

ACHEMA 2012 Trendbericht: Erweiterung der Produktpalette in Therapie und Diagnostik

www.achema.de

Die Anzahl von Proteinen und Enzymen, die zu therapeutischen oder immunisierenden Zwecken eingesetzt werden, nimmt derzeit rasant zu. Man zählt sie zur Gruppe der Biopharmazeutika (auch Biopharmaka, Biologicals, Biologica, Biologika oder Biologics); dabei handelt es sich um Arzneistoffe, die mit Mitteln der Biotechnologie in gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden.

Die Grundsteine für die heutige Anwendung von Proteinen und Enzymen in Therapie und Diagnostik wurden bereits Anfang der 70er Jahre des vorherigen Jahrhunderts mit der Erfindung der Gentechnik durch Boyer und Cohen gelegt. Weitere Meilensteine auf diesem Gebiet waren die Erfindung von monoklonalen Antikörpern und die Herstellung von rekombinantem humanem Insulin.

Kontinuierliches Wachstum von Biopharmazeutika

Nach Angaben der Zeitschrift Nature Biotechnology lag der relative Anteil der zugelassenen Biopharmazeutika am Gesamtpharmamarkt in Deutschland im Jahr 2010 bei 17 Prozent bezogen auf den Umsatz. Der globale Markt der Biopharmazeutika hatte 2009 ein Volumen von 99 Milliarden US-Dollar, wovon rund 40 Prozent (38 Milliarden US-Dollar) auf monoklonale Antikörper entfielen und der Rest auf andere rekombinante therapeutische Proteine. 2007 hatte der weltweite Umsatz mit Biopharmazeutika noch um 5 Milliarden US-Dollar niedriger gelegen.

Nach Angaben der Boston Consulting Group (BCG) und des Verbands der forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) sind auf dem deutschen Markt aktuell rund 200 Biopharmazeutika mit etwa 110 verschiedenen Wirkstoffen zugelassen, die biotechnologisch hergestellt werden; das entspricht etwa 5 Prozent aller zugelassenen Wirkstoffe. Von den jährlich neu eingeführten Wirkstoffen sind nach Angaben des vfa mittlerweile allerdings bereits 15 bis 25 Prozent Biopharmazeutika. Nach der vfa-Prognose „Medikamenten-Innovationen 2012“ machen therapeutische Eiweiße und Biopharmazeutika knapp ein Viertel der 67 Präparate aus, die sich derzeit im Zulassungsverfahren befinden. Im Zeitraum von Januar 2006 bis Juni 2010 wurden in den USA insgesamt 99 „new chemical entities“ (NCE) zugelassen, wovon ebenfalls 21 Prozent Biopharmazeutika waren. Prognosen gehen davon aus, dass der weltweite Markt für

Proteinbasierte Therapien in den nächsten Jahren weiterhin jährlich um 7 bis 15 Prozent wachsen wird.

Geht man in der Wertschöpfungskette noch einen Schritt zurück und betrachtet die Biopharmazeutika-Entwicklungspipeline, so nahm von 2009 bis 2010 die Anzahl der Entwicklungsprojekte mit monoklonalen Antikörpern um 16 Prozent zu (auf insgesamt 242 Projekte in allen Phasen der klinischen Entwicklung). Die Zahl der Projekte mit anderen rekombinanten Proteinen stieg im selben Zeitraum um 14 Prozent (auf insgesamt 129 Entwicklungsprojekte).

Biopharmazeutika nehmen also einen wachsenden Anteil in der Pharmaentwicklung und am Pharmamarkt ein.

Wie können Biopharmazeutika noch besser werden?

Es werden jedoch nicht nur neue biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe entwickelt, auch bereits vorhandene Substanzen können auf verschiedenen Wegen verbessert werden. Möglich sind enzymatisch-chemische Modifikationen wie beispielsweise das Anhängen von Zuckermolekülen, durch die die Wirksamkeit oder Verfügbarkeit deutlich verbessert werden können. Bequemer geht es allerdings oft mit Hilfe der Gentechnik.

