

Streptomyceten als Wirkstofflieferanten

Workshop Materials Valley

Hanau, 22.04.2010

Dr. Michael Lambert, WCH-CHD-PI

I. Intro

II. Streptomyceten

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

IV. Streptomyceten und Heraeus

V. Zusammenfassung

I. Intro

Web Bilder Videos Maps News Shopping E-Mail Mehr ▾

[Webprotokoll](#) | [Sucheinstellungen](#) | [Anmelden](#)

[Erweiterte Suche](#)

Suche: Das Web Seiten auf Deutsch Seiten aus Deutschland

Web [Optionen anzeigen...](#)

Ergebnisse 1 - 10 von ungefähr **1.190.000** für **streptomycetes**. (0,30 Sekunden)

Streptomyceten – Wikipedia

Die Gattung **Streptomycetes**, die eine große Anzahl Arten umfasst,; Die Familie Streptomycetaceae, die neben der artenreichen Gattung **Streptomycetes** auch weitere, ...
[Gestalt, Zellstruktur](#) - [Stoffwechsel](#) - [Vorkommen, Lebensweise](#)
de.wikipedia.org/wiki/Streptomyceten - Im Cache - Ähnlich

Streptomycetes – Wikipedia

Streptomycetes ist eine Gattung der Actinobacteria. Die Arten dieser Gattung sind Gram-positiv, aerob, Mycel-bildend, mehrzellig, haben einen hohen GC-Gehalt ...
de.wikipedia.org/wiki/Streptomycetes - Im Cache

[Weitere Ergebnisse anzeigen von de.wikipedia.org](#)

Web Bilder Videos Maps News Shopping E-Mail Mehr ▾

[Webprotokoll](#) | [Sucheinstellungen](#) | [Anmelden](#)

[Erweiterte Suche](#)

Suche: Das Web Seiten auf Deutsch Seiten aus Deutschland

Web [Optionen anzeigen...](#)

Ergebnisse 1 - 10 von ungefähr **853.000** für **penicillium**. (0,52 Sekunden)

Penicillium – Wikipedia

Penicillium ist eine Gattung von Schlauchpilzen aus der Ordnung der Eurotiales. Sie werden wegen der Pinselform ihrer Konidienträgern mit den Konidien auch ...
[Merkmale](#) - [Lebensweise](#) - [Wirtschaftliche Bedeutung](#) - [Literatur](#)
de.wikipedia.org/wiki/Penicillium - Im Cache - Ähnlich

Penicillium chrysogenum – Wikipedia

Penicillium chrysogenum ist ein Schimmelpilz der Gattung **Penicillium**. Er war vorher auch als **Penicillium notatum** bekannt. **Penicillium chrysogenum** ist in der ...
de.wikipedia.org/wiki/Penicillium_chrysogenum - Im Cache - Ähnlich

[Weitere Ergebnisse anzeigen von de.wikipedia.org](#)

