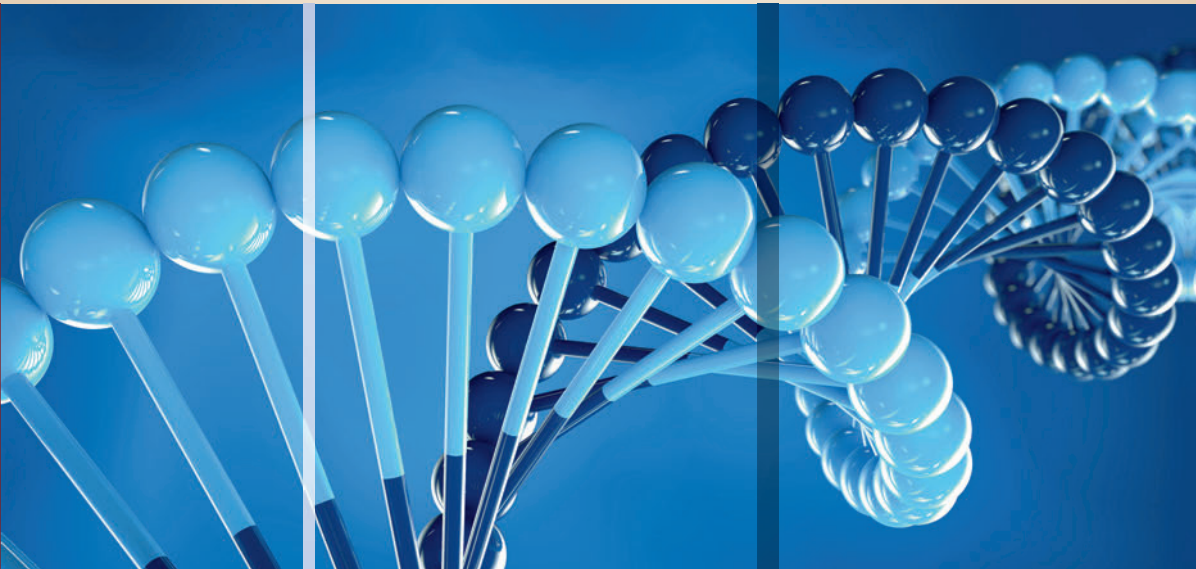




Andreas Bechthold

Pharmazeutische Biotechnologie kompakt



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Andreas Bechthold

Pharmazeutische Biotechnologie

kompakt

Reihe Kompakt-Lehrbuch

Andreas Bechthold

Pharmazeutische Biotechnologie kompakt

1. Aufl., 2013

Andreas Bechthold

Pharmazeutische Mikrobiologie kompakt

1. Aufl., 2012

Derendorf / Gramatté / Schäfer / Staab

Pharmakokinetik kompakt

3. Aufl., 2011

Dominik / Steinhilber / Wurglics

Instrumentelle Analytik kompakt

3. Aufl., 2013

Leistner / Breckle

Pharmazeutische Biologie kompakt

7. Aufl., 2008

Johannes Rybach

Physik kompakt

1. Aufl., 2012

Wätzig / Mehnert / Bühler

Mathematik und Statistik kompakt

1. Aufl., 2009

Weidenauer / Beyer

Arzneiformenlehre kompakt

1. Aufl., 2008

Andreas Bechthold

Pharmazeutische Biotechnologie kompakt

Andreas Bechthold, Freiburg

Mit 54 Abbildungen und 50 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anschrift des Autors

Prof. Dr. Andreas Bechthold

Albert-Ludwigs-Universität
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie
Stefan-Meier-Straße 19
79104 Freiburg

Hinweise

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können der Autor und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

ISBN 978-3-8047-3067-0

© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Typographie und Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen

Druck und Bindung: AZ Druck, Berlin

Umschlagabbildung: ag visuell / fotolia

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Als ich im Jahr 2010 das Buch »Pharmazeutische Mikrobiologie« anfertigte, wurde mir klar, dass ein weiteres Buch über die »Pharmazeutische Biotechnologie« sinnvoll wäre, um das Potenzial von Mikroorganismen für die Pharmazie umfassend beschreiben zu können.

Rekombinant hergestellte Arzneimittel haben in der Pharmazie einen breiten Stellenwert eingenommen. Von den jährlich neu zugelassenen Arzneistoffen wird ein immer größer werdender Anteil biotechnologisch hergestellt. Diese Entwicklung ist der pharmazeutischen Biotechnologie zuzuschreiben, die als entscheidende Zukunftswissenschaft die Entwicklung moderner Therapeutika bestimmt.

Mit diesem Buch möchte ich den Studierenden vor allem Kenntnisse über biologische Produktionssysteme vermitteln und aufzeigen, welche Bedeutung biopharmazeutische Produkte in der Arzneimitteltherapie einnehmen. Dabei verzichte ich auf tiefgreifende, pharmakologische Ausführungen, gehe jedoch auf die Bedeutung der im Zusammenhang mit den biopharmazeutischen Produkten stehenden Proteine ein.

Gut verwendet werden kann das Buch von Studierenden, die sich mit biotechnologischen Prozessen in der Arzneimittelentwicklung und Arzneimittelherstellung beschäftigen.

Bei Frau Dr. Gabriele Weitnauer und Frau Sandra Cabrera bedanke ich mich für Korrekturen und Anmerkungen, bei Stefanie, Carla, Mia und Max für erneute Unterstützung und Geduld.

Freiburg i. Breisgau, im Frühjahr 2013

Andreas Bechthold

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Biotechnologie	1
1.1 Geschichte der Biotechnologie	1
1.2 Einteilung biotechnologischer Bereiche	5
1.3 Pharmazeutische Biotechnologie	5
1.4 Biotechnologie im 21. Jahrhundert	6
2 Proteine und Antikörper: hochkomplexe und hochspezifische Makromoleküle	13
2.1 Proteinbiosynthese und posttranslationale Modifikationen	13
2.2 Biosynthese von Antikörpern	27
2.3 Funktion einiger bedeutender menschlicher Proteine	31
3 Naturstoffe: an Interaktionen mit Proteinen angepasste niedermolekulare Substanzen	55
3.1 Das Potenzial von Naturstoffen	55
3.2 Die ökologische Rolle von Naturstoffen	58
3.3 Ähnlichkeiten zwischen Naturstoffbiosynthese-Enzymen und möglichen Arzneimitteltargets	60
4 Klonierung bzw. Generierung von Genen für die Genexpression	62
4.1 Gene, die für Proteine kodieren	62
4.2 Gene, die für Antikörper kodieren	62
4.3 Gene, die für Naturstoffbiosynthese-Enzyme kodieren	67
4.4 Bioinformatische Tools (Computerprogramme und Datenbanken)	67
5 Prokaryoten und Eukaryoten als Produzenten biopharmazeutischer Produkte	71
5.1 Bakterien als Produzenten biopharmazeutischer Produkte	71
5.2 Pilze als Produzenten biopharmazeutischer Produkte	86
5.3 Säugetierzellen und Insektenzellen als Produzenten biopharmazeutischer Produkte	99
5.4 Tiere als Produzenten biopharmazeutischer Produkte	114
5.5 Freiland-Pflanzen und im Fermenter wachsende Pflanzen als Produzenten biopharmazeutischer Produkte	120
5.6 Analytik biopharmazeutischer Produkte	127
6 Prokaryoten und Eukaryoten als Produzenten von Impfstoffen	132
6.1 Gewinnung pathogener Mikroorganismen	133
6.2 Herstellung der Impfstoffe	136
6.3 Impfstoffanalytik	139
6.4 Impfstoff-Forschungsprojekte	139

