

Krebs und Kapital*

Doppeltes Risiko

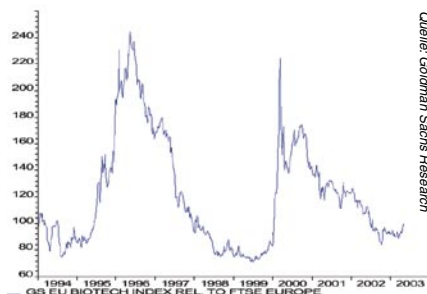
Während große Unternehmen mit neuen Krebsmedikamenten bereits hohe Umsätze erzielen, setzen den kleinen Biotechfirmen die Unwägbarkeiten der Malignität und der Aktienmärkte gleichermaßen zu.

Am 19. Mai 2003 kündigte die kalifornische Firma Genentech positive Ergebnisse eines Hemmstoffs der Blutgefäß-Neubildung in Tumoren an: Avastin™, ein monoklonaler Antikörper gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF, verlängere die Lebenszeit von Darmkrebspatienten um mehrere Monate. Für Krebspatienten im Endstadium sicher noch kein durchschlagender Erfolg, wohl aber für den Konzern: Die Genentech-Aktien gewannen innerhalb von Stunden acht Milliarden Dollar an Wert - ausgerechnet mit diesem Medikament, das ein Jahr zuvor als gescheitert galt, weil es gegen Brustkrebs keinerlei Wirkung gezeigt hatte.

Börsenanalysten geben der nun in den USA zugelassenen Substanz große Chancen: Fast 2 Mrd. USD soll sie pro Jahr in die Kassen bringen. Doch was langfristig aus den Neoangiogenese-Hemmern wird, bestimmen nicht die Börsianer, sondern die Krebszellen. Denn Wissenschaftler der Johns Hopkins Universität haben herausgefunden: Hindert man einen Tumor daran, seine eigene Blutversorgung aufzubauen, so fördert man gleichzeitig eine besonders bösartige Zellrasse, die dank Überproduktion des Proteins „hypoxia-inducible factor 1“ (HIF-1) nicht nur gegen Sauerstoffmangel unempfindlich wird, sondern auch gegen den Zelltod und gegen Chemotherapie. Die Forscher halten es allerdings für möglich, dass eine Kombination von VEGF- und HIF-

1-Hemmung eine ganz besonders potente Antitumortherapie sein könnte.

Es gibt also gleich zwei Gründe, warum die Entwicklung neuer Krebsmedikamente für die Pharmaforschung mehr als spannend ist: Die Unvorhersehbarkeit entfesselter Mutationen in malignen Zellen und die Kapirollen des Kapitalmarkts. Diesen Doppel-Effekt kann man sehr schön am Beispiel von Entremed studieren, einem der ersten in der Neoangiogenese tätigen Biotech-Unternehmen: Vor sieben Jahren erschien ein positiver Arti-



Biotech-Aktien zeigen heftige, zyklische Schwankungen.

kel in der New York Times, am nächsten Tag stiegen die Aktien um 400 Prozent. Doch die Entremed-Entwicklungen hielten nicht, was sie versprochen, und die Aktien sackten wieder dramatisch ab. Heute schreibt Entremed gewaltige Verluste. So ähnlich geht es vielen „Biotechs“, die sich auf den riskanten Kampf gegen den Krebs eingelassen ha-

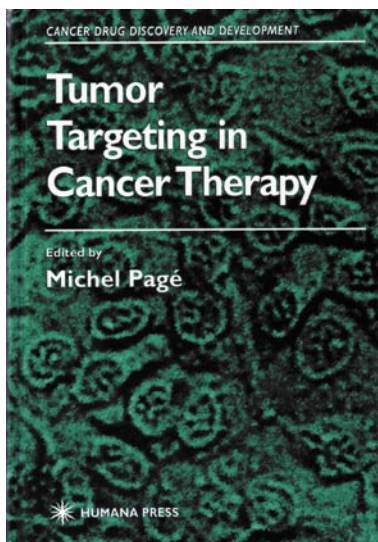
ben: Sie können die Schwankungen des Kapitalmarkts nicht abpuffern, geraten in Höhenrausch, wenn die Kurse steigen und stürzen buchstäblich ab, wenn es in rasender Fahrt wieder nach unten geht.