I. Intro

II. Streptomyceten

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

IV. Streptomyceten und Heraeus

V. Zusammenfassung

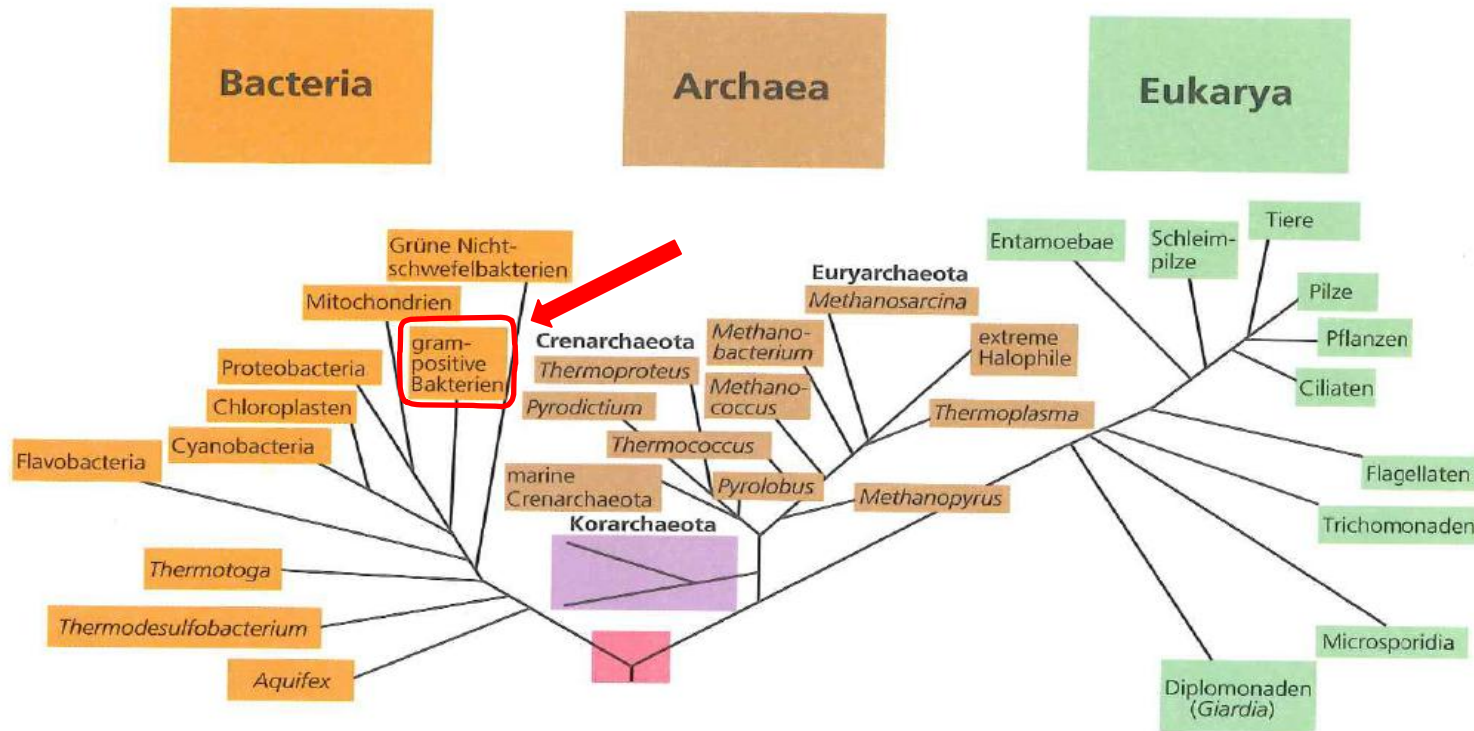
II. Streptomyceten

Phylogenetischer Stammbaum des Lebens

(→ Sequenzanalysen an 16S- und 18S-rRNA)

Prokaryonten
(ca. 10.000 Arten)

Eukaryonten
(ca. 2 Mio. Arten)



← Domänen

II. Streptomyceten

Systematische Einordnung innerhalb der gram-positiven Bakterien

Klasse: Actinobacteria

Ordnung: Actinomycetales (Strahlenpilze)
(actino (grch.): ausstrahlen)

Familie: Streptomycetaceae

Gattung: Streptomyces
(strepto (grch.): drehen, wickeln)

(Weitere Gattungen: Streptoverticillium, Sporichthya,
Kitasatoa, Chainia, Microcellobosporia)

Art: Streptomyces sp.
→ ca. 500 beschriebene Arten

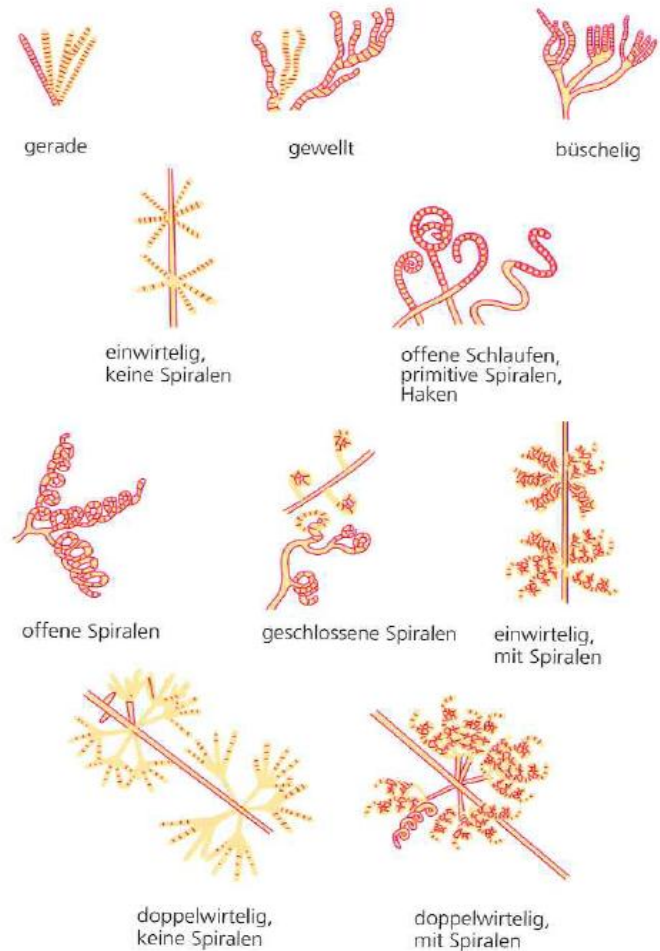
Bsp.: S. griseus, S. aureofaciens, S. venezuelae,
S. erythreus, S. peucetius

II. Streptomyceten

Charakteristika von Streptomyceten

Pilzähnliches Wachstum

- **Bildung stark verzweigter Mycelien (Luft- und Substratmycel)**
- **Konidienbildung (Sporen) durch Segmentierung von vielkernigen Sporophoren (häufig pigmentiert)**
- **Morphologische Charakterisierung nach Art der sporentragenden Strukturen**

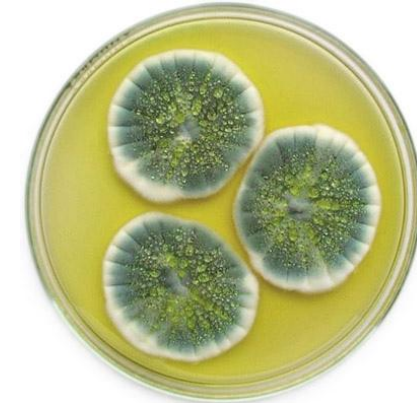
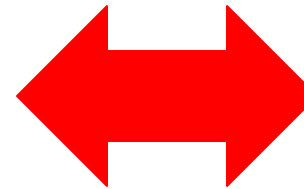


