Biopharmazeutika herstellen

Um Biopharmazeutika herzustellen, braucht es nicht nur Bioreaktoren und Fermenter, sondern auch Forscherinnen und Forscher, die an den richtigen Einstellungen tüfteln. Jede noch so kleine Veränderung hat einen Einfluss auf das am Ende hergestellte Biopharmazeutikum.

Ob man für vier Leute kocht oder für vier Millionen, ist ein gewaltiger Unterschied. Genauso geht es Forscherinnen und Forschern, die ein Medikament in Form eines Proteins im grossen Stil herstellen möchten.

1. Mit der grossen Kelle anrühren

Dieses Kapitel befasst sich mit den Problemen, mit denen Fachleute konfrontiert sind, wenn sie Biopharmazeutika im grossen Stil für den Markt herstellen wollen. Biopharmazeutika sind Arzneimittel, welche mit Hilfe von Biotechnologie hergestellt werden und aus Proteinen, DNA oder RNA bestehen. Die erste solche Substanz wurde 1982 zugelassen: rekombinantes menschliches Insulin. Heute werden immer mehr Medikamente biotechnisch hergestellt.

Möchten wir Biopharmazeutika vielen tausend Patienten zur Verfügung stellen, dann benötigen wir grosse Mengen davon. Kommt ein neues Biopharmazeutikum auf den Markt, dann muss meist speziell für dessen Produktion eine Grossanlage mit riesigen Stahltanks (Fermentern) gebaut werden. In diesen Fermentern werden die Zellen gezüchtet, die den Wirkstoff herstellen. Der Unterschied vom Labor zur Grossanlage ist vergleichbar mit einem Koch, der für 4 Leute kocht – oder für 4'000'000.

Das folgende Kapitel baut auf das Wissen aus dem Kapitel zum Klonieren auf: Dort haben wir das Insulin-Gen mit Hilfe von Escherichia coli-Bakterien kloniert. Nun möchten wir das Insulin grosstechnisch herstellen. Dazu müssen wir zunächst einiges über Proteine wissen: Proteine sind komplex im Aufbau und schwierig herzustellen. Proteine sind relativ gross, da sie aus bis zu mehreren hundert Aminosäuren bestehen können. Sie sind empfindlich und reagieren sensibel auf äussere Veränderungen in Temperatur, Salzkonzentration oder pH. Um auf Touren zu kommen, benötigen Proteine die gleichen Bedingungen, die sie in ihrer natürlichen Umgebung im Körper vorfinden, also zum Beispiel eine Temperatur von etwa 36 Grad. Ist die Temperatur zu hoch, verlieren die Proteine ihre dreidimensionale Struktur und können nicht mehr arbeiten.

Wie wirken Proteine?

Viele Proteine, die als Medikamente eingesetzt werden, heften sich per Schlüssel-Schloss-Prinzip an einen Rezeptor der Zelle. Denn Proteine können im Allgemeinen die Zellwand nicht durchqueren, um ins Innere der Zelle zu gelangen, dafür sind sie zu gross. Deshalb müssen sie ihre Wirkung auf die Zelle von aussen über die Rezeptoren entfalten. Rezeptoren sind ebenfalls Proteine, welche an der Aussenhülle von Zellen angebracht sind und wie Antennen wirken: Sie empfangen Signale von aussen und können eine Antwort im Inneren der Zelle auslösen. Das Schlüssel-Schloss-Prinzip bedeutet, dass ein Protein sehr spezifisch nur einen bestimmten Rezeptor binden kann. Dieses Prinzip wirkt derart spezifisch, dass eine falsche Aminosäure das Protein als Wirkstoff inaktiv machen kann.

Warum können Proteine nicht einfach im Reagenzglas nachgebaut werden?