7	Prokaryoten und Eukaryoten als Naturstoffproduzenten	143
7.1	Bakterien als Produzenten von Naturstoffen	143
7.2	Pilze als Produzenten von Naturstoffen (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , filamentöse Pilze)	168
7.3	Tiere als Produzenten von Naturstoffen	170
7.4	Pflanzen als Produzenten von Naturstoffen	172
7.5	Naturstoffanalytik	176
8	Biopharmazeutische Produkte	178
8.1	Antikörper und Fab-Fragmente	178
8.2	Proteine	189
9	Impfstoffe	214
10	Aus Naturstoffen abgeleitete Arzneistoffe	217
10.1	Naturstoffe, die vor 1945 unverändert zu Arzneistoffen entwickelt wurden	217
10.2	Naturstoffe, die nach 1945 gefunden wurden	221
	Weiterführende Literatur	232
	Forschungsinstitute	233
	Lösungen zu den Wiederholungsfragen	234
	Namensregister	235
	Sachregister	237
	Der Autor	251

Abkürzungsverzeichnis

A

A	(1) Adenin (2) Alanin
ACE	angiotensin converting enzyme
AcP	accessory protein
ACP	Acyl-Carrier-Protein
ACTH	Adrenocorticotropin
ADH	Alkoholdehydrogenase
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
AK	Antikörper
AT	Acyltransferase
ATP	Adenosintriphosphat

B

BAC	bacterial artificial chromosome
BCL 2	B-cell lymphoma 2 (Proteinfamilie, die den programmierten Zelltod reguliert)
BfN	Bundesamt für Naturschutz
BHK-Zellen	Baby-Hamster-Kidney-Zellen
BMP	bone morphogenetic protein
bp	Basenpaare

C

°C	Grad Celsius
C	(1) Cytosin (2) Cystein
CaMV	cauliflower mosaic virus
CAT	Chloramphenicol-Acetyltransferase
CCR	complex chromosome rearrangement
cDNA	complementary DNA (komplementäre DNA)
CD	cluster of differentiation
CDA	calcium dependent antibiotic
CDR	complementary determining region (hypervariable Region eines AK)
CEA	carcinoembryonales Antigen
CF	cystische Fibrose (Mucoviszidose)
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CG	Choriongonadotropin
CHO-Zellen	Chinese-hamster-ovary-Zellen
C _L , C _H	konstante Domänen eines AK
CMP	Cytidinmonophosphat
CMV	Cytomegalievirus
COS-Zellen	<i>Cercopithecus-aethiops</i> -Zellen
COX	Cyclooxygenase
CRH	corticoid releasing hormone (Corticoliberin)

D

D	Asparaginsäure
Da	Dalton
DE	Deutschland
deB	Desoxyerythronolid B
DH	Dehydrogenase
DHAP	Dihydroxyacetonphosphat
DHF	Dihydrofolsäure
DHFR	Dihydrofolatreduktase
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DNase	DNA-spaltendes Enzym
dNTP	Desoxynukleosidtriphosphat

E

E	Glutaminsäure
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor receptor
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency (früher: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)
EMBL	European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg
EMS	Ethyl-Methansulfonat
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule
EPO	Erythropoetin
ER	(1) Enoylreduktase (2) endoplasmatisches Retikulum
et al.	et alii (m), et aliae (w) (und andere)

F

F	Phenylalanin
F _c	Teil der konstanten Kette eines AK
FDA	Food and Drug Administration
FGF	fibroblast growth factor
FISH	fluorescent in situ hybridization
FKBP	FK506 binding protein
FMV	Figwort-Mosaic-Virus
FPP	Farnesylpyrophosphat
FR	Framework-Region
FSH	follikelstimulierendes Hormon
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
Fuc	Fucose

G

G	(1) Guanosin (2) Glycin
G418	Geneticin (Aminoglykosidantibiotikum)
Gal	Galactose
GalNac	<i>N</i> -Acetyl-Galactosamin
GAP	Glycerinaldehyd-3-Phosphat
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrikopplung
GC-Gehalt	Anteil der DNA-Basen Guanin und Cytosin an der Gesamtheit der Basen
GDP	Guanosindiphosphat
GFP	green fluorescent protein
GH-IH	growth hormone inhibiting hormone
GH-RH	growth hormone releasing hormone
Glc	Glucose
GlcNac	<i>N</i> -Acetyl-Glucosamin
Glk	Glucokinase
GLP	glucagon-like peptide
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
GMP	Good Manufacturing Practice
Gn-RH	gonadotropin releasing hormone
Gp	Glykoprotein
GRAS	generally recognized as safe
GS	Glutaminsynthase
GTP	Guanosintriphosphat

H

H	Histidin
HA	(1) Hämagglutinin (2) Hydroxylamin
HAT	Hypoxanthin, Aminopterin, Thymidin
HBsAg	Hepatitis B surface antigen (s-: small, m-: medium, l-: large)
hCG	humanes Choriongonadotropin
Hek-293-Zellen	Human-embryonic-kidney-293-Zellen
HER	human epidermal growth factor receptor
hGH	human growth hormone (Somatotropin)
HHV	Herpes-Viren
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HMGR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase
HMGS	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Synthase
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPV	humanes Papillomavirus

I

I	Isoleucin
ICAM-1/2/3	intercellular adhesion molecule 1/2/3
ICH	International Conference on Harmonisation
IFNAR 1	Interferon-alfa/beta-Rezeptor, Untereinheit 1
IFNAR 2	Interferon-alfa/beta/omega-Rezeptor, Untereinheit 2
IFNGR 1	Interferon-gamma-Rezeptor 1
IFNGR 2	Interferon-gamma-Rezeptor 2
IFNLR	Interferon-lambda-Rezeptor
Ig	Immunglobulin
IGF	insuline-like growth factor
IKK	I κ B α -Kinase-Komplex
IL	Interleukin
IL-1-RAcP	interleukin-1-receptor accessory protein
IL 10RB	Interleukin-10-Rezeptor beta
IL-Ra	Interleukin -Rezeptorantagonist
IPP	Isopentylpyrophosphat
IPTG	Isopropyl- β -thiogalactosid
IPV	inactivated poliomyelitis vaccine
IRES	internal ribosomal entry site
ITA-Motiv	Immunrezeptor-Tyrosin-Aktivierungs-Motiv
IUCN	International Union for Conservation of Nature

