

Max Planck FORSCHUNG



Das Wissenschaftsmagazin der Max-Planck-Gesellschaft 2020



Max-Planck-Innovation

KERNSPINTOMOGRAFIE
Liveschaltung zum
Krankheitsherd

MEDIKAMENTE
Bremsen für
Brustkrebs

NEUE MATERIALIEN
Elfenbein aus dem
Reagenzglas

SPEZIAL



STIFTERVERBAND

Bildung. Wissenschaft. Innovation.

GEMEINSAM WIRD ES MÖGLICH.

Im Stifterverband arbeiten Unternehmen und Stiftungen seit 100 Jahren daran, unser Land wettbewerbsfähig und innovativ zu machen. Wir machen es möglich, neue Welten zu erforschen. Wir arbeiten daran, unsere Schulen, Hochschulen und die Forschung in die Zukunft zu führen. Helfen auch Sie uns dabei, werden Sie Teil des Stifterverbandes. www.stifterverband2020.de



2020
100 JAHRE
STIFTERVERBAND

Ad multos annos: Für die nächsten 50 Jahre

*Prof. Dr. Dr. Andreas Barner,
Präsident des Stifterverbandes
für die Deutsche Wissenschaft
und Vizepräsident der
Max-Planck-Gesellschaft*



Die Erfahrung zeigt, dass es nicht einfach ist, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in die Anwendung zu übersetzen. Umso notwendiger sind durchgängige und gut funktionierende Innovationsketten, die die Brücken zwischen Wirtschaft und Grundlagenforschung bilden. Nicht selten müssen dabei angewandte Forschungsfragen angegangen werden, um eine Idee für ihre Umsetzung vorzubereiten. Gerade in Deutschland mit seiner exzellenten Grundlagenforschung und seiner im weltweiten Wettbewerb stehenden Wirtschaft sind funktionierende Innovationsketten von besonderer, geradezu essenzieller Bedeutung.

Grundlagenforschung hat ein Ziel: grundlegende Erkenntnisse zu gewinnen und die Erweiterung des menschlichen Wissens voranzutreiben. Ihr Wert ergibt sich aus der Erforschung des Unbekannten, und ihre Bedeutung für die Anwendung kann oft nicht unmittelbar erkannt werden: In der über 20-jährigen Forschungsgeschichte, die zur Entdeckung der Genom-Editierungssysteme wie CRISPR-Cas geführt hat, konnte die Erfindung eines universellen Werkzeugs zum hochpräzisen und gleichzeitig einfach anzuwendenden Design von Genveränderungen nie im Voraus „gefordert“ werden. Über viele Jahre wurde in freiem, ungeplantem Zusammenspiel vieler Akteure in der Wissenschaft quasi „nutzloses Wissen“ generiert, unter anderem über ungewöhnliche, sich wiederholende DNA-Sequenzen oder eine spannende Art von Immunsystem in Bakterien – bis schließlich der Heureka-Moment gekommen und der Mechanismus der Geneditierung im Einzelnen verstanden war. Heute hat die resultierende Technolo-

gie nicht nur die genetische Forschung revolutioniert, sondern auch zu neuen therapeutischen Optionen in der Medizin und vielen weiteren Anwendungen geführt.

Das Beispiel zeigt den Wert der Grundlagenforschung, zeigt aber auch, wie wichtig die Fähigkeit ist, die Chancen, die sich aus Erkenntnissen der Grundlagenforschung ergeben, auch im Sinne einer möglichen Anwendung zu durchdenken, zu hinterfragen. Und den Mut zu haben, mit Wissenschaftlern in den Austausch zu treten, die die Grundlagenforschung im Blick und Anwendung bzw. Anwendungsforschung im Kopf haben. Und hier spielt Max-Planck-Innovation (MI) eine essenzielle Rolle. Und dies nicht nur formal als Technologietransferstelle, sondern eben auch als eine die Perspektive in der Grundlagenforschung ändernde Institution.

MI versteht die exzellente und freie Grundlagenforschung der Max-Planck-Institute und kann gleichzeitig auch zum rechten Zeitpunkt die Forschung lösungsorientiert und „vom Produkt her denken“. Damit ist die Organisation ein essenzieller Brückenbauer zwischen Wissenschaft, Wirtschaft und Gesellschaft. Offen für neue Modelle der Zusammenarbeit von Forschungseinrichtungen mit Start-ups, KMUs sowie großen Unternehmen kooperiert MI auch mit Boehringer Ingelheim. Zum Beispiel in bestimmten Indikationsgebieten mit dem Ziel, neue therapeutisch wirksame Substanzen zu identifizieren, zu optimieren und bis zum Stadium einer validierten Leitstruktur zu entwickeln, die in In-vivo-Modellsystemen wirksam ist. Außerdem gibt es gemeinsame Anstrengungen bei der Aus-

gründung von Spin-offs aus Max-Planck-Instituten. Hier beteiligt sich der Boehringer Ingelheim Venture Fund an frühen Finanzierungsrunden. Dies entspricht der Strategie von Boehringer Ingelheim, in bahnbrechende, auf Therapeutika ausgerichtete Biotechnologieunternehmen zu investieren, die Innovationen in der biomedizinischen Forschung generieren.

Dabei beeindruckt Max-Planck-Innovation durch ihre professionelle Arbeit. Die Patente sind in der Regel von hoher Qualität. Als kompetente Ansprechpartner verstehen die Mitarbeiter von MI die Bedürfnisse sowohl der Gründer als auch der Investoren und achten dabei gleichzeitig auf eine entsprechende Beteiligung der MPG. Sie sind harte Verhandlungspartner, dabei aber immer fair, mit Augenmaß und Blick für alle Beteiligten. Auch im Vergleich zu internationalen Transferoffices ist MI sowohl inhaltlich als auch vom Prozess her betrachtet mehr als kompetitiv. Als zentraler Ansprechpartner bringt MI die Kreativität und den Pioniergeist von Wissenschaftlern und Start-up-Gründern mit der Expertise der Wirtschaft zusammen, um neue Lösungswege für die Herausforderungen der Gesellschaft zu finden, und trägt so dazu bei, in Deutschland mehr Neues auszuprobieren, alte Wege zu verlassen und mehr Risiko zu wagen. Wir werden Max-Planck-Innovation für weitere 50 Jahre brauchen, mindestens.



24 Mit einem Wachstumskegel tastet sich das Axon einer Nervenzelle zu seinem Ziel vor.

Inhalt



06 Mit mehr Risikokapital würden Ideen aus der Grundlagenforschung leichter in die Anwendung gelangen.

Max-Planck-Innovation

Die Technologietransfer-Organisation der Max-Planck-Gesellschaft bildet seit 1970 das Bindeglied zwischen Wissenschaft und Wirtschaft. Max-Planck-Innovation berät und unterstützt Max-Planck-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler bei der Einschätzung des Potenzials einer Erfindung und bei der Anmeldung von Patenten. Darüber hinaus vermarktet sie Patente, Technologien und Know-how an die Industrie und steht Gründerinnen und Gründern beim Aufbau von Unternehmen zur Seite, die Forschungsergebnisse aus der Max-Planck-Gesellschaft in Produkte und Dienstleistungen umsetzen.

ZUR SACHE

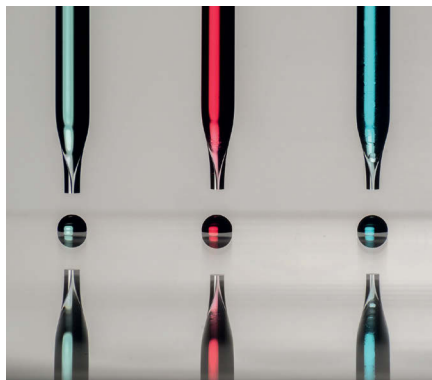
06 Wir müssen unsere Ideen noch besser selbst verwerten
Erst Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung führen zu wirklichen Neuerungen für die Welt von morgen oder übermorgen.

ERFOLGSGESCHICHTEN

- 12 Liveschaltung zum Krankheitsherd**
Jens Frahm ist es zu verdanken, dass viele Krankheiten heute mit der Magnetresonanztomografie besser diagnostiziert werden können.
- 18 Bremse für Brustkrebs**
Herceptin und Sutent gehören zu den erfolgreichsten Medikamenten, die in Max-Planck-Instituten entwickelt wurden.
- 24 Molekulare Lichtblicke**
Die Fluoreszenzmikroskope mit der derzeit besten Auflösung hat ein Team um Stefan Hell entwickelt. Abberior Instruments vertreibt die Geräte.



44 Katharina Landfester erforscht neue Anwendungen für Nanokapseln in Industrie und Medizin.



54 Scienion druckt Biomoleküle auf Trägermedien – und ist damit inzwischen sehr erfolgreich.



58 Ein Evotec-Wissenschaftler bei einem elektrophysiologischen Experiment.

VON IDEEN ZU PRODUKTEN

- 32** Avatare für alle
- 33** Zuverlässiger DNA-Kopierer
- 33** Gen-Fähren für die Pflanzenzüchtung
- 34** Neue Klasse von Medikamenten
- 35** Rostschutz nach Bedarf
- 35** Heilung für das Schwarze Fieber
- 36** Personenschutz im Datenschutzbereich
- 36** Kaltes Plasma gegen Keime
- 37** Lichtkämme setzen Maßstäbe
- 37** Genetischer Fingerabdruck

FORSCHER & GRÜNDER

- 40** **Alles auf Zucker**
Zur Person: Peter Seeberger
- 44** **Die Allzweckkapsel**
Zur Person: Katharina Landfester
- 50** **Der Profiler**
Zur Person: Lothar Willmitzer

UNTERNEHMEN IM PORTRÄT

- 54** **Abenteuer Ausgründung**
Scienion stellt Biochips für Schwangerschaftstests oder Krebsdiagnosen her. Bis die Firma ihren Markt fand, machte sie ein Auf und Ab durch.
- 58** **Wirkstoff-Evolution steht hoch im Kurs**
Das Biotechunternehmen Evotec, das automatisiertes Wirkstoff-Screening anbietet, hat 3000 Mitarbeiter und ist im MDAX notiert.

PERSPEKTIVEN

- 64** Ordnung ist die halbe Therapie
- 64** Auf dem Sprung zur Quantensicherheit
- 65** Elfenbein aus dem Reagenzglas
- 66** Schonende Stromstöße
- 67** Sie sind die Haltestelle!
- 68** Phantome für Chirurgen
- 68** Ein kupfernes Vlies für Batterien
- 69** Wirksam gegen Tuberkulose und Krebs
- 70** Ein heißes Medikament
- 70** Masern gegen Krebs
- 71** Proteine mit Formfehler

INTERVIEW

- 72** **„Das LDC überbrückt das Tal des Todes“**
Bert Klebl spricht darüber, wie das Lead Discovery Center Ergebnisse der Grundlagenforschung nutzt, um interessante Wirkstoffkandidaten für die Pharmaindustrie zu entwickeln.

RUBRIKEN

- 03** **Vorwort**
- 10** **Rückblende**
50 Jahre Max-Planck-Innovation
- 38** **Infografik**
Vom Labor in die Apotheke
- 78** **Facts & Figures**
- 79** **Standorte**
- 79** **Impressum**

Wir müssen unsere Ideen noch besser selbst verwerten

Die Max-Planck-Gesellschaft ist eine Grundlagenforschungseinrichtung, deren Mission ihr Namensgeber Max Planck einmal wie folgt formuliert hat: „Dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen.“ Erst das Wissen, das über die Gesetzmäßigkeiten in Natur und Gesellschaft, über Strukturen und Zusammenhänge gewonnen wird, schafft die Basis für wirkliche Neuerungen. Auf die Erkenntnisse aus dieser Forschung wird die Welt von morgen oder übermorgen bauen.

TEXT **MARTIN STRATMANN**

Grundlagenforschung ist der wichtigste Weg, innovative Lösungen für bedeutende Probleme zu finden. Aber: Aus der Vielzahl neuer Ideen müssen zunächst einmal jene herausgefiltert werden, die Anwendungspotenzial besitzen. Und dann gilt es, den weiten Weg von der Idee zum marktreifen Produkt zu beschreiten, der nicht nur riskant ist und potenzielles Scheitern einschließt, sondern vor allem auch teuer ist.

Vor diesem Hintergrund hat die Max-Planck-Gesellschaft bereits 1970 eine der ersten Technologietransfer-Einrichtungen in Deutschland gegründet, die Max-Planck-Innovation GmbH – seinerzeit als Garching Instrumente. Sie hat in den vergangenen 50 Jahren mehr als 4500 Erfindungen betreut und 2500 Lizenzverträge abgeschlossen. Von den insgesamt rund 160, überwiegend von Max-Planck-Innovation begleiteten Ausgründungen sind fast 80 Prozent nach wie vor aktiv, sieben Unternehmen haben sogar den Sprung an die Börse geschafft. Gemessen an ihren Erlösen von rund 500 Millionen Euro, ist Max-Planck-Innovation neben Fraunhofer führend unter den deutschen Technologietransfer-Einrichtungen.

Deutschland hat ein enormes wissenschaftliches Potenzial. Dieses müssen wir für Innovationen in allen Bereichen mobilisieren. In ihrem Gutachten 2019 hat die Expertenkommission Forschung und Innova-

tion (EFI) unter der Leitung von Dietmar Harhoff vom Max-Planck-Institut für Innovation und Wettbewerb auf die besondere Rolle von Start-ups im Innovationssystem hingewiesen, die mit neuen Geschäftsmodellen und Produkten wichtige Impulse für die Wirtschaft liefern.

Um mehr Unternehmertum zu stimulieren, hat die Bundesregierung in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene Förderlinien für Gründer etabliert. Trotzdem

Start-ups liefern wichtige Impulse für die Wirtschaft

liegt die deutsche Gründungsquote unverändert bei 4,97 Prozent – im Global Entrepreneurship Monitor 2018/2019 schneidet Deutschland mäßig ab. Die Gründungskultur weiter zu stärken, um Gründungen aus der Wissenschaft heraus zu befördern, ist daher eine der zentralen Empfehlungen der EFI-Kommission.

Die MPG möchte junge Forscherinnen und Forscher daher ermutigen, die Anwendungspotenziale ihrer wissenschaftlichen Erkenntnisse stärker auszuloten. Wissenschaftliche Exzellenz und wirtschaftlicher Erfolg schließen einander dabei nicht aus. Im Gegenteil: Es sind insbesondere auch die Nobelpreis-



träger in der Max-Planck-Gesellschaft, die immer wieder die Anwendung in den Blick genommen haben. Manfred Eigen zum Beispiel, der 1967 mit erst 40 Jahren mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde. Mit der Entwicklung sogenannter Evolutionsmaschinen in den 1980er-Jahren setzte er seine Theorien über die Selbstorganisation komplexer Moleküle in die Praxis um. Die Firma Evotec gründete ihr Geschäftsmodell auf Bioreaktoren, die diesen natürlichen Prozess beschleunigen können. Damit lassen sich neue molekulare Wirkstoffe für die Entwicklung von Medikamenten identifizieren. Eigen steuerte zu dem jungen Unternehmen 1993 nicht nur seine Patente und die notwendigen Maschinen bei, er gab auch Kapital und wurde zum Mitgründer der Biotechfirma, die heute zu den erfolgreichsten im MDAX gehört.

Theodor Hänsch, 2005 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet, entwickelte den optischen „Frequenzkamm-Synthesizer“, der es erstmals ermöglicht, die Zahl der Lichtschwingungen pro Sekunde genau zu zählen und Lichtwellenlängen damit exakt zu bestimmen. Die nobelpreisgekrönte Technologie

Wissenschaftliche Exzellenz und wirtschaftlicher Erfolg schließen einander nicht aus

dient heute in zahlreichen Laboren weltweit als Basis für optische Frequenzmessungen und ist Kerngeschäft der von Hänsch und seinen Mitarbeitern gegründeten Firma Menlo Systems.

Und auch der jüngste Max-Planck-Nobelpreisträger, Stefan Hell, ist ein Entrepreneur. Die von ihm entwickelte und 2014 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnete STED-Mikroskopie hat die Lichtmikroskopie in eine neue Dimension katapultiert und ermöglichte erstmals eine optische Auflösung im Nanometer-Bereich. Das STED-Mikroskop sollte allerdings nur das erste in einer ganzen Familie von beugungsunbegrenzten Lichtmikroskopen sein. Hell hat gleich zwei Firmen auf den Weg gebracht: Abberior und Abberior Instruments. Während sich die eine mit der Weiterentwicklung von Fluoreszenzfarbstoffen befasst, fertigt die andere Mikroskope.

Start-ups benötigen aber nicht nur eine innovative Idee bzw. Erfindung – sie benötigen auch ein Umfeld, in dem sie wachsen und gedeihen können. Schon heute gibt es in Deutschland Räume, die die

grundlegenden Voraussetzungen dafür mitbringen, wie etwa die Region in und um Stuttgart und Tübingen mit ihren exzellenten Forschungseinrichtungen und einer innovativen Industrielandschaft. Mithilfe von räumlicher Verdichtung wollen wir die Wissensflüsse zwischen Forschungseinrichtungen und Unternehmen verstärken und zugleich Freiräume für Unternehmen und Wissenschaft schaffen, um neue Technologien und Geschäftsmodelle praxisnah zu erproben. Es geht darum, Orte zu schaffen, an denen hoch risikoreiche Projekte und Geschäftsmodelle gewagt werden, ohne dass ein Scheitern als Bedrohung wahrgenommen wird.

Das von der Max-Planck-Gesellschaft initiierte Cyber Valley mit dem in Tübingen und Stuttgart ansässigen Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme als Aggregationskern soll hier Wege aufzeigen. Es entwickelt sich gerade zu einem kreativen Hotspot für wissenschaftliche Fortschritte und ökonomisch erfolgreiche Innovationen auf dem Gebiet der künstlichen Intelligenz – und lockt große wie kleine Unternehmen an. Mit einem jüngst gegründeten Start-up-Netzwerk will das Cyber Valley eine Gemeinschaft von Gründern schaffen.

Und auch die Technologiekonzerne Bosch und Amazon investieren hier kräftig. So hat Bosch angekündigt, in Tübingen einen neuen Campus zu errichten, an dem zukünftig etwa 700 KI-Experten forschen sollen, und Amazon plant den Aufbau eines Forschungs- und Entwicklungszentrums innerhalb der nächsten fünf Jahre mit rund 100 Mitarbeitern.

Aber selbst wenn es uns gelingt, mehr Unternehmensegeist zu wecken, so brauchen wir neben Erfindern und Managern vor allem auch eines: mehr Kapital. Deutschland ist stark in der Grundlagenforschung. Aber die Möglichkeiten, die sich daraus für die Produktentwicklung und Kommerzialisierung ergeben, werden von heimischen Investoren kaum geschätzt. Stattdessen sind deutsche Start-ups immer stärker auf ausländische Geldgeber angewiesen. Das wachsende Interesse von US-Investoren bestätigt zwar die Qualität der Forschung in unserem Land, birgt aber die Gefahr, dass Know-how und Wertschöpfungspotenzial langfristig weiter abwandern.

Dafür finden sich auch bei Max-Planck etliche Beispiele, wie etwa das von Anthony Hyman, Direktor am Dresdener Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik. Zusammen mit dem Whitehead Institute am MIT in Boston hat er Ende 2018 das Biotechunternehmen Dewpoint gegründet. Es verfolgt einen neuen Ansatz, um unter anderem Krebs zu behandeln. Mit Unterstützung des Leit-



investors Polaris Partners wurde das Start-up mit Hauptsitz in Boston und Tochtergesellschaft in Dresden etabliert und konnte in den USA 60 Millionen Dollar Startfinanzierung einwerben. Von solchen Summen können Start-up-Gründer in Deutschland nur träumen.

Ein weiteres Beispiel ist das erste 2018 zugelassene RNAi-Medikament, das auf einer Technologie beruht, die am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie entwickelt wurde. Wir hätten diese Techno-

Deutschland braucht mehr Risikokapital

logie gerne in Deutschland gehalten. Deshalb hat die US-Biotechfirma Alnylam seinerzeit lediglich eine Co-Lizenz bekommen, eine zweite ging an die deutsche Ribopharma AG. Doch diese wurde bereits 2003 von Alnylam übernommen, alle Rechte wanderten damit in die USA. Alnylam hat heute einen Börsenwert von mehr als 14 Milliarden und zählt inzwischen mehr als 1000 Angestellte.

Und auch die Kommerzialisierung der erfolgreichsten Lifesciences-Erfindung in der Geschichte der Max-Planck-Gesellschaft, das Medikament Sunitinib, erfolgte über eine Firmengründung in den USA, Sugen Inc. Das Unternehmen wurde schließlich von Pfizer übernommen. Ebenfalls ein US-amerikanischer Pharmakonzern. Entdeckt wurde das Wirkprinzip in den 1990er-Jahren von Axel Ullrich und seinem Team am MPI für Biochemie.

Um die Finanzierungssituation von Start-ups in Deutschland zu verbessern, wäre daher eine nationale Initiative sehr zu begrüßen, die zur Erhöhung des branchenübergreifend verfügbaren Risikokapitals und zur Erleichterung einer ausreichenden, funktionalen Börsenkapitalversorgung von Start-ups führt.

Wie die Forschung lebt auch der Technologietransfer vom Wandel. Neue Instrumente für die Translation der akademischen Forschung in die Anwendung müssen entwickelt, neue Schwerpunkte gesetzt werden. Mit der Etablierung von unterschiedlichen Inkubatoren, wie zum Beispiel dem Lead Discovery Center (LDC) in Dortmund, ist dies im Bereich der frühen Medikamentenentwicklung in den vergangenen Jahren sehr erfolgreich gelungen. Gerade konnte das LDC gemeinsam mit Partnern einen Fonds mit 60 Millionen Euro für erfolversprechende Projekte einwerben.

Immer mehr dieser Projekte werden in der Zukunft vermutlich nicht nur über den klassischen Lizenzierungsweg, sondern über Start-ups in die Anwendung finden. Ein Bereich, der bei Max-Planck-Innovation in den kommenden Jahren weiter gestärkt werden soll. Gemeinsam wollen wir in der MPG die Innovations- und Entrepreneurship-Kultur, unter anderem durch verstärkte Präsenz von Max-Planck-Innovation und ergänzende Sensibilisierungsmaßnahmen, an den Instituten verbessern.

Start-ups sollen mit weitestgehend einheitlichen und pauschalierten Beteiligungs- und gründungsfreundlichen Lizenzbedingungen, mit der Bereitstellung von Industrieexperten, eigenen „Company-Building“-Aktivitäten mit externem erfahrenem Management („Gründen ohne Gründer“) und einer verbesserten Entrepreneurship-Ausbildung unterstützt werden. Im Bereich IT ist eine enge Kooperation mit dem Cyber Valley geplant. Durch diese und andere Maßnahmen wird Max-Planck-Innovation auch weiterhin eine führende Rolle im Technologietransfer in Deutschland einnehmen können. ◀



Martin Stratmann, Jahrgang 1954, studierte Chemie an der Ruhr-Universität Bochum. Seine Promotion schloss er 1982 am Max-Planck-Institut für Eisenforschung ab. Nach einer Postdoc-Station in den USA wurde er Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Eisenforschung. Er habilitierte sich an der Universität Düsseldorf und lehrte anschließend von 1994 bis 1999 an der Universität Erlangen-Nürnberg. Im Jahr 2000 nahm er den Ruf zum Wissenschaftlichen Mitglied und Direktor am Max-Planck-Institut für Eisenforschung an. Er erhielt zahlreiche Preise, darunter 2005 den U. R. Evans Award des britischen Institute of Corrosion. Seit Juni 2014 ist Martin Stratmann Präsident der Max-Planck-Gesellschaft.

50 Jahre Max-Planck-Innovation

1970

Gründung der „Garching Instrumente“ mit Sitz am IPP in Garching (20.03.1970)



1985

Anmeldung Flash-Patent

1991

Erstes Start-up mit Beteiligung der MPG: Sugen, Inc. (USA)

1992

Erstes zugelassenes Medikament aus MPG-Technologie: Miltefosin (Miltex) zur Therapie von Hautmetastasen bei Brustkrebs

 evotec

1993

Erstes deutsches Start-up mit MPG-Beteiligung: Evotec (Hamburg)

1993

Namensänderung in „Garching Innovation GmbH – Technologien aus der Max-Planck-Gesellschaft“

1996

Alle bedeutenden Medizintechnikfirmen haben Flash lizenziert → starker Umsatzanstieg

**2002
2004**

Zulassung Miltefosin
(Impavido) zur
Behandlung von
Leishmaniose

2006

Zulassung von
Sutent als Krebs-
medikament

2008

Gründung Lead
Discovery Center
(LDC), Dortmund

2000

Anmeldung
„Tuschl-Patente“ zu
RNA-Interferenz

2006

Namensänderung
in „Max-Planck-
Innovation GmbH“

2007

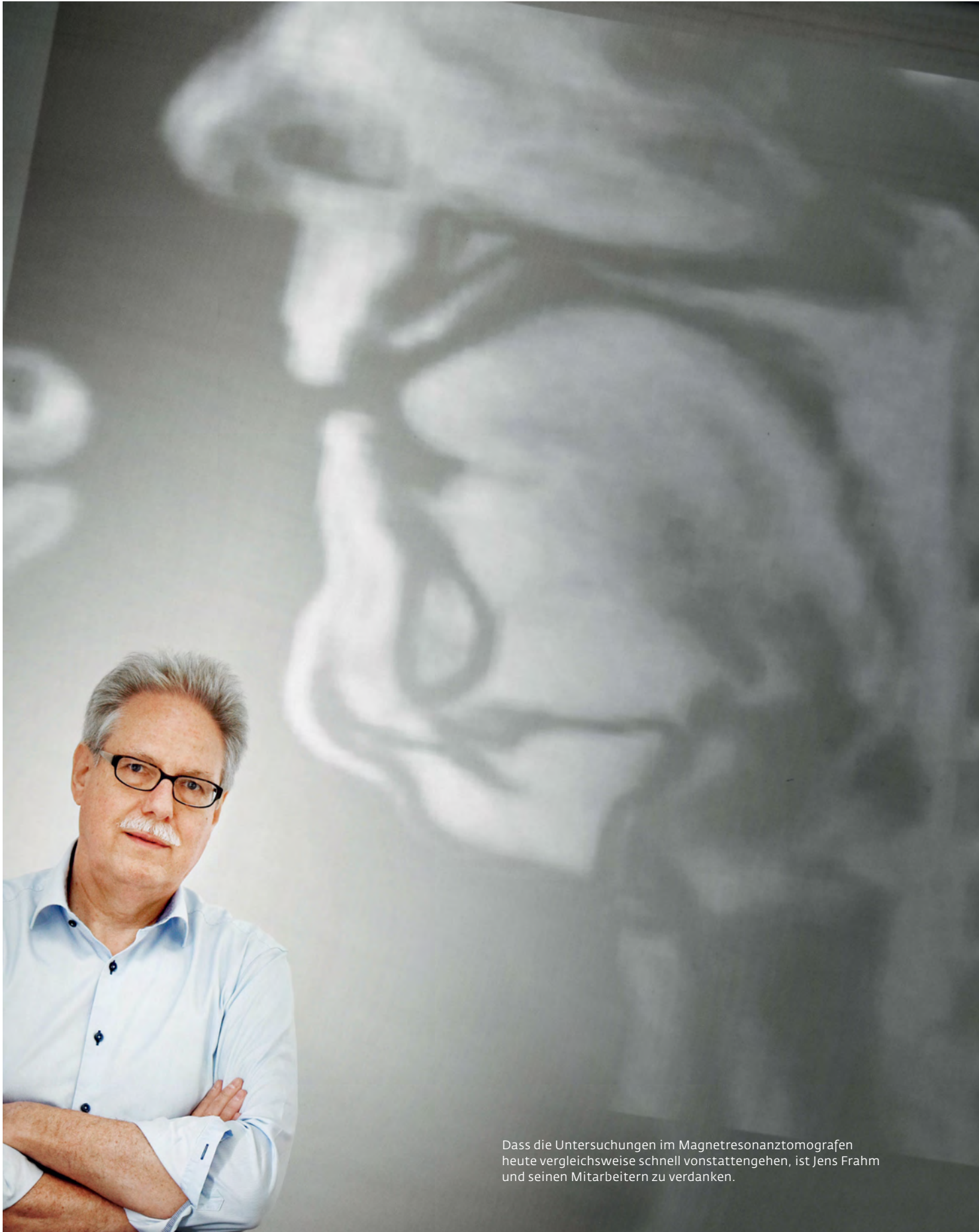
Gründung Life
Science Inkubator
am caesar, Bonn

**2018
2019**

Zulassung von
Onpatro und
Givlaari durch
Ainylam → erste
RNAi-basierte
Medikamente



Max-Planck-Innovation



Dass die Untersuchungen im Magnetresonanztomografen heute vergleichsweise schnell vonstattengehen, ist Jens Frahm und seinen Mitarbeitern zu verdanken.

Liveschaltung zum Krankheitsherd

Dass Ärzte heute viele Krankheiten besser diagnostizieren können als vor 30 Jahren, verdanken sie und ihre Patienten der Magnetresonanztomografie – und nicht zuletzt **Jens Frahm**. Die Forschung des Direktors der gemeinnützigen Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am **Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie** in Göttingen hat die Aufnahmen aus dem Körper entscheidend vereinfacht. Inzwischen hat das Göttinger Team den Bildern sogar das Laufen beigebracht.

TEXT **ROLAND WENGENMAYR**

Sollten Sie in der Röhre eines Magnetresonanztomografen liegen, so können Sie dankbar sein, dass die Untersuchung nur Minuten und nicht Stunden dauert (obwohl ein Körperteil dabei aus vielen verschiedenen Perspektiven aufgenommen wird). Dafür sorgten die Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in den 1980er-Jahren mit ihren Beiträgen zur Magnetresonanztomografie (MRT). Die erste Generation dieser Geräte, die ohne schädigende Strahlung ins Innere von Menschen blicken, benötigte für ein einziges Bild mehrere Minuten. Überdies musste man die ganze Zeit still liegen, damit die Aufnahmen scharf wurden.

Im Prinzip glich diese Periode der Anfangszeit der Fotografie, als Menschen für ein scharfes Bild lange stillhalten mussten. Doch die Fototechnik entwickelte sich rasant weiter und

brachte schließlich sogar Filme hervor. Einer vergleichbaren Entwicklung hin zum Bewegtbild folgt gerade die Magnetresonanztomografie, bekannt auch unter ihrem alten Namen Kernspintomografie. Und Jens Frahm gehört mit seinen Mitarbeitern seit rund vier Jahrzehnten zu den Forschern, die diese Entwicklung kräftig vorantreiben.

Eine entscheidende Entdeckung der Göttinger Forscher war die Flash-Technik, die ab 1985 die Messzeit einer einzelnen Aufnahme drastisch verkürzte. Damit verhalf sie der MRT erst zum breiten Durchbruch mit heute weltweit mehr als 60 000 Geräten und 100 Millionen Untersuchungen im Jahr. Die Göttinger trugen dazu bei, dass sich mit der Technik heute in relativ kurzer Zeit und sogar in drei Dimensionen Aufnahmen vom Körperinneren machen lassen und mithilfe der chemischen Information der MRT-Signale genaue Einblicke in Stoffwechselfvorgänge



Sarah Willis, Hornistin der Berliner Philharmoniker, gehört zu den Musikern, deren Zungenbewegungen mit einer Echtzeitmrtografie analysiert werden. Zu diesem Zweck ist Willis' Kopf mit einem Helm fixiert, während sie in der MRT-Röhre liegt und über einen Schlauch in ein Horn aus einer nicht-magnetischen Legierung bläst – stets kontrolliert von Wissenschaftlern, die am Computer die Daten auswerten (v.l.n.r.).

im Gewebe gewonnen werden können. Damit lassen sich etwa Hirnerkrankungen besser verstehen.

LEBHAFTES INTERESSE AN MENSCHLICHEN SCHICKSALEN

Seit einigen Jahren bringen die Forschenden nun den MRT-Bildern das Leben bei: Ihre Echtzeit-MRT ermöglicht Livevideos aus dem Körper. So lassen sich schlagende Herzen, Schlucken und Sprechen, aber auch Zungenbewegungen beim Spielen von Blasinstrumenten verfolgen. Dies sind nur einige Beispiele aus Frahms Forschung. Der Physiker verbindet ein warmherziges Interesse an menschlichen Schicksalen mit der Faszination für eine Medizintechnik, deren Weiterentwicklung er sein Forscherleben gewidmet hat.

Die Magnetresonanztomografie, wie man sie heute im klinischen Einsatz erleben kann, ist immer noch keine wirklich schnelle Methode, um Bilder aus dem Körperinneren zu gewinnen. Dafür bietet sie den großen Vorteil, dass sie den Körper nicht mit schädigender Strahlung belastet. Da Gewebe stark wasserhaltig sind, kann die MRT-Methode einen weiteren Vorteil ausspielen: Sie arbeitet mit Signalen aus dem Wasser, genauer: aus den Kernen von Wasserstoffatomen. Das ermöglicht es, Gewebe wie Knochen, Muskeln und

Organe anhand ihres verschiedenen Wassergehalts zu unterscheiden. Beim Röntgen hingegen hat es eine lange Entwicklung gebraucht, bis dieses erste Durchleuchtungsverfahren der Medizingeschichte nicht nur Knochen, sondern auch Weichteile darstellen konnte – oftmals allerdings nur mithilfe von Kontrastmitteln. Trotzdem war die erste bildgebende Medizintechnik ein solcher Fortschritt, dass Wilhelm Conrad Röntgen für die Entdeckung der nach ihm benannten Strahlung im Jahre 1901 den ersten Nobelpreis für Physik erhielt. Schon damals verhalf also die Grundlagenforschung der Medizin zu ganz neuen Untersuchungsmöglichkeiten, und dies möchte Jens Frahm heute auch mit seiner Forschung zur Magnetresonanztomografie erreichen.

Eigentlich hat der Direktor der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie bereits das Alter erreicht, in dem Professoren emeritiert werden. „Ich bin schon in der Verlängerungsphase“, scherzt er. Denn die Max-Planck-Gesellschaft sorgte dafür, dass Frahm seine Arbeit in den kommenden drei Jahren weiterführen kann.

Damit unterstützt sie einen Forscher, der 2016 in die „Hall of Fame der deutschen Forschung“ aufgenommen und mit Auszeichnungen überhäuft wurde – 2018 etwa erhielt er den Euro-



päischen Erfinderpreis. Frahm bescher- te der Max-Planck-Gesellschaft zudem das lukrativste Patent ihrer Geschichte. Doch bis die Lizenzgebühren aus diesem Patent flossen, gab es um die Flash-Technik einen erbittert geführten Patentstreit, welchen Frahm mit eisernem Willen ausfocht – was man ihm bei seinem überaus umgänglichen und freundlichen Wesen kaum zutraut.

JAHRELANGE PATENTSTREITIGKEITEN

Mitte der 1980er-Jahre beschleunigten die Göttinger Forscher um Jens Frahm die Untersuchungen mit MRT-Geräten durch das Flash-Verfahren um den Faktor hundert. Klar, dass alle Medizintechnikfirmen diese Methode verwenden wollten – General Electric, Philips, Siemens und Co. sprangen sofort auf den Zug auf. Doch die Firmen weigerten sich zunächst, das Patent der Göttinger anzuerkennen und der Max-Planck-Gesellschaft Lizenzgebühren zu bezahlen. Dabei waren die Forderungen der Max-Planck-Gesellschaft eigentlich moderat. „Wir wollten lediglich ein Prozent des Gesamtumsatzes“, sagt Bernhard Hertel, zu jener Zeit Mitarbeiter bei Garching Instrumente, dem Vorvorläufer der heutigen Max-Planck-Innovation GmbH. „Da begann das große Streiten.“

Der heute 79-jährige Hertel führte zusammen mit Frahm sieben Jahre lang Prozesse gegen die Gerätehersteller. Als hartnäckigster Gegner erwies sich General Electric. Dutzende Male flog Hertel in die USA, um gegen das Medizintechnikunternehmen aus Wisconsin zu prozessieren. Auf einen Dolmetscher verzichtete er dabei, „das hätte das Verfahren nur unnötig verzögert“. Ohne Risiko war das indes nicht, schon eine unbedachte Äußerung hätte das Aus für die Patentansprüche der Max-Planck-Gesellschaft sein können. Darauf hoffte auch die Gegenseite und ließ die Verhandlungen akribisch protokollieren. Dies trieb mitunter seltsame Blüten, wie Hertel erzählt. So ist im offiziellen Verfahrensprotokoll nachzulesen, wie ein Hund im Gerichtssaal bellte und von seinem Besitzer, Frahms Anwalt, mit einem lauten „Shut!“ zur Raison gebracht wurde.