Am einfachsten wäre es doch, man könnte Proteine im Reagenzglas nachbauen, so wie man zum Beispiel DNA-Stücke nachbauen kann. Das ist bis heute aber nicht möglich. Das Problem liegt in der Struktur der Proteine: Proteine können nur effizient arbeiten, wenn sie die richtige dreidimensionale Struktur einnehmen – ein Prozess, der als Faltung bezeichnet wird. Im lebenden Organismus sorgen verschiedene Enyzme dafür, dass dieser Prozess über mehrere Schritte korrekt abläuft. Die Proteinfaltung ist derart komplex, dass es Forschende bis heute nicht geschafft haben, die Natur nachzuahmen und die Faltung im Reagenzglas zu wiederholen. Deshalb müssen Forscherinnen und Forscher noch immer auf Labortiere, Mikroorganismen oder spezielle tierische oder pflanzliche Zellen zurückgreifen.

2. Biopharmazeutika in vier Schritten herstellen

Die meisten Biopharmazeutika werden heute in Kulturen von Mikroorganismen (z. B. Bakterien oder Hefepilzen) oder in Säugetierzellen (z. B. Chinesische Hamsterzellen) hergestellt. Strukturell einfach aufgebaute Proteine können in Bakterien produziert werden. Bakterien verfügen aber nicht über alle nötigen Hilfsmittel, um komplexere Proteine herzustellen. Viele menschliche Proteine können daher nicht von Bakterien produziert werden. Hier helfen nur Säugetierzellen weiter. Sie können Proteine zum Beispiel mit Zuckerresten versehen, was viele menschliche Proteine benötigen, um aktiv zu sein. Die Produktion mit Hilfe von Säugetierzellen hat aber auch einen Nachteil: Säugetierzellen zu vermehren ist eine heikle Aufgabe. Diese Zellen sind schwieriger zu züchten, weil sie sensibler auf äussere Einflüsse reagieren (z. B. Temperaturveränderungen).

Die Produktion von Biopharmazeutika umfasst folgende Schritte:

Anzucht
Zellen werden zunächst in kleinen Bioreaktoren (Fermentern) in Nährlösung vermehrt (siehe Grafik 3.1). Die Dauer der Vermehrung hängt vom Wachstumszyklus der Zellen ab. E. coli-Zellen teilen sich alle 20 Minuten. Innerhalb von 24 Stunden können so aus einer einzelnen Zelle unter idealen Voraussetzungen 4,7 x 1021 Nachfolger entstehen. Säugetierzellen teilen sich jedoch im Durchschnitt nur einmal alle 24 Stunden.

Fermentation
In dieser Phase findet die eigentliche Wirkstoffproduktion statt. Die Zellen werden bei diesem Schritt mehrmals in grössere Fermenter umgeschüttet. Je grösser die Fermenter, umso schwieriger wird es allerdings, überall innerhalb des Tanks die gleichen Bedingungen zu erreichen (siehe Grafik 3.2).

Aufreinigung
Nach der Produktion muss das gewünschte Protein vom übrigen Zellmaterial und der Nährlösung getrennt werden. Im einfachsten Fall wird das Protein in die Nährlösung ausgeschieden. Dann wird es mittels Zentrifugation oder Filtration vom Rest getrennt und gereinigt. Für den Fall, dass das Protein in der Zelle verbleibt, wird die Zellwand aufgebrochen, bevor mit der Reinigung begonnen wird.

Die Ausbeute biotechnisch hergestellter Arzneimittel ist im Allgemeinen gering: In Fermentern von bis zu 15'000 Liter Volumen entstehen meist nur einige Kilogramm des Wirkstoffs. Produktion und Reinigung von Biopharmazeutika benötigen mehrere Wochen.

Dazu kommen weitere Wochen, in denen die Sicherheit des Wirkstoffes überprüft wird. Für die Zulassung durch die Behörden ist eine Reinheit von 99,9 Prozent notwendig.

Formulierung
In den letzten Schritten wird das Biopharmazeutikum in eine stabile Form gebracht (z.B. durch Lyophilisation (Gefriertrocknung) oder als Infusionslösung), abgepackt und für den Transport vorbereitet.