Die Großen machen derweil vor, dass mit Krebsmedizin durchaus viel Geld zu verdienen ist, wenn man genügend langen Atem besitzt, und vor allem, wenn man zur rechten Zeit das Kapital hat, um die Nuggets der innovativen Kleinen aus dem Sand zu fischen. Roche, der weltweit führende Anbieter neuer Onkologika, hat beispielsweise Genentech mittlerweile als Tochter adoptiert und wird deren Avastin™ sicher nicht verschenken: Die Therapie soll in den USA pro Dosis 2200 USD kosten. Das umsatzstärkste Produkt des Roche-Konzerns ist MabThera™, ein monoklonaler Antikörper gegen bestimmte Formen des Non-Hodkin-Lymphoms: Er bringt jährlich zwei Mrd. Franken ein und legt möglicherweise sogar in einem ganz anderen Krankheitssegment noch einmal kräftig zu: MabThera™ soll auch gegen Gelenkrheuma helfen. Das würde einen neuen, riesigen Markt erschließen.

So scheint sich die alte Weisheit zu bewahrheiten, dass Erfolge nur mit viel Geld erzielbar sind und Geld wiederum die Erfolge anzieht. Haben also die kleineren Biotechs keine Chance? Womöglich doch, denn im Mittel zeigen die Indizes der Biotech-Aktien seit Mitte 2003 erstmals wieder ganz vorsichtig nach oben. Wenn es die von den Wirtschaftsforschern postulierten mittel- und langfristigen Zyklen wirklich gibt, dann könnte es der gesamten Branche bald wieder gut gehen.

Ein Restrisiko bleibt jedoch bestehen, und das ist der Krebs selbst. Er lässt sich nicht so leicht in die Karten schauen wie der Kapitalmarkt. ■

gh



Humana Press Totowa, New Jersey 2002
ISBN 0-89603-919-6

463 Seiten
Zahlreiche informative Abbildungen und Tabellen
Ausführliche Literaturhinweise

Ein spannendes Buch aus der Feder renommierter Autoren mit einer hervorragenden Zusammenfassung des Kanadiers Michel Pagé von der Universität Laval, Quebec. Neben einigen wenigen Erfolgsgeschichten schildert es vor allem in eindrucksvoller Weise die große Zahl erfolgloser Versuche. Die meisten „targetted therapies“ erreichten ihr Ziel nicht, z.B. weil die Stoffe nicht in das Innere des Tumors gelangten oder weil ihre Bindung an Antikörper die Wirkung behinderte. Ein Lesebuch, das Euphorien dämpft und doch zuversichtlich macht.

* Dieser Beitrag ist als pdf-Version im Internet abrufbar (www.trillium.de)

Erratum

In der letzten Ausgabe des Trillium-Reports berichteten wir über humangenetische Untersuchungen eines Labors der sYnlab-Gruppe in München (www.humangenetik.de). Auf S. 38, Spalte 3, Absatz 1 muss es korrekt heißen:

Aus direkt präparierten Throphoblastzellen kann innerhalb von ein bis zwei Tagen eine Chromosomen-Analyse mit Karyogramm erstellt werden. Der endgültige Befund wird nach Langzeitkultivierung der Stromazellen des Chorions erstellt. Die Kultivierung dieser Zellen nimmt ein bis zwei Wochen in Anspruch.

Theragnostik

Auf dem Weg zur individualisierten Krebstherapie

Vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gestellt - diese schlichte Weisheit lernen Mediziner im ersten Semester. In der modernen Krebstherapie gewinnt sie jedoch eine neue Dimension, denn je spezifischer ein Medikament angreift, desto kleiner ist der Kreis der Patienten, die davon profitieren.

