

Bremse für Brustkrebs

Wissenschaftler oder Firmengründer – dank **Axel Ullrich** ist das für die Max-Planck-Gesellschaft kein Widerspruch mehr: Er ist beides. Unzählige Veröffentlichungen und Ehrungen, zwei bahnbrechende Krebsmedikamente, sechs Firmengründungen und über 100 Patente zeugen davon. Der frühere Direktor am **Max-Planck-Institut für Biochemie** in Martinsried hat die Verbindung von Grundlagenwissenschaft und angewandter Forschung in der Max-Planck-Gesellschaft maßgeblich vorangetrieben.

TEXT **HARALD RÖSCH**

Als die Max-Planck-Gesellschaft 1988 verkündete, dass ein Wissenschaftler aus Kalifornien an das Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried wechseln werde, schien das für Außenstehende keine große Sache. In Fachkreisen sorgte die Berufung Axel Ullrichs aber für Aufsehen. Er galt zwar einerseits als brillanter Wissenschaftler, allerdings hatte er nach seiner Doktorarbeit in Heidelberg und einem Forschungsaufenthalt an der Universität von Kalifornien bei einem Unternehmen angeheuert, dem Biotech-Start-up Genentech. Ein solcher „Seitenwechsel“ von der

akademischen Forschung in die Privatwirtschaft war damals in Deutschland noch verpönt.

EXPERTE FÜRS KLONEN

Genentech, 1976 gegründet, hatte sich zum Ziel gesetzt, Mikroorganismen gentechnisch so zu verändern, dass diese medizinisch bedeutsame Proteine herstellen können. Ullrich galt damals unter seinen Kollegen als Experte für die Isolierung von Genen und für ihren Einbau in das Erbgut von Bakterien – das sogenannte Klonieren. An der University of California hatte Ullrich 1977 ein Verfahren entwickelt, mit dem er eine Kopie des menschlichen Insulins auf Bakterien übertragen konnte, sodass die Mikroben den Signalstoff produzierten. Dadurch war es zum ersten Mal möglich, menschliches Insulin in industriellem Maßstab herzustellen –

Trastuzumab-Kristalle unter dem Mikroskop. Die Zulassung des Antikörpers gegen eine Form von Brustkrebs im Jahr 2000 war ein Meilenstein in der Krebstherapie.

eine enorme Erleichterung für Millionen von Diabetikern, die bis dahin auf nicht immer gut verträgliches tierisches Insulin angewiesen waren.

Als „Meister des Klonens“ war er bei Genentech natürlich hochwillkommen. Dort stieß Ullrich zu einer Gruppe talentierter und disziplinierter, manchmal auch exzentrischer Nachwuchsforscher, die angetreten waren, die Molekularbiologie zu revolutionieren. Wer die Erinnerungen der Beteiligten liest, fühlt sich ein wenig an die Computerkids aus dem Silicon Valley erinnert, die dort fast zur selben Zeit den PC erfanden.

Mit einem feinen Gespür für lohnende Forschungsprojekte ausgestattet, musste Ullrich als Privatanleger zunächst Lehrgeld bezahlen: Als er einmal knapp bei Kasse war und dringend ein Auto benötigte, verkaufte er seine Genentech-Anteile für ein paar Tausend Dollar – zu früh, wie sich im Nachhinein herausstellte. Mehrere Millionen Dollar wären sie nach dem Börsengang des Unternehmens wert gewesen. Seine Freunde sprachen von da ab nur noch von Ullrichs „Millionen-Dollar-VW“.

Die Anekdote symbolisiert die Unbekümmertheit und Naivität der „jungen Wilden“ von damals. Gleichzeitig macht sie aber auch ihre Bereitschaft deutlich, Neues zu wagen und sich davon auch durch Widerstände nicht abhalten zu lassen. Und die Widerstände waren ganz erheblich. Denn so brillant die Forscher auch waren, mit dem Wechsel von der hehren akademischen Forschung zur Industrie waren sie bei vielen Wissenschaftskollegen erst einmal untendurch.

