1</sup> Neuere Untersuchungen belegen sogar, dass der Gebrauch von Heilpflanzen nicht auf Menschen beschränkt ist, sondern bereits bei Menschenaffen, wie z. B. Schimpansen, beobachtet wird.<sup>2</sup>

Trotz des reichen Schatzes an traditionellen Arzneipflanzen und anderer Naturstoffproduzenten (Mikroorganismen und Tiere) sowie des immensen Pools an synthetisch gewonnenen Verbindungen, der die Anzahl der bekannten Naturstoffe noch bei weitem übertrifft, kann auch für das beginnende 21. Jahrhundert festgehalten werden, dass die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln selbst in der westlichen Welt nach wie vor nicht zufrieden stellend ist. Lediglich etwa ein Drittel der wichtigsten „Volkskrankheiten“ kann überhaupt befriedigend behandelt werden. Gegen viele wichtige Erkrankungen, die große Teile der Bevölkerung treffen und nicht zuletzt auch hohe Kosten im Gesundheitssystem verursachen, ist bislang „kein Kraut gewachsen“. Hierzu gehören z. B. die Atherosklerose, die in den Ländern der westlichen Welt die Haupttodesursache darstellt, ferner viele Formen von Krebserkrankungen, die nach der Atherosklerose die zweithäufigste Todesursache sind, rheumatische Erkrankungen sowie die sich immer weiter auf dem Vormarsch befindenden allergischen Erkrankungen, wie z. B. allergisches Asthma oder allergisch bedingte Hauterkrankungen.<sup>3</sup> Auch bereits besiegt geglaubte Infektionserkrankungen wie TBC sind wieder auf dem Vormarsch, ganz zu schweigen von viralen Infektionskrankheiten wie SARS oder AIDS. Angesichts dieses Szenarios ist die Suche nach neuen, spezifisch wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln hoch aktuell.

---

<sup>1</sup> Vgl. Newman *et al.* (2000).

<sup>2</sup> Vgl. Huffman (1997).

<sup>3</sup> Vgl. Müller *et al.* (2000).

Wie eingangs ausgeführt, spielten Naturstoffe (vor allem Inhaltsstoffe aus Arzneipflanzen) historisch betrachtet eine sehr wichtige Rolle bei der Behandlung von Erkrankungen. Wie aber ist der aktuelle Stellenwert von Naturstoffen für die Arzneistofffindung einzuschätzen? Ein Zahlenvergleich mag die Antwort verdeutlichen: Bis heute wurden ca. 120.000 verschiedene Naturstoffe aus Pflanzen, Mikroorganismen und Tieren isoliert. Dieser Zahl stehen etwa 15.000.000 definierte Substanzen aus der chemischen Synthese gegenüber.<sup>4</sup> Haben Naturstoffe angesichts dieser enormen Zahlendiskrepanz überhaupt noch eine Chance bei der Arzneistoffsuche? Die Antwort auf diese Frage ist ein eindeutiges Ja, wie die Verkaufszahlen der weltweit meist gehandelten 20 Arzneimittel, der so genannten *block buster*, die jährliche Umsätze von mehr als einer Milliarde US-Dollar erzielen, belegen: Etwa ein Drittel dieser *block buster* stellt Naturstoffe bzw. von Naturstoffen abgeleitete Verbindungen dar, unter denen sich z. B. Antibiotika, ACE-Inhibitoren, Hormonpräparate oder Cholesterinsenker befinden.<sup>5</sup> Naturstoffe und Naturstoffderivate sind demnach, gemessen an ihrem Anteil am Gesamtpool bekannter Verbindungen (synthetisch hergestellte Verbindungen und Naturstoffe zusammen genommen), unter den weltweit wichtigsten Arzneistoffen deutlich überrepräsentiert, was den Stellenwert der Naturstoffforschung für die moderne Arzneistofffindung klar belegt.

