




## Gentechnische Arzneimittel

Hightech im Dienst  
der Patienten

Forschung ist die beste Medizin.  
Die forschenden Pharma-Unternehmen



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.



Als Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) vertreten wir die politischen Interessen der innovativsten Pharmaunternehmen. Wir setzen uns ein für geeignete, stabile Rahmenbedingungen am Pharmastandort Deutschland und für eine tragfähige Reform des Gesundheitswesens – damit innovative Arzneimittel auch in Zukunft allen Patienten zur Verfügung stehen.

Unsere Broschürenreihe „F&E Konkret“ erläutert komplexe forschungspolitische Themen.

## **Gentechnische Arzneimittel**

Hightech im Dienst  
der Patienten



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

## Inhalt

- Der Anfang der industriellen Gentechnik  
4| **Vom Bargespräch zum Börsensprung**
- Grundlagen der Gentechnik  
5| **Von Genen und Gen-Scheren**
- Gentechnische Herstellung von Arzneimitteln  
9| **Produktion mit Billionen von Mitarbeitern**
- Die Entwicklung gentechnischer Arzneimittel  
12| **25 Jahre technische Evolution**
- Arzneimittelmarkt  
19| **Gentechnische Arzneimittel in der Anwendung**
- Aus Labors und Studienkliniken  
20| **Arzneimittel der Zukunft**
- Gentech-Standort Deutschland  
24| **Gut platziert nach spätem Start**





**Liebe Leserin, lieber Leser,**

viele Bahn brechende medizinische Fortschritte der letzten 20 Jahre haben wir gentechnischen Arzneimitteln zu verdanken. Mit ihnen ist es erstmals gelungen, Hepatitis C zu heilen, porös gewordene Knochen wieder aufzubauen, das Fortschreiten von Multipler Sklerose zu verlangsamen und Menschen mit verschiedenen angeborenen Stoffwechselstörungen ein nahezu normales Leben zu ermöglichen. Dialysepatienten müssen nicht länger unter Blutarmut leiden und Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen können wirksamer behandelt werden. All das hat sicherlich maßgeblich dazu beigetragen, dass gentechnische Arzneimittel heute von weiten Teilen der Bevölkerung akzeptiert, ja begrüßt werden.

Doch nicht nur an gentechnisch hergestellten Arzneimitteln ist Gentechnik beteiligt: Heute kommt kein neues Medikament mehr auf den Markt, auch kein chemisch hergestelltes, an dem nicht zu irgendeinem Zeitpunkt während seiner Erforschung und Entwicklung gentechnische Methoden angewendet wurden. Das macht verständlich, warum Gentechnik so eine enorme Bedeutung für die Arzneimittelhersteller gewonnen hat und weshalb nur Länder, in denen sie auf höchstem Niveau betrieben wird, eine Chance haben, in der ersten Liga der Arzneimittel entwickelnden Nationen mitzuspielen. Es macht umgekehrt auch verständlich, welcher Schaden entsteht, wenn ein Land gentechnische Erfindungen behindert.

Die vorliegende Broschüre erläutert Ihnen, was das Besondere an gentechnischen Arzneimitteln ist und warum sie es schaffen konnten, in der öffentlichen Meinung die Skepsis in Hoffnung zu verwandeln.

Cornelia Yzer  
Hauptgeschäftsführerin des  
Verbands Forschender Arzneimittelhersteller



**Herbert Boyer,**  
Biochemiker und Unter-  
nehmensgründer



**Stanley Cohen,**  
Genetiker und zusam-  
men mit Boyer Pionier der  
Gentechnologie



**Robert Swanson,**  
Finanzierungsspezialist und  
Unternehmensgründer

## Der Anfang der industriellen Gentechnik

### Vom Bargespräch zum Börsensprung

*Im „Churchill’s“, einer Bar nahe dem Campus der University of California in San Francisco, trafen sich im Januar 1976 zwei Männer. Der eine, Herbert Boyer, war Fakultätsmitglied und hatte drei Jahre zuvor ein Verfahren mitentwickelt, das weltweites Aufsehen erregte. Robert Swanson, der andere, war ein 28 Jahre alter Geschäftsmann mit Mut zum Risiko und feinem Gespür für kommerzielle Möglichkeiten. Die beiden Männer diskutierten heftig. Schließlich einigten sie sich darauf, jeweils 500 Dollar Startkapital aufzubringen und ein Unternehmen zu gründen. Die Firma, die im April des gleichen Jahres eingetragen wurde, hieß Genentech.*

Forscherkollegen und Finanzleute verspotteten die Investition als „verfrüht“ und „zum Scheitern verurteilt“. Doch am 15. Oktober 1980, nicht einmal fünf Jahre später, verstummten selbst letzte Zweifler. An diesem Tag bot Genentech erstmals Aktien an der New Yorker Börse an. Schon 20 Minuten nach Geschäftsbeginn war der Aktienkurs von 35 auf 89 Dollar gestiegen – der schnellste Kursanstieg einer Aktie in der Geschichte dieser Börse. Am Abend nach Börsenschluss waren die Firmenanteile der Hauptanteilseigner Boyer und Swanson jeweils 66 Millionen Dollar wert.

Das Geheimnis von Genentechs Erfolg war die völlig neue Technik, auf der die Firma gründete: die Gentechnologie. Das Geburtsjahr dieser Technologie ist 1973. Damals zeigte Boyer gemeinsam mit Stanley Cohen von

der Stanford University, dass es möglich ist, ein Stück Erbsubstanz – ein Gen – aus einem Organismus herauszuschneiden und in einen anderen einzufügen. Bereits 1978 nutzten Genentech-Wissenschaftler diese und weitere gentechnische „Handgriffe“, um Coli-Bakterien die Fähigkeit zu verleihen, menschliches Insulin zu produzieren. Dieses erste gentechnisch hergestellte Medikament wurde 1982 fast zeitgleich in den USA und Deutschland zugelassen.

Genentech war eines der ersten Unternehmen, das sich auf die neue Technik spezialisierte. Eine Welle von Firmengründungen folgte, zunächst in den USA, später in anderen Ländern und schließlich – ab Mitte der 90er Jahre – auch in Deutschland. Aber auch große Pharmaunternehmen richteten Labors für gentechnische Arzneimittel ein und entwickelten großtechnische Produktionsverfahren. Und mittlerweile haben all diese Unternehmen weit über hundert Arzneimittel auf den Markt gebracht und viele neuartige Diagnostika dazu.

Was machte die Gentechnik von Anfang an für Firmengründer und Arzneimittelforscher so attraktiv? Zu allererst die Chance, therapeutisch wertvolle menschliche Stoffe endlich anders als aus menschlichem Gewebe zu gewinnen, dieser knappen und sensiblen Quelle. Aber es war auch die Perspektive, Biomoleküle einmal für die medizinische Anwendung maßschneidern zu können, statt sie so verwenden zu müssen, wie die Natur sie vorgibt. Beide Hoffnungen haben sich heute erfüllt.

**San Francisco –  
Wiege der Gentechnik und  
der Biotech-Bewegung**





## Grundlagen der Gentechnik

### Von Genen und Gen-Scheren

*Als der dänische Biologe Wilhelm Johannsen Anfang des 20. Jahrhunderts für die Erbanlagen, die ein Lebewesen an seine Nachkommen weitergibt, den Namen „Gene“ prägte, war noch völlig ungeklärt, wie sie aussehen. Erst in den 40er Jahren wurde klar, dass sie aus einer Substanz gemacht sein müssen, die DNA genannt wird. Und erst 1953 erkannten die Briten James Watson und Francis Crick, welche Struktur die DNA hat. Sie sollte zur bekanntesten Molekülstruktur überhaupt und auch zum Symbol der gesamten Bio- und Gentechnologie werden: die Form einer verdrehten Strickleiter, einer Doppelhelix.*

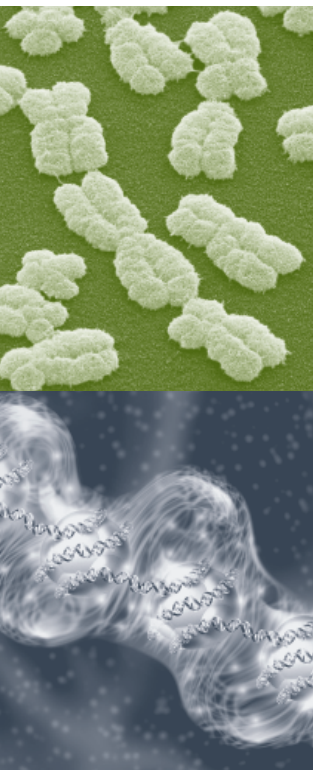
DNA ist universell: Praktisch alle Organismen dieser Erde – ob einfache wie Bakterien oder komplexe wie ein Mammutbaum oder ein Blauwal – verwenden sie als ihr Erbmaterial; nur ein paar Viren machen eine Ausnahme. Es erscheint daher paradox, dass ausgerechnet diese Allerweltssubstanz nicht nur das allen Lebewesen Gemeinsame, sondern gerade das jedem Individuum Eigentümliche auf irgend eine Weise speichern kann.

Das Geheimnis zur Informationsspeicherung liegt in den Leitersprossen der DNA. Bei genauerer Betrachtung ist zu erkennen, dass diese aus zwei Teilen bestehen, die jeweils an einem der beiden Leiterholme befestigt sind. Insgesamt gibt es vier Sprossenteile (fachsprachlich Basen genannt), die die Kürzel A, T, G und C erhalten haben. Weil aus chemischen Gründen nur A und T bzw. G und C zusammenpassen, lassen sich daraus auch nur vier verschiedene Sorten von Sprossen (oder Basenpaaren) bilden: -A-T-, -G-C-, -T-A- und -C-G- (in welcher Orientierung eine Sprosse in die Leiter eingefügt ist, ist nicht egal). So, wie die Abfolge von Buchstaben einen Text ergibt, bestimmt die Abfolge der Sprossen in der DNA-Leiter, die Sequenz, was im Erbmaterial steht.

Mittlerweile ist es leicht möglich, die Sequenz einer DNA zu ermitteln – sie zu „sequenzieren“. Es hat sich eingebürgert, sich beim Sequenzieren nur einen von beiden Leiterholmen entlang zu arbeiten und als Sequenz die Kürzel der daran hängenden Sprossenhälften zu notieren: ATAAGCGCAATCCAACT...



**Jede Sprosse der DNA-Leiter besteht aus zwei Teilen, bezeichnet mit A, T, G und C. Nur A und T oder C und G können zusammen eine Sprosse bilden.**



**Chromosomen (oben, elektronenmikroskopische Aufnahme) enthalten den größten Teil der menschlichen DNA. Sie ist darin zwischen vielen kleinen Molekülen aufgewickelt (unten, Grafik).**

Immer raffinierter erdachte Laborgeräte und Computer haben das Sequenzieren im Laufe der Jahre immer schneller gemacht. So ist es möglich geworden, die gesamte DNA eines beliebigen höheren Lebewesens in Monaten oder höchstens wenigen Jahren durchzusequenzieren. Am spektakulärsten war sicher das internationale Human-genomprojekt, bei dem von 1990 bis 2001 – auch unter Beteiligung von Jenaer, Braunschweiger und Berliner Labors – eine Rohsequenz der menschlichen DNA erarbeitet wurde, die seither noch weiter vervollständigt und korrigiert wurde. Sie ist über 3 Milliarden Sprossen lang.

Vollständig sequenziert sind mittlerweile auch Mikroorganismen wie Hepatitis-C-Viren, Tuberkulose- und Pestbakterien und die Bäckerhefe, Pflanzen wie Mais und Reis und viele Tiere wie die Malaria-mücke, der Kugelfisch, das Huhn, der Hund, die Maus und das Rind – wenn auch nicht alle Sequenzen schon mit gleicher Gründlichkeit Korrektur gelesen wurden. Fast monatlich kommen neue Organismen zum „Club der Sequenzier-ten“ hinzu. 2005 wurde sogar die vollständige Sequenz des Schimpansen, unseres nächsten Verwandten im Tierreich, entziffert.

### Chromosomen

Wie viele andere Organismen enthalten menschliche Zellen nicht ein DNA-Molekül, sondern mehrere. Die 46 wichtigsten liegen, zu ihrem Schutz gut in eine Hülle aus vielen kleinen Molekülen verpackt, als Chromosomen im Zellkern.

Vor jeder Zellteilung müssen alle Chromosomen gewissermaßen kopiert werden, damit jede Tochterzelle eine Komplettausstattung von der Mutterzelle übernehmen kann. Dieser Prozess ist enorm aufwendig und auch eine Quelle für Kopierfehler in der Sequenz, so genannte Mutationen. Viele dieser Mutationen entstellen das Erbgut nicht mehr als ein fehlender Punkt einen Roman. Manche Mutationen jedoch verfälschen eine wichtige Stelle des Erbguts derart, dass die betroffene Zelle eine bestimmte Funktion nicht mehr ausüben kann oder sich anomal verhält.

