

Ein goldenes Zeitalter der pharmazeutischen Forschung

Die letzten Jahre haben unser Wissen über Krankheiten sowie über ihre Vorbeugung und Behandlung revolutioniert. In diesem Zeitraum:

- wurde die Struktur der Desoxyribonukleinsäure entschlüsselt. Dies hat den Weg für ein tiefgreifendes Verständnis von Erbkrankheiten und ihrer Behandlung mit Hilfe der Gentechnologie geebnet;
- wurden Transplantationen im Rahmen der Behandlung von Organversagen im Endstadium zu einer praktikablen Alternative;
- wurde Interferon, der erste Vertreter einer Familie natürlich vorkommender Moleküle – der sogenannten Zytokine – isoliert, benannt und erstmals therapeutisch angewendet;
- wurden hochmoderne Untersuchungsverfahren entwickelt, die die Diagnose und das Verständnis zahlreicher Krankheiten des Menschen verändert haben;
- wurden monoklonale Antikörper entdeckt, die den hochspezifischen Einsatz von Arzneimitteln ermöglichen;
- wurden Methoden der *in-vitro*-Fertilisation entwickelt, die vielen kinderlosen Paaren Hoffnung geben;
- wurden die Pocken, eine jahrhundertealte Geißel der Menschheit, weltweit ausgerottet;
- wurde eine Familie menschlicher viraler Krankheitserreger – die sogenannten Retroviren, u.a. HIV - entdeckt, was zur Entwicklung vollkommen neuer Medikamente zu ihrer Bekämpfung führte;
- wurden bislang unbekannte infektiöse Krankheitserreger, z.B. die Erreger des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs, der Legionärs-Krankheit, der Lyme-Krankheit, des hämorrhagischen Fiebers, des toxischen Schocksyndroms, der Hepatitis C, D und E isoliert, was zur Entdeckung und klinischen Anwendung neuer Medikamente führte;



Industrie (EFPIA gesamt)*	1990	2000	2001	2002
Produktion	63,142	130,060	149,792	160,000 (e)
Exporte	23,180	89,065	114,182	130,000 (e)
Importe	16,113	63,863	80,353	90,000 (e)
Handelsbilanz	7,067	25,202	33,829	40,000 (e)
F&E Ausgaben	7,941	17,202	18,869	19,800 (e)
Beschäftigte	500,762	559,410	582,341	582,500 (e)
F&E Beschäftigte	76,287	88,258	91,433	91,500 (e)
Marktvolumen (ab-Werk Preise)	42,997	89,603	98,662	105,000 (e)

Zahlen in Millionen , wenn nicht anders genannt - *inklusive Türkei ab 1997 - Quelle: EFPIA Mitgliedsverbände (offizielle Zahlen) - (e: EFPIA Schätzungen)

ABBILDUNG 1: Die europäische Pharmaindustrie - Schlüsseldaten

- wurde die Gensequenz der menschlichen Erbinformation entschlüsselt und damit die Basis für die Entwicklung zahlreicher weiterer Behandlungen bedeutender Krankheiten in den kommenden Jahrzehnten gelegt.

Diese und andere Entwicklungen haben die Zahl, die Spezifität und die Sicherheit von Arzneimitteln für den Menschen revolutioniert.

Die pharmazeutische Branche kann darüber hinaus auf den Beitrag, den sie zur europäischen Wirtschaft leistet, stolz sein. Neben dem Vorantreiben des medizinischen Fortschritts und der Verbesserung der öffentlichen Gesundheit kommt der forschenden Industrie als einem der leistungsstärksten Wachstumssektoren im Bereich der Hochtechnologie eine Schlüsselrolle in der europäischen Wirtschaft zu. Bezüglich der meisten Standardparameter, wie Handelsbilanzüberschuss und Beschäftigung, schneidet sie gut ab. Der EU-weite Überschuss aus den Arzneimittelexporten überstieg die Importe 2001 um netto 33,8 Milliarden Euro, und die Branche fuhr in den letzten 25 Jahren für Europa stets Nettogewinne ein. Darüberhinaus investierte der Sektor 2001 in Europa netto 18,8 Milliarden Euro in Forschung und Entwicklung und beschäftigte etwa 582.500 Menschen, darunter 91.500 hoch qualifizierte Wissenschaftler. Außerdem wurde eine weitere Million Arbeitsplätze in verwandten Branchen geschaffen.

Diese Zahlen zeigen, dass die europäische Pharmaindustrie im Hinblick auf Kreativität und Vielseitigkeit eine Menge zu bieten hat. Sie hat sich ihre Stärke vor dem Hintergrund weitreichender Veränderungen infolge einer Vielzahl politischer, sozialer, wirtschaftlicher und wissenschaftlicher Zwänge bewahrt. Sie stellt sich dieser Herausforderung zukunftsorientiert und wird ihren Ruf als Motor für Fortschritt und Innovation in den nächsten Jahren weiter ausbauen.

