

# Medikamente für Menschen

HEUTE FORSCHEN, UM MORGEN ZU HEILEN

BIOTECHNOLOGIE  
HOFFNUNG  
FÜR DIE GESUNDHEIT  
DER MENSCHEN



EUROPEAN FEDERATION  
OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES  
AND ASSOCIATIONS

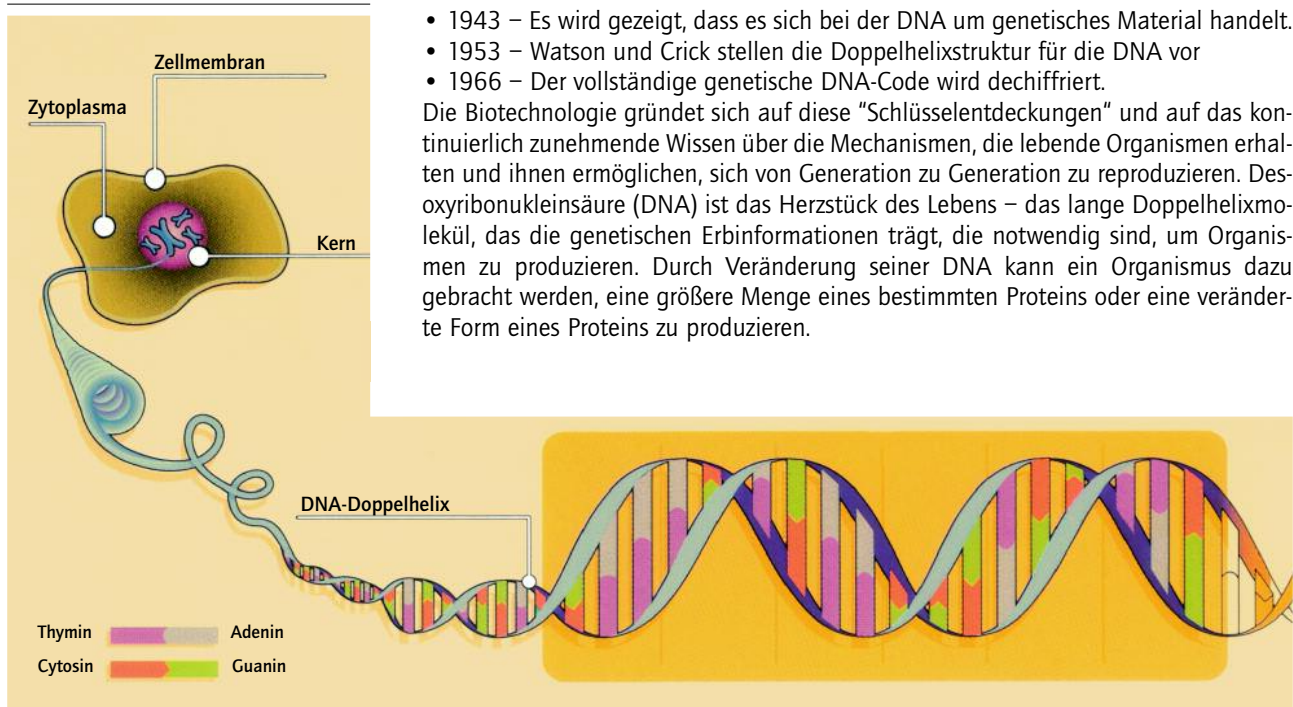
## Einleitung

Ein Großteil der Aufregung und Begeisterung in der modernen Biotechnologie der vergangenen 20 Jahre ist auf die zunehmende Fähigkeit von Wissenschaftlern zurückzuführen, die grundlegenden biologischen Abläufe zu steuern. In traditionellen Bereichen der Biotechnologie, wie z. B. Braukunst, Milchproduktion und Landwirtschaft, hat sich der Mensch von je her lebende Organismen zu Nutze gemacht und sie an seine Bedürfnisse angepasst. Kulturpflanzen sowie Haus- und Nutztiere wurden von Landwirten immer aufgrund bestimmter Merkmale und Eigenschaften ausgewählt. Die heute bei der Herstellung von Antibiotika verwendeten Mikroben wurden durch Mutation und Selektion älterer, viel weniger ertragreicher Stämme entwickelt. Aber das zunehmende Wissen über die Grundlagen der Biologie ermöglicht Forschern jetzt, die Einführung neuer Merkmale und Eigenschaften viel genauer zu steuern.

*"The key to every biological problem must finally be sought in the cell, for every living organism is, or at some time has been, a cell". (Der Schlüssel für jedes biologische Problem muss letztendlich in der Zelle gesucht werden, da jeder lebende Organismus eine Zelle ist oder irgendwann gewesen ist.) (E.B. Wilson 1925)*

Die Zelle ist die kleinste Einheit, die alle Funktionen des Lebens zeigt. Im letzten Jahrhundert konnten immer mehr Lebensfunktionen hinsichtlich der Zellchemie interpretiert werden. Wie Jacques Loeb in seiner Essaysammlung *"The Mechanistic Conception of Life"* 1912 darlegte, funktioniert die Zelle wie eine biochemische Fabrik. Wir verfügen nun über das molekulare Werkzeug und den konzeptionellen Rahmen, um zu verstehen, wie Zellen funktionieren. Die großen Meilensteine auf diesem Gebiet:

ABBILDUNG 1  
DNA-Doppelhelix



- 1943 – Es wird gezeigt, dass es sich bei der DNA um genetisches Material handelt.
- 1953 – Watson und Crick stellen die Doppelhelixstruktur für die DNA vor
- 1966 – Der vollständige genetische DNA-Code wird dechiffriert.

Die Biotechnologie gründet sich auf diese "Schlüsselentdeckungen" und auf das kontinuierlich zunehmende Wissen über die Mechanismen, die lebende Organismen erhalten und ihnen ermöglichen, sich von Generation zu Generation zu reproduzieren. Desoxyribonukleinsäure (DNA) ist das Herzstück des Lebens – das lange Doppelhelixmolekül, das die genetischen Erbinformationen trägt, die notwendig sind, um Organismen zu produzieren. Durch Veränderung seiner DNA kann ein Organismus dazu gebracht werden, eine größere Menge eines bestimmten Proteins oder eine veränderte Form eines Proteins zu produzieren.

Biotechnologie kann definiert werden als die Sammlung von Technologien unter Verwendung von biologischen Informationen und Techniken auf Molekularebene mit dem Ziel der Entdeckung und Herstellung innovativer Produkte.

## Die Technologie

### DNA – Bausteine des Lebens

Die moderne Revolution in der Molekularbiologie ist auf die Fähigkeit zurückzuführen, die genetische Zusammensetzung – d. h. DNA-Sequenzen – eines lebenden Organismus so zu verändern, dass ein neues Merkmal entsteht. Der Begriff "Biotechnologie" wird oft in Bezug auf die Technologie der rekombinanten DNA verwendet. Diese bezieht sich nur auf die Übertragung eines Gens von einem Organismus in einen anderen Organismus, d. h. DNA von verschiedenen Quellen, die neu kombiniert wurde.

