

### 3. Der Weg zu einer molekularen, stratifizierten, personalen Medizin. Eine Perspektive aus Sicht der (Berliner) Biotechindustrie<sup>1</sup>

#### 3.1 Die Anfänge der biotechnologischen Industrie

Gezielte pharmazeutische Forschung gibt es noch nicht sehr lange. Die fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts waren dadurch gekennzeichnet, dass die Chemie bestimmte Moleküle vorgab und durch ein sogenanntes „blindes Screening“ die mögliche, auch gewünschte pharmakologische und potenziell medizinische Wirkung geprüft wurde. Die sechziger Jahre zeichneten sich durch Fortschritte im Bereich der Erforschung von Rezeptoren und relevanten Enzymen aus. Dadurch stand bis in die siebziger und achtziger Jahre hinein ein Reservoir von ca. 300–500 sogenannter Targets (Zielstrukturen) zur Arzneimitteltherapie-Forschung zur Verfügung, die man durch entsprechende chemische Moleküle anregen oder blockieren konnte. Mit der Synthesemöglichkeit und der Kenntnis der molekularen Struktur von Proteinen gab es in den achtziger Jahren einen deutlichen Fortschritt bezüglich der sogenannten „drugable targets“ (Zielstrukturen, die für die Entwicklung von Arzneimitteln verwendbar sind). Dies war auch der Zeitpunkt, an dem sich zwei Entwicklungen kreuzten, die nachhaltig die Forschung nach neuen Diagnostika und Therapeutika verändern sollten, nämlich die „klassische Arzneimittelentwicklung“ und das Herausbilden der medizinischen Biotechnologie.

Man kann das, was man heute als biotechnologische Forschung und Industrie beschreibt, mit dem Jahr 1953 beginnen lassen, in welchem erstmalig die DNA-Struktur von James Watson und Francis Crick beschrieben wurde. Wenn man Eugen Russo (2003) folgt, begann die moderne Biotechnologie während eines wissenschaftlichen Kongresses in Honolulu 1972. Dort sollen der Mediziner Stanley Cohen aus Stanford und der Biochemiker Herbert Boyer von der UCSF, San Francisco, über die Entdeckung Cohens,

---

1 Dieser Text beruht auf einem Vortrag, der im Rahmen eines Streitgesprächs in der wissenschaftlichen Sitzung der Versammlung der BBAW am 01.12.2017 gehalten wurde und der in der Reihe „Debatte“ der BBAW veröffentlicht wurde (siehe unter: <http://www.bbaw.de/publikationen/neuerscheinungen/pdf/Debatte-Heft-19> [06.06.2018]).

„plasmid DNA“ in E.Coli einbauen zu können, und die Entdeckung Boyers, den Nachweis, dass die Doppelstrang-Helix der DNA mittels eines Enzyms in Einzelstränge mit identischer Terminalregion getrennt werden kann, diskutiert haben. Der Geschichte nach war es ein Abendessen nahe der Waikiki-Bucht, bei dem geplant wurde, beide Technologien zu kombinieren: Die Klonierung von DNA und die Herstellung von rekombinanter DNA waren das Ergebnis. Die Geburtsstunde der Biotechnologie, so Russo.

