„Made by biotechnology“:
Die Revolution im Alltag durch Transformation und Innovation

Neuartige Biotech-Produkte revolutionieren und transformieren den Alltag. Leise, ja fast beschämt, vollzieht sich derzeit eine Revolution dank der Biotechnologie: Neue, nebenwirkungsärmere Medikamente – auch für bislang als unheilbar geltende Krankheiten – werden entwickelt. Industrie- und Agrarprozesse laufen schneller, kosteneffizienter und vor allem umwelt- und ressourcenschonender ab. Die Qualität unserer Nahrungsmittel wird sicherer.

Hier werden im Folgenden beispielhaft Erfolgsgeschichte dieser leisen, doch nachhaltigen Revolution „made by biotechnology“ aufgelistet:

Der Weg zum Medikament:

Am 8. September 2003 war es endlich soweit: Die Europäische Arzneimittelbehörde erteilte dem Unternehmen Abbott Laboratories Ltd. eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Humira („Human Monoclonal Antibody in Rheumatoid Arthritis“) in der gesamten Europäischen Union.[1] Der ersten Schritt in die klinische Prüfung begann 1997: Es war der erste vollständig humane Antikörper gegen rheumatoide Arthritis (Adalimumab).

In den Jahren 2005 bis 2008 wurden Zulassungen für die Indikationen Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Plaque-Psoriasis und Juvenile Idiopathische Arthritis erteilt.

Bereits 1995 waren die Forschungsarbeiten von Achim Möller und seiner Gruppe abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt arbeitete er in der Forschungs- und Entwicklungsabteilung der Knoll AG[2] an einem Molekül mit dem kryptischen Namen D2E7. Schon in früheren Arbeiten waren die therapeutisch wirksamen Eigenschaften dieses Moleküls aufgefallen. Das Molekül hat eine höchst erfreuliche Neigung, nämlich ein Zytokin namens Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α) zu hemmen.

Die Überproduktion dieses Faktors spielt eine zentrale Rolle bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen. TNF-α wird von bestimmten Abwehrzellen produziert und verstärkt die Entzündungsreaktionen, indem es andere Immunzellen aktiviert, die zusätzliche Botenstoffe wie Interleukin 1, 6 oder 8 ausschütten. Um seine Aufgabe erfüllen zu können, muss TNF-α zunächst an bestimmte Rezeptoren dieser Immunzellen „andocken“, was durch TNF-α-Inhibitoren verhindert wird. Sie binden freien TNF, der sich hierdurch nicht mehr an seine Rezeptoren anlagern kann, und bewirken so ein Abklingen der Entzündung. Darüber hinaus wird TNF-α durch diese Bindung „anmarkiert”, d.h., es wird für andere Teile des Immunsystems als „schädlich“ gemeldet und abgebaut. TNF-α-Inhibitoren bilden somit eine hochwirksame Behandlungsmöglichkeit für Patienten, die auf herkömmliche, weniger zielgerichtete Therapieoptionen nicht oder nur unzureichend ansprechen oder sie nicht vertragen.

Adalimumab zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass es als einziger TNF-α-Antikörper vollständig aus Proteinsequenzen des Menschen besteht. Damit unterscheidet es sich deutlich von früheren Entwicklungen, so genannten chimären Antikörper, die noch zu 25 Prozent aus Eiweißketten der Maus bestehen und somit vom menschlichen Immunsystem als „fremd“ erkannt und daher rasch abgebaut werden. Darüber hinaus können die gegen die Maussequenzen gebildeten Antikörper nicht selten zu allergischen Schockreaktionen führen.

Um dies zu umgehen, setzte man bei der Entwicklung von Adalimumab die „Phagen-Display-Technik“ ein.[3] Zunächst wurden von einer Vielzahl Spender die Gene für die leichten und die schweren Proteinketten der Antikörper isoliert, miteinander vermischt und enzymatisch zusammengefügt. Hieraus ergaben sich Genkombinationen für Millionen verschiedener Antikörper, von denen einige potenziell an TNF-α binden sollten.