Jedenfalls ließ die Gegenseite nichts unversucht: Sie fuhr Dutzende von Anwälten auf, legte gefälschte Dokumente vor und kaufte sogar einen Chemie-Nobelpreisträger als wissenschaftlichen Experten ein. Doch der kannte sich nicht gut aus mit den bildgebenden Varianten der Magnetresonanstechnik, um die es ging.

Erst als 1992 das europäische Patent vollumfänglich erteilt wurde und Hertel einen Lizenzvertrag mit Siemens

aushandelte, lenkte auch General Electric ein. Man einigte sich auf 0,7 Prozent des Gesamtumsatzes sowie eine rückwirkende Zahlung in Höhe von 20 Millionen Mark. Zudem wurden weitere Lizenzierungen an Toshiba, Hitachi, Philips und andere Medizintechnikfirmen verteilt. So siegte am Ende die Max-Planck-Gesellschaft, und das lohnte sich: Der Prozess kostete bis zum letzten Urteil 1993 zwar drei Millionen Mark, aber die Lizenzgebühren für das Flash-Patent der MPG brachten insgesamt 155 Millionen Euro ein. Dazu kamen noch weitere Patente aus Frahms Forschung, die ebenfalls einige Millionen Euro einspielten.

Um verstehen zu können, warum Flash ein derartiger Durchbruch war, muss man sich das Grundprinzip der Magnetresonanztomografie anschauen. Die Signale kommen direkt von den Atomkernen des Wasserstoffs, der in verschiedenen Konzentrationen vorkommt. Der Wasserstoffkern besteht aus einem einzigen Proton, das sich in einem Magnetfeld wie ein winziger Magnet verhält. Ein Magnetresonanztomografie-Gerät besitzt ein solch starkes Magnetfeld. Der Magnet, der es erzeugt, ist in der Regel die große Röhre, in die man geschoben wird. Das Magnetfeld richtet die Protonen im Körper wie kleine Kompassnadeln aus. Für die eigent-

liche Messung ist eine UKW-Antenne zuständig, die man zum Beispiel bei Untersuchungen des Brustraums auf den Oberkörper gelegt bekommt. Die schickt einen kurzen Radiofrequenzpuls in den Körper, der die Protonen aus ihrer „Nullstellung“ herauskippt.

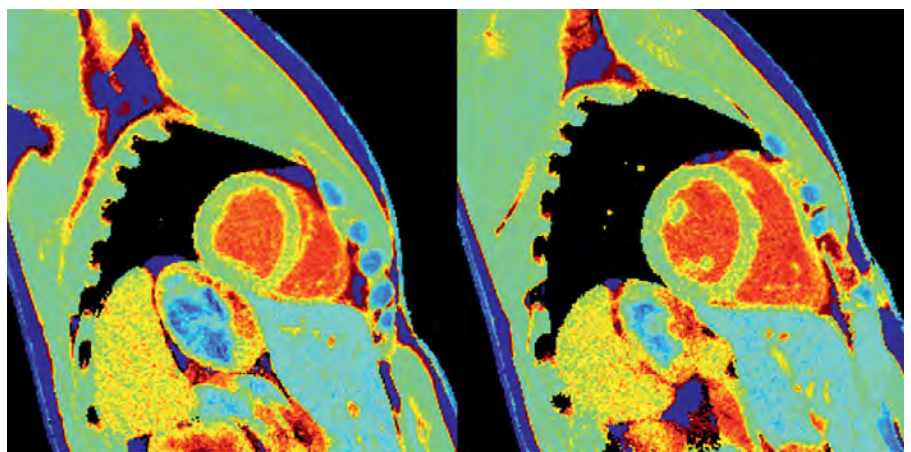
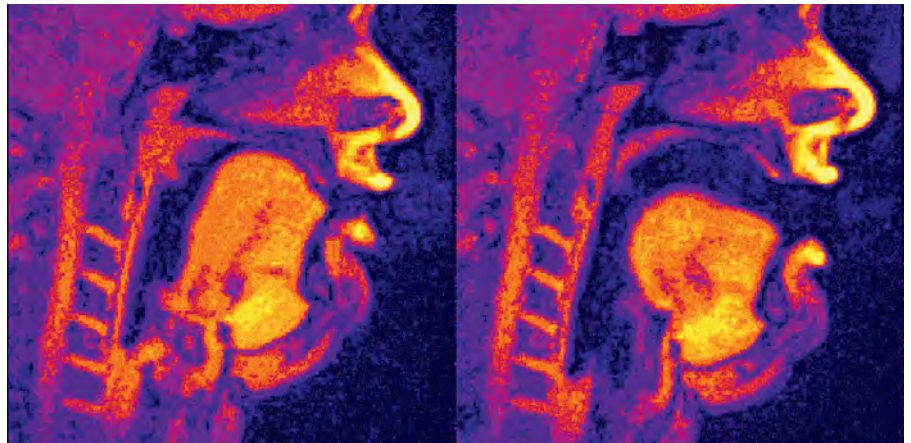
Woher kommt nun die Information über die Gewebeeigenschaften? Nachdem die Protonen gekippt wurden, kehren sie allmählich in ihr Gleichgewicht zurück, wie Kompassnadeln, die sich nach Norden ausrichten. Dabei geben sie die aus dem Radiopuls aufgenommene Energie wieder ab, und dieses Signal nimmt die jetzt auf Empfang geschaltete UKW-Antenne auf. Die entscheidende Information steckt, einfach gesagt, in der Frequenz und der Dauer des Signals, die von der direkten Nachbarschaft des Protons, also dem lokalen Gewebe, beeinflusst werden.

SCHARFE UND SAUBERE BILDER HUNDERTMAL SCHNELLER

In der Anfangszeit der MRT waren viele Einzelmessungen nötig, um ein einziges Bild aufbauen zu können, und jede Messung erforderte zwei Radiopulse. Zudem waren zwischen den Messungen lange Wartezeiten nötig, weil die Protonen für aussagekräftige Bilder stark gekippt wurden und lange brauchten, um in die Ausgangsstellung zurückzukehren.

Die Göttinger schafften es nun, die Messung mit nur einem Radiopuls vorzunehmen. Außerdem genügt es bei der Flash-Technik, die Protonen nur ein kleines bisschen auszulenken. Damit lässt sich die nächste Messung unmittelbar im Anschluss vornehmen. So nimmt die Flash-Technik saubere und scharfe Bilder in einem Hundertstel der ursprünglichen Aufnahmezeit auf.

Seither haben die Göttinger Forscher ihre Technik sogar so weit entwickelt, dass die MRT den Sprung vom stehenden Bild zum Film machen kann. Kurze Sequenzen aus MRT-Einzelbildern sind zwar schon im klinischen Bereich etabliert, allerdings nur bei periodisch ablaufenden Vorgängen wie dem Herzschlag. Bisher werden derartige Filme in der Praxis aus einer



Gesangsstudien und Gewebekarten: Die Flash-II-Technik ermöglicht es, mit einer Magnetresonanztomografie etwa die Zungenbewegungen eines Sängers zu verfolgen und so Sprechstörungen zu diagnostizieren (obere Hälfte). Sie eignet sich aber auch dafür, Gewebearten zu differenzieren. Die fast runde Wand der Herzkammer ist hellgrün, das Blut in der Kammer rot dargestellt. Die Skelettmuskeln erscheinen grün, die Leber grünblau und Fettgewebe blau.

Reihe von Messungen, die einige Minuten dauern können, nachträglich zusammengesetzt. Bei Herzuntersuchungen synchronisiert man die einzelnen MRT-Daten mit einem gleichzeitig aufgenommenen Elektrokardiogramm (EKG). Mit diesem Trick kann der Computer anschließend die Bilder korrekt zur passenden Phase des Herzschlags in das entstehende Video einsortieren. Da sich MRT und EKG gegenseitig stören können, ist die Aufnahme für Fehler anfällig. Außerdem müssen die Patienten zusätzlich mit EKG-Elektroden verkabelt werden – und sie müssen auf Kommando den Atem anhalten, damit die Bilder scharf werden.

Dieser Aufwand und solche Unannehmlichkeiten entfallen in der von Frahms Team entwickelten Echtzeit-MRT. Sie liefert ohne EKG ganz direkt und live bewegte Bilder aus dem Körper. Die Patienten dürfen frei atmen, denn die Technik zeichnet 30 oder mehr schnelle Bilder pro Sekunde auf. Dank der weiterentwickelten Form der Flash-Technik kann das Göttinger Team Livevideos aus dem Körperinneren mit 30, 55, im Extremfall sogar schon 100 Einzelbildern pro Sekunde machen.

Der Flaschenhals auf dem Weg zur Echtzeit-MRT war der enorme mathematische Aufwand bei der Bildberechnung. Ein Computer muss die Messun-

» Der Flaschenhals auf dem Weg zur Echtzeit-MRT war der enorme mathematische Aufwand bei der Bildberechnung.

gen der MRT in Echtzeit, also fast ohne Verzögerung, in ein hochauflösendes Video umwandeln. Wenn er dabei jedes Bild komplett neu berechnet, dauert das viel zu lange. Daher erstellt die Göttinger Technik die Bilder aus ganz wenigen Messdaten, die sich zudem viel schneller aufnehmen lassen.

Das Verfahren, das die Datenreduktion ermöglicht, ist entfernt mit einer Technik für schnelle Videoübertragungen verwandt. Dabei analysieren Algorithmen diejenigen Bereiche aus dem Bild einer Serie, die sich gegenüber dem vorhergehenden Bild geändert haben. Nur diese Veränderungen werden dann übertragen, was erhebliche Datenmengen einspart. Die Göttinger verfolgen eine ähnliche Strategie. Dabei nutzt der Computer, einfach gesagt, die gleichbleibenden Informationen der vorhergehenden Bilder und berechnet für das aktuelle Bild lediglich die veränderten Bildbereiche.

Mit diesem Trick verkürzte Frahms Team die Rechenzeit, und die Forscher reduzierten die zu messende Datenmenge pro Bild auf wenige Prozent, dennoch sind diese MRT-Videobilder scharf und korrekt. Federführend mitentwickelt haben das Verfahren zwei ehemalige Doktoranden, Martin Uecker, heute Professor an der Universitätsmedizin Göttingen, und Shuo Zhang, heute Mitarbeiter bei Philips in Singapur.

Wie gut die Flash-II-Technik funktioniert, demonstrierte Frahms Team mit Liveaufnahmen eines schlagenden Herzens. Dabei umgehen die Forscher ein Problem der bis dato gängigen, mit einem EKG synchronisierten Herz-MRT. Denn das Herz schlägt, anders als es die Synchronisation zwischen EKG und MRT erfordert, nicht völlig gleichmäßig: „Wenn es das täte, würde das mechanische Probleme aufwerfen, und

es würde nie ein ganzes Leben lang durchhalten“, sagt Frahm. „Bei allen Herzrhythmusstörungen läuft das natürlich schief“, sagt Frahm: „Und das sind ja gerade die Patienten, die man untersuchen will.“

MIT FLASH II KÖNNEN MUSIKER IHRE SPIELTECHNIK VERBESSERN

Deshalb sind auch zunehmend Kliniken an der Echtzeit-MRT aus Göttingen interessiert. Doch die Hersteller der MRT-Geräte zögern noch, denn jede neue Technik erfordert klinische Erprobungen und Zertifizierungen. Immerhin haben Jens Frahm und seine Mitarbeiter die Flash-II-Technik in einer Kooperation mit der Göttinger Universitätsmedizin inzwischen schon eingesetzt, um damit ersten Patienten zu helfen. Zum Beispiel Menschen mit einer Schluckstörung oder professionellen Blechbläsern, die aufgrund von Zungenverkrampfungen nicht mehr richtig spielen können.

Dass Flash II auch Letzteren helfen kann, hat sich eher zufällig herausgestellt: Frahms Team zeichnete in einem Projekt die Spieltechnik professioneller Hornspieler auf, damit die MRT-Videos der Zungenbewegungen für die Ausbildung verwendet werden können. „Es zeigte sich, dass selbst Elitemusiker dabei nicht immer das Gleiche machen“, sagt Frahm: „Das liegt daran, dass wir

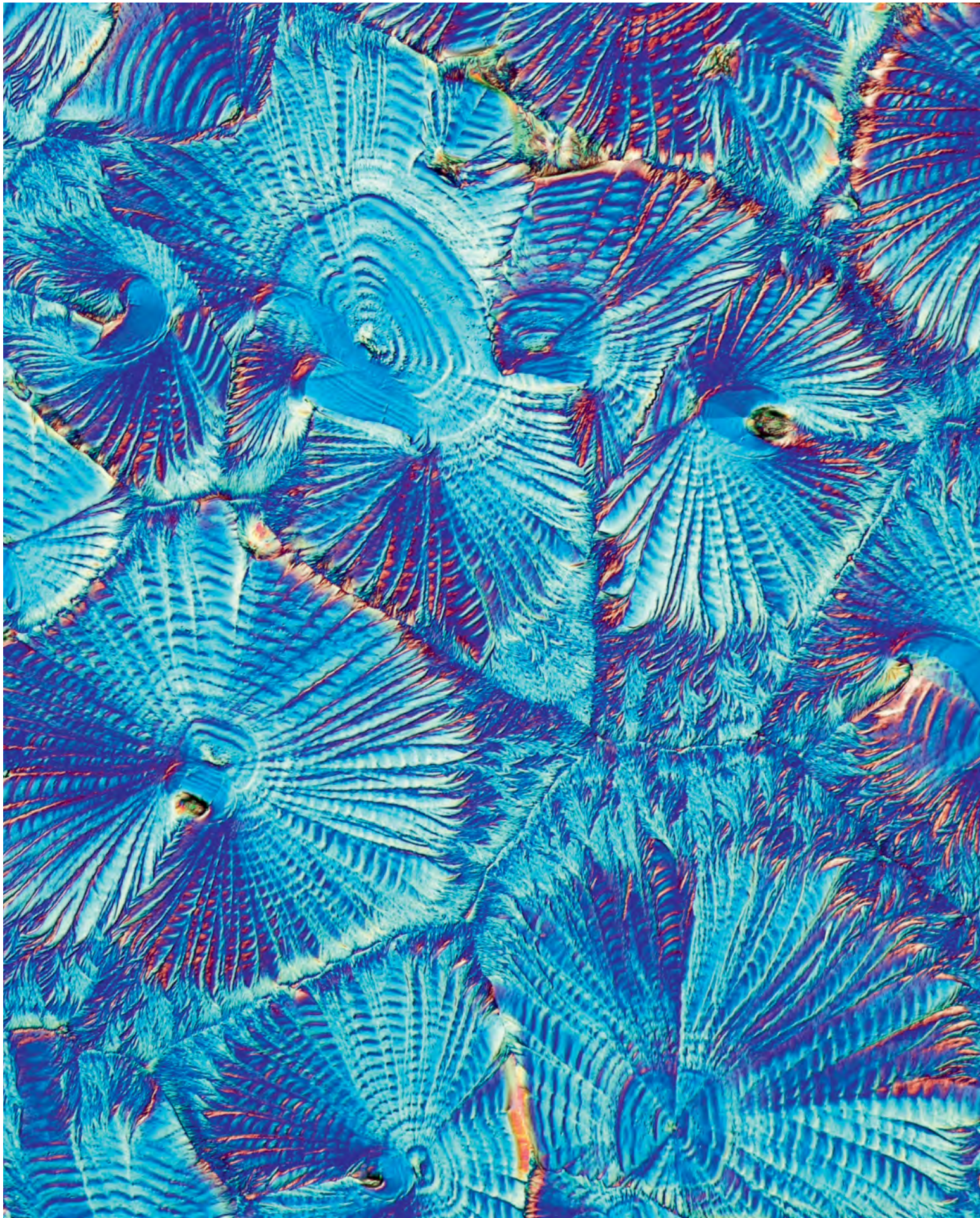
Menschen im hinteren Bereich der Zunge keine Sensoren haben, um deren genaue Stellung zu kontrollieren.“ Wenn die Musiker aber selbst nicht genau wissen, was ihre Zunge tut, hat dies natürlich Konsequenzen für ihren Unterricht. Das Studium der Göttinger Filme soll nun helfen, die richtige Spieltechnik zu vermitteln.

Im Laufe dieses Projekts stießen die Göttinger auf einen Hornisten aus Kalifornien, der Sprechprobleme hatte und auch nicht mehr richtig spielen konnte. Im MRT-Video zeigte sich, dass der Musiker seine Zunge beim Spielen völlig anders als andere Hornisten positionierte. Das konnte er aber erst ändern, als Frahms Gruppe ihm in der MRT seine eigenen Liveaufnahmen in Echtzeit zurückprojizierte. Aufgrund dieser Erfahrung startete Frahms Team eine Untersuchung, wie gut sich die visuelle Rückkopplung für die Therapie von Patienten mit Sprechstörungen und auch von Blechbläsern mit Zungenverkrampfungen eignet.

Die Möglichkeit, mit Grundlagenforschung Menschen direkt und praktisch helfen zu können, motiviert Jens Frahm seit vier Jahrzehnten. Und nun will er den MRT-Bildern in Kliniken unbedingt Beine machen. „Ich will das Thema noch durchsetzen!“, sagt der Forscher. Damit Ärzte künftig per Liveschaltung verfolgen können, was im Körper falsch läuft. ◀

GLOSSAR

Magnetresonanztomografie: Die Technik nutzt den Kernspin von Wasserstoffatomen. Der Kernspin ist eine quantenmechanische Eigenschaft und macht die Atome zu winzigen Stabmagneten. Wie sie sich in einem äußeren Magnetfeld verhalten, hängt von ihrer chemischen Umgebung ab. Mit dem Bildgebungsverfahren lassen sich die einzelnen Gewebearten differenzieren, weil sie unterschiedlich viel Wasser enthalten.



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.

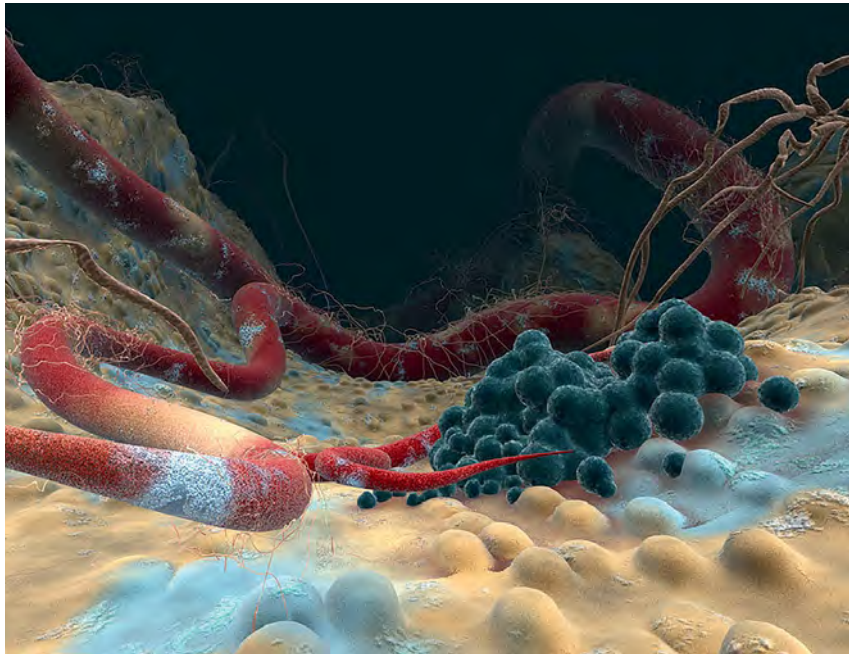
1993 entstand mit Evotec, basierend auf Technologien des Nobelpreisträgers Manfred Eigen, das erste deutsche Unternehmen, an dem sich neben wissenschaftlichen Gründern auch die Max-Planck-Gesellschaft beteiligte.

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



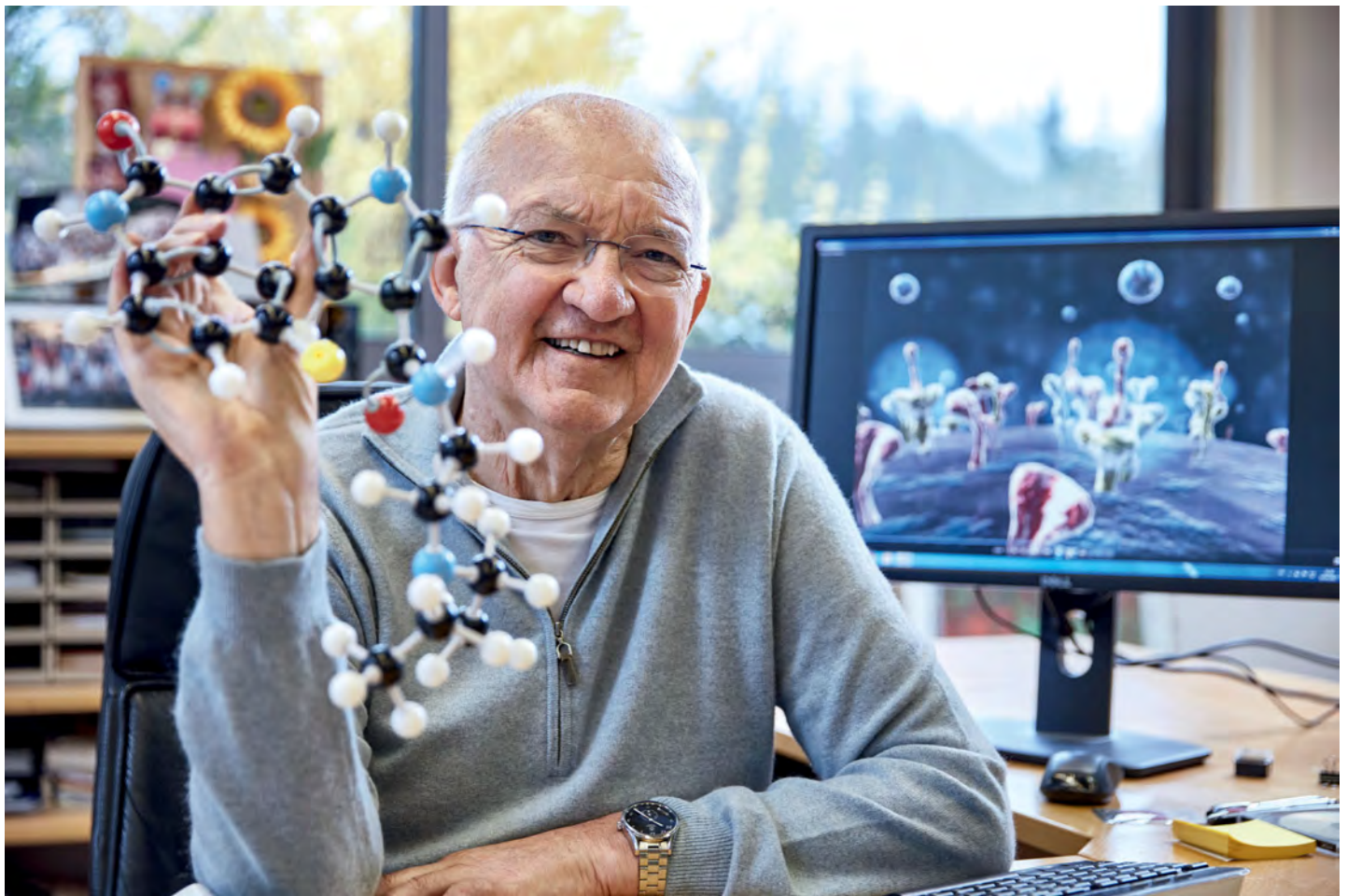
Rezeptor andockt, überträgt er Phosphatmoleküle und aktiviert dadurch verschiedene Signalwege, die den Stoffwechsel und die Aktivität von Genen kontrollieren. Auf diese Weise sorgen Rezeptor-Tyrosinkinasen zum Beispiel dafür, dass Blutgefäße auswachsen können – eine Voraussetzung dafür, dass ein Tumor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

Molekulare Lichtblicke

Den Transport einzelner Proteine oder winzige Membranbläschen in lebenden Zellen, die Synapsen von Neuronen oder das Skelett von Tumorzellen in allen Details – das alles können STED-Mikroskope sichtbar machen. Die Technik erfunden hat **Stefan Hell**, Direktor an den **Max-Planck-Instituten für biophysikalische Chemie** in Göttingen und **für medizinische Forschung** in Heidelberg. Inzwischen vertreibt das Spin-off Abberior Instruments die Fluoreszenzmikroskope mit der besten Auflösung am Markt. Und immer wieder verschieben Forschende des Instituts und auch des Unternehmens die Grenzen des Sichtbaren.

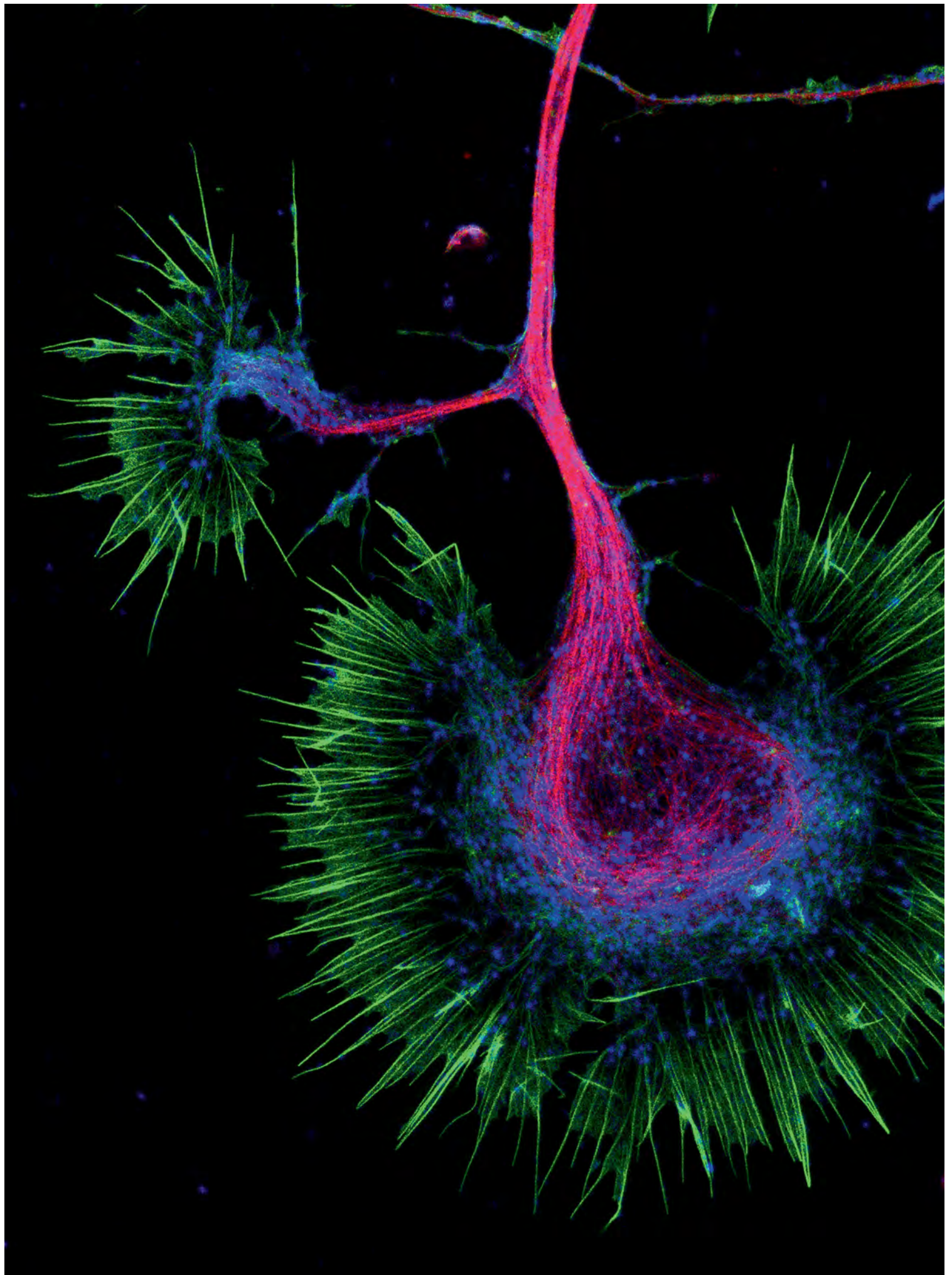
TEXT **JANOSCH DEEG**

Die schwarze Box misst knapp anderthalb mal anderthalb Meter, Höhe vielleicht 40 Zentimeter. In der Regel erzählt eine Blackbox die Geschichte einer Katastrophe – nicht so in diesem Fall: Hier steht sie für ein erfolgreiches Produkt der physikalischen Forschung. In ihrem Innern befinden sich Laser, Linsen, Spiegel und etliche weitere Komponenten. Zusammen bilden sie das neueste Mikroskop der Firma Abberior Instruments. MINFLUX heißt es, wird demnächst weltweit verfügbar sein – und die Lichtmikroskopie noch einmal auf eine neue Stufe heben. Dabei haben schon die bisherigen Modelle der Firma neue Maßstäbe gesetzt: Sie sind rund zehnmal schärfer, als es Experten noch vor zwanzig Jahren für möglich hielten.

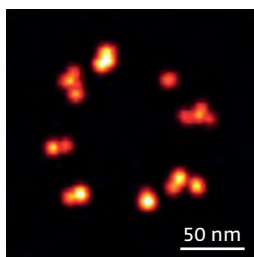
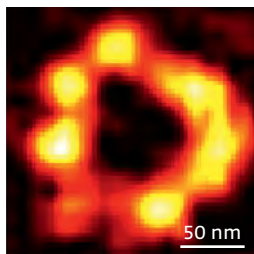
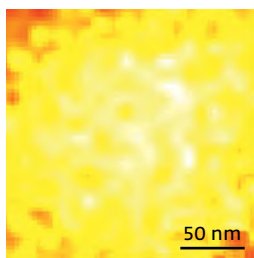
Erfunden hat die ultrascharfe Fluoreszenzmikroskopie einer der sieben Firmengründer. Und er wurde dafür sogar mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Mit seinen Arbeiten widerlegte er alle Experten, die meinten, in der Lichtmikroskopie sei schon im 20. Jahrhundert die Grenze des physikalisch Machbaren erreicht. Kein Wunder also, dass das Unternehmen beeindruckende Wachstumsraten zu verzeichnen hat. Und nun kommt MINFLUX, ein Lichtmikroskop, das in noch winzigere Dimensionen vordringen soll: in die der Moleküle. Aber der Reihe nach. Die Geschichte von Abberior Instruments beginnt – wenn man so will – mit einem Fehlschlag in den 1980er-Jahren.

Zu dieser Zeit sitzt in Heidelberg ein Physiker an seiner Doktorarbeit. Sein Name: Stefan Hell. Mit Laserrastermi-

Sprossendes Neuron: Mit einem solchen Wachstumskegel sucht das Axon einer Nervenzelle sein Ziel. In der Aufnahme mit einem STED-Mikroskop sind die feinen Fortsätze (grün), mit denen das rundliche Ende des Axons seine Umgebung abtastet, im Detail zu erkennen. Die roten und blauen Färbungen zeigen Proteine des Zellskeletts, die dem Wachstumskegel Struktur und Beweglichkeit verleihen.



Die Auflösungsdurchbrüche in der Fluoreszenzmikroskopie: Die von Stefan Hell und Mitarbeitern entwickelte STED-Mikroskopie (Mitte) erreichte bereits vor über zehn Jahren eine etwa zehnfach höhere Auflösung als die weitverbreitete Konfokal-Mikroskopie (oben). Mit MINIFLUX (unten) steigerten sie nun die Detailschärfe noch einmal um das Zehnfache – also auf insgesamt 100-fach und damit bis in den Bereich molekularer GröÙe.



roskopien inspiziert er Halbleiterchips bei der Firma Heidelberg Instruments. Das Unternehmen hat sein Doktorvater mit Kollegen erst kurz zuvor gegründet. Es geht bergauf, man holt sich zahlungskräftige Geldgeber ins Boot. Alles dreht sich um die neue Technik und zu wenig um den Kundenbedarf. Letztlich wird die Firma zerschlagen, die fast 100 Mitarbeiter werden teils entlassen oder von den Geldgebern auf Nachfolgeunternehmen verteilt. Stefan Hells Arbeit leidet darunter nicht mehr. Er hat seinen Dokortitel in der Tasche und ist bereit, in der Welt der Wissenschaft mitzumischen. Eine wichtige Erfahrung nimmt er allerdings mit: „Ich habe gesehen, was man bei einer Firmenausgründung besser nicht machen sollte“, erzählt der Forscher mit zufriedem Lächeln. „Man braucht Produkte, für die es schon Kunden gibt. Und man setzt nicht auf Geldgeber, die von der Sache wenig verstehen.“ Lässig lehnt er in seinem Stuhl in einem Besprechungszimmer von Abberior Instruments. Er weiß, er hat es besser gemacht.

Anfang der 1990er-Jahre arbeitet Hell als Nachwuchswissenschaftler in Finnland. Dort, im kalten Norden, verfolgt er eine heiÙe Spur: Was, wenn sich mittels eines quantenoptischen Effekts die Auflösungsgrenze von Lichtmikroskopen durchbrechen lieÙe? Ein kühner Gedanke. Denn die Auflösungsgrenze von Lichtmikroskopen war damals in Stein gemeißelt – und das seit 1873, als der Physiker Ernst Abbe das entsprechende Gesetz formulierte: Strukturen kleiner als die halbe Wellenlänge des sichtbaren Lichts kann ein Lichtmikroskop nicht darstellen. Wegen dieser Beugungsgrenze lassen sich lichtmikroskopisch nur Strukturen bis zu einer GröÙe von 200 Nanometern (nm) trennscharf abbilden, darunter geht es nicht. Das reicht, um einzelne Zellen und deren größere Bestandteile, etwa den Zell-

kern oder andere Organellen, zu sehen. Die molekulare Maschinerie der Zelle lässt sich so jedoch nicht erkennen. Heute kann die Elektronenmikroskopie zwar auf diese Ebene vordringen, doch nur dann, wenn man Zellen abtötet und aufwendig präpariert. Mit einem Gerät, wie es Hell im Sinn hatte, wäre das nicht nötig. Es wäre daher vor allem in der biomedizinischen Forschung sehr hilfreich.

Als Hell im Jahr 1997 Nachwuchsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen wird, kann er ein Mikroskop nach seinen Vorstellungen bauen. Um die Jahrtausendwende ist es fertig – und löst am Ende sogar Details auf, die nur 20 bis 30 Nanometer klein sind. Die Technik ist seither als STED-Mikroskopie bekannt (siehe Kasten Seite 27).

STED GEWINNT DAS RENNEN UM DIE AUFLÖSUNG

Im Jahr 2004 sucht ein anderer Nachwuchsphysiker ein Thema für seine Doktorarbeit. Er ist beeindruckt von Hells Erfindung: „Ich war fasziniert, wie man damit ein physikalisches Gesetz umgehen kann“, sagt Gerald Donnert, heute Geschäftsführer von Abberior Instruments. 2004 kann er Stefan Hell, der mittlerweile Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie ist und die Abteilung „Nano-Biophotonik“ leitet, überzeugen, ihn als Doktoranden anzunehmen.