Vollständig in beinahe jeder Zelle enthalten, bildet die DNA die Informationen ab, die notwendig sind, um die Chemie der Zelle zu steuern. DNA verfügt über zwei einzigartige Eigenschaften, die sie von allen anderen Molekülen unterscheidet: DNA kann sich selbst replizieren, und DNA hat die Fähigkeit, alle Gene zu kodieren, die notwendig sind, um die gesamte Vielfalt des Lebens entstehen zu lassen, die auf der Erde zu finden ist.

DNA ist ein Strang, der aus zwei umeinander gewundenen Strängen besteht, vergleichbar mit den Strängen eines Seils, und bildet so eine Doppelhelix. Jeder Strang besteht aus Millionen von winzigen Untereinheiten, die miteinander verbunden sind und als Nukleotide bezeichnet werden. Diese Einheiten chemischer Kodierung werden nach den involvierten Basen benannt: Adenin, Thymin, Cytosin und Guanosen, oder A, T, C und G. Die Nukleotidbasen bilden ein einfaches, aus vier Buchstaben bestehendes Alphabet, das für die 20 Aminosäuren, die in Proteinen zu finden sind, kodieren kann. In der Sprache des genetischen Codes sind alle Wörter (Codone) für einzelne Aminosäuren genau drei Basen lang. Man kann sich ein Gen als eine Sequenz vorstellen, die nur aus diesen Wörtern mit drei Buchstaben besteht. Es ist die Abfolge dieser Basen in den DNA-Molekülen, die die Biochemie von Zellen und die Physiologie von Organismen bestimmt.

### Die lebende Fabrik

Da der genetische Code bei allen Organismen gleich ist, kann man ein Segment der DNA aus einer Quelle, einem Menschen beispielsweise, nehmen, und damit in einem Bakterium das menschliche Protein produzieren. Um dies zu bewerkstelligen, werden die grundlegenden Werkzeuge der Gentechnik verwendet, wie in Abbildung 2 gezeigt:

Einzelne Gene der menschlichen DNA können isoliert und in kleine runde DNA-Stücke integriert werden, die Plasmide genannt werden. Auf diese Weise kann das rekombinante Plasmid in eine Bakterien-, Hefe- oder Tierzelle eingebaut werden. Sobald es sich innerhalb der Zelle befindet, kann das menschliche Gen vom Protein herstellenden Apparat der Zelle gelesen werden. Nach der Vermehrung der veränderten Wirtszelle in einem Kulturbehälter kann das rekombinante Protein in der Zelle oder in der Nährflüssigkeit gefunden werden.

Die Wirtszelle kann als "lebende Fabrik" verwendet werden, um ein gewünschtes Protein, wie etwa einen Blutgerinnungsfaktor oder einen Impfstoff, herzustellen.

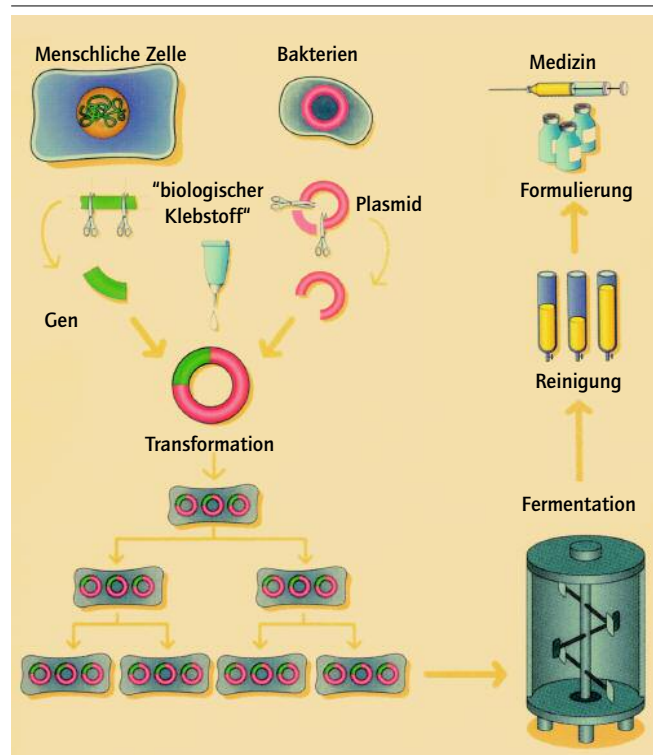
Die Gentechnologie beschränkt sich nicht nur auf Mikroben. Viele verschiedene Pflanzen- und Tierarten können transgen gemacht werden, d. h. neue Sequenzen können in ihr Genom eingeführt werden, die stabil sind und auf die nächste Generation übertragen werden. Transgene Tiere können für die Herstellung von Proteinen genutzt werden oder als Krankheitsmodelle, die es Wissenschaftlern möglich machen, Krankheiten wie Alzheimer, Krebs und Atherosklerose (Arterienverkalkung) zu erforschen und um nach neuen Medikamenten zu suchen.

### Gene und Zellen als Medikamente

Gene können nicht nur in der rekombinanten DNA-Technologie als Mittel zur Herstellung therapeutischer Proteine verwendet werden, sondern auch direkt als therapeutisches Mittel. Diese so genannte **Genherapie** ist eine medizinische Intervention mit dem Ziel der Übertragung eines Gens auf Patienten und der Expression des übertragenen genetischen Materials. Das Ergebnis ist die therapeutische Wirkung. Gene können außerhalb des Körpers (*ex vivo*) für die anschließende Verabreichung modifiziert werden. Sie können auch im Körper (*in vivo*) durch Gentherapieprodukte geändert werden, die dem Patienten direkt verabreicht werden. Diese Genveränderung kann zur Vorbeugung (z. B. DNA-Impfstoffe), Behandlung, Heilung, Diagnose oder Linderung von Krankheiten oder Verletzungen von Menschen verwendet werden.

Von **somatischer Zelltherapie** spricht man, wenn lebende Zellen, die verändert oder *ex vivo* bearbeitet wurden, Menschen verabreicht werden. Zur Herstellung von Produkten für die somatische

ABBILDUNG 2 Rekombinante DNA-Technik



Zelltherapie gehört die *ex vivo*-Vermehrung, Expansion, Selektion oder pharmakologische Behandlung von Zellen, oder die Modifizierung ihrer biologischen Eigenschaften.

Eine weitere Technologie, die in den vergangenen Jahren eine heftige Diskussion in der Öffentlichkeit ausgelöst hat, ist das **Klonen**. Klonen ist ein entscheidender Vorgang in der biotechnologischen Forschung.