Um entsprechende Kandidaten zu identifizieren, wurden die Genkombinationen in das Erbgut von Viren (Bakteriophagen) eingefügt und zwar in die DNA-Sequenzen, die für die Hüllproteine des Phagen kodieren. Sobald die Viren neue Hüllen bildeten, präsentierten sie auch die Antikörpersequenzen auf ihrer Oberfläche. Mittels Chromatographie konnten nun solche Viren identifiziert werden, deren Anti-

1 European Medicines Agency: Dok.-Ref.: EMEA/420765/2009 EMEA/H/C/481
2 Knoll, BASF-Tochterunternehmen, wurde 2001 von Abbott übernommen.
3 Kooperation zwischen Abbott und Cambridge Antibody Technologies

körperketten hochspezifisch an TNF-α in der Säulenmatrix binden. Aus diesen wurde die entsprechende Erbinformation des Menschen wieder isoliert und in Säugerzellen übertragen. Die hierfür verwendeten Ovarialzellen aus chinesischen Hamstern (Chinese Hamster Ovary, CHO) setzten sie wieder in Antikörper um, die den Antikörpern im menschlichen Organismus in jeder Hinsicht entsprechen. Durch Kultivierung der CHO-Zellen in großem Maßstab konnten nun ausreichende Mengen des Antikörpers gewonnen werden, die nach entsprechender Aufreinigung eingesetzt werden.

Da Adalimumab vollständig aus Proteinsequenzen des Menschen besteht, ist die Bildung von körpereigenen Antikörpern gegen diesen TNF-α–Inhibitor stark reduziert. Im Gegensatz dazu bilden sich unter chimären Antikörpern deutlich mehr körpereigene Antikörper. Daher kann unter Adalimumab das Risiko für das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen sinken. Darüber hinaus wird Adalimumab deutlich langsamer abgebaut.[4]

Heute werden weltweit rund 500.000 Menschen mit Adalimumab behandelt.[5]

Transformation des Pharmamarktes durch die Biotechnologie

Das Beispiel Humira zeigt, welche Potentiale der Biotechnologie konkret zum Nutzen von Patientinnen und Patienten umgesetzt werden können. Der Einfluss der Biotechnologie auf die Gesundheitssysteme wird künftig immer größer werden. Denn bereits jetzt sind mehr als 20 % der vermarkteten Medikamente Biotech-Substanzen, und über die Hälfte der Kandidaten in der Pipeline sind Biopharmazeutika (siehe auch dazu Tab. 4)[6]. Der Anteil von Biopharmazeutika am Umsatz ist in einigen

4 Pressekonferenz der Firma Abbott Immunology im Rahmen des 35. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zum Thema „10 Jahre Adalimumab: von D2E7 zu Remission-plus“ am 20.09.07 in Hamburg (Weber Shandwick)
5 Abbott GmbH & Co. KG
6 EuropaBio – Europe 2020 and Biotechnology

AMANTEC

Proven results –
Not just promises …

Our experienced and engaged team of international industry specialists is ready to help you succeed with your next clinical trial – always in accordance with ICH-GCP.

Frankfurt • Münster • Berlin
www.amantec.com amantec@amantec.com

We are an approachable and personable...

Your One-Stop-Shop for all your needs in clinical trials – from early stage project management through data analysis and quality assurance.

...Contract Research Organization...

We at Amantec listen to our customers. We consider ourselves more than a CRO, we look at our relationships as partnerships, based on trust, reliability, and flexibility.

...with proven high quality standards.

Internal and external audits by the pharmaceutical industry and international authorities ensure high quality standards and help your sites get ready for successful inspections.

Tabelle 4: „Top 10“ der verkauften Arzneimittel 2008 und Prognose für 2014 (Quelle: European Biopharmaceutical Review, October 2010)

2008	2014
Lipitor	Avastin
Plavix	Humira
Advair	Rituxan
Diovan	Enbrel
Nexium	Lanfus
	Herceptin
Enbrel	Remicade
Rituxan	
Remicade	Crestor
Epogen	Spiriva
Avastin	Gleevec

Indikationsgebieten heute schon größer als 60 Prozent.[7] In einigen Therapiefeldern sind diese innovativen Arzneimittel besonders stark vertreten. So liegt ihr Anteil am Umsatz in der Immunologie bei 67 Prozent und in der Onkologie bei fast 30 Prozent.[8]