Seinen Chef lernt der junge Wissenschaftler als sehr fokussiert und auch fordernd kennen. Das passt gut. Donnert ist ehrgeizig und motiviert. Er soll ein STED-Mikroskop mit der weltweit besten Auflösung bauen. „Das war eine extrem spannende Zeit“, erinnert er sich. Denn 2006 kam in den USA noch eine andere hochauflösende Form der Fluoreszenzmikroskopie auf. Ein bisschen sei es wie ein Wettrennen auf höchstem Niveau gewesen: „Wer hat

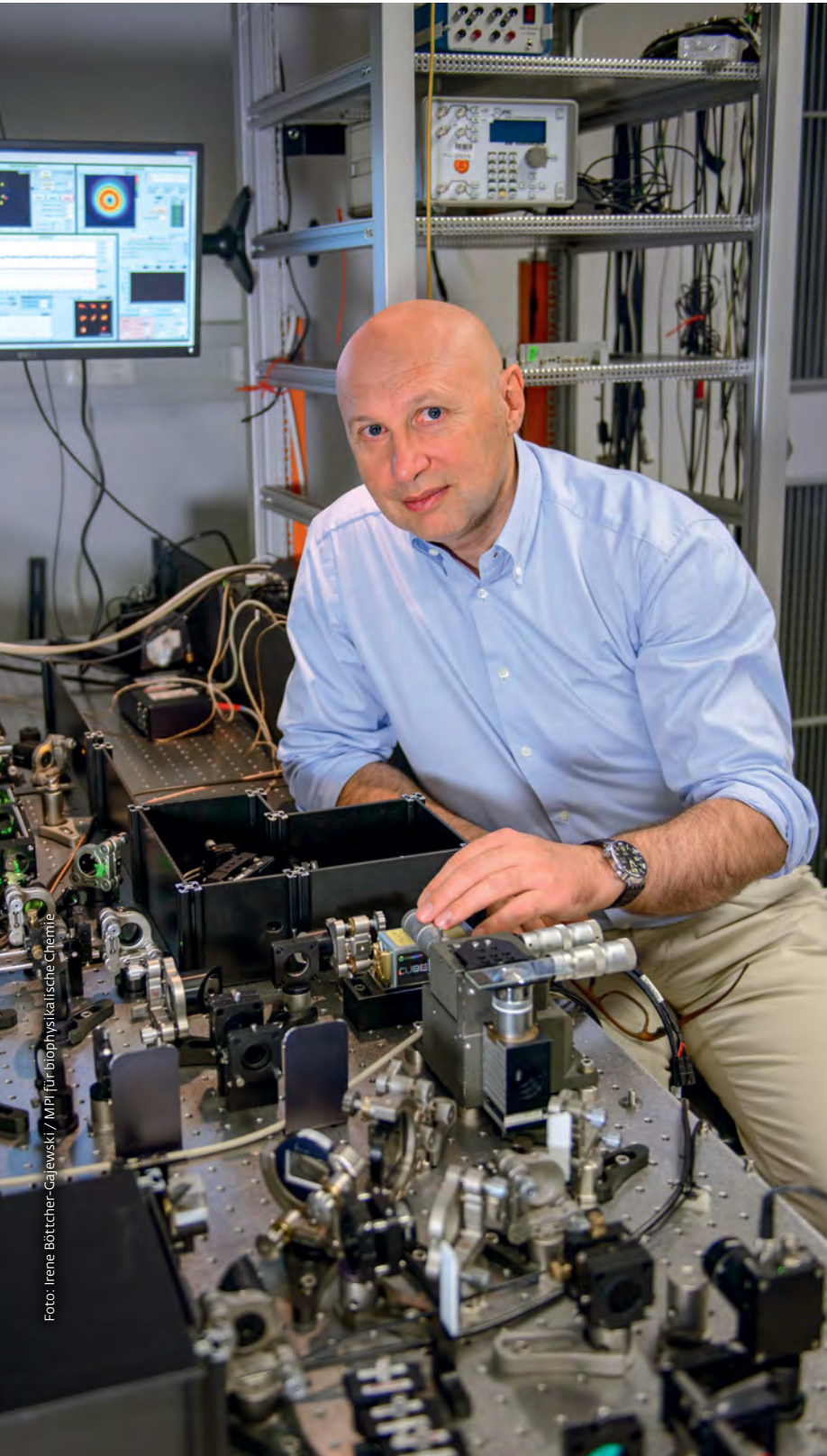


Foto: Irene Böttcher-Gajewski / MPI für biophysikalische Chemie

STED

Die hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie STED steht für „Stimulated Emission Depletion“ und bezeichnet das gezielte, vorübergehende Ausschalten von winzigen fluoreszenten Farbstoffmolekülen. Generell markiert man bei der Fluoreszenzmikroskopie im Vorfeld die interessanten Bereiche der Probe – etwa bestimmte Strukturen einer Zelle – mit Fluoreszenzfarbstoffen. Diese beginnen zu leuchten, nachdem die Probe kurz mit Licht bestrahlt wurde. Allerdings lassen sich so zwei eng beieinanderliegende Farbmoleküle lediglich dann auseinanderhalten, wenn sich die ausgesendeten Fluoreszenzlichtwellen nicht zu stark überlappen. Die Auflösung ist aus diesem Grund bestenfalls auf rund 200 Nanometer (nm) beschränkt.

Der entscheidende Trick bei STED: Man stellt sicher, dass eng beieinanderliegende Fluoreszenzmoleküle nicht gleichzeitig leuchten. Dazu knipst ein donutförmiger Laserstrahl einen Teil der Moleküle aus. Es leuchten nur noch die Moleküle im Loch des Donutstrahls. Die ausgeknipsten Moleküle in der Nachbarschaft können die leuchtenden Moleküle nicht mehr stören. Durch Abrastern der Probe erhält man eine Fluoreszenzaufnahme mit einer Auflösung von 20 bis 100 Nanometern, je nach Einstellung.

Ein Ergebnis der Grundlagenforschung: Das erste STED-Mikroskop baute Stefan Hell am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie.

die höchste Auflösung? Wessen Verfahren setzt sich durch?“ In weniger als drei Jahren beendet Donnert seine Doktorarbeit – in einem Fach wie Physik ist das ungewöhnlich schnell – und entscheidet mit seinem Mikroskop das Rennen für sich.

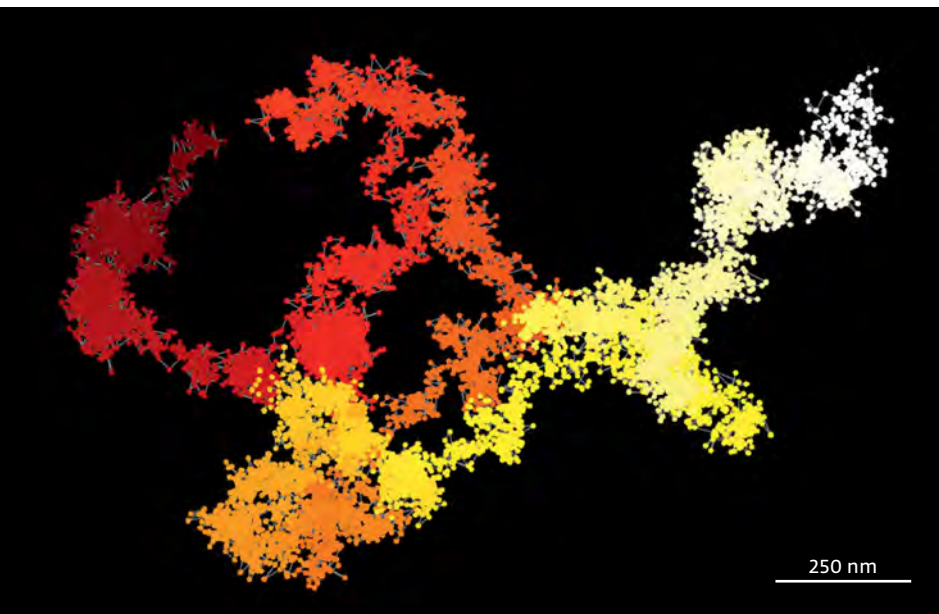
Die amerikanische National Academy of Sciences lädt ihn nach Washington ein und zeichnet seine Arbeit aus. Doch trotz dieses Erfolgs zieht es ihn erst einmal fort aus der Wissenschaft: „Ich wollte noch was anderes sehen.“ Als er von McKinsey & Company, einer Topadresse der Unternehmensberatung, ein Angebot erhält, kann Donnert nicht Nein sagen. Dort lernt er, wie die Wirtschaft funktioniert, und erkennt, dass man bereit sein muss, Risiken einzugehen, um erfolgreich zu sein. Unterdessen bleibt der Kontakt zu Hell bestehen. Das Gefühl, man könnte für die superscharfen Mikroskope einen weitaus größeren Markt finden, als die etablierten Mikroskophersteller glauben, teilen die beiden.

Denn in der Hoffnung, das Verfahren schnell zu verbreiten, hatte sich Hell zunächst mit einem namhaften Unternehmen zusammengetan, das die Patentlizenz für die STED-Mikroskopie erworben hatte. Aber die Geräte werden nicht so nachgefragt, wie er hofft. Auch die Idee, die STED-Mikroskopie über ein kleineres und flexibleres Joint Venture zu vermarkten – ein Vorschlag von Dieter Treichel, Start-up- und Portfolio-Manager bei Max-Planck-Innovation –, fruchtete nicht. „Große Unternehmen sind eher daran interessiert, ihre gut etablierten Produkte möglichst lange zu verkaufen“, sagt Treichel, „STED wurde als Sahnehäubchen gesehen und nicht als der neue Maßstab in der konfokalen Fluoreszenzmikroskopie. In dieser Situation war es sinnvoll, ein Start-up zu gründen, auch wenn man erst einmal keine eigenen Vertriebswege hatte.“

Gesagt, getan. Hell setzt sich also mit seinem ehemaligen Doktoranden Gerald Donnert zusammen, um die schärfsten Fluoreszenzmikroskope besser verfügbar zu machen. Dass Donnert bei McKinsey viel über Managementstrategien gelernt hat, ist jetzt unbezahlbar. Neben einem wasserdichten Businessplan ist aber für die beiden zunächst noch etwas anderes wichtig: „Der Erfolg der Firma steht und fällt mit den Leuten“, lautet ihre Devise. Insgesamt fünf weitere Personen mit unterschiedlichen Kompetenzen aus Physik, Chemie und Biologie holen sie als Gründer der Abberior Instruments GmbH mit an Bord. Alle haben bei Hell promoviert und wissen, dass sie als Team funktionieren. Alle kennen die STED-Technik von der Pike auf, und sie glauben an deren Potenzial. Hell, ihr ehemaliger Mentor, wird ihnen als Berater auch weiterhin zur Seite stehen.

Unterstützung bei der Gründung bekommt das Team von Max-Planck-Innovation. Besonders Dieter Treichel hilft dabei – sowohl am Anfang als auch

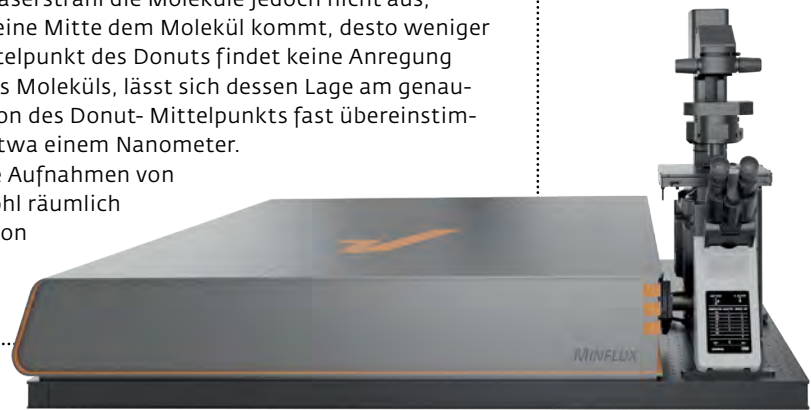
Spur eines in der Zellmembran diffundierenden Moleküls. Etwa 10 000-mal pro Sekunde wurde dessen Position mit 20 Nanometern (nm) Auflösung bestimmt.



MINFLUX

MINFLUX (von englisch „Minimal Fluorescence Flux“, minimaler Fluoreszenzfluss) ist gewissermaßen eine Kombination aus den Prinzipien von STED und jeweils einer anderen hochauflösenden Strategie, PALM oder STORM. Letztere schalten mit einem Lichtblitz in einem größeren Bereich der Probe zufällig einige wenige Moleküle an – gerade so viele, dass für zwei eng beieinanderliegende Farbstoffmoleküle die Wahrscheinlichkeit klein ist, gleichzeitig zu fluoreszieren. Computeralgorithmen rekonstruieren dann aus vielen Einzelbildern die Positionen der Fluorophore, vorausgesetzt, diese leuchten sehr hell. Doch dies ist oft nicht der Fall, sodass PALM und STORM in der Praxis selten eine bessere Auflösung als 20 bis 40 Nanometer liefern. MINFLUX schaltet die Moleküle ebenfalls vereinzelt an, zur endgültigen Positionsbestimmung tastet aber ein donutförmiger Laserstrahl die Farbstoffe ab. Im Gegensatz zu STED knipst der Donut-Laserstrahl die Moleküle jedoch nicht aus, sondern regt sie zum Leuchten an. Je näher seine Mitte dem Molekül kommt, desto weniger leuchtet dieses, denn im lichtschwachen Mittelpunkt des Donuts findet keine Anregung statt. Verschwindet das Fluoreszenzsignal des Moleküls, lässt sich dessen Lage am genauesten ermitteln, denn sie muss mit der Position des Donut- Mittelpunkts fast übereinstimmen. So ergibt sich eine Ortsauflösung von etwa einem Nanometer. Darüber hinaus erlaubt MINFLUX sehr präzise Aufnahmen von Molekülbahnen, weshalb jetzt erstmals sowohl räumlich als auch zeitlich hochaufgelöste Filme etwa von schnell diffundierenden Proteinen aus dem Inneren einer Zelle möglich sind.

Das MINFLUX-Mikroskop, das die STED-Technik mit einem anderen Mikroskopieverfahren kombiniert, ist die jüngste Entwicklung im Angebot von Abberior Instruments. Es ist das erste kommerzielle Mikroskop mit einer Auflösung von einem Nanometer.



ein paar Jahre später, als es um die Gründung einer Tochter in den USA geht. Bewusst verzichten die Jungunternehmer auf finanzielle Unterstützung von außen. Das Startkapital, insgesamt 200.000 Euro, stammt aus ihren eigenen Ersparnissen. Also keine externen Geldgeber, denn Hell will verhindern, was er bei Heidelberg Instruments erlebt hatte.

AB 2014 VON JAHR ZU JAHR FAST DOPPELT SO VIELE AUFTRÄGE

Im Jahr 2012 wird Abberior Instruments ins Handelsregister eingetragen. Zwei Aufträge sind mündlich bereits eingegangen – von „family and friends“, wie Hell die ersten Kunden scherzhaft

nennt: ausländische Forscherkollegen, die ihm persönlich bekannt sind und hochauflösende Mikroskope für ihre Forschung brauchen. Anfangs trifft sich das Team in der „Garage“ – so nennen sie den rund 25 Quadratmeter großen Raum, den sie im Erdgeschoss eines eher unscheinbaren dreistöckigen Gebäudes auf dem Campus der Universität Göttingen angemietet haben. Hier bauen die Forschenden die ersten Mikroskope. Die bieten den Kunden aus der Wissenschaft zwar mehr Möglichkeiten als etablierte Geräte, es sind allerdings noch keine STED-Mikroskope, weil die Patentlizenzen noch exklusiv bei dem großen Unternehmen liegen. Trotzdem, alles

läuft nach Plan. Ein Risiko bleibt jedoch: „Wenn ein Kunde ein bestelltes Mikroskop nicht bezahlt hätte, wären wir in große Schwierigkeiten geraten. Das Kapital steckte zunächst vollständig in den Geräten“, erinnert sich Donert. Doch die Kunden sind zufrieden – und sie begleichen ihre Rechnungen. Die junge Firma kann also weitere Geräte bauen und wachsen.

Der Erfolg spricht sich rum: Im Januar 2014 erhält Abberior Instruments den Innovationspreis der deutschen Wirtschaft in der Kategorie „Start-up“. Und im Frühjahr 2014 läuft die exklusive Patentlizenz des großen Unternehmens aus, sodass der Weg für Abberior Instruments frei ist, ebenfalls



Abberior Instruments hat weltweit die beste Entwicklungsmannschaft in der Laserrastermikroskopie“, sagt Stefan Hell.

STED-Mikroskope anzubieten. Und dann passiert, womit keiner zu diesem Zeitpunkt wirklich rechnet: Im Herbst 2014 erhält Stefan Hell den Nobelpreis für die Erfindung der STED-Mikroskopie. Laut Donnert stieg dadurch das Interesse an den Geräten deutlich: „Von nun an war das Wachstum beachtlich.“ Doch Hell widerspricht: „Der Nobelpreis hat die Entwicklung weniger beeinflusst, als man vermuten würde.“ Er glaubt, dass das eher an der Leistungsfähigkeit der Mikroskope, ihrem fairen Preis und dem kompetenten Service lag. „2014 hat sich der Preis für STED-Mikroskope dank Abberior Instruments als zweitem Anbieter nahezu halbiert. Das ist nicht nur gut für die Forschung und ihre Förderer, sondern auch für die Nachfrage. Und hat mit dem Nobelpreis nichts zu tun.“ Wie dem auch sei: Seit 2014 verdoppeln sich die Auftragszahlen nahezu von Jahr zu Jahr.

Das rasante Wachstum bedeutete auch, dass man räumlich erweitern musste: Aus dem einzelnen Raum wurde eine komplette Etage im selben Gebäude. Mehrere Büros, Labore, Werkstätten, Showroom, Besprechungszimmer, Pausenraum mit Kaffeemaschine und Kickertisch – was man eben so braucht für 40 Mitarbeiter und eine entspannte, kreative Arbeitsatmosphäre. Darüber hinaus gibt es mittlerweile drei zusätzliche kleinere Standorte: Heidelberg, Basel und Jupiter in Florida. Dort arbeiten zusammen weitere 20 Personen. Eine Pointe am Rande: Die Heidelberger Niederlassung ist zufällig in den-

selben Räumen untergebracht, in denen Hell ungefähr 30 Jahre vorher seine Doktorarbeit gemacht hat.

Einen ungewöhnlich großen Anteil am Personal machen die Angestellten der Abteilung „Research and Development“, die neue Methoden und Geräte entwickeln, aus. Und sie sind gut: „Abberior Instruments hat weltweit die beste Entwicklungsmannschaft in der Laserrastermikroskopie“, sagt Stefan Hell. Die Kunden würden das schätzen. Eine Erfahrung, die auch Donnert gemacht hat: „Wir werden als innovativstes Mikroskopieunternehmen wahrgenommen.“

ABBERIOR INSTRUMENTS VERLÄSST DIE START-UP-PHASE

Im Angebot hat Abberior Instruments für jeden Bedarf etwas: „Für diejenigen, die so schnell wie möglich gute und hochaufgelöste Bilder machen wollen, genauso wie für Experten, die das Maximale herausholen möchten“, erklärt Hell. Daher reicht die Produktpalette von sehr einfach zu bedienenden kompakten STED-Mikroskopen über leistungstärkere Modelle bis hin zu maßgeschneiderten Lösungen. Eine unabhängige Schwesterfirma namens Abberior vertreibt zudem die passenden Fluoreszenzfarbstoffe für die Mikroskope. Auch das ist Teil der Strategie: alles aus einer Hand, um die bestmöglichen Ergebnisse für die Forschung zu erzielen.

Das einzige Problem: Viele potenzielle Kunden kennen Abberior Instruments noch nicht. Vermehrt suchen die

Mitarbeiter daher den Kontakt zu möglichen Interessenten. Das machen sie nicht nur auf wissenschaftlichen Konferenzen, sie gehen vielmehr auch hier neue Wege: Im Jahr 2015 begaben sich einige Mitarbeiter für zwei Wochen auf Deutschlandtournee. In einem Container hatten sie ein STED-Mikroskop installiert und tingelten damit quer durchs Land. Jeden Tag eine andere Universität: aufbauen, Showtime, abbauen. „Die Leute waren ziemlich beeindruckt“, erzählt Donnert.

Um auch in den zwei großen Märkten USA und Asien besser aufgestellt zu sein, hat sich das Unternehmen mit zwei Branchenriesen zusammengetan: In den USA vertreibt seit 2019 die Firma Nikon das STED-Kompaktmodell von Abberior Instruments, und in China tut dies die Firma Zeiss. Die beiden großen Unternehmen hätten die Geräte auf „Herz und Nieren geprüft“ und waren sehr beeindruckt, berichtet Donnert nicht ohne Stolz. Spätestens seit der Zusammenarbeit mit solchen Platzhirschen hat Abberior Instruments die Start-up-Phase verlassen. Erstaunlich, wie schnell sich das Unternehmen innerhalb von sieben oder acht Jahren entwickelt habe, findet Hell. „Viele überschätzen, was sie in einem Jahr erreichen können, aber unterschätzen, wo sie in zehn Jahren stehen können“, zitiert er in diesem Kontext Bill Gates. „Auch dieser Firma ging es so.“

Dabei sind seit Gründung noch nicht einmal zehn Jahre vergangen. Alles deutet darauf hin, dass die Reise weiterhin steil nach oben geht. Der Markt



Ein Teil des Göttinger Teams um Geschäftsführer Gerald Donnert (vordere Reihe, Vierter von links). Insgesamt beschäftigt Abberior Instruments rund 60 Mitarbeiter, viele von ihnen entwickeln die Produkte ständig weiter.

für STED-Mikroskope entwickelt sich noch weiter, und da steht schon das nächste High-End-Produkt in den Startlöchern: MINFLUX wird dicht gepackte einzelne Moleküle in drei Dimensionen auflösen können (siehe Kasten Seite 29). Das schien vor nicht allzu langer Zeit undenkbar, und es wird insbesondere die biomedizinische Mikroskopie auf ein völlig neues Level heben. Auch in diesem Fall war es Hell, der die Idee für die Methode hatte. Schon im Jahr 2011 sicherte sich die Max-Planck-Gesellschaft die Patentrechte dafür. Ende 2016 folgte dann die erste wissenschaftliche Publikation zu MINFLUX. Abberior Instruments hat von der Max-Planck-Gesellschaft die Lizenzen erworben – mit dem Versprechen, aus dem physikalischen Konzept so schnell wie möglich ein Produkt zu entwickeln. Und tatsächlich: Nur gut drei Jahre später ist der Prototyp im schwarzen Kas-

ten so weit fortgeschritten, dass daraus ein von Biologen bedienbares Mikroskop geworden ist. „Das geht nur, weil Abberior Instruments ein feines und schlankes Unternehmen ist, bei dem alle, die über ein Produkt entscheiden, es auch im Detail verstehen. Und zwar von der Technik bis hin zur Anwen-

dung“, so Gerald Donnert. „Und weil alle Entscheider handverlesen und von keinem Geldgeber abhängig sind“, fügt Stefan Hell hinzu. Damit hat sich die Entscheidung, ein Start-up zu gründen, in dem außer den Wissenschaftlern niemand etwas zu sagen hat, einmal mehr als richtig erwiesen. ◀

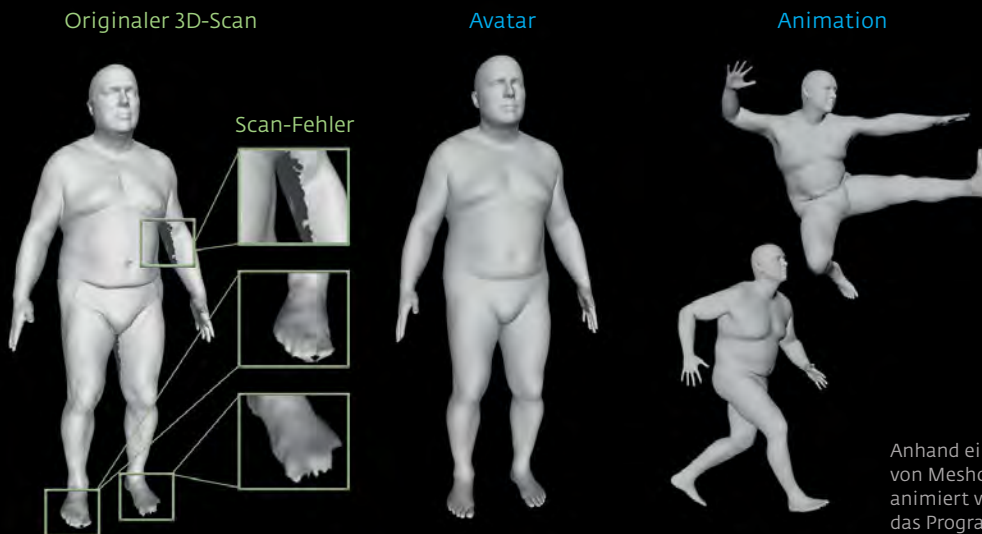
GLOSSAR

Fluoreszenzmikroskopie: Bei dieser speziellen Variante der Lichtmikroskopie werden fluoreszierende Stoffe in einer Probe mit Licht zum Leuchten angeregt. Da das abgestrahlte Licht eine größere Wellenlänge aufweist als das Anregungslicht, lässt sich Letzteres herausfiltern. Auf dem Bild erscheinen dann nur die fluoreszierenden Strukturen. Einzelne Strukturen wie zum Beispiel der Zellkern lassen sich auch mit fluoreszierenden Farbstoffen als Markern versehen.

Konfokale Laserrastermikroskopie: Bei dieser Form der Mikroskopie wird die Probe nicht als Ganzes beleuchtet, sondern mit einem fokussierten Laserstrahl gescannt. Meistens regt der Laserstrahl geeignete Marker in der Probe zur Fluoreszenz an.

Avatare für alle

Meshcapade erzeugt 3D-Modelle von menschlichen Körpern – nicht nur für Animationen in Filmen und Computerspielen



Anhand eines 3D-Scans erstellt die Software von Meshcapade einen Avatar, der realistisch animiert werden kann. Dabei korrigiert das Programm die Körperteile im 3D-Modell, die durch den 3D-Scan nicht korrekt erfasst werden – hier eine Partie des Oberarms und einige Zehen.

So einfach war es noch nie, animierbare dreidimensionale Modelle menschlicher Körper zu erstellen. Möglich wird das durch die Software des Tübinger Start-ups Meshcapade, das Michael Black, Direktor am Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme, sowie Naureen Mahmood und Talha Zaman, zwei seiner ehemaligen Mitarbeitenden, gegründet haben. „Die realistischen Avatare und Bewegungen, die unser System erzeugt, können Kunden in vielen Bereichen einsetzen“, sagt Naureen Mahmood, die Geschäftsführerin des Unternehmens.

So werden mithilfe solcher Modelle überzeugend animierte Charaktere in Filmen und Computerspielen sowie realistische Akteure in der virtuellen und erweiterten Realität produziert. Mit den Avataren können Onlinehändler von Bekleidung ihren Kunden aber auch eine virtuelle Anprobe ermöglichen, indem sie Kleidungsstücke an

Modellen verschiedener Körperformen oder an einem variablen Modell präsentieren. Außerdem können Roboter mit den Avataren den Umgang mit Menschen trainieren. Und das sind noch nicht alle potenziellen Anwendungen der 3D-Modelle.

So vielfältig sind die Einsatzmöglichkeiten vor allem deshalb, weil Meshcapade die Avatare aus Daten ganz unterschiedlicher Qualität erzeugen kann. Die aufwendigste der Methoden ist wahrscheinlich eine Bewegungsanalyse. Dabei erfassen Kameras die Bahnen von 30 bis 40 reflektierenden Markern, die eine sich bewegende Person an entscheidenden Körperstellen trägt. Die Bewegungen der Marker rechnet die Software von Meshcapade in ein 3D-Modell der Person um. Meshcapade genügt dafür aber auch der 3D-Scan eines Menschen. Da solche Scans oft keine gute Qualität haben, kriert

einschlägige Software aus ihnen nur statische Modelle. „Und selbst aus Körpermaßen wie etwa der Größe, dem Gewicht oder dem Hüft- und Schulterumfang können wir ein ziemlich realistisches Modell erzeugen“, sagt Naureen Mahmood.

Bald werde Meshcapade 3D-Avatare sogar anhand von Bildern und Videos schaffen können. „Während die Forschung weitergeht, um die Methoden robuster und vielseitiger zu machen, hat die Möglichkeit, 3D-Modelle anhand von Bildern zu erzeugen, bereits den Weg für zahlreiche spannende Anwendungen geebnet“, so Naureen Mahmood. So könnten wir im digitalen Raum künftig immer häufiger mit virtuellen Repräsentanten unterwegs sein. Zumindest aber werden wir dort sicher öfter Figuren mit realistischen Körperproportionen begegnen, die sich auch realistisch bewegen.

Zuverlässiger DNA-Kopierer

Ein biochemischer Trick verhindert Fehler bei der Vervielfältigung von Erbgutmolekülen

Manche Wissenschaftler erzielen Durchbrüche, indem sie Bekanntes aus verschiedenen Bereichen auf überraschende Weise zusammenbringen. Das trifft auch auf Igor Iwanow zu, der zwei molekularbiologische Standardverfahren kombinierte – und damit einen regelrechten Coup landete.

Die Geschichte, die der Forscher heute als ein Märchen bezeichnet, beginnt in den frühen 1980er-Jahren. Iwanow, ursprünglich Physiker, arbeitet während seiner Diplomarbeit für einige Monate in einem molekularbiologischen Labor in Moskau und lernt dort eine Methode kennen, bei der zwischen verschiedenen DNA-Strängen mittels Formaldehyd Verbindungen eingefügt werden. Jahre später forscht er als Postdoktorand am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in der Abteilung von Hans Lehrach. Dort dominiert den

Laboralltag die Polymerase Chain Reaction (PCR), damals wie heute ein Standardverfahren zur Vervielfältigung von DNA. Eine Schlüsselrolle bei der PCR spielt die DNA-Polymerase, ein thermotstabiles Enzym, das bei 95 Grad Celsius sowie bei Zugabe weiterer Reagenzien den gewünschten DNA-Abschnitt kopiert. Die Polymerase selbst ist allerdings bereits bei deutlich niedrigeren Temperaturen aktiv ist, erstellt dann aber nur fehlerhafte Kopien. Auch Iwanow wird im Labor mit diesem Problem konfrontiert, will sich damit aber nicht abfinden. Er erinnert sich an das Crosslinking-Verfahren aus Moskauer Zeiten und versetzt die Polymerase mit Formaldehyd. Das Molekül mit der chemischen Summenformel CH_2O sollte, so Iwanows Überlegung, an die DNA binden und auf diese Weise den Zugang für die Polymerase blockieren. Bei höherer

Temperatur, bei der die korrekten DNA-Abschriften entstehen, würden diese Bindungen brechen und die Kettenreaktion in Gang kommen.

Schon nach wenigen Versuchen ist dem Wissenschaftler klar, dass seine Methode immenses Potenzial hat und sich erfolgreich vermarkten lassen könnte. Die Patentexperten von Max-Planck-Innovation stehen ihm dabei hilfreich zur Seite, und so entscheidet man sich schließlich für Qiagen als Partner, ein Biotechnik-Unternehmen, mit dem Igor Iwanow zuvor schon zusammengearbeitet hatte. Die HotStar Polymerase entwickelt sich zum Kassenschlager, der die Molekularbiologie nachhaltig beeinflusst. Eine Erfolgsgeschichte – auch finanziell. Bis zum Ablauf des Patents im Jahre 2018 erzielte die Max-Planck-Gesellschaft damit Erlöse in Millionenhöhe.

Gen-Fähren für die Pflanzenzüchtung

Von Bakterien stammende Plasmide lassen sich für die Übertragung von DNA auf Pflanzen nutzen

Das sogenannte Ti-Plasmid ist ein kleines, ringförmiges DNA-Molekül, das von dem Bakterium *Agrobacterium tumefaciens* auf Pflanzen übertragen wird. Das Molekül kann in



Pflanzen genetische Veränderungen auslösen und dadurch Tumore verursachen. Forscher des Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung in Köln und der Universität Gent in Belgien hatten in den 1970er-Jahren die Idee, mit dem Plasmid neue Gene in Pflanzen einzuschleusen. Bei diesem Verfahren werden die Gene für die Tumorbildung durch die jeweils gewünschten Gene ersetzt. 1989 hat Max-Planck-Innovation die Lizenz für die Ti-Plasmid-Patente an das Biotechnologie-Unternehmen Plant Genetic Systems zur Vermarktung vergeben. Nach mehreren Übernahmen ist inzwischen Bayer CropScience im Besitz der Patente und entrichtet dafür noch heute Lizenzgebühren. Ti-Plasmide haben etwa die Entwicklung von Nutzpflanzen möglich gemacht, die widerstandsfähiger gegen Trockenheit und Schädlinge sind.

Neue Weizensorten sollen widerstandsfähiger gegenüber Schädlingen, Trockenheit und Versalzung der Böden sein. Außerdem sollen die Pflanzen noch mehr Erträge liefern.

Neue Klasse von Medikamenten

Die Wirkstoffe Patisiran und Givosiran gegen seltene Erbkrankheiten beruhen auf der RNA-Interferenz

Mit Patisiran und Givosiran hat das US-amerikanische Pharmaunternehmen Alnylam 2018 und 2019 zwei völlig neue Wirkstoffe gegen seltene erbliche Erkrankungen auf den Markt gebracht. Sie basieren unter anderem auf zwei von der Max-Planck-Gesellschaft im Jahr 2000 patentierten Forschungsergebnissen zur RNA-Interferenz, kurz RNAi. Für den Einsatz der RNAi-Methode in der Medizin hatte Max-Planck-Innovation Alnylam zwei Jahre später eine Lizenz erteilt.

RNAi vermittelnde Wirkstoffe setzen an einem früheren Punkt der Erkrankung an als andere Medikamente, indem sie die RNA-Moleküle krankheitsauslösender Proteine abschalten

USA und vielen europäischen Ländern inklusive Deutschland zugelassen. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Erbkrankheit, die zu einer fortschreitenden Behinderung und häufig innerhalb von fünf Jahren zum Tod führt. Mit Patisiran können Nervenschäden behandelt werden, die durch die Erkrankung verursacht werden. Bislang gab es für diese Patienten keine zugelassenen Medikamente.

Givosiran wiederum wird zur Behandlung von Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie eingesetzt. Bei dieser selten auftretenden Erbkrankheit entstehen während der Bildung des Blutfarbstoffs Hämoglobin giftige Porphyrin-Moleküle. Dies kann zu starken Schmerzen, Lähmungserscheinungen, Atemstillstand und Krampfanfällen führen.

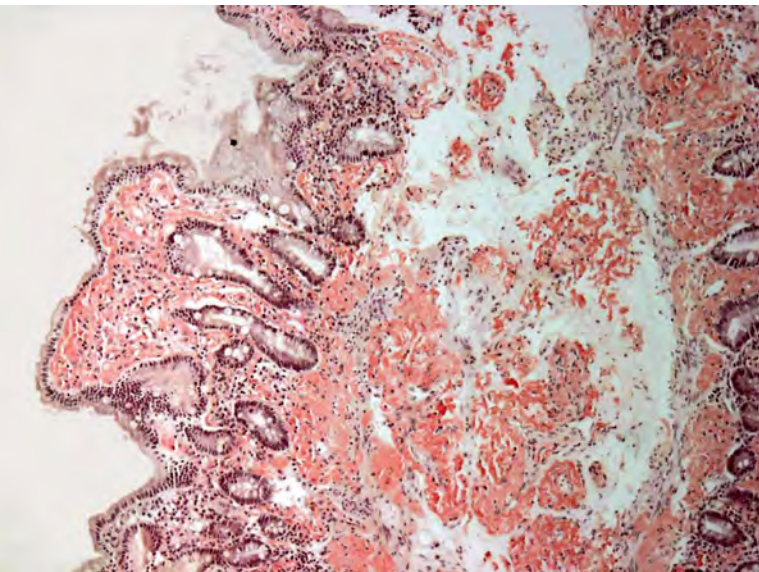
Givosiran hemmt die Bildung der toxischen Substanzen. Eine Phase-III-Studie hatte ergeben, dass monatliche Injektionen unter die Haut die Häufigkeit von Krankheitsattacken um 70 Prozent reduzieren können. In den USA ist das Medikament bereits zugelassen, in Europa wird eine Zulassung derzeit geprüft.

Mit den RNAi-Wirkstoffen wurden inzwischen rund tausend Patienten behandelt. „Wir rechnen damit, dass in den nächsten Jahren noch weitere RNAi-Wirkstoffe als Medikamente zugelassen werden“, sagt der Geschäftsführer von Max-Planck-Innovation, Jörn Erselius. „Die Technik ist ein Paradebeispiel dafür, wie Grundlagenforschung völlig neue Anwendungen hervorbringen kann. Man braucht allerdings manchmal einen langen Atem, denn bis eine Entdeckung beim Patienten ankommt, vergehen in der Regel zehn bis 15 Jahre.“

Aber nicht nur für die Medizin, auch für die Grundlagenforschung ist RNAi heute ein unverzichtbares Werkzeug. Max-Planck-Innovation hat neben den Lizenzen für den Einsatz in der Medizin auch Lizenzen an Unternehmen für Forschungsreagenzien vergeben. Wissenschaftler können dank RNAi die Funktion von Genen aufklären.

Damit die Technologie nicht nur in den USA weiterentwickelt würde, erhielt damals auch das deutsche Start-up-Unternehmen Ribopharma eine Lizenz. Schon im Jahr darauf übernahm Alnylam jedoch seinen Mitbewerber, sodass das Unternehmen heute die exklusiven Verwertungsrechte besitzt. Der deutsche Standort der RNAi-Entwicklung wurde später von der Firma Roche übernommen und einige Jahre später aufgegeben, als sich das Unternehmen aus der RNAi-Technologie zurückzog.

RNAi steht somit auch exemplarisch dafür, dass ausländische Unternehmen eine maßgeblich in Deutschland entwickelte Technologie zur Marktreife bringen und hohe Gewinne daraus erwirtschaften. Aber auch wenn es nicht gelungen ist, die Entwicklung von RNAi-Medikamenten in Deutschland zu halten, so hat die Max-Planck-Gesellschaft doch finanziell in erheblichem Maße von den Lizenzeinnahmen und dem Börsengang von Alnylam 2004 profitiert.