II. Streptomyceten

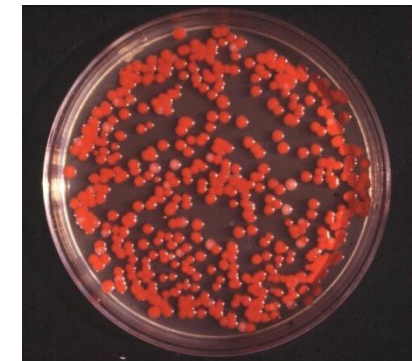
Morphologien auf Agarplatte



Streptomyceten



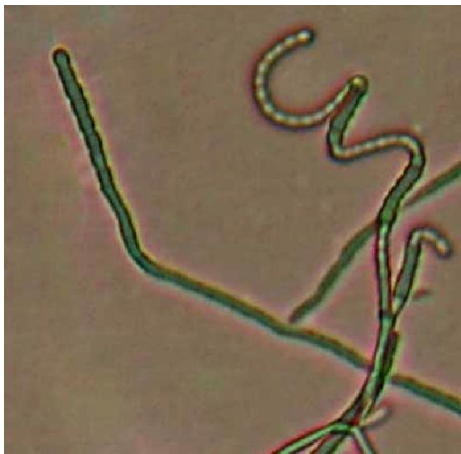
Pilz



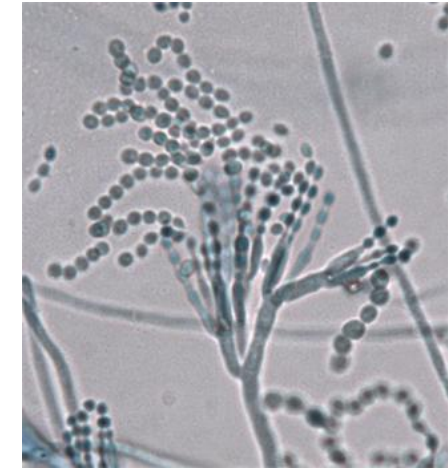
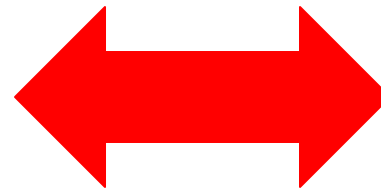
Bakterium

II. Streptomyceten

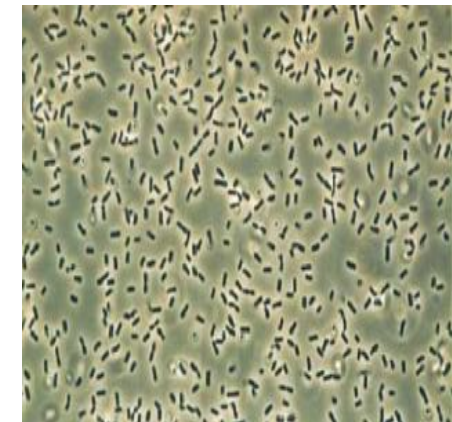
Morphologien unter dem Mikroskop



Streptomyceten



Pilz



Bakterium

II. Streptomyceten

Weitere Charakteristika von Streptomyceten

- **Gram-positiv**
- **strikt aerob**
- **chemoorganotroph**
- **unbeweglich / keine Geißeln**
- **typische Bodenbakterien (Bsp. Geosmin)**
- **hohe GC-Gehalte (69-75 %)**
- **Kultivierung bevorzugt über komplexe Nährböden**
- **längere Generationszeiten (2 – 4 h ↔ E. coli << 1 h)**
- **ca. 500 beschriebene Arten**
- **nur sehr wenige pathogene Arten**
(7 x pflanzenpathogen, darunter Kartoffelschorf-Erreger *S. scabies*;
2 x humanpathogen: *S. sudanensis*, *S. somaliensis* → Hauterkrankungen/Mycetoma)
- **Wirkstoff-/Antibiotika-Produzenten hoher Vielfalt (Anzahl, Struktur, Wirkung)**

I. Intro

II. Streptomyceten

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

IV. Streptomyceten und Heraeus

V. Zusammenfassung

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

Historie

- 1928: Entdeckung von Penicillin durch Fleming (P. notatum) als erstes Antibiotikum überhaupt**
- 1943: Entdeckung von Streptomycin durch Schatz als erstes Antibiotikum aus Streptomyceten (S. griseus)**
- 1947: Choramphenicol aus S. venezuelae**
- 1948: Tetracycline aus S. aureofaciens**
- 1948: Nystatin erstes Antimykotikum überhaupt (S. noursei)**
- 1949: Actinomycin D aus S. antibioticus**
- 1952: Waksman erhält Nobelpreis für Medizin
→ Streptomycin erstes Antibiotikum gegen Tuberkulose**

.....

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

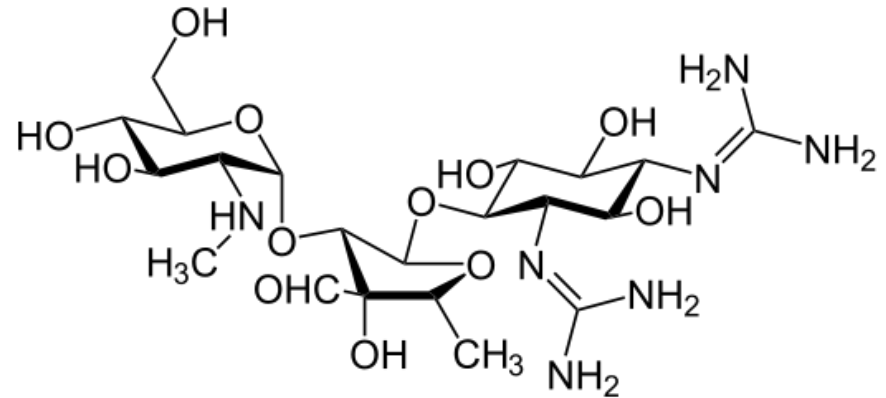
Wirkstoff-Vielfalt bezüglich Anzahl

**Von
ca. 6000
bekannten Antibiotika/Wirkstoffen werden
ca. 4000
von Streptomyceten produziert (= 2/3) !**

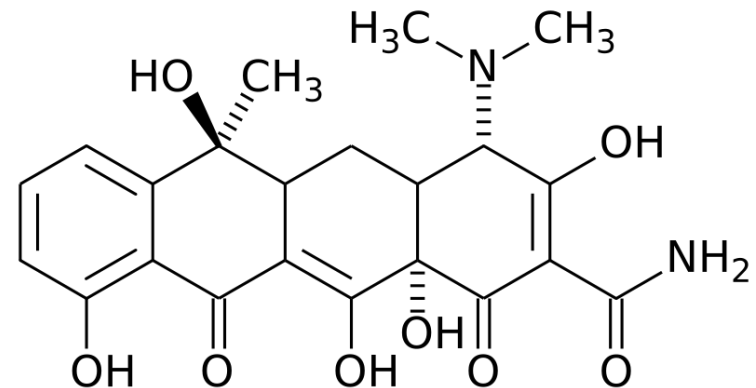
III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

