

Hochgespannte Erwartungen

Die deutsche Biotechnologiebranche ist krisenerprobt. Ihren ersten wirtschaftlichen Einbruch erlebte sie nach kurzer Boomphase vor etwa fünf Jahren. Damals war die Erwartungshaltung der Gründer und Investoren wohl schlicht zu hochgespannt und deshalb die Enttäuschung groß. Seither sehen wir aber ein solides Wachstum von derzeit 14% pro Jahr, das sich auch von der aktuellen Finanzkrise kaum beeindrückt zeigt (s.S.144).

Ganz im Gegenteil sind die Erwartungen eher weiter gestiegen: Biotechnologie soll den Krebs heilen helfen, die Medizin individualisieren, die versegelnden Pipelines der Pharmaindustrie füllen und Arbeitsplätze schaffen, die in alten Industrien wie der Automobilbranche unweigerlich verloren gehen.

Die Chancen stehen nicht schlecht. Etwa 200 der 500 deutschen „Biotechs“ stammen noch aus der Zeit vor 2003 und sind somit als krisengereift einzustufen, nur rund 100 wurden in den letzten fünf Jahren gegründet. Die Differenz von 200 erklärt sich durch Fluktuation. So gab es 2007 bei 14 Neugründungen 13 Ab-



gänge durch Insolvenz oder Übernahme. Die Starken werden dabei stärker, die Schwachen verschwinden vom Markt. Man könnte sagen: Darwin grüßt seine Jünger. Biowissenschaftlern sollte der Darwinismus nicht unbekannt sein.

Aber gegenwärtig droht auch Firmen mit guten Produkten das Aus. Kapitalmangel kostet vor allem kleinen Unternehmen Kopf und Kragen, denn frisches Geld aus Privathand und Börsengängen ist rar geworden.

Braucht deshalb nun auch die Biotech-Branche ein Konjunkturprogramm aus Steuergeldern? Eine einfache Antwort auf diese Frage gibt es nicht, aber gerade das ist ja das Spannende am richtig verstandenen Darwinismus: Nicht der Größte oder Stärkste überlebt, sondern der, der sich am besten an veränderte Umweltbedingungen anpassen kann. Vertrauen wir ruhig darauf, dass sich die Biowissenschaften gerade in diesen rauen Zeiten gegen andere Branchen behaupten werden. Die Erwartungen dürfen nur nicht zu hoch gespannt werden.

cp

Stärkung des innovativen Mittelstands in der Biotechnologie

Die deutsche Biotechnologie hat in Europa eine Spitzenstellung erreicht, die es zu halten und auszubauen gilt. Doch zumindest in den nächsten sechs Monaten ist nur mit einem spärlichen Kapitalzufluss in die Branche zu rechnen. Viele kleine Firmen leiden bereits jetzt unter der Zurückhaltung der VC-Geber. Umso positiver ist herauszustellen, dass sich wohlhabende Persönlichkeiten wie die Familien Hopp oder Strüngmann der innovativen Biotechnologie mit beträchtlichen Summen angenommen haben.

Davon profitieren jedoch nur einige wenige. In den nächsten drei Jahren wird zusätzlich über eine Milliarde Euro an privaten Finanzmitteln benötigt. Dafür müssten nicht nur die steuerlichen Rahmenbedingungen für Investoren verbessert werden, sondern auch für forschungsintensive mittelständische Technologieunternehmen. Sie sind schließlich Dreh- und Angelpunkt des zukünftigen Wohlstands unserer Volkswirtschaft und verdienen es mehr als schlecht geführte internationale Konzerne und Banken, unterstützt zu werden.



Dr. Peter Heinrich
Vorstandssprecher BIO
Deutschland e.V.
Vorstandsvorsitzender
MediGene AG
info@biodeutschland.org

Forum Life Science feiert 10-jähriges Bestehen

Vom 18. bis zum 19. März 2009 findet an der Technischen Universität München Garching zum sechsten Mal der Internationale Kongress „Forum Life Science“ statt und feiert damit sein 10-jähriges Bestehen. Alle zwei Jahre präsentieren Experten aus Wirtschaft und Wissenschaft aktuelle Forschungsergebnisse und neueste Entwicklungen in Bereichen wie Biotechnologie, Pharma-Entwicklung, Lebensmittelforschung und Bioprozesstechnik im Plenum und in den Vortragsreihen. Der Kongress mit der begleitenden Ausstellung bietet eine

hervorragende Gelegenheit, um Kontakte zu Technologiepartnern sowie zu potenziellen Kunden zu knüpfen. Im Jahr 2007 erzielte der Kongress mit 1.000 Teilnehmern aus 20 Ländern, 65 Referenten aus 11 Ländern und 110 Ausstellern erneut eine beachtliche Resonanz.

Teilnahmegebühren für zwei Tage:

Studenten: 40 Euro
Hochschulen, Behörden: 190 Euro
Wirtschaft: 380 Euro

Anmeldung:

www.bayern-innovativ.de



Schwerpunkte 2009

Personalisierte Medizin, Wirkstoffentwicklung, Biomarker-Forschung, regenerative Therapien, Ernährung und Gesundheit, funktionelle Nahrungsmittel, Biokatalyse sowie neue biobasierte Produkte.

Individualisierte Krebstherapie

Vorhersagbarer Therapieerfolg

Mit Biomarkern und molekularer Bildgebung kann man heute zunehmend vorhersagen, welche Patienten auf bestimmte Krebstherapien ansprechen werden und welche nur unter deren Toxizität zu leiden haben. Das gilt nicht nur für die neuen spezifischen Inhibitoren, sondern mehr noch für die klassische, nebenwirkungsreiche Chemo- und Strahlentherapie.

Je besser wir die molekularen Grundlagen der Krebsentstehung verstehen, desto klarer wird, dass zwei Tumoren mit identischer Histologie sich in ihrem Wachstumsverhalten und in ihrem Ansprechen auf die Therapie erheblich unterscheiden können. Die Suche nach Biomarkern, die eine Vorhersage der Wirksamkeit und damit eine „individualisierte Therapie“ gestatten, gehört zu den wichtigsten Trends, die derzeit die onkologische Forschung beherrschen. Die Vorteile liegen auf der Hand: Könnte man nur diejenigen Patienten behandeln, die auch tatsächlich von der Therapie profitieren, ersparte man den übrigen die teilweise erhebliche Toxizität und überdies dem Gesundheitssystem die Kosten für eine Behandlung, die keinen Nutzen bringt.