Bei einer Amyloidose lagern sich krankhaft veränderte Proteine außerhalb von Zellen ab, wie hier im Bindegewebe des Zwölffingerdarms. Die Ablagerungen erscheinen als hellrotes Material.

und so die Herstellung dieser Proteine verhindern. RNA ist eine Abschrift der DNA, die unter anderem als Blaupause für die Proteinsynthese dient. Ende der 1990er-Jahre hatten zwei US-amerikanische Wissenschaftler entdeckt, dass der Fadenwurm *C. elegans* RNA-Moleküle und damit Gene zum Schweigen bringen kann. Thomas Tuschl und seine Mitarbeiter vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen analysierten die Struktur der beteiligten Moleküle und entdeckten, dass die RNA-Interferenz auch bei Säugetieren und beim Menschen wirkt. Damit legten die Forschenden den Grundstein für die Entwicklung der RNAi-Medikamente.

Der unter dem Namen Onpattro vertriebene Wirkstoff Patisiran ist die erste Behandlung für Patienten mit erblicher Transthyretin-vermittelter Amyloidose. Er ist bislang in den

Rostschutz nach Bedarf

Eine Beschichtung der Firma Enviral enthält winzige Kapseln, die Korrosion verhindern – etwa im Bauhaus Museum in Dessau

Das Bauhaus setzte nicht nur in Kunst und Architektur Maßstäbe, sondern auch bei neuen Baumaterialien. Das gilt ebenso für seine Nachfolgeeinrichtungen, etwa das 2019 eröffnete Bauhaus



Kratzer im Lack machen es dem Rost oft leicht – allerdings nicht, wenn der Stahl mit SmartCorr beschichtet ist.

Museum Dessau. Für die Stahlkonstruktion hinter dessen Glasfassade hat die Brandenburger Firma Enviral einen besonders raffinierten Korrosionsschutz verwendet: SmartCorr. Die Beschichtung enthält Nanokapseln mit einem Rostschutzmittel. Die winzigen Kapseln öffnen sich, wenn etwa ein Kratzer den Lack beschädigt, Korrosion einsetzt und der pH-Wert sich ändert. Dann schütten sie ihren korrosionshemmenden Inhalt aus. Der SmartCorr-Lack beruht auf einer Technik, die Forschende um Helmuth Möhwald am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam entwickelt haben. Max-Planck-Innovation hat die Technologie im Jahre 2018 an Enviral lizenziert. Mit drei Herstellern von Lacken hat Enviral bereits Beschichtun-

gen entwickelt, denen die Nanokapseln für den zusätzlichen Korrosionsschutz zugesetzt werden. Der Lack, genauer gesagt: Pulverlack, kommt bislang nicht nur im Bauhaus Museum Dessau zum Einsatz, sondern unter anderem auch im Thomas-Mann-Haus in Los Angeles. Das Anwesen liegt direkt am Pazifik und ist besonders korrosiven Bedingungen ausgesetzt. Mit weiteren Lackherstellern testet das Unternehmen derzeit ebenfalls die Zusätze für Lacke. Davon profitieren sowohl die Kunden als auch die Umwelt. „SmartCorr macht die Beschichtungen nicht nur kostengünstiger, sondern auch nachhaltiger“, sagt Rainer Rogovits, der Geschäftsführer von Enviral. „Weil wir dabei auf eine Pulverlackschicht verzichten können, sparen wir Material und Energie.“

Heilung für das Schwarze Fieber

Mit einem Wirkstoff gegen Krebs ließ sich eine der schlimmsten Infektionskrankheiten besiegen

Ein Mittel gegen Krebs gesucht – und nebenbei die Schwarze Krankheit besiegt. So lässt sich die Geschichte von Miltefosin erzählen, das Hansjörg Eibl am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und Clemens Unger von der Universität Freiburg in den 1980er-Jahren entwickelt haben. Ursprünglich zielten sie mit dem Präparat auf Hautmetastasen von Brustkrebspatientinnen – wofür die Substanz 1992 unter dem Namen Miltex, das zunächst das Pharmaunternehmen Asta Medica vertrieb, auch zugelassen wurde. Die Biochemiker untersuchten aber auch die Wirkung von Miltefosin gegen parasitäre Einzeller wie Leishmanien oder Trypanosomen, da diese aus Sicht des Immunsystems den Tumorzellen ähneln. Schnell zeigte sich: Diese Idee war ein Volltreffer. Das Präparat macht kurzen Prozess mit den Leishmanien, jenen Erregern, welche die viszerale Leishmaniose verursachen. Daran erkrankten jährlich mehrere Millionen Menschen; ohne Behandlung verläuft diese umgangssprachlich auch als Schwarzes Fieber oder Schwarze Krankheit bezeichnete Infektion stets tödlich. Dem ist heute nicht mehr so, denn Miltefosin, wofür das Unternehmen Zentaris unter dem Handelsnamen Impavido 2002 in Indien und 2004 in Deutschland eine Zulassung erhielt, weist bei einer vierwöchigen Therapie eine Erfolgsrate von 98 Prozent auf.



Hansjörg Eibl (rechts) und Clemens Unger präsentieren am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie die Synthese von Miltefosin, das gegen Brustkrebsmetastasen und die viszerale Leishmaniose wirkt.

Personenschutz im Datenschut

Mit einer Software von Aircloak lassen sich Kundeninformationen flexibel anonymisieren und trotzdem statistisch auswerten



Die Kombination verschiedener Daten enthüllt oft sensible Informationen über Individuen – Aircloak will das verhindern.

Daten sind ein Fundus für neue Ideen. So können Unternehmen anhand von Angaben ihrer Kunden Produkte entwickeln. Daten lassen sich aber auch leicht missbrauchen. Gerade Banken, Versicherungen oder Firmen im Gesundheitswesen müssen mit den sensiblen Daten ihrer Klienten besonders sorgsam umgehen, nicht erst seit die Datenschutzgrundverordnung die entsprechenden Vorschriften verschärft hat. Oft reichen ihnen jedoch anonymisierte Angaben, um ihr Angebot an den Bedarf anzupassen. Das Berliner Startup Aircloak mit derzeit zehn Mitarbeitern bietet daher seit 2016 eine Software an, mit der etwa Finanzdienstleister zuverlässig anonymisierte Informationen aus ihren Datensätzen ziehen können. Mitarbeiter eines solchen Unternehmens können dann eine Frage formulieren, die die Aircloak-Software durch eine statistische Analyse beantwortet. Dabei richten sich die Maßnahmen, mit

denen die Software die Antwort anonymisiert, nach der Art der Frage. Je eher etwa die Kombination verschiedener Fragen Rückschlüsse auf Individuen ermöglicht, desto größer ist eine Unschärfe, mit der die Antwort versehen wird. So könnte ein Mitarbeiter etwa nach dem gesamten Einkommen einer Personengruppe fragen und anschließend Informationen zum Gesamteinkommen dieser Gruppe ohne eine Person X verlangen. Die beiden Antworten verändert Aircloak so, dass die Antworten zwar statistischen Wert behalten, die Differenz der Beträge aber keine brauchbare Aussage zum Einkommen von X ermöglicht.

Die Idee, Daten durch eine unabhängige Instanz, nämlich eine Software, flexibel anonymisieren zu lassen, hatte Paul Francis, Direktor am Max-Planck-Institut für Softwaresysteme in Kaiserslautern. „Ausgehend von dieser prinzipiellen Idee, haben wir dann die Software entwickelt“, sagt Felix Bauer, ehemaliger Mitarbeiter von Paul Francis und heute Geschäftsführer von Aircloak. „Damit bieten wir eine Lösung für das Problem, dass es oft nicht genügt, personenspezifische Daten wie den Namen, das Geburtsdatum oder die vollständige Wohnadresse aus Datensätzen zu löschen, um den Datenschutz zu gewährleisten.“ Denn sowohl durch mehrere Anfragen an einen Datensatz als auch durch die Verknüpfung von Daten aus unterschiedlichen Quellen lassen sich Rückschlüsse auf Einzelne ziehen. Das verhindert die Software von Aircloak. So unterstützt sie Unternehmen dabei, die Schätze in ihren Datensätzen zu heben und doch den Schutz persönlicher Informationen zu wahren.

Foto: Caro / Oberhaeuser (oben); MPI für extraterrestrische Physik (unten)

Kaltes Plasma gegen Keime

Ionisiertes Gas desinfiziert Wunden und OP-Besteck

Welche Aggregatzustände gibt es? Die meisten Menschen antworten darauf vermutlich mit dem bekannten Dreiklang: „fest, flüssig, gasförmig“. Gregor Morfill aber nennt immer noch einen vierten: Plasma. Mit dem Zustand, in dem Atome als Ionen und Elektronen vorliegen, beschäftigte sich der Astrophysiker Morfill zunächst, weil sich die Materie in Sternen im Plasmazustand befindet. Inzwischen interessiert sich der emeritierte Direktor des Max-Planck-Instituts für extraterrestrische Physik besonders für sogenanntes kaltes Plasma, das, anders als das Plasma in Sternen, eine milde Temperatur besitzt und – wie Morfill erkannte – eine desinfizierende Wir-

kung hat. Der Astrophysiker entwickelte daraus eine konkrete medizinische Anwendung, in der kaltes Plasma wie ein Lufthauch über eine Wunde oder eine zu desinfizierende Stelle strömt und in wenigen Minuten alle Arten von Bakterien oder Viren abtötet. Auf der Basis dieser Idee gründete Gregor Morfill in Garching im Jahre 2011 das Unternehmen terraplasma.

Neben der Wunddesinfizierung oder der Sterilisation von OP-Besteck haben die Forscher um Gregor Morfill eine Reihe weiterer Anwendungsgebiete ausgemacht. So entfaltet kaltes Plasma seine antibakterielle Wirkung auch in Wasser und kann zur Trinkwasseraufbereitung genutzt werden.



Mit dem fahlblau leuchtenden kalten Plasma lassen sich unter anderem Wunden effizient desinfizieren.

Es zerstört aber auch Moleküle, die Gerüche verursachen, und Allergene. Darüber hinaus eignet sich kaltes Plasma für die Luftreinigung oder Abgaskontrolle, die ebenfalls von terraplasma und daraus hervorgegangenen Ausgründungen verfolgt werden.

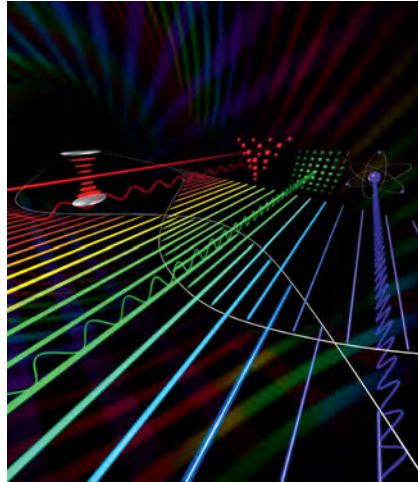
Lichtkämme setzen Maßstäbe

Eine nobelpreisgekrönte Technik verbessert etwa die Satellitennavigation sowie Zeit- und Entfernungsmessungen

Atomuhren sind wegweisend. Nicht nur in puncto Zeitmessung – schließlich gehen sie in 30 Millionen Jahren nicht einmal eine Sekunde falsch –, sondern auch im ganz wörtlichen Sinn. Denn Atomuhren sind ein wesentliches Element in Systemen zur Satellitennavigation wie GPS oder Galileo. Von ihrer Genauigkeit hängt damit auch ab, wie gut diese Systeme unsere Position bestimmen. Noch genauer als herkömmliche Atomuhren sind sogenannte optische Uhren. Ihr Taktgeber ist die Frequenz einer Lichtwelle, die ein Atom aufnimmt beziehungsweise abgibt, wenn es von einem Energiezustand in einen anderen wechselt. Extrem genau messen lassen sich diese Übergänge mit einem optischen Frequenzkamm. Ein solcher Kamm besteht aus regenbogenfarbenen optischen Linien, die mit extrem hoher Genauigkeit immer denselben Abstand zueinander aufweisen. Frequenzmessungen mit dem Lichtkamm machen optische Uhren nicht nur genauer, sie ermöglichen auch den Vergleich unterschiedlicher Uhren.

Entwickelt hat die Technik der Frequenzkämme Theodor W. Hänsch, Direktor am Garching Max-Planck-Institut für Quantenoptik und Professor an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Im Jahr 2005 erhielt er dafür den Nobelpreis für Physik. Schon 2001 hatte er gemeinsam mit Ronald Holzwarth und Michael Meißner das Unternehmen Menlo Systems in Martinsried bei München gegründet, das heute mehr als 100 Mitarbeiter beschäftigt und Weltmarktführer bei den optischen Frequenzkammern ist.

Zum Einsatz kommt die Technik überall dort, wo es darum geht, Lichtfrequenzen sehr genau zu messen. Neben Atomuhren sind das etwa spektroskopische Untersuchungen in der physikalischen Grundlagenforschung oder die Analyse von Spurengasen in der Atmosphäre. Mit genauen Frequenzmessungen lässt sich aber auch aus dem Licht, das Teleskope von Sternen einfangen, mehr Information etwa über



Frequenzkämme mit ihren akkurat aufgefächerten Linien unterschiedlich farbigen Lichts haben vielfältige Anwendungen etwa in der Spektroskopie.

deren Eigenschaften gewinnen. Denn in welchem Licht ein Stern strahlt, hängt unter anderem von der Temperatur und der Zusammensetzung seiner Oberfläche ab. Da sich über die Frequenzen von Lichtwellen auch Distanzen gut bestimmen lassen – was heute schon Längenmesser aus dem Baumarkt ausnutzen –, helfen Frequenzkämme auch überall dort, wo es auf besonders exakte Entfernungsmessungen ankommt, etwa bei der Koordination von Satellitenschwärmen.

Neben der Frequenzkammtechnik bietet Menlo Systems aber auch zahlreiche andere leistungsfähige Produkte für optische Anwendungen an, zum Beispiel Femtosekunden-Faserlaser, die auf effiziente Weise besonders kurze Lichtblitze erzeugen. Mit diesen lassen sich etwa neurologische Prozesse durchleuchten oder Materialien bearbeiten. Zur Produktpalette des Martinsrieder Unternehmens gehören zudem Systeme, die Frequenzkämme im Terahertzbereich erzeugen. Diese lassen sich unter anderem bei Qualitätskontrollen etwa in der Kunststoff- und Lebensmittelindustrie einsetzen.

Genetischer Fingerabdruck

Bestimmte DNA-Abschnitte können eine Vaterschaft sicher nachweisen

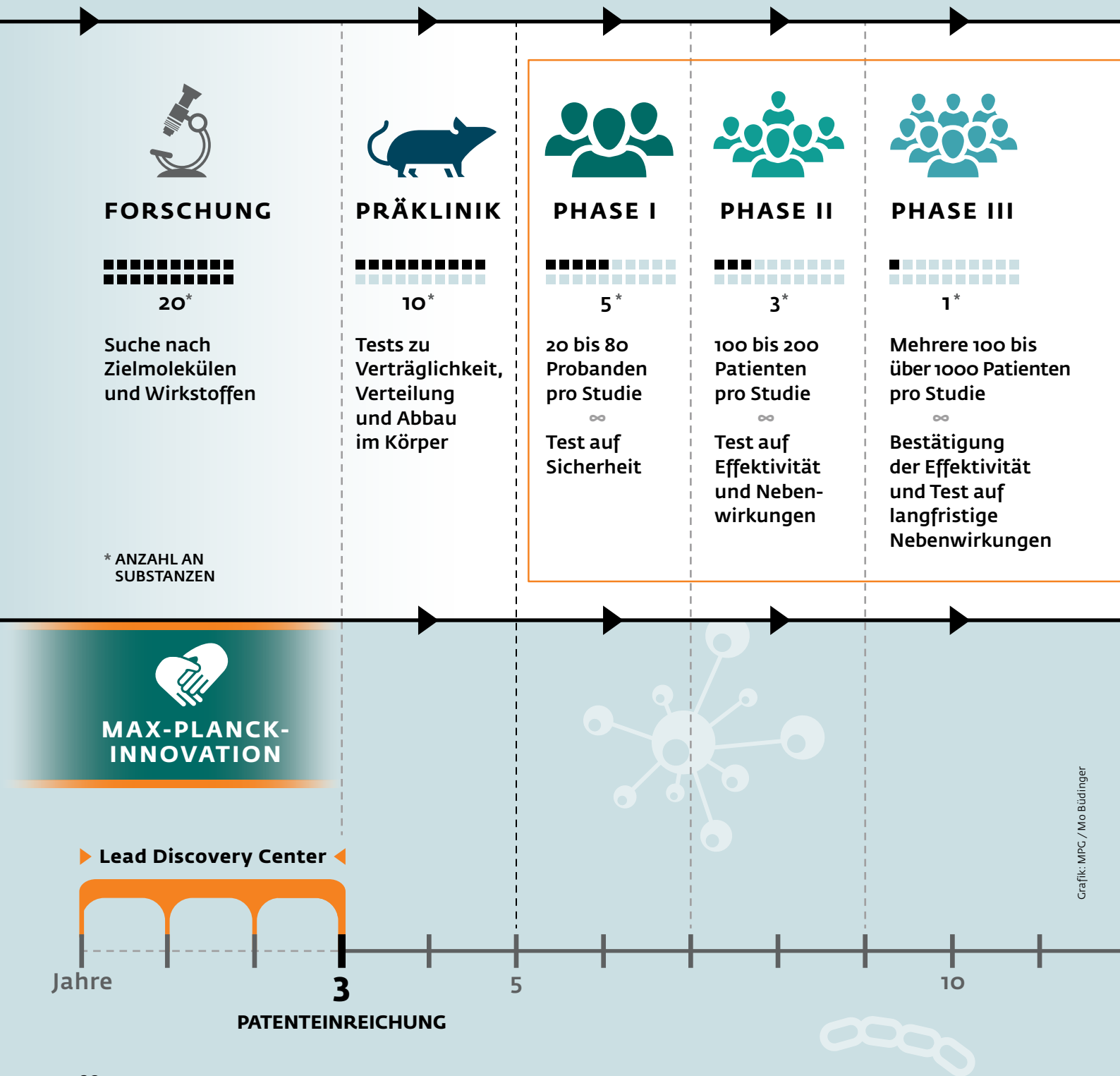
„Luke, ich bin dein Vater!“ – so offen wie Darth Vader im Leinwandepos *Star Wars* geben Väter nicht immer Auskunft über die Vaterschaft für ein Kind. Meldet eine Partei Zweifel an, so wird die Sache deshalb vor Gericht geklärt, und zwar mithilfe eines Vaterschaftstests, bei dem das Erbgut von Mutter, Vater und Kind verglichen wird.

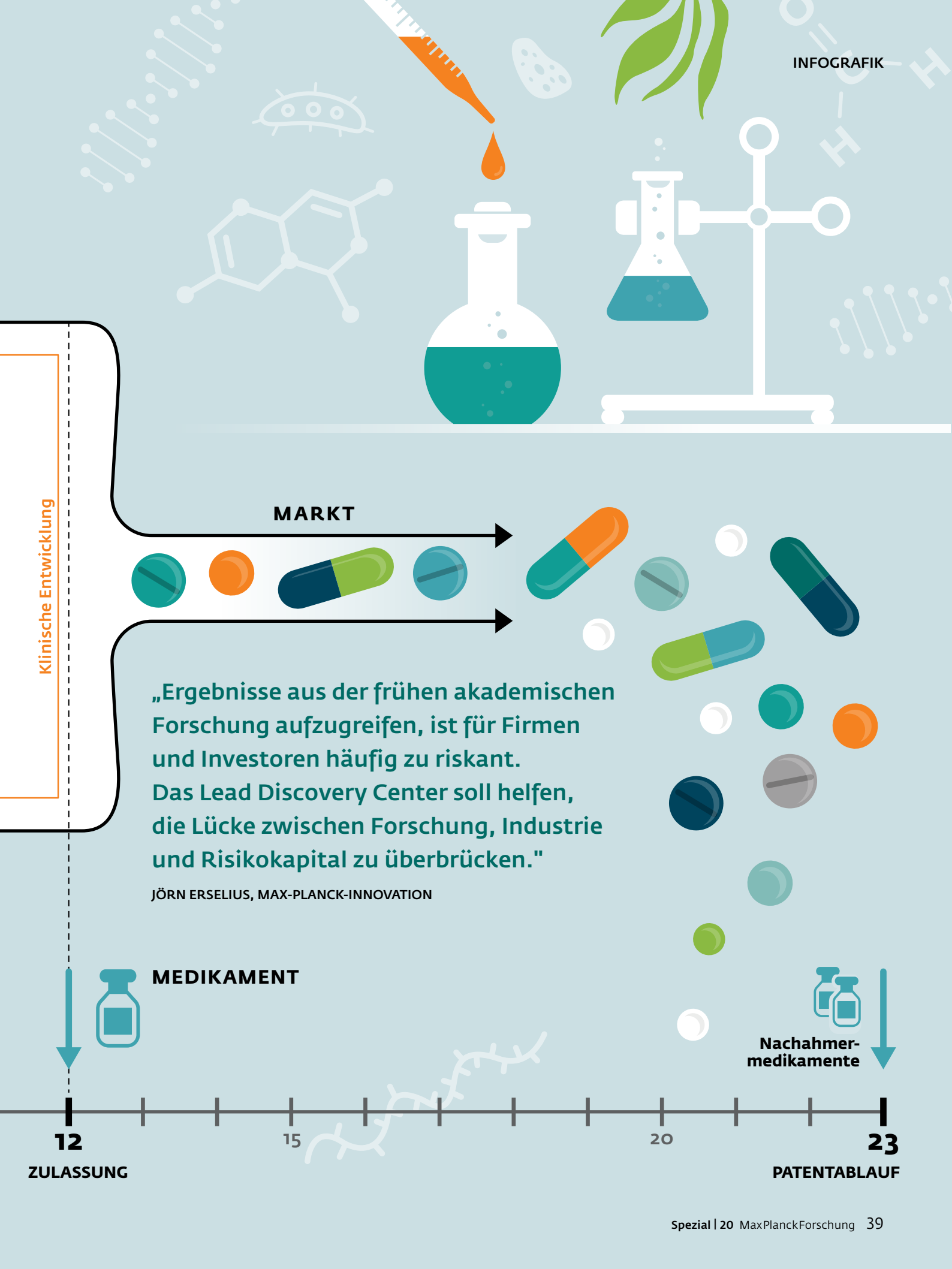
Diethard Tautz ist gewissermaßen der Vater dieses Verfahrens. Der Biologe, mittlerweile Direktor am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön, identifizierte während seiner Doktorarbeit im Erbgut der Taufliege *Drosophila* spezifische DNA-Abschnitte. Bei diesen sogenannten Short Tandem Repeats handelt es sich um kurze, sich wiederholende Abfolgen sehr kurzer Basensequenzen. Tautz fand heraus, dass jedes Individuum einen charakteristischen Satz dieser tandemartigen Wiederholungen besitzt und diese genetischen Merkmale jeweils zur Hälfte vom Vater und von der Mutter übernimmt. Sie eignen sich daher zur Herkunftsbestimmung. Zusammen mit Herbert Jäckle, Direktor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, entwickelte Tautz die Short-Tandem-Repeat-Methode, ein Verfahren für den genetischen Fingerabdruck, mit dem eine Vaterschaft mit voller Sicherheit nachgewiesen werden kann. Dieses Verfahren ist mittlerweile auch die gängige Methode zur Identitätsbestimmung in der Kriminalistik.

Im Jahre 1993 hat die Max-Planck-Gesellschaft eine Lizenz dafür an das US-amerikanische Unternehmen Research Genetics vergeben, 1996 hat die ebenfalls in den Vereinigten Staaten ansässige Firma Promega zudem eine Unterlizenz erworben.

Vom Labor in die Apotheke

Bis ein im Labor entdeckter Wirkstoff als Medikament auf den Markt kommen kann, muss er sich erst in langwierigen Tests bewähren. Dies kann zehn Jahre und länger dauern. Die meisten Kandidaten fallen durch: Im Schnitt wird von 20 Ausgangssubstanzen nur ein Wirkstoff zu einem neuen Medikament.





Klinische Entwicklung

MARKT

„Ergebnisse aus der frühen akademischen Forschung aufzugreifen, ist für Firmen und Investoren häufig zu riskant. Das Lead Discovery Center soll helfen, die Lücke zwischen Forschung, Industrie und Risikokapital zu überbrücken.“

JÖRN ERSELIUS, MAX-PLANCK-INNOVATION

MEDIKAMENT

Nachahmermedikamente

12

15

20

23

ZULASSUNG

PATENTABLAUF

Alles auf Zucker

Auf neun Start-ups bringt es **Peter Seeberger** inzwischen. Mit ihnen will der Direktor am **Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung** in Potsdam Ergebnisse seiner Grundlagenforschung in die Anwendung bringen. So möchte er etwa zuckerbasierten Impfstoffen gegen multiresistente Bakterien den Weg in die Medizin ebnen.

TEXT **CATARINA PIETSCHMANN**

Peter Seeberger reißt mit Schwung die Tür auf. Der letzte Termin – es ging um die jüngste Firma – hat etwas länger gedauert als gedacht. Doch so ist er schon mitten im Thema und legt los. Er spricht extrem schnell, er hat ja auch keine Zeit zu verlieren. Denn die Ideen, die aus dem 53-Jährigen nur so hervorsprudeln, wollen umgesetzt werden.

Zucker – das ist sein Thema. Nicht die feinen, weißen Kristalle des allgegenwärtigen Süßmachers, die man gleich vor Augen hat. Auch nicht Diabetes. Nein, Peter Seeberger interessieren die biologischen Funktionen von länger-kettigen Zuckermolekülen, den Oligosacchariden. Jede lebende Zelle, egal ob von Mensch, Tier oder Pflanze, ist von diesen Molekülen umgeben wie von einem feinen Pelz.

Dort sind sie Teile von großen Molekülen, nämlich Glykoproteinen und Glykolipiden, die wie kleine Antennen aus der Zelloberfläche herausragen. Über sie kommuniziert eine Zelle mit der Umwelt. Hier docken Botenstoffe an, um Signalkaskaden im Zellinneren

anzustoßen. Und sie sind kritischer Checkpoint für die Erkennung von Freund und Feind. Auch Bakterien und Viren besitzen solche Fühler und kletten sich damit an menschliche Zellen. Das macht diese Zuckerketten, Glykane genannt, für die Medizin so interessant. Als Antigene in neuartigen Impfstoffen, als Diagnostika, therapeutische Antikörper oder Wirkstoffe. Peter Seeberger, seit 2009 Direktor der Abteilung „Biomolekulare Systeme“ am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam ist einer der Pioniere der Glykanforschung.

MIT EINEM SYNTHESIZER ZU IMPFSTOFFKANDIDATEN

Angefangen hat alles in Boulder (Colorado), wo der Nürnberger nach dem Chemiestudium in Erlangen in Biochemie promovierte. Warum, fragte er sich dort, gibt es zwar Automaten, mit denen man jede beliebige DNA synthetisieren kann – aber nichts Vergleichbares für Glykane? Im New Yorker Labor des Zuckersynthese-Spezialisten Samuel Danishefsky machte er sich zu-

nächst mit der chemischen Seite des Problems vertraut. Am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Boston baute er dann einen alten DNA-Synthesizer für die Synthese von Mehrfachzuckern um und gründete 2002 seine erste Firma – Ancora Pharmaceuticals. Sie stellt Glykane nach Maß her. Die Potsdamer Firma GlycoUniverse, die Seeberger 2013 gründete, macht mit dem Glyconeer 2.1 – dem ersten kommerziellen Synthesizer für Mehrfachzucker, den sein Team entwickelte – die Welt der Glykane nun auch für andere Forscher und die Industrie leicht zugänglich.

Mit dem Synthesizer ist es nun fast ein Kinderspiel, relevante Zuckerstrukturen von Krankheitserregern nachzubauen und damit Kandidaten für Impfstoffe herzustellen, die das menschliche Immunsystem anregen, Antikörper zu bilden. Um bei der Entwicklung zuckerbasierter Impfstoffe näher an die klinische Anwendung zu kommen, als das an einem Max-Planck-Institut möglich ist, hat Seeberger 2015 die Vaxxilon AG an den Start gebracht. Das Unternehmen hat vor allem hartnäckige Krankenhauskeime im Visier. Darunter



Der Chemiker Peter Seeberger hat während seiner Zeit am MIT Gründen als ganz normalen Akt erlebt. Auch deshalb treibt er mit einigen Start-ups Entwicklungen vor allem im Bereich der Glykobiologie voran.

die besonders gefährlichen, weil gegen viele Medikamente resistenten *Klebsiella pneumoniae* (Auslöser von Lungenentzündung und Sepsis) und *Clostridium difficile* (Darmentzündungen).

AUF SCHNELLEM WEG ZUM MALARIAWIRKSTOFF ARTEMISININ

Zu Seebergers Vorbildern gehört der US-amerikanische Mediziner und Mikrobiologe Maurice Ralph Hilleman (1919–2005), der fast 40 Impfstoffe entwickelt hat. Darunter Vakzine gegen Masern, Windpocken, Hepatitis A und B. „Er hat es geschafft, dass am Ende die Welt ein bisschen besser geworden ist“, sagt Peter Seeberger. Dieser Satz umschreibt auch seine eigene Motivation: durch seine Forschung die Welt „ein bisschen besser“ zu machen. Vor allem in Regionen der Erde, wo es keine medizinische Rundumversorgung gibt.

Seeberger betreibt mit seiner Abteilung in Potsdam Grundlagenforschung aus wissenschaftlicher Neugier. „Aber wenn wir etwas Interessantes finden, verfolgen wir es weiter. Okay, die Frage, ob es auch anwendbar ist, stelle ich mir



Automatisierte Zuckersynthese: Der Synthesizer bringt die Reaktionspartner zum richtigen Zeitpunkt in der richtigen Menge zusammen. Das Verfahren hat Seeberger in den Firmen Ancora Pharmaceuticals und GlycoUniverse kommerzialisiert.

eigentlich immer.“ So sind bis Januar 2020 neun Firmen entstanden.

Mit einem der Unternehmen, der 2013 gegründeten ArtemiFlow GmbH, nimmt der Chemiker den Kampf gegen die Malaria auf. Daran sterben jährlich fast 500 000 Menschen – vor allem Kinder. Im Unterfangen, dagegen etwas zu tun, hat ein Team um Peter Seeberger auch einen Abstecker weg von den zuckerbasierten Impfstoffen gemacht. Die Forschenden entwickelten eine Durchflusssynthese-Apparatur, die mittels UV-Licht einen entscheidenden Schritt hin zum Malariawirkstoff Artemisinin vollzieht: Eine Substanz aus dem Beifuß lässt sich damit innerhalb von 15 Minuten in den Wirkstoff umwandeln. ArtemiFlow produziert Artemisinin mithilfe dieses Verfahrens im großen Stil.

Inzwischen gibt es auch die Tochterfirma ArtemiFlow USA. „In Kentucky bauen wir nun auf ehemaligen Tabakfeldern Beifuß an“, sagt der Chemiker. Die Wissenschaftler wollen Artemisinin auch als einen potenziellen Wirkstoff gegen Krebs untersuchen. „Mittlerweile gibt es klinische Studien, die zeigen, dass die Substanz gegen 114 ver-

schiedene Krebsarten und auch gegen einige Autoimmunerkrankungen wirksam ist.“

Eine kommerzielle Durchflusssynthese entwickelt auch die 2016 entstandene FluxPharm. Diese Firma möchte mit ihrer Methode ebenfalls wichtige Medikamente kostengünstig herstellen – auch direkt in Entwicklungsländern. Erst kürzlich hat Peter Seebergers Gruppe sogar ein Gerät zur autonomen chemischen Synthese entwickelt und patentieren lassen. Kleine Anlagen, die an einem beliebigen Ort stehen können und die man via Laptop steuern kann. Dadurch wäre es künftig möglich, medizinische Wirkstoffe nach Bedarf in Entwicklungsländern zu produzieren. Aber auch die Produktion in Industrienationen würde wirtschaftlicher. „Kein Pharmaunternehmen müsste mehr seine Wirkstoffe in Billiglohnländern wie China oder Indien produzieren, sondern man könnte sie vollautomatisch in Deutschland herstellen.“

2017 entstand die Draupnir Bio ApS, die Seeberger gemeinsam mit dänischen Partnern gründete – für die prä-

klinische Entwicklung neuartiger Cholesterinsenker auf Zuckerbasis. Angeregt durch die Anfrage eines dänischen Kollegen, hatte sich Seebergers Team mit seiner umfangreichen Glykan-Bibliothek auf die Suche nach einem Zucker gemacht, der effektiv an PCSK9 bindet. Dieses Enzym ist ganz wesentlich am Fettstoffwechsel beteiligt. „Es bei Menschen mit hohen Cholesterinwerten zu hemmen ist wichtig, um drohende Herzinfarkte zu verhindern. Doch Statine, die klassischen Cholesterinsenker, wirken leider bei jedem fünften Patienten nicht.“ Seeberger fand einen Zucker, der PCSK9 über einen anderen Mechanismus als die Statine blockiert und oral eingenommen werden kann.

Noch ganz frisch ist die Tacalix GmbH, gegründet 2019 in Berlin. In diesem Unternehmen möchte Seeberger einem sehr mächtigen Gegner auf den Zuckerpelz rücken: Krebs. Denn auch bösartige Tumore tragen Glykanstrukturen auf ihren Zelloberflächen. Könnte man nicht gegen Krebs impfen, indem man mit Zuckerstrukturen von Tumorzellen eine Immunantwort beim Menschen hervorruft?

Bereits als Postdoktorand war Seeberger auf einen Impfstoffkandidaten aufmerksam geworden, der dann 20 Jahre später in Asien getestet wurde und 50 Prozent der Probanden vor Krebs schützte, weil ihr Immunsystem Antikörper gegen Krebszellen bildete. Die andere Hälfte der Studienteilnehmer reagierte nicht auf die Zucker. Tacalyx entwickelt nun monoklonale Antikörper gegen Zucker auf der Oberfläche von Krebszellen, um diese gezielt zu bekämpfen.

KLEIDUNG AUS KREBSSCHALEN UND REISSTROH

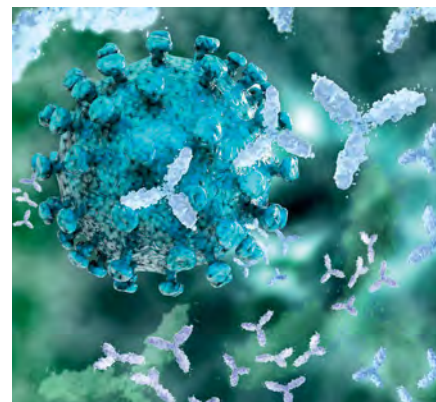
Dass Peter Seeberger Ergebnisse aus der Grundlagenforschung, die er vielversprechend findet, immer wieder in Start-ups umsetzt, liegt zum einen an der Haltung etablierter Unternehmen gegenüber diesen Entwicklungen: „Wir machen meistens etwas völlig Neues, was mit einem Paradigmenwechsel verbunden ist“, sagt der Chemiker. „Damit tut sich die Industrie oft schwer.“ Zum anderen ist es für ihn naheliegend, Forschung und Unternehmertum zu verbinden. Das hat auch mit seiner Vita zu tun. Am Anfang seiner Karriere war er Professor am MIT in Cambridge, Massachusetts. „Dort sind Firmengründungen ein ganz normaler Akt.“

Seinen vielfältigen Erfahrungen mit Unternehmensgründungen haben Seeberger auch die größten Hürden dabei aufgezeigt. „Die richtigen Leute für das Management zu finden und natürlich eine solide Finanzierung zusammenzubekommen.“ Inzwischen kennt er viele Leute und weiß, wer an welcher Stelle eine Sache voranbringen kann. Auch die Arbeit von Max-Planck-Innovation sei sehr hilfreich. Die Unterstützung bei der Wahl geeigneter Lizenzmodelle etwa oder bei der Firmenfinanzierung schätzt er sehr. Noch mehr aber den Freiraum, den ihm die Max-Planck-Gesellschaft generell in der Forschung bietet.