### Gene

Um einen Text zu verstehen, genügt es nicht, nur die Buchstaben lesen zu können. Man muss auch Wörter erkennen und ihre Bedeutung erfassen. In den 60er Jahren lernten Wissenschaftler, zumindest wichtige Abschnitte innerhalb der DNA zu entschlüsseln: die Gene. Gene, so lernten sie, sind nichts anderes als Bauanleitungen für Proteine (Eiweiße), die wichtigsten Bestandteile des menschlichen Körpers. Die Sprossenschrift gibt dabei an, in welcher Reihenfolge welche Proteinbausteine aneinander gefügt werden müssen. 123 Proteinbausteine ergeben beispielsweise das Muttermilchprotein Alpha-Lactalbumin, 1.492 Bausteine das Alkohol abbauende Enzym ADH und 26.926 Bausteine das Herzmuskelprotein Titin. Eine bestimmte Sprossenfolge in der DNA zeigt auch an, wo ein Gen beginnt und wo es endet.

Nach neuesten Schätzungen enthält die menschliche DNA etwa 25.000 Gene. Sie liegen keineswegs Gen an Gen, vielmehr gibt es zwischen ihnen lange DNA-Abschnitte, die nicht als Erbanlage fungieren, sondern anderen Zwecken dienen oder teilweise bisher keine erkennbare Verwendung haben. Die Nicht-Gen-Abschnitte werden aber ebenso an die Nachkommen vererbt wie die Gene, die zusammen nur rund 1,9 Prozent der DNA ausmachen.

**Mit Sequencern können Wissenschaftler die Sequenz der menschlichen DNA bestimmen.**





An verschiedenen Dingen zeigt sich, dass unser Erbgut in keinem besonders aufgeräumten Zustand ist: So bestehen rund 45 Prozent unserer DNA aus stupide wiederholten Sequenzstücken. Weitere acht Prozent unserer DNA stammen von Viren und sind bei Infektionen unserer Vorfahren vor Millionen Jahren ins Erbgut geraten. Das Viren-erbgut scheint bei uns – von wenigen Ausnahmen abgesehen – keine Aufgabe zu erfüllen; und da es durch viele Mutationen entstellt und damit funktionsuntüchtig ist, bringt es keine Viren mehr hervor. Einige Gene des Menschen stammen auch von Bakterien, die schon vor Milliarden Jahren in unsere einzelligen Vorfahren eingedrungen sind. Diese Gene sind jedoch intakt und lebensnotwendig; sie sorgen beispielsweise für die Energiegewinnung mit Sauerstoff.

### Die Funktionen der Gene

Gene haben bei einem höheren Lebewesen drei verschiedene Funktionen: Zum einen müssen sie als Erbanlagen fungieren, also sicherstellen, dass ein Lebewesen alles, was es ist und angeborenermaßen kann, an seine Nachkommen weiterzugeben vermag. Zum Zweiten müssen sie dafür sorgen, dass die Nachkommen diese Information nicht nur wie eine vererbte Bibliothek erhalten, sondern während ihrer Embryonalentwicklung auch benutzen, also in konkrete Organe umsetzen. Und zum Dritten müssen die Gene den laufenden Betrieb eines Organismus aufrecht erhalten, seine Zellen also in den Stand versetzen, Nährstoffe zu verarbeiten, Hormone zu bilden, weitere Zellen hervorzubringen und dergleichen mehr.

Alle Zellen des Körpers verfügen über sämtliche Chromosomen und damit auch alle Gene, von denen sie aber nur eine kleine Auswahl auch benutzen. Leberzellen benutzen dabei andere Gene als Muskelzellen, und diese wiederum andere als die Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Letztere sind beispielsweise die einzigen Zellen im ganzen Körper, die das Gen für das Hormon Insulin verwenden.

Wenn eine Zelle ein bestimmtes Gen benutzt, bedeutet das, dass sie von diesem Gen Abschriften herstellt. Diese Abschriften, die Boten- oder messenger-RNAs, sind gewissermaßen halbierte DNAs: Sie haben nur einen Leiterholm und halbe Sprossen; deren Abfolge stimmt jedoch mit der Sequenz der abgeschriebenen DNA überein. Die messenger-RNAs befördert die Zelle in ihrem Innern an eine Stelle, an der Proteine hergestellt werden können. Dort werden die Abschriften nach und nach durchgelesen und zeitgleich die darin beschriebenen Proteine aufgebaut. Die Genabschriften werden dann wieder vernichtet.

### Die Gensprache ist universell

Gentechnik bedeutet, Lebewesen in den Stand zu versetzen, andere Proteine als die für sie üblichen zu bilden. Zu diesem Zweck müssen Gentechniker das gewünschte Gen in der DNA eines anderen Organismus orten, dort ausschneiden oder kopieren, und die Kopie in die DNA des Zielorganismus einsetzen. Dass der Zielorganismus mit dem Fremdgen überhaupt etwas anfangen kann, ist einem erstaunlichen Umstand zu verdanken: Wissenschaftler haben nämlich festgestellt, dass ausgehend von der gleichen DNA alle Lebewesen das gleiche Protein bilden; sie verstehen sozusagen die gleiche Gensprache. Das ist ein Indiz dafür, dass alle Lebewesen der Erde gemeinsame Vorfahren haben. Wäre es nicht so, könnte man kein Gen von einem Organismus in einen anderen versetzen und erwarten, dass dieser das Gen auch benutzen kann. Das Gen wäre dort so unlesbar wie eine mit einem fremden Schreibprogramm erstellte Textdatei im Computer.

Bei der Entschlüsselung des menschlichen Erbguts lieferten sich das öffentliche Humangenomprojekt, geleitet von Francis Collins (rechts), und das Unternehmen Celera Genomics unter Craig Venter (links) ein Wettrennen. US-Präsident Clinton brachte beide Wissenschaftler 2000 für einen Zwischenbericht zusammen.

### Die Werkzeuge der Gentechniker

Um eine Genübertragung von einem zu einem anderen Organismus aber zu mehr als einem Gedankenexperiment zu machen, benötigen Gentechniker Werkzeuge. Die wichtigsten sind „Gen-Scheren“ und „Gen-Kleber“. In den 60er und 70er Jahren wurde entdeckt, dass es Gen-Scheren gebrauchsfertig in der Natur gibt, nämlich bei Bakterien; sie heißen Restriktionsenzyme. Mehrere Hundert dieser Enzyme sind den Forschern bekannt. Unter diesen findet sich praktisch immer eines, mit dem sich ein bestimmtes Gen aus einer DNA herauszuschneiden lässt. Dasselbe Enzym kann auch die DNA einer anderen Zelle, einer Zielzelle, aufschneiden, so dass man das fremde DNA-Stück dort einsetzen kann. Mit anderen aus der Natur gewonnenen Enzymen, den DNA-Ligasen,

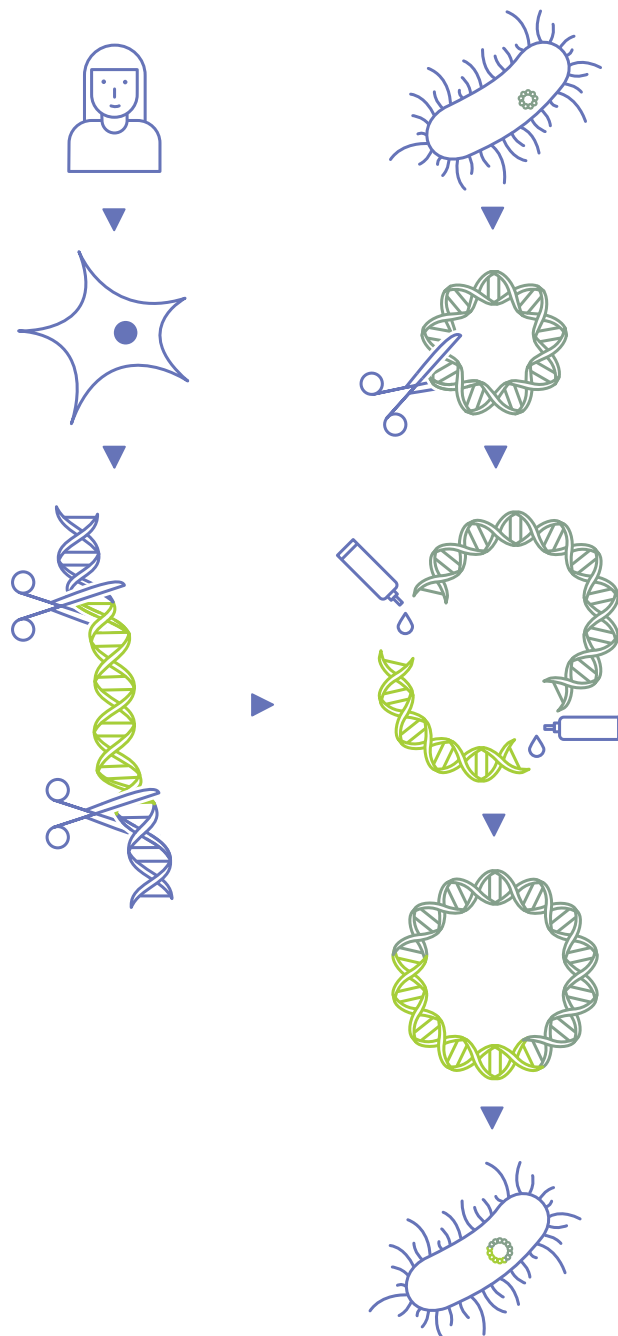
kann das Stück perfekt an der Schnittstelle eingeklebt werden. Danach ist die genetisch veränderte Zelle fertig. Sie wird die genetische Veränderung sogar an ihre Tochterzellen weitervererben. Es genügt also eine einzige erfolgreich veränderte Zelle, um Billionen von Zellen mit der gleichen genetischen Besonderheit zu erhalten.

Mit Hilfe der Restriktionsenzyme und Ligasen gelang Herbert Boyer und Stanley Cohen 1973 ihr epochales Experiment. Heute gehören sie zur absoluten Standardausrüstung jedes gentechnischen Labors. Dort stehen auch Techniken bereit, um die Stelle der DNA zu finden, an der sich ein bestimmtes Gen befindet, was angesichts der Milliarden von DNA-Sprossen keine einfache Aufgabe ist.

Eine DNA, die mit diesen gentechnischen Methoden neu zusammengesetzt wurde, heißt rekombinante DNA. Damit hergestellte Proteine, auch solche für Arzneimittel, heißen rekombinante Proteine. So findet sich beispielsweise auf der Packung eines Medikaments für Bluterkrankte der Eintrag: rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII.

Schematische Darstellung einer Genübertragung.

Aus der DNA einer menschlichen Zelle wird mit Restriktionsenzymen („Scheren“) ein Abschnitt, der ein Gen enthält, herausgeschnitten. Er wird in den aufgeschnittenen DNA-Ring aus einem Coli-Bakterium überführt. Dort wird er mit Ligasen („Klebstoff“) eingefügt. Der Ring wird zurück in ein Bakterium gebracht. Alle seine Nachkommen werden einen solchen Ring besitzen und mit Hilfe des menschlichen Gens ein menschliches Protein bilden.





Fermenter, große Behälter aus Edelstahl, beherbergen Billionen von genetisch veränderten Zellen

## Gentechnische Herstellung von Arzneimitteln

### Produktion mit Billionen von Mitarbeitern

*Eine der wichtigsten Anwendungen der Gentechnik ist die Herstellung von Proteinen (Eiweißen) für Medikamente, etwa Insulin für Diabetiker oder Gerinnungsfaktoren für Bluterkrankte. In beiden Fällen wurden menschliche Gene in Bakterien oder andere Zellen überführt, die imstande sind, das gewünschte Protein zuverlässig und in großen Mengen zu produzieren. Die Zellen werden in großen Edelstahlkesseln gehalten, die Hightech-Abkömmlinge der Braukessel sind, wie sie für das Bierbrauen eingesetzt werden.*

Grundsätzlich wäre es möglich, Gene in die Zellen eines beliebigen Organismus zu überführen. Für die pharmazeutische Proteinproduktion kommen jedoch nur Zellen in Betracht, die

- gemessen an ihrer eigenen Masse und ihrem Appetit möglichst viel von dem benötigten Protein herstellen,
- sich rasch vermehren lassen (schließlich kann eine Produktion im Kilomaßstab erst mit Billionen von Zellen funktionieren) und
- außerhalb eines Kulturbehälters nicht überleben (zur Sicherheit).

Für die Herstellung von menschlichem Insulin wurde im Labor – vereinfacht gesprochen – das relevante Gen in der DNA einer Zelle aufgespürt, mit Restriktionsenzymen herausgeschnitten und mit Ligasen in einen DNA-Ring eingefügt. Kopien dieses Rings wurden dann in Bakterien des Stammes *Escherichia coli* K12 überführt. Diese Bakterien vermehren sich gut, wenn sie eine besondere „Diät“ aus bestimmten, in der Natur nicht vorkommenden Nährstoffen erhalten. Ohne diese Nährstoffe sind sie nicht lebensfähig. Genau genommen bilden die Bakterien gar nicht Insulin, sondern eine wirkungslose Insulinvorstufe, die erst nach Abtöten der Bakterien in wirksames Insulin umgewandelt wird.