Die Phasen des pharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsprozesses

In der Broschüre werden Begriffe wie 'explorierende Forschung', 'Entwicklung' und 'klinische Phase 1-, Phase 2- oder Phase 3-Studien' verwendet. Es ist wichtig, diese Begriffe zu kennen. Der Zeitaufwand für die Entwicklung eines neuen Medikaments ist erstaunlich lang – in der Regel sind es etwa 12 Jahre. Die Hauptphasen im Rahmen der Entwicklung eines herkömmlichen Arzneimittels sind unten dargestellt (SIEHE ABBILDUNG 2). Die Entwicklungsverfahren für biologische Produkte, wie Zytokine, Wachstumsfaktoren und gentherapeutische Präparate, unterscheiden sich davon in verschiedener Hinsicht und unterliegen eigenen Anforderungen und Vorschriften.

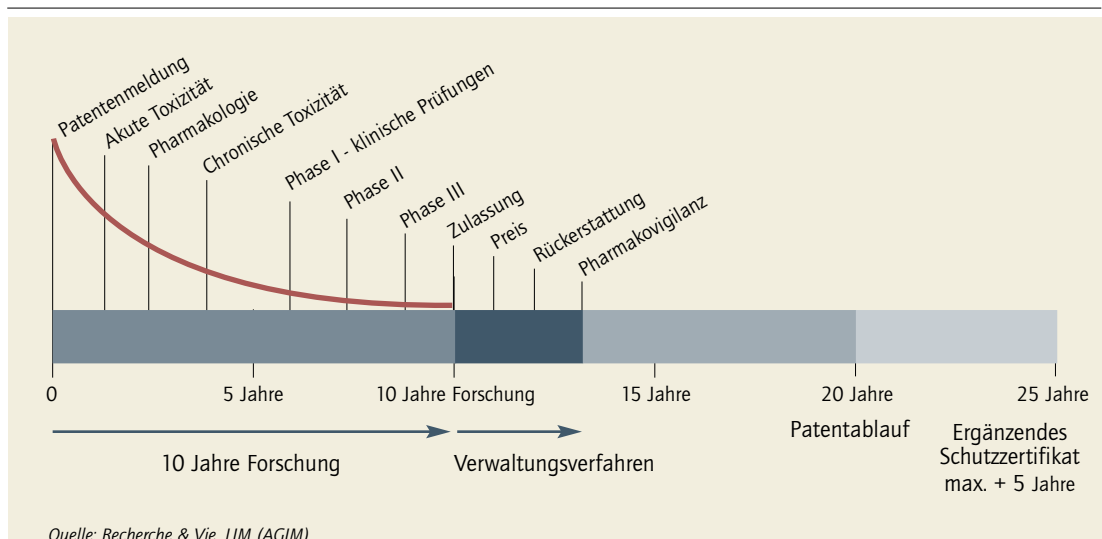


ABBILDUNG 2: Weg einer neuen Substanz von der Entdeckung bis zur Anwendung beim Patienten

- **Explorierende Forschung.** Dieser Begriff bezieht sich auf die 'vorklinischen' Tätigkeiten von Chemikern, Biologen und Pharmakologen, die neue Wirkstoffe entdecken und testen. In der Vergangenheit hat man viele neue Medikamente aus natürlich vorkommenden Substanzen gewonnen, z.B. aus Pflanzen, Pilzen oder Meeresorganismen. Bei der Entdeckung einer neuen biologischen Wirkung wurde das entsprechende Molekül aus seiner natürlichen Quelle extrahiert, bestimmt und gewöhnlich mit chemischen Methoden synthetisiert. Anschließend versuchten Chemiker, die Struktur durch Erzeugung von weitgehend ähnlichen Variationen, sogenannten Analoga, zu optimieren, um die erwünschten Wirkungen deutlich zu verbessern.
- Heute werden die ehemals zeit- und arbeitsaufwendigen 'traditionellen' Methoden durch zwei neue Verfahren ersetzt: die kombinatorische Chemie und das Hochdurchsatz-Screening. Diese haben die Identifikation möglicher neuer Medikamente enorm beschleunigt, da die Unternehmen nun Hunderttausende von neuen Molekülen in relativ kurzer Zeit erforschen können. Die Notwendigkeit hierfür ergibt sich aus dem Umstand, dass bei jedem neuen Medikament, das den Patienten erreicht, viele tausend Kandidaten vorher auf der Strecke bleiben. Sobald eine geeignete 'Leitsubstanz' ermittelt ist, tritt das optimierte Molekül in die Entwicklungsphase ein.
- **Entwicklungsforschung.** Die Vorbereitungsphase für die Entwicklung eines möglichen neuen Arzneimittels für den Menschen umfasst zahlreiche Arbeitsschritte: Es muss festgestellt werden, ob die Substanz ausreichend sicher und stabil ist. Darüberhinaus gilt es herauszufinden, wie sie voraussichtlich vom Organismus aufgenommen und ausgeschieden wird. Außerdem muss eine Darreichungsform entwickelt werden, die speziellen medizinischen Anforderungen genügt – beispielsweise als Injektionslösung, Kapsel, Tablette, Aerosol oder Zäpfchen. Gleichzeitig muss ein Herstellungsverfahren im Industriemaßstab ausgearbeitet werden, so dass das Arzneimittel in ausreichender Menge für breit angelegte klinische Prüfungen und letztendlich für die Anwendung durch die Allgemeinbevölkerung zur Verfügung steht.
- Die Entwicklung von der wissenschaftlichen Theorie bis zu einem neuen Medikament dauert heutzutage etwa 12 Jahre. In dieser Zeit werden Computermodelle neuer Moleküle untersucht und tausende Variationen im Reagenzglas erforscht, von denen eine kleine Zahl schließlich in tierexperimentelle Studien gelangen. Sind Ärzte und Wissenschaftler dann überzeugt, dass keine unangemessenen Risiken vorliegen, wird das mögliche neue Medikament erstmals am Menschen untersucht. Tierexperimentelle Studien sind für die Wissenschaft unerlässlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Arzneimittel besser beurteilen zu können. Sie liefern den Forschern Orientierungshilfen, um die Lücke zwischen Reagenzglas und Anwendung am Menschen zu überbrücken. Der Einsatz von Tiermodellen in Forschung und Entwicklung wird gesetzlich streng kontrolliert.