Der Begriff „Theragnostik“ setzt sich aus Therapie und Diagnostik zusammen. Er besagt, dass eine maßgeschneiderte Therapie auch eine maßgeschneiderte Diagnostik voraussetzt. Das ist im Prinzip nichts Neues: Ein Cholesterinsenker sollte schließlich auch nur verabreicht werden, wenn vorher Cholesterin gemessen wurde.

In der Onkologie gewinnt die Theragnostik allerdings eine neue Bedeutung: Sie dient hier dem Schutz des Patienten durch Qualitätssicherung bei Therapien mit hoher Nebenwirkungs- oder Versagerate. Insbesondere bei der Chemotherapie weisen viele Tumorentitäten entweder von Anfang an eine Resistenz auf oder entwickeln eine solche unter der Therapie. Aufgabe der Theragnostik ist die Identifikation von Biomarkern, die vorab erkennen lassen, ob eine bestimmte Therapie ansprechen wird oder nicht, so dass man dem Patienten unnötige Belastungen ersparen kann.

Da Tumoren in aller Regel individuell wie der Fingerabdruck eines Menschen sind, spielt die Analyse der globalen Genexpression in Krebszellen eine bedeutende Rolle. Mit Mikroarrays, die die parallele Untersuchung der Ex-

pression tausender Gene in Zellen und Geweben erlauben, konnten bei einigen Tumorerkrankungen bereits Subtypen beschrieben werden, die eine Risikostratifizierung der Patienten in Hochrisiko- und Niedrigrisikoerkrankung erlauben. Außerdem dürften Mikroarrays zukünftig einen wichtigen Stellenwert bei der Vorhersage der Wirksamkeit einer antitumoralen medikamentösen Therapie haben. Am Universitätsklinikum Düsseldorf ist es uns beispielsweise im Rahmen einer interdisziplinären Kooperation unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. Bojar gelungen, prädiktive Aussagen zum Ansprechen auf eine Anthrazyklin-basierende neoadjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom zu machen. Der Test benötigt nur kleinste Materialmengen aus einer initialen Nadelbiopsie.

Diese neuen Formen der Theragnostik stehen an der Schwelle vom Forschungs-labor zum Krankenbett. Entscheidend wird es in den kommenden Jahren sein, für die unterschiedlichen Krebserkrankungen jeweils spezifische Testprofile zu entwickeln. Dies ist vorläufig noch ein teures Unterfangen, denn die Preise für Mikroarray-Analysen liegen bei mehreren Hundert bis über Tausend Euro

je Probe, und wegen der Vielfalt der Tumorerkrankungen sind sie oft nur auf kleine Kollektive anwendbar. Wenn man bedenkt, dass bei der künftigen Antikörper-Therapie eine einzige Dosis in derselben Größenordnung liegen wird, dann fällt das Kosten-Nutzen-Verhältnis gar nicht einmal so ungünstig aus.

Hier aber liegt wohl der entscheidende Unterschied zwischen Cholesterinsenkern und Krebsmedikamenten: Statt eines einzigen preisgünstigen Standardtests für ein riesiges Patientenkollektiv müssen extrem aufwändige Testprofile für einige wenige Patienten entwickelt werden. Die Gesellschaft sollte sich entscheiden, ob sie diese Kosten im großen Umfang tragen will, oder ob Theragnostik nur für Privilegierte zu haben sein wird. ■



Prof. Dr. med.
Christopher Poremba
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum
der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf
poremba@med.uni-
duesseldorf.de

Analytica Conference 2004 vom 11. bis 14. Mai

Treffpunkt der internationalen Wissenschafts-Elite

Zur Analytica werden etwa 1.000 Aussteller und 30.000 Fachbesucher aus aller Welt nach München kommen. Die drei Veranstalter der begleitenden wissenschaftlichen Konferenz - GDCh, GBM und DGKL - haben ein attraktives Programm zusammen gestellt. Hier sind die Highlights.