Jede Anlage ist einzigartig

Jede Grossanlage zur Produktion von Biopharmazeutika ist beinahe einzigartig. Forschende tüfteln lange, bis sie für das entsprechende Biopharmazeutikum die richtigen Einstellungen gefunden haben. Jegliche Veränderung des Produktionsflusses hat einen Einfluss auf die am Ende hergestellte Menge. So macht es etwa einen Unterschied, womit die Säugetierzellen gefüttert werden. Der Prozess ist das Produkt, lautet das Motto.

3. Vorteile von Biopharmazeutika

Forschende kämpfen bei der Bioproduktion immer wieder mit Verunreinigungen in den Fermentern, etwa durch Retroviren, die mit der Zelllinie eingeschleppt werden. Viren sind schwierig zu beseitigen, da sie sehr klein sind und nicht per Filtration ausgeschaltet werden können. Auch Fremdbakterien und Pilze können in Fermentern Probleme verursachen. Solche Fälle sind zwar sehr selten, sie haben aber gravierende Folgen, da der gesamte Fermenterinhalt entsorgt werden muss.

Forschende arbeiten bei der Produktion von Biopharmazeutika mit standardisierten Zelllinien, die weltweit erhältlich sind. Diese haben den Vorteil, dass sie gut erforscht sind. E. coli- Zelllinien sind gar die naturwissenschaftlich bestuntersuchten Lebewesen. Stossen die Forschenden bei der Produktion auf Probleme, dann können sie auf ein riesiges Arsenal an Literatur zurückgreifen.

Haben die Forschenden eine Zelllinie dahingehend verändert, dass sie das gewünschte Protein in grosser Menge produziert, so werden diese Zellen als Firmengeheimnis gehütet, denn dahinter steckt viel Arbeit. Sie können bei minus 196 Grad Celsius in flüssigem Stickstoff über längere Zeit gelagert werden. Meist legen die Firmen eine Master-Zellbank an, auf die sie bei Bedarf zurückgreifen können.

Übrigens: Wissenschaftler können für die Produktion von Biopharmazeutika nicht nur auf Mikroorganismen und Säugetierzellen zurückgreifen, sondern auch auf Pflanzen. In den letzten 20 Jahren ist das Potenzial verschiedener Pflanzen zur Produktion biopharmazeutischer Proteine eindrucksvoll demonstriert worden: In über 20 Pflanzenarten wurden mehr als 100 verschiedene Proteine unterschiedlicher Komplexität produziert. Der erste in Pflanzen hergestellte biopharmazeutische Wirkstoff ist das Enzym Taliglucerase alfa aus Karottenzellen zur Behandlung von Patienten mit der seltenen Krankheit Morbus Gaucher (Zulassung durch die US-Arzneimittelbehörde FDA im Mai 2012).

Gentechnisch veränderte Ziege produziert Wirkstoff

Im Sommer 2006 wurde in Europa erstmals ein Wirkstoff zugelassen, der von einer Ziege produziert und aus deren Milch gewonnen wird. Die Tiere werden gentechnisch so verändert, dass sie einen bestimmten Wirkstoff produzieren. Beim Wirkstoff handelt es sich um menschliches Antithrombin, das Patienten verabreicht wird, die unter einer erblichen Antithrombin-Schwäche leiden. Der Wirkstoff verhindert die Entstehung von Blutgerinnseln.

Die Produktion von Biopharmazeutika ist aufwändig, teuer und auch mit Risiken verbunden. Dazu kommt, dass diese Wirkstoffe aufgrund ihrer sensiblen Struktur den Patienten nur mit einer Spritze verabreicht werden können. Sie können nicht in der handlicheren Tablettenform (oral) eingenommen werden.

Trotzdem lohnt sich die Produktion von Biopharmazeutika, weil diese gegenüber herkömmlichen Arzneimitteln einige Vorteile besitzen: Sie wirken zum Beispiel sehr spezifisch im Körper, reagieren also ausschliesslich mit dem Zielmolekül.

