



Prof. Dr. Rainer Schobert, Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie I an der Universität Bayreuth.

Neue Wirkstoffklasse zur nachhaltigen Therapie bisher resistenter Tumorarten

Eine an den Universitäten Bayreuth und Halle-Wittenberg entwickelte und in Tier- und Laborversuchen getestete Wirkstoffgruppe eröffnet neue Perspektiven in der Krebstherapie

Eine Forschungsgruppe um Prof. Dr. Rainer Schobert, Inhaber des Lehrstuhls für Organische Chemie I an der Universität Bayreuth, hat aufbauend auf der Grundlagenforschung zu pflanzlichen Naturstoffen eine konzeptionell neue Wirkstoffklasse entwickelt. Diese ist nach allen bisherigen Erkenntnissen geeignet, die medikamentöse Bekämpfung von besonders resistenten Krebsarten erheblich voranzubringen. Die neue Entwicklung ist aus einer Zusammenarbeit mit Dr. Thomas Müller an der Klinik für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg hervorgegangen.

Die neue Wirkstoffgruppe basiert auf dem Naturstoff Combretastatin-A (im Folgenden kurz: CA), der in der Krebstherapie seit einigen Jahren in Kombination mit anderen Mitteln verwendet wird. Die neuen Wirkstoffe lehnen sich in ihrer Struktur zwar an CA an, werden jedoch in wenigen Schritten vollsynthetisch hergestellt. Hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit, Verträglichkeit und Effektivität sind sie CA bei der Tumorbekämpfung weit überlegen. Sie übertreffen die antitumorale Wirkung von CA und sind zugleich so optimiert, dass dessen Nachteile entfallen. Mehr noch: Die neuen Wirkstoffe besitzen zusätzliche Eigenschaften, die für eine erfolgreiche und dauerhafte Bekämpfung von Tumorerkrankungen unabdingbar sind. Die in Tierversuchen, an Krebszelllinien und an Gefäßmodellen gewonnenen Erkenntnisse geben Anlass zu der Hoffnung, dass auf der Basis der neuen Substanzen ein Medikament entwickelt werden kann, welches allein – also nicht in Kombination mit anderen Medikamenten – besonders widerstandsfähige solide Tumore vollständig zerstört und dabei gesunde Körperzellen weitestgehend verschont.

Seit 2009 befindet sich die neue Wirkstoffklasse in der Patentanmeldephase. An der Vorbereitung der Patentanmeldung war die Erfinderberatung der Universität Bayreuth mit Dr. Andreas Kokott und Dr. Heinz-Walter Ludwigs wesentlich beteiligt. Am 24. Mai 2011 wird die Erfindung in München im Rahmen der „BioVaria“ am Stand der Bayerischen Patentallianz (BayPAT) präsentiert. Dieses Forum findet unter dem Motto „Europe’s Next Top Technologies“ im Hotel Sofitel Munich Bayerpost statt. Interessierte haben hier die Gelegenheit, sich über die neue Wirkstoffgruppe zu informieren. Prof. Dr. Rainer Schobert und seine Mitarbeiter geben ab 10:00 Uhr gern Auskunft über wissenschaftliche Details und Entwicklungsperspektiven.

Stärken und Schwächen von Combretastatin-A

Seit längerem ist bekannt, dass CA gezielt die Blutgefäße in Tumoren angreift und allmählich zerstört, während alle anderen Blutgefäße von dieser sog. anti-vaskulären Wirkung verschont bleiben. Insofern gilt CA als ein geeigneter Wirkstoff, um Tumore gleichsam auszuhungern. Doch CA hat dabei auch nachteilige Eigenschaften. So verfügt es über eine nur geringe chemische Stabilität und Wasserlöslichkeit.