Mit der Suche nach zuckerbasierten Impfstoffen hätte es einfach immer weitergehen können. Doch nach dem Umzug der Arbeitsgruppe 2015 vom Interimsquartier auf dem Campus der Freien Universität Berlin in einen Erweiterungsbau am Max-Planck-Institut in Potsdam bekam Seebergers Forschung einen neuen Impuls. Dort hat er kohlenhydratbasierte Materialien in den Blick genommen. Ein Thema, das sich regelrecht aufdrängte, denn in Potsdam sitzen die Experten für Biomaterialien nebenan. „Strukturelle Aspekte hatte ich ja vorher kaum betrachtet – nur die biologische Funktion“, erzählt er. „80 Prozent der Biomasse auf der Erde besteht aus Zuckern – und die meisten dieser Zucker haben strukturelle Funktionen! Etwa Cellulose im Holz oder Chitin bei Schalentieren.“

Ließe sich Baumwolle, deren Anbau große Flächen und viel Wasser beansprucht, nicht durch Gewebe aus Krebschalen ersetzen? „Wir überlegen auch, wie wir Chitin mit Cellulose zusammenbringen könnten. Denn beides ist flexibel, und beides formt Fibrillen.“ Unkonventionelle, nachhaltige Hybridstoffe würden so entstehen. T-Shirts, Kleider und Bettwäsche, die nach Verschleiß einfach auf den Kompost kommen und zu Humus werden.

Krebsschalen aus der Shrimpszucht werden heute einfach wieder ins Meer



Süße Verteidigung: Peter Seeberger und sein Team suchen zuckerbasierte Impfstoffe, um die Immunabwehr zur Produktion von Antikörpern zu stimulieren, die etwa auf Glykoproteine von Krankheitserregern spezialisiert sind.

geworfen. Und allein in Vietnam werden jährlich 170 Millionen Tonnen Reisstroh, das auch zum großen Teil aus Cellulose besteht, verbrannt. Was für eine Ressource! „Die Vision ist es, auf Basis nachwachsender Rohstoffe eine völlig neue Kreislaufwirtschaft zu entwickeln: weg vom Öl – hin dazu, alles auf Zuckerbasis herzustellen. Und das nur aus tierischen und pflanzlichen Abfällen!“ Auf diesem Feld läuft Peter Seeberger sich gerade erst warm. Gut möglich also, dass dabei in den nächsten Jahren noch ein, zwei oder drei weitere Start-ups herauspringen. ◀

GLOSSAR

Durchflusssynthese ist ein chemischer Prozess, bei dem das Reaktionsmedium durch eine Apparatur, in der die Umsetzung stattfindet, geleitet wird. Da sich die Reaktionsprodukte dabei am Ende des Prozesses relativ leicht abtrennen lassen, bevorzugt die chemische Industrie diese Art von Verfahren gegenüber einem Prozess, bei dem die Reaktion in einem geschlossenen Behälter stattfindet. .

Glykan: ein Mehrfachzucker, der aus einer Kette von Einfachzuckern wie etwa Glucose oder Fructose besteht. Ein Beispiel ist Cellulose. Auch in Signalmolekülen auf den Oberflächen von Zellen kommen Mehrfachzucker vor, und zwar in Verbindung mit Proteinen als Glykoproteine oder in Kombination mit Fettmolekülen als Glykolipide.

Forscherin mit Erfindergeist: Mehr als 50 Patente hat Katharina Landfester zu Nanokapseln bereits angemeldet. Und es werden noch mehr werden, denn ihr Team verfolgt ständig neue Ideen.



Die Allzweckkapsel

Eine Tür zu zahllosen Anwendungen hat **Katharina Landfester**, Direktorin am **Max-Planck-Institut für Polymerforschung** in Mainz, aufgestoßen. Sie hat eine Technik entwickelt, mit der sich gezielt winzige Container für nahezu beliebige Substanzen herstellen und mit diversen Funktionen ausstatten lassen. Nun arbeitet ihr Team daran, die Nanokapseln als Transporter für Arzneistoffe, als medizinische Sensoren oder für eine Pilzbehandlung im Weinbau zur Anwendung zu bringen.

TEXT **TOBIAS HERRMANN**

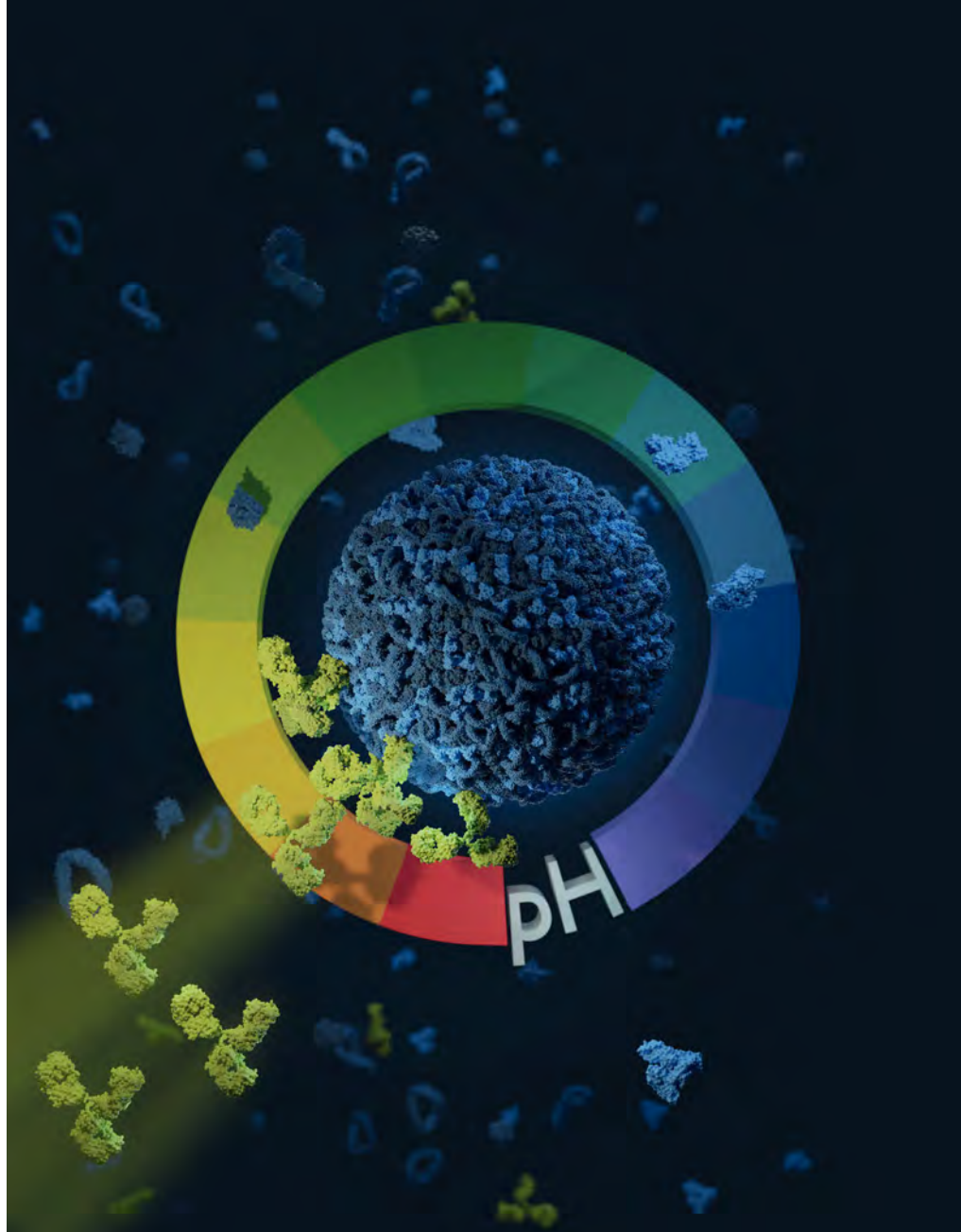
Als Katharina Landfester zum ersten Mal ein Gläschen mit der milchigen Flüssigkeit in der Hand hielt, ahnte sie noch nicht, was da drinsteckt. In dem Gefäß schwappte eine Mixtur, die so unscheinbar ist wie ihr Name und mit Milch nicht nur das Aussehen teilt: eine Miniemulsion. Milch ist dafür ein prima Beispiel. In einer großen Menge Wasser verteilen sich winzige Fetttropfchen, die nicht zuletzt von Proteinen und Fetten in der Schwebelage gehalten werden. Doch eine Miniemulsion aus dem Labor von Katharina Landfester kann mehr als die Milch. Aus ihren Tröpfchen stellt das Team der Chemikerin Nanokugeln und -kapseln her und konstruiert auf diese Weise Vehikel für alles Mögliche: Die Teilchen können Medikamente durch den Körper transportieren oder medizinisch relevante Daten aus dem Organismus

liefern. Sie sind aber auch für die Schädlingsbekämpfung in der Landwirtschaft und für diverse technische Anwendungen nützlich.

Die Geschichte der multifunktionalen Teilchen beginnt im Jahre 1997. Als Nachwuchsforscherin arbeitet Katharina Landfester damals in der Abteilung von Markus Antonietti, Direktor am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam-Golm. Dort forscht sie an Kolloiden und entwickelt die ersten Prototypen der Miniemulsions-Tröpfchen. Dabei begegnet sie jedoch einigen Hindernissen: „Da war klar, dass wir uns die physikalisch-chemischen Prozesse in den Miniemulsionen einmal genau anschauen müssten“, so Landfester: Würde sie diese genau verstehen, ließen sich, gesteuert über die Zusammensetzung der Miniemulsionen, vielleicht gezielt vielfältige Nanoteilchen produzieren. >



Eine Frage des Milieus: In einer sauren Lösung, also bei niedrigem pH-Wert, heften sich Antikörper (gelb) an Nanotransporter (blau), ohne Schaden zu nehmen. Bei vorhergehenden Versuchen, eine Verbindung durch eine chemische Aktivierung herzustellen, verloren die Antikörper ihre Funktion.



2003 entwickelte Landfester – mittlerweile Professorin an der Universität Ulm – ein Verfahren, um Emulsionen zu erzeugen, in denen alle Tröpfchen fast gleich groß sind. Das funktionierte sowohl bei Emulsionen von öligen Tröpfchen in einer wässrigen Umgebung als auch bei Mixturen von Wassertropfen in Öl. Zu einem vielseitigen Produktionsmittel für Nanoteilchen machte die Wissenschaftlerin die Emulsionen, indem sie an der Oberfläche der Tröpfchen chemische Reaktionen stattfinden ließ. So gelang es ihr erstmals, stabile Nanokapseln für unterschiedliche Zwecke herzustellen. Oder wie Landfester es formuliert: „Dadurch konnten wir praktisch alles verkapseln.“

Wichtigstes Element der Nanokugeln ist die Schale, erklärt die Chemike-

rin: „Die Hülle, die nur etwa zehn Nanometer dick ist, muss absolut dicht sein, damit die verkapselte Substanz nicht rausdiffundiert. Sobald es aber gewollt ist, muss sich die Schale zuverlässig öffnen lassen.“ Als Öffner setzen die Forscherinnen und Forscher dabei je nach Bedarf auf Enzyme, eine Änderung der Temperatur oder des pH-Werts oder eine Bestrahlung mit UV-Licht.

IM KÖRPER BRAUCHEN DIE KAPSELN TARNKAPPE UND NAVI

Seit 2008 verfeinert Landfester die chemischen Tricks, die aus den Nanokapseln Zauberkugeln machen, in Mainz, wohin sie als Direktorin ans Max-Planck-Institut für Polymerforschung berufen wurde. In dieser Zeit entwickelte sie die

winzigen Kapseln mit ihren Kollegen für eine Vielzahl potenzieller Anwendungen weiter. Drei Ideen sind dabei derzeit besonders Erfolg versprechend: ein Arzneimitteltransporter, ein Thermometer für Zellen und eine Weinrebenimpfung.

An den Nanokapseln, die einen medizinischen Wirkstoff gezielt an einem Krankheitsherd abliefern sollen, wird vielleicht am ehesten deutlich, welche Chancen das Rezept bietet, mit dem sich die Nanocontainer nach Wunsch kreiern lassen. So ließe sich die Dosis dort deutlich erhöhen, wo das Mittel benötigt wird, während der restliche Körper viel weniger abbekäme, sodass die Nebenwirkungen deutlich milder ausfielen. Gerade bei Krebsmedikamenten, bei deren Dosierung oft zwischen dem Schaden am Tumor und dem Schaden im üb-

rigen Organismus abgewogen werden muss, ist das ein wesentlicher Vorteil.

Einige Hürden auf dem Weg zu einem Krebsmedikament, das dank der gezielten Wirkstofflieferung effektiver und verträglicher zugleich ist, haben die Mainzer Forscher um Katharina Landfester bereits genommen. Zusammen mit einem Team um Volker Mailänder, der zum einen Arzt an der Uniklinik Mainz ist und zum anderen am Max-Planck-Institut forscht, tüfteln sie seit einigen Jahren an den Kapseln. So haben sie den Nanopartikeln eine Tarnkappe verschafft, damit sich diese – unbehelligt von Immunzellen – im menschlichen Körper bewegen können. Dafür haben sie die Oberfläche der Kapseln mit Proteinen überzogen, die Immunzellen oder Makrophagen nicht als fremd erkennen. Und um sicherzustellen, dass die Kapseln nur in die Zielzellen eindringen, haben sie ihnen eine Art Navigationsgerät eingebaut.

Zu diesem Zweck versahen die Forschenden die Kapselhülle mit Antikörpern, welche die Nanokapseln zum gewünschten Ziel lotsen sollen. Just an diesem Schritt waren die Wissenschaftler aber zunächst gescheitert. Mailänder erinnert sich gut an die Schwierigkeiten: „Wir wollten den Antikörper chemisch an den Nanotransporter binden. Bei diesem als Targeting bezeichneten Prozess wird die Oberfläche des Nanotransporters zunächst chemisch aktiviert, sodass der Antikörper an den Carrier andocken kann.“ Dieser Vorgang hatte jedoch stets zur Folge, dass der Antikörper verändert oder zerstört wurde – in jedem Fall also seine Wirkung verlor. Schließlich fanden die Forscher aber eine Lösung, wenn auch eher zufällig. „Um messen zu können, wie effektiv der Antikörper an die Kapsel bindet, machten wir ein Kontrollexperiment, bei dem wir die Oberfläche des Transporters nicht aktivierten, sondern Nanocarrier und Antikörper in einer

Pufferlösung mischten.“ An eine nicht aktivierte Oberfläche könne der Antikörper nicht binden und sollte durch verschiedene Waschvorgänge einfach entfernt werden – dies die These der Wissenschaftler.

Zu ihrem großen Erstaunen erbrachte die vermeintliche Negativkontrolle jedoch ein besseres Ergebnis als der eigentliche Versuch. Und das lag nicht an Fehlern des Experiments: „Entgegen allen bisherigen Erkenntnissen bindet der nicht aktivierte Nanocarrier die Antikörper offensichtlich stärker an sich als der modifizierte“, erklärt Volker Mailänder. „Wir standen vor einem Rätsel.“

IN MÄUSEN FUNKTIONIEREN DIE NANOTRANSPORTER SCHON

Des Rätsels Lösung fand das Team in der leicht sauren Pufferlösung, in der sich die Antikörper leicht entfalteten und dadurch fest an den Nanotransporter hefteten. Diese Verbindung hielt selbst in Medien mit hohen Anteilen an anderen Proteinen – so auch im Blut. Der chemisch aktivierte Carrier-Antikörper-Komplex dagegen verlor dort fast vollständig seine Wirkung.

Nachdem sie auch diese Hürde genommen hatten, testeten die Forscher ihre Medikamententransporter erstmals in lebenden Organismen – mit Erfolg. „In Mäusen haben wir mit den Nanotransportern bereits einige Substanzen zum gewünschten Ort transportiert“, sagt Landfester, „und dort auch freigesetzt.“ Den zweiten Schritt übernehmen dabei in erster Linie Enzyme. „Wir gestalten die Kapselhülle meistens so, dass sie nur von Enzymen aufgebrochen werden kann, die in den Zielzellen vorhanden sind“, sagt Landfester. Außerdem öffnen sich manche Nanotransporter nur bei passendem pH-Wert, der etwa in Krebszellen anders ist als in gesundem Gewebe. Ver-

kapselt haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bislang etwa entzündungshemmende Wirkstoffe und Medikamente, die gezielt Immunzellen triggern sollen. Durch diese Impfung soll das Immunsystem Krebs effektiver bekämpfen können. Bis Ärztinnen und Ärzte diese Nanotherapie in der Praxis anwenden können, sind zwar noch diverse Tests, Verfeinerungen und schließlich klinische Studien nötig. Langfristig aber könnten die Nano-U-Boote von Volker Mailänder und Katharina Landfester manche Behandlung wirkungsvoller und verträglicher machen.

Die Nanokapseln könnten aber nicht nur die Therapie verbessern, sondern auch die biomedizinische Forschung und die Diagnose von Krankheiten. Zu diesem Zweck entwickelte Katharina Landfester gemeinsam mit Stanislav Balouchev einen dualen Nanosensor, der die Temperatur sowie den Sauerstoffgehalt einer Zelle in Echtzeit misst. Zwei Informationen, die für die Medizin von großem Interesse sind. Egal ob Proteinsynthese, DNA-Reparatur oder Signalmoleküle, die an Rezeptoren andocken – all diese biochemischen Prozesse, die permanent und tausendfach in jeder Zelle ablaufen, können nur erfolgreich sein, wenn die Temperatur stimmt und der Zelle das richtige Maß an Sauerstoff zur Verfügung steht. Abweichungen von den Werten können mit Krankheiten verbunden sein. Entsprechende Messungen verbessern also das Verständnis, was dabei falsch läuft, und ermöglichen auch eine Diagnose der Krankheit.

Für beide Messungen spielen Farbstoffe, die in Nanokugeln aus einer Mischung von Öl und Wachs zu einem Krankheitsherd transportiert werden, eine entscheidende Rolle. Die Farbstoffe werden durch rotes Licht, das auch in tiefere Körperschichten eindringt, zum Leuchten angeregt. Bei der Tempe-

raturmessung hängt die Farbe des Lichts, das sie abgeben, davon ab, wie gut sich die Farbstoffmoleküle in den wachshaltigen Nanokugeln bewegen können. Diese werden nämlich gerade im physiologisch relevanten Bereich zwischen 35 und 42 Grad zusehends weicher, sodass sich die Farbstoffmoleküle in wärmerer Umgebung häufiger nahe kommen. Da ein Molekül bei solch einem Zusammentreffen Energie vom anderen aufnimmt und dann energiereicheres Licht abgibt, leuchten die Farbstoffmoleküle bei einer höheren Temperatur des untersuchten Gewebes eher gelb als rot. Damit können sie als Nanothermometer eingesetzt werden.

Zum Sauerstoffsensor werden die Nanokugeln, weil sie Farbstoffmoleküle enthalten, die eine genau bekannte, in der Kugel selbst enthaltene Menge an aktiviertem Sauerstoff an sich bin-

den, wenn sie mit Licht angeregt werden. Das Konzentrationsgefälle, das so entsteht, wird ausgeglichen, indem Sauerstoff von außen in die Zelle diffundiert. Je mehr Sauerstoff in der Kapselumgebung vorhanden war, desto schneller füllt sich die Kapsel nun wieder mit Sauerstoff. Wie das Thermometer haben die Wissenschaftler auch ihren Sauerstoffmesser zuvor geeicht. Daher wissen sie, wie schnell dieser Prozess bei einer bestimmten Konzentration in der Umgebung vorstättgeht. So können sie aus der Zeit, in der sich die Kapsel wieder mit Sauerstoff füllt, auf die Sauerstoffkonzentration in der Zelle schließen.

Die Nanokapseln bestehen aus biologisch verträglichen Komponenten und sind so für die Zelle selbst ungefährlich. Diese Eigenschaft geht jedoch mit einem bedeutenden Nachteil ein-

Ein Mitarbeiter aus Frederik Wurms Abteilung bohrt ein Loch in einen Rebstock und befestigt daran einen Plastikbecher mit einigen Millilitern eines Cocktails, der Nanokapseln mit einem Fungizid gegen die Esca-Pilze, gefürchtete Schädlinge für Weinreben, enthält.



her: Innerhalb weniger Stunden werden sie von Enzymen abgebaut. In Zellkulturen funktioniert der duale Nanosensor schon recht gut, dort könnte er einmal dazu beitragen, beispielsweise die Effektivität von Arzneistoffen zu untersuchen. Kürzlich nahmen die Forscher zudem erste Versuche mit Mäusen vor. Bevor sie die Methode in menschlichem Gewebe testen können, ist aber auch noch einiges an Forschung und Tüftlei nötig. Katharina Landfester bezeichnet den Ansatz daher auch als „etwas visionär“.

NANOKÖDER MIT FUNGIZID FÜR LIGNIN FRESSENDE PILZE

Schon sehr nah an der Praxis ist hingegen eine Anwendung jenseits der Medizin: eine Behandlung von Weinreben gegen Pilzbefall. Sie könnte Winzern

helfen, ihren größten Widersacher zu überwinden: Esca. So wird eine Gruppe von Pilzen genannt, die sich durch den Stamm der Weinreben fressen und diesen dadurch zersetzen – was den Weinbauern Jahr für Jahr einen immensen finanziellen Schaden bereitet.

Die Pilze fallen mit wahren Heißhunger über das Lignin her, einen Hauptbestandteil des Rebstocks. Das nutzen Forschende um Frederik Wurm, Gruppenleiter in Katharina Landfesters Abteilung, aus: Mithilfe der Miniemulsionstechnik stellen sie winzige Kapseln aus Lignin her und befüllen diese mit Fungiziden. Für die Behandlung bohren sie ein Loch in den Stamm und befestigen daran einen kleinen Plastikbehälter, der einige Milliliter Suspension der für die Pilze giftigen Nanoköder enthält. Der Cocktail läuft anschließend in den Rebstock. Dort werden die Esca-Pilze von der ligninhaltigen Hülle der Nanokapseln angelockt und knabbern daran. „Damit schaufeln sie sich das eigene Grab“, sagt Frederik Wurm. Denn sobald sie die Kapsel geöffnet haben, entweicht der Wirkstoff, der ihnen zum Verhängnis wird.

Bisher wurden Fungizide einfach auf die Reben gesprüht. Diese Behandlung wirkte jedoch nicht lange und musste daher regelmäßig wiederholt werden – was zur Folge hatte, dass Fungizidrückstände in den Trauben nachgewiesen werden konnten. Und selbst bei wiederholten Anwendungen bekämpfte das aufgesprühte Pflanzenschutzmittel Esca nicht effektiv.

Die Methode des Mainzer Teams beseitigt den Pilz dagegen zuverlässig und nachhaltig, und das obwohl dabei deutlich weniger von dem Fungizid eingesetzt wird als bei der Spritzbehandlung. „Die ersten Versuche haben wir vor fünf Jahren gemacht, und den Weinreben, die wir damals behandelt haben, geht es nach wie vor gut“, sagt der Wissenschaftler. Und weil das Pflanzenschutzmittel sparsam angewendet wurde, fanden sich in den Trauben auch kei-

nerlei Spuren der Fungizide. Ein weiterer Pluspunkt der Nanopilzkur: Sie ist ein Beispiel für Upcycling, denn das Lignin für die Nanokapseln fällt bei der Papierherstellung ab.

Bei Weinbauern und Agrochemie-Unternehmen stößt die Methode gleichermaßen auf reges Interesse. Mit mehreren Firmen liefen bereits Gespräche über eine mögliche Zusammenarbeit, sagt Wurm. Aber auch eine eigene Ausgründung sei denkbar. Im Moment führen die Wissenschaftler noch verschiedene Tests durch, streben aber eine baldige Vermarktung des Produkts an. Die Esca-Pilze könnten dann buchstäblich ihre Henkersmahlzeit erhalten.

„WIR HABEN NOCH JEDE MENGE IDEEN“

Die Behandlung von Weinreben, Nanosensoren und Arzneimitteltransporter sind nur die neuesten Beispiele für die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Nanokapseltechnik. Katharina Landfester und ihre Kolleginnen und Kollegen entwickelten unter anderem bereits einen Korrosionsschutz für Flugzeuge; Klebstoffe, die je nach Wunsch ihre Klebfähigkeit erlangen und wieder verlieren, und eine Druckerfarbe, mit der sich elektrisch leitfähige Polymere drucken lassen. Rund 50 Patente hat Katharina Landfester in Zusammenhang mit den Nanokapseln bereits eingereicht – die ersten noch in den späten 1990er-Jahren. In ihrer Max-Planck-Zeit wurde sie dabei stets von den Patent-Experten von Max-Planck-Innovation unterstützt. Und einige Patente für Entwicklungen, die Landfester in Ulm machte, wurden später in die Max-Planck-Gesellschaft überführt. Und Katharina Landfesters Team dürfte Patent-Experten bei Max-Planck-Innovation wohl auch in Zukunft immer wieder beschäftigen: „Wir haben noch jede Menge Ideen, was wir mit den Nanokapseln anstellen könnten“, sagt die Forscherin. ◀

Foto: Christian Schneider / MPI für Polymerforschung



Der Profiler

Die kommerzielle Anwendung seiner Forschung hatte er nie im Blick. Trotzdem hat **Lothar Willmitzer** drei Unternehmen in seinem Forscherleben gegründet. Dass seine Forschung auch dem Menschen zugutekommt, freut den Wissenschaftler am **Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie** in Potsdam besonders.

TEXT **CATARINA PIETSCHMANN**

Wissenschaftler können den Stoffwechsel eines Organismus lesen wie ein Buch. Er verrät ihnen Stress, Krankheiten, Umweltgifte oder Nährstoffmangel. Und nicht zuletzt auch, welche Nährstoffe ein Organismus braucht und welche Medikamente bei einer Erkrankung anschlagen.

Anders als über den menschlichen Stoffwechsel wusste man über jenen der Pflanzen lange nur wenig. Deshalb begannen Lothar Willmitzer und seine Kollegen 1994 am damals gerade erst gegründeten Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm, die Stoffwechselwege von Pflanzen wie der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* oder der Kartoffel unter die Lupe zu nehmen. Schnell wurde ihnen klar, wie umfangreich dieses Vorhaben war: Nährstoffaufnahme, Bildung und Speicherung von Inhaltsstoffen, Wachstum, Samenbildung – all das ist ein Teil des Stoffwechsels.

Schon die Bildung von Stärke in einer Kartoffelpflanze erwies sich als viel komplizierter als gedacht. „Nachdem

wir Gene für die Stärkeproduktion identifiziert hatten, haben wir deren Aktivität so verändert, dass sie mehr und qualitativ hochwertigere Stärke bilden sollten“, erzählt Willmitzer. „Die Tochterpflanzen produzierten jedoch nicht mehr, sondern weniger Stärke.“ Willmitzer schloss daraus, dass er ein Gen nach dem anderen würde ausschalten müssen, um den Stärkestoffwechsel wirklich verstehen zu können.

STOFFWECHSEL-ANALYSE IM AUTOMATEN

Unzählige Proben von Pflanzenextrakten füllten bald die Labortische. Jede von ihnen war aus unterschiedlichen Substanzen des Stoffwechsels zusammengesetzt. Sie alle zu analysieren, wäre eine Mammutaufgabe geworden. „Wir haben schnell gemerkt, dass wir das automatisieren müssen, um nicht in Routinearbeiten zu ersticken.“ Aber Chemiker winkten ab: Hunderte ungereinigte Proben parallel zu analysieren, würde viel zu ungenaue Resultate hervorbringen.


„Wir wollten jedoch nicht eine Substanz in der Probe exakt bestimmen –

sondern das Verhältnis möglichst vieler Stoffe zueinander“, sagt Willmitzer. Ziel war, die Veränderung im Stoffwechsel zu erfassen, wenn ein Gen ausfällt. Dieses Muster wollte Willmitzer dann mit dem anderer Gene vergleichen und so ein umfassendes Bild der Stoffwechselaktivität einer Pflanze erhalten.

„Metaboliten-Profiling“ nannte er seine Methode. Mit der Ackerschmalwand sollte es losgehen. Kulturpflanzen wie Kartoffel, Mais oder Reis würden folgen. Dass der Plan grundsätzlich funktionieren würde, wurde in ersten Tests schnell klar. Doch es würde Jahre dauern, die rund 30 000 Gene von *Arabidopsis* eines nach dem anderen auszuschalten und die Wirkung zu messen.

Und so begann Willmitzers zweite Karriere als Unternehmensgründer. Mit seiner Ausgründung Metanomics fing 1998 alles an. Finanziell ausgestattet von der BASF und dem Bundesforschungsministerium, entwickelte Willmitzer zusammen mit vier ehemaligen Mitarbeitern zunächst die Technologieplattform.

Bis dato was es üblich, alle biochemischen Ebenen komplett und nacheinander abzarbeiten: vom Gen über

A photograph of Lothar Willmitzer, a man with glasses and a blue striped shirt, smiling in a greenhouse. He is surrounded by rows of small green seedlings in black pots, each with a white label. The background shows the structure of the greenhouse with large windows and hanging lights.

Lothar Willmitzer ist nicht nur
als Wissenschaftler erfolgreich:
Die von ihm gegründeten
Unternehmen beschäftigen
heute rund 55 Mitarbeiter.

die DNA, die Boten-RNA, die Proteinsynthese bis zu den Stoffwechselprodukten. Bei Metanomics schalteten die Wissenschaftler dagegen ein Gen aus und beobachteten dann nur die Wirkung auf den Stoffwechselcocktail aus Zuckern, Aminosäuren, Enzymen und Vitaminen. Jede Probe lieferte ein Gemisch aus 350 unterschiedlichen Substanzen. 40 Prozent der Substanzen darin waren völlig unbekannt. Heute ist Metanomics eine eigenständige Tochter von BASF.

SERVICE FÜR DIE INDUSTRIE

In den darauffolgenden Jahren sprachen Willmitzer immer wieder Unternehmen an, ob er nicht pflanzliche Stoffwechselprodukte für sie analysieren könne. Aber Servicedienstleistungen für die Industrie gehören nicht ins Aufgabenspektrum eines Max-Planck-Instituts. Deshalb gründete Willmitzer im Jahr 2012 Metasysx. In Sichtweite zum Max-Planck-Campus analysiert das Unternehmen heute mit rund ei-

nem Dutzend Mitarbeitern im die Stoffwechselprofile von Pflanzen. Neben kompletten Stoffwechselprofilen ermittelt das kleine Unternehmen auch die Fettsäuren einer Pflanze, integriert Erbgut- und Proteindaten und stellt Stoffwechselprodukte als Referenzsubstanzen her.

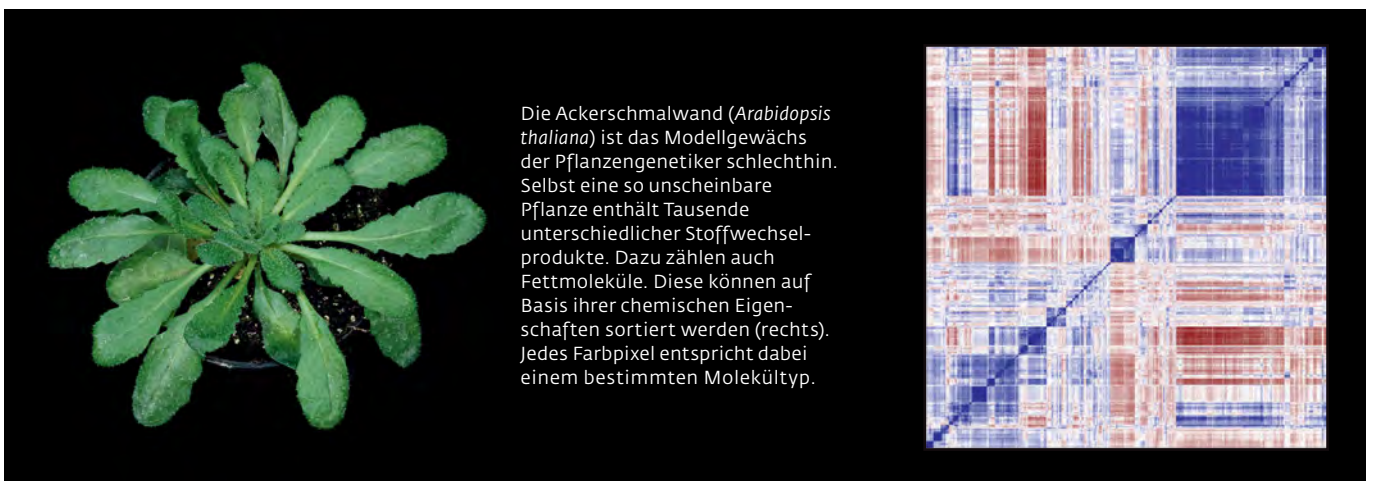
„Firmengründungen sind oft sehr von Personen getragen und die Entwicklungen mitunter zufällig“, erzählt Willmitzer. Seine chinesische Doktorandin Yan Li beispielsweise war zu Beginn Teil des Metasysx-Teams und kehrte dann nach China zurück. „Wir haben überlegt, dort ein Labor aufzubauen. Aber das wäre für eine ausländische Firma nicht einfach gewesen.“ Mit einem chinesischen Pharmaunternehmen als Partner aber schon. Und so hat Metasysx heute eine Tochterfirma namens Metanotitia in Shenzhen. Sie entwickelt das Metabolitenprofiling sowohl für die Akut- als auch für die prädiktive Diagnostik diverser Krankheiten weiter. Die Stoffwechselanalyse für Anwendungen in der Medizin rückt nun auch hier-

zulande mehr in den Vordergrund. „Metasysx arbeitet auch mit der Charité in Berlin zusammen. Dabei soll die Dosierung von Medikamenten verbessert werden, die nach Transplantationen das Immunsystem unterdrücken, damit das neue Gewebe nicht vom Körper abgestoßen wird“, erklärt Willmitzer.

GENAUERE DOSIERUNG

Bislang gibt es keine genauen Angaben, in welchen Mengen diese Mittel verabreicht werden sollten. Deshalb analysiert Metasysx nun die Stoffwechselprofile aus Blut- und Urinproben von Menschen, die mit unterschiedlichen Dosen behandelt wurden. „So wollen wir mathematische Modelle entwickeln, um die Wirkung auf den einzelnen Patienten genauer vorhersagen zu können.“

Die Depressionstherapie könnte ebenfalls ein gemeinsames Projekt von Metasysx und Charité werden. „Noch immer diagnostizieren Mediziner die Erkrankung im Wesentlichen über die



Die Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) ist das Modellgewächs der Pflanzengenetiker schlechthin. Selbst eine so unscheinbare Pflanze enthält Tausende unterschiedlicher Stoffwechselprodukte. Dazu zählen auch Fettmoleküle. Diese können auf Basis ihrer chemischen Eigenschaften sortiert werden (rechts). Jedes Farbpixel entspricht dabei einem bestimmten Molekültyp.

Befragung der Patienten. Auf welche Medikamente ein Patient dann anspricht, lässt sich nicht voraussagen. Deshalb müssen die Ärzte unterschiedliche Wirkstoffe ausprobieren“, erklärt Willmitzer. Stoffwechselprodukte im Blut verraten, welcher Wirkstoff bei einem Patienten wirkt. Ziel ist es, bereits im Vorfeld einer Therapie via Bluttest das richtige Antidepressivum ermitteln zu können.

Ein weiterer Anwendungsbereich des Metabolitenprofilings ist die Entwicklung verbesserter Herbizide. Zunächst wollte der Pharma- und Agrarchemiekonzern Bayer mit Willmitzers Abteilung am Max-Planck-Institut zusammenarbeiten. Doch Willmitzer lehnte ab. „Bei unserer Forschung ist alles öffentlich. Industrieforschung ist dagegen in der Regel ein Betriebsgeheimnis. Wir hätten 20 Mitarbeiter gehabt, die nicht darüber reden dürften, was sie tun. So etwas ist schlecht für das Arbeitsklima.“ Deshalb gründete Willmitzer 2013 Targenomix. Das Unternehmen analysiert, was genau Pestizidmoleküle in einer Pflanze auslösen.

GRÜNDER MIT HERZBLUT

Laut Willmitzer stehen Gründer vor drei Herausforderungen: „Erstens eine Idee, zweitens Geld und drittens die passenden Mitarbeiter, denn mit ihnen steht und fällt das Projekt.“ Vor allem im ersten Jahr nach der Gründung musste er viel Herzblut in seine Firmen stecken. „Idealerweise sollte man sich dann Stück für Stück aus dem Tagesgeschäft zurückziehen können, denn das junge Team will ja auch nicht, dass der ‚alte Knochen‘ ständig auftaucht“, sagt Willmitzer lächelnd. Außerdem muss die Forschung am Institut ja auch unvermindert weitergehen.



Die Kartoffelpflanze nutzt ihre Knollen als Speicherorgane und lagert dort Stärke ein. An der Produktion dieses auch für die menschliche Ernährung wichtigen Stoffes sind so viele Gene beteiligt, dass Forscher den Stärkestoffwechsel nur mithilfe automatisierter Verfahren entschlüsseln können.