J

JAK	Januskinase
-----	-------------

K

K	Lysin
k. A.	keine Angabe
kbp	Kilobasenpaare
kDa	Kilodalton
KGF	keratinocyte growth factor
K _M	Michaelis-Menten-Konstante
KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthese

L

L	Leucin
<i>lacZ</i>	β -Galactosidase-Gen
LFS	Levanfructotransferase
LH	luteinisierendes Hormon

M

M	Methionin
Man	Mannose
MAP	mitogen activated protein
MCS	multiple cloning site

M-CSF	macrophage colony stimulating factor
MDCK	Madin-Darby-canine-kidney-Zellen
MHC	major histocompatibility complex
MK	Mevalonatkinase
MMS	Methyl-Methansulfonat
MNNG	<i>N</i> -Methyl- <i>N'</i> -Nitro- <i>N</i> -Nitrosoguanidin
Mol	Molar
MPD	Mevalonat-Pyrophosphat-Decarboxylase
MPI	Max-Planck-Institut
MPS I	Morbus Hurler, Morbus Scheie
MPS II	Morbus Hunter
MPS VI	Maroteaux-Lamy-Syndrom
mRNA	Messenger RNA (ribonucleic acid)
MS	(1) Multiple Sklerose (2) Massenspektrometrie
MSA	Methylsalicylsäure
mTOR	mammalian Target of Rapamycin

N

N	Asparagin
NA	Neuraminidase
NAD ⁺	Nicotinamidadenindinukleotid
NADP ⁺	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NeuNAc	Alpha-D- <i>N</i> -Acetyl-Neuraminsäure
NFAT	nuclear factor of activated T-cells
NF-κB	nuclear factor κB
NGNA	<i>N</i> -Glykol-Neuraminsäure
NPV	nuclear polyhedrosis virus
NQO	4-Nitrochinolin-1-oxid
NRPS	nichtribosomale Peptidsynthetase
NS 0-Zellen	Nonsecreting-myeloma-Zellen
Nt	Nukleotid(e)

O

OmpA	outer membrane protein A
ORF	offener Leserahmen
Ori	Replikationsursprung
OSMAC	one strain many compounds

P

P	Prolin
<i>P.</i>	<i>Pichia</i>
P _i	anorganisches Phosphat
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PDGF	platelet derived growth factor (Plättchenwachstumsfaktor)
PEG	(1) Paul-Ehrlich-Gesellschaft (2) Polyethylenglycol

PES	Protease-Erkennungs-Sequenz
PKS	Polyketidsynthase
PMD	Mevalonatdiphosphatdecarboxylase
PMK	Phosphomevalonatkinase
PMSF	Phenylmethylsulfonylfluorid
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PP _i	anorganisches Pyrophosphat
PRL	Prolaktin
PRL-IH	prolactin inhibiting hormone
PRL-RH	prolactin releasing hormone
Q	
Q	Glutamin
R	
R	Arginin
Raf	rat fibrosarcom
Ras	rat sarcom
Red	reduziert
RNA	Ribonukleinsäure
RNAse	Ribonuclease
rRNA	ribosomale RNA
RSV	Rous sarcoma virus
RS-Virus	respiratorisches Synzytial-Virus
S	
S	Serin
S.	<i>Streptomyces</i>
SARPs	<i>Streptomyces</i> antibiotic regulatory proteins
sbp	Sulfatbindungsprotein
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
scFv	single chain variable fragment
SCID	severe combined immunodeficiency
SDS	sodium dodecyl sulfate
SNP	single nucleotide polymorphism
SPF	spezifiziert pathogenfrei
SRP	signal recognition particle
STAT	signal transducers and activators of transcription
STIKO	Ständige Impfkommision
T	
T	Threonin
TAT	twin-arginine Translocation
TDP	Thymidindiphosphat
TE	Thioesterase
THF	Tetrahydrofolsäure
TIM	Triosephosphat-Isomerase

TLS	Tumorlysesyndrom
TMV	Tabakmosaikvirus
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	TNF-Rezeptor
tPA	tissue plasminogen activator
TPI	Triosephosphat-Isomerase
TRAFFIC	Trade Records Analysis of Flora and Fauna in Commerce (internationale Artenschutzorganisation zur Überwachung des Handels mit gefährdeten Tier- und Pflanzenarten)
tRNA	transfer-RNA
TRH	thyreotropin releasing hormone
TSH	Thyreotropin
TCR	T-Zell-Rezeptor

U

U	Uracil
UCOE	ubiquitous chromatin opening elements
UMP	Uridinmonophosphat
UDP	Uridindiphosphat
USP	ultraspiracle protein
UTR	untranslatierter Bereich
UV	Ultraviolett

V

V	Valin
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
V _L , V _H	variable Regionen eines AK
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
vWF	Von-Willebrand-Faktor

W

W	Tryptophan
WAP	whey acidic protein
WHO	World Health Organisation
WWF	World Wide Fund for Nature (früher: World Wildlife Fund)

X

Xyl	Xylose
-----	--------

Y

Y	Tyrosin
---	---------

Biotechnologie

1

Inhaltsvorschau

Bereits 4000 Jahre vor Christi Geburt haben die Sumerer in Mesopotamien ihr eigenes Bier gebraut und damit ein biotechnologisches Verfahren eingesetzt. Doch erst durch die Arbeiten berühmter Wissenschaftler wie L. Pasteur und R. Koch kam das Verständnis auf, dass z. B. für die Herstellung von Bier Mikroorganismen verantwortlich sind. Die Entdeckung und Isolierung von biogenen Substanzen und Enzymen zu Beginn des 20. Jahrhunderts leiten ein weiteres Kapitel der Biotechnologie ein. Als eigentliche wissenschaftliche Revolution gilt dann die Entwicklung der Molekularbiologie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Nun wird es möglich, gezielt in biotechnologische Prozesse einzugreifen, um neue Produkte zu generieren.

In diesem Kapitel werden Meilensteine der Biotechnologie aufgeführt, das wissenschaftliche Fach „Pharmazeutische Biotechnologie“ definiert und ein Ausblick in die Biotechnologie des 21. Jahrhunderts gewagt.

Geschichte der Biotechnologie

1.1

Die Biotechnologie ist eine interdisziplinär ausgerichtete Wissenschaft, die Organismen, Zellen oder Enzyme verwendet, um chemische Verbindungen zu erzeugen. Als Ursprung der Biotechnologie werden Anwendungen von Menschen gesehen, die bereits vor ca. 6000 Jahren Hefen und Milchsäurebakterien einsetzten, um haltbare Lebensmittel zu erzeugen. Aber auch der Einsatz enzymhaltiger Materialien zum Gerben von Häuten ist eine sehr alte Anwendung der Biotechnologie.