Bevor ein neues Medikament an Patienten verabreicht werden kann, muss bei den nationalen Behörden der EU-Mitgliedstaaten die Genehmigung zur Durchführung klinischer Studien beantragt werden. Der Antrag wird von unabhängigen medizinischen und wissenschaftlichen Sachverständigen geprüft, die Empfehlungen aussprechen, ob mit den Untersuchungen begonnen werden kann oder ob weitere Informationen erforderlich sind. Wird die Genehmigung erteilt, durchläuft das neue Medikament einen langwierigen und komplizierten Prozess klinischer Studien, bevor das Unternehmen die Zulassung für die breite Anwendung des Arzneimittels beantragen kann. Diese Studien werden herkömmlicherweise in drei Phasen eingeteilt, auch wenn Unternehmen gelegentlich zwei der drei Phasen (1 + 2 bzw. 2 + 3) kombinieren können.

In **Phase 1 - Studien** wird die neue Substanz erstmals an Menschen verabreicht. Dies geschieht in der Regel im Rahmen von Untersuchungen an gesunden, informierten Freiwilligen und unter engmaschiger Kontrolle durch einen qualifizierten Arzt. Das Ziel besteht darin festzustellen, ob der neue Wirkstoff gut verträglich ist und sich so ver-

hält, wie es alle vorhergehenden experimentellen Untersuchungen vorhergesagt haben. Die Initialdosis ist hierbei so niedrig wie möglich, soll aber gleichzeitig die erforderlichen Informationen liefern. Sie kann stufenweise auf die erwartete therapeutische Dosis erhöht werden. Ist das untersuchte Präparat besonders wirkungsstark, können z.B. bei Krebstherapien auch Menschen, die tatsächlich an der Krankheit leiden, an den Studien teilnehmen.

In **Studien der Phase 2** wird das Medikament erstmals mit dem Ziel verabreicht, eine Krankheit zu behandeln. Hierbei werden verschiedene Dosierungen angewendet um zu klären, ob der Wirkstoff ebenso gut wie von gesunden Probanden vertragen wird, ob er Auswirkungen auf die Krankheit bzw. ihre Symptomatik zeigt, und um eine geeignete Dosis für breit angelegte Untersuchungen (Phase 3) zu ermitteln. Die Anzahl der Patienten in Phase 2-Studien ist in der Regel beschränkt.

Phase 3-Studien schließen sich nur dann an, wenn die Ergebnisse der Untersuchungen in Phase 2 vielversprechend ausgefallen sind. Das neue Medikament wird dabei mit einem 'Scheinmedikament', einem so genannten Placebo, oder mit einem anderen, bereits bei der untersuchten Krankheit angewendeten Arzneimittel verglichen, um einen Referenzstandard zu erhalten. Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Während der Studie hat weder der Arzt noch der Patient selbst Kenntnis davon, welches Präparat er erhält. Eine solche Studie bezeichnet man als doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Man geht in der Wissenschaft davon aus, dass dieser Studientyp mit der größten Wahrscheinlichkeit eindeutige, unverzerrte Ergebnisse liefert. Wenn der Code aufgedeckt wird, zeigt sich ein positives Ergebnis dadurch, dass eine Verbesserung bei jenen Patienten aufgetreten ist, die im Vergleich zu den Teilnehmern unter Placebo das echte Medikament erhalten haben. An Studien der Phase 3 nimmt in der Regel eine sehr viel größere Zahl von Patienten (mehrere Hundert oder sogar mehrere Tausend) teil, so dass die Ergebnisse statistisch ausgewertet werden können. Erweist sich das Medikament in dieser Phase als wirksam und gut verträglich, ist der Weg offen für einen Antrag auf Marktzulassung (SIEHE ABBILDUNG 3). Ein solcher Antrag beinhaltet alle Aspekte der über das neue Medikament erhobenen Daten und ist außerordentlich umfangreich.