Gänzlich neu ist der Gedanke nicht, denn für die klassischen wie auch für die neuen, zielgerichteten („targeted“) Krebstherapien gilt, dass sie auf bestimmte Merkmale der Malignität zielen, ohne dass jeder einzelne Patient gleichermaßen davon profitiert. Der Unterschied ist jedoch, dass Chemo- oder Strahlentherapie Charakteristika wie z.B. schnelles Wachstum im Auge haben, die auch für gesunde Zellen wie Haare oder Darmepithelien zutreffen. Entsprechend hoch sind die Nebenwirkungen. Bei den neuen molekularen Therapien werden dagegen gezielt Rezeptoren und Enzyme angegriffen, die dieses rasche Wachstum in einem bestimmten Krebstyp auslösen.

Prädiktive Biomarker

Sehr gut ist dies am Beispiel der Therapie des Mammakarzinoms mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab zu erklären. Er erkennt den HER2-Rezeptor auf der Oberfläche der Tumorzellen und blockiert das durch Aktivierung dieses Rezeptors hervorgerufene Wachstumssignal. Es liegt auf der Hand, dass ein solches

Medikament nur bei Tumoren wirksam ist, die das HER2-Molekül verstärkt exprimieren – das ist bei 20-25% der invasiv wachsenden Mammakarzinome der Fall – und entsprechend ist die Gabe des Antikörpers auf diese Patientinnen beschränkt. Da sie die Vorhersage des Ansprechens ermöglichen, werden solche Biomarker als „prädiktiv“ bezeichnet.

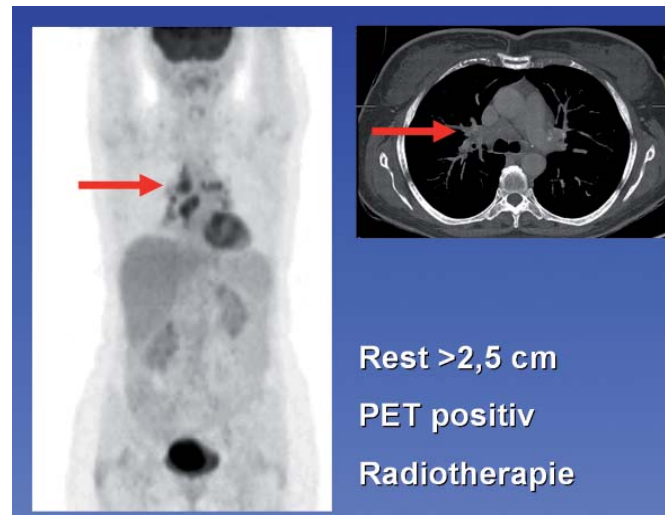
Nicht ganz so offensichtlich sind die Zusammenhänge bei der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit zwei Antikörpern gegen den Rezeptor für epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR), Cetuximab und Panitumumab. Beide Antikörper verlängern zumindest das progressionsfreie Überleben der Patienten, aber nur etwa 60% der Patienten profitieren tatsächlich davon. Mindestens ein halbes Dutzend klinischer Studien hat in den letzten eineinhalb Jahren gezeigt, dass das genau diejenigen Patienten sind, in deren Tumor das KRAS-Onkogen in seiner ursprünglichen, unveränderten Form, dem Wildtyp vorliegt. Die anderen 40% der Tumoren weisen Mutationen in KRAS auf und haben keinen Nutzen von dieser Therapie.

Die Erklärung: In der intrazellulären Signaltransduktionskette vom EGF-Rezeptor zum Zellkern ist das KRAS-Protein dem Rezeptor nachgeschaltet. Liegt es als Wildtyp vor, so wird es nur aktiviert, wenn ein entsprechendes Signal vom EGFR kommt. Ist das Gen mutiert, so ist das KRAS-Protein permanent aktiv und generiert unabhängig vom Rezeptor ein Proliferationssignal.

Da insbesondere Cetuximab inzwischen für alle Therapiestadien des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen ist, sollten diese Tumoren routinemäßig auf KRAS-Mutationen getestet werden. Abgesehen von der Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen hat das Thema auch eine hohe ökonomische Dimension: Die Kosten sind wie bei allen neuen Medikamenten erheblich und belaufen sich im Fall der genannten Antikörper pro Monat auf mehrere tausend Euro pro Patient. Die Testung auf KRAS-Mutationen, die im

positiven Fall diese Behandlung überflüssig macht, kostet dagegen nur einige hundert Euro.

Die Suche nach prädiktiven Biomarkern, mit deren Hilfe man eine Individualisierung der Behandlung erreichen kann, erstreckt sich mittlerweile auf praktisch alle Tumoren und wird auch für die herkömmliche Chemo- oder Strahlentherapie gefordert. Hier schlägt nämlich der Aspekt der toxischen Nebenwirkungen noch viel stärker zu Buche, die man dem Patienten,



Hodgkin-Lymphom unter Chemotherapie. Der im PET aktive Resttumor mit mehr als 2,5 cm Durchmesser benötigt eine nachträgliche Bestrahlung.

der nicht von der Behandlung profitiert, dann ersparen kann.

Als „Pioniertat“ im Bereich der Chemotherapie wurde bereits beim Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) 2006 in Istanbul eine spanische Studie gelobt, die sich mit dem Ansprechen von Bronchialkarzinomen auf das alte Zytostatikum Cisplatin beschäftigte. Dieses Ansprechen ist relativ schlecht, weil in einem Teil der Tumoren ein DNA-Reparatur-Enzym überdurchschnittlich stark aktiv ist: Excision Repair Cross-Complementation Group 1 (ERCC1) kann DNA-Abschnitte, an die Cisplatin gebunden ist, aus dem Doppelstrang entfernen, so dass andere Enzyme den Schaden wieder ausbessern können.

Die spanische Arbeitsgruppe hatte in einer prospektiven klinischen Studie gezeigt, dass eine Chemotherapie beim metastasierten nicht-kleinzelligen Bron-

chialkarzinom (NSCLC) wirksamer ist, wenn sie individuell an der Expression von ERCC1 ausgerichtet wird: Patienten mit einer geringen Expression von ERCC1 im Tumor erhielten standardmäßig Cisplatin, solche mit hoher Expression hingegen Gemcitabin. Etwa die Hälfte sprach auf diese individualisierte Behandlung an (51%), im Kontrollarm, die unabhängig vom ERCC1-Expressionsstatus Cisplatin erhalten hatten, waren es mit 39% signifikant weniger ($p = 0,02$).