Urväter des Bierbrauens

Als einer der Urväter des Bierbrauens gilt das Volk der Sumerer, das zwischen dem vierten Jahrtausend und dem Jahr 1800 v. Chr. die Welt bevölkerte. Ob die Sumerer die ersten Menschen waren, die Bier hergestellt haben, lässt sich nicht beweisen. Da sie aber als Erfinder der Keilschrift Dokumente verfassten, die heute noch erhalten sind, kann man nachweisen, dass sie das Bier zu brauen beherrschten. Die ersten heute bekannten, schriftlichen Dokumente eines Brauverfahrens sind etwa 6000 Jahre alt. Es sind Tonscherben, die im Louvre aufbewahrt werden. Auf den Scherben erkennt man Getreide, das zum Bierherstellen verwendet wird.



L. Pasteur: franz. Naturwissenschaftler (1828–1895)

R. Koch: dt. Wissenschaftler (1843–1910)

Die Biotechnologie basiert auf Erkenntnissen der Mikrobiologie, die durch die Entwicklung der Mikroskope um 1650 eine rasante Entwicklung nahm. Um 1850 legten L. Pasteur und R. Koch Grundlagen für die Entstehung biotechnologischer Verfahren, die heute weltweit eingesetzt werden. Um 1890 isolierte J. Takamine eine Amylase, um diese technisch zu verwenden, und um 1914 wurden von O. Röhm die Grundlagen für die Herstellung moderner Waschmittel gelegt.

J. Takamine: japan. Wissenschaftler (1854–1922)

O. Röhm: Chemiker und Unternehmer (1829–1893)

Die Naturstoffforschung, die sich mit biogenen Verbindungen aus Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen beschäftigt, ist ein wichtiger Bereich der Biotechnologie. Meilensteine sind die Entdeckung des Morphins um 1817 durch F. W. A. Seertürner, die Entdeckung der Vitamine zwischen 1909 und 1941 u. a. durch H. Wieland und

F.W.A. Seertürner (1783–1843), H. Wieland (1877–1957): dt. Wissenschaftler

A. Butenandt
(1903–1955):
dt. Wissenschaftler

A. Fleming: schotti-
scher Bakteriologe
(1881–1955)

die Aufklärung der Struktur der ersten Hormone um 1930 u. a. durch A. Butenandt. Die Entdeckung des Penicillins um 1928 durch A. Fleming leitete eine weitere Epoche in der Biotechnologie ein: Mikroorganismen werden eingesetzt, um Arzneistoffe zu produzieren. Zunächst werden Antibiotika mit biotechnologischen Verfahren produziert, später kommen Zytostatika und andere Arzneistoffe hinzu. Um ca. 30 Jahre versetzt wird die Struktur der DNA aufgeklärt. Das Zeitalter der Molekularbiologie wird eingeläutet. In einem rasanten Tempo werden Erfindungen gemacht, die die Entwicklung der Biotechnologie beeinflussen. Immer mehr Organismen können gentechnologisch verändert werden, die ersten biopharmazeutischen Produkte erscheinen auf dem Markt. Meilensteine der Biotechnologie sind in ■ Tab. 1.1 zusammengefasst.

■ **Tab. 1.1** Meilensteine der pharmazeutischen Biotechnologie

Datum	Beschreibung
Ca. 4000 v. Chr.	Verwendung von Hefe für die Herstellung alkoholischer Getränke
Ca. 3000 v. Chr.	Pflanzenzüchtung durch Auslese
Um 1650	Hooke und Leuwenhoek bauen erste Mikroskope und beschreiben Zellen und Bakterien
1796	Pockenimpfung durch E. Jenner
1804/1817	Entdeckung/Isolierung des Morphins durch F. W. A. Seertürner
1820	C. F. W. Meissner isoliert Alkaloide (u. a. Strychnin)
1828	F. Wöhler synthetisiert Harnstoff, ein Produkt lebendiger Organismen
1857	Entdeckung des Milchsäurebakteriums durch L. Pasteur
1860	J. v. Liebig isoliert Naturstoffe aus Tieren
1864	Veröffentlichung der Vererbungslehre durch G. Mendel
1876	Kultivierung von <i>Bacillus anthracis</i> durch R. Koch
1886	Isolierung von DNA durch F. Mischer
1886	Isolierung einer Amylase für die technische Anwendung durch J. Takamine
Ca. 1914	Einsatz von Enzymen zum Wäschewaschen durch O. Röhm
1909–1941	Entdeckung der Vitamine
1928	Entdeckung des Penicillins durch A. Fleming
1930	Entdeckung des Progynons durch A. Butenandt
1944	Entdeckung der Vererbungseigenschaften von DNA durch O. Avery, C. McLeod und M. McCarty
1953	Veröffentlichung der Struktur der DNA durch J. D. Watson und F. H. Crick
1962	Entdeckung der Restriktionsenzyme durch W. Arber

■ **Tab. 1.1** Meilensteine der pharmazeutischen Biotechnologie (Fortsetzung)

Datum	Beschreibung
1966	Entschlüsselung des genetischen Codes durch S. Ochoa, M. W. Nierenberg, H. Matthaei, H. G. Khorana
1975	Herstellung monoklonaler Antikörper durch C. Milstein, G. Köhler und N. Jerne
1977	DNA-Sequenzierung durch A. Maxam, W. Gilbert und F. Sanger
1978	Herstellung von Insulin
1982	Zulassung des ersten biopharmazeutischen Produkts Insulin
1983	Erzeugung der ersten transgenen Tabakpflanze
1984	Entdeckung des genetischen Fingerabdrucks durch A. Jeffries
1985	Entwicklung der PCR durch K. Mullis
1986	Erster Freilandversuch mit transgenem Tabak
1990	Start des Human Genom Projekts
1996	Geburt des ersten Säugetiers, das durch Klonierungsverfahren erzeugt wurde (Dolly, geb. am 05.07.1996, gest. am 14.02.2003)
1997	Veröffentlichung des <i>E.-coli</i> -Genoms
2003	Veröffentlichung der Sequenz der menschlichen DNA
2005	Veröffentlichung der Sequenz der DNA der Reispflanze

Entdeckungen und Erfindungen, die in ■ Tab. 1.1 aufgeführt sind, wurden nicht selten mit einem Nobelpreis ausgezeichnet. ■ Tab. 1.2 gibt einen Überblick über Nobelpreise, die sich auf Themen beziehen, die einen Einfluss auf die Entwicklung der Biotechnologie gehabt haben.