Man sollte die Geschichte allerdings früher beginnen lassen, auch um zu zeigen, wie aus sehr grundlagenorientierten, prinzipiellen Forschungsfragen mit der Zeit ein Gesamtbild entsteht, das zu Beginn der einzelnen Forschungstätigkeiten nicht vorhersehbar war. Man kann den Beginn der Entwicklung bei Johannes Müller (1801–1858) ansetzen, dem Physiologen und Anatomen, der als erster erkannt und postuliert hatte, dass „sämtliche Lebenstätigkeiten des Menschen denselben Gesetzen der Physik und Chemie unterliegen wie jene aller anderen Tiere“. Und man muss, um diese Entwicklung begreifen zu können, natürlich an Gregor Mendel (1822–1884) erinnern, der mit seinen Kreuzungsversuchen die Regelmäßigkeit der Vererbung erstmals beschrieben hat. Schließlich muss mindestens Thomas Hunt Morgan (1866–1945) erwähnt werden, der der eigentliche Vater der Genomforschung wurde. Ihm gelang es, die von Mendel für die Pflanze gefundenen Gesetzmäßigkeiten an der Fruchtfliege zu überprüfen und deren allgemeine Richtigkeit und Gültigkeit zu bestätigen. Er war es auch, der zeigen konnte, dass die Chromosomen Träger der Vererbung sind und dass jedes Gen einen festen Platz auf den Chromosomen hat.

Dieser kurze, sehr rudimentäre und unvollständige Exkurs in die Geschichte der genetischen Forschung hat lediglich den Zweck, aufzuzeigen, in welcher Zeitreihe sich das entwickelt hat, was dann später als Genforschung, als biotechnologische Forschung bezeichnet werden konnte. Forschungen, die nicht ahnen ließen, dass daraus eines Tages so etwas wie eine völlig neue Industrie, nämlich die Biotechnologieindustrie, entstehen würde.

**Abbildung 1:** Entstehung einer Industrie (nach Russo, 2003).

1953	DNA structure proposed by James Watson and Francis Crick
1960	Arthur Kornberg synthesizes DNA <i>in vitro</i>
1970	Hamilton Smith and Kent Wilcox isolate the first restriction enzyme
1971	The first biological engineering company, Cetus, founded
1972	Paul Berg uses a restriction enzyme to form a hybrid circular molecule
1973	Stanley Cohen and Herbert Boyer develop DNA cloning and recombinant DNA
1976	Robert Swanson and Herbert Boyer found Genentech
1977	Genentech clones the hormone somatostatin in bacteria, the first cloning of a protein using a synthetic recombinant gene
1978	Biogen founded, now the oldest independant biotech company Genentech and City of Hope National Medical Center announce the successful production of human insulin
1980	Amgen founded Leroy Hood and Mike Hunkapiller develop protein sequencer Fred Sanger and colleagues develop the shotgun method for sequencing genomes
1983	Kary Mullis invents the polymerase chain reaction
...	
2002	Over 200,000 jobs exist across 4,000 biotech companies worldwide (Ernst & Young)

Für die Firma Schering, der ich seit Beginn des Jahres 1983 angehörte, wurde das Thema Biotechnologie seit 1972 bearbeitet. Zu jener Zeit ging es im Wesentlichen darum, schwer zugängliche oder neue Wirkstoffe in größeren Mengen von hoher Reinheit wirtschaftlich herstellen zu können. Ziele waren einerseits die Veränderung von Bakterienstämmen zur Optimierung von Teilschritten der für Schering wirtschaftlich wichtigen Steroidsynthese; andererseits wurde angestrebt, neue diagnostische und therapeutische Verfahren und Wirkstoffe zu finden. So wurde 1984 gemeinsam mit dem Land Berlin das Institut für Genbiologische Forschung Berlin GmbH (IGF) gegründet mit dem Ziel, das wissenschaftliche Umfeld in Berlin in Fragen der Gentechnik zu stärken, die Grundlagenforschung zu unterstützen, aber auch den Technologietransfer zur industriellen Nutzung der Ergebnisse zu ermöglichen und zu verbessern. Mit der Berufung von Prof. Dr. Lothar Willmitzer als Institutsleiter und Professor an der Freien Universität Berlin entwickelte sich das IGF zu einem in der pflanzlichen Molekularbiologie weltweit führenden Forschungsinstitut. Sowohl die wissenschaftlichen Ergebnisse, aber auch die Öffentlichkeitsarbeit, die durch das IGF und seine Mitarbeiter geleistet wurden, führten dazu, dass die Wissenschaftssenatoren aller damaligen Berliner Regierungskoalitionen die Arbeit des IGF bei öffentlich kontroversen und selbst bei militanten Aktionen gegen die grüne Gentechnik unterstützten. Nachdem der Fortgang