Molekulare Bildgebung

Die kombinierte Chemo- und Bestrahlungstherapie des Hodgkin-Lymphoms ist eine der großen Erfolgsgeschichten der Onkologie, gilt aber als sehr aggressiv. Mittels molekularer Bildgebung (PET) versucht man nun, diese Therapie immer

und bestrahlte Patienten. Hier mussten sich gerade noch 12% der Patienten einer Radiotherapie unterziehen, während früher bis zu 70% bestrahlt worden waren. Sollten die 5-Jahres-Daten ebenso günstig ausfallen, so wird die Empfehlung in Zukunft lauten, nur noch die Patienten zu bestrahlen, bei denen das PET nach Chemotherapie positiv ausfällt.

Neoadjuvante Therapie

Ein lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Ösophagus-Magen-Übergangs kann oft leichter und vollständiger operiert werden, wenn es vorher durch eine neoadjuvante Chemotherapie verkleinert wurde. Allerdings spricht nur ein Teil der Patienten auf diese Chemotherapie an, die übrigen leiden unnötig unter den Nebenwirkungen und verlieren vor allem Zeit, bevor sie operiert werden.

Chirurgen, Onkologen und Nuklearmediziner an der Technischen Universität München untersuchten deshalb in der MUNICON-Studie solche Patienten nach zweiwöchiger Chemotherapie ebenfalls mit dem 18F-Desoxyglukose-PET. Hatte das PET-Signal um mindestens 35% abgenommen – etwa die Hälfte der Patienten waren solche Responder – so wurde die Chemotherapie für weitere zwölf Wochen fortgesetzt, die Non-Responder wurden sofort operiert.

Bei den Respondern konnte der Tumor zu 96%, bei den Non-Respondern nur zu 74% komplett entfernt werden.

Das ereignisfreie Überleben ist bei den Respondern mit median 29,7 Monaten etwa doppelt so lang wie bei den Non-Respondern ($p = 0,002$), und auch beim Gesamtüberleben sind die Responder deutlich überlegen ($p = 0,015$, Abb.). Ein frühes metabolisches Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie ist also in hohem Maß auch prädiktiv für eine erfolgreiche Tumorentfernung sowie für ein längeres ereignisfreies und Gesamtüberleben.

Diese Resultate stellen den Münchner Onkologen zufolge ein Modell dar: In der Onkologie werden vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren immer häufiger neoadjuvante Therapien angewendet, und das Ansprechen darauf wird in Zukunft mehr und mehr benutzt werden, um die weitere Behandlung für die Patienten individueller zu gestalten.

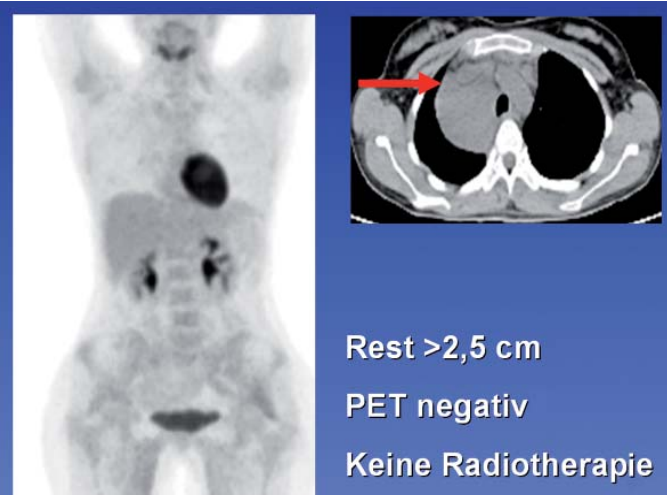
Böses Blut

Im September wurde der Nobelpreis für Medizin jeweils zur Hälfte an die Franzosen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier sowie den Deutschen Harald zur Hausen verliehen. Damit standen zwei herausragende Leistungen der Virologie im Mittelpunkt der öffentlichen Diskussion: Die Aufklärung der Immunschwächekrankheit AIDS und des Cervixkarzinoms. Allerdings waren die Schlagzeilen zu diesem Thema nicht rundum positiv.

Die eine Hälfte der Geschichte ist inzwischen buchstäblich "Geschichte" und doch wegen des Nobelpreises noch einmal hochgekocht. Der Amerikaner Robert Gallo, der 1984 für sich reklamierte, das Immunschwäche-Virus entdeckt zu haben, ging leer aus. Das Preiskomitee stellte fest, Gallo habe nur Blutproben getestet, die ihm Montagnier zur Verfügung gestellt hatte. Der Patentstreit zwischen beiden Gruppen ist längst auf höchster Ebene beigelegt: US-Präsident Ronald Reagan und Frankreichs Premier Jacques Chirac einigten sich schon vor zwanzig Jahren auf einen Kompromiss, wonach beide Forscher das Patentrecht beanspruchen dürfen.

Ganz andere Gründe hat die schlechte Presse um die andere Hälfte des Nobelpreises. Niemand bestreitet das wissenschaftliche Verdienst des Virologen und Krebsforschers Harald zur Hausen vom DKFZ Heidelberg. Er hat vor über 30 Jahren den Zusammenhang zwischen einer Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) und dem Auftreten von Zervixkarzinomen postuliert – eine Hypothese, die die damalige Lehrmeinung über die Entstehung von Krebs über Bord warf, so das Preiskomitee. Der Beweis war schwierig, weil das Virus zwar in harmlosen Warzen, nicht jedoch in Zervixbiopsien elektronenmikroskopisch nachweisbar war. Erst mit Hybridisierungsverfahren gelang zur Hausen der Nachweis, dass das Virusgenom in die DNA der Wirtszelle integriert werden muss, um Krebs auszulösen.

Für böses Blut im Umfeld dieses Nobelpreises sorgten allerdings Negativschlagzeilen über die Pharmakonzerne GlaxoSmithKline und Sanofi Pasteur MSD. Diese stellen Impfstoffe gegen die besonders krebserregenden Virustypen 16 und 18 her und machen Milliardenumsätze mit dem Versprechen, rund 70% der Zervixkarzinome verhindern zu können. Bereits über zwei Millionen junge Mädchen und Frauen wurden geimpft, doch nun mahnt ein Manifest von 13 deutschen Wissenschaftlern, darunter Wolf-Dieter Ludwig von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dass die Wirksamkeit der Impfung nicht belegt sei. Die vorgelegten Daten entbehrten der wissenschaftlichen Redlichkeit, die Kampagne sei ein Geschäft mit der Angst der Mütter. Ein harter Vorwurf, den auszüräumen nicht Sache der Wissenschaft, sondern der Hersteller ist.