■ **Tab. 1.2** Nobelpreise, die im Zusammenhang mit biotechnologischer Forschung vergeben wurden (Auswahl)

Datum	Nobelpreisträger, Thematik
1902	E. v. Behring für seine Arbeiten zur Serumtherapie
1905	R. Koch für seine Arbeiten zur Entdeckung der Tuberkulose
1906	A. v. Bayer (BASF) für seine Arbeiten zur Strukturaufklärung des Pflanzenfarbstoffes Indigo
1908	P. Ehrlich für seine Arbeiten über die Immunität
1915	R. v. Willstätter für seine Arbeiten zur Untersuchung der Farbstoffe (vor allem Chlorophyll) im Pflanzenreich
1919	J. Bordet für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Immunität
1927	H. O. Wieland für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Gallensäuren
1928	A. Windhaus für seine Arbeiten auf dem Gebiet des Vitamin D

■ **Tab. 1.2** Nobelpreise, die im Zusammenhang mit biotechnologischer Forschung vergeben wurden (Auswahl, Fortsetzung)

Datum	Nobelpreisträger, Thematik
1939	A. Butenandt und L. Ruzicka für ihre Arbeiten zur Identifizierung von Sexualhormonen
1945	A. Fleming, E. B. Chain, H. W. Florey für die Entdeckung des Penicillins und seiner Heilwirkung bei verschiedenen Infektionskrankheiten
1952	S. A. Waksman für die Entdeckung des Streptomycins, des ersten Antibiotikums gegen die Tuberkulose
1953	H. A. Krebs für die Entdeckung des Zitronensäurezyklus
1958	F. Sanger für seine Arbeiten über die Struktur des Insulins
1958	G. W. Beadle und E. L. Tatum für ihre Entdeckung, dass die Gene wirksam werden, indem sie bestimmte chemische Vorgänge regulieren; J. Lederberg für seine Entdeckungen über genetische Neukombinationen und Organisation des genetischen Materials bei Bakterien
1959	S. Ochoa und A. Kornberg für ihre Entdeckung des Mechanismus in der biologischen Synthese der Ribonukleinsäure und der Desoxyribonukleinsäure
1960	F.M. Burnet und P.B. Medawar für ihre Entdeckung der erworbenen immunologischen Toleranz
1962	F. H. Crick, J. D. Watson und M. H. F. Wilkins für ihre Entdeckungen über die Molekularstruktur der Nukleinsäuren und ihre Bedeutung für die Informationsübertragung in lebender Substanz
1965	F. Jacob, A. Lwoff, J. Monod für ihre Entdeckungen auf dem Gebiet der genetischen Kontrolle der Synthese von Enzymen und Viren
1968	R. W. Holley, H. G. Khorana, M. Warren für ihre Interpretation des genetischen Codes und dessen Funktion bei Proteinsynthesen
1969	M. Delbrück, A. D. Hershey und S. E. Luria für ihre Entdeckungen des Vermehrungsmechanismus und der genetischen Struktur von Viren
1970	L. F. Leloir für die Entdeckung der Zucker-Nukleotide und ihrer Funktion in der Biosynthese von Kohlenhydraten
1972	G. M. Edelman und R. R. Porter für ihre Entdeckungen bezüglich der chemischen Struktur der Antikörper
1978	W. Arber, D. Nathans und H. O. Smith für ihre Entdeckung der Restriktionsenzyme und der Anwendung dieser Enzyme in der Molekulargenetik
1980	P. Berg für seine grundlegenden Arbeiten über Nukleinsäuren-Biochemie, unter besonderer Berücksichtigung von Hybrid-DNS; W. Gilbert und F. Sanger für ihre Beiträge zur Bestimmung von Basisequenzen in Nukleinsäuren
1984	C. Milstein und G. J. F. Köhler für ihre Arbeiten zur Herstellung von Antikörpern; N. K. Jerne für seine Theorien über den spezifischen Aufbau und die Steuerung des Immunsystems

■ **Tab. 1.2** Nobelpreise, die im Zusammenhang mit biotechnologischer Forschung vergeben wurden (Auswahl, Fortsetzung)

Datum	Nobelpreisträger, Thematik
1993	K. B. Mullis für seine Entwicklung der Polymerase-Kettenreaktion; M. Smith für seine Entwicklung einer Methode zur Veränderung (Mutagenese) der Desoxyribonukleinsäure, auf der die Erbinformationen gespeichert sind
1999	G. Blobel für die Entdeckung der in Proteinen eingebauten Signale, die ihren Transport und die Lokalisierung in der Zelle steuern
2006	A. Z. Fire und C. Mello für ein Verfahren, mit dem sich Gene gezielt stumm schalten lassen
2006	R. D. Kornberg für seine Studien zur molekularen Basis der eukaryotischen Transkription
2007	M. Capecchi, M. Evans und O. Smithies für die Erfindung des „gene targeting“ mit dem einzelne Gene modifiziert werden können
2008	O. Shimomura, M. Chalfie, R. Y. Tsien für Entdeckung und Entwicklung des grün fluoreszierenden Proteins
2009	V. Ramakrishnan, T. A. Seitz, A. E. Yonath für die Erforschung der Struktur und Funktion von Ribosomen

Einteilung biotechnologischer Bereiche

1.2

Die Biotechnologie wird in mehrere Bereiche unterteilt:

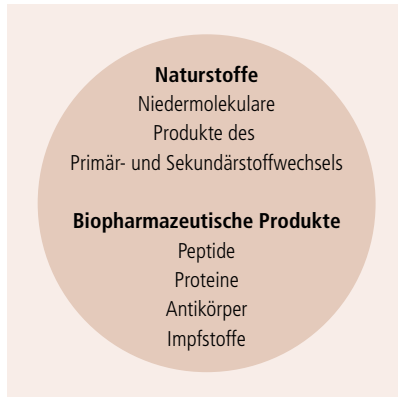
- weiße Biotechnologie: industrielle Produktionsverfahren mit biotechnologischem Hintergrund,
- grüne Biotechnologie: gentechnologisch veränderte Pflanzen,
- rote Biotechnologie: Verfahren, die im Bereich Gesundheit eingesetzt werden,
- graue Biotechnologie: Verfahren in der Abfallwirtschaft,
- blaue Biotechnologie: Nutzung von Meeresressourcen,
- braune Biotechnologie: Verfahren für Energie und Umwelt.

Pharmazeutische Biotechnologie

1.3

Die pharmazeutische Biotechnologie lässt sich keinem der oben genannten Zweige eindeutig zuordnen. Zum einen beschäftigt sie sich mit industriellen Produktionsverfahren, zum anderen mit Arzneistoffen und somit mit dem Bereich Gesundheit. Sie wird als Wissenschaft bezeichnet, die sich mit der Entwicklung innovativer Strategien zum schnellen und effizienten Transfer neuester medizinischer und pharmakologischer Erkenntnisse in sichere und hochwirksame Pharmaprodukte befasst.

Im Mittelpunkt der Pharmazeutischen Biotechnologie stehen Arzneistoffe, die einen biogenen Ursprung haben. Arzneistoffe mit biogenem Ursprung lassen sich unterteilen in Naturstoffe und biopharmazeutische Produkte.