Wirkstoff-Vielfalt bezüglich chemischer Struktur (1)**Aminoglykoside**

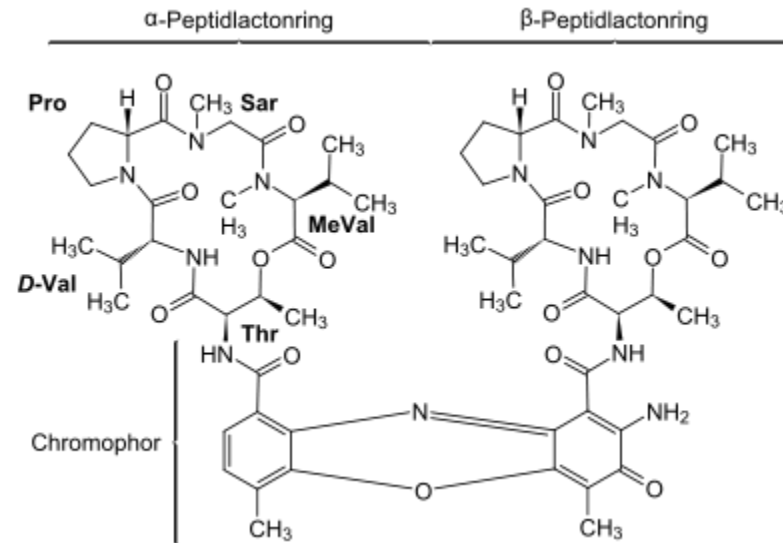
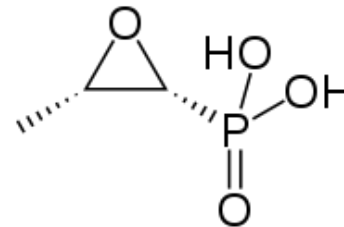
(Bsp.: Streptomycin, Spectinomycin,
Kanamycin, Neomycin)

**Tetracycline**

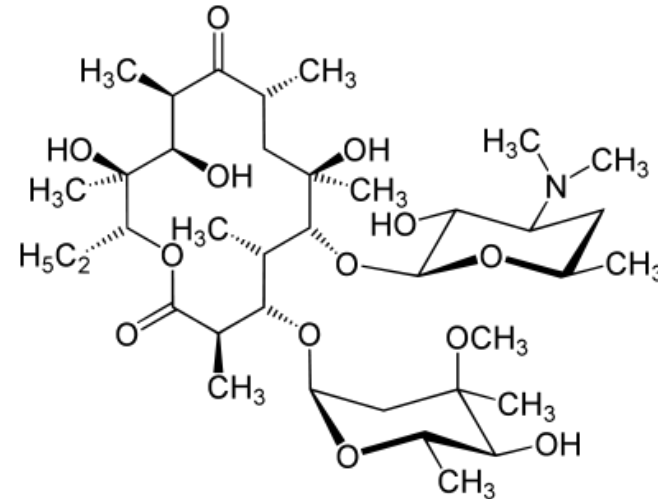
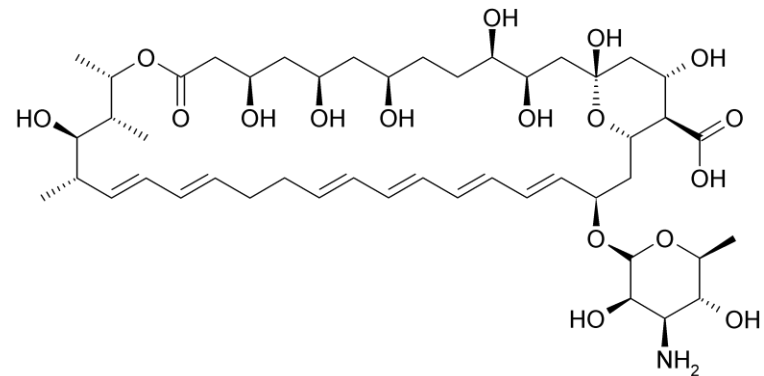
(Bsp.: Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin)



III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

Wirkstoff-Vielfalt bezüglich chemischer Struktur (2)**Polypeptid-Antibiotika****(Bsp.: Actinomycin D)****Aliphatische P-Verbindungen****(Bsp.: Fosfomycin)**

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

Wirkstoff-Vielfalt bezüglich chemischer Struktur (3)**Makrolide (Makrolactone)**(Bsp.: Erythromycin, Clindamycin, Carbomycin)**Polyene**(Bsp.: Nystatin, Amphotericin B)