Trotz eines großen Resttumors muss dieser PET-negative Patient nicht bestrahlt werden. Quelle: Prof. Dr. A. Engert, Vors. der Dt. Hodgkin-Studiengruppe.

dann zurückzufahren, wenn der Therapieerfolg nicht gefährdet wird. Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe wendet in einer ihrer neueren Studien bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung verschieden intensive Chemotherapieregimes an und prüft, ob Patienten, die nach Ende der Chemotherapie noch Resttumoren von mindestens 2,5 cm Durchmesser haben, eine Bestrahlung benötigen oder nicht.

Es zeigte sich, dass die Positronenemissionstomographie mit 18F-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) Resttumoren mit aktiven Lymphomzellen identifizieren kann, die einer Radiotherapie bedürfen. Patienten mit PET-negativen Resttumoren, die nicht bestrahlt worden waren, blieben genauso lang progressionsfrei wie diejenigen, die nach der Chemotherapie keinen Resttumor mehr aufgewiesen hatten. Mehr noch: Beide Gruppen waren signifikant länger progressionsfrei als PET-positive

jg

gh

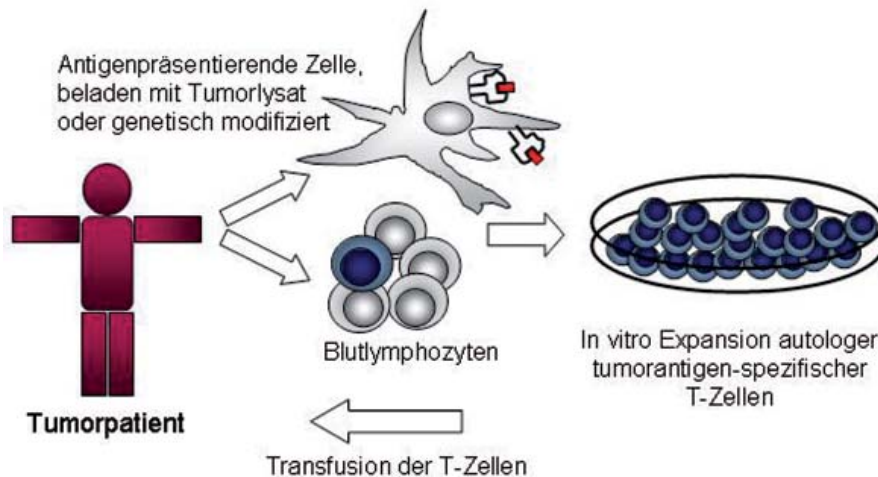
Neue Therapiekonzepte

Trainierte Immunzellen

Vor allem bei virusinduzierten Malignomen bestehen gute Chancen, körpereigene Abwehrzellen außerhalb des Körpers so zu beeinflussen, dass sie nach Retransfusion Krebszellen zerstören.

Ziel der Entwicklung von Immuntherapien bei Krebserkrankungen ist eine lang anhaltende, hochspezifische Immunkontrolle über den bösartigen Zellklon bei minimaler Toxizität. Tatsächlich können zytotoxische T-Zellen zur Vernichtung im Körper verbliebener Tumorzellen nach konventionellen Therapieverfahren beitragen. So hat sich gezeigt, dass im Anschluss an die Stammzelltransplantation bei vielen Leukämien den T-Zellen des Spenders eine wesentliche Rolle bei der Erhaltung der Remission zukommt. Durch Transfusion von Lymphozyten des Spenders können drohende Rezidive nach Transplantation bei einigen Patienten verhindert werden. Die breite Anwendbarkeit unselektierter Spenderzellen ist jedoch begrenzt durch die Alloreaktivität der Spenderzellen mit gesunden Körperzellen, die zu schweren Graft-versus-Host-Erkrankungen führen kann.

Mittlerweile wurden Verfahren entwickelt, mit denen T-Zellen von Spender oder Patient antigenspezifisch expandiert und dem Patienten anschließend verabreicht werden können (Abb. 1). Dieser „adoptive T-Zell-Transfer“ hat sich bei virusbedingten Erkrankungen wie der



Adoptive Immuntherapie mit in vitro generierten antigenspezifischen T-Zellen. Tumorantigene werden außerhalb des Körpers auf spezialisierten Zellen des Patienten präsentiert und für die Stimulation von T-Zellen verwendet. Die T-Zellen werden vermehrt und anschließend über die Blutbahn zurückgegeben.

Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung als wirkungsvoll und nebenwirkungsfrei erwiesen. Auch bei EBV-positiven Hodgkin-Lymphomen gibt es erste Daten für eine klinische Wirksamkeit dieser Strategie. Bei Patienten mit nichtviralen malignen Tumoren ist die therapeutische Effizienz zur Zeit noch begrenzt. Ein Haupthindernis ist das Fehlen spezifischer Antigene, deren Expression auf die malignen Zellen begrenzt ist. Fast alle tumorassoziierten Antigene kommen zumindest in geringer

Dichte auch auf gesunden Zellen vor oder wurden im Rahmen der Fetalentwicklung exprimiert, so dass eine Toleranz des Immunsystems besteht. T-Zellen mit Spezifität für diese tumorassoziierten Antigene finden sich im Blut nur in sehr geringer Dichte. Darüber hinaus bestehen zahlreiche Mechanismen, die den Tumorzellen ermöglichen, sich der Erkennung durch das Immunsystem zu entziehen. Dazu gehören die Downregulation der Zielantigene und der antigenpräsentierenden Maschinerie.

Kritisches Rundtischgespräch

Trotz eindrucksvoller Erfolge der molekularen Krebstherapie werden in vielen Fällen nur einige Monate Überlebenszeit gewonnen. Warum das so ist, diskutierten renommierte Forscher auf der MEDICA 2008.