Von 10 bis 15 Substanzen, die die Untersuchungen der Phase 1 erreichen, besteht nur bei einer die Wahrscheinlichkeit, dass sie bis zur Marktzulassung gelangt. Außerdem variiert der zeitliche Rahmen für die oben aufgeführten Studien erheblich. Handelt es sich bei der neuen Verbindung um ein Antibiotikum gegen Harnwegsinfekte, zeigt sich ein positives Ergebnis bei jedem Patienten innerhalb weniger Tage, sobald nämlich die Infektion abklingt. Bei chronischen Krankheiten hingegen – z.B. bei Alzheimer-Krankheit, Multipler Sklerose, AIDS, Rheumatoider Arthritis oder bestimmten Tumorarten – kann die Studiendauer pro Patient ein Jahr oder länger betragen und Langzeitbeobachtungen umfassen, um sicher zu stellen, dass der klinische Nutzen langfristig bestehen bleibt.

Trotz der komplexen Materie ist die Anzahl der neuen Arzneimittel, die den europäischen Markt erreichen, im vergangenen Jahrzehnt mit ca. 35 pro Jahr praktisch unverändert geblieben. In diesem Zeitraum lag die Dauer von der Entdeckung bis zur Markteinführung im Durchschnitt zwischen 10 und 12 Jahren.

Die pharmazeutische Forschung im Prozess des Wandels

Ungeachtet des hohen Kosten- und Zeitaufwands sowie der erfolgreichen Zulassung immer neuer Wirkstoffe hat die europäische Pharmaindustrie im letzten Jahrzehnt radikale Veränderungen durchlaufen:

- Fusionen und Übernahmen von Unternehmen infolge des gestiegenen Kostendrucks;

- Verstärkte Zusammenarbeit zwischen Unternehmen im Bereich Entwicklung und Marketing;
- Zunehmender Einsatz biotechnologischer Verfahren und Substanzen;
- Erheblicher Einfluss der Computertechnik auf alle Aktivitäten der Pharmazeutischen Industrie;
- Technologische Quantensprünge bei Erzeugung und Reihenuntersuchung neuer Wirkstoffe;
- Dramatische Schwerpunktverlagerung in Richtung Genomwissenschaften durch das *Human Genome Project*.

Waren bei Pharmaunternehmen durch den zeitaufwendigen Prozess bis zur Markteinführung eines neuen Medikaments traditionell lange Zeithorizonte üblich, musste man sich in den letzten beiden Jahrzehnten auf immer schnellere Veränderungen von Umfeld und Technik einstellen. Diese hatten tiefgreifende Veränderungen im Hinblick auf den Entdeckungsprozess zur Folge.

Fusionen und Übernahmen: Viele Jahrzehnte lang bestand die Pharmaindustrie aus einer Vielzahl einzelner Unternehmen, die jeweils über einen Anteil am Weltmarkt von maximal 2-3 % verfügten, sowie einer Vielzahl kleiner und mittlerer Firmen von hauptsächlich nationaler oder regionaler Bedeutung. Diese Situation hat sich in den vergangenen zehn Jahren dramatisch verändert, wobei insbesondere die Zahl der Unternehmensfusionen und Firmenübernahmen angestiegen ist.

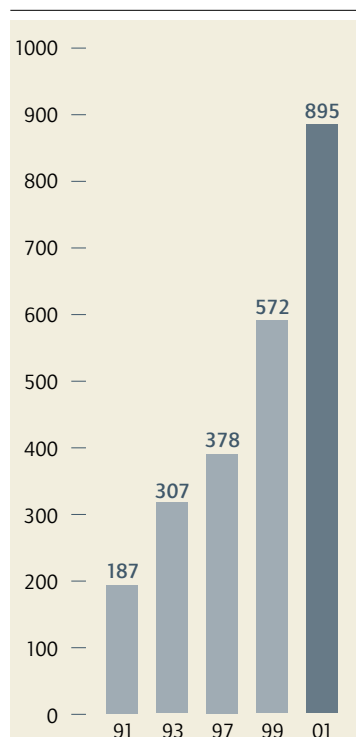
Fusionen und Firmenübernahmen haben eine Vielzahl von Gründen. Sie führen in der Regel zu einer Rationalisierung und Neuausrichtung der Forschung mit der Schaffung einer Palette von Kernbereichen, in denen der neue Konzern eine führende Rolle sowohl in der Forschung als auch bei der nachfolgenden Vermarktung anstrebt. Neben einem eindeutigeren Forschungs- und Entwicklungs-Schwerpunkt kann der Konzern größere Ressourcen für die Entwicklung neuer Arzneimittel für Krankheiten aufbringen, für die es noch keine zufrieden stellenden Therapien gibt, als dies vor der Fusion möglich gewesen wäre.