### **Marine Naturstoffe als Leitstrukturen für neue Pharmaka**

Die Suche nach neuen pharmakologisch aktiven Substanzen aus der Natur konzentriert sich neben bewährten Quellen, wie z. B. höheren Pflanzen, in den letzten Jahren zunehmend auf bislang nicht oder nicht in genügendem Umfang erforschte Quellen, da hier die Chance, neuartige Leitstrukturen zu entdecken, am größten scheint. Eine dieser bislang nur ungenügend erforschten Quellen sind marine Organismen. Die Weltmeere bedecken ca. 70 Prozent der Erdoberfläche und beherbergen eine immense Biodiversität. Insgesamt acht Tierstämme, wie z. B. die Schwämme (*Porifera*) oder die Moostierchen (*Bryozoa*), sind ausschließlich aquatisch verbreitet und kommen vornehmlich im marinen Habitat vor. Aktuell sind ca. 10.000 verschiedene Naturstoffe aus marinen Organismen bekannt.<sup>6</sup> Viele dieser Verbindungen weichen strukturell deutlich von Naturstoffen aus terrestrischen Quellen ab und sind durch ausgeprägte pharmakologische Wirkungen charakterisiert. Gezielte Untersuchungen von Naturstoffen aus marinen Quellen eröffnen daher den Zugang zu neuen, aus anderen Habitaten bislang nicht bekannten bioaktiven Verbindungen, die für die Arzneistofffindung wichtig sind. Unter den vielen Gruppen mariner Organismen erwiesen sich bislang marine Invertebraten wie Schwämme, Tunikaten oder Meeresschnecken als die produktivsten und von der Wirkung her betrachtet interessantesten Naturstoffbildner.<sup>7</sup> Die Bedeutung mariner Invertebraten als Produzenten pharmakologisch aktiver Naturstoffe, von denen einige in naher Zukunft als neue Arzneistoffe auf den Markt kommen dürften, wird aus der in Tabelle 1 dargestellten Übersicht deutlich. Bis auf das aus Haien gewonnene Squalaminlactat und das aus Cyanobakterien produzierte Cryptophycin stammen sämtliche Verbindungen aus Wirbellosen, wie Schwämmen, Tunikaten, Schnecken und anderen Invertebraten.

---

<sup>4</sup> Vgl. Müller *et al.* (2000).

<sup>5</sup> Vgl. Müller *et al.* (2000).

<sup>6</sup> Vgl. *MarinLit* (2001).

<sup>7</sup> Vgl. Proksch *et al.* (2002).

Herkunft	marine Wirkstoffe	Indikationsgebiet	Phase der klinischen Prüfung
<i>Conus magnus</i> (Schnecke)	Ziconotid	Schmerzmittel und entzündliche Erkrankungen	III
<i>Ecteinascidia turbinata</i> (Tunikat)	Ecteinascidin 743	Krebserkrankungen	II/III
<i>Dolabella auricularia</i> (Schnecke)	Dolastatin 10	Krebserkrankungen	II
<i>Dolabella auricularia</i> (Schnecke)	LU103793 <sup>1</sup>	Krebserkrankungen	II
<i>Bugula neritina</i> (Moostierchen)	Bryostatin 1	Krebserkrankungen	II
<i>Nostoc sp.</i> (Blualge)	Cryptophycin	Krebserkrankungen	I
<i>Squalus acanthias</i> (Hai)	Squalamin Lactat	Krebserkrankungen	II
<i>Aplidium albicans</i> (Tunikat)	Aplidin	Krebserkrankungen	I/II
<i>Agelas mauritanus</i> (Schwamm)	KRN7000 <sup>2</sup>	Krebserkrankungen	I
<i>Petrosia contignata</i> (Schwamm)	IPL 576,092 <sup>3</sup>	entzündliche Erkrankungen/Asthma	I
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i> (Weichkoralle)	Methopterosin <sup>4</sup>	entzündliche Erkrankungen	I
<i>Luffariella variabilis</i> (Schwamm)	Manoalid	entzündliche Erkrankungen/Psoriasis	I
<i>Amphiporus lactifloreus</i> (mariner Wurm)	GTS-21 <sup>5</sup>	Alzheimer/Schizophrenie	I