#### **Bakterien und Zellen**

*Alle Organismen – sieht man einmal von Viren ab – sind oder bestehen aus Zellen, auch Bakterien. Im Jargon der Biotech-Spezialisten wird aber zwischen Bakterien und Zellen unterschieden. „Zellen“ steht hier für Hefe oder Zellen aus Tierorganen, die sich in großen Zellkulturen vermehren lassen.*

### *Gentechnische Anlagen ohne Gentechnik*

*Fermenter mit gentechnisch veränderten Organismen gelten vor dem Gesetz als „gentechnische Anlage“. Dabei findet in ihnen keine gentechnische Arbeit statt. Diese war nur zuvor einmal nötig: Um die Ausgangszelle für alle Zellen, die im Fermenter vermehrt werden, gezielt genetisch zu verändern. „Gentechnische Anlage“ kennzeichnet nur einen besonderen rechtlichen Status, mit dem erhöhte Sicherheitsanforderungen verbunden sind.*

Die Produktion erfolgt in großen Edelstahlbehältern, den Fermentern, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Bierbraukesseln haben, von denen sie sich auch ableiten. Sie verfügen über zahlreiche Anschlüsse für die Zufuhr von Nährmedium, Sauerstoff und anderem. Die größten von ihnen haben ein Fassungsvermögen von 60.000 Litern.

In die Fermenter wird eine „Starterkultur“ aus Milliarden von Nachfahren des

ersten genetisch veränderten Bakteriums gefüllt. In den nächsten Tagen werden sie gut ernährt und gewärmt, um sich zu Billionen zu vermehren. Dann ist „Erntezeit“: Die Bakterienzellen werden zerstört, und die Insulinvorstufe wird aus dem Gemisch aus Nährstoffen und Bakterientrümmern abgetrennt und in wirksames Insulin umgewandelt. Das wird dann gereinigt und in Injektionspatronen gefüllt.

Bakterien können allerdings nicht alle menschlichen Proteine korrekt bilden; denn manche benötigen noch eine abschließende „Veredelung“ durch Anhängen bestimmter Kohlenhydrate, was Bakterien nicht leisten. Das können nur Zellen, die den menschlichen ähnlicher sind, beispielsweise verschiedene Säugetierzellen. Die allerdings stellen wesentlich höhere Ansprüche an ihre Lebensbedingungen und vermehren sich langsamer als Bakterien. Aber auch von diesen lassen sich in 10.000-Liter-Fermentern um

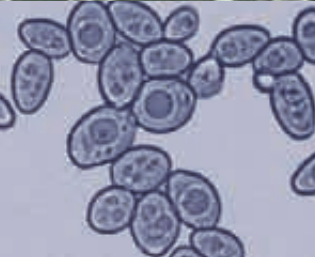
die 10 Billionen Zellen heranzüchten, was etwa der Zahl der Nervenzellen in einem Gehirn bzw. einem Zehntel aller Zellen eines Erwachsenen entspricht. Noch dichter lassen sich Zellen im Fermenter bisher nicht packen; mit 100 Billionen Zellen im nur rund 80 Liter umfassenden menschlichen Körper ist die Natur den Biotechnikern also doch noch über 10.000-fach überlegen.

### *Die gängigen Produzenten gentechnischer Wirkstoffe*



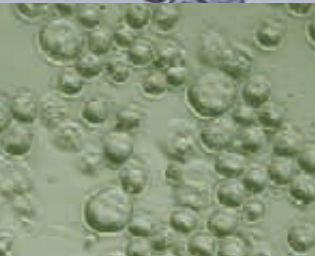
#### *Coli-Bakterien*

*dienen zur Herstellung von Proteinen ohne Kohlenhydratanhänge, darunter Insuline und das Wachstumshormon Somatotropin. Sie vermehren sich sehr schnell.*



#### *Bäckerhefe*

*dient u. a. zur Herstellung von Gerinnungsfaktoren, Insulinen und Hepatitis-B-Impfstoff. Sie kann auch Proteine mit Kohlenhydratanhängen herstellen, doch unterscheiden sich die Kohlenhydrate sehr von denen menschlicher Zellen.*



#### *Säugetierzellen wie BHK- und CHO-Zellen*

*wurden ursprünglich Hamstern entnommen und seither in Zellkultur vermehrt. Mit diesen Säugetierzellen werden Proteine mit Kohlenhydratanhängen hergestellt, darunter Gerinnungsfaktoren, das Hormon EPO und verschiedene monoklonale Antikörper (s. S. 16).*



#### *Insekten-Zellen*

*werden für Spezialanwendungen eingesetzt, etwa die Erzeugung von Virusproteinen für Impfstoffe gegen Gebärmutterhalskrebs. Sie wurden vor vielen Jahren aus den Eierstöcken von Motten entnommen und seither in Zellkultur weiter vermehrt.*

Noch etwas anderes ist bei den verschiedenen Produktionszellen in der Gentechnik unterschiedlich: Während Bakterien die medizinischen Proteine stets in ihrem Innern ansammeln, geben Säugetierzellen wie auch Hefezellen diese in der Regel in das umgebende Kulturmedium ab, aus dem sie sich leicht gewinnen lassen. Schon das erste in Deutschland produzierte gentechnische Medikament mit dem Wirkstoff Alteplase wurde mit Säugetierzellen hergestellt (seit 1987).

#### Jahrzehntelange Erfahrung in der pharmazeutischen Biotechnik

Arzneimittelhersteller hatten schon lange vor Erfindung der Gentechnik Erfahrung mit der sicheren großtechnischen Vermehrung von Mikroorganismen. So wurden in Marburg bereits ab 1925 große Mengen von Bakterien für die Herstellung von Aktivimpfstoffen gegen Diphtherie herangezogen. In den 40er Jahren wurde in den USA die Fermenterhaltung des Schimmelpilzes *Penicillium* für die Penicillin-Gewinnung entwickelt und nach dem Krieg auch in Deutschland eingeführt. Seither wurden Bakterien und Pilze gefunden, die in Fermentern auch Mittel für Organtransplantierte, weitere Antibiotika wie etwa Teicoplanin oder den ersten Cholesterinsenker vom Statintyp, das Lovastatin, produzieren. Für viele weitere Antibiotika und Cholesterinsenker wird in Fermentern ein Vorprodukt gewonnen und anschließend chemisch in den eigentlichen Wirkstoff umgewandelt. Für die gentechnische Produktion musste die Fermentertechnik deshalb nicht von Grund auf neu erfunden werden; die Hersteller konnten an Bewährtem anknüpfen.

#### Kann man rekombinante Wirkstoffe auch synthetisch herstellen?

Proteine sind erheblich größer als gängige chemische Wirkstoffe wie das Schmerzmittel ASS oder der Betablocker Metoprolol; doch wird bei ihrer biologischen Herstellung keine einzige chemische Bindung geknüpft, die nicht auch ein Chemiker im Labor schaffen könnte. Wäre es also möglich, Insuline, Interferone oder monoklonale Antikörper chemisch herzustellen und auf Gentechnik zu verzichten?

Theoretisch ja, praktisch nein. Dass es technisch prinzipiell möglich ist, hat schon 1963 das Aachener Wollforschungsinstitut demonstriert. Die dort entwickelte chemische Synthese für menschliches Insulin, das aus 53 Proteinbausteinen besteht, erforderte aber so viele Reaktionsschritte, dass sie für die Großproduktion zu teuer war. Das gilt bis heute, und die Herstellungskosten steigen mit wachsender Zahl zu verbindender Proteinbausteine in astronomische Höhen. So ist denn auch das aus 36 Proteinbausteinen aufgebaute Enfuvirtid (ein Mittel gegen AIDS-Viren) das bisher größte zugelassene Wirkstoffmolekül mit atomgenau festgelegtem Aufbau, das chemisch erzeugt wird. Schon dafür sind über hundert Reaktionsschritte nötig.

Zellen hingegen sind imstande, selbst Proteine mit über 26.000 Proteinbausteinen nahezu fehlerfrei und in guter Ausbeute herzustellen.



Fermenter für die Penicillinproduktion – in einer Broschüre von 1951



Die Entwicklung gentechnischer Arzneimittel

## 25 Jahre technische Evolution

*Das erste rekombinante, also gentechnisch hergestellte Medikament war menschliches Insulin zur Behandlung der Zuckerkrankheit. Zu den neuesten rekombinanten Präparaten zählen mehrere monoklonale Antikörper für die Krebstherapie. Dazwischen liegen über 25 Jahre intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeit.*

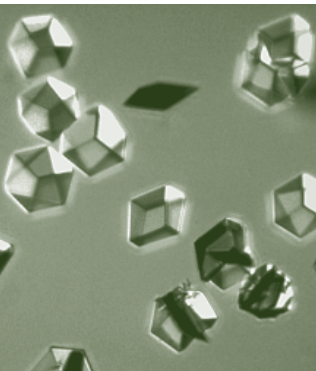
Gentechnisches Humaninsulin wurde ab Ende der 70er Jahre von mehreren Unternehmen entwickelt. Ein erstes aus US-amerikanischer Produktion kam 1982 praktisch zeitgleich in den USA und in der Bundesrepublik Deutschland auf den Markt. Weitere folgten bald. Humaninsulin verdrängte fast vollständig die bis-

herigen Insulinpräparate, die aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen und Rindern gewonnen wurden. Anders als die meisten dieser älteren Präparate glich es in seiner Struktur vollkommen dem menschlichen Insulin; doch war das nicht sein wichtigster Vorteil – denn kurz zuvor war auch humanidentisches Insulin zugelassen worden, das durch chemische Umwandlung aus Schweineinsulin hergestellt wurde. Entscheidend war vielmehr, dass sich gentechnisches Insulin in praktisch unbegrenzten Mengen und unabhängig von der Verfügbarkeit von Schlachttieren gewinnen ließ. Die Produktion war also nicht mehr durch Tierseuchen bedroht. Auch ließ sich damit der Engpass vermeiden, den Experten für die Mitte der 90er Jahre vorhersagten: Ohne gentechnisches Insulin hätten ab etwa 1995 die Schlachttiere den Bedarf der Diabetiker der Welt nicht mehr decken können.

### Humanidentische Präparate aus sicherer Quelle

Nicht die Neuigkeit des Wirkstoffs, sondern das Ziel, sich von einer unzuverlässigen Quelle unabhängig zu machen, war typisch für die ersten gentechnischen Arzneimittel. So wurde das wichtigste Protein der Hepatitis-B-Viren, das in allen Impfstoffen gegen Hepatitis B enthalten ist, ursprünglich aus dem Blut infizierter Patienten gewonnen – für die Mitarbeiter der Blutspendeinrichtungen eine gefährliche Arbeit! Und Somatotropin, das Kinder mit Wachstumsstörungen benötigen, wurde früher aus dem Gehirn von Leichen gewonnen, was aber in einigen Fällen zur Übertragung der tödlichen hirnzeretzenden Creutzfeld-Jakob-Krankheit führte. Rekombinantes Somatotropin (erste deutsche Zulassung 1986) und rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff (erste deutsche Zulassung 1988) haben dagegen zu keiner Infektion der damit behandelten Personen geführt.

Kristallisiertes Insulin unter dem Mikroskop



Das gilt auch für die gentechnischen Versionen der Gerinnungsfaktoren, wie sie die weltweit rund 225.000 Bluterkranken zum Schutz vor unstillbaren Blutungen benötigen. Früher wurden sie ausschließlich aus menschlichem Blutplasma gewonnen, doch waren sie dabei immer wieder mit Viren verunreinigt worden: Viele Bluter infizierten sich so mit Hepatitis B oder C oder dem AIDS-Virus, allein in Deutschland 1.400 Bluter mit HIV. Das erste Präparat mit rekombinantem Gerinnungsfaktor VIII wurde in Deutschland 1993 zugelassen, Gerinnungsfaktor VII folgte 1996, Gerinnungsfaktor IX 1997. Dass sie nicht schon eher verfügbar waren, lag unter anderem an den neuen Produktionstechniken mit Säugetierzellen, die erst entwickelt werden mussten. Parallel dazu haben die Hersteller aber auch die herkömmlichen Produktionsverfahren so verbessert, dass Gerinnungsfaktoren aus Blut ebenfalls keine der genannten Virusinfektionen mehr auslösen.

Mehrere Hormone, die die menschliche Fruchtbarkeit steuern, werden in manchen Fällen ebenfalls als Medikamente benötigt. Dank Gentechnik können sie heute hergestellt werden, ohne dass auf menschlichen Urin oder menschliche Gewebe als Quelle zurückgegriffen werden muss.

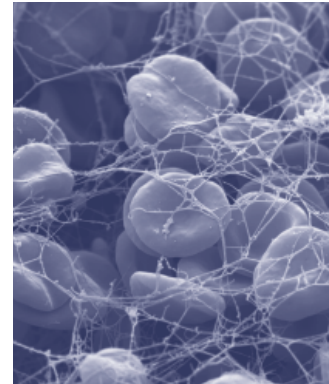
### Massenproduktion von „Spurenproteinen“

In einem zweiten Schritt wandten sich die Arzneimittelforscher nur in Spuren vorkommenden Proteinen zu, deren Wert für die Behandlung einer bestimmten Krankheit zwar absehbar war, von denen jedoch keine ausreichenden Mengen gewonnen werden konnten. Mittels Gentechnik wurde es aber nun möglich, Kilogramm-Mengen davon zu erzeugen und zu Medikamenten zu verarbeiten.