● **Abb. 1.1** Pharmazeutische Biotechnologie: Naturstoffe und biopharmazeutische Produkte

Naturstoffe: Wurden früher auch als „Sekundärstoffe“ bezeichnet. Naturstoffe sind niedermolekulare Substanzen, die über den Shikimatstoffwechsel, den Polyketidstoffwechsel, den Terpenstoffwechsel und den Kohlenhydratstoffwechsel hergestellt werden. Zu den Naturstoffen gehören ebenfalls Produkte nichtribosomaler Peptidsynthetasen und einige ribosomal gebildete Verbindungen. Aber auch kleine Moleküle des „Primärstoffwechsels“, wie z. B. Aminosäuren, können als Naturstoffe bezeichnet werden.

Biopharmazeutische Produkte: Werden auch als „Biopharmaka“ oder „Biologika“ bezeichnet. Es handelt sich um Peptide, Proteine, Antikörper (AK), Impfstoffe und Nukleinsäuren, die biotechnologisch hergestellt werden (● Abb. 1.1).

Merke

Die Pharmazeutische Biotechnologie beschäftigt sich mit der biotechnologischen Herstellung von Arzneistoffen, die einen biogenen Ursprung haben. Einen biogenen Ursprung haben Naturstoffe und biopharmazeutische Produkte.

1.4 Biotechnologie im 21. Jahrhundert

Die Biotechnologie wird als eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts bezeichnet. Noch mehr als heute wird eine Vielzahl von Produkten, die biotechnologisch hergestellt werden, vom Menschen genutzt werden. Der Grund für diese Annahme liegt darin begründet, dass die Weltbevölkerung auf rund neun Milliarden Menschen bis zum Jahr 2050 anwachsen wird. Durch die steigende Weltbevölkerung wird ein höherer Bedarf an Agrarrohstoffen und Nahrungsmitteln notwendig, bei gleichzeitiger Abnahme von für die Landwirtschaft zur Verfügung stehendem Land. Daraus ergibt sich eine Notwendigkeit für die Entwicklung von ertragsreichen Pflanzen, von Pflanzen, die in Extremgebieten wachsen können und von hochwertigen Dünge- und Pflanzenschutzmitteln. Darüber hinaus wird der Um-

■ **Tab. 1.3** Ziele für den Einsatz der modernen Biotechnologie zur Herstellung von Hochleistungspflanzen für die Nahrungsmittelindustrie

Eventuell kurzfristig zu erreichen	Langfristig zu erreichen
Verbesserung der Resistenz gegenüber pilzlichen und viralen Erregern bei verschiedenen Kulturarten	Erhöhung der Toleranz der Pflanzen gegenüber Trockenheit, Salz und hohen Temperaturen
Steigerung des Nährwerts der aus Pflanzen gewonnenen Nahrungsmittel	Verbesserung der Stickstoffbindung und der Photosyntheseleistung
Veränderung der Zusammensetzung der aus Pflanzen gewonnenen Nahrungsmittel (z. B. goldener Reis)	Verbesserung der Stresstoleranz

weltschutz eine wachsende Rolle spielen. Zunehmend werden Prozesse, in denen heute Produkte mithilfe chemischer Verfahren hergestellt werden, durch Prozesse abgelöst, in denen Enzyme die Herstellung der Produkte übernehmen. Neben der Bevölkerungszunahme wird der Anteil der über 60-Jährigen auf über 35 % steigen. Daraus ergeben sich Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie, die nur mithilfe biotechnologischer Methoden zu meistern sind.

Biotechnologie und Nahrungsmittel

Das Thema Nahrungsmittel wird ein zentrales Thema des 21. Jahrhunderts werden. Leider lässt sich jetzt schon absehen, dass sich die Nahrungsmittelproduktion nicht dadurch erhöhen lassen wird, dass die landwirtschaftliche Nutzfläche vergrößert wird. Derzeit kann vielmehr beobachtet werden, dass durch Wasserknappheit und Bodenerosion die verfügbare Anbaufläche zurückgeht. Außerdem ist es nicht vertretbar, Regenwälder abzuholzen, um Anbauflächen zu gewinnen. Es ist also dringend notwendig, die Pflanzenproduktivität weiter zu erhöhen. In den 1960er Jahren fand in weiten Teilen der Welt eine „grüne Revolution“ statt. Neu gezüchtete Hochleistungssorten im Weizen- und Reisanbau, verstärkter Maschineneinsatz und optimierte Schädlingsbekämpfung sorgten für höhere Erträge. Wissenschaftler fordern nun eine zweite „grüne Revolution“ unter erschwerten Bedingungen. Denn die Ernteerträge und die Pflanzenqualität sollen auf nachhaltige Art und Weise bei einem geringstmöglichen Einsatz von Wasser, Dünge- und Pflanzenschutzmitteln verbessert werden. Dies ist nur unter Einsatz einer modernen Pflanzen-Biotechnologie möglich (■ Tab. 1.3).

1.4.1

Nahrungsmittel:
zentrales Thema des
21. Jahrhunderts

Biotechnologie und industriell angefertigte Produkte

1.4.2

Schon heute werden zahlreiche industriell angefertigte Produkte mithilfe biotechnologischer Verfahren hergestellt. Zu diesen Produkten gehören neben den in diesem Buch behandelten Säuren, Aminosäuren, Naturstoffen und Biopharmazeutischen Produkten einige Biopolymere (Polylactid, Xanthan, Dextranderivate), einige Kohlenhydrate (Glucose, Fructose-Sirup, Fructooligosaccharide, Cyclodextrin), Feinchemikalien, Bioethanol und ca. 130 technische Enzyme, die vorwiegend in der Lebensmittelindustrie, in Wasch- und Reinigungsmitteln, in der Textilindustrie und

Feinchemikalie:
chemischer Reinstoff

Etablierung umweltfreundlicher, wirtschaftlich rentabler industrieller Produktionsverfahren

in der Papierindustrie verwendet werden. Alleine in Deutschland werden ca. 650 000 Tonnen Waschmittel, die zum größten Teil aus Proteasen, Amylasen, Cellulasen und Lipasen bestehen, verbraucht. Die Produktion an Bioethanol in Deutschland lag im ersten Halbjahr 2012 bei etwa 300 000 Tonnen, die weltweite Produktion lag 2012 bei etwa 65 Millionen Tonnen. Die Herausforderungen des 21. Jahrhunderts für die industrielle Biotechnologie ist die Etablierung von umweltfreundlichen, wirtschaftlich rentablen Produktionsverfahren für chemische Produkte. Dabei soll die Biotechnologie helfen, insgesamt die Energie- und Entsorgungskosten sowie die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen zu reduzieren.