WECHSEL IN DIE WIRTSCHAFT

Auch Ullrich schreckte zunächst vor dem Seitenwechsel zurück, weil er fürchtete, keinen Job mehr in der Grundlagenforschung zu bekommen. Aber er wagte es schließlich doch und sollte es nicht bereuen: Fast zehn Jahre blieb er bei Genentech. Heute gilt das Unternehmen, das 2009 vom Schweizer Pharmariesen Roche übernommen wurde, als Kaderschmiede, aus der unzählige weitere Biotech-Start-ups hervorgegangen sind. Für den amerikani-

schen Wissenschaftsjournalisten Robert Bazell ist Ullrich ein Beispiel dafür, wie Wissenschaft funktioniert: „Wie so oft begann die Forschung, die zu diesem Durchbruch führte, nicht mit Hunderten von Wissenschaftlern, die auf ein bestimmtes Ziel hinarbeiteten, sondern mit einem einzelnen Forscher, der nur seiner eigenen Neugier folgte.“

Als die Max-Planck-Gesellschaft Ende der 1980er-Jahre bei Ullrich anfragte, ob er an eines ihrer Institute wechseln würde, verknüpfte er seine Rückkehr nach Deutschland mit einer für damalige Verhältnisse ungewöhnlichen Forderung: Auch künftig wolle er seine Forschung für die Medizin nutzbar machen. Dass dies nur mithilfe privater Unternehmen möglich sein würde, hatte er in den USA gelernt. Aber während dort keine Berührungängste zwischen akademischer und angewandter Forschung existierten, bedeutete dies für die Max-Planck-Gesellschaft einen Paradigmenwechsel. Bis dahin war es ihren Forschern nämlich nicht erlaubt, sich an Firmen zu beteiligen – man fürchtete Interessenkonflikte.

Fortan versuchte Ullrich, Grundlagenwissenschaft und angewandte Forschung miteinander zu verbinden. Dieser Ansatz hat ihn sowohl zu einem der zehn weltweit meistzitierten Wissenschaftler der letzten 25 Jahre gemacht als auch zu einem überaus erfolgreichen Firmengründer: Seine Unternehmen heißen Sugen, Axxima, U3 Pharma, Kinaxo, Blackfield und SciMab. Außerdem hält er bis heute den Rekord, die meisten Patente innerhalb der Max-Planck-Gesellschaft angemeldet zu haben.

Mit Sugen begann 1991 Ullrichs Karriere als Firmengründer, es war gleichzeitig auch die erste Ausgründung der Max-Planck-Gesellschaft. Im Firmennamen klingen die Namen der Gründer an: Joseph Schlessinger von der New York University und Axel Ullrich. Die Gründung erfolgte in den USA, da in Deutschland keine entsprechende Gründerszene existierte. Erst



Von 1979 bis 1988 forschte Axel Ullrich bei Genentech in San Francisco. Seine Kollegen und er übertrugen menschliche Gene auf Bakterien und funktionierten diese in Produktionsstätten für neue Medikamente um – eine Revolution für die Pharmaindustrie.

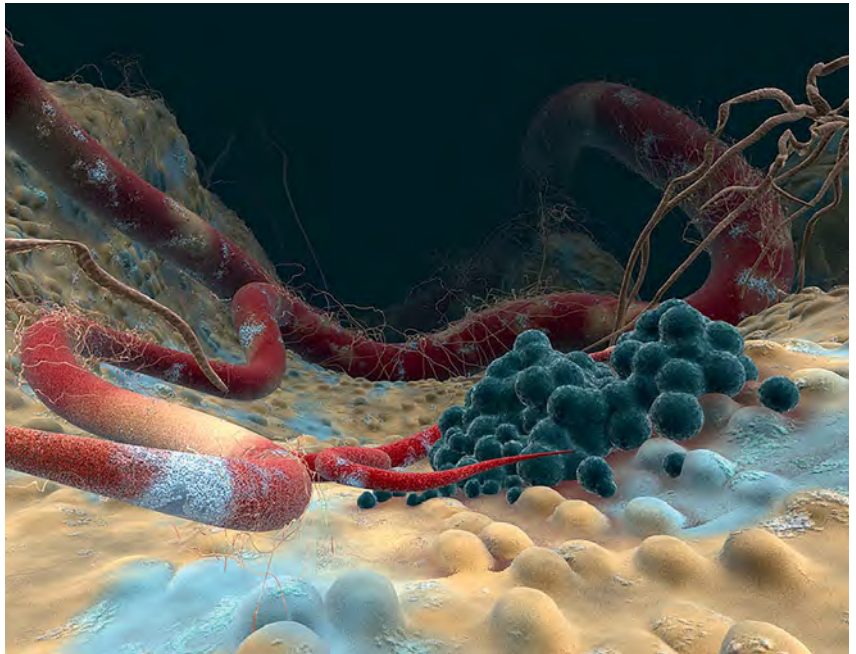
1993 entstand mit Evotec, basierend auf Technologien des Nobelpreisträgers Manfred Eigen, das erste deutsche Unternehmen, an dem sich neben wissenschaftlichen Gründern auch die Max-Planck-Gesellschaft beteiligte.