Das Hormon Erythropoietin – abgekürzt EPO – wird in winzigen Mengen in den Nieren produziert und regt die Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark an. Patienten mit geschädigten Nieren produzieren nicht genug EPO und leiden an Blutarmut, was Müdigkeit und geringe Leistungsfähigkeit mit sich bringt. Früher konnten sie nur mit wiederholten Bluttransfusionen therapiert werden, was jedoch einige Nachteile hat. Seit 1988 können sie mit gentechnisch hergestelltem EPO schonender behandelt werden. Die EPO-Präparate sind mittlerweile noch für viele weitere Behandlungssituationen zugelassen, in denen die natürliche Bildung roter Blutkörperchen nicht ausreicht. Zusammen mit weiterentwickelten EPO-Abwandlungen zählen sie heute zu den weltweit erfolgreichsten Medikamenten überhaupt. Ließe sich EPO nicht gentechnisch herstellen, bliebe als Quelle nur noch menschlicher Urin. Doch bräuchte man 1,6 Millionen Liter davon für die Jahresbehandlung eines einzigen Dialysepatienten.

Auch die als Wachstumsfaktoren bezeichneten Botenstoffe G-CSF und GM-CSF finden sich im Körper nur in Spuren. Sie sorgen für die Bildung neuer weißer Blutkörperchen. Hat ein Patient nicht genug von diesen Abwehrzellen, etwa nach einer Chemotherapie gegen Krebs, ist er Krankheitserregern fast hilflos ausgeliefert. Mit Hilfe von rekombinantem G-CSF und GM-CSF bildet er jedoch schnell neue weiße Blutkörperchen, und das Infektionsrisiko sinkt.

Ein weiterer rarer Botenstoff, das Beta-Interferon, kann – wenn er gentechnisch produziert und dann gespritzt wird – das Fortschreiten der Nervenerkrankung Multiple Sklerose bei vielen Patienten verlangsamen und damit das Auftreten von Lähmungen hinauszögern. Bei der chronischen Darmentzündung Morbus Crohn lindert Beta-Interferon ebenfalls die Beschwerden.



Bluterkrankte brauchen Gerinnungsfaktoren als Medikament für eine normale Blutgerinnung (oben).

Dialysepatienten (unten) benötigen das Hormon EPO, um genügend rote Blutkörperchen bilden zu können.



Die „Vermummung“ der Mitarbeiter in der Produktion dient dem Schutz der kostbaren gentechnischen Wirkstoffe vor Verunreinigungen (oben).

Die Produktionsschritte werden laufend aufwendig kontrolliert (unten).

Enzyme sind die Moleküle im Körper, die den Stoffwechsel am Laufen halten. Sie bauen beispielsweise Nährstoffe ab oder stellen körpereigene Stoffe her. Bei einigen Erbkrankheiten können Patienten ein wichtiges Enzym nicht oder nicht in funktionstüchtiger Form bilden. Sie sind darauf angewiesen, das Enzym von außen durch Infusionen zu erhalten. Die einzige Möglichkeit, dafür genügend Enzym bereitzustellen, bietet die Gentechnik.

Den an Morbus Fabry Erkrankten fehlt beispielsweise Alpha-Galactosidase. Ohne dieses Enzym lagern sich bestimmte fettartige Stoffe in ihren Gefäßen ab. Das führt oft zu Herzklappendefekten und Augenschäden und einem hohen Risiko, an Nierenversagen, Nervenschmerzen, Angina pectoris oder Herzinfarkt zu erkranken. Erst seit 2001, als in Europa zwei Arzneimittel mit rekombinanter Alpha-Galactosidase zugelassen wurden, besteht die Möglichkeit, die Ablagerungen durch regelmäßige Enzym-Infusionen zu vermindern. Langzeitstudien werden zeigen, ob damit auch die Risiken für Folgeerkrankungen gesenkt werden können und ob sich die derzeit noch verminderte Lebenserwartung anheben lässt.

Dass gegen die sehr seltene Krankheit Morbus Fabry, von der es in Europa nur 500 bis 1000 Betroffene gibt, jetzt Medikamente verfügbar sind, ist Maßnahmen zur Förderung der Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten zu verdanken, wie sie von verschiedenen Ländern etabliert wurden. Die USA waren mit einer gesetzlichen Regelung von 1983 Vorreiter; 1993 folgte Japan und schließlich im Jahr 2000 die Europäische Union mit einer entsprechenden Verordnung. Dank dieser Regelungen sind seit 2000 bereits 23 Medikamente gegen seltene Krankheiten, darunter auch seltene Enzymmangelkrankheiten, zugelassen worden; weitere 350 sind derzeit in der Entwicklung.

### Therapeutisch besser als die Natur

Als dritte Stufe in der Entwicklungsgeschichte der gentechnischen Arzneimittel ist die Abkehr von dem Prinzip zu sehen, Proteine möglichst naturidentisch herzustellen. Menschliche Proteine sind stets auf ihre natürliche Funktion, nicht jedoch auf eine therapeutische Anwendung hin optimiert. Pharmaforscher können ihr Wissen jedoch dazu nutzen, sie für die Therapie noch „besser“ zu machen.

Eine Möglichkeit, zu nicht naturidentischen gentechnischen Wirkstoffen zu gelangen, bietet die Gentechnik selbst: Mit ihr lassen sich ja nicht nur Gene von einem Organismus in einen anderen versetzen, damit lassen sich Gene auch an jeder beliebigen Stelle ihrer Sequenz verändern. Mit dem Gen wird dann auch das Protein verändert, das auf der Grundlage des Gens gebildet wird.

Reteplase, zugelassen seit 1996, ist ein solches Designer-Protein auf der Basis eines gezielt veränderten Gens. Ausgangspunkt war das Protein t-PA, das Blutgerinnsel auflöst und – gentechnisch hergestellt – bei Herzinfarkt oder Schlaganfall eingesetzt werden kann. t-PA-Moleküle werden allerdings schon nach wenigen Minuten wieder von der Leber aus dem Blut „gefischt“ und wirken nicht mehr. Pharmaforscher entfernten nun aus dem t-PA-Gen ein Stück und stellten damit ein verkleinertes t-PA her, das den Namen Reteplase erhielt. Es wird von der Leber nicht mehr erkannt, so dass es viel länger im Blut bleibt. Aus diesem Grund genügen zur Behandlung mit Reteplase zwei Spritzen, eine länger andauernde Infusion ist nicht erforderlich. Ähnlich verhält es sich überraschenderweise auch mit einer mittels Gentechnik vergrößerten t-PA-Variante, der Tenecteplase.

Manchmal genügt schon eine geringfügige Genveränderung, die nur zur Veränderung von zwei Proteinbausteinen führt, um die Eigenschaften eines rekombinanten Wirkstoffs nachhaltig zu verändern. So ist es Arzneimittelforschern gleich in drei Unternehmen gelungen, auf diese Weise Formen von Insulin zu entwickeln, die unmittelbar nach der Injektion und nicht erst eine halbe Stunde danach wirksam werden. Diabetiker können sich direkt „im Angesicht der Mahlzeit“ die passende Menge davon injizieren und zu essen beginnen, statt eine halbe Stunde warten zu müssen.

Doch nicht nur durch Gen-Design lassen sich rekombinante Wirkstoffe verbessern, sondern auch durch eine chemische „Veredelung“. Das zeigt das Beispiel Hepatitis C. Bei dieser durch Viren hervorgerufenen Leberentzündung werden rekombinante Alpha-Interferone eingesetzt. Die Forscher zweier Unternehmen konnten die Wirksamkeit dieser Substanzen dadurch verbessern, dass sie auf chemischem Wege Polyethylenglykol-Moleküle (PEG) anhängten, die Interferon wie ein Umhang einhüllen. Mit PEG-Alpha-Interferon in Kombination mit dem älteren Wirkstoff Ribavirin können rund 75 Prozent der mit Virustyp 2 oder 3 infizierten Patienten geheilt werden; das Gleiche gilt für rund 45 Prozent der mit Virustyp 1 Infizierten. Das sind durchschnittlich 10 Prozent mehr als mit gewöhnlichem Alpha-Interferon und erheblich mehr als noch vor 15 Jahren. Denn vor der Entwicklung von Alpha-Interferon-Präparaten galt die Krankheit als unheilbar.

### Biomoleküle mit neuer Funktion

Bei allen bisherigen Beispielen dienten die rekombinanten Proteine im Prinzip dem gleichen Zweck wie ihre natürlichen Vorbilder, auch wenn sie für die Therapie optimiert worden waren. Doch eröffnen die gentechnischen Methoden auch die Möglichkeit, Moleküle mit neuer Aufgabe oder sogar neuer Wirkungsweise zu schaffen, was die vierte Entwicklungsstufe gentechnischer Arzneimittel darstellt.

Ein Beispiel für das Umfunktionieren eines Biomoleküls bietet Etanercept, ein Wirkstoff gegen rheumatoide Arthritis. Bei dieser Krankheit greifen körpereigene Immunzellen die Gelenke oder andere Organe an. Sie koordinieren ihren Angriff, indem sie sich gegenseitig Botenstoffe zusenden, darunter TNF-alpha. Dieser Botenstoff facht die Aktivität der Immunzellen, die ihn empfangen, erst richtig an, was sich als Entzündung bemerkbar macht.

Als Pharmaforscher diese Zusammenhänge in den 80er Jahren durchschaut hatten, suchten sie nach Wegen, das TNF-alpha im Körper zu neutralisieren, ehe es die Empfängerzellen erreicht und Entzündungsprozesse einleitet. Arzneimittelforschern kam die Idee, ein Abfangmolekül zu konstruieren, das im Blut zirkulierend TNF-alpha abfängt. Zu seiner Verwirklichung fügten sie mittels Gentechnik aus zwei Genstücken ein neues synthetisches Gen zusammen:

- ein Stück aus dem Gen für die „Antennenproteine“, mit dem Immunzellen eintreffendes TNF-alpha wahrnehmen (dem TNF-alpha-Rezeptor).
- ein anderes Stück aus dem Gen für bestimmte Blutproteine (Immunglobuline).



PEG-Alpha-Inteferon (im Bild eine Computergrafik des Moleküls) wird gegen Hepatitis C eingesetzt

Dr. Achim Möller, deutscher Forscher in einem Pharmaunternehmen, ist Miterfinder von zwei Wirkstoffen gegen rheumatoide Arthritis, die durch Hemmung von TNF-alpha wirken.



Das zusammengestückelte Gen wurde in Säugetierzellen eingesetzt. Dort sorgt es für Proteine, die sofort Molekülpärchen bilden und – dank des Stücks aus dem Antennenprotein – Jagd auf TNF-alpha machen, sobald sie in Blut und Lymphe eines Patienten gelangen. Weil sie TNF-alpha gleich an zwei Stellen packen können, binden sie es besonders gut.

Die Proteine wurden als Etanercept zum Wirkstoff eines Medikaments, das heute bei rheumatoider Arthritis und anderen Entzündungskrankheiten eingesetzt wird.

Noch weiter von der natürlichen Funktion haben sich Pharmaforscher bei der Entwicklung monoklonaler Antikörper entfernt. Ausgangspunkt für diese überaus vielseitige Gruppe gentechnischer Arzneimittel sind die natürlichen Antikörper, die jeder Mensch mit Hilfe der B-Zellen seines Immunsystems bildet.

Die natürlichen Antikörper sind riesige Moleküle mit über 20.000 Atomen – zum Vergleich: die Schmerzmittel ASS, Paracetamol und Ibuprofen haben unter 40 Atome, Insulin hat 788 Atome. Antikörper haben die Form des Buchstabens Y.