der Arbeiten durch die Gründung eines in Potsdam-Golm angesiedelten Max-Planck-Instituts für molekulare Pflanzenphysik gesichert werden konnte – wiederum unter der Leitung von Prof. Dr. Lothar Willmitzer –, wurde das IGF nach zehn Jahren aufgelöst und die geschaffenen Infrastrukturen der Max-Planck-Gesellschaft überlassen.

1989 schuf Schering einen Stiftungslehrstuhl am Institut für molekulare Biologie und Biochemie der Freien Universität. Prof. Burghardt Wittig wurde der Stiftungslehrstuhlinhaber. Prof. Wittig beschäftigte sich mit DNA-Konstrukten zur Behandlung von Krebserkrankungen und mit DNA-Vakzinen gegen Infektionskrankheiten. Er gründete später die Mologen AG – eine der ersten Ausgründungen im Bereich der Biotechnologie aus dem akademischen Bereich heraus in Berlin. Der allgemeine wissenschaftliche Trend und nicht zuletzt auch die herausragenden Forschungsergebnisse des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik waren dafür verantwortlich, dass bei Schering neben der Optimierung der Steroidsynthese ein weitergehendes Interesse geweckt wurde. Es wurde dann *innerhalb* von Schering ein neues Institut für Biochemie unter der Leitung von Dr. Wolfgang Dieter Schleuning aufgebaut, um eigene Kompetenzen für die Molekular- und Zellbiologie und Proteinchemie zu begründen und kompetitiv weiterzuentwickeln.

Wie stark die Dynamik in dem neuen Gebiet der Biotechnologie in Berlin war und welche Rolle Schering bei dieser Entwicklung spielte, belegt ein Zitat aus *Jungle World* am 20. Januar 1999, erschienen in einem Artikel: „Forscher werden Unternehmer“: „An der Finanzierung beteiligen sich unter anderem die Firmen Boehringer sowie – allgegenwärtig – die Schering AG“ (Kröger, 1999). Relativ rasch zeigte sich, dass es notwendig ist, neue und größere Anstrengungen zu unternehmen, um mit den Entwicklungen im Bereich der genbiologischen Forschung Schritt halten zu können. Als Ergebnis dieser erweiterten Strategie erwarb die Schering AG im Jahr 1990 zwei Technologiefirmen, nämlich CODON Inc. und Triton Biosciences. Dies waren wesentliche Meilensteine auf dem Weg, die Arzneimittelforschung bei Schering auf molekular- und genbiologische Ansätze umzustellen und entsprechend zu modernisieren. Ergebnis dieser Kooperation war ein außerordentlich innovatives Entwicklungsprodukt zur Auflösung von Thromben, das aufgrund konkurrierender Entwicklungen anderer Firmen den Markt nicht erreichte, aber es konnte aus dieser Zusammenarbeit heraus Betaferon®, ein modifiziertes Beta-Interferon,<sup>2</sup> entwickelt werden – das erste Produkt zur erfolgreichen Behandlung der multiplen Sklerose. Ein Produkt übrigens, das die Dimension eines sogenannten Blockbusters erreichte und, was ebenso wichtig ist, die Forschung für neue

2 Interferon beta-1b. Interferone sind Glykoproteine (also Proteine, die im Verbund mit Zuckern vorliegen), die im Körper von verschiedenen Zelltypen als Botenstoffe genutzt werden und das Immunsystem beeinflussen können.