Von den mehr als 530 derzeit in Deutschland tätigen Biotech-Firmen (meistens kleine und mittlere Unternehmen – KMU) entwickeln etwa 45 Prozent neue Arzneimittel. Ihre Pipeline weist derzeit mehr als 100 Medikamentenkandidaten in der klinischen Entwicklung auf.[9]

Biotechnologie: Neue Perspektiven für Alltag, Umwelt und Industrie

Hervorragende Beispiele für den stetig steigenden Einfluss biotechnologischer Innovationen auf unseren Alltag liefert die Industrielle Biotechnologie. Die damit verbundenen positiven Effekte auf die Umwelt sind durchaus auszeichnungswürdig: Bereits zwei Mal haben Vertreter der industriellen Biotechnologie den Deutschen Umweltpreis erhalten, Deutschlands höchstdotiertester Preis für Klima und Umweltschutz. 2004 war es Garabed Antranikian, Leiter des Instituts für Technische Mikrobiologie der Universität Hamburg-Harburg, 2008 war es Holger Zinke, Vorstandsvorsitzender der BRAIN AG.

Antranikian hat durch seine Arbeiten einzigartige biologische Systeme in so genannten extremen Lebensräumen wie heißen Quellen, schwefeligen Vulkanen, Salzseen oder arktischem Eis erschlossen und deren Leistungen für die chemische Industrie nutzbar gemacht.

Durch seine Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Biokatalyse ist es gelungen, bestehende Herstellungsverfahren zu optimieren oder gänzlich neue biotechnologische Prozesse und Produkte zu entwickeln. Dabei wurde sowohl die Umwelt entlastet als auch die Produktivität von Herstellungsprozessen erhöht.

Zum Beispiel entwickelte er in Kooperation mit dem dänischen Unternehmen Novozymes auf Basis von Stärke ein vereinfachtes neues Herstellverfahren für Cyclodextrin, einem Zuckerkomplex, der sowohl in Haushaltsmitteln als auch in Pharmaprodukten Verwendung findet: 70 Prozent der Herstellkosten, 90 Prozent der angefallenen Salzfrachten, 98 Prozent des flüssigen und 97 Prozent des festen Abfalls sowie 80 Prozent der Energiekosten des konventionellen Verfahrens wurden durch das biotechnologische Verfahren eingespart.

Weitere Potentiale der Industriellen oder Weißen Biotechnologie liegen in den Gebieten der Konversion nachwachsender Rohstoffe, z. B. zu neuartigen Dämm- und Naturfaserstoffen oder zu Grundchemikalien wie Treibstoffen, sowie in den Gebieten der Feinchemikalien- und der Pharmawirkstoffproduktion. Auch Prozesse und Produkte der Textil-, Druck- und Kosmetikindustrie werden maßgeblich durch Innovationen der Weißen Biotechnologie beeinflusst werden.

7 Boston Consulting Report – Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010
8 Boston Consulting Report – Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2010
9 Die deutsche Biotechnologie-Branche 2010, biotechnologie.de

Bislang kann jedoch nur ein Bruchteil der in der Natur vorkommenden geschätzten rund zwei Milliarden Arten von Mikroorganismen industriell genutzt werden, da die meisten unter Laborbedingungen nicht kultivierbar sind.

Zur Lösung dieses Problems setzt Zinkes Unternehmen die sogenannte Metagenomforschung ein (siehe Abb. 5): die Untersuchung der Gesamtheit der genetischen Information eines Lebensraums und die daraus resultierende Bestimmung der biosynthetischen Kreativität der Natur.

Dem jungen Team aus Wissenschaftlern, Ingenieuren und Technikern um Zinke gelingt es so, Enzyme und Biokatalysatoren für die industrielle Produktion bereitzustellen. Somit lassen sich herkömmliche chemische Produktionsprozesse durch umweltfreundli-

Abb. 5: Aus dem Baukasten der Natur: Bakterien werden im Labor in Petrischalen auf Agar-Nährböden gezüchtet (Foto: MerLion Pharmaceuticals GmbH)