Beispielhaft dafür steht die PASylation-Technologie der XL-protein GmbH. Dabei wird auf DNA-Ebene eine Sequenz bestehend aus den Aminosäuren Prolin, Alanin und Serin (Pro, Ala, Ser; PASylation) in ungeordneter Reihenfolge an das relevante Protein angehängt. Daraus entsteht an einem Ende des Biopharmazeutikums eine Peptidkette, die die Größe des Proteins deutlich erhöht. Dadurch werden Stabilität und Lebensdauer des Biopharmazeutikums gesteigert.

Ein wichtiger Aspekt bei der Entwicklung und Produktion von therapeutischen Proteinen ist die Glycosylierung, also die bereits erwähnte Anheftung von Zuckermolekülen an das Protein. Dieses hängt stark von der Zelllinie ab, in der die therapeutischen Proteine produziert werden. So bietet die Glycotope GmbH humane Zelllinien an, in denen Biotherapeutika mit humanem Glycosylierungsmuster hergestellt werden. Weiterhin werden Zelllinien angeboten, mit denen die Glycosylierung von Biotherapeutika optimiert werden kann, so dass Wirksamkeit und Verfügbarkeit gesteigert und die Immunogenität, also das Hervorrufen einer unerwünschten Immunantwort, vermindert werden.

Neue Klassen von Protein-Therapeutika

Völlig neue Klassen von Protein-Therapeutika werden beispielsweise von Unternehmen wie der Molecular Partners AG entwickelt. Deren gezielt wirkende Protein-Therapeutika werden als DARPins (Designed Ankyrin Repeat Proteins) bezeichnet. Sie sind strukturell von Ankyrin-Proteinen abgeleitet, bestehen aus mehreren Repeat-Motiven dieser Proteine und sind zur Erkennung und Bindung von Antigenen befähigt. Da sie etwa 10 mal leichter als ein Antikörper vom IgG-Typ sind, können sie die Affinität von monoklonalen Antikörpern mit den Vorteilen kleiner Moleküle vereinen.

Ein weiteres Beispiel für neue Technologien im Bereich Protein-Therapeutika ist die Anticalin-Technologie der Pieris AG. Anticaline sind künstliche Proteine, die zur Bindung von Antigenen befähigt sind. Sie sind strukturell von natürlich vorkommenden Lipocalinen abgeleitet und sind etwa achtmal kleiner als Antikörper vom IgG-Typ. Anticaline zeichnen sich durch eine gegenüber Antikörpern überlegene Gewebepenetration aus. Die gewünschten Affinitäten und Selektivitäten für ein Antigen werden durch gerichtete molekulare Evolution der jeweiligen Lipocaline erzeugt.

Pas de deux: Therapeutika im Duett mit Diagnostika

Begleitend zur Therapie oder zur Auswahl der wirksamsten Therapie werden zunehmend molekulare Diagnosemethoden eingesetzt. So gibt es definierte Tandems von Diagnostikum und Therapeutikum (Companion Diagnostics), bei denen die Diagnostik Aufschluss darüber gibt, bei welchen Patienten das Therapeutikum seine Wirkung optimal entfaltet (Stichworte personalisierte Medizin & Stratifizierung). Das erste Tandem dieser Art, das zugelassen wurde, ist die Statusbestimmung des Wachstumsfaktors HER2 aus Brustkrebsgewebeproben. Er dient als Indikator für die Therapie mit dem Antikörper Trastuzumab (Herceptin). Der Nachweis einer HER2-Überexpression über ein immunocytochemisches Assay ist Voraussetzung für die Therapie mit dem Antikörper.

Ein neueres Beispiel für Companion Diagnostics ist die Diagnose und Therapie des metastasierenden Melanoms. Dort wird mit Hilfe eines Tests auf PCR-Basis nach einer Mutation an der Aminosäureposition V600 im BRAF-Gen gesucht und mit dem kleinmolekularen Kinase-Hemmer Vemurafenib als Therapeutikum behandelt. Nach Angaben des vfa sind in Deutschland insgesamt 17 Wirkstoffe zugelassen, vor deren Anwendung ein Vortest vorgeschrieben ist bzw. 5 Wirkstoffe, bei denen ein Test empfohlen wird.