Von Anfang an unterstützte die Wissenstransfer-Tochter der Max-Planck-Gesellschaft, Max-Planck-Innovation, Axel Ullrich bei seinen Ausgründungen. Für die Max-Planck-Gesellschaft hat Ullrich mit Sugem Neuland beschritten. „Vertrags- und Beteiligungsverhandlungen, Gespräche mit Investoren – all das hatte es bei Max-Planck zuvor nicht gegeben“, erzählt Jörn Erselius, seit 2005 Geschäftsführer von Max-Planck-Innovation. „Außerdem gab es damals noch die Vorgabe, dass sich der Wissenschaftler nur in geringem Umfang und in gleicher Höhe wie die Max-Planck-Gesellschaft am Unternehmen beteiligen durfte.“

ERFOLGREICHE AUSGRÜNDUNG

Das junge kalifornische Unternehmen arbeitete weiter eng mit dem Martinsrieder Max-Planck-Institut zusammen und entwickelte sich in der Folge äußerst erfolgreich. 30 gemeinsame Patente gingen aus der Kooperation hervor. 1999 übernahm der schwedische Pharmagigant Pharmacia Sugem für 650 Millionen Dollar. Durch den Verkauf ihrer Firmenanteile erlöste die Max-Planck-Gesellschaft mehrere Millionen Euro. Die Einnahmen aus dem Lizenzvertrag mit Sugem summieren sich inzwischen sogar auf weit über 100 Millionen Euro. Damit ist Sugem ihre bis heute finanziell erfolgreichste Ausgründung. „Axel Ullrich hat gezeigt, dass exzellente Grundlagenforschung und erfolgreiche Anwendung kein Widerspruch sind“, sagt Erselius.

Das Erfolgsgeheimnis von Sugem waren sogenannte Rezeptor-Tyrosinkinasen. Diese Rezeptormoleküle reichen durch die Membran ins Innere einer Zelle. Wenn ein Wachstumsfaktor am