Therapeutika auf dem Gebiet der neurodegenerativen Erkrankungen, speziell der multiplen Sklerose, außerordentlich belebte und dazu führte, dass es heute eine ganze Reihe moderner Therapeutika gibt, die dieses Krankheitsbild nachhaltig positiv beeinflussen und von großem Nutzen für die Patienten sind. Aus einer damals durchgeführten Literaturanalyse ergibt sich, dass vor Einführung von Betaferon® die weltweiten Publikationen zu diesem Krankheitsbild im zweistelligen Bereich lagen, während nach der Einführung des Produktes die Publikationen exponentiell zunahmen. Die Wirksamkeit des Produktes wurde dabei nicht nur durch klinische Befunde belegt, sondern konnte mit dem ebenfalls von Schering entwickelten Kontrastmittel Magnevist® durch die Magnetresonanztomografie (MRT), also durch ein bildgebendes Verfahren, nachverfolgt und dokumentiert werden.

Aus der Akquisition ergaben sich außerdem neue Möglichkeiten zur Therapie onkologischer Erkrankungen. Für eine mittelgroße Firma wie Schering war dieser Weg der Firmenkäufe beziehungsweise der Kooperationen mit Biotechfirmen ein „Königsweg“, um in diesem, sich stürmisch entwickelnden Gebiet konkurrenzfähig sein zu können. So wurden in den folgenden Jahren eine ganze Reihe von Kooperationsabkommen mit Firmen geschlossen, die über bestimmte Technologien verfügten, die nicht in jedem Fall im eigenen Haus etabliert werden konnten, der Firma jedoch in hervorragender Weise erlaubten, molekularbiologisch tätig zu sein. Von den größeren Kooperationen beziehungsweise Akquisitionen seien lediglich zwei erwähnt: Collateral Therapeutics und Incyte Pharmaceuticals. Die Forschungs- und Entwicklungsvereinbarungen mit Collateral Therapeutics bestanden darin, gentherapeutisch kardiale Durchblutungsstörungen zu behandeln (hierzu später mehr). Die Vereinbarung mit Incyte Pharmaceuticals ermöglichte Schering den Zugriff auf die zu jener Zeit wohl beste Gendatenbank. Das gesamte in dieser Zeit entstandene Netzwerk und die verschiedenen Kooperationsabkommen mit unterschiedlichen Technologiefirmen sind in Abbildung 2 verdeutlicht.

**Abbildung 2:** Scherings Partner und neue Technologien

existing partners					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incyte</li> <li>• Affymetrix</li> <li>• Myriad</li> <li>• GeneLogic</li> <li>• Morphosys</li> <li>• Euro. Neurosc. Inst.</li> <li>• Victoria Neurosc.</li> <li>• EPIX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atugen</li> <li>• NMI</li> <li>• Murinus GmbH</li> <li>• Peregrine</li> <li>• Genoway</li> <li>• Cellular Gen.</li> <li>• Deltagen</li> <li>• Ribopharma</li> <li>• KI Stockholm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS Panlabs</li> <li>• CEREP</li> <li>• CCS</li> <li>• Univ. of Virginia</li> <li>• IBET</li> <li>• Upstate</li> <li>• Biotech</li> <li>• ProQinase</li> <li>• Amaxa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nanotools</li> <li>• Igen</li> <li>• Amersham</li> <li>• Receptron</li> <li>• Universal Imaging</li> <li>• Bioleads</li> <li>• 4SC</li> <li>• Combinature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U Shanghai</li> <li>• Tripos</li> <li>• IGBMC</li> <li>• Strasbourg</li> <li>• Medarex</li> <li>• Mantik</li> <li>• Astex Technol.</li> <li>• Glycosense</li> <li>• Hybrid Systems</li> <li>• EPIX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simulations Plus</li> <li>• Kibron</li> <li>• BIM</li> <li>• Icon Genetics</li> </ul>
Target identification	Target validation	Assay Development	Screening	Lead develop./ optimisation	Pre-clinical development
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genomics</li> <li>• Proteomics</li> <li>• Genetic studies</li> <li>• Population studies</li> <li>• Pathway studie</li> <li>• Different Expression</li> <li>• Mutation studies</li> <li>• SNP Studies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transgenetics</li> <li>• Oligonucleotide knockdowns</li> <li>• Specific mutagenesis</li> <li>• Rapid protein sequencing (e.g. MS/MS)</li> <li>• Knockouts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid high level expression systems</li> <li>• Real time cell based arrays</li> <li>• Conformational protein based assays</li> <li>• high content assays</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTS with supporting robotics</li> <li>• homogenous assays</li> <li>• Customisable assay wells</li> <li>• Library modelling and generation</li> <li>• focussed libraries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>In silico</i> SAR and modelling</li> <li>• High throughput synthesis</li> <li>• Parallel purification</li> <li>• SAR by NMR</li> <li>• virtual screening</li> <li>• Homology Modell</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>In silico</i> BBB penetration</li> <li>• Hight throughput toxicology and pharmaco-kinetics</li> <li>• <i>In silico</i> toxicology and PK (E-animals)</li> <li>• <i>In silico</i> human organ models</li> </ul>
available technologies					