<sup>1</sup> synthetisches Analogon von Dolastatin 15

<sup>2</sup> Agelasphin-Analogen ( $\alpha$ -Galactosylceramid-Derivat)

<sup>3</sup> synthetisches Analogon von Contignasterol (IZP-94.005)

<sup>4</sup> semisynthetisches Pseudopterostatin-Derivat

<sup>5</sup> auch bekannt als DMXBA, 3-(2,4-Dimethoxybenzyliden)-anabasein

Tabelle 1: Auflistung von derzeit in klinischer Prüfung befindlichen marinen Wirkstoffen (vgl. Proksch *et al.* 2002).

Am weitesten in der Entwicklung fortgeschritten ist dabei das aus *Conus*-Schnecken wie *C. geographicus* gewonnene peptidische Conotoxin MVIIA (Ziconotid), das von den Fische jagenden Schnecken als eine Art „Pfeilgift“ zum schnellen Lähmen der Beute eingesetzt wird. Beim Menschen inhibiert das Ziconotid selektiv neuronale N-Typ-Calciumkanäle und unterdrückt damit das Schmerzempfinden.<sup>8</sup> In den USA soll das Ziconotid im Jahr 2005 als neues Schmerzmittel z. B. für Krebs- und andere Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden, zugelassen werden und auf den Markt kommen. Andere marine Naturstoffe wie das Ecteinascidin 743 (ET-743) aus dem Tunikaten *Ecteinascidia turbinata* sind als neues Krebsmedikament bereits weit in der klinischen Prüfung fortgeschritten, so dass auch hier mit einiger Wahrscheinlichkeit für die Zukunft ein neues Präparat zu erwarten ist.

Eine aktuelle Entwicklung auf dem Gebiet der marinen Naturstoffforschung ist die Suche nach Wirkstoffen aus marinen Mikroorganismen (Bakterien, Pilze und Mikroalgen),

<sup>8</sup> Vgl. Olivera (2000).

die sowohl frei lebend im Wasser oder im Sediment vorkommen, aber auch aus marinen Invertebraten isoliert werden können. In Schwämmen beispielsweise dienen sie eingestrudelt als Nahrungsquelle. Bakterien und andere Mikroorganismen können aber auch in einer stabilen Assoziation mit Schwämmen leben. In diesem Fall besiedeln sie meist den Interzellularraum und können, wie im Fall des Mittelmeerschwammes *Aplysina aerophoba*, bis zu 40 Prozent der Biomasse von Schwämmen ausmachen. Neben Bakterien kommen in Schwämmen auch Pilze sowie Mikroalgen vor. Viele dieser schwammassoziierten Mikroorganismen produzieren *in vitro* ungewöhnliche und pharmakologisch zum Teil hoch aktive Verbindungen und stellen daher, ebenso wie ihre Wirtsorganismen, interessante neue Quellen für die Arzneistoffsuche dar.<sup>9</sup>

### **Ausschreibung des Förderprogramms „Marine Naturstoffforschung“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und Gründung der *BIOTEC*marin GmbH**

Deutschland verfügt traditionell über eine starke und weltweit angesehene Naturstoffchemie, die jedoch bis vor kurzem vor allem Pflanzen sowie (terrestrische) Mikroorganismen im Visier hatte. Forschungsaktivitäten auf dem neuen und viel versprechenden Gebiet der marinen Naturstoffe spielten sich dagegen hauptsächlich in den USA, in Japan, Australien und Neuseeland ab, während in Deutschland marine Naturstoffforschung – abgesehen von wenigen „Einzelkämpfern“ – praktisch nicht stattfand. Ein Grund hierfür lag sicher in dem Umstand begründet, dass Deutschland im Gegensatz zu Ländern wie Japan, Australien oder den USA nur über eine kurze Küstenlinie verfügt und sowohl die Nord- als auch die Ostsee im Vergleich zu Meeren subtropischer oder tropischer Breiten gerade im Hinblick auf Invertebraten, wie z. B. Schwämme, auch deutlich artenärmer sind. Deutschland stand im Begriff, den Anschluss an eine wichtige Forschungsrichtung, die eine begründete Hoffnung auf die Entdeckung neuer, hochpreisiger Produkte für den Weltpharmamarkt versprach, zu verlieren.