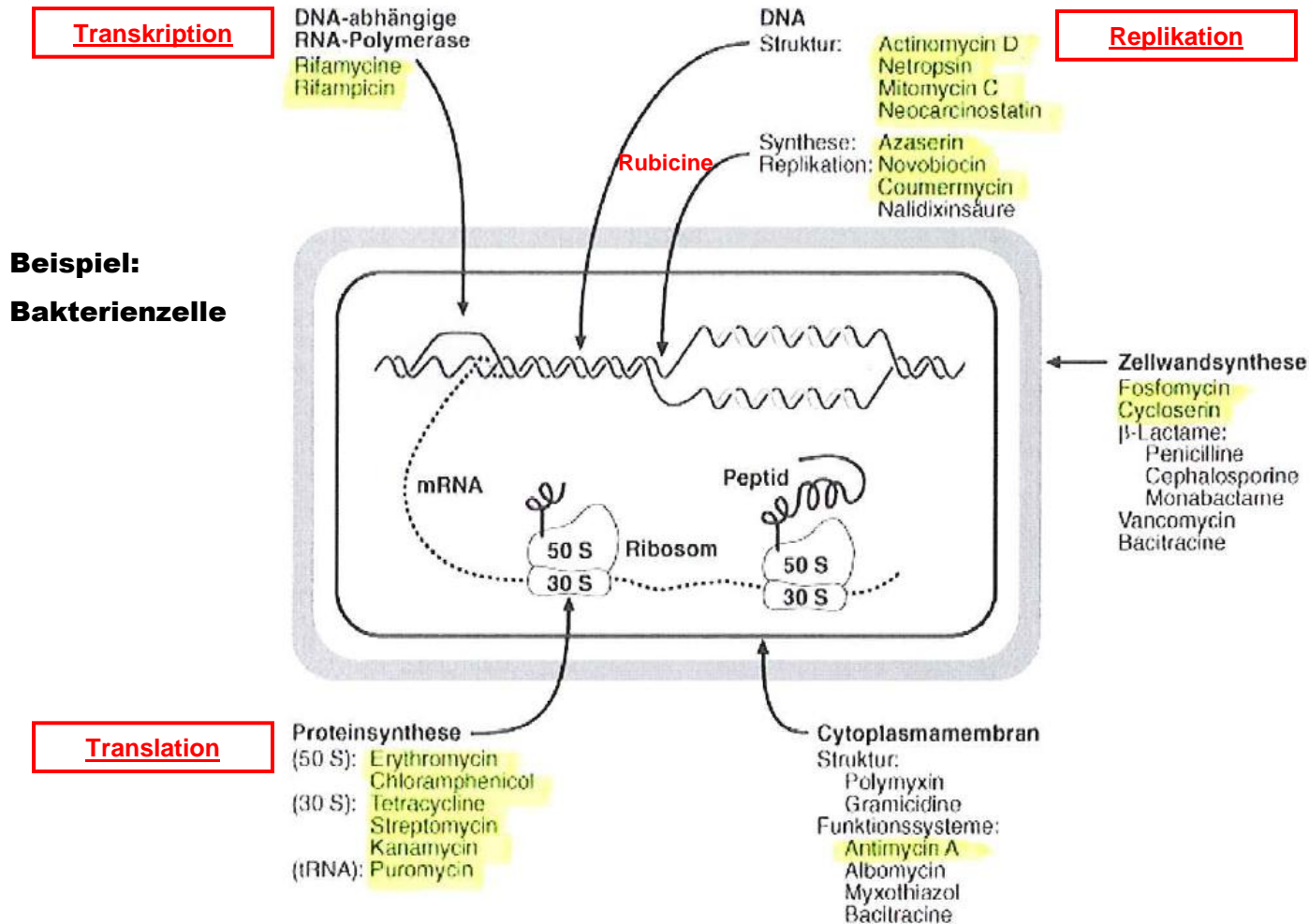
III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

Wirkstoff-Vielfalt bezüglich chemischer Struktur (4)

- **Aminosäurederivate** (Bsp.: Cycloserin)
- **N-haltige Heterocyclen** (Bsp.: Nikkomycin, Polyoxin)
- **O-haltige Heterocyclen** (Bsp.: Monensin)
- **Benzochinone** (Bsp.: Mitomycin C)
- **Glykopeptide** (Bsp. Bleomycin)
- **C-Glykoside** (Bsp.: Chromomycin)
- **Ansamycine** (Bsp.: Rifamycin)
- **Anthracycline** (Bsp. Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin)
-

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

Wirkstoff-Vielfalt bezüglich Wirkungsweise



I. Intro

II. Streptomyceten

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

IV. Streptomyceten und Heraeus

V. Zusammenfassung

IV. Streptomyceten und Heraeus

W. C. Heraeus GmbH

Divisions

Chemicals CHD	Contact Materials CMD	Engineered Materials EMD	Medical Components MCD	Thick Film Materials TFD	Thin Film Materials TMD	Trading TRD
						


Business Units

CA Catalysts	AM Assembly Materials	ET Electro Technology	AC Assemblies & Coiling	CC Ceramic Colours	ELC Electronics
CP Chemical Products	BW Bonding Wires	FM Functional Materials	MM Materials & Machining	PV Photovoltaic	LAC Large Area Coating
PI Pharma- ceutical Ingredients		PT Packaging Technology	WP Wire Processing	TH Thick Film	MDS Magnetic Data Storage
RC Recycling		PM Precious Metals Technology			
		ST Special Metals Technology			


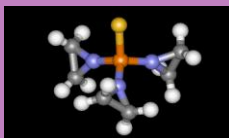
IV. Streptomyceten und Heraeus

Historie und Know-How Entwicklung der BU CHD-PI


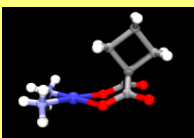
- Kräftigung einer starken Nischen-Position
 - Wettbewerbsfähige Produktion mit Hilfe der Biotechnologie
 - Tumortheraeutische Anwendungen erfordern verstärkt immer komplexere Moleküle
-
- Zugang zu weiteren Tumorthapien
 - Ausweitung des Produktportfolios mit Hilfe des bestehenden Kundenstammes
 - Erweiterung um neue Technologien
-
- Zugang zu „Anti-cancer“ Industrie
 - Beherrschung pharma-regulatorischer Anforderungen
 - Sichere Handhabung hochtox. Substanzen
 - Zweit-Applikation für bereits existierende technische Produkte