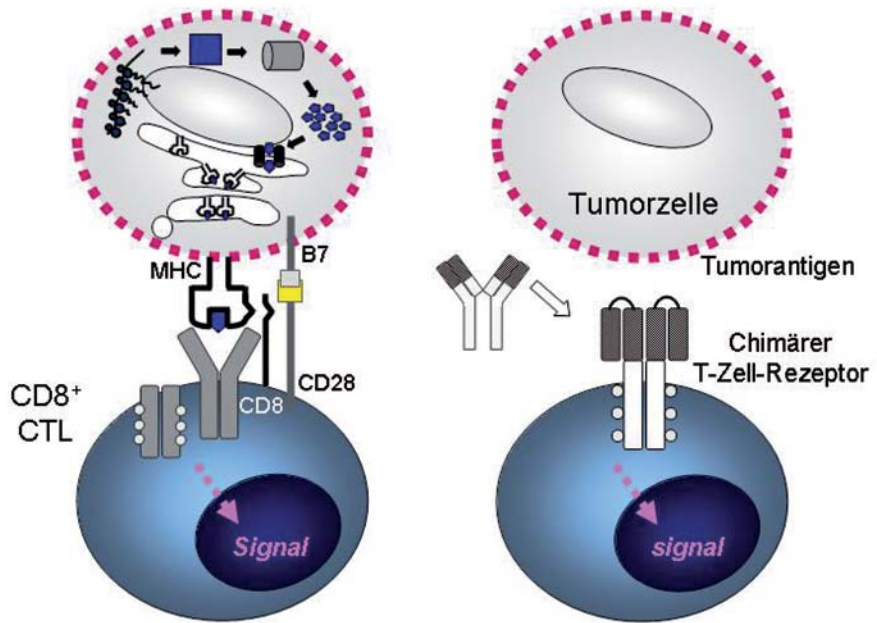
Von links: Prof. Dünne, PD Rössig, Prof. Poremba, PD Hofheinz, PD Simon.

Krebs wird heute als eine besondere Art chronischer Erkrankung verstanden, bei der die Weitergabe der korrekten genetischen Information von einer Zellteilung zur nächsten gestört ist. Die Komplexität ist nach Auffassung der Teilnehmer an der Podiumsdiskussion zu einem wesentlichen Teil dadurch bedingt, dass bei unterschiedlichen Krebserkrankungen und wahrscheinlich sogar innerhalb bestimmter Tumor-Entitäten immer wieder neue Kombinationen von mutierten Genen und über- oder unterexprimierten Genprodukten auftreten. Hat also eine Therapie, und sei sie noch so spezifisch, gegriffen, so führt sie zwar womöglich zu vorübergehender Besserung, doch gleichzeitig leistet sie der positiven Selektion nicht erfasster Krebszellen Vorschub, Die molekularbiologischen und molekularpathologischen Forschungen der letzten 10-20 Jahre

haben sicher bedeutende Fortschritte beim Verständnis der Karzinogenese, Tumorprogression und Prädiktion des potentiellen therapeutischen Ansprechens bei vielen Krebsformen gebracht. Mittels Hochdurchsatztechnologien wie Microarrays zur Genotypisierung oder Expressionsanalyse konnten viele tumorrelevante Signalwege identifiziert werden, für die mittlerweile spezifische Therapeutika zur Verfügung stehen: Herceptin beim Mammakarzinom, EGFR-basierte Antikörper beim kolorektalen Karzinom sowie Tyrosinkinase-Hemmer bei der CML, beim Nierenzellkarzinom, beim GIST, hepatozellulären Karzinom, bestimmten Formen des Bronchialkarzinoms usw. Viel Hoffnung wird zukünftig in zelluläre Immuntherapien bei Krebserkrankungen gesetzt. Ziel der Entwicklung derartiger Therapien ist eine lang anhaltende und hoch spezifische Im-

Eine Strategie, die die in vitro Expansion großer Mengen tumorantigen-spezifischer T-Zellen erlaubt, beruht auf der genetischen Modifikation mit chimären T-Zell-Rezeptoren (Abb. 2). Da die Antigen-spezifität dieser Zellen durch die Erkennungsdomäne eines monoklonalen Antikörpers definiert ist, erfolgt die Interaktion mit der Tumorzelle unabhängig von Mechanismen der Antigenpräsentation. Immunresistenz von Tumoren wird auf diese Weise primär umgangen.

Die klinische Anwendbarkeit dieser Zellen ist jedoch zur Zeit begrenzt durch die rasche funktionelle Inaktivierung der transfundierten T-Lymphozyten. Nur bei langfristiger Persistenz der therapeutischen Zellen auf ausreichend hohem Niveau wird sich eine Immunkontrolle über die Erkrankung erreichen lassen. Aktuelle Strategien, die die Wirksamkeit der T-Zellen steigern sollen, beruhen auf neuen Erkenntnissen hinsichtlich der Immuninteraktionen im Mikromilieu von Tumoren und des Verhaltens adoptiv verabreichter T-Zellen. Subpopulationen von T-Zellen mit zentralem Gedächtnis-Phänotyp haben sich im in vivo Modell als besonders langlebig erwiesen. Alternativ oder ergänzend können für ein starkes virales Antigen T-Zellen mit natürlicher Spezifität eingesetzt werden, die bei erneuter Antigenexposition immer wieder stimuliert werden. Durch genetische Manipulation kann die Resistenz der T-Zellen gegenüber inhibitorischen Einflüssen erhöht werden oder durch Sekretion geeigneter Zytokine das Überleben der Zellen verlängert und Apoptose verhindert werden. Eine wesentliche Funktion bei der Unterdrückung tumorreaktiver Immunantworten nehmen regulatorische Immunzellen ein, die in das Tumormilieu rekrutiert werden. Aktuelle



Vergleich der Antigenerkennung über Peptid/MHC-spezifische T-Zellen und über chimäre Rezeptoren. Tumorzellen entziehen sich der Immunkontrolle, indem sie spezifische Antigene nicht ausreichend an T-Zellen präsentieren. Über chimäre Rezeptoren kann Tumorantigen vergleichbar mit Antikörpern ohne Präsentation erkannt werden, so dass die T-Zell-Resistenz des Tumors überwunden wird.

Strategien zielen daher auf die selektive Vernichtung oder Funktionsminderung dieser Zellpopulation ab. Darüber hinaus kann durch eine vorausgehende medikamentöse Lymphodepletion die in vivo Expansion und Persistenz der infundierten T-Zellen gesteigert werden. Beim malignen Melanom konnten mit diesem Verfahren erste Behandlungserfolge erzielt werden. Die Wertigkeit dieser optimierten zellulären Therapieverfahren wird nun auch bei weiteren Krebserkrankungen in aktuellen klinischen Studien untersucht.