Vor drei Jahren hat der 68-jährige Chemiker noch einmal etwas ganz Neues angepackt. Denn eine provokante Frage trieb ihn um: „Könnte es sein, dass all die kleinen Stoffwechsellmoleküle, mit denen die Zellen Energie gewinnen oder Fette, Zucker und Aminosäuren bilden, diese Vorgänge auch selbst steuern? Dass sie also nicht nur Teil dieser Prozesse wären, sondern eine wichtige Rolle bei Krankheiten spielen?“ Daran hatte noch niemand zuvor gedacht.

Aber wie kommt man an solche Kontrollmoleküle heran? Wenn sie solche Funktionen ausüben, müssten sie dafür auch einen Partner haben – ein Protein wahrscheinlich. In diesem Fall müssten die Substanzen als Einzelmoleküle und an ein Protein gebunden vorkommen.

„Am Anfang hat uns niemand geglaubt“, sagt Willmitzer. Doch seine Vermutungen erwiesen sich als richtig. Heute sind schon fünf solcher Duos

aus Proteinen und Metaboliten bekannt. „Dieser Ansatz könnte einmal sehr wichtig werden. Denn wenn ein Pharmaunternehmen ein Protein für eine Therapie ins Visier nimmt, testet es zunächst unzählige verschiedene Verbindungen, die in riesigen Moleküldatenbanken gespeichert sind. Wenn es aber schon einen natürlichen Bindungspartner im Körper gibt und wir dessen Struktur kennen, vereinfacht das die Wirkstoffsuche ungemein.“

Auch dieses Projekt hat Willmitzer an eine jüngere Kollegin weitergegeben – in diesem Fall an Aleksandra Skirycz, die derzeit eine Forschungsgruppe in seiner Abteilung leitet. „Sie hat aber einen Ruf in die USA erhalten und wird das Thema mitnehmen. Es sieht also ganz so aus, als ob ich für meine letzten beiden Jahre hier kein Projekt mehr hätte“, sagt Willmitzer lachend. Aber ganz bestimmt eine neue Idee! ◀



Abenteuer Ausgründung

Das Berliner Biotechunternehmen Scienion hat seit der Gründung im Jahr 2001 Höhen und Tiefen durchlebt. Sein Gründer berichtet über typische Stolpersteine, die Besonderheit von Ausgründungen aus der Grundlagenforschung und darüber, was ihn selbst antreibt.

PROTOKOLL **RALF GRÖTKER**



Die Firma

Scienion bringt DNA, Peptide, Antikörper, Enzyme und Proteine auf Trägermedien auf – und zwar so, dass die biologische Aktivität der Moleküle erhalten bleibt. Die Geräte sind im Prinzip Tintendrucker für biologische Moleküle und lebende, einzelne Zellen. Die Firmenkunden stellen mit ihrer Hilfe zum Beispiel Schwangerschaftsteststreifen her, Allergietests, Tools für die Krebsdiagnose oder Biosensoren für die Glukosemessung.



Der Gründer

Holger Eickhoff ist eigentlich von Montagmorgen bis Freitagabend durchgehend in der Firma. Am Wochenende ist Familienzeit. „Als unsere Kinder noch klein waren, haben wir in Berlin gewohnt, in Zehlendorf, in der Nähe des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik, wo ich damals als Postdoc geforscht habe. Danach sind wir nach Syke gezogen, in der Nähe von Bremen.

„ICH MAG ES, WENN ERFOLG KLAR DEFINIERT IST.“

Dort gab es ein familiäres Umfeld aus Eltern und Schwiegereltern, das es meiner Frau ermöglicht hat, wieder zu arbeiten. Ich pendle seitdem mit der Bahn.“ Die Kinder sind inzwischen

aus dem Haus. Dreimal die Woche geht Eickhoff schwimmen, wenn es sich einrichten lässt. Jeweils mindestens drei Kilometer. Bis Mitte zwanzig war er Leistungsschwimmer: „Meine Bestzeit für 200 Meter Schmetterling lag früher bei 2:02 Minuten. Jetzt brauche ich 2:30 Minuten.“ Nicht in der Wissenschaft geblieben zu sein, habe er nie bedauert. „Ich mag es, wenn Erfolg klar definiert ist. Im Unternehmen heißt das: Wachstum generieren und Geld verdienen. Wenn man hingegen als Wissenschaftler etwas veröffentlicht, dann kommt als Reaktion immer: „Interessant! Aber...“ Ob er mit Ende fünfzig in den Vorruhestand gehen möchte? „Kein Thema für mich“, sagt er. Scienion sei noch immer viel zu wenig bekannt. Das möchte er gerne ändern. „Für unsere Kunden sind die Geräte, die wir ihnen verkaufen, Gelddruckmaschinen. An dieser Dimension des Erfolges möchten wir noch stärker partizipieren.“

Anmerkung: Der seinerzeitige Weltrekord lag bei 1:56 Minuten, heute liegt er bei 1:51 Minuten.

Die Idee

Am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik war Holger Eickhoff Mitte der 1990er-Jahre Postdoc in der Gruppe von Hans Lehrach. Dieser hatte in den 1980er-Jahren begonnen, DNA-Bibliotheken aufzubauen. Die Dosierung von Bio-

„SECHS MILLIONEN BRAUCHTEN WIR, UM ZU STARTEN.“

molekülen auf eine Membran via Nadeldrucker war seine Erfindung. „Wir haben diese Idee verbessert und kommerzialisiert“, erzählt Eickhoff. „Schon bei Hans haben wir nicht nur auf Membranen gedruckt, sondern auch auf Glas, weil man darauf besser fluoreszent detektieren kann.“ Natürlich waren sie nicht allein. Es gab Konkurrenz, die mit dem gleichen Plan antrat. Oxford Gene Technology beispielsweise. „Die sind später am Markt aggressiv gegen potenzielle Patentverletzungen vorgegangen und wurden auch bei uns vorstellig – aber sie konnten uns nichts anhaben.“ Und wie ist er überhaupt auf die Idee gekommen, eine Firma zu gründen? „Den Kick hat damals ein Businessplanwettbewerb in Berlin gegeben. Ein Kollege kam auf mich zu, ob wir uns nicht beteiligen wollten. Ich dachte: Das ist mal etwas anderes als ein Antrag auf Forschungs-

förderung. Wir haben uns mit dem Konzept einer Biochip-firma beteiligt, die wir Biomatrix genannt haben. Wir haben verloren. Das hat meinen Ehrgeiz angestachelt.“ Schon während der Promotion hatte Eickhoff eine Handelsgesellschaft gegründet, die optische Tische, Mikroskope und Kameras aus den USA importierte. „Ich wusste von daher schon, wie das geht, ein Unternehmen zu gründen.“ In Berlin lernte er dann Max-Planck-Innovation kennen: „Wir haben Grundlagenforschung gemacht, aber industriell aufgezogen, mit Hochdurchsatz. Die Kollegen von Max-Planck-Innovation, Uli Mahr und Jörn Erselius, haben uns sehr geholfen, unser ursprüngliches Konzept zu überarbeiten.“ Und dann war es so weit: Biomatrix war tot. Es lebe Scienion! „Wir haben beim Innovationspreis Berlin-Brandenburg ein Konzept eingereicht. Und gewonnen. Sechs Millionen brauchten wir, um zu starten – um die Gehälter für dreißig Mitarbeiter in den ersten drei Jahren zahlen zu können, die Miete für die Räume und um Geräte wie Zentrifugen und Pipettierautomaten anzuschaffen. Am 9. März 2001 hatten wir alle Unterschriften von Investoren und Gesellschaftern zusammen.“ Und los ging die wilde Fahrt.

Plan A

Ein knappes halbes Jahr nach der Gründung kam 9/11. Danach war nichts mehr, wie es vorher war. Ernüchterung setzte ein. „Einer unser Hauptinvestoren zog sich komplett aus allen Investments im Bereich Lifesciences zurück“, erzählt Eickhoff. „Und damit fehlte auf einmal Geld in der Kasse.“ Änderungen in der Unternehmensstrategie waren nicht einfach in die Wege zu leiten mit einem Gesellschafter, der immer noch dabei, aber für gemeinsame Beschlüsse nicht greifbar war. Am Ende übernahmen die verbleibenden Gesellschafter die Anteile, 2006 kamen dann neue dazu. Auch die Max-Planck-Gesellschaft beteiligte sich in den Folge-Finanzierungsrunden – ein wichtiges Zeichen gegenüber den anderen Investoren. Andere Faktoren gab es natürlich auch: „Wir haben Marktstudien geglaubt, die sagten: Der Biochipmarkt wächst exponentiell ins Unermessliche! Wir strebten einen Marktanteil von zwei Prozent an.“ Das klingt bescheiden, aber damit gelangt man rechnerisch zu riesigen Zahlen. Die Biochips von Scienion waren technisch herausragend und preislich attraktiv. Aber die Chips waren kein Diagnostikum, sondern ein Produkt, das damals vor allem von der Forschung gekauft wurde.

Dafür gab es am Markt auch andere und vor allem größere Anbieter, die mehr Kapazitäten für Marketing hatten und auch einen anderen Service bieten konnten. „Wir haben

„WIR HABEN MARKT- STUDIEN GEGLAUBT, DIE SAGTEN: DER BIOCHIPMARKT WÄCHST EXPONENTIELL INS UNERMESSLICHE!“

Unmengen an Ressourcen aufgewendet, um eigene biologische Inhalte zu generieren: DNA, Proteine, Antikörper. Und mussten dann lernen, dass unsere Kunden bereits selbst über biologische Inhalte verfügten. Manchmal wurden

wir gefragt: Was ist denn mit der Technologie, die ihr habt, um Biochips herzustellen? Unsere Antwort: Die verkaufen wir nicht, die ist unser proprietärer Wettbewerbsvorteil! Am Tiefpunkt habe ich die Firma halbiert. Ein Viertel der Mitarbeiter musste ich entlassen. Ein anderes Viertel hat daraufhin gekündigt, weil ihnen die ganze Sache zu unsicher geworden war.“

Plan B

Die Bilanz 2005 lautete nüchtern: Mit dem Verkauf von Biochips ließ sich kein Umsatzwachstum erzielen. „Wir haben dann, mit einem ganz schmalen Budget, das erste Gerät entworfen, gebaut, zertifiziert und vermarktet“, beschreibt Eickhoff seinen Plan B. Bald darauf stand Scienion zum ersten Mal im Mittelpunkt eines Prüfverfahrens der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). „Ein Kunde von uns, den wir mit einem Gerät beliefert hatten, wurde von der FDA auditert, und wir waren mit unserer Technik

„WIR WAREN TOTAL TECHNOLOGIEVERSIERT UND -BEGEISTERT. WIR HATTEN EINEN TUNNELBLICK. WIR HABEN AM MARKT VORBEIENTWICKELT.“

mittendrin. Das war spannend, und die notwendige Dokumentation hat uns fast an unsere Grenzen gebracht.“ Der positive Abschluss lockte neue Investoren. „Während wir vorher zwei Leute

hatten, die – für unseren eigenen Bedarf – Druckköpfe produziert haben, arbeiten heute dreißig Leute an dieser Aufgabe.“ 2010 verkaufte Scienion zum ersten Mal ein richtiges Produktionssystem, mit dem man Biochips am Fließband herstellen kann. Für viele Anwendungen ist das der entscheidende Vorteil. „Antibiotika in Milch beispielsweise“, erzählt Eickhoff: „In der Käserei killen Antibiotika die Käsekulturen. Also muss man schon die Lieferungen in den Milchwägen auf Antibiotika prüfen. Jeden Wagen. Das wiederum bedeutet: Es braucht in der Breite Tausende von Assays. Da schlägt unsere Technologie zu!“ Ob man hätte voraussehen können, dass der Verkauf von Biochips in den frühen 2000er-Jahren nicht erfolgreich sein würde? „Wir nicht“, räumt Eickhoff ein. „Wir waren total technologieversiert und -begeistert. Wir hatten einen Tunnelblick. Wir haben am Markt vorbeientwickelt. Was wir toll fanden, waren Chips mit 3000 Proteinen drauf. Das wollte aber niemand haben – oder jedenfalls nicht dafür bezahlen.“ Irgendwann hätten sie dann angefangen, Kunden und potenziellen Kunden zuzuhören. „Das war ein entscheidender Schritt. Auch dass wir uns davon verabschiedet haben, uns nur über unsere Technik zu definieren, und stattdessen anfangen zu schauen, welche Bedarfe es am Markt gab und wie wir da reinpassten.“

Rückenwind

Seit 2005 hat sich auf dem Markt für Diagnosetools viel getan, von dem Scienion als Zulieferer profitiert. „Den HPV-Test zum Nachweis von Papillomaviren haben wir 2004/2005 das erste Mal thematisiert.“ Mit dem Test kann man feststellen, ob eine Patientin von Papillomaviren befallen ist. „Eigentlich möchte man aber wissen, um welchen Typ von Viren es sich handelt. Nicht alle davon sind nämlich krebserregend“, erklärt Eickhoff. „Firmen, die Tests angeboten haben, um Viren zu typisieren, haben mit unserer Technologie gearbeitet.“ Das ganze Feld ist seitdem permanent gewachsen. Mal sei ein neuer Virusstamm hinzugekommen, dann Impfstoffe, die nur gegen einige Virentypen aktiv sind. „Die Ärzte wollen deshalb bei der Diagnose genau wissen, welche Virenpopulation ein Patient besitzt. Wir haben dann ein Panel entwickelt, mit dem man Abstriche, die für den HPV-Test gemacht werden, nutzen kann, um darin nach sexuell übertragbaren Krankheiten zu suchen.“

Übernahmeversuch

In den vergangenen Jahren ist es immer wieder mal vorgekommen, dass andere Unternehmen Scienion kaufen wollten. „Von außen sehen wir vielleicht wie ein Schnäppchen aus“, sagt Eickhoff, „weil Investoren aus den Anfangsjahren noch immer dabei sind und ein externer Beobachter vermutet, dass diese vielleicht billig verkaufen wollen.“ Das erste Angebot kam von einer Firma mit Sitz in Kanada. Den Kaufpreis wollte sie aus einer Kapitalerhöhung über die Börse bestreiten. Die Firma war in Toronto an der Börse gelistet und wollte an die Wall Street. „Wir mussten unsere Geschäftszahlen dafür sehr aufwendig auditieren, einmal nach deutschem Recht, dann nach kanadischem und schließlich nach amerikanischem Recht“, erzählt Eickhoff. „Gleich mehrere Wirtschaftsprüfungsgesellschaften haben sich dabei eine goldene Nase verdient. Am Ende aber konnte die kanadische Firma die Übernahme finanziell doch nicht stemmen, und wir haben allein weitergemacht.“



Neue Märkte

Scienion fing an, andere Marktsegmente zu adressieren: „Veterinärdiagnostik ist heute ein Riesenthema für uns. Als Markt ist das interessant, weil es immer um große Stückzahlen geht und weil sofort bezahlt wird. Einer unserer Kunden stellt zum Beispiel jeden Tag Tausende von Hundediagnostika her, mit denen Hundebesitzer prüfen können, ob sich im Blut ihres Tieres Zecken nachweisen lassen“, erzählt Eickhoff. Im Bedarfsfall können sie dann ein Spray erwerben, um die Zecken zu bekämpfen. „Diese Applikation für das Thema *companion diagnostics* hatte keiner von uns im Kopf. Das ist etwas ganz anderes als im Klinikbereich, wo die Forschung zu neuen Wirkstoffen oder die individuelle Anpassung von Medikamenten ja an vergleichsweise wenigen Patienten durchgeführt wird.“

Im Nachhinein betrachtet, war der anfangs eingeschlagene Weg aber nicht ganz falsch. „Wir waren lediglich zu früh dran“, konstatiert Eickhoff. „Heute machen wir *single molecule handling*. Damals haben wir Oberflächen entwickelt, die hundertprozentig abweisend sind für alles Mögliche. Beim *single molecule handling* brauchen wir heute diese Oberflächen. Damals aber hat niemand den Markt dafür gesehen.“ Tatsache ist auch, dass Scienion den Vertrieb von Biochips, also das ursprüngliche Geschäftsmodell, als erfolgreiches Zusatzgeschäft betreibt. „Vor allem größere Kunden, die erst mal sehen wollen, wie unsere Technologie funktioniert, kaufen zunächst einmal unsere Chips, bevor sie sich für ein Gerät entscheiden“, sagt Eickhoff.

Werbung/Akquise

Scienion ist jedes Jahr auf etwa dreißig Messen, Tagungen oder Veranstaltungen präsent. Und in Publikationen. „Nicht Publikationen, wo wir als Autoren auftreten, sondern wo wir im Abschnitt ‚Material und Methoden‘ genannt werden“, erklärt Eickhoff. „Wenn wir mit einem Kunden neu ins Geschäft kommen, investieren wir in der Regel erst einmal zwei oder drei Tage Arbeit, die wir nicht in Rechnung stellen. Davon haben beide Seiten etwas. Der Kunde sieht, wie wir arbeiten. Und wir sehen, was die Kunden haben und brauchen. Auf dieser Basis können wir gut einschätzen, wie groß der Aufwand ist, der uns erwartet. Das kann bei den Biochips von ein paar Tausend Euro bis zu ein- oder zweihunderttausend Euro gehen. Die Geräte fangen bei fünfzigtausend Euro an, größere bei hundertfünfzig- bis zweihunderttausend, und Produktionsgeräte kosten ab einer halben bis zu mehreren Millionen.“

Zukunft

„Viele Jahre waren wir getrieben von dem Gedanken: Wie überleben wir das nächste Vierteljahr?“, erzählt Eickhoff. Das sei mittlerweile zum Glück anders. „Wir haben mehr Wasser unter den Kiel bekommen und können jetzt strategisch planen.“ 2011 hat Scienion eine Tochterfirma

„WIR HABEN MEHR WASSER UNTER DEN KIEL BEKOMMEN UND KÖNNEN JETZT STRATEGISCH PLANEN.“

in den USA gegründet; 2016/17 kam mit der Cellenion eine französische Tochtergesellschaft hinzu. „Im Gegensatz zu den sonst ‚toten‘ Molekülen, die wir in der Firmengeschichte dosiert haben, dosieren wir dort lebendes Material. Einzelne oder mehrere Zellen, zum Beispiel dreidimensionale Zellverbände, können so für Analysezwecke dosiert werden, lebendig und voll funktional. Damit haben wir einen enormen Knüller mit großer Nachfrage gelandet!“, freut sich der Firmeninhaber. Ein momentan großes Thema sei die Analyse auf Einzelzellniveau, beispielsweise in onkologischen Fragestellungen. „Mit unserer Technologie kann man Tumore darauf hin untersuchen, welche Zellen darin wofür verantwortlich sind. Hier sind wir auch dabei, unser Angebot an Biochips weiter auszubauen. Das ist unsere Zukunft.“ Ein anderer Zweig ist die auf Patienten individuell zugeschnittene Dosierung von Medikamenten auf einer Art speziellem Esspapier. Ein weiteres Gebiet sind künstliche Nasen – Siliziumbauteile, die Tuberkulose in der Atemluft eines Patienten detektieren können. Und auch für neue Absatzregionen interessiert sich die Firma. „Jetzt gerade schauen wir uns China an“, sagt Holger Eickhoff.

Wirkstoff-Evolution steht hoch im Kurs

Die Geschichte der Firma Evotec zeigt, dass Biotechnologie made in Germany weltweit Maßstäbe setzen kann. Die Max-Planck-Gesellschaft zählt zu den Gründern des Unternehmens und prägt es bis heute.

TEXT DIRK BÖTTCHER

Evolutionäre Molekularbiologie war Anfang der 1990er-Jahre ein Begriff, unter dem sich die wenigsten etwas vorstellen konnten, der aber die Fantasie bei Gründern und Investoren weckte. Die Hamburger Evotec Biosystems trat an, um das vom Nobelpreisträger Manfred Eigen am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie entwickelte Verfahren für die Erforschung pharmazeutischer Wirkstoffe zu nutzen. Es beruht – sehr vereinfacht erklärt – darauf, evolutionäre Prozesse wie die Auslese durch zufällige Variationen technisch auch für die Forschung und Entwicklung von Medikamenten nutzbar zu machen. Dadurch, so die Idee, könnte man in einem Gerät die Wirkung einer Vielzahl von Substanzen automatisiert an bestimmten Zielstrukturen oder direkt an Zellfunktionen untersuchen. Neue Medikamente zum Beispiel ließen sich dann schneller, präziser und preisgünstiger entwickeln.

Die Geschichte von Evotec zählt zu den erfolgreichsten, die die deutsche Biotechnologie zu erzählen weiß. Das Unternehmen wächst atemberaubend schnell, nutzt einmalige Technologien und hat mit dem Ansatz, translationale Forschung hochautomatisiert im industriellen Maßstab anzubieten, die Branche revolutioniert. Vor allem aber wurde das Unternehmen von einigen der bemerkenswertesten Wissenschaftler unserer Zeit geprägt.

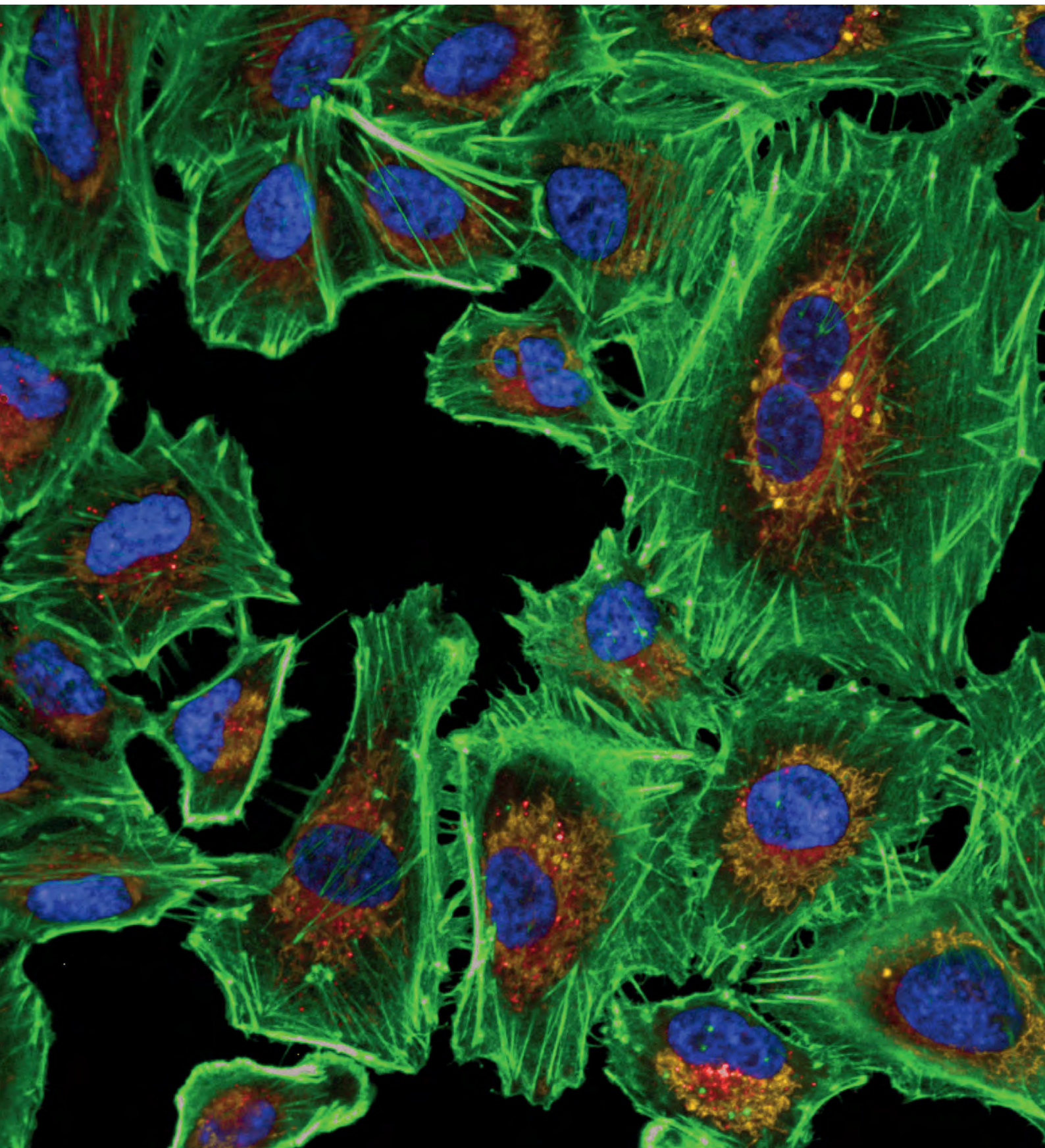
13 STANDORTE, FÜNF LÄNDER, 3000 MITARBEITER

Allen voran Manfred Eigen (1927–2019), damals Mitgründer und Chief Scientist von Evotec. Im Jahr 1994 umschrieb er die Erwartung an die von ihm maßgeblich entwickelte evolutionäre Molekularbiologie im Wissenschaftsmagazin SCIENCE: „Wir können damit Probleme in einer Art und Weise lösen, die wir uns nicht hätten vorstellen können.“ Bis dahin forschten die Wissenschaftler

sehr gezielt an einzelnen Molekülen und versuchten mit biochemischem Sachverstand bestimmte Bindungseigenschaften – und damit Wirksamkeit – zu erreichen. Was aber, wenn man mit unzähligen dieser Moleküle in einer Maschine quasi-evolutionäre Prozesse durchführen könnte? Dann ließe sich das bisher Unvorstellbare, von dem Eigen sprach, kreieren.

Wie brillant diese Idee war, zeigt sich heute beim Besuch von Evotec in Hamburg. Das ehemals kleine, ursprünglich mit sieben Millionen Euro Startkapital und einer Handvoll Mitarbeitern gegründete Unternehmen belegt hier am Hauptsitz bereits mehrere Gebäude und ist zu einem der weltweit führenden Anbieter von Forschungs-

Mit Technik gegen Tumore: Evotec verwendet unter anderem Lungenkrebszellen, um Testverfahren zu entwickeln, mit denen sich effektivere Krebstherapien entwickeln lassen. In den Zellen sind die Zellkerne (blau), Mitochondrien (orange), Lysosomen (dunkelrot) und Aktinfilamente (grün) zu erkennen.





Mit Gespür für vielversprechende Entdeckungen: Manfred Eigen hat eine Methode entwickelt, um die Geschwindigkeit schneller biochemischer Reaktionen zu messen, und erhielt dafür 1967 im Alter von nur 40 Jahren den Nobelpreis für Chemie. Er war Gründungsdirektor des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie und Mitgründer mehrerer Unternehmen. Schnell erkannte er das ökonomische Potenzial unerwarteter Erkenntnisse und wusste es zu nutzen.

und Entwicklungsdienstleistungen gewachsen. An 13 Standorten in fünf Ländern arbeiten mehr als 3000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, der Jahresumsatz nähert sich einer halben Milliarde Euro – und der heutige CEO, Werner Lanthaler, sagt, das Unternehmen befinde sich allenfalls am Anfang seiner Entwicklung (siehe dazu Interview S. 63).

WIRKSTOFF-SCREENING IM INDUSTRIELLEN MASSSTAB

Seit Lanthaler 2009 den Posten des CEO übernommen hat, stieg der Wert der Evotec-Aktie um mehr als 3000 Prozent, die Belegschaft hat sich verzehnfacht, das Unternehmen schreibt schwarze Zahlen, die Marktkapitalisierung liegt bei mehr als drei Milliarden Euro. Woher Lanthaler seinen Optimismus für die Zukunft nimmt, sieht man in einem kleinen Raum in den Labortrakten im Evotec-Hauptgebäude. Den mehrgeschossigen Bau prägt eine imposante Glasfassade, über dem Eingang prangt Manfred Eigens Name. Innen ist ein Blick durch ein Fenster in besagtes Labor gestattet: Gefangen in einem Glaskasten bewegt sich ein Roboterarm hin und her, greift kleine Probenbehälter,

pipettiert, sortiert, räumt Behälter mit winzigen Plastikröhrchen aus und in Inkubatoren – eine Wundermaschine, die „induzierte pluripotente Stammzellen“ (iPSC) züchtet und analysiert.

Mit einer Kombination aus vier Genen, die für spezifische Transkriptionsfaktoren kodieren, lassen sich adulte, also bereits ausdifferenzierte Zellen in iPSC-Zellen reprogrammieren. Für die Entwicklung dieser Technologie erhielt unter anderem der japanische Wissenschaftler Shinya Yamanaka 2012 den Nobelpreis für Medizin. Ihr Einsatz gilt vor allem in der regenerativen Medizin als sehr vielversprechend, da sich iPSC-Zellen unendlich vermehren und sich in sämtliche körpereigenen Zelltypen umwandeln lassen. Evotec will mit der iPSC-Plattform ein Wirkstoffscreening in den industriellen Maßstab übertragen, der den höchsten Standards an Durchsatz, Reproduzierbarkeit und Robustheit entspricht.

Ob die Herren, die Anfang 1993 im Göttinger Büro von Manfred Eigen sitzen, diese imposante Entwicklung von Evotec bis ins Detail tatsächlich so erwarten, darf bezweifelt werden, auch wenn mit Karsten Henco und Ulrich Aldag zwei der damals wohl ambitioniertesten Unternehmensgründer in

der Runde weilen. Die beiden haben gerade das gefeierte Biotechnologieunternehmen Qiagen – eines der wenigen anderen bis heute sehr erfolgreichen Biotechs aus Deutschland – als Gründer beziehungsweise Manager auf die Erfolgsspur gebracht. Dass sich beide nun von diesem Shootingstar schon wieder verabschieden, um mit Manfred Eigen und der Max-Planck-Gesellschaft eine neue Firma zu gründen, zeigt, wie überzeugt die beiden von der Idee und von Eigens Technologie sind.

DIE PHARMAINDUSTRIE SUCHT MARKTREIFE ENTWICKLUNGEN

„Seitens der Max-Planck-Gesellschaft waren wir damals sicher langsamer, als es sich die anderen Gründer wohl gewünscht hätten, aber wir betreten absolutes Neuland“, erinnert sich Jörn Erselius. Der heutige Geschäftsführer der Max-Planck-Innovation GmbH (MI) war damals mit der Ausgründung von Evotec befasst. MI hatte gerade erst eine Firma, Sugent Inc., in den USA gegründet, an der die Max-Planck-Gesellschaft auch Anteile hielt. Eigen, Henco und Aldag wollten zudem, dass sich die Max-Planck-Gesellschaft mit fünf Prozent an der zu gründenden Evotec be-



teilige und ein gutes Dutzend Patente einbringe. „Anteile von einer deutschen Firma hatten wir noch nie besessen. Was die Patente anbelangte, so gehörten einige uns allein, andere waren Gemeinschaftspatente mit Qiagen. Vor Sugan und Evotec war es Firmengründern laut Statuten der Max-Planck-Gesellschaft auch noch nicht erlaubt, sich an der Firma zu beteiligen, um Interessenkonflikte zu vermeiden. Diese Gemengelage stellte sich als große Herausforderung heraus, konnte aber mit der Max-Planck-Gesellschaft zukunftsweisend geklärt werden“, sagt Erselius.

Heute zählen Ausgründungen zur üblichen Praxis im Wissenschaftsbetrieb. MI beschäftigt inzwischen fünf Start-up-Manager mit vorwiegend betriebswirtschaftlichem Hintergrund, die in interdisziplinären Teams Ausgründungen unterstützen. Seit Anfang der 1990er-Jahre wurden neben Evotec über 150 weitere Unternehmen aus der Max-Planck-Gesellschaft ausgegründet. Sie beschäftigen Tausende Mitarbeiter. Viele Konzerne haben in den vergangenen Jahren die eigenen Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen zurückgefahren, etwa in der Pharmaindustrie. „Dort sucht man heute mehr als früher nach marktreifen Entwicklungen, da

kommen wir mit unserer Grundlagenforschung häufig einfach zu früh“, so Erselius. Daher sind Start-ups oft ein sehr guter Weg, „um Know-how aus der Grundlagenforschung in die Märkte zu bringen“. Er spricht von einer Art Inkubatoren für Technologien, die sich auf diese Weise oft schneller und agiler zur Marktreife bringen ließen. „Dabei hilft uns auch das inzwischen umfangreiche Netzwerk zu Investoren und erfahrenen Managern.“

14 MILLIONEN WIRKSTOFFTESTS IM JAHR 2019

Evotec plant bei der Gründung den Aufbau von drei Geschäftsfeldern: Pharmaforschung, Diagnostik und technische Enzyme, zum Beispiel für Waschmittel. Mittel- bis langfristig ist geplant, diese dann jeweils wieder an die Börse zu bringen. Im Jahr 2000 gelingt das mit Direvo für den Bereich der technischen Enzyme. Bereits ein Jahr zuvor, 1999, geht Evotec selbst erfolgreich an die Börse. Nun hält die Max-Planck-Gesellschaft auch erstmals Aktien an einem deutschen Unternehmen und muss überlegen, wie sie als eine Forschungseinrichtung mit solchen Wertanlagen umgeht. Man ent-

Dem Gründer gewidmet: In Hamburg-Norderstedt belegt Evotec einen eigenen Campus, der den Namen Manfred Eigens trägt.

schied sich damals, so Erselius, „die Wertpapiere zunächst zu halten, um dem Markt ein Zeichen zu geben, dass wir dem Geschäftsmodell vertrauen“. Erst einige Jahre später verkaufte die Max-Planck-Gesellschaft ihre Wertpapiere nach und nach für mehrere Millionen Euro. Auch für die komplizierte Patentsituation fand man eine innovative Regelung: „Wir haben letztendlich alle Patente als ein Portfolio zusammengefasst und mit Evotec eine allumfassende Lizenzvereinbarung geschlossen.“

Im Jahr 2019 wurden in den Anlagen von Evotec in Hamburg mehr als 14 Millionen Tests mit neuen Wirkstoffen durchgeführt. Bis zu 40000 Proben werden pro Tag mit einem der Geräte des Unternehmens untersucht – allein am Standort in Hamburg stehen drei davon. Würden das Menschen machen, bräuchte man von ihnen einige Hundert. Bei Evotec übernehmen Roboterarme in verglasten Arbeitsräumen einen Großteil dieser vergleichsweise einfachen Arbeitsschritte: Sie setzen

Proben ein, entnehmen sie wieder, während auf einem Bildschirm die Analysen in Grafiken und bunte Farbverläufe übersetzt werden. In einer Anlage liefern lichtstarke Mikroskope automatisch hochauflösende Bilder der Zellproben. Man sieht dann zum Beispiel, wie gesunde Zellen und Tumorzellen auf die Wirkstoffe reagieren, schließlich soll der Wirkstoff später nur die Krebszellen töten, nicht gesundes Gewebe angreifen. Andere Apparate messen die Bindungskräfte zwischen Wirkstoff und Zelle. Die Labormaschinerie arbeitet 24 Stunden am Tag, nachts laufen die großen Tests, tagsüber die kleineren, die mehr Beteiligung des Personals erfordern.

Die Proben lagern in riesigen Gefrierschränken, werden von dort über ein Rohrsystem mit Luftdruck quasi in die Testanlagen geschossen, ein ebenso

effizientes wie faszinierendes Schauspiel. Mehr als 400 000 Proben, bei Evotec sagt man *compounds*, lagern in diesen Schränken. Am Standort Toulouse sind es weitere 1,7 Millionen Substanzen in einer Bibliothek, die sich Evotec mit dem Pharmaunternehmen Sanofi teilt. Der besondere Wert dieser Probenbibliothek ist die Reproduzierbarkeit: Wenn sich in Zukunft einmal Neuerungen auf der Wirkstoffseite einstellen, können die Versuche an genau denselben Proben wie schon bei den vorherigen Tests vorgenommen werden. Das erlaubt eine absolute Vergleichbarkeit der Daten. Evotec erhält von vielen der Kunden eine klassische leistungsbasierte Vergütung. Für zahlreiche der gemeinsam entwickelten Projekte hat Evotec mit den Kunden auch sogenannte *Co-owning*-Vereinbarungen abgeschlossen, das heißt, dass

man als Mitbesitzer am späteren Vermarktungserfolg partizipiert. Evotec erhält auch klassische Meilensteinzahlungen, sobald bestimmte Forschungsziele erreicht sind.

STROMMESSUNGEN FÜR ALZHEIMER-MEDIKAMENTE

Wie weit man heute bei Untersuchungen der einzelnen Zelle gehen kann, sieht man auf einem Bildschirm, der Stromflüsse in den Ionenkanälen von Zellen visualisiert. In diesem Labor werden Ausschläge mit Stromstärken von bis zu fünf Nanoampere gemessen. Das aktuelle Bild zeigt die Aktivität einiger Nervenzellen als wechselhaftes Aufleuchten, ein Zeichen dafür, dass diese Zellen miteinander kommunizieren. Vielleicht entsteht aus diesen Forschungen eines Tages ein Medikament gegen Alzheimer oder ein neues Schmerzmittel.