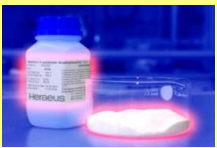
Auf Fermentation basierende APIs seit 2009:
Rubicine und andere

Non-PM basierende APIs (organisch) seit 1996:
Dacarbazin, 5-Ala, andere

PM-basierende (anorganische) APIs seit 1982:
Cis-, Carbo-, Oxali- und Picoplatin



Pt-Salze aus Recycling



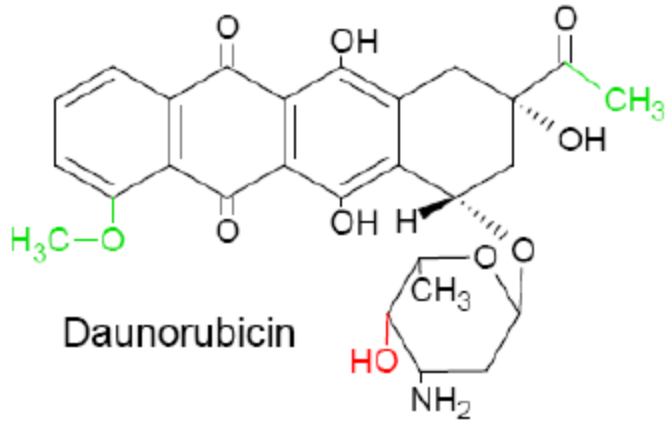
IV. Streptomyceten und Heraeus

Was sind Rubicine?

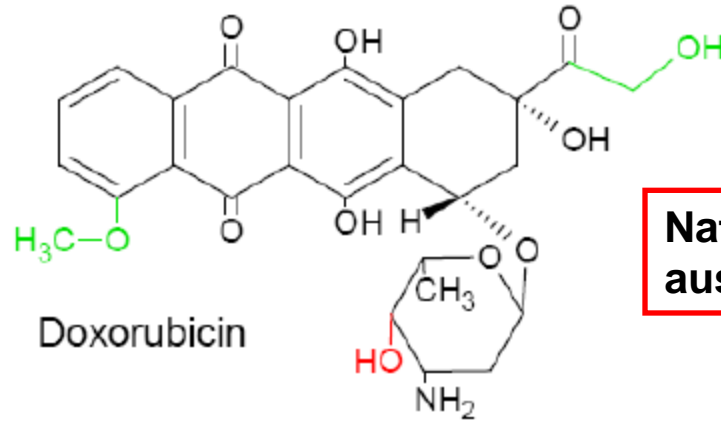
- **Anthrazyklin-Antibiotika**
- **erstmalig isoliert 1958 aus *S. peucetius* (Daunorubicin)**
- **erstmalig FDA-Zulassung 1974 (Doxorubicin)**
- **Anwendung als Cytostatika in der Chemotherapie**
- **Sehr breites Wirkungs- und Anwendungsspektrum (2010: ca. 2/3 der Krebsbehandlungen mit Anthrazyklinen)**
- **Starke Nebenwirkungen, v. a. Kardiotoxizität durch Radikalbildung!**
- **Vielfältige Schädigungsmechanismen, v. a. DNA-Interkalation und Hemmung Topoisomerase II**