1.4.3 Biotechnologie und Gesundheit

Die biotechnologische Herstellung von Arzneimitteln wird in der Zukunft von großer Bedeutung sein. Neben der Entwicklung neuer Arzneimittel wird die Reduktion der Kosten, die bei der Herstellung von Arzneimitteln entstehen, ein wesentlicher Aspekt sein. Denn besonders biopharmazeutische Produkte sind derzeit viel zu teuer, um allen Menschen zugänglich gemacht werden zu können. Zukunftsbereiche für die Biotechnologie im Sektor Gesundheit sind u. a. die individualisierte Medizin, die Herstellung von Organen und die Entwicklung neuer Prinzipien in der Krebsbekämpfung und Antiinfektiva-Forschung.

Individualisierte Medizin

Die individualisierte Medizin, auch personalisierte Medizin genannt, soll in der Zukunft eine bedeutende Rolle bei der Behandlung von Patienten spielen. Mithilfe genetischer Marker und einer hoch entwickelten Diagnostik soll für jeden Patienten herausgefunden werden, welches Medikament in welcher Dosierung für ihn geeignet ist. Grundlage für diese Therapieform ist, dass jeder Mensch genetische Besonderheiten (■ Tab. 1.4) aufweist, die zunehmend einer Erkrankung oder einer speziellen Eigenschaft zugeordnet werden können.

OMIC-Technologien: Technologien, mit denen zusammenhängende Prozesse in einer Zelle erfasst werden, z. B. Proteomic, Metabolomic, Transkriptomic

Technologien zur Identifizierung der genetischen Besonderheiten sind vorhanden. Beispiele sind PCR-Methoden, das Sequenzieren und die sogenannten „OMIC“-Technologien. Erwartet wird, dass die individualisierte Medizin auch einen Einfluss auf die Entwicklung neuer Proteine, Antikörper und Impfstoffe haben wird. Ähnlich wie schon heute bei Bluttransfusionen oder Organtransplantationen wird es auch beim Einsatz von Arzneimitteln möglich sein, für einen Patienten das für ihn beste Arzneimittel auszuwählen.

Biotechnologisch hergestellte, neue Organe

Beflügelt durch die moderne Stammzellforschung gelingt es heute bereits, Zellen so heranzuzüchten, dass sie Aufbau und Eigenschaften menschlicher Organe nachahmen können. Es wird erwartet, dass in einigen Jahren ganze Organe in Kulturschalen hergestellt werden können, die dann als Ersatzorgan transplantiert werden können.

■ **Tab. 1.4** Genetische „Besonderheiten“

Genetische Besonderheit	Beschreibung
CCR	Komplexe chromosomale Umstrukturierungen
CNV	DNA-Segmente mit einer Größe < 1 kbp, die in unterschiedlicher Anzahl in einem Genom vorkommen können
Retroposons	Transposable DNA-Sequenzen, die als Zwischenstufe RNA nutzen, jedoch keine flankierenden Wiederholungssequenzen besitzen
SNP	Sequenzvariationen, die nur 1 bp betreffen
SV	Deletionen, Duplikationen, Insertionen
STR	Hintereinander auftretende Sequenzwiederholungen

Neue Prinzipien in der Krebsbekämpfung

Als Standardtherapien für Krebserkrankungen stehen mit der Chirurgie, der Chemotherapie und der Strahlentherapie gegenwärtig drei Formen zur Verfügung. Derzeit werden Verfahren erforscht, bei denen Komponenten des Immunsystems derartig verändert werden, dass sie einen Tumor erkennen und zerstören. Beispielsweise werden tumorspezifische Vaccine mithilfe von Nanopartikeln in dendritische Zellen gebracht. Diese Zellen bewirken dann die Aktivierung von T-Zellen und dadurch eine Abtötung des Tumors. Bereits heute werden Verfahren zur Aktivierung des Immunsystems zur Bekämpfung von Tumoren klinisch getestet.

Nanopartikel: Verbund von wenigen Molekülen mit einer Gesamtgröße von 1–100 nm

Dendritische Zelle: Zelle des Immunsystems

T-Zellen: Zellen, die zu den Lymphozyten gehören

Neue Prinzipien in der Antiinfektivaforschung

Es ist nicht abzusehen, wie lange die Antiinfektivatherapie mit Antibiotika noch ausreichen wird. Schon heute werden neue Therapieformen gesucht, die zumindest ergänzend zur Antibiotikatherapie eingesetzt werden können. Der Einsatz neuer Impfstoffe und auch der Einsatz von spezifisch wirkenden Bakteriophagen könnten durchaus neue, geeignete Therapieformen sein, um Infektionen mit pathogenen Mikroorganismen zu verhindern bzw. zu bekämpfen.

Gentherapie

In der Gentherapie versucht man Nukleinsäuren als Therapeutika einzusetzen. Weltweit gibt es zahlreiche Studien (ca. 1600) in denen Nukleinsäuren eingesetzt werden, um Krankheiten zu heilen. Mehr als 50 % dieser Studien beziehen sich auf Tumorerkrankungen, die besten Erfolge zeigen sich bei der Behandlung von monogenetischen Erbkrankheiten.

In der **Tumorthherapie** unterscheidet man prinzipiell zwei Strategien:

- Bei der Strategie, die als direkte Komplementationsstrategie bezeichnet werden kann, komplementiert man ein defektes Gen des Patienten, das z. B. für ein Suppressorprotein kodiert. Das Fehlen eines aktiven Suppressorproteins kann zur unkontrollierten Proliferation einer Zelle führen und durch die Komplementation wird diese unkontrollierte Proliferation verhindert. Als Beispiel ist das p53-Gen zu nennen, dessen Produkt indirekt die Freisetzung von für die Zellteilung essenziellen Proteinen unterdrückt.

- Bei einer zweiten Strategie versucht man ein Gen, dessen Produkt die Zerstörung des Tumors bewirkt, in die Tumorzellen einzubringen. In der Regel benötigt man neben dem „Selbstmordgen“ eine zweite Komponente, ein Prodrug, das durch das eingebrachte Genprodukt in eine aktive, auf Zellen zerstörerisch wirkende Verbindung umgewandelt wird. Ein Beispiel hierfür ist ein β -Glucuronidase-Gen, dessen Produkt inaktives, glucuronidiertes Doxorubicin in seine aktive Form hydrolysiert.

Bei der Gentherapie **monogenetischer Erkrankungen**, bei der nur somatische Zellen und keine Keimbahnzellen einbezogen werden dürfen, unterscheidet man zwischen „In-vivo“- und „Ex-vivo“-Therapie:

- „In-vivo“-Therapie: Die Nukleinsäure wird dem Patienten direkt appliziert.
- „Ex-vivo“-Therapie: Dem Patienten werden genetisch veränderte Zellen infundiert. Stammen die Zellen ursprünglich vom Patienten selbst, spricht man von autologen Zellen, stammen sie von einer anderen Person spricht man von allogenen Zellen. Bei der „Ex-vivo“-Therapie werden Stammzellen oder ausdifferenzierte Zellen verwendet.