Im Kontrast zu diesen hochmodernen, faszinierenden Technologien wirkt die im Eingangsbereich ausgestellte Laborkonsole in Quetschorange wie ein Relikt aus alter Zeit. Sie erinnert an die Ausstattungen der ersten „Star Trek“-Serien. Dabei war die klobige Anlage mit kleinen Bildschirmen und einfachsten manuellen Armaturen noch vor 16 Jahren State of the Art. Es handelt sich um eine der ersten Anlagen, die Evotec selbst gebaut und vermarktet hat. Sie entstand beim Versuch, sich auch als Technologiehersteller zu etablieren. Am Ende wurden aber nur sechs dieser Maschinen verkauft, Evotec fehlten die Kapazitäten, die Geräte weltweit zu vermarkten. Der Bereich wurde an den Maschinenteknikhersteller Perkin-Elmer verkauft, von dem Evotec bis heute wichtige Technologien bezieht. Auch ein Unternehmen wie Evotec kann eben nicht alles machen. ◀

Automat für Alleskönner: In einem Hochdurchsatzverfahren testet Evotec Wirkstoffe mithilfe von induzierten pluripotenten Stammzellen, für deren Züchtung das Unternehmen eine besonders effektive Methode entwickelt hat.



„Wir wollen uns technologisch breiter aufstellen“

Werner Lanthaler, CEO von Evotec, über neue Formen der Zusammenarbeit mit der akademischen Grundlagenforschung und die richtigen Kunden.



Werner Lanthaler

Herr Dr. Lanthaler, wer sind die typischen Evotec-Kunden?

Werner Lanthaler: Wir sind Partner von Pharmaunternehmen, die ihre Innovationen outsourcen, von kleineren Biotech, die virtuell entwickeln und von akademischer Grundlagenforschung, für die wir industrielle Anwendungen prüfen.

Und die Kunden profitieren von preisgünstigerer Forschung?

Nein, wegen des Preises kommt niemand zu uns. Durch uns werden jedoch aus fixen Forschungskosten, etwa durch Ausgaben für Personal und Einrichtungen, flexible Kosten, die nur entsprechend den Forschungsaktivitäten und -fortschritten anfallen. Das gab es vor Evotec noch nicht. Neben dem technologischen Know-how war das Erkennen dieses künftigen Megatrends einer der wesentlichen Gründe für die erfolgreiche Entwicklung von Evotec.

Warum sollten Firmen oder Institute Forschung outsourcen?

Es geht um die Art und Weise, wie wir Forschung unterstützen, nämlich in höchster Qualität, *unbiased*, das heißt, ohne bewusste oder unbewusste Beeinflussung, weil etwa Unternehmen Forschung oft in die Richtung denken, in der sie selbst gut aufgestellt sind. Evotec liefert sehr schnell aussagekräftige Resultate, die für die Kunden bares Geld wert sein können, weil sie Projekte, die nicht erfolgversprechend sind, rechtzeitig abbrechen, oder eben forcieren, wenn sie sich als vielversprechend erweisen. Das verhilft Unternehmen zu mehr Agilität.

Haben Sie auch Ansprüche an Ihre Kunden?

Unsere Maxime lautet: „First in class, best in class.“ Bei uns sind jene Unternehmen richtig, die an Entwicklungen arbeiten, die wirklich für einen ganz neuen Therapieansatz stehen oder innovativer als Konkurrenzprodukte sind.

Haben Sie ein Beispiel dafür?

Wir haben in einer breit angelegten Partnerschaft mit Bayer unter anderem einen Wirkstoff gegen Unterleibsschmerzen bei Frauen mitentwickelt, die bisher nur symptomatisch behandelt werden, ohne die Ursache zu therapieren. Evotec hat das erste Molekül analysiert, das einen ganz neuen Behandlungsansatz denkbar macht.

Als Sie CEO von Evotec wurden, schrieb das Unternehmen mehr als 50 Millionen Euro Verlust, mittlerweile sind daraus über 100 Millionen Gewinn geworden. Eine klassische Erfolgsgeschichte?

Wenn Sie so wollen, dann aber eine, die allenfalls erst am Anfang steht.

Warum?

Der Markt für diese Services wird auf circa 30 Milliarden Euro geschätzt, weniger als zehn Prozent der Forschungen sind heute outgesourct, das Wachstumspotenzial ist entsprechend hoch. Wir rechnen mit jährlichen Wachstumsraten von bis zu zehn Prozent. Außerdem verfügen wir über mehr als hundert Wirkstoffziele in unserer Pipeline, die wir *co-own*, also mit den Kunden gemeinsam besitzen.

Und der Wettbewerb?

In den einzelnen Services existiert schon Wettbewerb, aber jemanden wie uns, der alle diese Services aus einer Hand anbietet mit diesem Geschäftsmodell, gibt es kein zweites Mal.

Wie sehen Sie die Beziehung zur akademischen Grundlagenforschung?

Wir können unseren akademischen Partnern sicher helfen, Grundlagenforschung in die Anwendung zu bringen. Wir möchten gern noch enger mit Forschungsinstituten zusammenarbeiten.

Wie könnten solche Partnerschaften künftig aussehen?

Wir haben ein Konzept mit dem Titel Academic BRIDGES* – das sind Gemeinschaftsprojekte mit führenden Forschungseinrichtungen und Finanzierungspartnern. Das erste dieser BRIDGE-Projekte, die LAB282, haben wir 2016 mit der University of Oxford initiiert. Mittlerweile gibt es fünf weitere BRIDGES in Nordamerika, Frankreich und Israel.

Was machen Sie da genau?

Wir validieren zum Beispiel erste Experimente auf Basis von Daten, auch hier geht es darum, rechtzeitig zu entscheiden, welche Versuche man weiterführt, welche man beendet.

Haben Sie einen Fokus?

Nicht nur klassische Lifesciences-Forschung, wir wollen uns technologisch breiter aufstellen. Die Max-Planck-Gesellschaft beispielsweise ist in diesem Punkt viel breiter aufgestellt als wir. Warum sollte man da nicht überlegen, ob man Kapazitäten gemeinsam nutzt?

Was treibt Sie an?

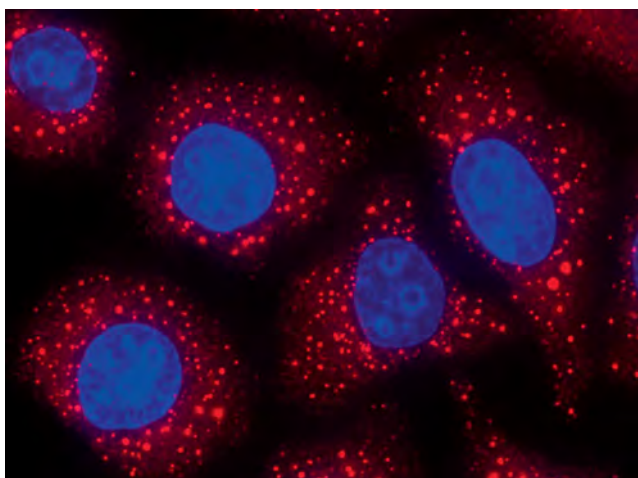
Ich erlebe jeden Tag neue Technologien, die wir zum Beispiel einsetzen, um neue Wirkstoffe für die derzeit 3300 Krankheiten zu erforschen, die heute ursächlich nicht behandelbar sind. Wenn man dabei auch noch ein Unternehmen wachsen lassen kann, dann motiviert das sehr. Besonders faszinieren mich unsere pluripotenten Stammzellen – sie werden die Forschung in der Welt dramatisch verändern. Irgendwann werden wir hoffentlich auch klinische Versuche in der Petrischale durchführen können. Interview: Dirk Böttcher

*BRIDGE steht für Biomedical Research, Innovation & Development Generation Efficiency.

Ordnung ist die halbe Therapie

Dewpoint Therapeutics arbeitet daran, dass kranke Zellen ihre biochemischen Prozesse wieder effizient steuern können

Auch eine Zelle muss Ordnung halten, damit die Prozesse in ihrem Inneren reibungslos ablaufen. So kann sie dafür sorgen, dass sich bestimmte Biomoleküle in einem Bereich ihres Cytoplasmas anreichern, obwohl die Region nicht durch eine Membran von der Umgebung abgetrennt ist. Durch die lokale Konzentrationserhöhung laufen lebenswichtige Reaktionen effizienter ab. Bei vielen Krankheiten wie Krebs, neurodegenerativen Störungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die Bildung der sogenannten biomolekularen Kondensate mutmaßlich gestört. Diesen Defekt zu beheben, bietet daher vielversprechende Ansatzpunkte für mögliche Therapien.



Wie diese Therapien aussehen könnten, erforscht Dewpoint Therapeutics. Das 2018 gegründete Start-up verfolgt dabei verschiedene Ansätze. So könnten kleine Moleküle die Ordnung in den Kondensaten wiederherstellen und somit Krankheitssymptome lindern. Es wäre aber auch denkbar, die Kondensate für sogenanntes Targeting zu nutzen: Befindet sich, vereinfacht gesagt, eine krank machende Substanz in einem bestimmten Kondensat, könnte man einen Wirkstoff zielgerichtet dorthin lotsen.

Um diese und andere Ideen umzusetzen, ist jedoch noch ein detaillierteres Verständnis der biomolekularen Kondensate erforderlich. Dewpoint Therapeutics ist dafür prädestiniert, dieses Verständnis zu verbessern. Denn die Gründer, Anthony Hyman und Richard Young, haben das medizinische Potenzial der Kondensate überhaupt erst entdeckt. Da Hyman Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden ist und Young am Whitehead Institute in Boston forscht, wurde Dewpoint als ein deutsch-amerikanisches Unternehmen gegründet. In Boston und in Dresden sind gegenwärtig jeweils 15 Mitarbeiter beschäftigt, an beiden Filialen sind zudem weitere Einstellungen geplant. Denn das Konzept überzeugt: 2019 schloss das Unternehmen eine Finanzierungsrunde über bis zu 60 Millionen US-Dollar ab, und erst im November 2019 wurde ein Kooperations- und Lizenzvertrag mit Bayer ausgehandelt, in dessen Rahmen Bayer bis zu 100 Millionen US-Dollar investieren wird.

Konzentrierte Stressbewältigung: Fehlt in Zellen Energie lieferndes ATP, sammelt sich die RNA für bestimmte Proteine in Stressgranulen (rot) nahe den Zellkernen (blau) an.

Auf dem Sprung zur Quantensicherheit

InfiniQuant möchte kompakte und kostengünstige Systeme für die Quantenkryptografie entwickeln

Kommunikation unter quantenmechanischem Schutz ist bislang eine äußerst exklusive Angelegenheit. Das möchten Forscher des Max-Planck-Instituts für die Physik des Lichts ändern. Ein Team um Imran Khan, bislang noch Mitarbeiter in der Gruppe von Christoph Marquardt, bereitet daher die Gründung von InfiniQuant vor. Mit dem Unternehmen wollen die Physiker eine kostengünstige, kompakte und mit der beste-

henden Kommunikationstechnik kompatible Verschlüsselung von Daten mithilfe der Quantenkryptografie ermöglichen. Dieses Verfahren nutzt aus, dass bestimmte Quantenzustände nicht unbemerkt abgehört werden können. Das Gründerteam von InfiniQuant möchte die Bauteile für die Quantenkommunikation künftig weiter miniaturisieren und so für eine breitere Anwendung in Position bringen. Als

Kunden kommen etwa Banken und Regierungsinstitutionen in Betracht, da sie mit besonders sensiblen Daten arbeiten. Um diesen Datenverkehr zu schützen, bietet bislang erst ein Anbieter Systeme an, die allerdings teuer und nicht miniaturisiert sind. Ein einzelnes Gerät kostet einen sechsstelligen Betrag, und im Datennetz einer Bank zum Beispiel werden in etwa so viele Geräte benötigt, wie die Bank Filialen hat.

Elfenbein aus dem Reagenzglas

Das vom Handel ausgeschlossene Material von Elefantenstoßzähnen lässt sich synthetisch herstellen – unter anderem für Klaviertasten

Das wird Pianisten ein gutes Gefühl geben – und nicht nur ihnen: Ein Team aus der Abteilung „Festkörper-Quantenelektronik“ am Max-Planck-Institut für Festkörperforschung hat einen Weg gefunden, synthetisches Elfenbein herzustellen. Dieses fühlt sich so warm an wie das natürliche Vorbild, nimmt die Feuchtigkeit der Finger ähnlich gut auf und ist auch etwa so rutschfest. In puncto Haftung lässt sich das Material zudem auf die individuellen Bedürfnisse von Pianisten optimieren.

Der internationale Handel mit dem Elfenbein von Elefantenstoßzähnen wurde 1989 verboten, um die Tiere vor der Ausrottung zu bewahren. Bislang hatten Klavierbauer keinen Stoff gefunden, der Pianisten das gleiche Tastengefühl gibt wie das natürliche Material, auch wenn dessen Eigenschaften zu einem gewissen Grad von seiner Herkunft und der Ernährung der Tiere abhängt. Die Merkmale des synthetischen Elfenbeins dagegen können Sarah Parks, Dieter Fischer und Jochen Mannhart, die das Material am Max-Planck-Institut für Festkörperforschung gemeinsam mit der Sauter Pianofortemanufaktur in Spaichingen entwickelt haben, ganz genau kontrollieren.

Entscheidend bei der Herstellung sind die geeigneten Bedingungen wie etwa die Temperatur oder die Konzentration der Komponenten. „Wir haben erst darüber nachgedacht, welche Parameter für eine direkte Synthese wichtig sein könnten“, sagt Dieter Fischer. „Und diese Auswahl hat zum Glück auch gleich ziemlich gut gepasst.“ Die eigentliche Herstellung ist dann recht einfach. Die Forschenden mischen lediglich in Wasser gelöste Gelatine und in Ethanol suspendiertes Hydroxylapatitpulver. Gelatine entsteht aus Kollagen, der organischen Komponente von Elfenbein; Hydroxylapatit bildet den mineralischen Bestandteil von Elfenbein, aber auch von Knochen. Nachdem die Forschenden beide Zutaten gemischt haben, lassen sie die Mixtur in flachen

Formen trocknen. Dann durchläuft das Material noch ein paar Schritte der Nachbehandlung – fertig ist der Belag für die Klaviertasten. „Ich war selbst überrascht, dass, soweit wir wissen, bislang niemand versucht hat, synthetisches Elfenbein auf diesem Weg herzustellen“, sagt Dieter Fischer.

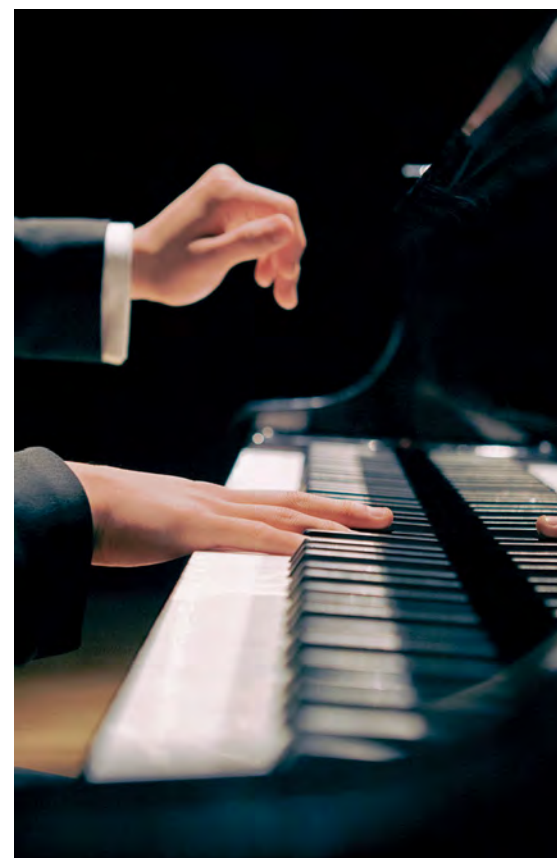
Bei allen bisherigen Versuchen waren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler offenbar davon ausgegangen, dass sie Hydroxylapatitkristalle in einem Kollagengerüst wachsen lassen müssen. Auf diese Weise bildet sich das natürliche Elfenbein. Im Labor und erst recht in einem technischen Produktionsverfahren ist dieser Prozess aber nicht nur kompliziert, bislang führte er auch nicht zum gewünschten Ergebnis. Klavierbauer behelfen sich daher mit anderen Ersatzmaterialien, oft mit Kunststoffen, die aber nicht das Tastengefühl von Elfenbein vermitteln.

Das synthetische Elfenbein können die Max-Planck-Forscher in einem leicht abgewandelten Prozess auch in Zylinderform herstellen. Daraus haben sie bereits Schachfiguren drehen und Kopien prähistorischer Artefakte schnitzen lassen. Da es für das naturidentische Material also vielfältige Einsatzmöglichkeiten jenseits von Klaviertasten gibt, haben die Forscher im Juli 2019 die Firma Ivortec gegründet. „Bei der Patentierung und der Unternehmensgründung hat uns Max-Planck-Innovation hervorragend unterstützt“, sagt Jochen Mannhart.

David Butcher, der Geschäftsführer von Ivortec, wirbt nun Startkapital ein, baut Kooperationen mit möglichen Produktionsfirmen auf und lotet den Bedarf für das Material aus. Dieses könnte an vielen Stellen Kunststoffe ersetzen, aber auch Holz. „Bei Möbelherstellern und Jachtbauern ist das Elfenbein auf großes Interesse gestoßen, nicht nur, weil es edel aussieht, sondern auch, weil es erst bei 1000 Grad Celsius brennt – ein dekorativer Feuerschutz also“, sagt Butcher. Punkten

kann das Material gerade gegenüber Kunststoffen, aber auch in Sachen Nachhaltigkeit. Zum einen wird es nicht aus fossilen Rohstoffen produziert, zum anderen wird es am Ende seiner Lebensdauer biologisch abgebaut. Das synthetische Elfenbein erlaubt Pianisten also nicht nur ein Spielgefühl, das ihnen wegen des Schutzes von Elefanten ansonsten verwehrt bliebe, sondern hinterlässt, anders als Ersatz aus Kunststoff, auch keinen Müll.

So gut wie natürlich: Klaviertasten, die mit synthetischem Elfenbein belegt sind, fühlen sich warm an, leiten Feuchtigkeit ab und sind etwa so rutschfest wie das Material von Elefantenstoßzähnen.



Schonende Stromstöße

Patienten mit Herzrhythmusstörungen könnten von einer Behandlung mit energiearmen Elektroschocks ebenso profitieren wie von einem neuen bildgebenden Verfahren

Manche Patienten fürchten die Rettung mehr als den Tod. Denn die Elektroschocks, mit denen Menschen nach einem Herzstillstand durch Kammerflimmern wiederbelebt werden, sind extrem schmerzhaft. Außerdem schädigen sie das Gewebe, wodurch das Risiko für erneute, möglicherweise tödliche Herzrhythmusstörungen steigt. Das wollen Stefan Luther und sein Team am Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen ändern. Sie entwickeln eine Form der Defibrillation, die mit deutlich weniger Energie auskommt, weil das dabei angewendete elektrische Feld speziell geformt und gepulst wird.

Kammerflimmern ist weltweit die häufigste Todesursache; in Deutschland führt es alle fünf Minuten zum plötzlichen Herztod eines Menschen. Von der neuen Methode könnten Patienten profitieren, die bekanntermaßen unter Herzrhythmusstörungen leiden und denen aus diesem Grund ein Defibrillator implantiert wurde. Ein solches Gerät setzt die rettenden Elektroschocks im Notfall automatisch. Manche Patienten lassen sich diese Lebensretter jedoch wieder entfernen – nicht

zuletzt weil diese manchmal auch auflösen, wenn es überhaupt nicht erforderlich ist.

Die Technik lässt sich außerdem in externe Defibrillatoren, die heute an vielen öffentlichen Orten zur Verfügung stehen, integrieren. Dort stünde sie neben der herkömmlichen Behandlung mit energiereichen Elektroschocks als eine sanftere Variante zur Verfügung. Lässt sich das Kammerflimmern mit den schwachen Stromstößen nicht beenden, kann der Defibrillator immer noch die starken Stromstöße setzen.

„Die Untersuchung der Gewebeschädigung ist zwar noch nicht abgeschlossen, aber bereits aufgrund der bisher erzielten Energiereduktion gehen wir von einer erheblichen Verringerung der Schäden aus“, sagt Stefan Luther. „Ob wir die Energie bei der Defibrillation um etwa 90 Prozent senken können und so eine weniger schmerzhafte Behandlung erreichen, hängt dagegen stark von der Position der Elektroden ab.“ Dafür suchen die Forschenden derzeit noch eine praktikable Lösung.

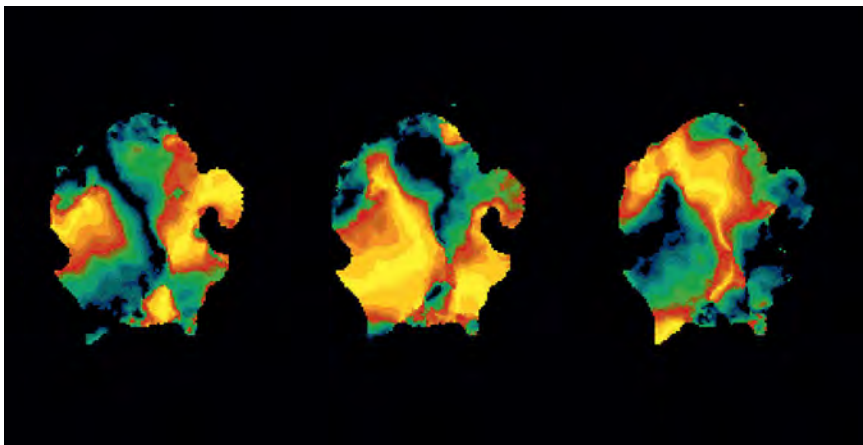
Voraussichtlich bis zur Jahresmitte 2020 testet das Göttinger Team die Niedrigenergie-Defibrillation an Schweinen.

Danach planen die Wissenschaftler eine erste klinische Studie an Herzpatienten. Nach Abschluss der Grundlagenforschung am Max-Planck-Institut werden sie mit einer Förderung durch die Gründungsoffensive Bio mittelfristig ein Unternehmen gründen, um die Behandlungsmethode aus der Forschung in die medizinische Praxis zu bringen. Mit dem zweistufigen GO-Bio-Programm fördert das Bundesforschungsministerium vielversprechende biomedizinische Ansätze zunächst in einer wissenschaftlichen Einrichtung und dann bei einer Unternehmungsgründung.

Auf dem Weg zur Niedrigenergie-Defibrillation haben die Wissenschaftler bereits eine neue diagnostische Methode entwickelt, die einige medizinische Anwendungen verspricht. Denn um herauszufinden, wie ein elektrisches Feld niedriger Energie das Kammerflimmern beenden kann, müssen sie zunächst genau verstehen, was dabei im Herzen geschieht. Bekannt ist, dass die elektrische Erregung des Herzmuskels dann wirbelartig rotiert und den Muskel nicht mehr als Welle durchläuft. Daher kontrahiert das Organ nicht mehr richtig und hört auf zu pumpen. Ein vollständiges Bild der gestörten Dynamik konnten sich die Ärztinnen und Ärzte im medizinischen Alltag aber bislang nicht machen. Deshalb hat ein internationales Forscherteam um Stefan Luther und Jan Christoph, der ebenfalls am Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation forscht, sowie Gerd Hasenfuß, Kardiologe am Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen, eine Methode für die entsprechenden Untersuchungen entwickelt. Diese erlaubt es nun Mediziner, die Herzrhythmusstörungen mit gängigen Ultraschallgeräten in 3D und in Echtzeit zu verfolgen.

Derzeit wenden die Göttinger Forschenden die Methode in einer Studie mit Kardiologen der Uniklinik Hamburg-Eppendorf an, um die Orte im Herzmuskel, an denen es zu Störungen

Herzflimmern im Film: Drei in kurzem Abstand gemachte Aufnahmen der chaotischen Erregung des Herzens (schwarz – ruhend, gelb – erregt), die zum Herzstillstand führen kann.



des Herzrhythmus kommen kann, besser zu identifizieren. Denn die dreidimensionalen Wirbel neigen dazu, sich an heterogenem Gewebe wie etwa einer Narbe, einem Gefäß oder ein bisschen Fett aufzuhalten. In einer zweiten Studie mit der Uniklinik Göttingen wollen die Forscher vermutlich ab Mitte 2020 das Kammerflimmern an Patienten un-

tersuchen, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen. Deren Herz muss gestoppt werden und flimmert dann ebenfalls.

„Um das neue bildgebende Verfahren in die medizinische Anwendung zu bringen, sind wir mit der Industrie im Gespräch“, sagt Stefan Luther. Unternehmen könnten ihre Geräte zur Ultra-

schalldiagnostik mit der neuen Technik so weiterentwickeln, dass diese noch tiefere Einblicke ins Herz ermöglichen. Das käme nicht nur Patienten mit Herzrhythmusstörungen, sondern auch solchen mit einer Herzmuskelschwäche zugute. Die diagnostische Methode könnte also in mancherlei Hinsicht helfen, Herzerkrankungen besser zu behandeln.

Sie sind die Haltestelle!

Eine Software für Rufbusse soll den öffentlichen Personenverkehr attraktiver machen

Der öffentliche Personenverkehr hat ein Henne-Ei-Problem: Einerseits lohnt sich ein umfangreiches Angebot nicht, wenn nur wenige Menschen es nutzen. Andererseits steigen Menschen vor allem in ländlichen Regionen kaum vom eigenen Auto auf öffentliche Verkehrsmittel um, solange die Verbindungen nicht attraktiver werden. Ein Team um Stephan Herminghaus, Direktor am Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen, möchte dieses Dilemma lösen. Die Forscher haben eine Software für Rufbusse programmiert, die Fahrgäste an einem Ort ihrer Wahl abholen und zu einer bestimmten Zeit direkt zu ihrem Ziel bringen.

Im Harz haben die Forschenden den Service in Kooperation mit den dortigen Verkehrsbetrieben unter dem Namen EcoBus getestet. „Wir wollen aber nicht einfach ein weiteres System öffentlicher Verkehrsmittel anbieten, das andere Transportmittel dann kannibalisiert“, sagt Stephan Herminghaus. In Leipzig läuft inzwischen ein weiterer Pilotversuch unter dem Namen Flexa, in dem die Rufbusse mit dem Angebot von Linienbussen kombiniert werden. Bei Bedarf können in das System auch Taxen eingebunden werden. In der ersten Jahreshälfte 2020 möchte das Göttinger Team ein Unternehmen gründen, das vor allem die Software anbietet, wenn nötig aber auch eigene Kleinbusse betreibt.

Die Wissenschaftler, die gewöhnlich die Dynamik komplexer Fluide erforschen, untersuchen in ihren Praxistests mit Methoden der statistischen Physik, unter welchen Bedingungen solche Systeme von Rufbussen optimal arbeiten können. Dafür ist eine eigene Software nötig, denn die Betreiber



Der EcoBus, der im Harz fuhr, hat Fahrgäste an einem beliebigen Ort abgeholt – ein Schild mussten die Passagiere aber nicht halten.

bereits vorhandener Rufbusssysteme legen deren genaue Funktionsweise nicht offen. In ihrer eigenen Software kennen die Forschenden dagegen alle Stellschrauben und können diese auch kontrollieren. Ihr Ziel ist es, durch ein optimiertes Angebot die Menschen dazu zu bewegen, auf den öffentlichen Personenverkehr umzusteigen. „Wir wollen mit unserer Arbeit etwas dagegen tun, dass viele Menschen ihr Auto alleine nutzen“, sagt Herminghaus. Schaffen die Wissenschaftler es, das zu ändern, würde das bedeuten: weniger Verkehr, gesündere Luft und niedrigere CO₂-Emissionen.

Phantome für Chirurgen

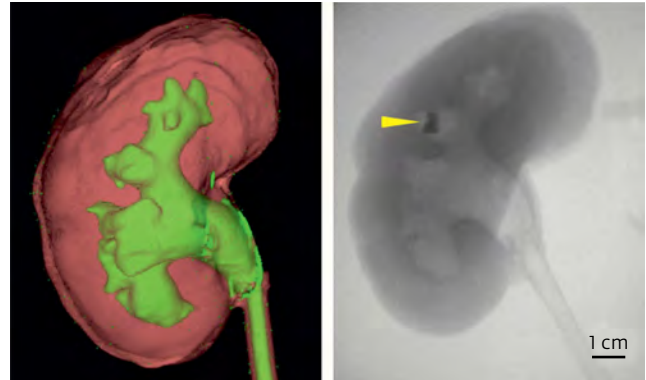
Organmodelle aus einer Hydrogel-Mischung dürften die medizinische Ausbildung verbessern

Bevor Piloten ein Flugzeug steuern dürfen, müssen sie viele Stunden im Flugsimulator verbringen. Dort erleben die Flugschüler mögliche Situationen aus dem späteren Berufsleben und erhalten zu ihren Aktionen außerdem ausführliches Feedback. Für angehende Chirurgen gilt dagegen meist das Prinzip „Learning by doing“. Peer Fischer vom Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme in Stuttgart will das ändern. Zusammen mit seiner Forschungsgruppe am Institut sowie Tian Qiu von der Universität Stuttgart und Arkadiusz Miernik von der Uniklinik Freiburg entwickelt er realitätsgetreue Modelle menschlicher Organe, die die Chirurgenausbildung grundlegend verändern könnten.

Ursprünglich beschäftigten sich die Wissenschaftler mit der Entwicklung neuartiger chirurgischer Robotikverfahren. Um diese zu testen, besorgten sie sich bei einem Endoskop-Hersteller die Nachbildungen menschlicher Organe, waren mit der Qualität jedoch alles andere als zufrieden. „Die Organmodelle hatten eine ballonähnliche Struktur, sie hatten keinerlei Ähnlichkeit mit den anatomischen Details des Menschen und verhielten sich auch anders als echte Organe. Sie waren für unsere geplanten Untersuchungen völlig unbrauchbar“, sagt Fischer.

Daraufhin beschlossen die Forscher, selbst künstliche Organmodelle zu entwickeln. Dazu fertigten sie im Computertomografen hochauflösende Aufnahmen einer Niere an und erzeugten auf Basis dieser Daten mittels 3D-Druck das Grundgerüst eines sogenannten Organphantoms. In die Hohlräume des Modells gossen sie eine Hydrogel-Mischung, die das natürliche Gewebe in Festigkeit, Haptik, Wassergehalt und elektrischer Leitfähigkeit imitiert. Anschließend entfernten sie das Gerüst wieder. „Auf diese Weise stellten wir erstmals eine künstliche Niere her, die Ärzte im Ultraschall nicht von einer echten Niere unterscheiden konnten“, sagt Fischer. Mittlerweile gibt es auch Nachbildungen der Blase und der Prostata, weitere Organe und Gewebe befinden sich in der Entwicklung.

Wie wertvoll die Modelle tatsächlich sein können, erläuterte Fischer an der Prostata. Ist diese beim Mann vergrößert, wird die sogenannte transurethrale Prostatektomie nötig. Dabei wird ein schleifenähnliches Instrument von außen über die Harnröhre eingeführt. Diese Schleife wird mit Wechselstrom erhitzt; der Chirurg schabt damit das überflüssige Prostatagewebe ab – darf dabei aber weder die Prostatakapsel noch Nervenstränge oder Blutgefäße verletzen. Das ist ein schwieriges Unterfangen, für das ein Arzt viel Übung braucht. Mit ihrem Verfahren schufen Fischer und sein Team ein künstliches Prostatamodell, das der menschlichen Prostata nicht nur äußerlich ähnelt und sich genauso anfühlt, sondern an dem der Chirurg auch operieren kann. Mit bildgebenden Verfahren kann er anschließend überprüfen, wie genau er gearbeitet und ob er beispielsweise umliegendes Gewebe verletzt hat. „Unse-



Phantomnieren: Links ein 3D-Entwurf, rechts eine Röntgenaufnahme des gedruckten Organmodells, in dem ein Tumor platziert wurde (Pfeil).

re Phantome ermöglichen es, medizinische Instrumente und Verfahren reproduzierbar zu testen und zu verbessern“, sagt Peer Fischer. Gegenwärtig kooperieren die Forscher mit verschiedenen Medizintechnikunternehmen und entwickeln weitere Organphantome für das chirurgische Training. Mittelfristig planen sie ein eigenes Start-up.

Ein kupfernes Vlies für Batterien

Leistungsfähiger und langlebiger sollen Batterien werden – auch dank einer Entwicklung des Max-Planck-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg. Die Forschenden, die eigentlich untersuchen, wie lebende Zellen auf Nanostrukturen und mechanische Reize reagieren, haben einen Weg gefunden, schwammförmige Netzwerke aus ultrafeinen Metalldrähten zu erzeugen.

„Die Metallnetzwerke sind so fein und gleichzeitig robust, dass wir sie nun auch als effiziente Stromableiter in Batterien untersuchen“, sagt Joachim Spatz, Direktor am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung. So können sie das eigentliche Elektrodenmaterial einer Lithiumbatterie gleichmäßig durchdringen und die Wege für den

Wirksam gegen Tuberkulose und Krebs

Max-Planck-Forscher haben einen aussichtsreichen Impfstoffkandidaten entwickelt, der auch als mögliches Krebsmedikament getestet wird

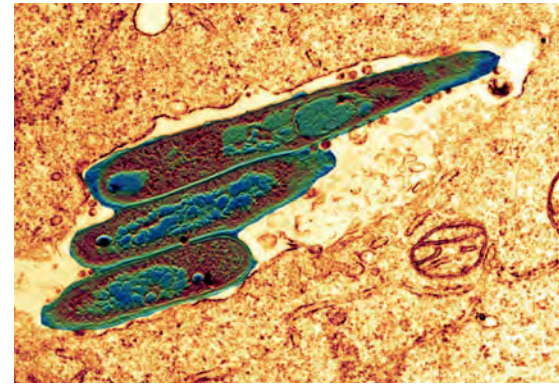
Fast 100 Jahre lang hat die Tuberkuloseforschung kaum Fortschritte gemacht. Erst seit Anfang des 21. Jahrhunderts ändert sich dies langsam. Zurzeit werden mehrere Kandidaten für einen Impfstoff klinisch erprobt, denn die einzige verfügbare Vakzine namens BCG stammt aus dem Jahr 1921 und schützt nicht ausreichend vor der besonders häufigen Form der Lungentuberkulose, über die der Erreger hauptsächlich verbreitet wird.

Von allen Kandidaten hat ein als VPM1002 bezeichneter Impfstoff bislang am besten abgeschnitten. Die wissenschaftliche Basis für diesen Erfolg hat Stefan Kaufmann am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin gelegt. Der Impfstoff-Kandidat basiert auf dem BCG-Impfstoff und enthält abgeschwächte Tuberkulose-ähnliche Bakterien. Diese sind genetisch so verändert, dass Immunzellen sie besser erkennen können. VPM1002 schützt dadurch

wirksamer vor Tuberkulose als der alte Impfstoff und soll diesen eines Tages bei Neugeborenen ersetzen. Zudem könnte VPM1002 auch zur Auffrischung einer Impfung bei Erwachsenen eingesetzt werden.

Die Max-Planck-Gesellschaft hat die Lizenz für den Impfstoff 2004 an das Unternehmen Vakzine Projekt Management (VPM) vergeben. Ab 2012 entwickelte die Firma den Impfstoff zusammen mit dem Serum Institute of India weiter, das VPM mittlerweile komplett übernommen hat.

Eine Phase-II-Studie bestätigte 2018, dass der Impfstoff von Neugeborenen gut vertragen wird und wirksam ist. Beides soll nun noch genauer überprüft werden. Derzeit wird VPM1002 in einer weiteren Phase-II-Studie an erwachsenen Probanden in Indien getestet. Sie soll Mitte 2020 abgeschlossen sein. Darüber hinaus untersuchen Forscher, ob der Impfstoff Menschen im unmittel-



Bakterien des abgeschwächten Tuberkulose-Impfstammes (BCG) im Inneren eines Makrophagen, einer Fresszelle des Immunsystems.

baren Umfeld von Tuberkulosepatienten vor der Erkrankung schützen kann.

Eine Aktivierung des Immunsystems kann aber nicht nur vor Tuberkulose, sondern auch vor Krebs schützen. So ist der traditionelle Tuberkulose-Impfstoff BCG gegen Blasenkrebs wirksam, eine der häufigsten Tumorerkrankungen in Europa. Der Impfstoff wird dabei von Fresszellen des Immunsystems aufgenommen, die daraufhin Krebszellen besser abtöten können. Allerdings verschwindet der Krebs lediglich bei einem Teil der Patienten nach der Therapie mit BCG vollständig: Bei 30 bis 40 Prozent kehren die Tumore wieder zurück.