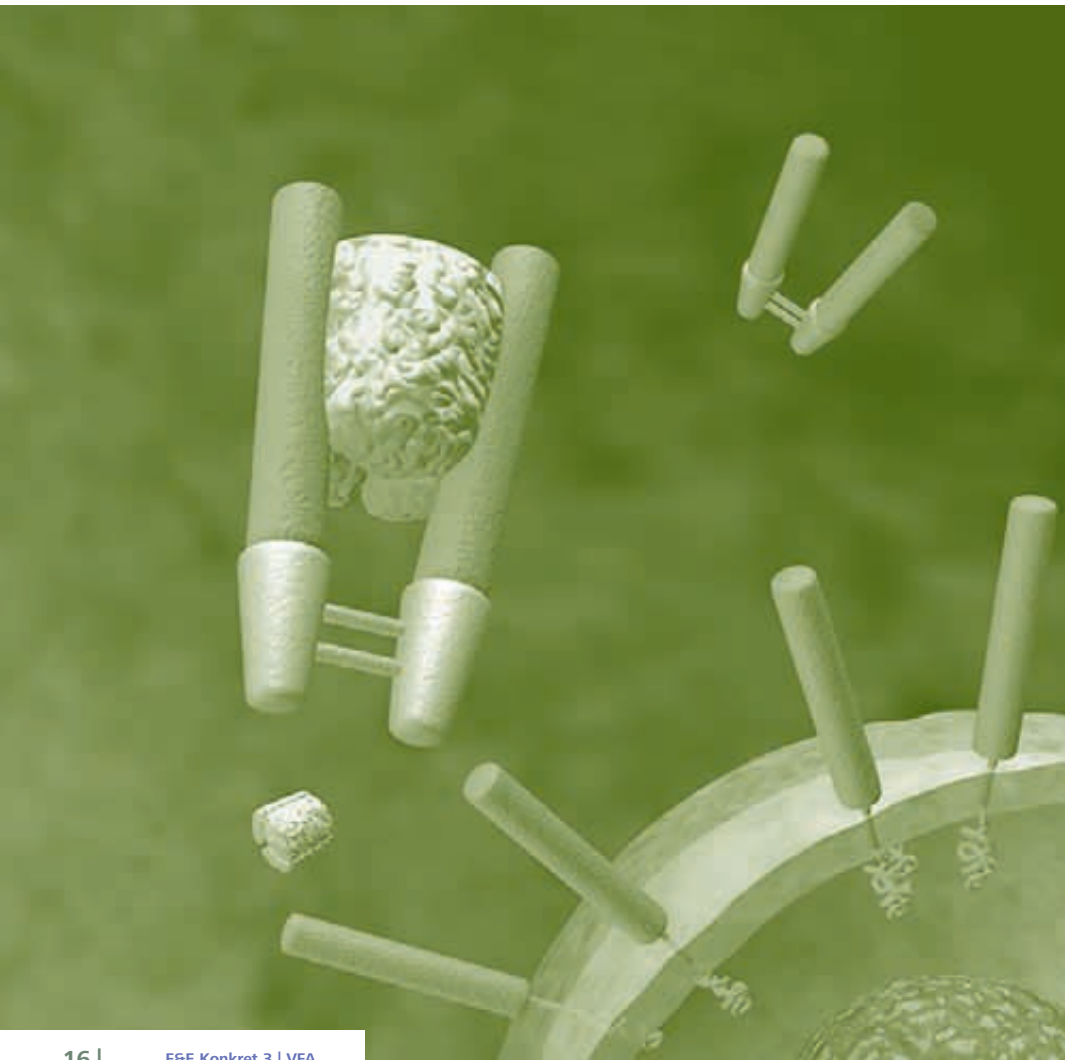
Jede B-Zelle produziert eine einzige Sorte Antikörper, die sich jedoch von der einer anderen B-Zelle unterscheidet. Die wichtigsten Unterschiede zwischen den Antikörpern finden sich in den Spitzen der beiden Y-Arme. Diese Spitzen dienen zum Anheften an Fremdkörper, die normalerweise nicht im Körper vorkommen; das können Bakterien oder Viren sein, aber auch große Fremdmoleküle, die beispielsweise durch einen Bienenstich oder einen Schlangenbiss in die Blutbahn gelangt sind. Oft genügt schon das Anheften der Antikörper, um einen Erreger zu behindern oder einen Giftstoff zu neutralisieren, aber zusätzlich leiten angeheftete Antikörper eine weitergehende Zerstörungsaktion gegen den Fremdkörper ein. Das Anheften geschieht jedoch nur dann, wenn die Armenden eines Antikörpers sehr gut zur Oberfläche des Fremdkörpers passen, sich eng an diese anschmiegen und dort anheften können. Andernfalls bindet

ein Antikörper auch den fremdartigsten Fremdkörper nicht.

Nun kann der Körper aber nicht wissen, mit welchen Fremdkörpern er einmal in Berührung kommen wird; folglich kann er auch nicht gezielt Antikörper mit den richtigen Endstücken produzieren. Stattdessen bildet er blind, „auf Verdacht“, mehrere Millionen verschiedene Antikörper, gewissermaßen nach der Devise: Irgendeiner wird schon passen! Er ähnelt damit dem Inhaber eines Andenkenladens, der Tassen mit Vornamen verkauft. Da er nicht weiß, wer den Laden betreten wird, hält er Tassen mit möglichst vielen verschiedenen Vornamen bereit. Die meisten Kunden kann er damit erfolgreich bedienen.

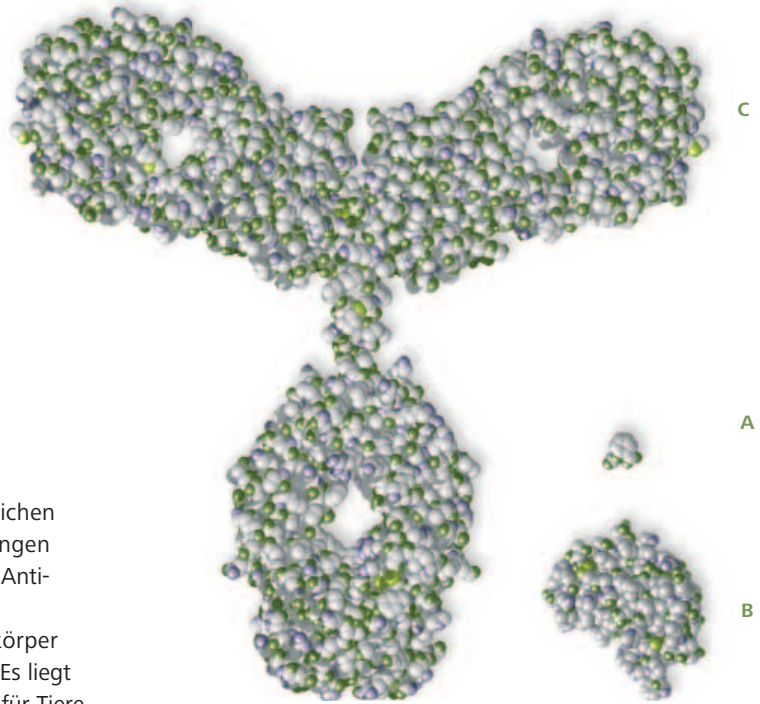
Die bemerkenswerten Eigenschaften der Antikörper weckten auch das Interesse der Arzneimittelforscher. Denn diese suchten für etliche Krankheiten bislang vergeblich bei den chemisch synthetisierbaren Molekülen nach etwas, was zugleich kraftvoll und zielgenau an den richtigen Molekülen im menschlichen Körper anpackt und Krankheitsvorgänge stoppt. Antikörper boten sich hier als aussichtsreiche Alternative an.

Bei rheumatoider Arthritis stachelt der Botenstoff TNF-alpha (helle „Korken“) bestimmte Immunzellen (unten rechts, angeschnitten) dazu an, die Gelenke anzugreifen. U-förmige Moleküle des Wirkstoffs Etanercept können den Botenstoff jedoch abfangen, ehe er sein Ziel erreicht.



Mit über 20.000 Atomen zählen Antikörper zu den größten Wirkstoffen aller Arzneimittel.

- A Schmerzmittel  
Acetylsalicylsäure (ASS)
- B Insulin
- C Antikörper

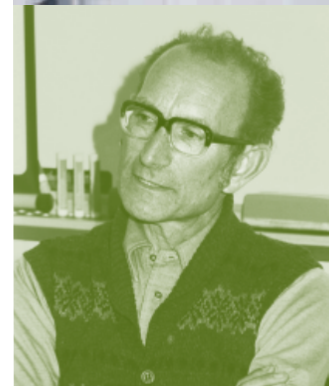


Solche Antikörper lassen sich jedoch nicht aus dem menschlichen Blut gewinnen. Vielmehr müssen drei schwierige Anforderungen gemeistert werden, wenn man einen therapeutisch passenden Antikörper in genügender Menge erhalten will:

- Es muss eine B-Zelle gefunden werden, die eine Sorte Antikörper bildet, die auf das Zielmolekül im menschlichen Körper passt. Es liegt nahe, dazu insbesondere bei tierischen B-Zellen zu suchen, da für Tiere alle menschlichen Proteine Fremdstoffe sind.
- Die therapeutischen Antikörper müssen jedoch – zumindest in weiten Teilen – menschlichen Antikörpern gleichen. Andernfalls würden sie bei der Verwendung als Medikament vom menschlichen Immunsystem attackiert.
- Es genügt nicht, wenn eine einzelne Zelle gefunden wird, die die gewünschten Antikörper produziert. Damit alle Patienten versorgt werden können, müssen daraus große Zellkulturen werden. In den Zellkulturen muss jede Zelle die exakt gleichen Antikörper wie die anderen Zellen produzieren.

Aufbauend auf Pionierarbeiten des Argentiniers C ezar Milstein und des Deutschen Georges Köhler, die beide 1984 den Nobelpreis für Medizin erhielten, konnte eine komplizierte Labortechnik entwickelt werden, mit der sich tatsächlich Zellen gewinnen lassen, die Antikörper mit den gewünschten Eigenschaften produzieren. Ein Zwischenergebnis der Entwicklungsprozedur sind Zellen, die Mäuse-Antikörper gegen das krankheitsrelevante menschliche Protein bilden. In nachfolgenden Schritten muss bei ihnen möglichst viel „M ausisches“ durch menschliche Antik orperstrukturen ersetzt werden – außer an den Bindungsstellen. Hier kommt die Gentechnik ins Spiel: Im Labor wird ein synthetisches Antikörper-Gen zusammengefügt, bei dem der Teil für die Y-Spitzen vom Mäuse-Gen übernommen wird, der Rest jedoch vom Gen für einen menschlichen Antikörper stammt. Das gestückelte Gen wird sodann in eine der Säugetierzellen übertragen. Ihre „Nachkommen“ produzieren dann im Fermenter den gewünschten Antikörper in großen Mengen. Die untereinander identischen Antikörper aus dem Fermenter werden monoklonale Antikörper genannt. Sie sind zu unterscheiden von den Antik orpergemischen, die man aus menschlichem Blutserum gewinnen und als Medikament für immunschwache Patienten einsetzen kann. Ein US-amerikanisches und ein deutsches Unternehmen haben mittlerweile gentechnische Verfahren zur Schaffung monoklonaler Antikörper entwickelt, die ganz ohne Mäusezellen auskommen.

Bis Februar 2006 wurden in Deutschland 15 Medikamente mit monoklonalen Antikörpern zur Behandlung unterschiedlichster Krankheiten zugelassen, von denen alle außer dem ersten gentechnisch produziert werden. Mehrere davon kommen bei Krebs zum Einsatz (u.a. bei Lymphomen, Brust- und Darmkrebs), weitere bei rheumatoider Arthritis, Schuppenflechte, Asthma und anderen Entzündungskrankheiten. Einige Antikörper helfen auch, die Abstoßung transplantiertter Organe zu verhindern.



Die Immunologen Georges Köhler (oben) und C ezar Milstein (unten) erfanden die monoklonalen Antikörper

### Grade der „Menschenähnlichkeit“ bei monoklonalen Antikörpern

Monoklonale Antikörper können nur dann bei einem Patienten mehrfach angewendet werden, wenn ihre Struktur größtenteils mit der von menschlichen Antikörpern identisch ist. Andernfalls ziehen sie Abwehrreaktionen des Immunsystems auf sich. Pharmaforscher konnten den Grad der Übereinstimmung immer weiter steigern. Dafür haben sich eigene Begriffe eingebürgert:

	Übereinstimmung mit menschlichen Antikörpern
murin (Maus-Antikörper)	0 %
chimär	60–70 %
humanisiert	90–95 %
human	100 %

Es gibt unterschiedliche Arten, wie monoklonale Antikörper ihre therapeutische Wirkung entfalten können – auch wenn dabei immer die starke, gezielte Bindung der Antikörper an ihre „Zielstruktur“ im Körper eine wichtige Rolle spielt: Manche monoklonalen Antikörper wirken, indem sie sich an die Oberfläche ihrer „Zielzellen“ heften und diese so behindern. So blockiert Efalizumab beispielsweise bestimmte Immunzellen dabei, mit anderen Kontakt aufzunehmen, wodurch Entzündungsprozesse bei Schuppenflechte nachlassen.

In ähnlicher Weise heftet sich Bevacizumab an den Botenstoff VEGF, was verhindert, dass in Tumoren neue Blutgefäße entstehen, die weiteres Tumorstadium ermöglichen.

Andere Antikörper werden hingegen als Kuriere eingesetzt. Vor der Anwendung werden sie mit einer Fracht beladen, die sie dann in die Blutbahn mitnehmen und dort abliefern, wo sie sich im Körper anheften. Das ist besonders interessant für die Krebstherapie: Die verwendeten Antikörper binden sich gezielt an die Krebszellen; und als „tödliche Kurierfracht“ kommen radioaktive Atome oder Giftstoffe in Frage, die der Antikörper dann zu den Krebszellen bringt. Ein Beispiel dafür ist der Antikörper mit dem Doppelnamen Ibritumomab Tiuxetan, der mit radioaktiven Yttrium-Atomen beladen werden kann. Im Körper bleiben die Antikörper fast ausschließlich an Krebszellen des Typs Non-Hodgkin-Lymphom hängen. Bei ihrem Zerfall senden die radioaktiven Yttrium-Atome radioaktive Strahlen aus und zerstören damit die Tumorzellen.

Wieder andere monoklonale Antikörper wie Trastuzumab oder Rituximab markieren bestimmte Krebszellen, indem sie sich an deren charakteristische Oberflächenproteine binden und damit ihre Zerstörung durch das Immunsystem einleiten. Nur diese dritte Wirkungsweise ist der natürlichen Aufgabe der Antikörper ähnlich.

### Zulassung gentechnischer Arzneimittel

Die gentechnische Herstellung von Wirkstoffen unterscheidet sich nur wenig von der anderer im Fermenter hergestellter Substanzen; und nachdem der Wirkstoff von den genetisch veränderten Produktionszellen abgetrennt wurde, enthält er auch kein Genmaterial mehr – weder aus der Natur gewonnenes noch gentechnisch verändertes. Deshalb gelten für die Prüfung der Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität gentechnischer Arzneimittel keine anderen Zulassungsanforderungen als für andere Arzneimittel.



Eine solche Spritze täglich hilft vielen Rheumapatienten dabei, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszuzögern oder sogar aufzuhalten.