Kooperationen: Selbst große, neugebildete Unternehmen können nicht in allen Bereichen gleich stark sein. Ein auffälliges Merkmal der Entwicklung in der Arzneimittelindustrie ist daher die erheblich gestiegene Zahl der Kooperationen, entweder zwischen den großen Pharmakonzernen oder zwischen solchen Konzernen und spezialisierten Biotechnologie- und Genomikunternehmen.

Diese Form der Zusammenarbeit ist für große Pharmaunternehmen, die einen stetigen Fluss neuer Medikamente mit großem Potenzial sicherstellen wollen und sich entweder auf bestimmte Wirkstoffe konzentrieren oder den Zugang zu neuen Entdeckungs- und Entwicklungstechnologien eröffnen wollen, zur Norm geworden. So wurden schätzungsweise bis zu 30 % der derzeit in der klinischen Entwicklung befindlichen Substanzen von kleineren Biotech-Unternehmen entdeckt.

Portfolio-Management: Auf Grund des steigenden finanziellen Drucks und der Situation im Wettbewerb mussten die Pharmaunternehmen versuchen, die Effizienz ihrer Forschung und Entwicklung zu verbessern. Hierzu gehört ein strafferes 'Portfolio-Management', um schon in früheren Stadien aussichtslose, bzw. nicht zum Kernbereich gehörige Wirkstoffkandidaten auszuschließen, bevor hohe Summen in ihre Entwicklung investiert werden. Ein weiteres Element ist das Auslagern von Tätigkeiten, die effizienter oder schneller von außenstehenden Unternehmen durchgeführt werden können. Lizenznahmen und – wie oben beschrieben – vertraglich geregelte Formen der Zusammenarbeit sind andere Wege, mit denen Unternehmen versuchen, ihre Produktentwicklung zu optimieren.

Das Auslagern spielt bislang bei der explorierenden Forschung kaum eine Rolle, teilweise auch, um Rechte an geistigem Eigentum zu schützen. Häufiger findet sich diese



Datenangabe in Millionen zu den jeweils geltenden Wechselkursen; Originaldaten in Millionen US\$: 231 (1991), 359 (1993), 429 (1997), 610 (1999), 802 (2001)

Sources: Di Masi J. et al., Tufts University, 1991; Office of Technology Assessment (OTA), 1993; Myers and Howe, 1997; Office of Health Economics & Lehman Brothers, U.K., 1999; Di Masi J., Tufts University - Center for the Study of Drug Development, 2001.

ABBILDUNG 3: Geschätzte Gesamtkosten für die Entwicklung eines neuen chemischen oder biologischen Präparats bis zur Markteinführung (in Millionen Euro)

Form der Zusammenarbeit im Bereich der vorklinischen Untersuchungen, insbesondere der toxikologischen Forschung, sowie im Bereich der klinischen Prüfungen. Die Größe und die Anzahl kleinerer spezialisierter Dienstleistungsunternehmen – als Vertragsforschungsinstitute (*contract oder clinical research organisations, CRO*) bezeichnet – hat beträchtlich zugenommen, so dass diese mittlerweile einen eigenen Dienstleistungszweig darstellen.

Biotechnologie: Ursprünglich beschreibt dieser Begriff die Herstellung von biologischen (im Unterschied zu chemischen) Arzneimitteln, er umfasst mittlerweile aber ein breites Spektrum an Techniken, die nicht nur in der Medizin, sondern auch in der Forschung und Produktion Anwendung finden. Auch wenn monoklonale Antikörper bereits Anfang der 1970er Jahre entdeckt wurden, werden sie erst seit relativ kurzer Zeit, im Zusammenhang mit rekombinanten Medikamenten, wie Hormonen, Zytokinen, Wachstumsfaktoren, usw., klinisch angewendet.