Dieser Vorteil der Biopharmazeutika bedeutet auch einen wirtschaftlichen Pluspunkt. In den letzten Jahrzehnten sind die Forschungs- und Entwicklungskosten für ein neues Medikament stetig gestiegen und liegen heute bei zirka einer Milliarde Franken. Im Gegensatz zu den meisten synthetisch hergestellten Wirkstoffen, wovon durchschnittlich eine von 10‘000 im Labor getesteten Substanzen auf den Markt kommt, erreichen 25 Prozent der Biopharmazeutika, welche die klinischen Phasen I bis III durchlaufen, eine Zulassung. Bei synthetisch hergestellten Arzneimitteln beträgt dieser Anteil lediglich sechs Prozent.

In den letzten Jahren kamen stetig neue Biopharmazeutika auf den Markt: Jedes Jahr werden im Schnitt etwa acht neue Biopharmazeutika zugelassen. Biopharmazeutika machen mittlerweile rund 24 Prozent des weltweiten Pharmamarktes aus.

Biotechnisch hergestellte Medikamente

Neben Insulin werden heute viele weitere Medikamente biotechnisch hergestellt. Zum Beispiel das Wachstumshormon hGH. Dieses Hormon hilft Kindern, die an einer Form von Zwergwuchs (Hypopituitarismus) leiden, die auf eine ungenügende Versorgung mit diesem Hormon zurückgeht.
Ein weiteres Produkt ist der Gewebe-Plasminogen-Aktivator TPA. Das Protein hilft, Blutgerinnsel aufzulösen und verringert das Risiko nachfolgender Herzinfarkte, wenn es kurz nach dem ersten Herzinfarkt verabreicht wird.
Ein anderes Beispiel: Ein kleines Protein imitiert ein Rezeptorprotein, an welches das Aids-Virus bindet, wenn es weisse Blutzellen befällt. Das Virus bindet stattdessen an die Wirkstoffmoleküle und wird dadurch abgehalten, die Blutzellen zu befallen (Fusionsinhibitor).
Und auch bei einem Teil der Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch kann die Biotechnologie weiterhelfen: Das follikelstimulierende Hormon (FSH) wird heute gentechnisch hergestellt.
Weitere Produkte sind unter anderem: Alpha-Interferon (wirkt gegen Haarzell-Leukämie, Hepatitis B oder Nierenkrebs), Beta-Interferon (Virusinfektionen, Multiple Sklerose), Gamma- Interferon (Nierenzellkarzinom, Rheumatoid, Arthritis), Interleukin 2 (Aids, Krebs, Rheumatoide Arthritis), Tumor-Nekrose Faktor (Krebs, Virusinfektionen), Epo (Blutarmut, Missbrauch Doping), Faktor VIII (Bluterkrankheit), Protein G (Autoimmunkrankheiten).
Gewisse Impfstoffe (etwa gegen Hepatitis B) und alle Antikörper-basierten Medikamente wie zum Beispiel Herceptin (siehe Kapitel Monoklonale Antikörper) werden heute ebenfalls biotechnisch hergestellt.

4. Ethische Aspekte: Medikamentenpreise geben zu Reden

Darf man den Preis eines Medikaments gegen die Gesundheit eines Patienten abwägen? Sollen neue, wirksamere und verträglichere Medikamente, die oft teurer sind, nur finanziell besser gestellten Patienten zur Verfügung stehen? Darf man einer alten Person ein sehr teures Medikament verweigern?

Die Medikamentenpreise geben im Rahmen der Debatte um die Kosten des Gesundheitswesens immer wieder zu Diskussionen Anlass. Konsumentenorganisationen und Krankenversicherungen finden die Preise für viele Medikamente in der Schweiz im Vergleich zum Ausland überhöht und fordern, dass die Preise gesenkt werden. Bei neuen Medikamenten sind die Preise in der Schweiz in der Regel aber nicht höher als in vergleichbaren europäischen Ländern, oft sind sie tiefer als in Deutschland oder England und meist deutlich tiefer als in den USA. Zudem ist zu bedenken, dass bei den von der Krankenkasse bezahlten Medikamenten die Preisbildung nicht auf dem freien Markt erfolgt, sondern der Preis vom Staat festgesetzt wird.