Um das Management dieser verschiedenen Kooperations- und Akquisitionsabkommen zu erleichtern, wurde eine eigene Venture Cooperation Unit gegründet. Um die Kooperation mit den hauptsächlich in der Bay Area in San Francisco ansässigen Technologiefirmen wissenschaftlich erfolgreich zu verzahnen, war schon 1992 ein eigener Forschungscampus in Richmond (Bay Area) als neuer Forschungsstandort erworben und ausgebaut worden. Aber auch hier in Berlin-Brandenburg wurde der Umbau der Pharmaforschung in Richtung „Molekulare Medizin“ beschleunigt. So wurde 1997 eine neue Gesellschaft gegründet: metaGen, Gesellschaft für Genomforschung mbH – ein Forschungsinstitut, das sich die Aufklärung der molekularen Grundlagen von Brust- und Prostatakrebs zum Ziel gesetzt hatte. Der Um- und Aufbau der beiden großen Forschungszentren in Berlin und Richmond hatte natürlich auch nachhaltige Konsequenzen für andere Bereiche der Forschung. So wurde die kombinatorische Chemie aufgebaut, die Proteinanalytik optimiert und die Strukturbiologie deutlich erweitert. Diese Maßnahmen boten Schering die Möglichkeit, die für die Forschung inter-

essanten Zielstrukturen aufzuklären. So wurde auch sehr früh die In-vitro-Testung optimiert und als High-Throughput-Screening (Hochdurchsatz-Screening) etabliert, ebenso wie eine High-Throughput-Pharmakokinetik. Die moderne Infrastruktur sowie das ausgeprägte Netzwerk mit akademischen Gruppen und Technologiefirmen erlaubten es Schering, auf den Gebieten Herz-Kreislauf, Onkologie, Frauengesundheit und Neurologie mit molekularbiologischen und biotechnologischen Methoden innovative Forschung durchzuführen. Im bereits 1985 in Berlin gegründeten Institut für Diagnostikforschung (IDF) und mit einem Netzwerk kooperierender Forschergruppen und Unternehmen wurde an Methoden zur molekularen Diagnostik gearbeitet. Das IDF, seiner Zeit als An-Institut an der Freien Universität gegründet, hatte eine Pionierfunktion für die Entwicklung der molekularen Diagnostik.

Die inzwischen sehr lebendige Gründerszene im Bereich der Biotechnologie sowie die bei der Schering AG etablierten Forschungsaktivitäten waren die Basis dafür, dass sich Berlin-Brandenburg an dem vom damaligen Forschungsminister Rüttgers initiierten Bioregio-Wettbewerb beteiligte, wobei Berlin aber leider nur den undankbaren vierten Platz erringen konnte. Immerhin Anlass dafür, dass Berlin und Brandenburg gemeinsam diesen Sektor strategisch ausbauten („Biotop“), was dann im Laufe der Jahre zur Bildung des Gesundheitsclusters Berlin und Brandenburg führte und sich zum Jobmotor in der Region entwickelte.