Klonen bedeutet Kopieren. Das Ergebnis des Klonens ist ein Klon – eine Sammlung von Zellen, die von einem einzigen Vorfahren abstammen. Das Klonen von menschlichen und tierischen Zellen und speziellen DNA-Fragmenten (z. B. Genen, die für therapeutische Proteine kodieren) wurde über Jahre hinweg durchgeführt und hat zu bedeutenden Fortschritten in der biomedizinischen Forschung geführt. Die Einsatzmöglichkeiten der Klontechnologie für medizinische Anwendungen wurden erheblich erweitert. Dies geschah durch bahnbrechende Experimente, die schließlich zu dem Schaf "Dolly" führten. Dadurch konnte bewiesen werden, dass das Klonen von "erwachsener DNA" (das so genannte "reproduktive Klonen") machbar ist. Bei diesem Verfahren wird DNA aus einer Eizelle durch DNA von einer **erwachsenen, differenzierten** Zelle ersetzt. Im Fall von "Dolly" konnte sich der daraus entstandene Embryo zu einem neuen Tier entwickeln, dessen DNA mit der des erwachsenen Tiers, von dem die DNA stammte, identisch war.

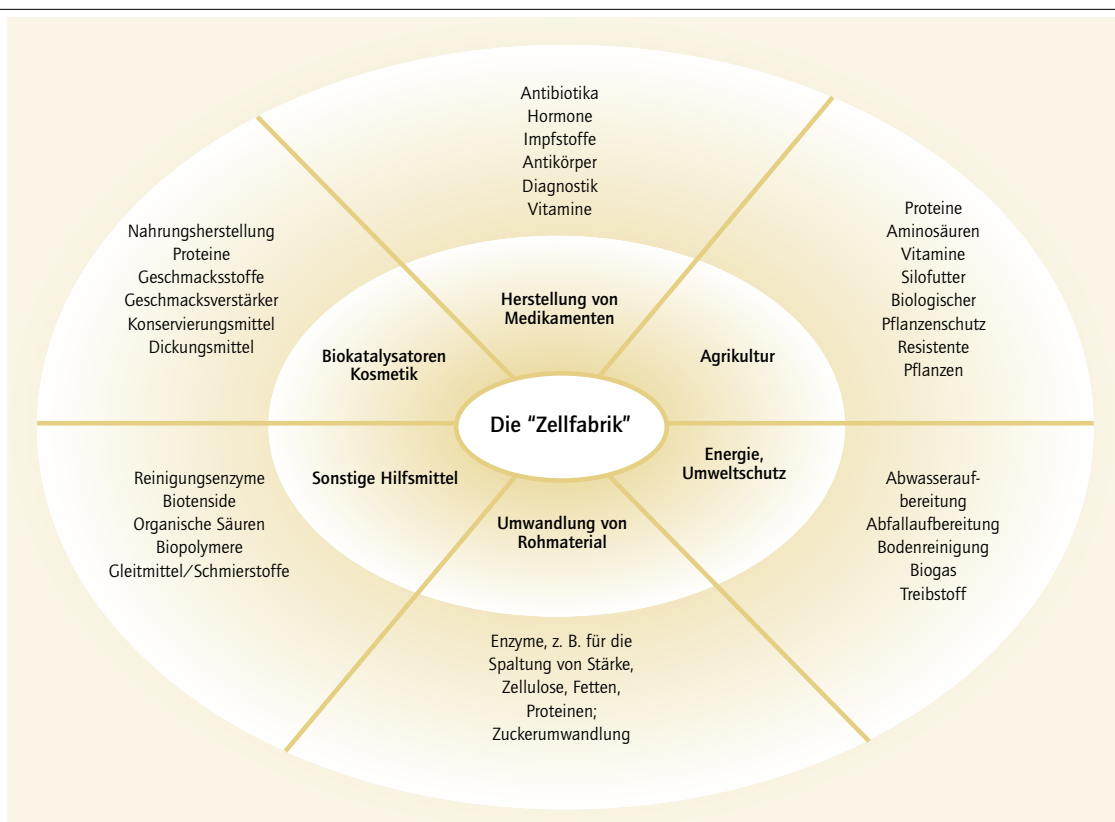
### Der diagnostische Fingerabdruck

Andere Anwendungsbereiche rekombinanter DNA-Technologie umfassen die Analyse von DNA-Sequenzen, ohne deren Modifizierung. Den größten Durchbruch in der modernen **Diagnostik** stellt die *Polymerase-Kettenreaktion (PCR)* dar. Es handelt sich hierbei um eine wichtige Technik, die ermöglicht, dass Millionen von Kopien eines einzigen DNA-Moleküls in einem Reagenzglas hergestellt werden, wodurch ausreichende Mengen an DNA-Material für eine Analyse zur Verfügung stehen. Die PCR wird als Technik bezeichnet, mit der man eine genetische Nadel in einem Heuhaufen findet und anschließend einen Heuhaufen aus diesen Nadeln baut.

## Die Erfolge

In den vergangenen zwei Jahrzehnten spielte die Biotechnologie eine zunehmend wichtige Rolle bei der Entwicklung neuer Produkte und Verfahren in verschiedenen Bereichen, wie z. B. Medizin, Landwirtschaft, Nahrungsmittelherstellung und sogar Energie und Umweltschutz (Abbildung 3).

ABBILDUNG 3  
Anwendungsbereiche der Biotechnologie



Der Erfolg und die Akzeptanz der Anwendung der Biotechnologie durch die Gesellschaft variiert erheblich, je nachdem, auf welchem Gebiet Biotechnologie verwendet wird. Gemäß dem *Eurobarometer 58.0*, einem Bericht der Generaldirektion Forschung der Europäischen Kommission vom März 2003, findet die medizinische Anwendung der Biotechnologie die größte Unterstützung innerhalb Europas. Der Grund hierfür liegt in den großen Erwartungen für die menschliche Gesundheit, auf Grundlage der folgenden Tatsachen:

- Die Biotechnologie ermöglicht die Entwicklung von neuen biologischen Medikamenten, die anders nicht zur Verfügung stünden.
- Die Biotechnologie bietet neue, wirksame Methoden für die Herstellung bestehender Substanzen in großen Mengen.
- Die Biotechnologie bildet die Grundlage für neue, hoch empfindliche und spezifische Diagnoseverfahren.
- Die Biotechnologie bildet die Grundlage für die Entwicklung neuer und oft von Natur aus sicherer Impfstoffe
- Die Biotechnologie bildet eine große und wichtige Basis für ein neues, grundlegendes Verständnis von normalen Prozessen und Krankheitsverläufen.