## Arzneimittelmarkt

# Gentechnische Arzneimittel in der Anwendung

*Gentechnische Arzneimittel genießen in der deutschen Öffentlichkeit heute überwiegend hohes Vertrauen. Zwei Drittel der Bevölkerung erwarten von ihnen große medizinische Fortschritte, insbesondere in der Krebstherapie – so das Ergebnis einer vom VFA initiierten EMNID-Umfrage von 2004. Immerhin 58 Prozent der Befragten würden ohne größere Bedenken gentechnische Arzneimittel anwenden.*

Bis Februar 2006 wurden in Deutschland 115 Medikamente auf der Basis von 84 rekombinanten Wirkstoffen zugelassen. Und jedes Jahr kommen durchschnittlich fünf mit neuen Wirkstoffen dazu. Eine ständig aktualisierte Liste dieser Medikamente findet sich unter [www.vfa.de/gentech](http://www.vfa.de/gentech) im Internet.

Mit gentechnischen Arzneimitteln werden international rund 32 Milliarden US-Dollar, also 7 Prozent des Arzneimittelumsatzes erzielt; im deutschen Apothekenmarkt sind es mit 2,06 Milliarden Euro (berechnet nach Herstellerabgabepreisen) sogar 9,9 Prozent (Stand 2005), und jedes Jahr wird es rund ein halber Prozentpunkt mehr. Den größten Anteil haben daran mit 32 Prozent die Insulinpräparate für Diabetiker und mit 30 Prozent die Immunmodulatoren (Interferone, TNF-alpha-Blocker u.a.), die etwa bei Hepatitis B und C, rheumatischen Erkrankungen und Multipler Sklerose eingesetzt werden. Danach folgen mit 10 Prozent das Hormon EPO und Varianten davon; sie werden gegen Blutarmut eingesetzt.

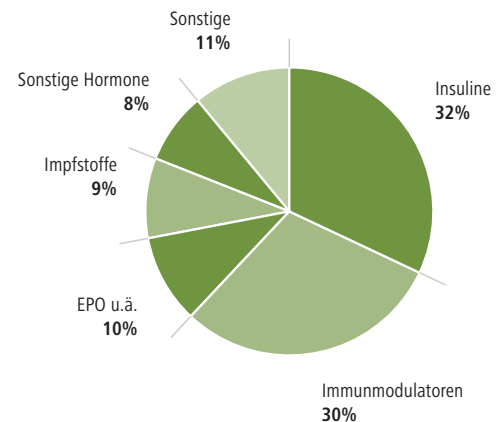
International sind EPO und seine Varianten sogar die erfolgreichsten gentechnischen Präparate überhaupt und liegen mit 11,4 Milliarden US-Dollar Umsatz weit vor den Insulinen mit 6,6 Milliarden US-Dollar (Stand 2004).

Im Krankenhausmarkt dürften die Marktanteile gentechnischer Arzneimittel insgesamt noch höher liegen als im Apothekenmarkt, da viele Präparate speziell für den Klinikeinsatz entwickelt wurden. Hierfür liegen jedoch keine verlässlichen Marktdaten vor.

Bislang werden in Deutschland viele Therapiemöglichkeiten, die gentechnische Arzneimittel eröffnen, nur ungenügend genutzt. So erhalten beispielsweise nur 21 Prozent der Patienten mit rheumatoider Arthritis, für die die Anwendung von gentechnischen TNF-alpha-Hemmern angezeigt ist, tatsächlich solche Medikamente;<sup>1</sup> und nur 62 Prozent der Schulkinder verfügen über einen Impfschutz gegen Hepatitis B, obwohl das Robert-Koch-Institut anstrebt, dass ganze Jahrgänge geimpft werden.<sup>2</sup> Auch mindestens 17 Prozent der Patienten mit Multipler Sklerose, die von einer Therapie mit Beta-Interferon profitieren könnten, werden weder damit noch mit anderen den Krankheitsverlauf verändernden Präparaten behandelt.<sup>1</sup>

## Umsatz mit gentechnischen Arzneimitteln

Umsatz 2005: 2,06 Mrd. Euro

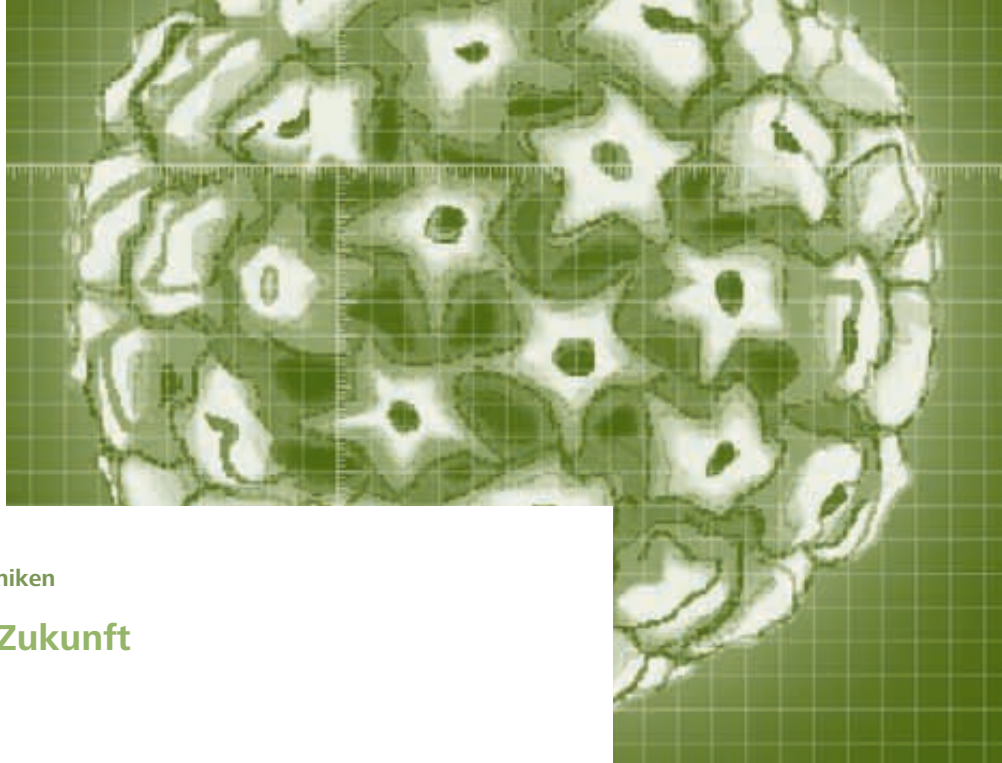


Quelle: InsightHealth, VFA

**Umsatzverteilung bei gentechnischen Präparaten im deutschen Apothekenmarkt, nach Herstellerabgabepreisen (Immunmodulatoren = Interferone, TNF-alpha-Blocker u.a.; sonstige Hormone = Hormone gegen Unfruchtbarkeit, Kleinwüchsigkeit und schwersten Unterzucker)**

<sup>1</sup> Fricke & Pirk GmbH (Hrsg.), Defizite in der Arzneimittelversorgung in Deutschland, Nürnberg 2004.

<sup>2</sup> Robert-Koch-Institut, Impfraten deutscher Kinder bei der Schuleingangsuntersuchung im Jahr 2002, Epidemiologisches Bulletin 18, 2003.



Aus Labors und Studienkliniken

## Arzneimittel der Zukunft

*Das therapeutische Potenzial gentechnischer Arzneimittel ist gerade einmal angerissen. Arzneiforscher arbeiten bereits an Hunderten weiterer Präparate, darunter Impfstoffen und monoklonalen Antikörpern, mit denen ganz unterschiedliche Krankheiten behandelbar werden sollen.*

Sieht aus wie ein Virus, ist aber nur eine leere Proteinhülle: ein virusartiges Partikel aus der Impfstoffforschung, herstellbar mit Gentechnik.

Mittlerweile sind erstmals Impfstoffe gegen Genitalherpes und Gebärmutterhalskrebs, der ebenfalls von Viren hervorgerufen wird, in die dritte und letzte Phase der klinischen Entwicklung vorgerückt. Mit den Zulassungen ist in den nächsten Jahren zu rechnen. Die Impfstoffe verdanken ihre Existenz der Möglichkeit, Virenproteine gentechnisch nachzubilden und daraus „virusartige Partikel“ aufzubauen, statt die echten Erreger zu einem Impfstoff verarbeiten zu müssen. Besonders die Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs könnte sehr positiv zur Weltgesundheit beitragen, denn die Krankheit ist international die häufigste tödliche Krebserkrankung bei Frauen.

Gegen Malaria, AIDS, Hepatitis C und Pfeiffersches Drüsenfieber – vier Krankheiten, die sich bisher hartnäckig jeder Schutzimpfung entzogen haben – setzen die Impfstoffentwickler ebenfalls auf neue Impfstoffkandidaten mit rekombinanten Proteinen. Eine Zulassung ist aber noch nicht abzusehen. Immerhin wurde 2004/2005 gegen die Malaria ein Etappensieg erzielt: In einer Studie in Mozambique wurden Kinder entweder mit einem neuen gentechnischen Versuchsimpfstoff oder – als Kontrolle – mit einem gängigen Impfstoff gegen eine andere Krankheit geimpft. In den darauf folgenden 18 Monaten gab es bei den gegen Malaria Geimpften 49 Prozent weniger schwere Malariafälle und 35 Prozent weniger Fälle insgesamt als bei denen, die andere Impfstoffe erhalten hatten. Vor dem Hintergrund von Dutzenden von Versuchsimpfstoffen, die in früheren Jahren getestet und für unwirksam befunden wurden, sprach die Malaria Vaccine Initiative (MVI) nun von einem Durchbruch für die Impfstoffforschung. Ehe der erfolgreiche Impfstoffkandidat jedoch allgemein eingesetzt werden kann, muss er noch jahrelang weiter entwickelt und rigoros getestet werden.

Gentechnik dürfte noch einen weiteren, ganz neuartigen Typ von Impfstoff ermöglichen: die DNA-Impfstoffe. Statt Proteinen enthalten sie DNA mit einzelnen Virusgenen. Durch Injektion gelangen die DNA-Stücke in menschliche Muskelzellen und sorgen dort für die Produktion von Virusproteinen – der so geimpfte Mensch stellt sich den eigentlich immunisierenden Stoff also selber her. In der Praxis funktionieren DNA-Impfstoffe allerdings nicht so einfach wie in der Theorie. Beispielsweise sind nicht alle Virusgene gleich gut geeignet, effiziente Immunantworten auszulösen. Zugelassene DNA-Impfstoffe gibt es noch nicht. Am weitesten fortgeschritten, nämlich im klinischen Test am Menschen, sind verschiedene DNA-Impfstoffe gegen AIDS.

**Große Freude bei der Auswertung der ersten geglückten Studie zur Malaria-Schutzimpfung: Impfstofffinder Dr. Joe Cohen (links) und Dr. Michael Clarke, zuständig für Impfstoffvermarktung. Der experimentelle Impfstoff wird gentechnisch hergestellt.**



Vampirfledermaus; ihr Speichelprotein wird jetzt gentechnisch erzeugt

### Monoklonale Antikörper

Den größten Anteil an den laufenden gentechnischen Entwicklungsprojekten haben Medikamente mit monoklonalen Antikörpern. Künftig dürften mit ihnen noch weitaus mehr Krankheiten behandelt werden als heute, etwa Lungenkrebs, Hirntumoren und Hepatitis B. Laut Pharmaprojects Database befanden sich im Januar 2006 international 66 neue monoklonale Antikörper in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung (ab Phase II) oder im Zulassungsverfahren. Darunter sind weitere Antikörper, die als Kuriere Wirkstoffe oder radioaktive Atome in Tumoren tragen. Erstmals werden auch Antikörper erprobt, deren Arme sich an zwei unterschiedliche Strukturen binden. Solche bispezifischen Antikörper können eine Brücke zwischen einer Tumor- und einer Immunzelle schlagen, was für die Tumorzelle das Ende bedeutet. Auch aus Antikörperstücken zusammengesetzte kleinere Moleküle werden erprobt, insbesondere für die Krebstherapie.

### Rekombinante Tierproteine

Zwar basieren die meisten rekombinanten Wirkstoffe auf menschlichen Genen, doch gibt es Ausnahmen. So leiten sich zwei zugelassene Medikamente gegen Blutgerinnsel von einem Protein des Blutegels ab, dem Hirudin. Derzeit untersuchen Arzneimittelentwickler rekombinante Varianten von Gerinnungshemmern aus dem Speichel von Vampirfledermäusen und Wanzen. Sie möchten herausfinden, ob diese Substanzen in bestimmten Situationen den bisherigen Medikamenten überlegen sind, etwa bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten.

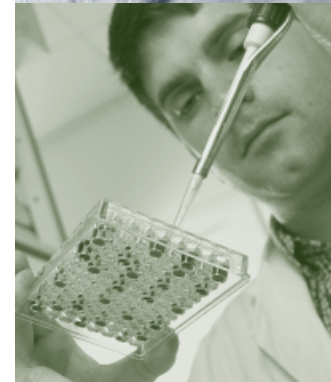
Rekombinante tierische Proteine sind in der Regel nicht für eine regelmäßige Anwendung geeignet, weil das zu Abwehrreaktionen des Immunsystems führen würde.