IP

WE PROTECT YOUR IDEAS

PATENTS UTILITY MODELS TRADEMARKS DESIGNS

ISENBRUCK | BÖSL | HÖRSCHLER LLP
Patentanwälte

Mannheim Munich Düsseldorf

JUVE 2006 AWARDS

www.ib-patent.com

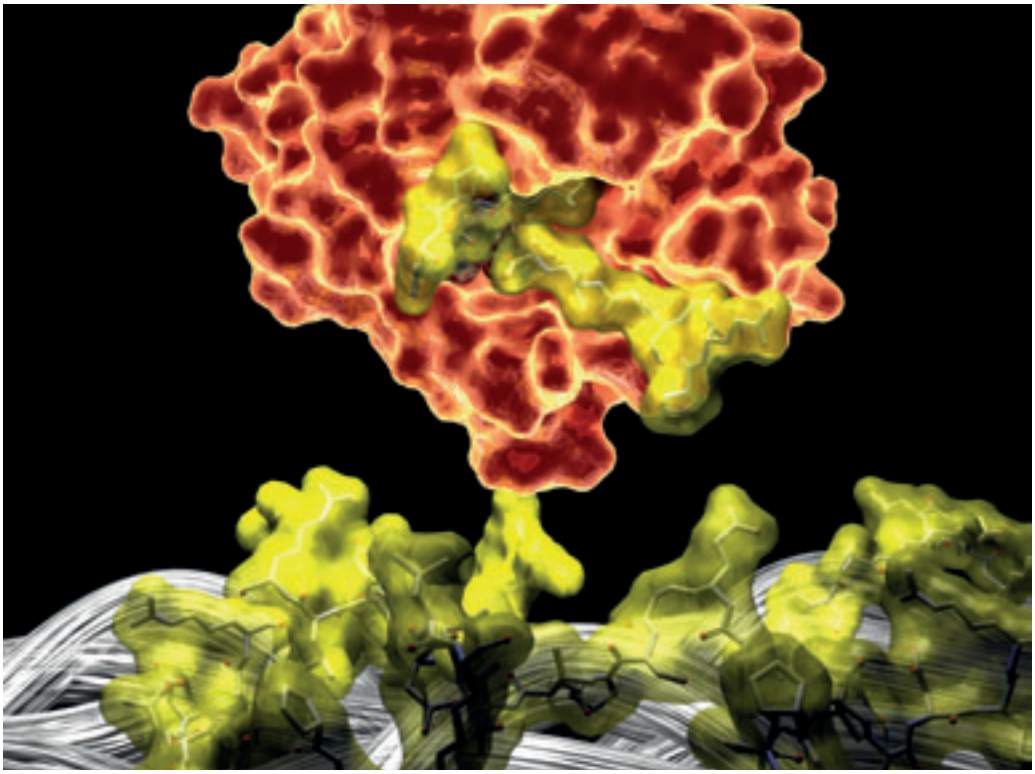

Abb. 6: Computersimulation: Ein Waschmittelenzym (rot) greift die Verschmutzung (gelb) an einer Textilienfaser (grau) an. (Foto: Henkel AG & Co. KGaA)

che Verfahren ersetzen bzw. verbessern. 50 zukunftsweisende, positiv abgeschlossene Industriekooperationen belegen den Erfolg dieser unternehmerischen Strategie. Der Weg zur Nachhaltigkeit führt hier über den Baukasten der Natur.

Umweltschonend waschen

Vor hundert Jahren kam das erste selbsttätige Waschmittel auf den Markt. Chemiker hatten eine Substanz entwickelt, die Chlorbleiche ersetzte und das mühselige Reiben, Schwenken und Walken überflüssig machte. Neue chemische Substanzen, insbesondere Tenside, ließen in den Sechzigerjahren das Weiß immer weißer werden.

Dann kam BRAIN und forschte im Zuge einer Firmenkooperation nach speziellen Enzymen für die Waschmittel des Unternehmens Henkel. Diese bewirken eine bessere Aufspaltung von Schmutzpartikeln in wasserlösliche Substanzen. So lassen sich beispielsweise Kakaoflecken leicht aus dem Gewebe ausspülen.