Biomarker: ein Begriff, viele Parameter

Häufig wird in diesem Zusammenhang der Begriff Biomarker genannt. Per Definition sind Biomarker charakteristische biologische Merkmale, die objektiv gemessen werden können und auf einen normalen biologischen oder krankhaften Prozess im Körper hinweisen können. Bei Biomarkern kann es sich um Zellen, Gene, Genprodukte oder bestimmte Moleküle wie Enzyme oder Hormone handeln. Biomarker umfassen also sowohl die vorgenannten Gen- und immunologischen Tests als auch althergebrachte Parameter wie Blutdruck oder Blutzucker.

Proteome als Basis für Diagnostik und Therapie

Als Proteom bezeichnet man die Gesamtheit aller Proteine in einem Lebewesen, einem Gewebe, einer Zelle oder einem Zellkompartiment, unter exakt definierten Bedingungen und zu einem bestimmten Zeitpunkt. In der Proteom-Analyse werden krankheitsspezifische Veränderungen von einzelnen Polypeptiden oder Proteingruppen erkannt.

Die Proteom-Analyse kann dazu genutzt werden, um Proteine zu finden, die als diagnostische Marker eingesetzt werden. Die identifizierten Proteine können dann zu einem Protein-Chip (oder Protein-Array) zusammengestellt werden. Ein Beispiel dafür ist der Hepatitis C-Virus-Diagnostik-Chip der von der Fraunhofer-Allianz Proteinchips entwickelt wird. Dabei werden biologische Fängermoleküle, so genannte „Protein Capture Molecules“ auf einer Chipoberfläche immobilisiert. Die Fängermoleküle bestehen aus Antikörpern oder Antikörperfragmenten und binden spezifisch Hüllproteine des Hepatitis C-Virus. Der hochsensitive Nachweis dieser Wechselwirkung erfolgt mittels optischer Detektionsverfahren. Noch gibt es wenige auf dem Markt befindliche Proteom basierte Diagnostika. Ein Beispiel sind die Tests der DiaPat GmbH, bei denen Proteine aus Urinproben mittels Kapillarelektrophorese aufgetrennt und durch massenspektrometrische Methoden analysiert werden. Die resultierenden 3D-Proteinmuster werden mit einer umfangreichen Datenbank verglichen. Mittels statistischer Methoden können verschiedene Krankheitsbilder diagnostiziert werden.

Von Autoantikörpersignaturen zu Protein-Microarrays

Ein anderer Weg zu Diagnostika basiert auf Autoantikörpersignaturen. Dazu identifiziert die Protagon AG aus Dortmund indikationsspezifische Autoantikörper aus dem Blut oder Serum von Patienten. Diese Autoantikörper sind gegen humane Proteine gerichtet. Daraus werden korrespondierende Autoantigene mit diagnostischem Potenzial abgeleitet. Diese werden zu diagnostischen Protein-Microarrays kombiniert. Aus einem validierten Marker-Panel werden dann diagnostische Testkits entwickelt.

Fazit: Die vorgestellten Produkte und Technologien zeigen, welche großen Entwicklungen durch die Verwendung molekularbiologischer und biochemischer Technologien möglich sind; sie zeigen aber auch, wie lang der Weg von der Grundlagenforschung zum marktreifen Produkt in Therapie oder Diagnostik ist. Beispielsweise wurde der Begriff Proteom schon 1994 vom Australier Marc R. Wilkins geprägt, aus der Proteom-Forschung resultierende Diagnostika sind aber erst seit wenigen Jahren auf dem Markt. Es sind also noch spannende Neuerungen zu erwarten, die die Produktpalette in Therapie und Diagnostik zum Wohle der Patienten erweitern. Auf der ACHEMA 2012 finden Besucher in Ausstellung und Kongress die neuesten Lösungen und Innovationen aus der biopharmazeutischen Produktion.