Mit der Akquisition von Oris/Cis Bio (Frankreich), eine auf Radiopharmazeutika spezialisierte Firma, unternahm Schering den Versuch, die damals sogenannten „Theranostics“ zu entwickeln – ein Gebiet, das heute eher unter dem Begriff der „Companion Therapeutics“ bekannt ist. Kooperationsabkommen mit Medigene in Martinsried bei München zur Entwicklung eines therapeutischen Impfstoffs und die Ausgründung von metaGen waren weitere wichtige Schritte in den Jahren 2000–2001. 2003 schließlich gründete Schering in Kobe, Japan, in unmittelbarer Nachbarschaft des Riken Instituts, das auf Stammzellforschung spezialisiert war, eine Forschungsabteilung mit dem Schwerpunkt regenerative Medizin.

Um für die Wissenschaftler bei Schering den Zugang zu den besten Wissenschaftlern und Laboratorien in der biomedizinischen Forschung zu öffnen, war im Jahr 1991 die Schering Forschungsgesellschaft gegründet worden. Deren Ziel war es, durch Veranstaltungen und Workshops, die Vergabe des Schering-Preises<sup>3</sup> und die Auslobung von Dissertationen und Post-Doc-Stipendien einerseits akademische Wissenschaft zu unterstützen, andererseits aber auch den Wissenschaftlern bei Schering Zugang und

**3** Im Anhang zu diesem Artikel sind die Preisträger des Schering-Preises aufgelistet. Die Liste macht deutlich, wie intensiv molekularbiologische Forschungsergebnisse behandelt und ausgezeichnet wurden.

Kenntnis zu den neuesten Forschungsergebnissen wissenschaftlicher Institutionen weltweit zu ermöglichen – ein großer Schritt in Richtung Public-private-Partnership. Später wurde die Schering Forschungsgesellschaft in die Schering Stiftung umgewandelt, die heute noch der Unterstützung der Wissenschaft dient.

### 3.2 Erste Versuche zur Gentherapie bei der Schering AG

Unter somatischer Gentherapie<sup>4</sup> versteht man das Einschleusen von Nukleinsäuren (DNA) in somatische Zellen eines Patienten, was wiederum dort zur Produktion eines Proteins führen soll, das therapeutische Effekte auslöst. Voraussetzungen sind therapeutisch anwendbare Gene (sofern gezeigt werden konnte, dass sie in der betreffenden Pathophysiologie eine entscheidende Rolle spielen). Man braucht ferner geeignete Instrumente, um die Gene an den gewünschten Ort im Gewebe bringen zu können, und drittens Vektoren („Gen-Taxi“, „Gen-Shuttle“), um die therapeutischen Gene in den Zellkern zu bringen.

Die Hoffnungen, Erkrankungen basierend auf ihrer genetischen Ursache zu therapieren, die Korrektur lokal begrenzen zu können und schließlich mit einer Einmalbehandlung langfristige chronische Erkrankungen quasi kausal heilen zu können, waren Ende der 80er und in den 90er Jahren so groß, dass eine Vielzahl von Gentherapiestudien unternommen wurden. Für Schering war das Gebiet der Herz-Kreislauf-Erkrankungen von besonderer Bedeutung, und die Hoffnung, bei ischämischen Herzerkrankungen mit gentherapeutischen Maßnahmen das Wachstum von neuen Kollateralen, von neuen Blutgefäßen, zu stimulieren, um quasi an der Wurzel der ischämischen Herzerkrankungen therapeutisch einzugreifen, war so ausgeprägt, dass 1996 eine Kooperationsvereinbarung mit der Firma Collateral Therapeutics in Kalifornien geschlossen wurde (die vollständige Übernahme der Firma erfolgte 2002), um in diesem therapeutisch wichtigen Gebiet einen Beitrag leisten zu können.