Die Analytik von Biomolekülen mit Massenspektrometrie ist Thema des Vortrags von David Lubman von der Stanford University. Sein Hauptinteresse gilt Proteinen, die an der Entstehung von Krebs beteiligt sind. Lubman sucht Eiweiß-Moleküle, die nur in malignen Zellen vorkommen und daher als Biomarker dienen können. Seine Arbeit eröffnet neue Wege für die Krebs-Frühdagnostik und -Therapie. Sind erst einmal die krankheitsauslösenden Pro-

teine bekannt, können Pharmaforscher gezielt neue Medikamente entwickeln. Unsere Titelseite gibt dazu eine Vielzahl von Beispielen.

Ein eigener Themenblock „From Gene to Life“ vermittelt mit den Symposien Genomics, Proteomics, Metabolomics und Glycomics Einblicke in die ganze Komplexität der Lebenswissenschaften. Die Endung -omics besagt, dass Bioanalytiker nicht mehr nur Einzelsubstanzen, sondern vielmehr die Netzwerke und



Foto: Alex Schelbert / Messe München

Wechselwirkungen von Biomolekülen in der Zelle untersuchen. Biosensoren und Biochips, die Tausende von DNA-, RNA- und Proteinmoleküle aus einer einzigen Probe analysieren, stehen im Zentrum.

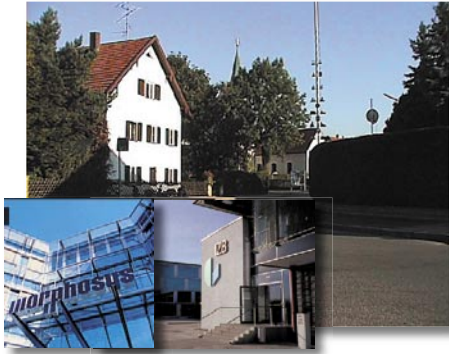
Die Einsatzgebiete der neuen Verfahren sind vielfältig: Von der Erkennung komplexer Krankheiten wie Bluthochdruck und Diabetes bis zum Nachweis von kurzlebigen Designer-Drogen in Haaren und Pestiziden im Wasser reicht die Palette. ■

gh

Erfolgreiche Startup-Firmen

G'schichtn aus Martinsried

Der Grundstein für Deutschlands erfolgreichsten Biotech-Standort wurde zwischen Bauernhöfen und renommierten Forschungsstätten gelegt und basiert bis heute auf viel persönlichem Engagement.



Oberbayerische Idylle: Das Dorf Martinsried ist Ursprungsort und Heimat weltweit operierender Biotech-Unternehmen.

Das „Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie“ in Martinsried (IZB) wurde 1995 gegründet, um jungen Biotechnologiefirmen in Bayern den Start in die Zukunft zu erleichtern. Der Anfang war geprägt von viel persönlichem Engagement: Otto Wiesheu, damals frisch gebackener Minister für Wirtschaft, Verkehr und Technologie, soll selbst das erste Firmenschild bei MediGene an die Türe geschraubt haben.

Die Novellierung des Gentechnikgesetzes hatte gerade erst die rechtlichen Grundlagen für biotechnologische Forschung und Entwicklung in Deutschland geschaffen, und entsprechend groß war die Skepsis gestandener Bayern im ländlichen Münchner Westen gegenüber den neumodischen „Biotech“.

Diese Erfahrung machte auch MediGene, gegründet 1994 und einer unserer ersten Mieter. Die Firma hätte von den etwa 1000 Quadratmetern des ersten IZB-Bauabschnitts fast alles benötigt, doch ein Gründerzentrum mit nur einem Mieter wäre der Zielsetzung des Freistaats Bayern eindeutig zuwidergelaufen. Andererseits waren normale gewerbliche Vermieter nicht bereit, so „unsichere Kandidaten“ aufzunehmen.