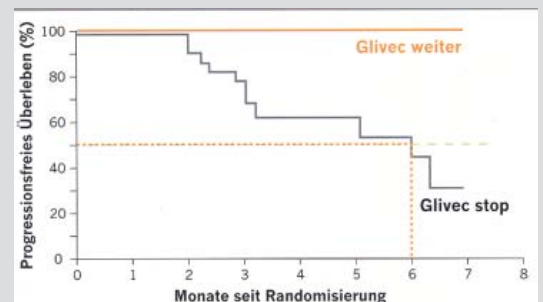
PD Dr. Claudia Rössig
Universitätskinder-
klinik Münster
Pädiatr. Hämatologie
und Onkologie



munkontrolle über den bösartigen Zellklon bei minimaler Toxizität. Weitgehend einig waren sich die Experten, dass auch in Zukunft trotz aller Therapiefortschritte zahlreiche Krebserkrankungen, besonders im fortgeschrittenen Stadium, nicht heilbar sein werden. Allerdings besteht Hoffnung, immer mehr auch fortgeschrittene Krebserkrankungen in eine Art chronisches Stadium zu bringen, um dem betroffenen Patienten ein „Leben mit dem Krebs“ zu ermöglichen. Eine der Hauptaufgaben in der klinischen Forschung – auch vor dem Hintergrund immer weiter zunehmender Kosten im Gesundheitswesen – wird es sein herauszuarbeiten, welche Patienten in besonderer Weise von den neuen Therapieoptionen profitieren und wie neue Therapieoptionen untereinander und mit konventionellen Chemotherapeutika kombiniert werden können.

In ihrem Resümee kam die Expertenrunde zu der Schlussfolgerung, dass auch in den kommenden Jahren relevante Fortschritte in der Krebsdiagnostik und -Therapie nötig sind, um die Verlängerung der Überlebenszeiten bei den volkswirtschaftlich relevanten Krebsarten wie Lungen-, Brust- oder Darmkrebs von Monaten auf Jahre zu steigern und so dem Ziel näher zu kommen, dass aus einer tödlichen eines Tages tatsächlich eine chronische Krankheit wird. Als Appell an Politik und Krankenkassen gerichtet wiesen die Experten darauf hin, dass das Geld für eine moderne Diagnostik und Therapie der Krebspatienten gut angelegt sei.

Prof. Christopher Poremba,
Zentrum für Histologie, Zytologie
und Molekulare Diagnostik, Trier



Erfolgsgeschichte von Glivec beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST): Nach einem halben Jahr leben noch alle Patienten progressionsfrei, ohne den Inhibitor nur noch 50%. Leider sind nicht alle "targeted therapies" so erfolgreich (modifiziert nach Novartis Oncology).

Zirkulierende microRNA

Eine neue Klasse von Tumormarkern



Mit der Entdeckung der RNA-Interferenz vor genau zehn Jahren begann eine neue Ära in der Zellbiologie. Kurzkettige RNA-Moleküle dienen nicht nur der gezielten Abschaltung von Genen, um deren Funktion aufzuklären, sondern gewinnen auch zunehmend Bedeutung als Biomarker in der Krebsdiagnostik.

1998 legten zwei damals gerade erst 38 und 39 Jahre alte US-Wissenschaftler mit der Entdeckung doppelsträngiger MikroRNAs als Regulatoren der Genexpression den Grundstein für eine neue Ära der Genomforschung (*Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. Nature 1998;391:806-11*). Andrew Fire und Craig Mello (im Bild) erhielten nur acht Jahre später für die so genannte RNA-Interferenz, also die Wechselwirkung zwischen Mikro-RNA mit messenger RNA 2006 den Medizinnobelpreis. Der Trillium-Report widmete dem Thema damals eine eigene Titelgeschichte unter Beteiligung des ebenfalls weltberühmten deutschen Molekularbiologen Thomas Tuschl.

Heute sind künstlich hergestellte, doppelsträngige siRNA (small interfering RNA) nicht nur der Goldstandard beim Abschalten von Genen zur Aufklärung ihrer Funktion, sondern auch die Lieblingswaffe von Molekularbiologen und Ärzten im Kampf gegen Viren, antibiotikaresistente Bakterien oder krebsauslösende Onkogene.

Welche Rolle aber natürlich vorkommende microRNAs (miRNA) spielen, beginnt die Wissenschaft erst allmählich zu verstehen. Ursprünglich synthetisierten Zellen diese kurzen Moleküle offenbar, um körperfremde Nukleinsäuren, z.B. von eingedrungenen Viren, schneller abzubauen. Doch irgendwann im Laufe der Evolution lernten sie auch, den Abbau eigener mRNA und damit die Genexpression auf diesem Wege zu regulieren. miRNAs mit einer typischen Länge von 22 Nukleotiden sind, wie wir inzwischen wissen, in eine große Anzahl physiologischer und pathologischer Prozesse involviert. Man kennt zur Zeit ca. 600 verschiedene menschliche miRNAs, deren Profil und Menge in einer Zelle gewebsspezifisch, entwicklungs- und differenzierungsabhängig ist und sich bei vielen Erkrankungen verändert.

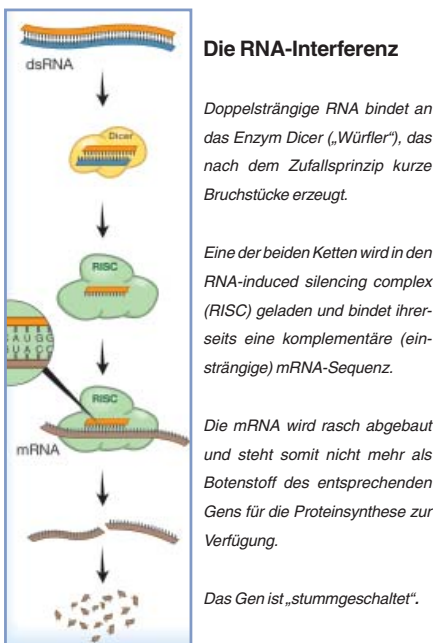
Eine der aktuellsten Fragen der Grundlagenforschung ist die Beteiligung von miRNAs an der Krebsentstehung. Malignome sind unter anderem dadurch gekennzeichnet, dass sie Onkogene überexprimieren, gegen die sich die Zellen u.a. durch gesteigerte RNA-Interferenz zu schützen versuchen.