Insbesondere neue, wirksamere und in der Regel verträglichere Medikamente führen dazu, dass die Ausgaben für Medikamente jährlich zunehmen. Gleichzeitig verbessern diese neuen Medikamente und Therapien die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und erhöhen ihre Heilungs- und Überlebenschancen. So besiegten zu Beginn des 20. Jahrhunderts nur wenige Betroffene eine Krebserkrankung. Heute sind fünf Jahre nach der ersten Diagnose sechs von zehn Menschen mit Krebs am Leben.

Arbeitsblatt

Verständnisfragen zum Text:

- Die Expression eines klonierten menschlichen Gens in einer bakteriellen Zelle bereitet viele Schwierigkeiten. Warum?

(Antwort: Die bakterielle Zelle kann menschliche Gene nicht richtig lesen und verarbeiten, da diese aus Introns und Exons bestehen. Bakterielle DNA ist jedoch linear. Introns sind Bereiche auf der DNA, welche keine genetische Information enthalten. Vor der Transkription werden in menschlichen Zellen die Introns weggeschnitten, die Exons werden aneinandergereiht und in ein Protein überschrieben.)

- Welche vier Phasen müssen bei der Produktion von Biopharmazeutika durchschritten werden?

(Antwort: siehe Grafik 3.2, Kapitel 2)

- Welche Vor- und Nachteile bieten Biopharmazeutika?

(Antwort: Biopharmazeutika wirken z. B. sehr spezifisch und haben daher weniger Nebenwirkungen. Sie sind sicher. Sie sind aber aufwändig zu produzieren und daher oft teuer. Sie können bislang nicht in Tablettenform eingenommen werden.)

- Was ist das Schlüssel-Schloss-Prinzip? Gib zwei Beispiele.

(Antwort: Antigen-Antikörper, Ligand-Rezeptor)

Rechenaufgabe
E. coli-Zellen teilen sich alle 20 Minuten. Innerhalb von 24 Stunden können so aus einer einzelnen Zelle unter idealen Voraussetzungen 4.7×10^{21} Nachfolger entstehen. Säugetierzellen teilen sich jedoch im Durchschnitt nur einmal alle 24 Stunden. Wie viele solcher Zellen können unter idealen Voraussetzungen innerhalb von zwei Wochen entstehen?

Suchaufgabe
Suche vier biotechnisch hergestellte Medikamente (siehe Swissmedic-Liste) und erkläre, gegen welche Krankheit sie eingesetzt werden.

Komplette Liste gentechnisch hergestellter Produkte (in der Schweiz zugelassen)

Dokumente

Wie funktioniert Avastin?
Tumore brauchen einen konstanten Nachschub an Sauerstoff und anderen Nährstoffen, wenn sie wachsen wollen. Tumore erhalten diesen Nachschub, indem sie den Bau von Blutgefässen «in Auftrag geben». Dieser Prozess heisst Angiogenese (siehe Videos). Um diesen Prozess zu starten, sendet der Tumor Signale an die umliegenden Blutgefässe. Dies geschieht über die Ausschüttung von VEGF (Vascular endothelial growth factor). VEGF und andere Moleküle sorgen dafür, dass die umliegenden Blutgefässe in Richtung Tumor wachsen (siehe Kapitel Monoklonale Antikörper). Avastin wirkt nun als Angiogenese-Hemmer, indem es an die VEGF-Moleküle bindet. Dadurch können diese nicht mehr an den VEGF-Rezeptor binden und die Blutgefässe können sich nicht mehr in Richtung Tumor bewegen. Der Tumor erhält weniger Nachschub an Sauerstoff und Nährstoffen. Das Wachstum des Tumors wird eingeschränkt.

Links

Bau einer Produktionsanlage für biopharmazeutische Wirkstoffe in Luterbach (Solothurn): srf.ch, 04.09.2017

Weitere Informationen über Biopharmazeutika
Herstellung von Biopharmazeutika in Tabakpflanzen

Avastin (Wikipedia)

Die Zelle, begehbares Modell einer ca. 300'000-fach vergrösserten menschlichen Körperzelle