IV. Streptomyceten und Heraeus

Wichtige Rubicine

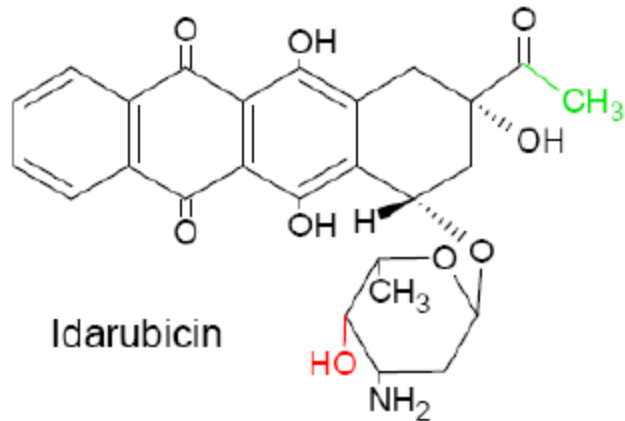


Daunorubicin

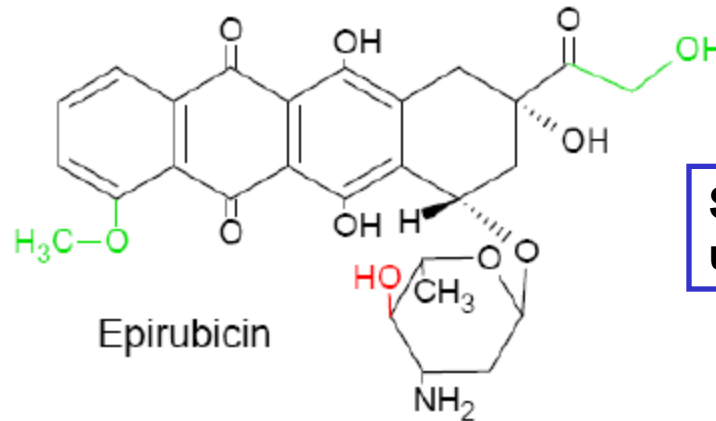


Doxorubicin

**Natürliche Rubicine
aus Streptomyceten**



Idarubicin



Epirubicin

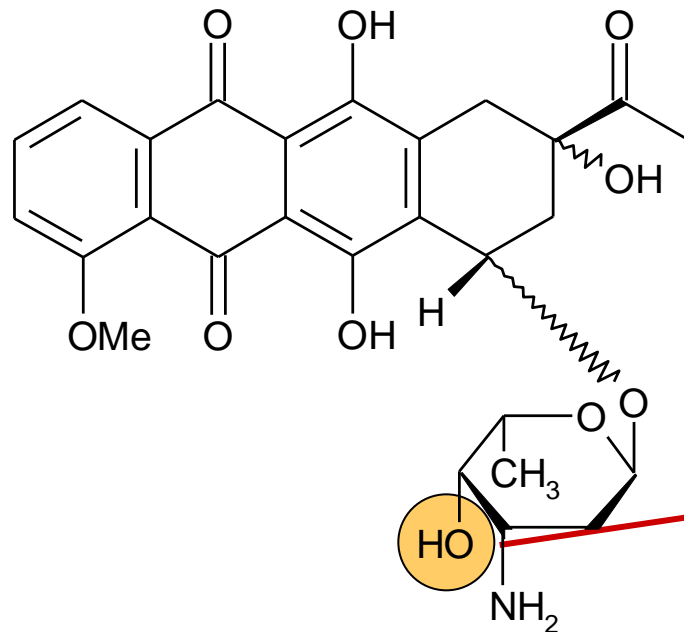
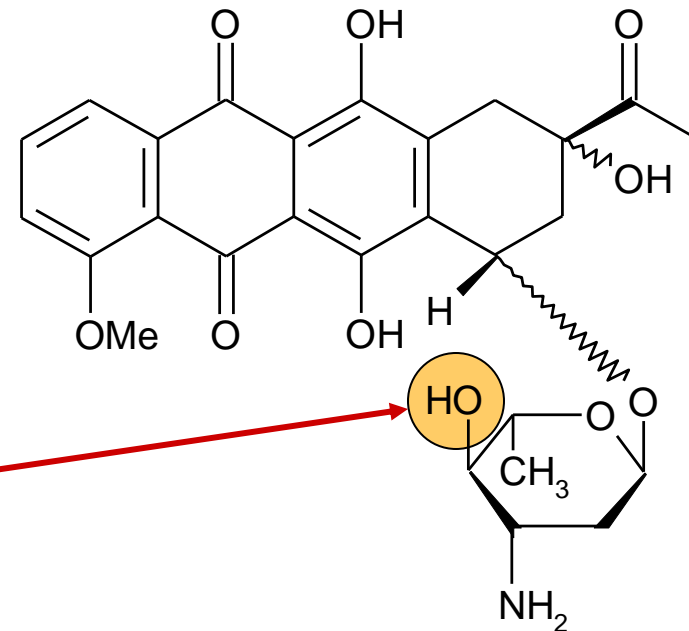
**Semisynthetisch
und/oder GVO**

IV. Streptomyceten und Heraeus

Wichtige Rubicine im Vergleich

	Wirkstoff	Herstellung	Primäre Anwendung	Handelsname	Wirkungsweise	Darreichung	+ / -
1. Generation	Daunorubicin	S. peucetius, S. coeruleorubidus	myelische Leukämie, akute lymphatische Leukämie	Cerubidin Daunoblastis	DNA-Interkalation; Hemmung Topoisomerase II	intravenös	hohe Cardio- toxizität
	Doxorubicin	S. peucetius var. caesius, semisynthetisch (aus Daunorubicin)	Mammakarzinom (Brustkrebs), Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Leukämie	Adriblastin Adrimedac Caelyx	DNA-Interkalation; Hemmung Topoisomerase II	intravenös	hohe Cardio- toxizität; erweitertes Wirkungs- spektrum
2. Generation	Epirubicin	semisynthetisch (aus Daunorubicin); <u>Heraeus:</u> semisynthetisch aus EpiDA (Streptomyces GVO)	Mammakarzinom (Brustkrebs), Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Leukämie	Farmorubicin Ellence	DNA-Interkalation; Hemmung Topoisomerase II	intravenös	geringere Cardio- toxizität (umstritten); höhere kumulative Dosis
	Idarubicin	semisynthetisch (aus Daunorubicin), <u>Heraeus:</u> über Biotransformation durch Streptomyces GVO	myelische Leukämie, akute lymphatische Leukämie, Mammakarzinom	Zavedos	DNA-Interkalation; Hemmung Topoisomerase II	oral (Kapsel)	orale Dosierung; bessere zelluläre Aufnahme
3. Generation	Sabarubicin	semisynthetisch, Disaccharid !	Mammakarzinom (Brustkrebs), Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Leukämie	klinische Phase	DNA-Interkalation; Hemmung Topoisomerase II	intravenös	geringere Cardio- toxizität

IV. Streptomyceten und Heraeus

Beispiel: Epirubicin (1)**Streptomyces Wildtyp****Daunorubicin****Streptomyces GVO****4'-Epidaurubicin**