### Wirkstoffproduktion mit Tieren und Pflanzen

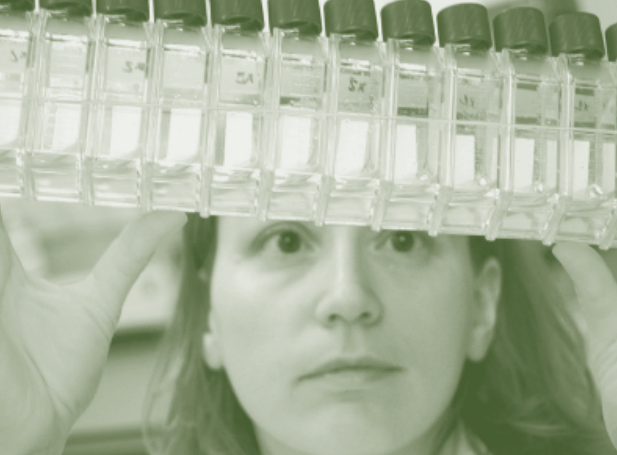
Die gentechnische Produktion mit Fermentern ist aufwendig und teuer. Deshalb wird auch die Möglichkeit erforscht, Pflanzen zur Produktion monoklonaler Antikörper („Plantibodies“) und anderer rekombinanter Wirkstoffe gentechnisch zu verändern. 2004 ist dafür beispielsweise ein Förderprogramm der deutschen Fraunhofer-Gesellschaft aufgelegt worden. Befürworter versprechen sich davon eine wesentlich preiswertere Produktion; Skeptiker verweisen auf das Risiko von Qualitätsschwankungen und Ernteaussfällen durch Hagel oder Schädlinge.

Auch gentechnisch veränderte, „transgene“ Tiere werden als Produzenten für menschliche Proteine in Erwägung gezogen. In Modellversuchen wurden bereits verschiedene Tierarten wie Schweine, Kühe und Mäuse gentechnisch so verändert, dass sie therapeutisch wichtige Proteine mit der Milch ausscheiden. Die Zucht großer Herden ist allerdings zeitaufwendig, da Jahre vergehen, bis die Nachkommen der veränderten Säugetiere selbst wieder Nachkommen hervorbringen. Als Alternative wurden gentechnisch veränderte Fische vorgeschlagen, da sie sich schneller vermehren. Eine Zulassung für ein mit transgenen Tieren produziertes Medikament ist aber nicht in Sicht.

Der VFA sieht bei der Verwendung transgener Tiere und Pflanzen grundsätzlich keine rechtlichen oder ethischen Probleme. Im Sinne des Verbraucherschutzes muss aber sichergestellt sein, dass keine Bestandteile transgener Tiere oder Pflanzen versehentlich in Nahrungsmittel gelangen.



Arzneimittelforscher suchen nach Möglichkeiten, die gentechnische Produktion einfacher und preiswerter zu machen.



Für einige Versuche zur Gentherapie wurden Körperzellen entnommen, gentechnisch verändert, in Kulturflaschen vermehrt und dann wieder dem Patienten zurückgegeben.

### Gentherapie

Eine logische Fortsetzung der Entwicklung gentechnischer Arzneimittel ist die Gentherapie: Statt beispielsweise einem Patienten mit einer erblichen Enzymmangelkrankheit wieder und wieder rekombinante Enzyme zu infundieren, könnte man einige seiner Körperzellen gentechnisch so verändern, dass sie das fehlende Enzym selbst bilden. So etwas ist zwar in Studien schon bei einigen wenigen Kranken gelungen – vor allem solchen mit der erblichen Immunschwäche SCID-X – doch trat in mehreren Fällen als lebensgefährliche Nebenwirkung Leukämie auf, was auf das Einfügen des benötigten Gens an einer falschen Stelle im Erbgut zurückgeführt werden konnte. Daher muss noch weiter an der Verbesserung der so genannten Genfähren gearbeitet werden, damit diese das benötigte Gen verlässlich an einer unproblematischen Stelle ins Erbgut der Körperzellen des Patienten einfügen.

Bislang hat – von China abgesehen – noch kein Land einem Arzneimittel zur Gentherapie die Zulassung erteilt. Theoretisch vorstellbare Formen der Gentherapie, die sogar an die Nachkommen der Patienten vererbt würde, lehnen die forschenden Arzneimittelhersteller kategorisch ab.

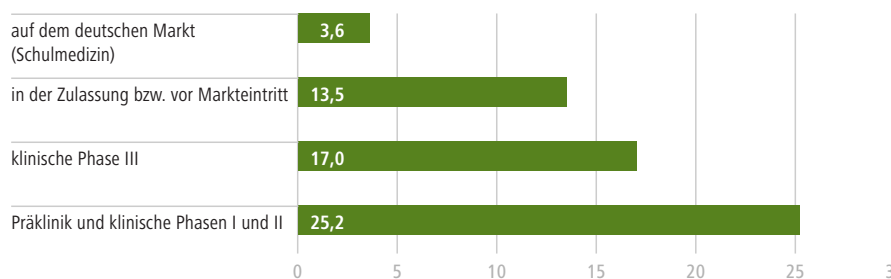
### Wo die Chemie im Vorteil bleibt

Trotzdem gibt es viele therapeutische Ziele, die sich mit chemisch synthetisierbaren, „kleinmolekuligen“ Wirkstoffen – im Jargon der Arzneimittelforscher ‚small molecules‘ genannt – besser erreichen lassen. Denn anders als diese sind gentechnische Wirkstoffe normalerweise nicht imstande, ins Zellinnere vorzudringen, um dort zu wirken. Bei vielen Medikamenten ist das jedoch unerlässlich. Rekombinante Proteine lassen sich auch nicht als Tabletten oder Kapseln verabreichen, denn im Darm würden sie verdaut,

ohne je ihren Wirkort zu erreichen. Sie müssen fast immer gespritzt oder mit einer Infusion verabreicht werden, was viele Patienten als belastend empfinden. Immerhin ist es gelungen, die relativ kleinen Insulinmoleküle durch Inhalation über die Lungenbläschen bis in die Blutbahn zu bringen. Für große Proteine wie beispielsweise Antikörper ist das jedoch keinesfalls möglich. Deshalb wird auch die Arzneimittelforschung der Zukunft sowohl an gentechnischen als auch an chemisch synthetisierten Wirkstoffen arbeiten.

### Gentechnische Wirkstoffe auf dem Markt und in Entwicklung

Anteil an allen Wirkstoffen in Prozent



Wirkstoffe auf dem deutschen Markt insgesamt: 2.349  
Betrachtete Wirkstoffe, die noch in Entwicklung sind: 12.434

Stand: Januar 2006

Quelle: Rote Liste, InsightHealth, VFA

### Nachahmung ja, Generika nein

Die Zukunft wird aber nicht nur neuartige gentechnische Arzneimittel bringen, sondern auch Nachahmerpräparate. Denn eine Arzneimittel-Erfindung ist nur 20 Jahre lang durch ein Patent vor Nachahmung geschützt. Danach steht es anderen Pharmafirmen prinzipiell frei, eine Nachahmer-Version des Originalarzneimittels zu verkaufen. Das gilt für chemisch hergestellte, für konventionell aus biologischem Material gewonnene und für gentechnisch hergestellte Präparate gleichermaßen.

Für chemisch synthetisierte Nachahmerpräparate gibt es in Deutschland und vielen anderen Ländern ein stark vereinfachtes Zulassungsverfahren: Die Hersteller der Nachahmerpräparate müssen keine eigenen vorklinischen und klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit ihrer Präparate vorweisen. Es genügt vielmehr, wenn sie zeigen können, dass ihre Präparate hinsichtlich bestimmter Kriterien den Originalen entsprechen. Dann erhalten sie mit ausdrücklichem Verweis auf die Daten des Originalherstellers eine Zulassung als so genanntes Generikum.

Das vereinfachte Zulassungsverfahren kommt hingegen nicht bei Impfstoffen und aus Blut hergestellten Präparaten zur Anwendung. Bei solchen Präparaten geht man vielmehr davon aus, dass das Herstellungsverfahren großen Einfluss auf die Medikamenten-Eigenschaften wie Wirksamkeit und Verträglichkeit hat. Deshalb müssen mit jedem neuen Präparat – und wäre es das zwanzigste Präparat seiner Art – eigene Studien durchgeführt und für die Zulassung eingereicht werden.

Derzeit werden neue gentechnische Präparate, die auf den gleichen Genen wie ältere basieren, ebenfalls erst nach eigenen Studien zugelassen. Das verkürzte Generika-Zulassungsverfahren wäre für diese Medikamente problematisch: Auch gentechnische Wirkstoffe sind, wenn sie von verschiedenen Herstellern produziert werden, nicht unbedingt identisch. Denn es handelt sich um komplexe Moleküle und die sie produzierenden Zellen funktionieren nicht so exakt wie Chemieanlagen. Schon geringfügige Prozessunterschiede können die Eigenschaften des produzierten Proteins drastisch beeinflussen – und es damit auch riskant für den Patienten machen, sei es wegen mangelnder Wirksamkeit oder wegen schlechter Verträglichkeit.

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller fordert deshalb, dass gentechnisch erzeugte Nachahmerprodukte, so genannte biosimilars, weiterhin auch in eigenen Studien geprüft werden müssen, ehe sie eine Zulassung erhalten. Die hohe Arzneimittelsicherheit, die in den letzten Jahrzehnten im Bereich gentechnisch erzeugter Medikamente erzielt wurde, darf nicht durch Nachahmerpräparate in Frage gestellt werden, die nicht ausreichend geprüft wurden.

**Proteinreinigung bei der Herstellung eines biotechnischen Arzneimittels. Produktionsverfahren für gentechnische Arzneimittel lassen sich nicht ohne weiteres identisch nachahmen.**





## Gentech-Standort Deutschland

### Gut platziert nach spätem Start

*Deutschland hat sich im vergangenen Jahrzehnt zu einem weltweit führenden Biotechnologiestandort entwickelt. Bei der Produktion gentechnischer Arzneimittel ist das Land dank der hohen Investitionen forschender Arzneimittelhersteller weltweit nach den USA auf Platz 2 vorgeückt. Motor des biotechnologischen Fortschritts sind neben diesen Unternehmen zunehmend auch junge Biotechnologie-Unternehmen. Dabei hatte Deutschland als Bio-tech-Standort alles andere als einen guten Start.*

Vor allem in den 80er- und 90er-Jahren waren mit der Gentechnik nicht nur große Erwartungen, sondern vor allem Ängste und Ablehnung verbunden. Kaum eine Technik wurde von der deutschen Öffentlichkeit so misstrauisch, ja vielfach feindlich aufgenommen wie die Gentechnik. Als in den 80er Jahren westdeutsche Universitäten und Unternehmen erste gentechnische Forschungslabors und Produktionsanlagen einrichten wollten, fürchteten viele, gentechnisch veränderte Mikroorganismen könnten in die Umwelt gelangen und unkalkulierbaren Schaden bei Mensch und Natur anrichten. Andere hielten zwar die Produktion gentechnischer Wirkstoffe für sich genommen für unbedenklich, fürchteten jedoch, dass die Weiterentwicklung der Gentechnik skrupellose Wissenschaftler irgendwann in den Stand versetzen könnte, neue, tödliche Krankheitserreger zu erschaffen; sie forderten deshalb, die Gentechnik lieber per se zu verbieten. Schließlich vertraten einige den Standpunkt, das Genom eines jeden Geschöpfes sei unantastbar und der Mensch überschreite mit einem gentechnischen Eingriff seine (gottgegebenen) Kompetenzen.

Dass das mehrheitlich heute anders bewertet wird, dürfte nicht zuletzt an den therapeutischen Durchbrüchen liegen, die seither mit gentechnischen Medikamenten erzielt werden konnten. Auch gewann die Bevölkerung Vertrauen in die Sicherheit der gentechnischen Produktionsanlagen, von denen noch in keinem einzigen Fall eine Gefahr durch die darin gehaltenen rekombinanten Organismen ausging.

Ein Fermenter zur Wirkstoffproduktion wird ins Produktionsgebäude gehoben.

Auch die Mitte der 90er Jahre vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gestartete BioRegio-Initiative hat sicherlich zur Akzeptanz der Gentechnik beigetragen: Sie setzte in Verbindung mit einer Novellierung des Gentechnik-Gesetzes und Investitionsmethoden von privaten Investoren eine beispiellose Gründungswelle für junge Biotechnologieunternehmen in Gang, die Deutschland mit inzwischen rund 350 Biotech-Start-Up-Unternehmen zahlenmäßig in Europa den Spitzenplatz bescherte. Viele davon nutzen auch speziell gentechnische Methoden zur Erforschung und Entwicklung neuer Produkte, teilweise auch zu deren Produktion. Durch BioRegio und verschiedene Anschlussförderprogramme wie BioChance und BioChancePlus wurden von Seiten der Politik die Voraussetzungen für den Durchbruch der Gentechnik auch in Deutschland geschaffen.

Allerdings haben inzwischen andere Wettbewerber-Nationen wie Großbritannien und Frankreich sowie neuerdings auch Singapur und Indien ebenfalls Maßnahmen zur Verbesserung ihrer Attraktivität als Biotech-Standort ergriffen. Deshalb kommt es darauf an, dass Deutschland sich diesem Wettbewerb stellt und die Rahmenbedingungen für die Bio- und Gentechnik weiter verbessert. Erforderlich sind insbesondere Verbesserungen im Bereich Bildung und Ausbildung, eine Stärkung der Grundlagenforschung, die Sicherung der Finanzierung von Biotech-Start-ups und der Verzicht auf innovationsfeindliche Maßnahmen in der Gesundheitspolitik.