### Zugang zu menschlichen therapeutischen Proteinen

Die Biotechnologie bietet die Möglichkeit, körpereigene Moleküle als Medikamente zu verwenden. Es gibt viele Beispiele für Krankheiten, die durch die Abwesenheit oder das eingeschränkte Funktionieren von Proteinen hervorgerufen werden. Die Synthese und Reinigung dieser menschlichen Proteine aus rekombinierten Genen stellt eine wichtige medizinische Anwendung der Genveränderung dar. Bei dem Großteil der Biopharmazeutika, die sich derzeit auf dem Markt befinden (Abbildung 4), handelt es sich um rekombinante therapeutische Proteinmedikamente. *(Biopharmazeutika können als biologische Substanzen oder Derivate von biologischen Substanzen definiert werden, die ihren natürlichen Vorbildern sehr ähnlich sind, aber durch biotechnologische Prozesse hergestellt werden, statt wie andere Medikamente aus biologischen Materialien isoliert oder durch klassische organische Synthesetechniken gewonnen zu werden.)*

Produktkategorie	Krankheiten, die behandelt werden (kein Anspruch auf Vollständigkeit)
Hormone	Diabetes; Wachstumsschwäche bei Kindern
Interferone	Kaposi-Sarkom; Multiple Sklerose
Interleukine	Nierenzellkrebs
Kolonie-stimulierender Faktor	Autologe Knochenmarktransplantation; Durch Chemotherapie verursachte Neutropenie
Erythropoetin	Anämie durch chronisches Nierenversagen
Gewebe-Plasmin-Aktivator	Akuter Herzinfarkt; Akute Lungenembolie
Gerinnungsfaktoren	Hämophilie (Bluterkrankheit)
Antithrombine	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Lösliche Rezeptoren	Nierentransplantatabstoßung, auch akute
Monoklonale Antikörper	Morbus Crohn; Brustkrebs
Impfstoffe	Hepatitis

ABBILDUNG 4  
Biopharmazeutika

Bevor die rekombinante Protein-DNA-Technologie verfügbar war, stellten tierisches oder menschliches Gewebe oder Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Plazenta die einzige Quelle für diese Proteinmedikamente dar. Durch die Nutzung der Biotechnologie konnten Einschränkungen der Verfügbarkeit von Ausgangsmaterial von natürlichen Quellen überwunden werden. Beispielsweise stellt die äußerliche Zufuhr eines Proteins die einzig mögliche Therapie für die Behandlung der Gaucher-Krankheit dar, einer stark beeinträchtigenden und manchmal tödlichen genetischen Stoffwechselstörung. Bis 1994 wurde eine modifizierte Form des fehlenden Proteins aus menschlichem Plazentagewebe hergestellt. Das Problem hierbei bestand darin, dass die begrenzte Verfügbarkeit dieses Gewebes die herstellbare Menge des Medikamentes begrenzte. Weitere Beispiele:

- Ein rekombinanter hämatopoetischer Wachstumsfaktor wird jetzt verwendet, um die Herstellung sowohl von weißen als auch von roten Blutkörperchen für die Behandlung von Anämie und Neutropie zu steigern;
- Zytokine, Schlüsselfaktoren des Immunsystems, werden rekombinant hergestellt und bei der Behandlung von Krebs, Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und vielen anderen Krankheiten verwendet, die zum Tod oder zu Behinderungen führen; und

- Antikörper sind spezielle Proteine des Immunsystems, die gegen Infektionen, Transplantatabstoßungsreaktionen und Krebs eingesetzt werden können. Diese Proteine, die der Körper normalerweise in sehr geringen Mengen produziert, können jetzt in größeren Mengen hergestellt werden.

Seit mit Humaninsulin das erste rekombinante Medikament im Jahr 1982 auf den Markt kam, wurden über 100 biotechnologische Medikamente zugelassen und für Patienten verfügbar gemacht. Der Anteil der biotechnologischen Medikamente an neuen Produkten steigt zunehmend an.

Im Jahr 2002 waren unter den 40 medizinischen Produkten, die von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) genehmigt wurden, 17 biologische Medikamente. Ähnliche Zahlen (9 von 26) wurden von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) für 2002 gemeldet.

Durch die Verwendung der rekombinanten DNA-Technologie zur Herstellung menschlicher Proteine sind wir nicht nur in der Lage, die benötigten Mengen herzustellen, sondern können auch eventuell in Proteinen aus natürlichen Quellen vorhandene Infektionserreger vermeiden, die beispielsweise die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Hepatitis B oder C oder HIV, verursachen.

Rekombinante Techniken haben sich zu den attraktivsten und hilfreichsten Methoden bei Entwicklung und Herstellung von Impfstoffen entwickelt. Bei der Herstellung traditioneller Impfstoffe werden abgetötete oder abgeschwächte (attenuierte) Bakterien oder Viren produziert, um das Immunsystem des Empfängers gegenüber dem Organismus, der die Infektion verursacht, zu stimulieren. Die Schwierigkeiten bei der Großherstellung von bestimmten Impfstoffen aus Plasma, Sicherheitsbedenken, hohe Herstellungskosten und zeitaufwändige Produktionsprozesse führten jedoch dazu, dass Forscher eine genetisch abgewandelte Alternative entwickelten. Der

erste menschliche rekombinante Impfstoff wurde eingeführt, um Hepatitis B zu bekämpfen, eine der häufigsten Infektionskrankheiten, die wir kennen. Inzwischen werden gegen Erreger wie HIV, Papillomavirus und *Helicobacter pylori* Impfstoffe entwickelt, aber auch "therapeutische Impfstoffe", die nicht nur für die Vorbeugung von Krankheiten verwendet werden können, sondern auch für die Behandlung.



### Moderne Diagnose

Die Behandlung und die Vorbeugung von Krankheiten hängen in erheblichem Maße von einer genauen Diagnose ab. Es steht eine breite Palette an Diagnosewerkzeugen, die auf der Biotechnologie beruhen, zur Verfügung. Die *Polymerase-Kettenreaktion* (PCR) hat völlig neue Bereiche in der medizinischen Diagnostik eröffnet. Zu den vielen wichtigen Anwendungsgebieten von PCR gehören u.,a, die Archäologie, die Kriminologie, Vaterschaftstests und die biologische Forschung. Eine der beeindruckendsten Verwendungen innerhalb der Forschung ist das Humane Genom-Projekt, in dem die PCR dazu genutzt wird, alle Gene zu bestimmen, die in unseren Chromosomen enthalten sind. Jede Krankheit oder Störung, die durch das Vorhandensein fremder oder mutierter DNA gekennzeichnet ist, kann mit Hilfe der PCR diagnostiziert werden.

Viele schwere Infektionen werden durch eine geringe Zahl von Krankheitserregern verursacht – oft nur 10 pro Millimeter in einer Probe einer Körperflüssigkeit. Leider benötigen Tests, die Krankheitserreger direkt nachweisen, im Normalfall bis zu 10.000 Mikroorganismen pro Milliliter. So viele Krankheitserreger zu kultivieren (zu züchten), ist schwierig, zeit- und kostenaufwändig und manchmal auch schlicht unmöglich. Mit der PCR können in Diagnoselabors jetzt nachweisbare Mengen an DNA an einem einzigen Arbeitstag produziert werden, obwohl Proben verwendet werden, die nur 1 bis 10 Exemplare eines Virus oder Bakteriums enthalten. Im Fall von HIV ist es entscheidend, eine schnelle Diagnose stellen zu können, um den Ausbruch der Infektion einzudämmen und die Therapie zu beginnen. Vor der Verwendung der PCR konnten HIV-Infektionen

mit den Standardverfahren erst zwei bis drei Monate nach dem Kontakt mit dem Virus festgestellt werden. Während dieser Zeit erhielt der Patient keine Behandlung und konnte das Virus unwissentlich an andere weitergeben. Durch die Beschleunigung der Diagnose von HIV konnte die PCR dazu beitragen, diese Situation zu ändern. Es stehen auch PCR-Diagnosemethoden, die denen für HIV ähnlich sind, für die frühzeitige Erkennung einer Infektion mit dem Hepatitis B- und C-Virus, *Mycobacterium tuberculosis*, Chlamydien und anderen Erregern zur Verfügung.

