

# Biogenerics/Gentherapie – was ist das?

## Einleitung:

*Derzeit sind in Deutschland mindestens 134 Arzneimittel mit 98 Wirkstoffen zugelassen, die gentechnisch hergestellt werden. Diese so genannten rekombinanten Arzneimittel machen mit 3,13 Mrd. Euro bereits 12 Prozent des Arzneimittelumsatzes in deutschen Apotheken und Krankenhäusern aus (2006; gerechnet zu Herstellerabgabepreisen). Wichtigste Anwendungsbereiche sind gegenwärtig die Behandlung von Diabetes (Insuline), Blutarmut (EPO-Präparate), rheumatoider Arthritis (Immunmodulatoren), verschiedenen Krebserkrankungen (monoklonale Antikörper) und angeborenen Stoffwechsel- und Gerinnungsstörungen (Enzyme, Gerinnungsfaktoren). Aktuell sind lediglich vier Prozent aller zugelassenen Arzneimittel gentechnischen Ursprungs; in den letzten Jahren jedoch hat sich der Anteil bei den neu eingeführten Wirkstoffen auf 15 bis 25 Prozent erhöht. Der gleiche Prozentsatz lässt sich auch für die kommenden Jahre absehen (Quelle: VFA)*

## Allgemeines:

Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) aller Lebewesen ist stets gleich aufgebaut und besteht im Wesentlichen aus vier Nucleotiden: Adenin (A), Guanin (G), Thymin (T) oder Cytosin (C). Sie ist Träger der Erbsubstanz und die Kombinatorik dieser vier Nucleotide (Basen) codiert für Eiweißstoffe (Proteine), welche für die biologische Entwicklung eines Organismus und den Stoffwechsel in der Zelle notwendig sind.

Es lässt sich vereinfacht sagen, dass jeder Stoff der in den Körper gelangt (z.B. mit der Nahrung) über eine Kaskade hintereinander geschalteter enzymatischer Reaktionen um- und abgebaut wird, wobei unter anderem ATP (die biologische Energie) aber auch wichtige Zellbausteine sowie Stoffwechselendprodukte entstehen.

Treten nun im ungünstigsten Fall Mutationen auf, die eine Veränderungen der Basensequenz zur Folge haben, so können diese unter Umständen zum kompletten Ausfall eines Proteins führen und eine gesamte Stoffwechselkette lahmlegen. Bekannte Beispiele sind etwa die Phenylketonurie, bei der der Abbau von Phenylalanin (einer Aminosäure) gestört ist und die zu massiven Schädigungen im kindlichen Gehirn führt. Oft reicht aber auch schon eine durch Mutationen ausgelöste Proteinfehlfaltung um schwere Krankheiten wie Mukoviszidose, die Bluterkrankheit oder die Sichelzellenanämie auszulösen.

Durch den enormen Wissenszuwachs dank neuerer Methodiken und der immer schnelleren Gewinnung von Forschungsdaten lassen sich viele dieser Erkrankungen auf DNA/Proteinebene erkennen.

Falls in einem Organismus einzelne wichtige Proteine nicht funktional sind, stellt sich die Frage, ob diese extern appliziert werden können. Tatsächlich kann man die diese Proteine kodierenden DNA-Sequenzen klonieren (d.h. eine Kopie einer intakten Variante des Gens erstellen und in einem transgenen Organismus produzieren lassen). Ein bekanntes Beispiel ist die Zuckerkrankheit vom Typ 1, von der wir wissen, dass es sich hierbei um eine erbliche Erkrankung handelt und die auf einer Mutation des 6. Chromosoms basiert. Früher wurde das zur Therapie verwendete Insulin aus Schweinen gewonnen, seit 1982 wird Insulin jedoch gentechnisch aus Bakterien hergestellt. Die Verträglichkeit und Therapiesicherheit dieses

„Humaninsulins“ liegt deutlich höher als beim tierisch gewonnen Insulin, da das gentechnische Insulin zu 100% identisch zum körpereigenen Insulin ist (Schwein: 98%). Sind die „Player“ des Synthesewegs bekannt, so kann man sie klonieren (d.h. eine Kopie der menschlichen Variante erstellen), diese in Bakterien oder Säugerzellen einbringen und von diesen Kulturen produzieren lassen. Durch aufschließen der Produktionszellen gewinnt man die transgen produzierten Substanzen und kann diese nach erfolgter Aufreinigung zur Produktion von biotechnologischen Arzneimitteln verwenden. Hierdurch ergibt sich eine exakt abgestimmte, sichere und weitgehend (im Vergleich zu synthetischen Wirkstoffen) nebenwirkungsarme Therapiemöglichkeit.