Vor allem aber ist CA als alleiniger Wirkstoff für die Tumorbekämpfung ungeeignet, da es nicht die Krebszellen selbst abtötet. Deshalb verbleiben, auch nachdem ein Großteil der Tumormasse infolge der Gefäßzerstörung geschrumpft und abgestorben ist, meist noch Krebszellen im Randbereich erhalten. Sie können den Ausgangspunkt für ein erneutes Tumorwachstum (Rezidiv) bilden. Infolgedessen eignet sich CA nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Krebstherapie. Diese müssen – in Ergänzung zur Zerstö-

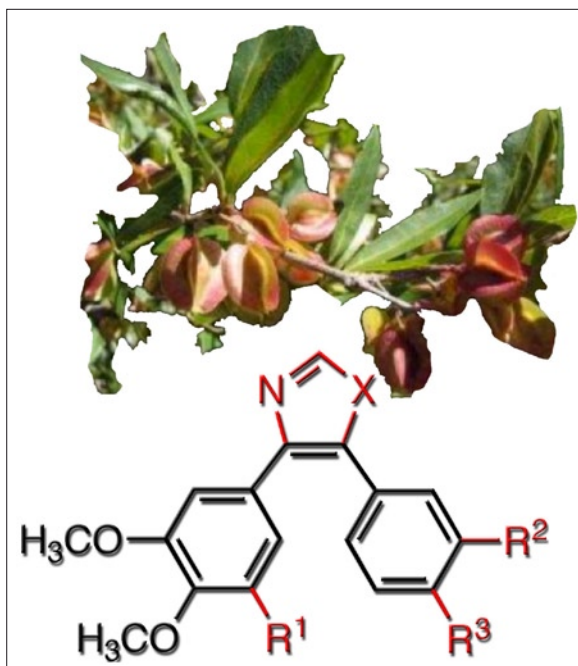
zung der Blutgefäße – auch die Krebszellen selbst schnell, zielgenau und vollständig abtöten. Viele dieser Mittel haben allerdings ihrerseits erhebliche Nebenwirkungen.

Die neue Wirkstoffklasse: chemisch stabil und wasserlöslich

Die CA-Analoga, die das Forschungsteam um Prof. Dr. Rainer Schobert entwickelt hat, sind dem Naturstoff CA in allen diesen Punkten überlegen. Sie sind keine „Pro-Drugs“, die im Körper wieder CA freisetzen, sondern eigenständige Wirkstoffe mit neuem Eigenschaftsprofil. Sie sind gut in Wasser und in Serum löslich. Zudem verfügen sie über eine hohe chemische Stabilität. Es ist aufgrund der bisherigen Forschungsarbeiten sehr wahrscheinlich, dass etwaige künftige Medikamente, die auf der Basis der neuen Wirkstoffklasse hergestellt werden, oral verabreicht werden können. Insofern werden es dann Tabletten und keine Spritzen sein, die bei der Tumorbekämpfung zum Einsatz kommen.

Hocheffizient gegen Tumorgefäße und Tumorgewebe

Darüber hinaus ist es den Forschern in Bayreuth und Halle gelungen, die anti-vaskuläre Wirkung im Vergleich zu CA deutlich zu erhöhen. Die neuen Wirkstoffe zerstören die für den Tumor lebenswichtigen Blutgefäße schneller als der Naturstoff CA. Zudem haben alle bisherigen Versuche an Krebszelllinien (in vitro) und an Mäusen (in vivo) gezeigt, dass die neuen Substanzen auch stark zytotoxisch sind, also gezielt Krebszellen töten. Auf breiter Front starten die neuen Wirkstoffe ihren Angriff: Aufgrund ihrer doppelten Stoßrichtung, gegen die Tumorgefäße *und* gegen das Tumorgewebe, sind sie in der Lage, die



Zweig der afrikanischen Buschweide, in deren Rindensaft der Naturstoff Combretastatin-A (CA) enthalten ist. Darunter die Strukturformel der neuen CA-Analoga, die eine neue Wirkstoffklasse darstellen. Sie werden vollsynthetisch hergestellt, also nicht unter Verwendung des im Rindensaft der Buschweide enthaltenen CA. Abbildung: Rainer Schobert; nur mit Autorennachweis zur Veröffentlichung frei.

bösartigen Geschwülste zielgenau, schnell und restlos zu beseitigen. Gesundes Gewebe bleibt von dieser zytotoxischen Wirkung verschont. Diese effektive und zugleich schonende Wirkung konnte bei unterschiedlichen Tumorarten beobachtet werden, beispielsweise bei Karzinomen der Brust, der Lunge oder des Darms.