Da PCR auch normale von abnormaler (oder mutierter) DNA unterscheiden kann, gibt sie Ärzten die Möglichkeit, fachkundigere, präzisere Krankheitsfrüherkennung bei Menschen mit genetischen Krankheiten in der Familie anzubieten. Ca. 4.000 Krankheiten genetischen Ursprungs wurden bisher identifiziert, und genetische Schäden, die für viele Anzeichen und Symptome von Krankheiten verantwortlich sind, können jetzt erkannt werden. Beispiele für solche Krankheiten sind Mukoviszidose, Duchenne-Muskeldystrophie, Huntington-Krankheit, Phenylketonurie, Retinitis pigmentosa und andere.

Die Fähigkeit der PCR, Gewebe zu klassifizieren, ist für Organ- und Knochenmark-Transplantationen von großem Nutzen. Dort kann die PCR eingesetzt werden, um die bestmögliche Übereinstimmung des zur Transplantation vorgesehenen Organs zwischen Spender und Empfänger zu finden.

### **Biotechnologie – ein entscheidendes Werkzeug für die Forschung**

Die Herstellung und Bereitstellung von vielen neuen lebensrettenden Biopharmazeutika und modernen Diagnosewerkzeugen zum Wohle von Millionen von Patienten ist der offensichtlichste, deutlichste Erfolg der Biotechnologie. Darüber hinaus hat die Biotechnologie als Forschungsmethode und -werkzeug neue Wege der biomedizinischen Forschung eröffnet. Indem sie besseres und umfassenderes Grundlagenwissen über komplexe biologische Abläufe eröffnet, führt sie zur Entdeckung und Entwicklung neuer "konventioneller" Medikamente, d. h. von chemisch herzustellenden kleinen Molekülen. Die moderne biomedizinische und pharmazeutische Forschung, ob akademisch oder in der pharmazeutischen Industrie, wäre ohne Biotechnologie undenkbar. Ähnlich wie die Elektronikindustrie von der Mikrochip-Technologie wird die pharmazeutische Industrie von der Biotechnologie angetrieben.

Biotechnologische Mittel und Werkzeuge steigern die Erfolgsquote und die Geschwindigkeit der Entdeckung neuer möglicher Medikamente durch:

- neue und zahlreiche Anwendungsgebiete und Zusammensetzungen von Arzneimitteln;
- Selektivität bei der Bestimmung von Anwendungsgebieten;
- Optimierung des Sicherheits- und Wirksamkeitsprofils und
- kosteneffiziente Abläufe.

Eine Schlüsselkomponente in diesem Kontext stellt das Verständnis der DNA-Struktur und die Information über die Zusammensetzung einzelner Gene dar.

Ein beeindruckendes Beispiel für das Potenzial gentechnologischer Forschungsansätze ist die Entdeckung der neuen AIDS-Therapien. Wissenschaftler entzifferten das Genom des AIDS-Erregers HIV im Jahr 1983 und entdeckten zum ersten Mal die Existenz einer Reihe von neuen molekularen Zielen. Eines dieser Ziele, die HIV-Protease, eine entscheidende Komponente des Virus und noch vor einem Jahrzehnt völlig unbekannt, wurde das Ziel für die Entwicklung einer Reihe von Medikamenten, die eine wichtige Rolle bei der Behandlung von AIDS spielen. Ohne Biotechnologie wären solche Fortschritte nicht möglich gewesen.

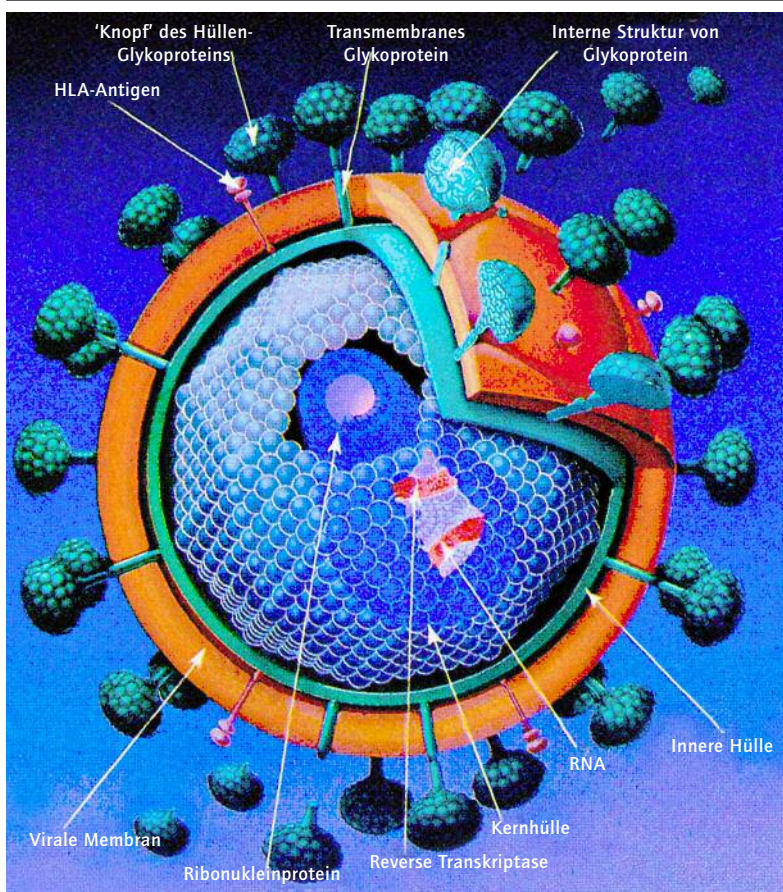
Von ähnlich großer Bedeutung ist das Wissen über das menschliche Genom für das Verständnis der Pathophysiologie und für die Entwicklung neuer Arzneimittel. Der unglaubliche Durchbruch des Humanen Genom-Projekts wurde ermöglicht durch die Entwicklung von automatisierten Techniken und Verfahren in der Informationstechnologie (Bioinformatik), durch die Tausende von aufeinander folgenden Basenpaaren an einem einzigen Tag gelesen werden können. Dank dieses umfangreichen Projekts, das ein bisher in der Geschichte der Biologie nie da gewesenes Ausmaß hatte, kennen Wissenschaftler jetzt die chemische Sequenz der DNA, die u.a. die 35.000 menschlichen Gene umfasst.