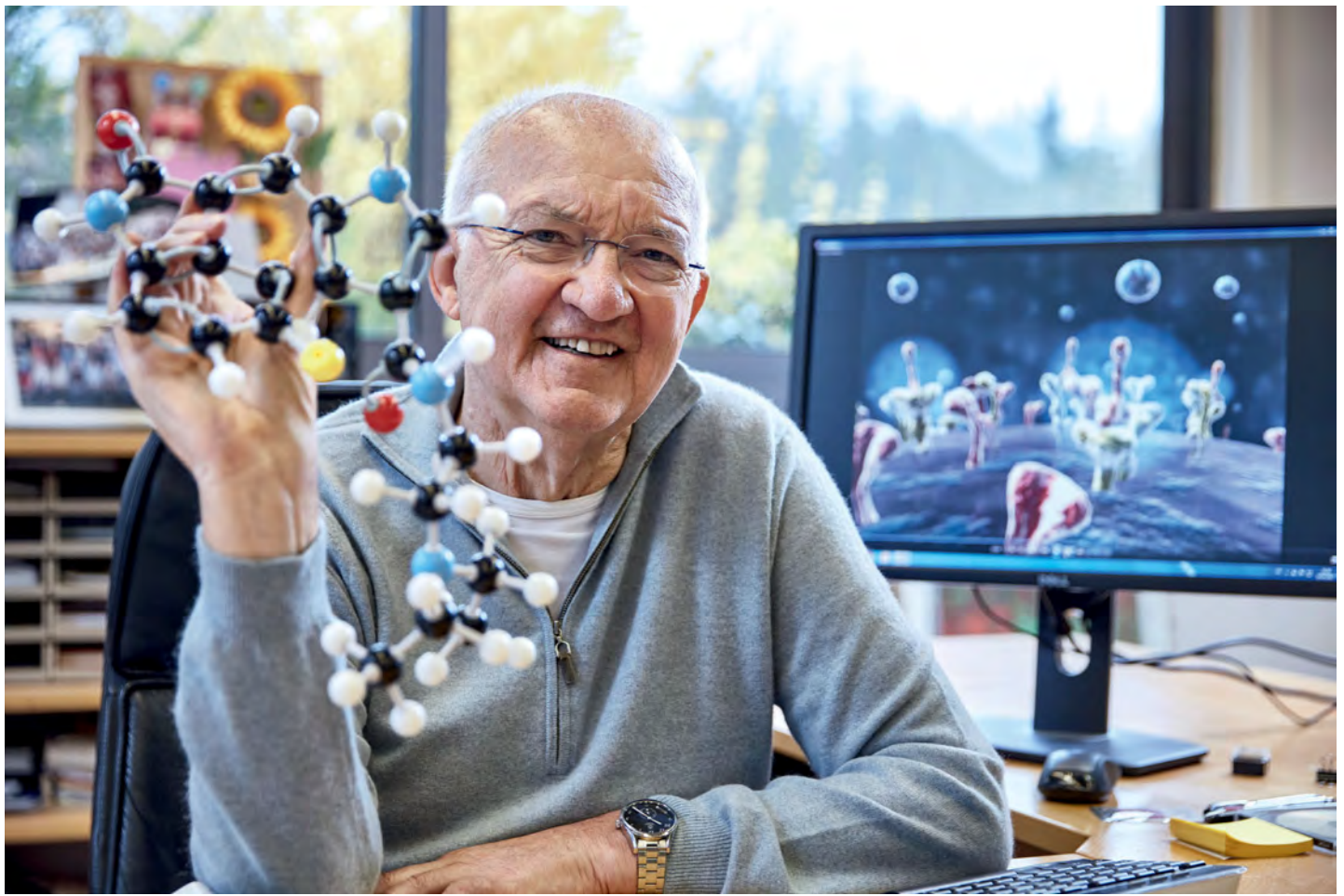
Rezeptor andockt, überträgt er Phosphatmoleküle und aktiviert dadurch verschiedene Signalwege, die den Stoffwechsel und die Aktivität von Genen kontrollieren. Auf diese Weise sorgen Rezeptor-Tyrosinkinasen zum Beispiel dafür, dass Blutgefäße auswachsen können – eine Voraussetzung dafür, dass ein Tumor mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird.

Schon seit seiner Zeit bei Genentech verfolgte Ullrich die Idee, Medikamente gegen diese Tyrosinkinasen könnten Krebszellen ausschalten und die Krankheit heilen. In der Folge erforschte er intensiv mehrere Hundert verschiedene Typen dieser Proteinfamilie.

Der Erfolg dieser Strategie kann sich sehen lassen: Zwei Krebsmedikamente gegen Rezeptor-Tyrosinkinasen – sogenannte Kinasehemmer – sind aus Ullrichs Labor hervorgegangen: Im Jahr 2000 wurde in Deutschland Trastuzumab (Herceptin) gegen einen bestimmten Brustkrebstyp zugelassen, 2006 folgte Sunitinib unter dem Produktnamen Sutent zur Behandlung von fortgeschrittenem Nierenkrebs. Für seine Entdeckungen erhielt Ullrich unzählige Auszeichnungen. Sie brachten ihn unter anderem 2017 ins Finale im Wettbewerb um den Europäischen Erfinderpriis. 2019 erhielt er für die Entdeckung den hoch angesehenen Lasker-Preis.

Die Tyrosinkinasen sind aber nicht nur an Krebs, sondern auch an ande-

Tumore müssen über den Blutkreislauf mit Nahrung und Sauerstoff versorgt werden. Zu diesem Zweck setzen sie Substanzen frei, die das Wachstum von Blutgefäßen anregen. Mithilfe der Tyrosinkinase-Rezeptoren können die Gefäßzellen diese Signale wahrnehmen.