### **Biotechnologische Arzneimittel:**

Biotechnologische Arzneimittel nehmen mittlerweile einen sehr hohen Stellenwert in der Arzneimittelforschung ein. Wichtig: alle rekombinant hergestellten therapeutischen Produkte müssen der Monographie „DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte“ des Europäischen Arzneibuches genügen. Die EMEA (und die FDA, inhaltsgleich) äußern sich hierzu wie folgt: *„DNA-rekombinationstechnisch hergestellte Produkte werden durch genetische Modifikation hergestellt, bei der die für das benötigte Produkt codierende DNA mit Hilfe eines Plasmids oder viralen Vektors in einen geeigneten Mikroorganismus oder eine geeignete Zelllinie eingeführt wird, in denen diese DNA exprimiert und translatiert wird. Das gewünschte Produkt wird dann durch Extraktion und Reinigung gewonnen. Die vor der Aufnahme des Vektors vorliegende Zelle oder der Mikroorganismus wird als Wirtszelle bezeichnet, die im Herstellungsprozess verwendete stabile Verbindung der beiden als Wirt-Vektor-System.“*

Die biotechnologischen Wirkstoffproduktionen sind sehr hohen Sicherheitsstandards unterworfen, da nicht nur die Herstellung gentechnisch veränderter Organismen Risiken birgt, sondern auch die Qualitätssicherung. Probleme können z.B. durch eine spontane Mutation innerhalb des produzierenden Organismus auftreten, sodass ein auch für den Menschen gefährlicher Stoff entstehen könnte. Weitere mögliche Komplikationen sind die virale Kontamination oder die Amplifikation von FremdDNA .

In Anlehnung an niedermolekulare Generika ist für rekombinante therapeutische Proteine, die aus dem Patentschutz entlassen werden, der Begriff des Biogenerikums (oder besser: Biosimilar) eingeführt worden. Prinzipiell gelten hier dieselben Richtlinien wie für „chemische“ Generika:

- Vermarktung nach Patentablaufzeit des Originals
- Verkauf zu einem deutlich reduzierten Preis im Vergleich zum Original
- Arzneilicher Bestandteil ist ein Wirkstoff, der identisch zum Original ist

Bei Zulassung niedermolekularer chemischer Generika kann der pharmazeutische Unternehmer Bezug auf die pharmakologischen und klinischen Studien des Originalproduktes nehmen, die bei Erstzulassung eingereicht wurden. Der Generikahersteller muss lediglich Bezug auf die Zulassungsdaten des Erstanmelders nehmen, sowie die pharmazeutische Wirkstoffqualität nachweisen, um sein Nachahmerpräparat zuzulassen und unter dem INN-Namen zu vertreiben.

Bei den Biogenerics ist die Situation deutlich anders: die Herstellung des Proteins (verwendete DNA, Wirtssystem etc.) unterscheidet sich deutlich von der des Originalherstellers, da der Nachahmer ein eigenes biologisches System etablieren muss. Die Qualität eines rekombinanten Arzneistoffes leitet sich primär aus seinem Herstellungsprozess ab, es gibt mitunter deutliche Unterschiede in der Konformation und der Oberflächenstruktur

des Proteins, welche mitunter deutliche Konsequenzen für die Wirksamkeit und die Verträglichkeit haben (Stichwort Immunsystem). Es handelt sich bei Biogenerika um Kopien therapeutischer Proteine, die jedoch auf Grund der chemischen Unterschiede im zentralisierten Verfahren der EMEA mit eigenen Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit beurteilt und zugelassen werden müssen. Bezugnehmende „einfache“ Zulassungen sind in diesem Bereich nicht möglich.

### **Fazit und Ausblick:**

Man muss kein Hellseher sein, um erkennen zu können, dass die klassischen Wege der Arzneimittelforschung in einer Sackgasse stecken. Zufallstreffer wie die Entdeckung des Penicillins oder Hits bei HT-Scans werden immer seltener werden. Ein Potenzial steckt sicherlich noch in der Erforschung von unbekanntem Pflanzen der Regenwälder unserer Erde, die Zukunft liegt jedoch in der gezielten Therapie von gentechnisch diagnostizierten Erkrankungen. Anstatt einer nebenwirkungsreichen systemischen Therapie werden vermehrt spezifische Therapieansätze entwickelt werden, die die Arzneimittelwirkung verbessern und gleichzeitig die Nebenwirkungen minimieren. Aktuelles Beispiel: „Die im " [1000 Genomes Project](#) " organisierten Forscher aus England, China und den USA formulieren vollmundig: "Derartige Forschung wird die Basis für die medizinische Ära der persönlichen Genomik legen." In dieser Ära würden "die Menschen ihr Genom routinemäßig sequenzieren lassen, um ihre persönlichen Risiken für Krankheiten und Medikamenten-Reaktionen vorherzusagen".(Quelle: Spiegel online).

Bei all den schönen Visionen und den neuen Möglichkeiten sollte man jedoch eine gewisse Skepsis walten lassen... diese Woche wurde im Fachmagazin Science publiziert, dass es dem Amerikaner Craig Venter gelungen ist das erste künstliche Lebewesen, ein Bakterium, zu generieren.