Die außergewöhnliche Effektivität der neuen Wirkstoffe ist nicht zuletzt der Tatsache zu verdanken, dass sie ohne gravierende Nebenwirkungen in einer vergleichsweise hohen Dosis verabreicht werden können. In den Tierversuchen haben sich sogar wiederholte Gaben von 30 Milligramm pro kg Körpergewicht noch als sehr gut verträglich erwiesen.

Starkes Interesse an baldigen Industriekontakten

Prof. Dr. Rainer Schobert ist daher zuversichtlich, dass die Forschungsarbeiten, die bis zur Entwicklung und Produktion eines zugelassenen Medikaments erforderlich sind, zügig vorankommen werden. „Wir sind an baldigen Kontakten zu Unternehmen der pharmazeutischen Industrie sehr interessiert. Möglicherweise werden sich ja schon auf der BioVaria in München am 24. Mai erste Gespräche ergeben,“ erklärt Schobert und fügt hinzu:

„Zweifellos sind über die bisherigen Tierversuche und Laborversuche hinaus zahlreiche weitere Tests nötig, bis ein neues Medikament in Sichtweite rückt. Insbesondere gilt es äußerst sorgfältig und verantwortungsvoll zu untersuchen, welche Wirkungen die von uns entwickelten Verbindungen auf den Menschen haben.“

Im Auftrag der Universität Bayreuth und der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg hat die Bayerische Patentallianz (BayPAT), die zentrale Patent- und Vermarktungsagentur der bayerischen Hochschulen, die Erfindung zum Patent angemeldet. Wenn das Patent erteilt wird, werden die beiden Universitäten gemeinsam die alleinigen Inhaber der Patentrechte sein.

Forschungsgeschichtlicher Rückblick

Combretastatin-A (CA) ist ein Naturstoff, der in der Rinde der afrikanischen Buschweide (lateinisch: *Combretum caffrum*) enthalten ist. Diese Baumart ist vor allem in der Östlichen Kap-Provinz in Südafrika beheimatet und wächst hier an den Ufern von Flüssen. Bei den Ureinwohnern, den San, war der Rindensaft schon seit langer Zeit als Heilmittel bekannt, das ein allgemeines Wohlfühlgefühl verursachen und Geschwüre lindern kann. 1982 gelang es dem U.S.-amerikanischen Krebsforscher und Chemiker George R. Pettit, CA aus dem Rindensaft der Buschweide zu isolieren und die chemische Struktur von CA aufzuklären.

Kontaktadressen: siehe nächste Seite

Kontaktadresse für weitere Informationen:

Prof. Dr. Rainer Schobert
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Universität Bayreuth
D-95440 Bayreuth
E-Mail: silvia.kastner@uni-bayreuth.de (Sekretariat)

Kontakte vermittelt auch:

Christian Wißler M.A.
Stabsabteilung Forschung
- Forschungsmarketing -
Universität Bayreuth
D-95440 Bayreuth
Telefon: +49 (0)921 / 55-7606
E-Mail: forschungsmarketing@uni-bayreuth.de

Homepage der BioVaria 2011 mit Programm („Agenda“):

www.biovaria.org

Text und Redaktion:

Christian Wißler

Abbildungen:

Seite 1: Christian Wißler; zur Veröffentlichung frei.

Seite 3: Prof. Dr. Rainer Schobert; nur mit Autorennachweis zur Veröffentlichung frei.

Download:

Fotos in hoher Auflösung zum Download:

www.uni-bayreuth.de/blick-in-die-forschung/09-2011-Bilder/