In dieser Situation entschloss sich das BMBF, ein Förderprogramm zum Anschub mariner Naturstoffforschung aufzulegen, das dazu beitragen sollte, den eklatanten Vorsprung anderer Länder aufzuholen und dieses viel versprechende Gebiet auch in Deutschland in einem breiteren Rahmen zu etablieren. Auf der Homepage des Projektträgers Jülich heißt es zu diesem Förderprogramm:<sup>10</sup>

Gefördert werden neue Forschungsansätze zur Suche, Isolierung und Charakterisierung von Werk- und Wirkstoffen aus marinen Organismen, die zur Entwicklung neuer wirtschaftlich konkurrenzfähiger Produkte für unterschiedliche Anwendungsbereiche führen [ . . . ]

sowie ferner: „Die Förderung richtet sich auf eine stärkere Verzahnung zwischen Wissenschaft und Wirtschaft“, was bedeutet, dass Firmenpartner in Verbundprojekte integriert werden, die neben der betreffenden Firma in der Regel mehrere Hochschulgruppen umfassen. Eine Kommerzialisierung der im Verbund erzielten Ergebnisse soll dabei über den Firmenpartner erfolgen.

Neben diesen nach einem klassischen Muster aufgebauten Verbundprojekten, die sich um einen etablierten Firmenpartner gruppieren, wurde die Einrichtung von Kompetenz-

<sup>9</sup> Vgl. Bugni und Ireland (2004), Jensen und Fenical (2000) sowie Shimizu (2000).

<sup>10</sup> Vgl. [http://www.fz-juelich.de/ptj/ \(02.07.2004\)](http://www.fz-juelich.de/ptj/ (02.07.2004)).

zentren, bestehend aus mehreren ausgewiesenen Hochschulgruppen, angestrebt, die um eine eigens zu gründende Verwertungsgesellschaft aufgestellt sind. Die Aufgabe der aus dem Kreis der kooperierenden Hochschulgruppen zu gründenden Verwertungsgesellschaft ist es, Ergebnisse des Kompetenzzentrums zu patentieren und einer wirtschaftlichen Nutzung zuzuführen. Gemeinsam mit einer Reihe von Kollegen aus anderen Bundesländern (Prof. Dr. H. J. Breter, Univ. Mainz, Prof. Dr. G. Bringmann, Univ. Würzburg, Prof. Dr. F. Brümmer, Univ. Stuttgart, Prof. Dr. J. F. Imhoff, IfM-Geomar, Kiel, Dr. U. Hentschel, Univ. Würzburg, Prof. Dr. W. E. G. Müller, Univ. Mainz, Sprecher des Zentrums, Prof. Dr. H. C. Schröder, Univ. Mainz, sowie Prof. Dr. C. Syldatk, Univ. Karlsruhe) reichten wir im Rahmen des oben genannten BMBF-Förderprogramms „Marine Naturstoffforschung“ einen Antrag auf Förderung eines Kompetenzzentrums zum Thema „Marine Naturstoffe“ ein. Ziel des Zentrums ist es, Fachkompetenz aus den Bereichen Biotechnologie, Mikrobiologie, Molekularbiologie, Ökologie und Naturstoffforschung zusammenzuführen, um neue Wirk- und Werkstoffe aus marinen Schwämmen und assoziierten Mikroorganismen zu identifizieren und sie über die dem Zentrum angeschlossene Verwertungsgesellschaft einer kommerziellen Verwertung zuzuführen. Letzteres erfolgt über die *BIOTECmarin GmbH*, die gemeinsam von allen am Kompetenzzentrum beteiligten Projektleitern gegründet wurde. Das Kompetenzzentrum ist auf eine Gesamtförderperiode von drei Mal drei Jahren angelegt, während derer sich der Förderanteil des Bundes sukzessive verringert und sich der Eigenanteil an der Fördersumme aus eingeworbenen Mitteln der GmbH bzw. (anfänglich auch) aus Landesmitteln entsprechend erhöht. Es ist vorgesehen, dass sich das Kompetenzzentrum nach den angestrebten neun Jahren Förderung aus eigenen Mitteln (eingeworben über die GmbH bzw. über weitere Firmenausgründungen) selbst trägt.