Die Entzifferung der Sequenz des menschlichen Genoms kennzeichnet sicherlich einen wichtigen Schritt in der Geschichte der Biologie. Zum ersten Mal sind wir in der Lage, unseren genetischen Fingerabdruck in dem Material ausführlich zu untersuchen, das die Voraussetzung für alle Formen von Leben auf der Erde darstellt.

Die Entzifferung des menschlichen Genoms hat Erwartungen geweckt, dass der Nutzen für die Medizin im Allgemeinen und für die Forschung nach innovativen medikamentösen Therapien zur Bekämpfung von Krankheiten im Besonderen umfassend sein wird. Es wird ebenfalls erwartet, dass es zu einer entscheidenden Reduzierung der Zeit führen wird, die benötigt wird, um diese Medikamente zu entwickeln. Das führte zu einem Paradigmenwechsel bei der Arzneimittelforschung. Die vollständige Sequenz eines Gens muss bekannt sein, wenn seine Funktion im Detail untersucht werden soll. Es ist jetzt möglich, die biologischen Attribute von Genen aufzulisten, die zu verwenden wären, um die Entdeckung von Arzneimitteln zu vereinfachen:

- die vollständige Genomabfolge;
- das Ausprägungsmuster im Gewebe bei normaler Entwicklung und im ausdifferenzierten (erwachsenen) Gewebe sowie im Krankheitszustand gefundene Abweichungen;
- Sequenzvariationen, die bei gesunden Einzelpersonen gefunden wurden, und Variationen, die bei Einzelpersonen gefunden wurden, die diese Krankheit haben; und
- tierische Modelle mit bestimmten Abweichungen.

ABBILDUNG 5 Struktur eines humanen Immunschwächevirus (HIV)



All dies ermöglicht es den forschenden Pharmafirmen, Arzneimittel zu entwickeln, die den medizinischen Durchbruch im neuen Millennium darstellen werden. Der Aufschwung in der Produktivität von Forschung und Entwicklung, der von Innovationen in der Technologie angetrieben wurde, findet bereits in der hohen Zahl von 371 biotechnologischen Medikamenten Ausdruck, die sich derzeit in der vorklinischen oder klinischen Entwicklung befinden. Dies ergab eine Studie des US-Pharmaverbands PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) aus dem Jahr 2002. Diese Biopharmazeutika bieten Hoffnung für neue Behandlungsmethoden für mehr als 200 Krankheiten, darunter 178 neue Arzneimittel für Krebs, 47 für infektiöse Krankheiten, 26 für Autoimmunkrankheiten, 22 für neurologische Störungen und 21 für HIV/AIDS und damit verbundene Krankheiten.

**Biotechnologie – Motor für die Wirtschaft**  
 Wenn es um die Erfolge der Biotechnologie geht, sollten ihre enormen wirtschaftlichen Auswirkungen einschließlich der Auswirkungen auf die Beschäftigungszahlen berücksichtigt werden. Die Biotechnologie bedeutet entscheidende Möglichkeiten für wirtschaftlichen Gewinn auf Seiten der

Unternehmen, die die Vorteile der Biotechnologie nutzen. Die Möglichkeiten sind so umfassend, dass heute Tausende von Start-up-Unternehmen danach drängen, die Vorteile all dieser Entdeckungen zu nutzen. Manche Biotechnologie-Firmen haben sich sogar bereits zu weltweiten Akteuren entwickelt, die mit den großen etablierten Unternehmen im Wettbewerb stehen.

### Ausblick

Gemeinsam mit der Computertechnologie und den fortgeschrittenen Ingenieurwissenschaften hat die Biotechnologie der Pharmaindustrie ermöglicht, Arzneimittel zu entwickeln und zu produzieren, die vorher nicht zur Verfügung standen, wie etwa Behandlungsmethoden für seltene Krankheiten.

Die Verwendung von transgenen Tieren wird neue Aspekte für die Herstellung spezieller menschlicher Proteine für die therapeutische Nutzung eröffnen. Ein Beispiel hierfür ist Alpha-1-Antitrypsin, das in der Milch von transgenen Ziegen hergestellt und derzeit in klinischen Studien für die Behandlung von Patienten mit Mukoviszidose und Emphysemen getestet wird.

### Neue Wissenschaft für neue und bessere Therapien

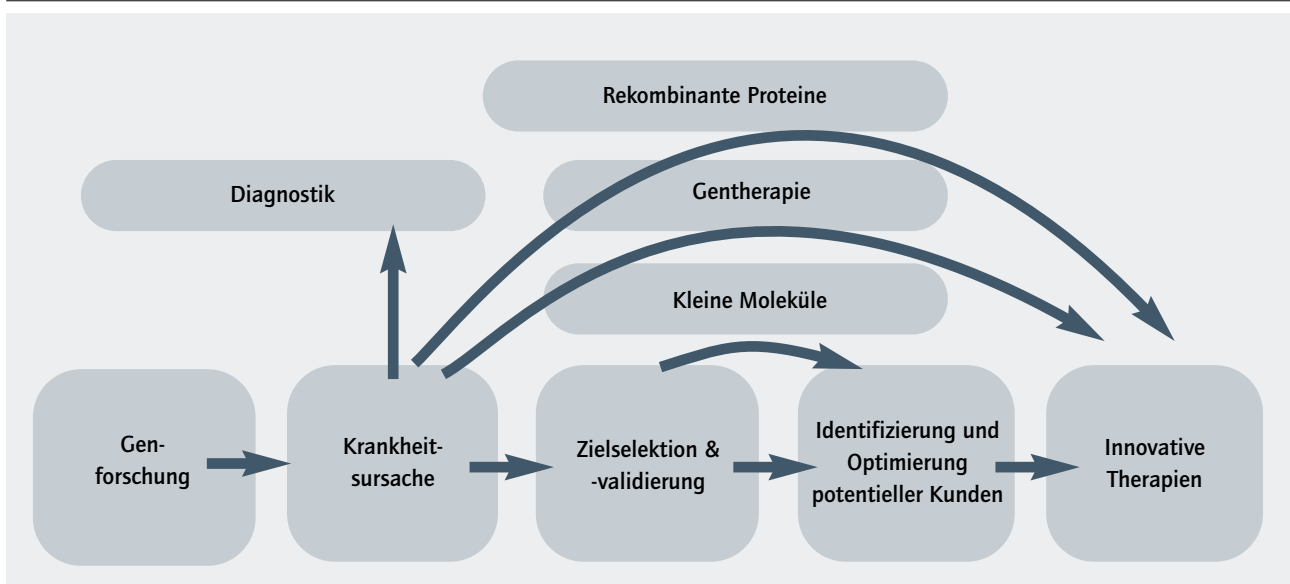
Die Informationen aus dem Humanen Genom-Projekt beginnen bereits die Art und Weise zu revolutionieren, wie wir menschliche Krankheiten betrachten, und haben den Weg für neue Arten von Medikamenten und therapeutischen Ansätzen geebnet. Die derzeitige medikamentöse Behandlung beruht auf weniger als 500 molekularen Zielen. Durch die Genforschung – die Erforschung von Struktur und Funktion von Genen und deren Rolle für den Gesundheits- und Krankheitszustand – wird die Zahl der entdeckten Genprodukte, die für die Pathophysiologie von Krankheiten relevant sein könnten und damit Ziele für Medikamente abgeben könnten, auf 5.000 bis 10.000 steigen. Das Wissen um das Genom eröffnet umfassende Aussichten für die Behandlung sowohl von seltenen Krankheiten als auch von einigen sehr häufigen Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Alzheimer und viele weitere (Abbildung 5.). Aus diesem enormen Potenzial neue Therapien, Diagnosemethoden und Impfstoffe für den Patienten zu schaffen, ist eine der größten Herausforderungen für die Pharmaindustrie. Die Art und Weise, wie wir forschen, ändert sich bereits. Netzwerke und eine Verwaltung des Wissens, um mit der atemberaubenden Geschwindigkeit Schritt zu halten, mit der neue Technologien entstehen, erfordern große Sorgfalt und höchste Aufmerksamkeit.