IV. Streptomyceten und Heraeus

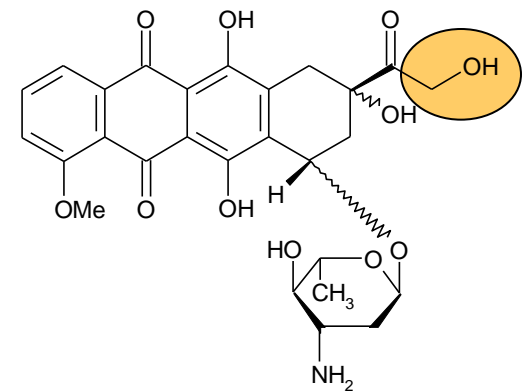
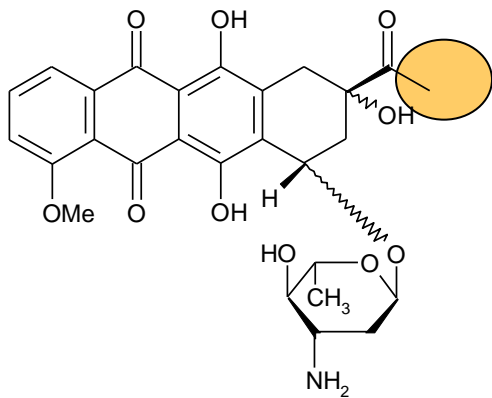
Beispiel: Epirubicin (2)

UPSTREAM (Fermentation)

Nährstoffe + Streptomyces GVO \longrightarrow 4'-Epidaunorubicin
(gebunden auf Adsorberharz)

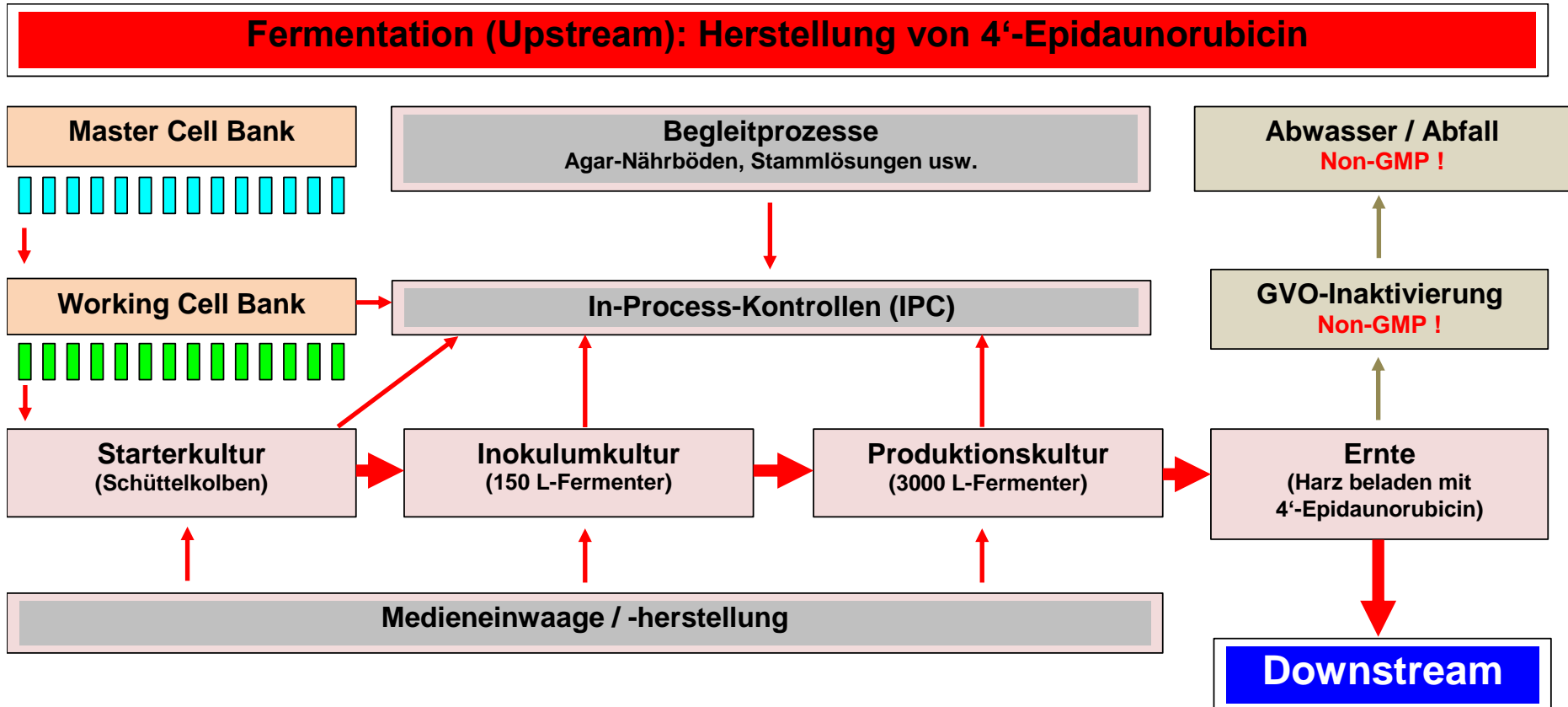
DOWNSTREAM

4'-Epidaunorubicin \longrightarrow 4'-Epirubicin Hydrochlorid



IV. Streptomyceten und Heraeus

Typische Epirubicin-Fermentation



IV. Streptomyceten und Heraeus

Bilder aus der Praxis



**EpiDA-Produzent
(GVO) auf Agarplatte**



Animpftag



Erntetag

I. Intro

II. Streptomyceten

III. Wirkstoffe aus Streptomyceten

IV. Streptomyceten und Heraeus

V. Zusammenfassung

V. Zusammenfassung

Streptomyceten:

- **sind eine kleine „pilzähnliche“ Organismengruppe.**
- **hatten und haben enormes Wirkstoffpotential (Anzahl, chemische Strukturen und Wirkungsweisen).**
- **werden sehr effektiv durch Heraeus zum Ausbau des Portfolios an APIs (Epirubicin, Idarubicin) genutzt.**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Dr. Michael Lambert
QP und Leiter der Herstellung
W. C. Heraeus GmbH
CHD-PI-FM