Dass dieses Phänomen für die Krebsdiagnostik genutzt werden kann, zeigten kürzlich Patrick Mitchell und Kollegen vom Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle. Sie wiesen miRNAs aus Krebszellen im Blut nach, wo sie in einer vor dem Zugriff von RNAsen geschützten und damit stabilen Form vorlagen. Die Zuverlässigkeit der Methode wurde in einem Xenograft-Modell der Maus und in Serumproben von Patienten mit Prostatakrebs geprüft. Im Tierversuch fanden sie die für epitheliale Tumorzellen typische miR-141 und die quantitative Bestimmung dieser RNA mittels qRT-PCR in menschlichen Seren ermöglichte es, Krebspatienten von gesunden Probanden mit hoher Spezifität und Sensitivität zu unterscheiden. Der Test soll nun so optimiert werden, dass man auch epitheliale Tumoren, für die es bislang keine im Blut nachweisbaren Biomarker gibt, entdecken bzw. unter Therapie überwachen kann. Bronchial- und Mamma-CA stehen ganz oben auf der Wunschliste.

Das prädiktive Potenzial von miRNA als Tumormarker ist nach Meinung vieler Fachleute höher einzuschätzen als das von Proteinen, da die regulatorische Funktion der miRNA eine direktere Beteiligung am klinischen Phänotyp und der Therapie-Response von Tumoren vermuten lässt. Ein weiterer Vorteil liegt in der methodischen Einfachheit und hohen Spezifität von RNA-Bestimmungen mittels PCR; für den Nachweis von Proteinen ist oft die Herstellung spezifischer Antikörper limitierend.

Besondere Hoffnungen werden auch in die Sequenziergeräte der neuen Generation gesetzt, die mit geradezu atemberaubender Geschwindigkeit alle in einer Probe vorkommenden Nukleinsäuren, also auch bislang unbekannte miRNAs entdecken und quantifizieren können. Der Tumordiagnostik und vermutlich auch der daraus ableitbaren Therapie eröffnet sich dadurch in der Zukunft ein viel versprechendes neues Arbeitsfeld.

cp



Von der Evolution gelernt

Ein neues, virusbasiertes Verfahren aus der Biotechnologie-Hochburg Martinsried verbessert die gezielte Abschaltung von Genen mittels RNA-Interferenz.

Als Werkzeug für die funktionelle Genanalyse in der Grundlagenforschung und in der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung ist die RNA-Interferenz (RNAi) schon fest etabliert. Die Martinsrieder Firma SIRION Biotech hat nun mit ihrem innovativen Q-tech System das Anwendungsspektrum deutlich ausgeweitet.

Auslöser des RNAi-Effekts sind künstliche siRNAs, die als molekulare Werkzeuge in die Zelle eingebracht werden, um dort hochspezifisch einzelne Gene auszuschalten. Anhand der Reaktion der Zelle auf diesen Eingriff kann man dann die ursprüngliche Funktion des Gens ablesen. Bei vielen Arten von Zellen – oft gerade denen, die für den Wissenschaftler beson-

ders interessant sind – schlägt dieser Eingriff jedoch fehl: Die siRNAs können die Zellmembran entweder überhaupt nicht überwinden oder müssen mit unphysiologischen Mitteln eingeschleust werden, was Aussagekraft und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigt.

Genau hier setzt unsere vor drei Jahren gegründete Martinsrieder Firma an: Wir nutzen einen seit Millionen von Jahren optimierten evolutionären Prozess, um der RNAi Technologie zum Durchbruch zu verhelfen. Viren schleusen bekanntlich ihre genetische Information über Rezeptoren an der Membranoberfläche zielgerichtet in die Zellen ein. Mit unseren viralen Vektoren erreichen wir 95% aller humanen Zellen, das sind mindestens 30% mehr als bei herkömmlichen Technologien. Ein Vektor, der 100%, darunter auch die bisher genetisch schlecht untersuchten Zellen des Immunsystems, erreicht, befindet sich in der Entwicklung.

Für den akademischen Markt können wir schon jetzt 100 verschiedene Gene sofort in den Zellen von Kunden ausschalten, wofür die Forscher sonst Wochen oder Monate gebraucht hätten. Bis Ende nächsten Jahres sollen es 400 sein. Aufgrund unseres Technologievorsprungs wollen wir 2009 ferner Großprojekte im Bereich der pharmazeutischen Forschung und präklinischen Entwicklung ansprechen und die Technologie auf neue Gene wie microRNAs ausdehnen.



Dr. Lars Behrend
Vorstandsmitglied
SIRION Biotech
GmbH

Hier entsteht Zukunft

Das IZB-Team wünscht Ihnen einen erfolgreichen Jahresendspurt!

Am Klopferspitz 19
82152 Planegg/Martinsried
Tel +49 (0)89/700 65 670
Fax +49 (0)89/700 65 677
www.izb-online.de

Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie IZB
Martinsried · Freising



Firmenportrait

Die SIRION Biotech GmbH blickt mit Zuversicht in die Zukunft. Das Unternehmen hat soeben eine neue Finanzierungsrunde erfolgreich abgeschlossen und fühlt sich im IZB Martinsried sehr gut aufgehoben.

Sirion ist auf dem Gebiet der Genfunktionsanalyse für die industrielle und akademische Forschung und Entwicklung tätig. Mit einer proprietären Basistechnologie namens Q-tech kann sie eukaryotische Zellen mit speziellen adenoviralen Vektoren transduzieren und so kleine nicht-codierende RNAs transient exprimieren.

Diese Technologie erlaubt es erstmals, spezifische siRNAs in vivo direkt in der Zelle zu synthetisieren und damit ein Zielgen temporär zu blockieren. Im Vergleich zu dem etablierten Verfahren, Zellen mit synthetischer siRNA zu transfizieren, wird so eine bisher unerreichte Effizienz und Homogenität erzielt.

Mittels Q-tech kann praktisch jedes beliebige Gen in nahezu allen Zellen, auch Primärzellen, inhibiert werden. Darüber hinaus wird so eine deutliche Verlängerung des temporären knock-downs möglich. Weitere Anwendungen des Q-tech Systems sind die Expression von micro RNAs und anderen non-coding RNAs.

SIRION Biotech GmbH

Am Klopferspitz 19

82152 Planegg/Martinsried

Tel. 089/700 96199-9, Fax -8

duerr-watzka@sirion-biotech.de

www.sirion-biotech.de

Biotechnologie in Zeiten der Finanzkrise

Kein Grund zur Panik

Trotz Einbrüchen speziell im Wagniskapitalbereich haben Biotech-Unternehmen auch 2009 noch volle Auftragsbücher.