Die neue Wissenschaft der **Proteomforschung**, die derzeit für die Untersuchung komplexer Mischungen aus exprimierten Proteinen entwickelt wird, ist ein Beispiel für neue Forschungsansätze. Da das Spektrum der exprimierten Proteine innerhalb einer Zelle deren Biologie bestimmt, bieten solche umfassenden Beschreibungen die Basis für das Verständnis, warum sich beispielsweise Gehirnzellen von Nierenzellen unterscheiden. Sie identifizieren biologische Merkmale, die für Krankheitsstadien typisch sind, und führen so zu Techniken der Früherkennung. Sie helfen dabei, verschiedene Untertypen von Krebs zu klassifizieren, und machen es so möglich, die Eigenschaften des Tumors zu erkennen, die Art und Weise der genetischen Mutation, die zu seiner Erscheinungsform führte, und langfristig, ob er auf eine bestimmte Therapie ansprechen wird.

**Therapeutisches Klonen** im medizinischen Bereich zielt nicht darauf ab, neue Säugetiere herzustellen (wie im Fall des Klonschafs "Dolly"), sondern auf die Züchtung der veränderten Eizelle in einem sehr frühen embryonalen Stadium. Das Ziel besteht darin, 'Stammzellen' aus solchen menschlichen Embryonen zu isolieren. Das therapeutische Potenzial dieser embryonalen Stammzellen basiert auf deren pluripotenter Natur, d. h. ihrer Fähigkeit, sich in eine große Zahl verschiedener Zellen- und Gewebetypen zu entwickeln.

Es steht zu erwarten, dass die Verwendung solcher Stammzellen die Behandlungsoptionen für eine breite Palette von schweren und degenerativen Krankheiten revolutionieren wird. Bei Multipler Sklerose beispielsweise könnte die Stammzellentechnologie verwendet werden, um Nervenzellen, die durch die Krankheit beschädigt worden waren, zu regenerieren. Insbesondere könnte ein unbeschränkter Vorrat an maßgeschneiderten Geweben oder Organen für Verpflanzungen bzw. Transplantationen möglich werden. Das Risiko der Transplantatabstoßung wäre vermieden, und Patienten, die ein Transplantat benötigen, würde das lange und oft verzweifelte Warten auf ein Spenderorgan erspart bleiben.

ABBILDUNG 6  
Genforschung – ein entscheidender Motor zur Steigerung von Innovation und Produktivität



Die **Gentherapie** ist potenziell sowohl auf monogenetische Erkrankungen anwendbar – verursacht durch ein einzelnes, nicht vorhandenes oder nicht richtig funktionierendes Gen – als auch auf multifaktorielle Krankheiten – bei denen Umwelteinflüsse und auch Gene zur Anfälligkeit beitragen. Es ist noch immer eine sehr junge Technologie und ihr Erfolg hängt, wie bei jedem neuen therapeutischen Ansatz, von der Effizienz und der Sicherheit ihrer Methoden ab. Trotz vieler bedeutender Errungenschaften gibt es nach wie vor Hindernisse für die Entwicklung von wirksamen klinischen Produkten. Während einige enttäuschende klinische Ergebnisse das Interesse in bestimmten Gebieten gemindert haben, gab es auch neue und aufregende Entwicklungen. Es ist aber noch zu früh, abschließend beantworten zu können, welche Anwendungen oder Krankheiten am besten für die Gentherapie geeignet sein werden. Laufende klinische Tests zeigen jedoch, dass die Gentherapie für viele Krankheiten die Therapie erster Wahl im 21. Jahrhundert sein könnte.

### Maßgeschneiderte Medikamente

Biotechnologie verändert nicht nur die Art und Weise, wie wir medizinische und pharmazeutische Forschung betreiben. Veränderungen wird es sehr wahrscheinlich auch in der Form geben, wie eine Arzneimittelentwicklung durchgeführt wird.

**Pharmakogenetik**, die Wissenschaft vom Verständnis der Korrelation zwischen dem Erbgut eines einzelnen Patienten und dessen Reaktion auf eine Medikamententherapie, d. h. die Sicherheit und Wirkung eines bestimmten Arzneimittels, ist eine neue Komponente bei der Entwicklung von Arzneimitteln. Sie wird Auswirkungen auf klinische Prüfungen und auf die Überwachung bei der Verschreibung und nach der Zulassung haben. Ein typisches Medikamenten-Entwicklungsprogramm geht heute gemäß der allgemeinen Ansicht vor, dass Patienten homogene Gruppen mit geringen Unterschieden zwischen den einzelnen Personen sind. Es reagieren jedoch nicht alle Patienten auf dieselben Medikamente in derselben Art und Weise, sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch auf Nebenwirkungen. Das Wissen um die genetischen Unterschiede, die diese einzelnen Eigenschaften und Merkmale erklären, ist entscheidend für die Entwicklung bestimmter Behandlungsverfahren. Im Bereich der Pharmakogenetik durchgeführte genetische Tests werden bereits in manchen Gebieten wie z. B. in der Onkologie bei therapeutischen Entscheidungen mit verwendet. Dadurch wird die Behandlung einzelner Patienten oder Patientengruppen optimiert. Zudem sollte dies eine effektivere Verwendung der Ressourcen im Gesundheitswesen ermöglichen.

All diese neuen Techniken und Ansätze – sowie andere, die bereits fortgeschritten sind, wie **Tissue Engineering** (gezielte Gewebe-Veränderung), Xenotransplantation und Nanobiotechnologie – bieten Lösungen für viele Probleme, für die es bislang keine Behandlungsmethoden gab.

Das klinische Interesse an der Xenotransplantation, der Transplantation von lebenden Zellen, Geweben oder Organen von nicht menschlichen Spendern in Menschen, beruht auf dem Mangel an menschlichen Spenderorganen für Transplantationen. Xenotransplantation kann verschiedene Formen annehmen:

- Transplantation solider tierischer Organe (z. B. Herz, Leber); oder
- Zelltherapien, wie etwa die Transplantation von Nervenzellen von Schweinen, Inselzellen, usw.