### Gentechnische Produktion

Insgesamt nimmt Deutschland heute bei der gentechnischen Produktion mit einem aufsummierten Volumen der Fermenter von über 640.000 Litern Platz 2 in der Welt nach den USA ein. Mehr als 610.000 Liter Kapazität entfallen dabei auf Anlagen von VFA-Mitgliedsunternehmen. Während einige Firmen ausschließlich eigene gentechnische Wirkstoffe herstellen, haben sich andere darauf verlegt, in ihren Fermentern auch für fremde Unternehmen aus aller Welt zu produzieren. So werden in Deutschland von den derzeit rund 80 zugelassenen rekombinanten Wirkstoffen, die es weltweit gibt, insgesamt 17 hergestellt.

Deutschland hat jedoch auch in Europa starke Wettbewerber, die ihm in der Zukunft vielleicht die führende Stellung streitig machen könnten. So verfügen Dänemark und Tschechien ebenfalls über große Fermenterkapazitäten – letzteres Land allerdings ausschließlich für die bakterielle gentechnische Produktion. In Irland entstehen derzeit neue Produktionsstätten, in denen mit Säugetierzellen gearbeitet werden soll.

Die gentechnische Produktion bietet hoch qualifizierte Arbeitsplätze für Naturwissenschaftler, Ingenieure und Absolventen technischer Ausbildungsberufe wie etwa Chemikanten. Das hat unter anderem zu neuen Studiengängen für Biotechnologie an den Fachhochschulen von Bingen, Offenbach und Berlin geführt; ein weiterer wird in Biberach ab dem Wintersemester 2006 angeboten werden. Eine Weiterbildung zum „Techniker, Fachrichtung Biotechnik“ für Chemielaboranten, Chemikanten und Pharmakanten bietet beispielsweise die Paul-Ehrlich-Schule in Frankfurt-Höchst.



Deutschland ist bei der gentechnischen Produktion mit Fermentern (oben) mittlerweile nach den USA führend. Zu den deutschen Produkten für den Weltmarkt gehören Insulinampullen für Diabetiker (unten).

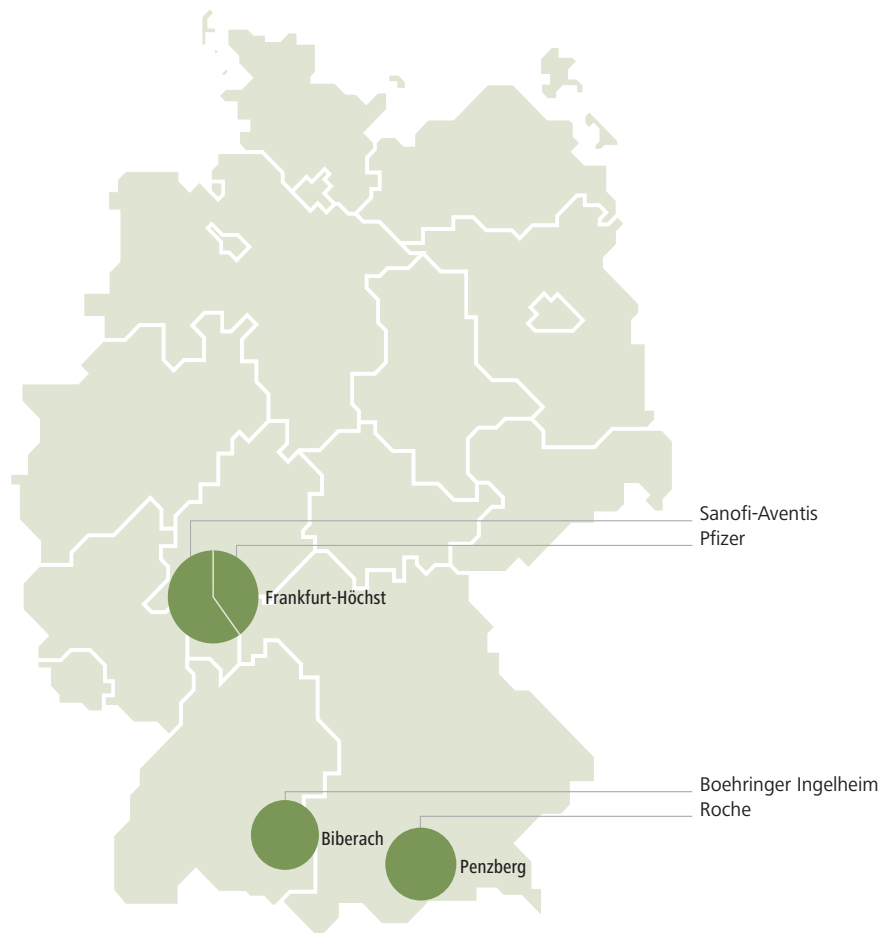
### Erforschung und Entwicklung neuer gentechnischer Wirkstoffe

Anders als bei der Produktion ist der Standort Deutschland bei der Entwicklung neuer gentechnischer Arzneimittel bislang nicht auf einem Spitzenplatz: Nur vier Großunternehmen – Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Abbott und Roche – betreiben Labors für rekombinante Wirkstoffe hierzulande. Andere Pharmaunternehmen – auch solche mit deutschem Hauptsitz wie Bayer und Schering – zogen in der wichtigsten Gründerzeit für solche Labors in den 80er und frühen 90er Jahren den Standort USA vor, wo die Akzeptanz größer und der Kontakt zu den Pionieren der Gentechnik und zu wichtigen Start-Up-Firmen leichter herzustellen war. Diese Standortentscheidungen haben bis heute Bestand.

Daneben haben sich aber einige von Deutschlands rund 350 kleinen und mittleren Biotech-Unternehmen, von denen die meisten im medizinischen Bereich tätig sind, auf gentechnische Wirkstoffe spezialisiert. So entwickelt das Aachener Unternehmen PAION neue Gerinnungshemmer auf der Basis tierischer Gene.

Das Martinsrieder Unternehmen Morphosys arbeitet in Kooperation mit großen Pharmaunternehmen an zahlreichen neuen monoklonalen Antikörpern.

### Die größten Standorte für die gentechnische Produktion in Deutschland



Die vier mit Abstand größten Anlagenkomplexe in Deutschland betreiben VFA-Mitgliedsunternehmen. Ein wesentlicher Teil der Kapazitäten und Arbeitsplätze an den großen Standorten entstand 2003 und 2004.

Stand: Februar 2006



Unternehmen, die gentechnische Wirkstoffe und Produktionsverfahren entwickeln, brauchen verlässlichen Patentschutz.

### *Frühe Meilensteine bei rekombinanten Arzneimitteln in Deutschland*

- 1982 *Erste Zulassung für ein gentechnisches Arzneimittel in Deutschland: Humaninsulin.*
- 1987 *Erste Produktion eines zugelassenen gentechnischen Medikaments in Deutschland (Wirkstoff Alteplase gegen Blutgerinnsel); in Biberach an der Riss.*
- 1996 *Zulassung des ersten in Deutschland entwickelten gentechnischen Arzneimittels (Wirkstoff Retepase gegen Blutgerinnsel); Produktion in Penzberg.*

Auch wenn nicht alle forschenden Arzneimittelhersteller gentechnische Präparate entwickeln, so setzen sie die Gentechnik doch alle täglich ein. Denn kein Präparat – und sei sein Wirkstoff auch chemischer Natur – wird heute ohne Anwendung von Gentechnik erforscht und entwickelt. Gentechnik hilft beispielsweise dabei, die Wirksamkeit einer Fülle von chemischen Substanzen zu ermitteln oder bei Zellkultorexperimenten schädliche Nebenwirkungen einer Substanz zu erkennen, ehe diese erstmals in einem Organismus getestet wird.

### **Patentschutz für gentechnische Erfindungen**

Welches Unternehmen wäre bereit, durchschnittlich 800 Millionen US-Dollar in die Entwicklung eines neuen Arzneimittels zu investieren, wenn die Einnahmen anschließend sogleich Nachahmerfirmen zufallen? Investitionen im Bereich der Biotechnologie setzen deshalb zwingend voraus, dass gentechnische Erfindungen auch patentierbar sind.

Um die Erteilung von Patenten, die sich u.a. auf Gensequenzinformationen erstrecken, zu harmonisieren, hat das Europäische Parlament 1998 nach jahrelanger intensiver Diskussion die ‚EG-Richtlinie über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen‘ verabschiedet, meist kurz Biopatentrichtlinie genannt. Nach der Richtlinie können Patente auf biologisches Material einschließlich menschlicher Gensequenzen erteilt werden, aber nur dann, wenn die allgemeinen Voraussetzungen für eine Patenterteilung erfüllt sind, also wenn die Erfindungen

- neu sind,
- auf erfinderischer Tätigkeit beruhen und
- gewerblich anwendbar sind.

Neu ist eine Erfindung, wenn sie sich von dem bisher bekannten Stand der Technik unterscheidet und noch nicht veröffentlicht ist. Erfinderische Tätigkeit bedeutet, dass der Unterschied zum bislang Bekannten für einen Fachmann nicht selbstverständlich ist.

Zellen brauchen Wachstumsfaktoren und ein günstiges Klima, um zu gedeihen. Das gilt auch für biotechnologisch ausgerichtete Unternehmen.

Verfahren zum Klonen von Menschen oder Methoden, um menschliche Nachkommen genetisch zu verändern, schließt die EG-Richtlinie von der Patentierbarkeit ausdrücklich aus. Der Patentinhaber darf seine Erfindung nur nutzen, wenn er dadurch nicht gegen andere Rechtsvorschriften verstößt, etwa gegen das Arzneimittel- oder Tierschutzgesetz oder die Rechte Dritter.

Grundlagenforschungen an dem Gen, auf das sich das Patent bezieht, oder Experimente, die darauf ausgerichtet sind, patentgeschützte Erfindungen zu verbessern und weiterzuentwickeln, sind erlaubt, sie stellen keine Patentverletzung dar. Sie sind vom Gesetzgeber durch das so genannte Forschungsprivileg geschützt. Zudem werden sie durch die Informationen, die in der Patentschrift veröffentlicht wurden, noch erleichtert. Patente behindern also die Forschung nicht.

Deutschland hat sich bei der Umsetzung der Biopatentrichtlinie besonders schwer getan. Erst im Dezember 2004 konnte ein entsprechendes Gesetz verabschiedet werden. Es sieht in weiten Teilen eine 1:1-Umsetzung vor. Doch wurde abweichend von der Richtlinie speziell für menschliche Gensequenzen der Patentschutz soweit eingeschränkt, dass er nur für diejenige konkrete Anwendung gilt, die im Patentantrag aufgeführt ist; er gilt nicht für jegliche weitere Anwendung, die vielleicht danach noch erforscht wird. Deutschland geht damit einen Sonderweg. Wirksam wird diese Einschränkung allerdings nur, wenn ein Biopatent beim deutschen Patentamt und nicht beim ebenfalls in München beheimateten Europäischen Patentamt angemeldet wird. Dieses legt nach wie vor für seine Entscheidungen die EG-Biopatentrichtlinie zugrunde. Andere Länder wie Großbritannien, Spanien, Portugal und Irland haben die Biopatentrichtlinie viel früher und in den für Arzneimittel relevanten Punkten ohne Einschränkungen übernommen und gute Erfahrungen damit gemacht.

Jede Verschlechterung der Schutzstandards gegenüber den USA würde Europas Chancen schmälern, das anspruchsvolle Ziel zu erreichen, bis 2010 einen Wachstumsschub von 3 Prozent des Bruttoinlandsproduktes und dadurch 6 Millionen neue Arbeitsplätze zu schaffen. Denn in der dafür erarbeiteten Lissabon-Strategie ist der Biotechnologie eine tragende Rolle zugedacht.



## Impressum

Herausgeber  
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin

Gestaltung  
Adler & Schmidt Kommunikations-Design, Berlin

Bildnachweis  
Adler & Schmidt Kommunikations-Design 2, 5, 8, 17, 26, 27  
Amgen 18  
Boehringer Ingelheim 2, 9, 10, 23, 25  
BSIP/Superbild 10, 21  
Conor Cahill, GSK Biologicals 20  
Corbis 4, 17  
dpa 7, 13  
essex pharma 15  
Getty Images 4, 10  
Hoechst/HistoCom 11  
insectscience 10  
Jochen Tack/Das Fotoarchiv 28  
Lilly Pharma 12, 14  
medicalpicture 6  
PAION 21  
Roche 17, 24  
Sanofi-Aventis Titel, 2, 6, 12, 19, 25, 27  
Sanofi Pasteur MSD 20  
Science Photo Library/Agentur Focus Titel, 5, 6, 13, 22  
Sero 14  
UCSF University of California, San Francisco 4  
VFA 15  
VFA/Marc Darchinger 3  
Wyeth Pharma 16

Grafiken  
Adler & Schmidt Kommunikations-Design

Moleküldaten für S. 17  
Padlan E. A. (1994), Anatomy of the Antibody Molecule,  
Mol. Immunol. 31: 169–217.  
Carter J.C. et al. (1995), Structure 3: 615.

Druck  
Ruksaldruck

Februar 2006

Weitere Medien des VFA  
finden Sie unter  
[www.vfa.de/publikationen](http://www.vfa.de/publikationen)  
im Internet.

Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e. V.  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
[www.vfa.de](http://www.vfa.de)