Transfektion:
Übertragung von DNA
in Säugetierzellen

Ein wesentlicher Aspekt der Gentherapie ist der Transfer der Nukleinsäure in die Zellen. Hierfür benötigt man Vektoren, die eine hohe Transfektions- bzw. Transduktionseffizienz aufweisen und eine stabile Integration des Gens in das Genom der Zellen garantieren. In ■ Tab. 1.5 sind Vektoren aufgeführt, die in der Gentherapie eingesetzt werden können.

Transduktion:
Übertragung von DNA
eines Bakteriums in ein
anderes mittels Phagen

●● Erfolg und Misserfolg in der Gentherapie

Als Erfolgsgeschichte der Gentherapie zu werten ist die Behandlung des schweren kombinierten Immundefekts (SCID). T- und B-Lymphozyten der an SCID erkrankten Patienten sind nahezu funktionslos, Patienten sterben oft an scheinbar harmlosen Infektionen. Genetische Defekte betreffen u. a. ein Gen (γ_c -Gen), das für eine γ -Untereinheit verschiedener Zytokinrezeptoren kodiert. In der Therapie werden den SCID-Patienten jährlich gentechnologisch behandelte Blutstammzellen infundiert, die ein intaktes γ_c -Gen enthalten. Einige der therapierten Patienten können ein fast normales Leben führen. Bei der Behandlung der an SCID leidenden Patienten tritt leider bei wenigen Erkrankten nach einiger Zeit Leukämie auf. Es konnte festgestellt werden, dass bei diesen Patienten Teile des retroviralen Vektors, der für die Blutstammzellenkomplementation eingesetzt wird, in das Gen *lmo2* integriert war (*lmo2* ist ein T-Zell-Onkoprotein).

Eine tragische Geschichte bezieht sich auf die Therapie eines Patienten, der an einem Ornithin-Transcarbamylase-Defekt litt. Durch einen Defekt im Ornithin-Transcarbamylase-Gen kommt es generell bei derartigen Patienten zur Akkumulation von Ammoniak im Blut und als Folge zu schweren Hirnschäden. Der Patient Jesse Gelsinger wurde mit einer „In-vivo“-Therapie behandelt. Als Träger des Gens wurde ein Adenovirus eingesetzt. Der Patient starb 4 Tage später an den Folgen einer Adenovirus-Infektion.

Beide Beispiele (SCID-Patienten, Patienten mit Ornithin-Transcarbamylase-Defekt) machen deutlich, dass die Gentherapie noch weit entfernt davon ist, eine Routinetherapie darzustellen.

■ **Tab. 1.5** Gentransfer-Vektoren, die in der Gentherapie eingesetzt werden können

Vektor		Eigenschaften
Plasmid-DNA (virusfrei)		Die Verwendung von virusfreier DNA gilt als sicher. Ein Nachteil ist, dass Plasmide nur sehr ineffizient eingesetzt werden können.
Retroviren	Gamma-Retroviren	Gamma-Retroviren infizieren Zellen und integrieren die Nukleinsäure mit hoher Effizienz. Nachteile sind, dass sie nicht alle Zellen (keine ruhenden Zellen) infizieren und dass die Integration der Nukleinsäuren unspezifisch und daher schlecht kontrollierbar erfolgt.
	Lentiviren	Lentiviren infizieren auch ruhende Zellen und sind dadurch breiter einsetzbar. Als Nachteil gilt ihre „komplexe Biologie“ und dass sie die Nukleinsäuren gerne in die Regionen eines Genoms integrieren, an denen Transkriptionsvorgänge verstärkt stattfinden.
Adenoviren		Adenoviren infizieren Zellen und integrieren die Nukleinsäure mit hoher Effizienz. Sie können große DNA-Fragmente übertragen. Als Nachteil gilt, dass Adenoviren eine Immunantwort auslösen können.
Adenoassoziierte Viren		Adenoassoziierte Viren können nur kleine DNA-Fragmente übertragen und integrieren Nukleinsäuren nur unspezifisch.

Im Juli 2012 wurde nach langen Diskussionen mit Alipogen (Glybera®) das erste Gentherapeutikum in Deutschland zugelassen. Es wird eingesetzt zur Behandlung von Patienten, die einen Mangel an Lipoprotein-Lipasen aufweisen. Das für die Lipoprotein-Lipase kodierende Gen wird mit einem adenoassoziierten Virusvektor in den Muskel des Patienten eingebracht. Die Zulassung von Alipogen ist sicher als Meilenstein der Gentherapie zu bezeichnen.

Fragen

Wiederholungsfragen

Frage 1

Wann und durch wen wurde die erste Amylase isoliert

- A) 1886 durch J. Takamine
- B) 1817 durch F. W. A. Seertürner
- C) 1876 durch R. Koch
- D) 1914 durch O. Röhm
- E) 1962 durch W. Arber

Frage 2

Welche Aussage trifft **nicht** zu?

- A) F. Sanger erhielt 1958 für seine Arbeiten über die Struktur des Insulins den Nobelpreis.
- B) M. Delbrück, A. D. Hershey und S. E. Luria erhielten 1969 für ihre Entdeckungen des Vermehrungsmechanismus und der genetischen Struktur von Viren den Nobelpreis.
- C) W. Arber, D. Nathans und H. O. Smith erhalten 1978 für ihre Entdeckung der Restriktionsenzyme und der Anwendung dieser Enzyme in der Molekulargenetik den Nobelpreis.
- D) K. Mullis erhält 1984 für seine Arbeiten zur Herstellung von Antikörpern den Nobelpreis.
- E) O. Shimomura, M. Chalfie und R. Y. Tsien erhalten 2008 für die Entdeckung und Entwicklung des grün fluoreszierenden Proteins den Nobelpreis.

Frage 3

Welche Aussage trifft zu?

- A) Monogenetische Erkrankungen können mit der Gentherapie nicht behandelt werden.
- B) Tumorerkrankungen können mit der Gentherapie nicht behandelt werden.
- C) In der Gentherapie werden Patienten prinzipiell direkt mit Nucleinsäuren behandelt.
- D) Bei der Verwendung von Adenoviren in der Gentherapie sind Immunreaktionen des Körpers nicht auszuschließen.
- E) Die Behandlung der Erkrankung SCID mittels Gentherapie ist nicht möglich, da bei allen Patienten als Nebenwirkung Leukämie auftritt.

Synopsis

Zusammenfassung

- Die Biotechnologie begleitet den Menschen schon seit Jahrtausenden. Wissenschaftliche Entdeckungen haben stets dazu geführt, dass sich die Biotechnologie weiterentwickeln konnte.
- Mit der Pharmazeutischen Biotechnologie können Naturstoffe und biopharmazeutische Produkte generiert und in großem Maßstab produziert werden.
- Die Biotechnologie birgt vielversprechendes Wachstumspotenzial und wird eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts sein.