Axel Ullrich mit einem Modell des Tyrosinkinase-Hemmers Sunitinib in seinem Büro in Martinsried. Der Wirkstoff gilt als eine seiner wichtigsten Entdeckungen.

ren Erkrankungen beteiligt. Um diese weiter zu untersuchen, beschlossen Ullrich und der damalige Geschäftsführer der Max-Planck-Innovation, Heinrich Kuhn, 1997 die Gründung eines weiteren Unternehmens: Die in Martinsried ansässige Axxima konzentrierte sich auf die Rolle von Tyrosinkinasen bei Infektionskrankheiten wie Aids, Hepatitis oder Grippe. Deren Erreger nutzen die Rezeptoren, um Körperzellen zu infizieren. Kinasehemmer sollten dieses Einfallstor schließen. 2005 wurde das Unternehmen von GPC Biotech übernommen.

Zur Erforschung anderer an Krebs beteiligter Tyrosinkinasen gründete Ullrich 2001 eine weitere Firma, nach Sugen und Axxima seine dritte. U3 – für Ullrich 3 – sollte unter anderem den „Fibroblast Growth Factor Receptor“ (FGFR4) und seine Rolle bei Krebsentstehung erforschen. Das Unternehmen kooperierte von Beginn an eng mit Daiichi Sankyo. 2008 übernahm das japanische Pharmaunternehmen U3 für 150 Millionen Euro.

Die 2005 gegründete Kinaxo beschäftigte sich hingegen mit einer in Ullrichs Labors entwickelten Technologie, mit der man die Zielgenauigkeit

von Kinasehemmern analysieren kann – ein wichtiger Baustein für die Entwicklung von Krebsmedikamenten mit weniger Nebenwirkungen. Kinaxo arbeitete mit vielen Pharmafirmen zusammen und konnte die Technologie so auch anderen Entwicklungsprogrammen in der Krebsforschung zur Verfügung stellen. Anfang 2011 wurde das Unternehmen an Evotec verkauft. Für seine jüngsten Start-ups, Blackfield (verkauft 2016) und das 2017 gegründete SciMab, fungiert Ullrich bis heute als Ideengeber und Gesprächspartner.

Um die Jahrtausendwende herrschte Goldgräberstimmung in der Biotech-Szene. „Damals waren die Investoren deutlich risikobereiter als heute, und es war verhältnismäßig leicht, Risikokapital einzusammeln“, erzählt Erselius. Doch das sollte sich bald ändern: Als 2000 die sogenannte Dotcom-Blase platzte und viele Risikokapitalgeber ihr Geld verloren, fehlte auch in der Biotechnologie das nötige Kapital. Neue Start-ups als Entwickler neuer Wirkstoffe fielen weg. Mit einem Schlag war es nahezu unmöglich geworden, Ideen aus den Labors zu neuen Medikamenten weiterzuentwickeln.

Damals entstand bei Max-Planck-Innovation die Idee für das Lead Discovery Center der Max-Planck-Gesellschaft in Dortmund. Mehrere Mitarbeiter aus Ullrichs Labor halfen mit, das Center aufzubauen. „Axel Ullrich hat die Gründung des Lead Discovery Centers im Jahr 2008 mit seiner Forschung und seinen Ideen maßgeblich unterstützt. Auch hier war er wieder Ideengeber und Antreiber für den Wissenstransfer in der Max-Planck-Gesellschaft“, sagt Erselius.

AUS DEM LABOR ZUM PATIENTEN

Heute ist das LDC ein eigenständiges Unternehmen, das Forschungsergebnisse aus der Grundlagenforschung aufgreift und daraus Wirkstoffe entwickelt. Lizenz- oder Kooperationspartner testen diese dann in klinischen Studien auf ihre Eignung als Medikamente. Die Bilanz zehn Jahre nach der Gründung kann sich sehen lassen: Eines seiner Forschungsprojekte hat den Sprung in die Klinik geschafft und wird derzeit in einer Phase-1b-Studie getestet, zwei weitere stehen kurz davor. Insgesamt hat das LDC 23 Patentanträge gestellt und Lizenzen zur Erforschung von 15 weiteren Substanzen an Kooperationspartner vergeben.