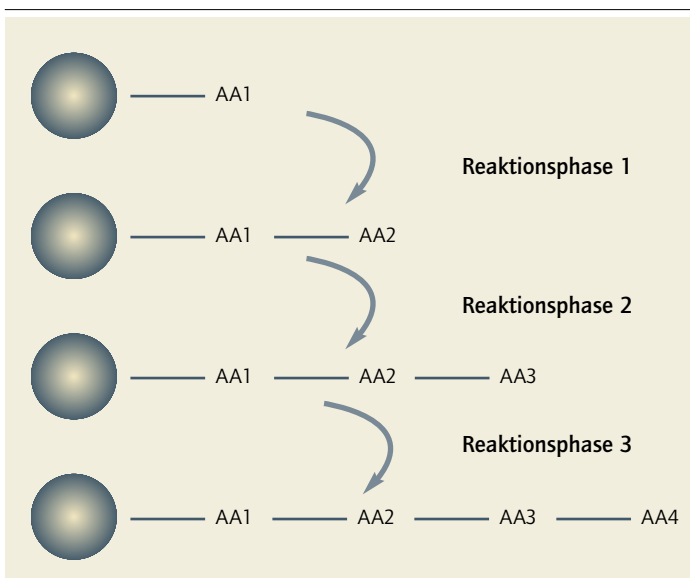


ABBILDUNG 4: Die Grundsätze der Festphasensynthese, dargestellt für Kombinationen der 23 natürlich vorkommenden Aminosäuren (AA). Beginnend mit allen 23 "AA1"-Monomeren und paralleler Reaktion derselben in jeder der drei Phasen mit allen 23 AA erhält man eine Bibliothek mit $23 \times 23 \times 23 \times 23$ (=279.841) möglichen Kombinationen. Kombinatorische Verfahren ermöglichen weitere chemische Reaktionensmuster über die sequenzielle Kopplung von Aminosäuren hinaus und somit zahlreiche Variationen von Substanzen für das Screening.

Gentechnologische Verfahren sind der andere Aspekt der Biotechnologie, der einen enormen Einfluss auf die Entdeckung und Entwicklung neuer Medikamente hat. Das Klonen spezifischer Zellen wird heute in großem Umfang in der pharmazeutischen Forschung eingesetzt, um potenzielle Zielstrukturen für neue Therapien zu ermitteln. Darüber hinaus wird am direkten Einbringen menschlicher Gene zu therapeutischen Zwecken bei verschiedenen Krankheiten gearbeitet.

Informationstechnologie: Man kann die Auswirkungen der allgemeinen Anwendung der Informationstechnologie (IT) auf die Entdeckung und Entwicklung neuer Arzneimittel nicht hoch genug einschätzen. Pharmazeutische Forschung und Entwicklung ist ein datenintensiver Prozess, und die IT-Kompetenz zur Verarbeitung, Auswertung, Vernetzung und Integration von Daten war noch nie so wichtig wie heute.

In der Phase der Entdeckung werden mit Hilfe von Hochgeschwindigkeitsprozessen, wie dem Hochdurchsatz-Screening, riesige Datenmengen erzeugt, die hochmoderne Datenverarbeitung und Visualisierungsverfahren erfordern, um vielversprechende Substanzen zu ermitteln. In Kombination mit Computermodellen und anderen computertechnischen Ansätzen tragen diese auch zu einer verbesserten Effizienz des Screening-Prozesses bei.

Während der klinischen Entwicklung können computergestützte Verfahren die Durchführung klinischer Studien – sowohl die Datenerhebung als auch die statistische Auswertung der Ergebnisse – erheblich unterstützen, insbesondere, wenn eine große Zahl von Patienten aufgenommen wird und eine Vielzahl klinischer und labortechnischer Messungen durchgeführt werden. Hinzu kommt, dass mittlerweile vollelektronische Verfahren für das Einreichen von Anträgen auf behördliche Zulassung üblich sind. Das verringert den Aufwand im Vergleich zu den früheren, in Papierform eingereichten Anträgen und erleichtert den Prüfern der Behörden den Zugriff auf einzelne Patientendaten und sonstige Daten, was die Qualität der behördlichen Prüfung verbessert.

Kombinatorische Chemie und Hochdurchsatz-Screening: Ein Bereich der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung, der ohne die Computertechnik nicht möglich wäre, ist die Massenerzeugung neuer Leitmoleküle mithilfe der kombinatorischen Chemie und des Hochdurchsatz-Screenings. In der Hoffnung, die Anzahl der Substanzen, die in das Entwicklungsportfolio gelangen, zu steigern, haben alle großen Pharmaunternehmen in den vergangenen zehn Jahren außerordentlich viel Zeit und Geld in die Entwicklung dieser beiden Technologien investiert. Eine Pilotstudie des Centre for Medicines Research International von 1999 auf der Basis von 17 führenden Unter-

nehmen hat ergeben, dass über 50% der gesamten Ausgaben auf neue Entdeckungstechnologien entfielen (SIEHE ABBILDUNG 3).