Die Krise macht vor keiner Branche Halt: Zunächst nur als Finanzkrise benannt mausert sie sich jetzt zur ausgewachsenen Rezession – mit den unterschiedlichsten Folgen für die Wirtschaft. Biotechnologie-Betriebe melden beispielsweise bundesweit einen gehörigen Einbruch im ohnehin sensiblen Wagniskapital-Bereich. Waren es 2007 in den ersten neun Monaten 210,4 Millionen Euro, die Geldgeber in die aufstrebende Branche gesteckt hatten, wurden bis Ende September diesen Jahres „nur“ 118,4 Millionen Euro für die Forschung locker gemacht. Dabei haben sich die Argumente verändert. Nicht mehr die Risiken der Biotechnologie-Forschung sind es, die dazu führen, dass Geld zurückbehalten wird. Es sind die unter Druck geratenen Banken, die den jungen Investoren das Leben schwer machen.

Ohnehin war es in den letzten Jahren nicht einfach, an Wagniskapital (VC) zu kommen, und von den bundesweit etwa 500 operierenden Biotechnologie-Firmen erreicht bisher nur ein kleiner Prozentsatz einen für Investoren interessanten Umsatz, der die Millionengrenze übersteigt.

Gerade einmal 20 der 500 Unternehmen sind an der Börse notiert, Gewinne werden in den seltensten Fällen erwirtschaftet. Etlliche kleinere Unternehmen setzen mit Erfolg auf die Pharmaindustrie, wo auch im letzten Jahr viel Geld verdient wurde. Es ist ein Geschäft auf Gegenseitigkeit: Die junge Biotech-Branche benötigt Kapital, die Pharmaindustrie braucht neue Medikamente.

Nach Auskunft von Dr. Peter H. Zobel, Geschäftsführer des IZB in Martinsried bei München, besteht (noch) kein Grund zur Panik. Das Gründerzentrum stehe trotz aller Turbulenzen vergleichsweise gut da. 2008 wurden rund 85 Millionen Euro in Form von Kapitalerhöhungen, Erst- und Zweitundenfinanzierungen eingeworben. Davon entfielen allein auf die Firma Supremol, die an Medikamenten gegen Autoimmunerkrankungen arbeitet, 15,7 Millionen Euro an VC-Mitteln – das dritthöchste Investment 2008 überhaupt. Zobel rechnet deshalb auch nicht mit kurzfristigen negativen Auswirkungen für den Standort Martinsried und Freising-Weihenstephan. Ganz allgemein seien innovative Bereiche mit hohem



Biotech-Zentren bleiben trotz Krise auf der Gewinnerstraße: Dr. Peter Hanns Zobel lässt „seine Gründer“ nicht im Regen stehen.

Zukunftspotenzial wie die Biotechnologie von der Finanzkrise offenbar weniger betroffen als Consumer-, Export- und Investitionsgüterindustrien. Jedenfalls hätten die Dienstleister des IZB auch für das bevorstehende Jahr 2009 noch volle Auftragsbücher.

Aus den Erfahrungen mit der Krise des Neuen Marktes in den Jahren 1999 und 2000 konnte man lernen, dass die Biotechnologie-Branche mit einer gehörigen zeitlichen Verzögerung und damit letztlich schwächer als andere Branchen betroffen waren. Das Risiko dürfe man zwar nicht klein reden, aber – so das Credo des Geschäftsmanns Zobel – ein im Kern gesunder Standort wie Martinsried müsse sich um das langfristige Überleben in der gegenwärtigen Rezessionsphase keine Sorgen machen.

gh

Ein Portal der guten Hoffnung

Vor drei Jahren wurde das BMBF-Internetportal www.biotechnologie.de begründet. Es bietet gebündelte Daten und Fakten aus einem der innovativsten Wissenschafts- und Wirtschaftsbereiche Deutschlands.

Unter dieser Adresse findet man nun auch den Report „Die deutsche Biotechnologie-Branche 2008“ als pdf zum Download. Das Ministerium gibt sich darin trotz aktueller Sorgen zuversichtlich über die mittelfristigen Zukunftschancen Deutschlands im Zeitalter der Biowissenschaften.

Die Biotechnologie hat hierzulande eine kurze und bewegte Geschichte hinter sich. Sie kam, bedingt durch gesetzliche Restriktionen, im internationalen Vergleich etwas zu spät in Gang, boomte dafür aber

von 1997 bis 2001 dank des staatlichen BioRegio-Förderprogramms und erlebte dann 2003 wiederum einen Einbruch. Seither geht es beständig aufwärts.

Die Gesamtzahl der dezidierten Biotech-Unternehmen liegt seit drei Jahren konstant bei knapp 500, aber die Umsätze wachsen deutlich über 10% pro Jahr und liegen seit 2007 erstmals über zwei Milliarden Euro. Die Zahl der meist hochqualifizierten Mitarbeiter (45% haben einen Hochschulabschluss) wächst mit ca. 2% langsam aber sicher, was angesichts der Entlassungswellen in anderen Branchen keine Selbstverständlichkeit ist.

Von der Zahl der Unternehmen her hat Bayern in Deutschland die Nase vorn, vom Umsatz her ist es Nordrheinwestfalen.

gh



Geografische Verteilung der dezidierten Biotechnologie-Unternehmen. Die Symbolgröße nimmt entsprechend der Anzahl an Unternehmen in einer Region zu. Quelle: biotechnologie.de



www.roche-applied-science.com

Genome Sequencer FLX System

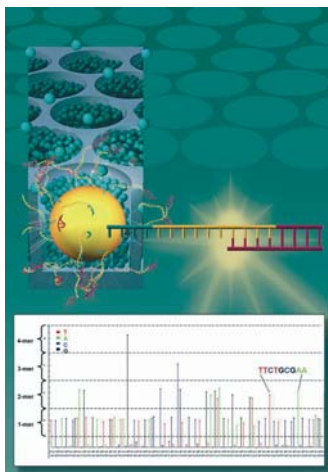
Introducing the Titanium Series

1 billion bases in less than 24 hours

Long reads: More information & less downstream costs

- Obtain sequencing read lengths of 400 to 500 bases.
- Generate more than 1 million sequencing reads per 10-hour instrument run.
- Improve performance by using GS FLX Titanium reagents – without instruments upgrades.
- Perform more applications with longer sequencing reads.

Learn more at www.genome-sequencing.com



454
SEQUENCING

For life science research only.
Not for use in diagnostic procedures.

454, 454 LIFE SCIENCES, and 454 SEQUENCING are trademarks of 454 Life Sciences Corporation, Branford, CT, USA, a Roche company. GS FLX TITANIUM is a trademark of Roche.

© 2008 Roche Diagnostics. All rights reserved.

Roche Diagnostics GmbH
Roche Applied Science
68298 Mannheim, Germany