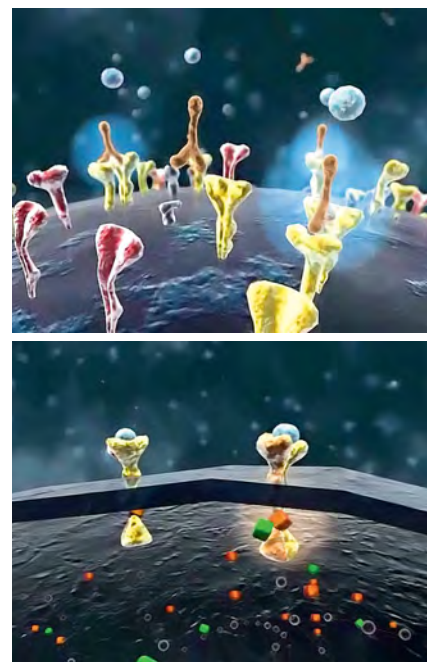
Ein lizenziertes Projekt basiert auf einem Molekül, das die Tyrosinkinase namens Axl blockieren kann. Das Enzym ist in den meisten Formen von hochinvasivem Brustkrebs übermäßig aktiv. Ullrich hatte entdeckt, dass die Kinase die Bildung von Metastasen beeinflusst. Am LDC haben sie daraufhin ein Molekül identifiziert, das die Axl-Kinase blockieren kann und als Wirkstoff für die Medizin geeignet ist. Das korea-

nische Pharmaunternehmen Quriat hat vom LDC eine Lizenz zur Entwicklung der Substanz erworben und testet sie derzeit in präklinischen Studien.

Trotz der vielfältigen Forschungsansätze ist die anfängliche Euphorie der Krebsforscher inzwischen einer gewissen Ernüchterung gewichen, denn den ganz großen Durchbruch haben die Kinasehemmer nicht geschafft. Es werden zwar heute etliche dieser Medikamente eingesetzt, sie bringen aber allenfalls Teilerfolge im Kampf gegen Krebs. Anfangs war Ullrich davon überzeugt, dass Krebs noch zu seinen Lebzeiten besiegt werden könnte – eine Prognose, die sich bisher leider nicht bewahrheitet hat.

Möglicherweise besteht die Krebstherapie der Zukunft aus der Kombination verschiedener Ansätze, die ganz individuell auf einen Patienten zugeschnitten werden: neben den Kinasehemmern zum Beispiel auch Medikamente gegen andere Krebsgene und solche, die das Selbstmordprogramm der Krebszellen anschalten. Auch Medikamente, die das Immunsystem von Krebspatienten anregen, gegen einen Tumor vorzugehen, gehören heute zum Standardprogramm der Krebsbekämpfung.

Möglicherweise werden manche Krebsformen nie völlig heilbar sein. Statt auf Heilung setzen manche Krebsforscher deshalb darauf, lediglich das Fortschreiten der Erkrankung so stark zu verlangsamen, dass der Patient das Endstadium des Krebses nicht mehr erlebt. Dann wäre Ullrich und seinen Mitstreitern immerhin etwas Ähnliches gelungen wie zuvor der Aids-Forschung: die Umwandlung einer akuten tödlichen in eine kontrollierbare chronische Erkrankung. ◀



Oben Krebszellen benötigen zum Gedeihen Wachstumsfaktoren (blau). Diese binden an Tyrosinkinase-Rezeptoren (gelb, rot) auf ihrer Oberfläche und aktivieren Signalwege im Innern der Zellen. Herceptin (braun) blockiert die Rezeptoren und verhindert so, dass sich die Krebszellen weiter vermehren.

Unten Sutent (orange) blockiert ein Molekül, das den Tyrosinkinase-Rezeptor mit Energie versorgt (grün), und unterbricht dadurch die Signalweiterleitung in einer Zelle. Auf diese Weise kann der Wirkstoff die Teilung der Krebszellen und die Bildung neuer Blutgefäße zur Versorgung des Tumors unterbinden.