Es gibt immer noch wissenschaftliche Hürden und Sicherheitsprobleme. Kürzliche Fortschritte im Verständnis der Mechanismen der Transplantatabstoßung haben uns jedoch an einen Punkt gebracht, an dem man in Betracht ziehen sollte, Organe von anderen Arten – wahrscheinlich von Schweinen – bald als Alternative zu menschlichem Gewebe verwenden zu können. Erste Studien am Menschen werden bei einigen Krankheiten mit Zellen xenogenen Ursprungs durchgeführt (zum Beispiel fötale dopaminerge Neuronen aus Schweinen, die bei Patienten mit Parkinson- und Huntington-Krankheit angewendet werden).

**Nanobiotechnologie** bedeutet, biologische und biochemische Materialien, Geräte und Systeme auf einem atomaren und molekularen Niveau ( $10^{-9}$  m) zu schaffen und zu manipulieren. Zu den möglichen Anwendungsgebieten gehören Systeme für die verbesserte Verabreichung von Medikamenten und Genen, biokompatible, hoch leistungsfähige Materialien für Implantate und Nanosensoren zur Erkennung von biologischen Stoffen und Krankheiten.

### Die Akzeptanz der Biotechnologie in der Gesellschaft

Der wissenschaftliche Fortschritt, der zu vielen neuen Ansätzen im Gesundheitswesen führt, wirft trotz der möglichen Vorteile eine Vielzahl an **ethischen, moralischen und sozialen Problemen** auf. Wie immer bringen revolutionäre Entdeckungen auch Ängste mit sich. Besonders in Europa

werden Probleme, wie die Nutzung transgener Tiere, Klonen, Gentests und der rechtliche Schutz biotechnologischer Erfindungen von Wissenschaftlern, Politikern, Behörden und der Öffentlichkeit intensiv diskutiert.

So könnten beispielsweise die Daten, die durch Gentests ermittelt werden und die für die medizinische Diagnose und Behandlung so wertvoll sind, auch außerhalb dieses Kontextes für bestimmte Zwecke verwendet werden, beispielsweise von Versicherungen, Arbeitgebern oder Behörden, die den Interessen des Patienten entgegenstehen. Politische Maßnahmen zum Schutz der Vertraulichkeit in der Forschung sind von essentieller Wichtigkeit, sowohl beim Schutz der Privatsphäre als auch, um die Förderung der Wissenschaft zu unterstützen. Die Wissenschaft entwickelt sich mit atemberaubender Geschwindigkeit, und die überwältigende Menge an neuen Informationen verursacht einen zunehmenden Druck auf die Regierungen, Gesetze erlassen zumüssen, um zu regeln, welche genetischen Daten geschützt werden sollen, wer Zugriff auf diese Daten hat und wie sie genutzt werden können.

Die Arzneimittelforschung, die von der Industrie durchgeführt wird, resultiert aus den Forderungen nach neuer oder besserer Medizin und wird von Sicherheits-, Wirksamkeits- und wirtschaftlichen Kriterien bestimmt. Das therapeutische Konzept und die Forschungsansätze müssen jedoch mit dem ethischen, gesetzlichen und sozialen Umfeld in einer Gesellschaft in Einklang stehen. Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, dass es ein allgemeines Verständnis für die sozialen und ethischen Probleme gibt, und dass das regulatorische Umfeld für die Entwicklung neuer Arzneimittel und therapeutischer Maßnahmen praktikabel ist und nicht zu den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen im Widerspruch steht. Unklarheiten und kontroverse Positionen sind äußerst schädlich für die Entscheidungen von pharmazeutischen Unternehmen, in neue Forschungs- und Entwicklungsprojekte zu investieren sowie für Entscheidungen dahingehend, wo diese stattfinden sollen – was wiederum Auswirkungen auf die europäische Wettbewerbsfähigkeit in der biomedizinischen Forschung und der pharmazeutischen Industrie hat.



### Schlussfolgerungen

Die Biotechnologie hat die Medizin revolutioniert und wird weiterhin ihren Beitrag dazu leisten, bessere Wege und Möglichkeiten zu finden, Krankheiten vorzubeugen und zu behandeln und so die Lebensqualität zu verbessern und die Lebenserwartung zu erhöhen.

Die Gesellschaft muss sich der Tatsache stellen, dass durch die Fortschritte in der medizinischen Wissenschaft die Zahl der Behandlungsmöglichkeiten steigt und dass die Erwartungen der Öffentlichkeit kontinuierlich steigen, was sich ebenfalls unweigerlich auf das Gesundheitswesen auswirkt. Die Kosten für wissenschaftliche Forschungen steigen, und Medikamentensicherheit ist wichtiger denn je. Dies macht die Entwicklung neuer Arzneimittel immer teurer. Zudem beginnt die medizinische Wissenschaft, Krankheiten in einzelne Kategorien zu unterteilen, die alle eine besondere Behandlung erfordern. Das bedeutet eine Reihe von Medikamenten für kleinere Gruppen von Menschen anstelle eines einzigen Medikaments für eine größere Gruppe – was wiederum bedeutet, dass die Entwicklungskosten steigen, der Markt insgesamt jedoch nicht größer wird.

In einer Welt, in der das Gesundheitswesen nur über begrenzte Ressourcen verfügt, jedoch potenziell unbegrenzter Nachfrage gegenübersteht, ist dies eine schwierige Situation. Dies ist kein leichtes Thema für Politiker, Ärzte oder Patienten und auch nicht für die Pharmaindustrie. Es ist jedoch ein Thema, das angesprochen und angegangen werden muss.



Unser Dank geht an alle Mitglieder der Emerging Biopharmaceutical Enterprises (EBE) Group, ohne deren Hilfe diese Broschüre nicht möglich gewesen wäre.

© EFPIA  
European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations  
Rue du Trône 108  
Leopold Plaza Building  
B-1050 Brüssel, Belgien  
Tel.: + 32 2 626 2555  
Fax: + 32 2 626 2566  
Website: [www.efpia.org](http://www.efpia.org)  
EBE-Website: [www.ebe-efpia.org](http://www.ebe-efpia.org)

Vorbereitet von:  
Dr. Jürgen Reden  
[juergenreden@gmx.de](mailto:juergenreden@gmx.de)  
Redaktion:  
Christophe de Callataÿ  
Renia Coghlan  
Wills Hughes-Wilson  
Dr. Jean-Marie Muschart  
Marie-Claire Pickaert

Fotorechte: EFPIA, MediGene  
Es ist nicht erlaubt, Fotografien dieser Publikation ohne vorherige Absprache mit der EFPIA zu verwenden. Sie dürfen keinesfalls in Werbematerial verwendet werden.

Design: Megaluna, Brüssel  
Druck: Arte-Print, Brüssel

Medicines for Mankind wird unter der Bedingung zur Verfügung gestellt, dass kein Teil der Publikation (einschließlich der Fotografien) ohne vorherige Zustimmung durch die European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) kopiert oder anderweitig verwendet wird.

Mai 2003