Die Industrie verwendete zunächst Enzyme, die aus der Bauchspeicheldrüse von geschlachteten Tieren gewonnen wurden. Innovationen in der Biotechnologie eröffneten in den vergangenen Dekaden unbekannte Möglichkeiten. Die neu entwickelten Enzyme erreichen nun die gleiche Reinigungsleistung bei immer niedrigeren Waschtemperaturen (siehe Abb. 6). In der Gesamtbilanz für ein Waschmittel fallen beim Waschen selbst die meisten Emissionen an – mehr als 70 Prozent. Eine niedrigere Waschtemperatur hat dabei einen deutlichen Effekt: Wäscht man bei 30 anstatt bei 60 Grad Celsius, liegt – durchschnittliche Verbrauchswerte angenommen – die Differenz bei 480 Gramm CO_2 pro Wäsche. Bei drei Wäschen in der Woche summiert sich das Einsparpotential auf rund 74 Kilogramm CO_2 im Jahr. Das entspricht ungefähr dem CO_2-Ausstoß eines Mittelklassewagens (160 Gramm CO_2 pro Kilometer) auf der Strecke von Hamburg bis Frankfurt/Main. Der verringerte Energieeinsatz ermöglicht allein in Deutschland jährlich eine Einsparung von 1,3 Millionen Tonnen CO_2 (siehe Abb. 7).

Ein weiterer Vorteil von Enzymen: als normale Eiweiße lassen sie sich leichter biologisch abbauen. Und sie werden nicht mehr aus geschlachteten Tieren gewonnen, sondern durch gentechnisch veränderte Mikroorganismen.

Im Ergebnis werden Ressourcen geschont, der Energieverbrauch reduziert und die wirtschaftliche Wertschöpfung gesteigert. Die Industrielle Biotechnologie leistet dadurch einen substanziellen Beitrag zur „Biologisierung“ unseres Alltags.

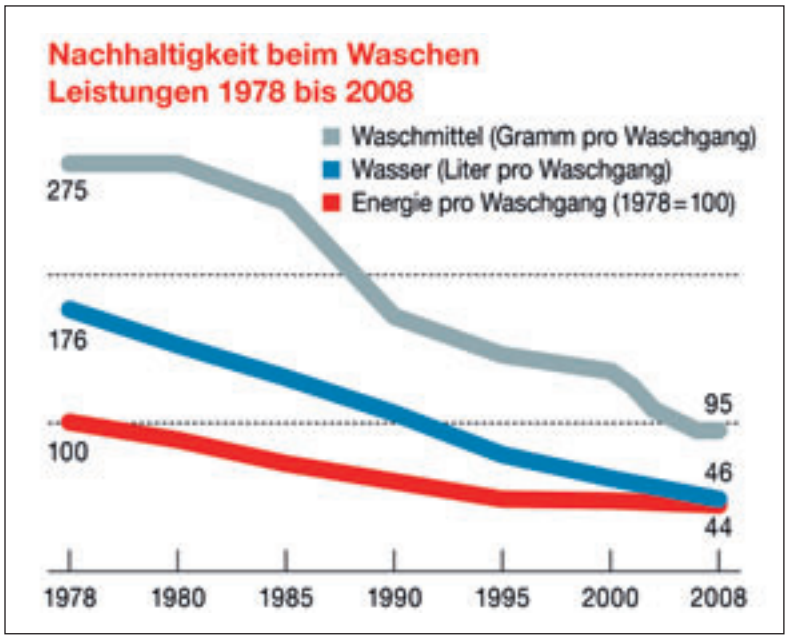

Abb. 7: Dank immer weiter verbesserter Waschmittelrezepturen konnten Waschmittelmenge, Wasserverbrauch und Energiebedarf immer weiter gesenkt werden. (Quelle: Henkel AG & Co. KGaA)

10 Jahre BioInstrumentezentrum Jena

BioCentiv

10 Jahre Erfolg als Inkubator für High-Tech-Unternehmen.
Auch Ihr Unternehmen kann in Zukunft bei uns wachsen.

Wir bieten Ihnen dafür die ideale
Entwicklungsumgebung
mit unseren Laborflächen
und unserem Service.

... mit uns im Zentrum.

BioCentiv GmbH Winzerlaer Str. 2 07745 Jena / Germany Tel. +49 3641 508600 mail@biocentiv.com www.biocentiv.com