In einer klinischen Studie mit Blasenkrebspatienten hat sich jetzt gezeigt, dass eine Behandlung mit VPM1002 eine Rückkehr der Tumore in der Blase verhindern kann: Fast die Hälfte der Patienten, die zuvor nicht auf die herkömmliche Behandlung mit unverändertem BCG angesprochen hatten, waren am Ende der Studie tumorfrei. Damit solche Patienten schnell von der Therapie mit VPM1002 profitieren können, wollen die Entwickler nun in Gesprächen mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine möglichst schnelle europaweite Zulassung erreichen.

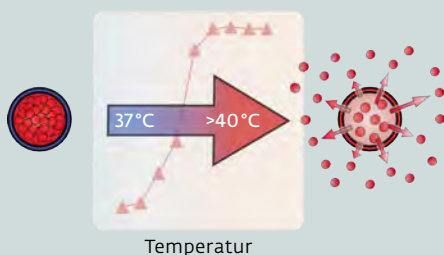
elektrischen Austausch zwischen dem Stromableiter und dem Elektrodenmaterial verkürzen. Damit werden die Be- und Entladung beschleunigt. In bestimmten Fällen kann aber auch die Kapazität einer Batterie erhöht werden, da das Aktivmaterial besser genutzt wird. „Wir gehen auch davon aus, dass eine Batterie mit Stromableitern, die das Aktivmaterial durchdringen, mechanisch stabilisiert wird und mehr Ladezyklen aushält als heutige Batterien“, sagt Joachim Spatz. Die Kapazität herkömmlicher Batterien nimmt mit der Zeit vor allem deshalb ab, weil sich das Aktivmaterial beim Be- und Entladen ausdehnt beziehungsweise zusammenzieht und sich schließlich von den Metallfolien, die in ihnen als Stromableiter dienen, ablöst. Ein im Aktivmaterial eingebettetes Metallgespinnst sollte sich dagegen – so die Vermutung der Forscher – mit diesem verformen.

Möglich wird die neue Bauweise von Batterien durch ein weiterentwickeltes Verfahren, mit dem sich mikroskopisch feine Metalldrähte in großen Mengen aus Tröpfchen geschmolzenen Metalls spinnen lassen. Die Metallatome bilden dabei außerdem eine Struktur, die es erlaubt, die Fasern bei niedrigen Temperaturen miteinander zu Netzwerken zu verschweißen.

Die Metallschwämme, die so entstehen, können nicht nur für Batterien nützlich sein, sondern auch für andere Anwendungen, etwa für die Katalyse in der chemischen Industrie oder als elektromagnetisches Abschirmmaterial.

Ein heißes Medikament

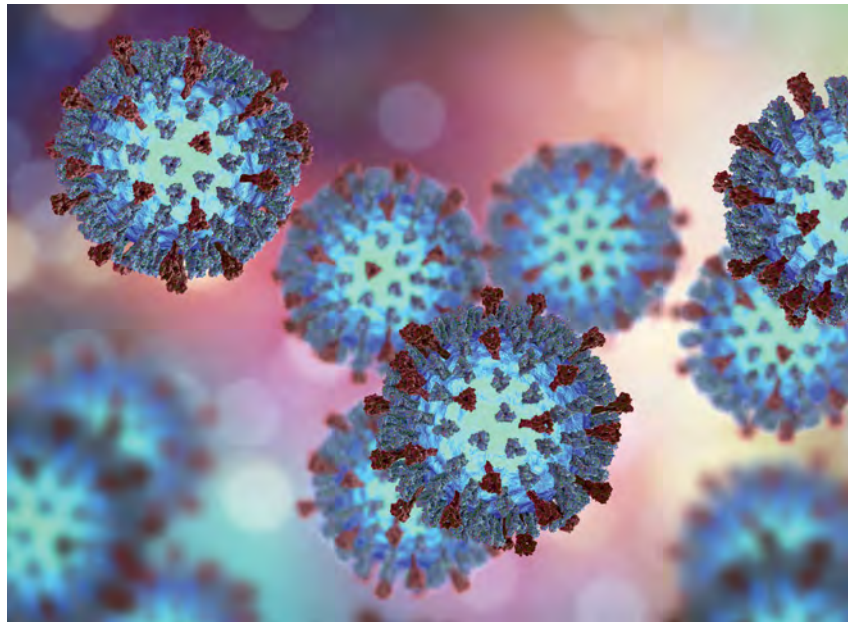
Medikamente effektiver zu machen und Nebenwirkungen zu reduzieren – darauf richten sich viele Anstrengungen der pharmazeutischen Forschung. Auch Hansjörg Eibl, ehemaliger Direktor am Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, verfolgte dieses Ziel. Er überlegte sich, dass ein Wirkstoff keine Nebenwirkungen auslösen kann, solange er fest verpackt ist. Diese Idee setzte er mit Thermosomen um. Dabei handelt es sich um temperaturempfindliche Nanotransporter, die mit Wirkstoffen beladen und intravenös verabreicht werden und zunächst unbehelligt durch den Blutkreislauf zirkulieren. Erst wenn die Minifrachter das Zielgewebe erreichen, das von einer externen Wärmequelle auf 40 bis 42 Grad Celsius erwärmt wird – die Normaltemperatur des Körpers beträgt dagegen etwa 37 Grad –, wird der Wirkstoff freigesetzt. Auf diese Weise lässt sich lokal eine bis zu 15-fach höhere Konzentration erreichen, wodurch die Nebenwirkungen spürbar reduziert werden. Diverse Tierstudien in Zusammenarbeit mit der LMU München belegen für ein Chemotherapeutikum bereits, dass das Konzept zumindest bei Tieren aufgeht. Seit 2015 entwickelt Thermosome GmbH mit Sitz in Martinsried die temperaturempfindlichen Nanotransporter für den Einsatz in der medizinischen Praxis weiter.



Mit Wirkstoff beladene, wärmeempfindliche Nanotransporter zirkulieren durchs Blut. Am Zielort, der von außen auf 40 Grad erwärmt wurde, setzen sie ihre Ladung frei.

Masern gegen Krebs

Genetisch veränderte Viren könnten Tumore bekämpfen



Nützliche Viren: Ein bestimmter Stamm des Masernvirus, der für Impfungen genutzt wird und gesunden Zellen nichts anhaben kann, wird genetisch so modifiziert, dass er sich in Tumorzellen vermehrt und diese effektiv zerstört.

Im Computer können sie die Festplatte zerstören, im menschlichen Körper viele Krankheiten auslösen – Viren verbindet man meist mit etwas Gefährlichem. Sie können aber auch nützlich sein. So dienen modifizierte Viren in der Molekularbiologie seit vielen Jahren als effektive Transportmittel, um Fremd-DNA in lebende Zellen einzuschleusen – eine Technik, die inzwischen auch Mediziner in der Gentherapie nutzen. Wolfgang Neubert, ehemaliger Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biochemie, spannt Viren ebenfalls zu medizinischen Zwecken ein.

Der Wissenschaftler verwendet ein Masernvirus, das Krebs schon von Natur aus hemmt, für die Tumorthherapie. Zusammen mit Forschenden der Universität Tübingen modifizierte er ein Masernvirus, das zur Impfung gegen eine Infektion mit dem Erreger dient und gesunden Zellen nichts anhaben kann, genetisch so, dass sich der ansonsten harmlose Impfstoff in Krebszellen in ein potentes Zytostatikum verwandelt. Nun vermehrt es sich in Tumorzellen ungehemmt, und es kommt zur Onkolyse: Die Zelle platzt auf und setzt Masernviren frei, die die nächste Krebszelle überfallen. Zusätzlich sorgen die Viren für eine Aktivierung des Immunsystems – im Idealfall wird ein Tumor auf diese Weise effektiv zerstört.

Im Jahr 2018 hat die Max-Planck-Gesellschaft die Technik zur Entwicklung und Herstellung dieser Art von Krebstherapien an das österreichische Biotechunternehmen Themis Bioscience lizenziert. Das auslizenziierte onkolytische Virus wird mittlerweile in einer ersten klinischen Studie an Krebspatienten getestet.

Proteine mit Formfehler

Aus einer Substanz gegen giftige Eiweiß-Verklumpungen soll ein Medikament gegen Parkinson werden

Damit Proteine ihre Aufgaben im Körper erfüllen können, müssen sie die korrekte räumliche Struktur einnehmen. Welch fatale Folgen eine fehlerhafte Faltung haben kann, zeigt eine Erkrankung wie Parkinson: In Zellen des Gehirns falten sich sogenannte Synuclein-Proteine nicht in die richtige Form und bilden daraufhin giftige Verklumpungen. Die betroffenen Zellen sterben schließlich ab.

Am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen analysieren Christian Griesinger und sein Team die räumliche Struktur von Proteinen. Zusammen mit Armin Giese von der Ludwig-Maximilians-Universität München haben sie auch Moleküle getestet und optimiert, die die Verklumpung des Proteins Alpha-Synuclein verhindern. Eine Substanz hat sich als besonders vielversprechend erwiesen: Das anle138b genannte Molekül löst giftige Verklumpungen aus Synuclein und verhindert, dass neue entstehen. Der Wirkstoff greift damit direkt am Auslöser der Krankheit an. Genetisch veränderte Mäuse, die an Parkinson erkranken, können demzufolge ihre Bewegungen länger besser koordinieren und leben dadurch länger beschwerdefrei, wenn sie mit anle138b behandelt werden. Ähnlich erfolgreich lassen sich auch Mäuse mit Alzheimer und sogenannter Multisystematrophie behandeln.

2013 haben Max-Planck-Innovation und die Ludwig-Maximilians-Universität München die weitere Entwicklung des Wirkstoffs an das neu gegründete Pharmaunternehmen Modag auslizenziert. Präklinische Studien zeigten, dass anle138b von Tieren sehr gut vertragen wird. Außerdem wurde der Wirkstoff so weiterentwickelt, dass er in Zukunft dem Menschen als Tablette verabreicht werden kann.

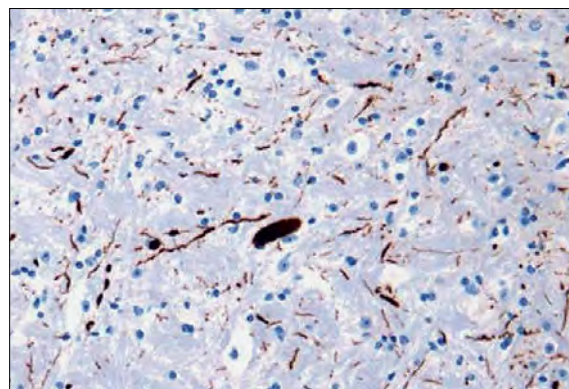
Ende 2019 startete eine klinische Phase-I-Studie mit anle138b. Ziel ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit

der Substanz in gesunden Probanden zu untersuchen. Verläuft diese Studie erfolgreich, plant Modag in einer Phase-II-Studie die Behandlung von Patienten mit Multisystematrophie – einer rasch fortschreitenden, innerhalb von vier bis acht Jahren zum Tod führenden Erkrankung, bei der in verschiedenen Gehirngebieten Alpha-Synuclein verklumpt. Der Wirkstoff sollte aber auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer oder Creutzfeldt-Jakob wirksam sein.

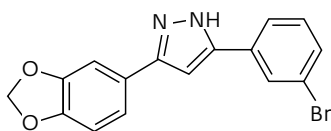
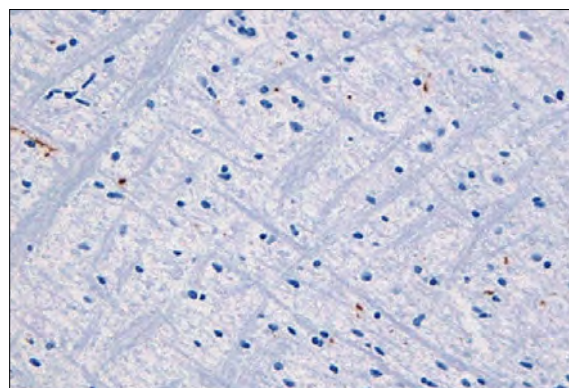
Max-Planck-Innovation hat darüber hinaus Modag im Herbst 2019 eine Lizenz für eine Technologie erteilt, mit der das Unternehmen im Vergleich zu anle138b chemisch leicht veränderte Nachfolgewirkstoffe entwickeln kann, die noch besser oral verabreicht werden können. Mit anle138b und seinen Nachfolgern könnte also eines Tages ein neuer Typ von Medikamenten zur Verfügung stehen, mit dem sich Krankheiten wie Parkinson, Alzheimer oder Multisystematrophie bremsen oder sogar stoppen lassen.

Erhalten Mäuse, die an einer Parkinson-ähnlichen Erkrankung leiden, den Wirkstoff anle138b, bilden sich weniger Synuclein-Ablagerungen (braun) als bei Placebo-behandelten Kontrolltieren.

Placebo



anle138b





Bert Klebl, Geschäftsführer
des Lead Discovery Center
in Dortmund.

„Das LDC überbrückt das Tal des Todes“

Das 2008 gegründete **Lead Discovery Center (LDC)** schließt die Finanzierungslücke zwischen Grundlagenforschung und Medikamentenentwicklung. Im Gespräch beschreibt Geschäftsführer **Bert Klebl** die enge Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern und den Vorbildcharakter des LDC.

TEXT **TOBIAS HERRMANN**

Herr Klebl, die Max-Planck-Gesellschaft konzentriert sich auf Grundlagenforschung. Wie passt dazu eine Einrichtung wie das LDC, das Medikamente hervorbringen soll?

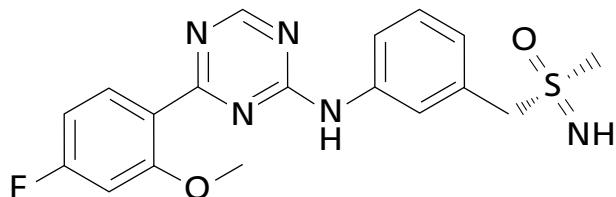
Bert Klebl: Für mich ist das kein Widerspruch. Natürlich zielt Grundlagenforschung zunächst darauf ab, neues Wissen zu schaffen und bestehendes zu erweitern. Doch oft entstehen dabei auch praktisch anwendbare Erkenntnisse. Entdeckt ein Forscher beispielsweise ein Molekül, das medizinisch relevant sein könnte, sollte er diese Idee doch unbedingt weiterverfolgen – vielleicht entpuppt sich die Substanz als Heilmittel gegen eine tödliche Krankheit. Und dabei steht ihm das LDC tatkräftig zur Seite.

Wie läuft die Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern konkret ab?

In der Regel nimmt der Wissenschaftler zunächst Kontakt mit uns auf. Nach mittlerweile zwölf Jahren ist das LDC bei allen Instituten aus der biologisch-medizinischen bzw. chemisch-physikalisch-technischen Sektion gut bekannt. Unsere Mitarbeiter setzen sich dann intensiv mit der Thema-

atik auseinander, führen Gespräche mit Experten und lassen sich vom Wissenschaftler die Hypothese erklären. Dem setzen wir unsere Expertise aus der Wirkstoffentwicklung gegenüber und prüfen, ob das Vorhaben grundsätzlich umsetzbar ist. Ist diese erste Hürde genommen, schreiben wir mit dem Forscher seine Idee und alle wirkstoffrelevanten Aspekte in einem „Investment Proposal“ nieder. Dabei werden überprüfbare Etappenziele festgelegt und das Ziel formuliert. Ein Komitee, das paritätisch aus Mitarbeitern von Max-Planck-Innovation sowie am Fonds Beteiligten besteht, entscheidet dann, ob und wie das Projekt finanziell unterstützt wird.

Was formulieren die Forschenden üblicherweise als Ziel? Anders gefragt: Bis zu welchem Schritt begleiten Sie das Vorhaben? Grundsätzlich begleiten wir die Wirkstoffentwicklung von der ersten Idee bis zum „Proof of Concept“. Wenn sich das Molekül also im Tiermodell bewährt hat, sehen wir unseren Auftrag als erfüllt an und lizenzieren das Produkt zusammen mit den entsprechenden Patenten an ein Pharmaunternehmen. >



Chemische Formel von Atuveciclib. Das Molekül aus der Klasse der sogenannten CDK-Hemmer befindet sich gegenwärtig in einer Phase-I-Studie und ist damit das am weitesten fortgeschrittene Projekt des LDC. Es wird seit 2011 zusammen mit Bayer entwickelt und könnte in der Krebstherapie eingesetzt werden.

Warum steigen die Unternehmen erst so spät ein? Könnte ein Wissenschaftler mit einer vielversprechenden Idee nicht schon früher mit einem Biotechunternehmen kooperieren?

Da wird er nicht viel Glück haben. Abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen gibt es kaum noch forschende Biotech- oder Pharmafirmen, die in den Übergangsbereichen von Grundlagenforschung in frühe Wirkstoffforschung aktiv sind – die meisten Biotechunternehmen haben sich längst auf Serviceleistungen spezialisiert, die für die Firmen deutlich lukrativer sind. Die Pharmaunternehmen hingegen konzentrieren sich auf die späteren Entwicklungsphasen. Denn die Mühlen in der Wirkstoffentwicklung mahlen äußerst langsam. Oft dauert es vier oder fünf Jahre, bis aus einer anfänglichen Idee ein fertiges Produkt für den „Proof of Concept“ wird, das dann idealerweise zwei bis drei Jahre später in klinischen Studien getestet werden kann. Unternehmen steigen erst später in diesen Prozess ein, wenn die

Wertschöpfungskette kürzer ist und das unternehmerische Risiko geringer.

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine Idee als Fehlschlag erweist, ist also zu Beginn am höchsten. Wie oft wird am LDC aus einer Idee eine Ausgründung?

Seit 2008 haben wir rund 80 Projekte in Angriff genommen. Knapp die Hälfte davon sind allerdings noch nicht beendet. Wir können deshalb noch nicht sagen, ob sie erfolgreich sein werden. Aus den übrigen 40 bereits abgeschlossenen Projekten entstanden Lizenzen, gemeinsame Entwicklungsprogramme mit Biotech- und Pharmafirmen und/oder Ausgründungen. In Summe haben wir 19 Projekte erfolgreich abgeschlossen, das entspricht einer Erfolgsquote von ca. 50 Prozent. Natürlich hatten wir auch Fehlschläge zu verzeichnen, das ist in der Medikamentenentwicklung unvermeidbar. Sobald sich abzeichnet, dass eine ursprüngliche Hypothese nicht erfüllt wird, müssen wir darauf entsprechend reagieren.

LEAD DISCOVERY CENTER (LDC)

Das Lead Discovery Center (LDC) wurde 2008 als Ausgründung von Max-Planck-Innovation ins Leben gerufen. Ziel der am biomedizinischen Zentrum in Dortmund angesiedelten Einrichtung ist es, Forschungsprojekte in neuartige Arzneimittel zu überführen und diesen zur Marktreife zu verhelfen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus der Grundlagenforschung werden dabei von einem interdisziplinär arbeitenden Team aus rund 80 Molekularbiologinnen, Pharmakologen und Projektmanagerinnen unterstützt. Bisher wurden 20 Patente angemeldet und 19 Projekte verpartnert.

Indem Sie das Projekt einstampfen?

Nicht unbedingt. Während sich eine Tür schließt, öffnet sich manchmal eine neue. Ein Beispiel: Wir untersuchen am LDC einen Mechanismus, der an einer Stoffwechselerkrankung beteiligt ist, und entwickeln dafür einen Wirkstoff – dieses Vorhaben erweist sich jedoch als eine Sackgasse. Bei unseren Versuchen stellen wir aber fest: Der Mechanismus spielt eine viel größere Rolle bei neurodegenerativen Störungen. Danach überarbeiten wir die Hypothese, überlegen uns eine andere Herangehensweise und verfolgen den neuen Ansatz. Diese Flexibilität haben Pharmaunternehmen in der Regel nicht, da deren therapeutischer Fokus meistens sehr eng begrenzt ist und sie auch stärker unter dem Druck stehen, schnell Geld generieren zu müssen.

Apropos Geld: Wie finanziert sich das LDC?

In den ersten zehn Jahren wurden viele Projekte von der Max-Planck-Gesellschaft unter einem Kooperationsrahmen finanziert, pro Jahr stellte sie bis Mitte 2018 sechs Millionen Euro für Projektarbeiten zur Verfügung, bei einem Gesamtumsatz des LDC von knapp über elf Millionen Euro im gleichen Jahr. Diese Summe für Projektfinanzierungen wurde jetzt auf drei Millionen Euro pro Jahr reduziert. Allerdings steht mit einer neuen, Fonds-ähnlichen Struktur eine weitere stabile Finanzierungsquelle zur Verfügung. Dieser KHAN-I getaufte Fonds liefert – zusätzlich zu komplett neuen Wirkstoffforschungsansätzen – drei Millionen Euro pro Jahr als Gegenfinanzierung, sodass wir nach wie vor mindestens sechs Millionen Euro für Projektideen der Max-Planck-Gesellschaft zur Verfügung haben. Darüber hinaus haben wir am LDC stets andere Einnahmequellen geschaffen. Dazu zählen externe Fördermittel, Rückaufträge der Industrie oder Erlöse aus Lizenzierungen.

Gibt es auch Rückflüsse an die Max-Planck-Gesellschaft?

Ja, das Ganze ist ein sehr dynamisches System. In den Verträgen mit den Kooperationspartnern werden Zahlungen festgelegt, die an gewisse Meilensteine gekoppelt sind. Und sobald ein Produkt auf

dem Markt ist, erhalten MPG und LDC eine prozentuale Umsatzbeteiligung. Letzteres ist dabei ein relativ neues Phänomen, denn wegen der langen Laufzeiten in der Medikamentenentwicklung beginnen wir gerade erst, die Früchte unserer Arbeit zu ernten.

Arbeiten Sie ausschließlich mit Max-Planck-Projekten?

Bis 2018 stammte die Mehrzahl der Ursprungsideen aus einem Max-Planck-Institut. Durch die Fonds-ähnliche Struktur er-

weitert sich das Portfolio in Zukunft synergistisch. Zu den Investoren des KHAN-Fonds zählen neben der Max-Planck-Förderstiftung beispielsweise auch die Förderbank des Bundes aus Österreich – und die erwartet im Gegenzug natürlich eine Unterstützung für österreichische Forschungsprojekte. Zudem erhalten wir von verschiedenen Seiten Fördermittel, sodass wir seit jeher auch Projekte von Dritten verfolgen. Aber um das ganz klar zu sagen: Auch in Zukunft liegt unser Fokus eindeutig auf den Max-Planck-Instituten.

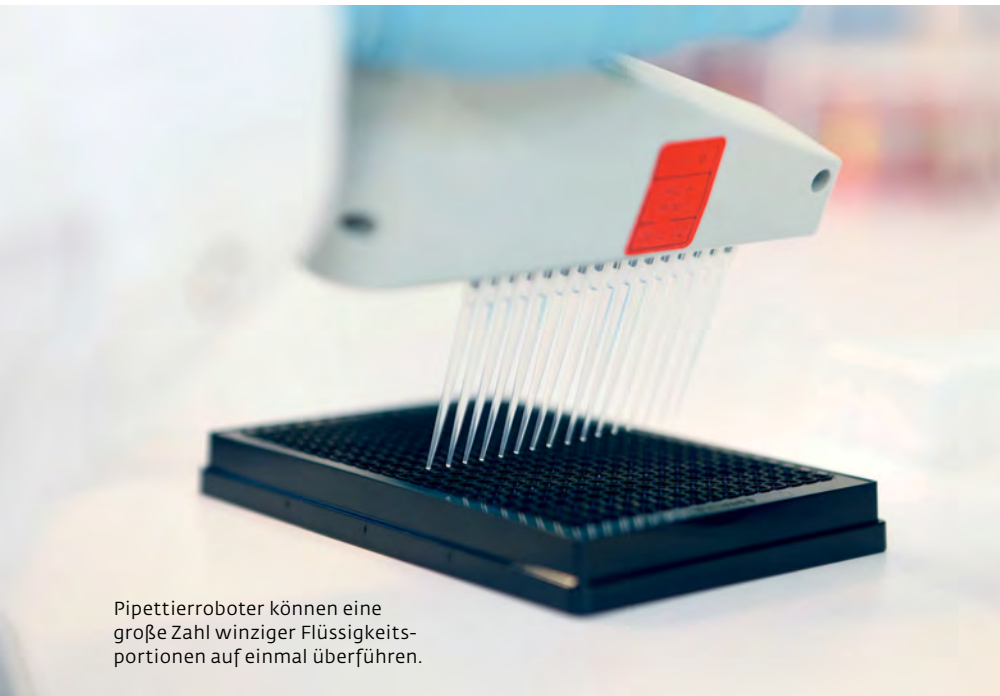
Bei der Gründung 2008 waren am LDC rund 30 Mitarbeiter beschäftigt, nun sind es 80. Wollen Sie weiter expandieren? Und besitzen Sie dafür überhaupt die notwendigen räumlichen Kapazitäten?

Angesichts des stetig steigenden Umsatzes erwarten wir in den nächsten Jahren, die 100-Mitarbeiter-Grenze zu knacken. Und ja, da wird es räumlich langsam eng. Wir können jedoch nachrücken. Das biomedizinische Zentrum in Dortmund, an dem wir angesiedelt sind, wird kontinuierlich erweitert. Für Ende 2021 ist dort ein

Viele Vorgänge sind am LDC automatisiert. Dieses Analysegerät kann die Bindung kleiner Moleküle an Proteine mit hoher Empfindlichkeit messen.



Foto: Lead Discovery Center



Pipettierroboter können eine große Zahl winziger Flüssigkeitsportionen auf einmal überführen.

KREBSZELLEN IM MÜLL ERSTICKEN

Mitte Januar 2020 besiegelte ein Joint-Venture, bestehend aus LDC, der koreanischen Pharmafirma Qurient und dem Nobelpreisträger Robert Huber, die Gründung von QLi5 Therapeutics, der jüngsten Erfolgsgeschichte des LDC. Robert Huber ist dabei der Ideengeber, auf dessen Forschung das Vorhaben basiert. Konkret beschäftigt sich QLi5 mit der Suche nach sogenannten Proteasom-Inhibitoren. Die hindern die Zelle daran, nicht mehr benötigte Proteine abzubauen. Dadurch „erstickt“ die Zelle an diesem Proteinschutt; es kommt zur Apoptose, also zum Zelltod. Auf diese Weise können Krebszellen effektiv zerstört werden.

Huber, mittlerweile emeritierter Direktor am Max-Planck-Institut für Biochemie, verfolgt diesen therapeutischen Ansatz auch mit Unterstützung des LDC seit langer Zeit. Vor einigen Jahren ist Merck als strategischer Partner eingestiegen, an QLi5 ist das Darmstädter Pharmaunternehmen allerdings nicht beteiligt. Stattdessen agiert die in Seoul ansässige Biotechfirma Qurient als Kooperationspartner und primärer Geldgeber. „Dass der Firmensitz von QLi5 dennoch in Dortmund ist, zeigt das hohe Vertrauen von Qurient in das LDC“, sagt Robert Huber. „Das hat sich das LDC jedoch auch redlich verdient, denn der Erfolg von Qurient basiert im Wesentlichen auf zwei vom LDC unterstützten Produkten.“ Es sei daher nur logisch, dass die Südkoreaner die Kooperation mit dem LDC weiter ausbauen wollen. Ein weiterer Fingerzeig für die sehr enge Zusammenarbeit ist die Ernennung von Michael Hamacher, seit 2008 am LDC tätig, zum Geschäftsführer von QLi5.

Neubau geplant. Wir wollen den eingeschlagenen Weg des Erfolgs weitergehen.

Und dann gibt es ja auch noch den Standort in München...

Richtig. In München, genauer gesagt: in Planegg, haben wir 2016 eine Filiale eröffnet, die auf die Entwicklung therapeutischer Antikörper spezialisiert ist. Das LDC Biologics ist im Herzen des Münchner Biotech-Clusters untergebracht, das als Zentrum der Wirkstoffforschung in Deutschland gilt. Auch an diesem Standort wird es in den nächsten Jahren zu Erweiterungen kommen.

Reicht das, um der wachsenden Nachfrage Herr zu werden?

Unser Wachstum ist nicht grenzenlos, bereits jetzt könnten wir deutlich mehr Projekte anschieben, als es unsere Kapazitäten erlauben. Ich würde mir daher wünschen, dass sich andere Institutionen ein Beispiel am LDC nehmen. Der Bedarf ist auf jeden Fall gegeben, pharmazeutische Grundlagenforschung wartet allorten auf Anwendung. Die Max-Planck-Gesellschaft hat diese Notwendigkeit frühzeitig erkannt und mit dem LDC ein effektives Instrument geschaffen, um das „Tal des Todes“ – also die übliche Finanzierungslücke zwischen Grundlagenforschung und kommerzieller Anwendung – zu überbrücken.

Vermissen Sie dabei Unterstützung durch den Staat?

Das LDC erfüllt meiner Meinung nach eine Art politisches Mandat. Die Politik fordert vehement zukunftsfähige Start-ups und Ausgründungen. Ich denke, diesen Anspruch können wir ganz gut erfüllen, unsere bisherige Erfolgsquote spricht für sich. Soweit ich weiß, plant die Bundesregierung gegenwärtig einen Translationsfonds. Das wäre ein guter erster Schritt, den wir vom LDC natürlich begrüßen würden. Ansonsten kann ich nur an jeden Entscheidungsträger appellieren, es uns gleichzutun. Wir vom LDC stehen dabei gerne beratend zur Seite!

WE INVEST IN PEOPLE.

VENTURE CAPITAL FOR HIGH-TECH FOUNDERS.
MADE IN GERMANY.

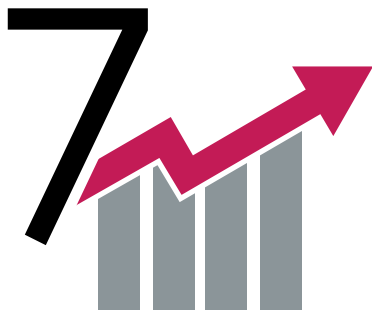
- +++ Der High-Tech Gründerfonds ist DER Seedinvestor für innovative Technologien und Geschäftsmodelle.
- +++ Wir unterstützen erfolgreich die besten Gründerinnen und Gründer, deren Ideen ganze Industrien revolutionieren können und das Leben der Menschen verbessern.
- +++ Von der Gründung bis zum Exit.

50 JAHRE
MAX-PLANCK-INNOVATION
HERZLICHEN
GLÜCKWUNSCH
& DANKE!
FÜR DIE GUTE ZUSAMMENARBEIT



Unsere Fonds Investoren





ANZAHL BÖRSENNOTIERTER
UNTERNEHMEN



ANZAHL DER
UNTERNEHMENSVERKÄUFE

ANZAHL DER
ARBEITSPLÄTZE



rd. **6000**

Facts Figures

„Dem Anwenden muss das Erkennen vorausgehen“ –
gemäß dem Motto der Max-Planck-Gesellschaft
hat Max-Planck-Innovation entscheidend
dazu beigetragen, dass aus wissenschaftlichen
Erkenntnissen Produkte werden.

GESAMTERLÖS

rd. **490**
Mio. €



rd. **4450**

ANZAHL DER
ERFINDUNGEN

ANZAHL DER
VERWERTUNGSVERTRÄGE



rd. **2680**



156

ANZAHL DER
AUSGRÜNDUNGEN

Standorte

- Institut / Forschungsstelle
- Teilinstitut / Außenstelle
- Sonstige Forschungseinrichtungen
- Assoziierte Forschungseinrichtungen

Niederlande

- Nimwegen

Italien

- Rom
- Florenz

USA

- Jupiter, Florida

Brasilien

- Manaus

Luxemburg

- Luxemburg



MAX PLANCK
GESELLSCHAFT



Impressum

MAXPLANCKFORSCHUNG wird herausgegeben von der Wissenschafts- und Unternehmenskommunikation der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V., vereinsrechtlicher Sitz: Berlin.
ISSN 1616-4172

Redaktionsanschrift

Hofgartenstraße 8
80539 München
Telefon: 089 2108-1719 / -1276 (vormittags)
E-Mail: mpf@gv.mpg.de
Internet: www.mpg.de/mpforschung
Kostenlose App: www.mpg.de/mpf-mobil

Verantwortlich für den Inhalt

Dr. Christina Beck (-1276)

Redaktionsleitung

Peter Hergersberg (Chemie, Physik, Technik; -1536)
Helmut Hornung (Astronomie; -1404)

Redaktion

Tobias Herrmann (Biologie, Medizin; -2012)
Dr. Harald Rösch (Biologie, Medizin; -1756)
Mechthild Zimmermann (Kultur, Gesellschaft; -1720)

Bildredaktion

Susanne Schauer (-1562)
Annabell Kopp

Gestaltung

Julia Kessler, Sandra Koch
Voßstraße 9
81543 München
Telefon: 089 27818770
E-Mail: projekte@designergold.de

Litho

KSA Media GmbH
Zeuggasse 7
86150 Augsburg

Druck & Vertrieb

Vogel Druck- & Medienservice GmbH
Leibnizstraße 5
97204 Höchberg

Anzeigenleitung

Beatrice Rieck
Vogel Druck- & Medienservice GmbH
Leibnizstraße 5
97204 Höchberg
Telefon: 0931 4600-2721
E-Mail: beatrice.rieck@vogel-druck.de

MAXPLANCKFORSCHUNG berichtet über aktuelle Forschungsarbeiten an den **Max-Planck-Instituten** und richtet sich an ein breites wissenschaftsinteressiertes Publikum. Die Redaktion bemüht sich, auch komplexe wissenschaftliche Inhalte möglichst allgemeinverständlich aufzubereiten. Das Heft erscheint in deutscher und englischer Sprache (**MAXPLANCKRESEARCH**) jeweils mit vier Ausgaben pro Jahr; die Auflage dieser Ausgabe beträgt 85 000 Exemplare (**MAXPLANCKRESEARCH**: 10 000 Exemplare). Der Bezug ist kostenlos. Ein Nachdruck der Texte ist nur mit Genehmigung der Redaktion gestattet; Bildrechte können nach Rücksprache erteilt werden. Die in **MAXPLANCKFORSCHUNG** vertretenen Auffassungen und Meinungen können nicht als offizielle Stellungnahme der **Max-Planck-Gesellschaft** und ihrer Organe interpretiert werden.

Auflage dieser Spezial-Ausgabe: 10 000 Exemplare.

Die **Max-Planck-Gesellschaft** zur Förderung der Wissenschaften e.V. unterhält 86 Institute und Forschungseinrichtungen, in denen rund 23 400 Personen forschen und arbeiten, davon etwa 6 700 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Jahresetat 2018 umfasste insgesamt 1,8 Milliarden Euro. Die **Max-Planck-Institute** betreiben Grundlagenforschung in den Natur-, Lebens- und Geisteswissenschaften. Die **Max-Planck-Gesellschaft** ist eine gemeinnützige Organisation des privaten Rechts in der Form eines eingetragenen Vereins. Ihr zentrales Entscheidungsgremium ist der Senat, in dem Politik, Wissenschaft und sachverständige Öffentlichkeit vertreten sind.

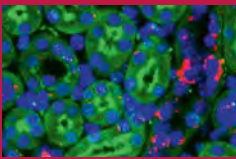
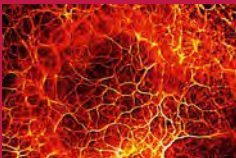
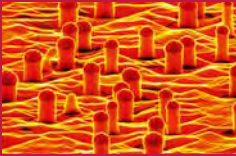
Zur besseren Lesbarkeit haben wir in den Texten teilweise nur die männliche Sprachform verwendet. Mit den gewählten Formulierungen sind jedoch alle Geschlechter gleichermaßen angesprochen.

MAXPLANCKFORSCHUNG wird auf Papier aus vorbildlicher Forstwirtschaft gedruckt und trägt das Siegel des Forest Stewardship Council® (FSC®)





Connecting Science and Business.



Als Technologietransfer-Organisation der Max-Planck-Gesellschaft ist Max-Planck-Innovation das Bindeglied zwischen Industrie und Grundlagenforschung. Mit unserem interdisziplinären Team beraten und unterstützen wir die Wissenschaftler bei der Bewertung von Erfindungen, der Anmeldung von Patenten sowie der Gründung von Unternehmen. Der Industrie bieten wir einen zentralen Zugang zu den Innovationen der Max-Planck-Institute. Damit erfüllen wir eine wichtige Aufgabe: den Transfer von Ergebnissen der Grundlagenforschung in wirtschaftlich und gesellschaftlich nützliche Produkte.

Connecting Science and Business