Bei der kombinatorischen Chemie handelt es sich um eine Methode zur parallelen Synthesisierung von Substanzgruppen, so genannter Bibliotheken mithilfe spezieller Versuchsapparaturen. Dies steht im Gegensatz zur bisher in der pharmazeutischen Chemie traditionell üblichen Methode, eine Substanzgruppe nach der anderen herzustellen. Die Synthese erfolgt häufig mittels Festphasenverfahren, die ursprünglich einmal zur Herstellung von Polypeptiden entwickelt worden sind, und mit denen sich in sehr kurzer Zeit große Mengen neuer Substanzen erzeugen lassen (SIEHE ABBILDUNG 4). Die Größe einer solchen Bibliothek schwankt zwischen 10.000 und 500.000 Substanzen. Die Bibliotheken werden mit Hilfe von Hochdurchsatz-Reihenuntersuchungen getestet, um Substanzen mit Wirkungen zu ermitteln, die sie als Kandidaten für Wirkstoffe nutzbar machen.

Dank Automation und Miniaturisierung sind die Apparaturen für Hochdurchsatz-Screenings heute in der Lage, bis zu 100.000 Substanzen täglich zu testen und können somit problemlos in kurzer Zeit die extrem umfangreichen Bibliotheken analysieren, die mit Hilfe der kombinatorischen Chemie produziert werden. Die Methoden erzeugen enorme Datenmengen, die sich lediglich durch hochmoderne Verfahren der Datenspeicherung und Computeranalyse verwalten lassen.

Auch wenn es sich bei der kombinatorischen Chemie und dem Hochdurchsatz-Screening um noch relativ junge Innovationen handelt, sind die ersten aus diesen Programmen hervorgegangenen Arzneimittelkandidaten auf dem Weg in klinische Studien. In den kommenden Jahren wird sich zeigen, ob sich durch diesen Volumenansatz bei der Wirkstoffentdeckung die Zahl erfolgreicher, neuer Arzneimittel tatsächlich erhöht, bei vertretbarem Kostenaufwand im Vergleich zu herkömmlicheren Verfahren.

Genomik, Post-Genomik und Proteomik: Die Vervollständigung eines ersten Entwurfs zur Sequenz des gesamten menschlichen Genoms ist vielleicht die bedeutendste wissenschaftliche Errungenschaft der letzten 50 Jahre. Die Auswirkungen, die die Verfügbarkeit dieser Sequenz auf die pharmazeutische Forschung haben wird, werden erst allmählich deutlich, doch es bestehen kaum Zweifel daran, dass sie tiefgreifender Natur sein werden. Beispielsweise zielen alle derzeit erhältlichen Arzneimittel auf insgesamt etwa 500 Genprodukte; die Sequenzierung des Genoms liefert jedoch Informationen über etwa 60.000 bis 80.000 potenzielle Zielstrukturen, was die Reichweite und Tiefe der Pharmaforschung erheblich vergrößern wird.

Die genetische Bibliothek des menschlichen Organismus in Form von Genen umfasst 23 Chromosomenpaare im Kern jeder Zelle und stellt die Bauanleitung dar, nach der jeder einzelne Mensch entsteht. Sie erstreckt sich nicht nur auf die Art der hergestellten Zellen, sondern auch darauf, wie diese in Körperstrukturen, wie Extremitäten und Organen, angeordnet sind. In einer wachsenden Zelle wird jede einzelne Blaupause, d.h. jedes Gen, in der Bibliothek des Zellkerns nach Bedarf in eine Arbeitskopie – die so genannte *messenger*-RNA – übersetzt, die als Vorlage für die Herstellung eines erforderlichen Proteins dient. Die Proteine führen die Funktionen der Zelle aus: Sie fungieren als Zelloberflächenrezeptoren, die es der Zelle ermöglichen, auf das Umfeld zu reagieren, als Enzyme, welche andere Zellbestandteile, wie Kohlenhydrate und Fette synthetisieren, sowie als andere strukturelle und funktionelle Elemente.

Seit einiger Zeit weiß man, dass bestimmte Krankheiten, so z.B. die zystische Fibrose, der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Chorea Huntington und die Duchenne-Muskeldystrophie, durch eine oder mehrere Mutationen in einem einzigen Gen verursacht werden. Im Extremfall kann eine Mutation, die zur Veränderung einer einzigen Nukleotidbase, also eines einzigen Buchstabens, in der DNA des Gens führt, ausreichend sein, um eine Krankheit hervorzurufen, wie bei der Sichelzellanämie. Häufiger sind jedoch mehrere Veränderungen beteiligt, beispielsweise fehlen bei der zystischen

Fibrose drei Buchstaben. Gentherapien geben Anlass zu der Hoffnung, dass man manche durch ein einzelnes Gen bedingte Krankheiten behandeln oder sogar heilen können wird. Erkrankungen, welche auf einem isolierten Gendefekt beruhen, sind jedoch eher selten. Sehr viel häufiger sind Krankheiten, bei denen mehrere Gene eine Rolle spielen. In diesem Fall löst die Genmutation die Krankheit nicht unmittelbar aus, sondern veranlagt die Person für die betreffende Krankheit. Beispiele hierfür sind manche Krebsarten, Osteoporose, Polyarthritits und Schizophrenie.