Nach Bewilligung des Antrags durch das BMBF wurde das Kompetenzzentrum 2001 etabliert. 2002 erfolgte die Gründung der dem Zentrum angeschlossenen Verwertungsgesellschaft *BIOTECmarin GmbH*. Das hierfür benötigte Kapital wurde ausschließlich von den am Zentrum und der GmbH beteiligten Wissenschaftlern aufgebracht; Fördergelder des BMBF standen hierfür ausdrücklich nicht zur Verfügung.

## Schwierigkeiten und erste Erfolge

Die junge GmbH, vertreten durch ihre Geschäftsführer Prof. Dr. Müller (gleichzeitig Leiter des Kompetenzzentrums) sowie Dr. Schwertner (kaufmännischer Geschäftsführer), stand unmittelbar nach ihrer Gründung vor dem Problem, *Venture Capital* (VC) zu akquirieren. Während in den späten 1990er Jahren Biotechfirmen geradezu boomten und eine lukrative Geldanlage versprachen, was sich nicht zuletzt durch die Bewertung der Aktienpakete entsprechender Firmen am „Neuen Markt“ bemerkbar machte, setzte spätestens nach dem 11. September 2001 eine Ernüchterung ein. Aktienkurse fielen rapide, viele Firmen auf dem Biotechsektor mussten Insolvenz anmelden und das Vertrauen von VC-Gebern in schnelle Erfolge und satte Gewinne auf diesem bis zu diesem Zeitpunkt noch als viel versprechend eingestuftes Gebiet sank nahezu auf null. Das Gründungsjahr der *BIOTECmarin GmbH* fiel also auf einen denkbar ungünstigen Zeitpunkt, der von großer Zurückhaltung des Kapitalmarktes gerade dem Biotechsektor gegenüber geprägt war.

Es muss als großer Erfolg der *BIOTEC*marin GmbH sowie vor allem ihrer Geschäftsführer verbucht werden, dass es trotz dieser widrigen Umstände 2003 gelang, eine Gruppe von Kapitalgebern vom Konzept des Kompetenzzentrums zu überzeugen, so dass sie sich bereit fanden, VC-Gelder in die *BIOTEC*marin GmbH zu investieren. Entscheidend dafür war die kurz zuvor aus dem Zentrum erfolgte Entdeckung des Sorbicillacton A aus einem Stamm des bekannten Pilzes *Penicillium chrysogenum*, der aus dem Mittelmeerschwamm *Ircinia fasciculata* isoliert werden konnte. Das Sorbicillacton A ist ein neuer Naturstoff, der *in vitro* eine starke und selektive Wirkung gegenüber Leukämiezellen zeigt und als möglicher neuer Arzneistoff zur Behandlung von Leukämieerkrankungen in Frage kommt.<sup>11</sup> Durch Massenkultur des *P. chrysogenum*-Stammes auf salzhaltigen Medien ist es mittlerweile gelungen, das Sorbicillacton A im 100-Gramm-Maßstab herzustellen und die Phase der vorklinischen Untersuchungen mit diesem neuen Naturstoff zu beginnen. Gleichzeitig erfolgte 2003 mit der Gründung der OncotecMarin AG die erste Firmengründung der *BIOTEC*marin GmbH.