Die weitere Erfolgsgeschichte ist bekannt. MediGene belegt heute im Martinsrieder Maximilians-Forum mit etwa 100 Mitarbeitern über 2000 qm, ging erfolgreich an die Börse, überstand den Crash und steht zur Zeit mit der Zulassung eines Krebsmittels sehr positiv in der Presse.

MorphoSys, das erste bayerische Biotech-Unternehmen überhaupt, war damals in einem Industriegebiet im Münchner Norden untergebracht, wo es keine Laborinfrastruktur gab. 1996 entschied der Vorstandsvorsitzende Dr. Simon Moroney, ins IZB umzuziehen, da er hier hohe Investitionskosten einsparen konnte: Die volle Einrichtung der S1-Laboratorien ist bis heute im Mietpreis inbegriffen. Auch MorphoSys ist inzwischen börsennotiert und mit seiner Human Combinatorial Antibody Library (HuCAL®), einer Sammlung von mehr als 10 Milliarden unterschiedlicher, vollständig humaner Antikörper erfolgreich.

Es gibt eine Vielzahl solcher Geschichten, die in der Regel damit enden, dass ein Mieter nach erfolgreichem Start wieder auszieht und ein mehr oder weniger großes Loch hinterlässt, das dann durch neue Mieter wieder aufgefüllt werden kann. Wenn dies Firmen wie Micromet oder Axxima sind, die vor kurzem über 3000 qm frei machten, so kann es schon einmal für einige Zeit Leerstand geben. Er beträgt bei uns zur Zeit 19%, doch das ist kein Vergleich zu Gründer- und Biotechnologiezentren anderswo in Deutschland, die in der derzeitigen Talsohle des Biotech-Markts oft händeringend nach Mietern suchen.

Wir kümmern uns um unsere Mieter, gleichgültig ob es um große Entscheidungen wie den Börsengang oder kleine Sorgen wie die nächste Monatsmiete geht. In den letzten Monaten konnten neue Mieter wie VIVACS, Anbics, Trion und ein Patentanwalt sowie die FFE Weber GmbH ins IZB einziehen. 4SC und Sireen (Sirenade) entwickeln sich gut und verzeichnen sogar ein Wachstum.

Die tieferen Gründe für die Attraktivität von Martinsried als Forschungs- und Entwicklungsstandort sind weithin bekannt: Bayerische Fördermittel und enge Kontakte zur Venture Capital Szene, die Nähe so renommierter Forschungsstätten wie der Max-Planck-Institute für Biochemie und Neurobiologie, des Universitäts-Klinikums Großhadern und des Genzentrums der Ludwig-Maximilians-Universität, und nicht zuletzt die bayerische Lebensart. Die gestandenen

Bayern haben ihre Skepsis inzwischen gründlich abgelegt und unterhalten sich beim Stammtisch gern mit den „g'schpinnatn“ Professoren und Doktoren. Das Dorf Martinsried hat trotz aller Weltläufigkeit seine Urwüchsigkeit bis heute nicht verloren. ■



Dr. Peter H. Zobel
IZB Martinsried
phz@izb-martinsried.de
www.izb-online.de



IMO-Workshops 2004 für Labormanager aus Klinik, Forschung und Industrie

Im Zentrum unserer Workshopreihe steht die Entdeckung neuer Tumormarker aus Körperflüssigkeiten, die Auswertung komplexer Daten mit den Verfahren der Bioinformatik und vor allem der Gedankenaustausch zwischen den hoc.



Die Workshops dauern drei Tage:
• Theoretische Einführung (1 Tag)
• Praktische Experimente (2 Tage)
Die Kursgebühr beträgt nur 190 Euro pro Tag plus MwSt.
Theorie und Praxis können getrennt gebucht werden.



Weitere Informationen
www.imo-hoffmann.org
Tel: 08144-9110