Häufig treten in den Genen verschiedener Menschen Variationen einzelner Buchstaben auf, als sogenannte Einzelnukleotidpolymorphismen oder SNPs. Auch wenn sie nicht notwendigerweise eine bestimmte Krankheit direkt verursachen, können sie – insbesondere in Verbindung mit Umweltfaktoren – zu einer erhöhten Krankheitsneigung beitragen und die Reaktion des Patienten auf ein Arzneimittel sowohl in positiver als auch in negativer Hinsicht beeinflussen. Im April 1999 gründeten 11 Großunternehmen gemeinsam mit Universitätsinstituten und Stiftungen eine Initiative, um die geschätzten 300.000 SNPs des menschlichen Genoms zu kartografieren. Sie stellten die Ergebnisse der Öffentlichkeit zur Verfügung, damit sie von Medizinwissenschaftlern und anderen genutzt werden können. Die Initiative erhielt den Namen SNP-Konsortium. Bis heute wurden mehr als 1,8 Millionen SNP entdeckt – sehr viel mehr als ursprünglich erwartet.

Eine der größten Überraschungen des *Human Genome Project* war die Erkenntnis, dass das gesamte menschliche Genom nur etwa 35.000 einzelne Gene umfasst – eine erheblich niedrigere Zahl als man ursprünglich angenommen hatte. Im Gegensatz dazu wird das menschliche Proteom – die Gesamtheit aller Eiweiße, die aus den im Genom enthaltenen genetischen Informationen hergestellt werden können – auf 160.000 oder mehr geschätzt. Da Proteine auf andere Proteine wirken und als posttranslationale Modifikationen bezeichnete Veränderungen auslösen können, geht man davon aus, dass die tatsächliche Zahl der verschiedenen exprimierten Eiweiße im Bereich von einer Million liegt. Nicht die Gene selbst, sondern Proteine sind der Angriffspunkt aller derzeit gebräuchlichen Arzneimittel. Um neue Angriffspunkte zu ermitteln, ist es erforderlich, ein Eiweiß zu identifizieren, das an einem Krankheitsprozess beteiligt ist und Wirkstoffkandidaten zu entwickeln, die mit diesem Protein interagieren.

Die Sequenz eines bestimmten Gens bestimmt jedoch lediglich die Sequenz des Proteins, für das es kodiert, ohne jegliche Informationen über die Funktion dieses Proteins. Genau hier ist eine neue Kompetenz, die Proteomik, gefragt, um Informationen zu erhalten, wie ein Protein mit einer bestimmten Sequenz mit anderen Proteinen und kleinmolekularen Wirkstoffkandidaten interagiert. Ein Teil dieses bioinformatischen Prozesses beinhaltet den Einsatz von Rechnern zur Berechnung der dreidimensionalen Struktur des Eiweißes aus seiner Sequenz, während andere Aspekte Interaktionen zwischen Proteinen untersuchen. So hat beispielsweise eine Forschergruppe kürzlich eine Proteininteraktionskarte für das Bakterium *Helicobacter pylori* veröffentlicht, das beim Menschen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre verursacht. Diese Karte zeigt mehr als 1.200 solcher Interaktionen. Wenn man bedenkt, dass alle derzeitigen Antibiotika lediglich etwa an 15 verschiedenen mikrobiellen Leitstrukturen ansetzen, wird deutlich, dass die neuen Informationen aus der Humangenomik und -proteomik die Aussicht bieten, sehr viel mehr Kandidaten für die Entwicklung von Arzneimitteln hervorzubringen.

Eine Zukunft voller Möglichkeiten ...

Die oben beschriebenen neuen Entwicklungen verdeutlichen, dass die Pharmazeutische Industrie einer Zukunft voller neuer Möglichkeiten entgegenseht. Die medizini-

sche Forschung hat in den vergangenen Jahrzehnten eindrucksvolle neue Werkzeuge entwickelt. Diese Broschüre stellt eine Momentaufnahme des *status quo* dar und zeigt die möglichen Entwicklungen der kommenden Jahre auf. Es steht jedoch außer Zweifel, dass die genetische Revolution und andere Faktoren die Situation in einem immer rascheren Tempo verändern. Für alle, die heute eine Tätigkeit in der Pharmazeutischen Industrie erwägen, steht außer Frage, dass die Zukunft voller spannender Entwicklungen ist und bedeutende Fortschritte bei der Behandlung von Krankheiten verspricht. Ein spezifisches Ziel der Branche besteht in der Förderung eines partnerschaftlichen Konzepts, das die Politik, medizinische Fachkreise, Wohltätigkeitsorganisationen, Patienten und Patientenorganisationen sowie die breitere biomedizinische Gemeinschaft umfasst. Durch ein solches gemeinschaftliches Konzept wird unsere Gesellschaft besser für die schwierigen Entscheidungen gerüstet sein, vor denen wir alle im weiteren Verlauf des 21. Jahrhunderts stehen werden.