Mit diesem ersten Erfolg in der Suche nach neuen Wirkstoffen aus dem marinen Habitat sowie der trotz vieler Schwierigkeiten letztlich erfolgreichen Einwerbung von VC-Mitteln befindet sich die *BIOTEC*marin GmbH im dritten Jahr nach ihrer Gründung auf einem guten Weg. Die fachliche Ausrichtung der im Kompetenzzentrum sowie in der GmbH zusammengeschlossenen Hochschulgruppen deckt die für eine erfolgreiche Wirkstoffforschung erforderlichen Bereiche ab. Die erste, soeben erfolgreich abgeschlossene Förderungsperiode hat gezeigt, dass aus dem Kompetenzzentrum anwendungsrelevante Forschungsergebnisse erzielt werden, die auch in ökonomisch schwierigen Zeiten die Aufmerksamkeit von VC-Gebern erwecken. Weitere interessante Naturstoffe neben dem Sorbicillacton A sind „in der Pipeline“. Die *BIOTEC*marin GmbH blickt daher optimistisch in die Zukunft.

## Literatur

- BRINGMANN, G., G. LANG, J. MÜHLBACHER, K. SCHAUMANN, S. STEFFENS, P. G. RYTIK, U. HENTSCHEL, J. MORSCHHÄUSER und W. E. G. MÜLLER. „Sorbicillactone A: a structurally unprecedented bioactive novel-type Alkaloid from a Sponge-derived Fungus“, in: W. E. G. MÜLLER (Hrsg.). *Marine Molecular Biotechnology: Sponges (Porifera)*. Berlin und Heidelberg 2003, 231-253.
- BUGNI, T. S. und C. M. IRELAND. „Marine-derived fungi: a chemically and biologically diverse group of microorganisms“, *Natural Product Reports* 21 (2004), 143-163.
- HUFFMAN, M. A. „Current evidence for self-medication in primates: A multidisciplinary perspective“, *Yearbook of Physical Anthropology* 40 (1997), 171-200.
- JENSEN, P. R. und W. FENICAL. „Marine microorganisms and drug discovery: current status and future potential“, in: N. FUSEYANI (Hrsg.). *Drugs from the Sea*. Basel 2000, 6-29.
- MARINLIT, Version September 2001. A marine literature database produced and maintained by the Department of Chemistry, University of Canterbury, New Zealand. <http://www.chem.canterbury.ac.nz/marinlit/marinlit.shtml> (22.07.2004).
- MÜLLER, H., O. BRACKHAGEN, R. BRUNNE, T. HENKEL und F. REICHEL. „Natural products in drug discovery“, *Ernst Schering Research Founding Workshop* 32 (2000), 205-216.

<sup>11</sup> Vgl. Bringmann *et al.* (2003); siehe auch Pressemitteilung des BMBF vom 18. Mai 2004: [http://www.bmbf.de/\\_media/press/akt\\_20040518-105.pdf](http://www.bmbf.de/_media/press/akt_20040518-105.pdf) (07.07.2004).

- NEWMAN, D. J., G. M. CRAGG und K. M. SNADER. „The influence of natural products upon drug discovery“, *Natural Product Reports* 17 (2000), 215-234.
- OLIVERA B. M. „W-conotoxin MVIIA: From marine snail venom to analgesic drug“, in: N. FUSETANI (Hrsg.). *Drugs from the Sea*. Basel 2000, 74-85.
- PROKSCH, P., R. A. EDRADA und R. EBEL. „Drugs from the sea – current status and microbiological implications“, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 59 (2002), 125-134.
- SHIMIZU, Y. „Microalgae as a drug source“, in: N. FUSETANI (Hrsg.). *Drugs from the Sea*. Basel 2000, 30-45.