Das Wirkstoffkonstrukt, um das es sich dabei handelte, war Ad5FGF-4,<sup>5</sup> das sich in vorklinischen Tests als sicher und auch als wirksam gezeigt hatte. Nachdem an 79 Patienten mit stabiler Angina Pectoris auch im Menschen Sicherheit und erste Wirksamkeit gezeigt werden konnten, wurde eine groß angelegte Phase-II-Studie an 900 Patienten

4 Als „somatische Gentherapie“ bezeichnet man gentherapeutische Eingriffe an Körperzellen, die nicht erblich sind. Von „Keimbahntherapie“ spricht man hingegen, wenn sog. Keimbahnzellen das Ziel der Eingriffe sind, sodass die Änderungen vererbt werden können.

5 Ad5FGF-4: Ein Konstrukt aus Ad 5, einem („E1-deleted“) rekombinanten, humanen, nicht replizierenden Adenovirus-Vektor und einer humanen FGF-4cDNA mit CMV Promoter. FGF-4 ist ein humanes Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, das während der foetalen Entwicklung exprimiert wird.



unter Beteiligung von 100 Kliniken in den USA und Europa geplant und begonnen (es sei ausdrücklich vermerkt, dass die Studie von vielen Ethik-Kommissionen geprüft und von den jeweiligen Landesbehörden ebenfalls geprüft und zugelassen wurde). Das Konstrukt selbst wurde über einen intrakoronaren Katheter appliziert. Als Ergebnis dieser Studie bleibt leider festzuhalten, dass es zwar zu keinerlei Sicherheitsproblemen kam, allerdings war der therapeutische Effekt nicht signifikant nachweisbar; somit ein medizinisch und finanziell großer Rückschlag. In Detailanalysen zeigte sich, dass die Zielgenauigkeit der Applikation des Konstruktes nicht gegeben war. Positiv ist festzuhalten, dass in unseren Versuchen ein Vektor verwendet wurde (der Vektor bestand aus Viruspartikeln, die so modifiziert waren, dass sie nicht mehr krankheitserregend waren), der keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen hatte. Aus Versuchen anderer Firmen ist bekannt, dass es durchaus Applikationen von Vektoren gab, die erhebliche, zum Teil tödliche Nebenwirkungen hatten. So gesehen ein immer noch guter Ausgang, der immerhin zeigte, dass Vektoren aus viralen Bestandteilen durchaus nebenwirkungsfrei eingesetzt werden können, was in späteren Studien auch bestätigt wurde. Vereinzelt gab es in den nachfolgenden Jahren positive Meldungen über geglückte gentherapeutische Verfahren, aber das Gebiet der Gentherapie wurde in der Folgezeit wieder ein Thema für die Grundlagenforschung (vgl. Fehse et al., Kap. 8). Und in der Tat gibt es heute drei Zulassungen für die Gentherapie in Europa und wir erwarten mehr in nächster Zukunft.

Aus diesem kurzen Abriss wird deutlich, dass die zum Teil erheblichen Fehlschläge in der Anfangszeit dazu führten, dass die Gentherapie wissenschaftlich lange Jahre ein Schattendasein führte. Die weitere Entwicklung der Gentherapie hat schließlich dazu geführt, dass zunächst kleine RNA-Moleküle gefunden wurden, die in der Lage sind, die Herstellung krankheitserregender Proteine zu verhindern – ein völlig neuer Ansatz für Biopharmazeutika, von denen eines bereits in Europa für die Makuladegeneration zugelassen ist. Mit der Entdeckung von CRISPR/Cas, eine neuartige und sehr viel präzisere Methode zum Genome-Editing, wurde, wie die Zeitschrift *Science* titelte, die wichtigste wissenschaftliche Entdeckung des Jahres 2015 gefeiert (Science News Staff, 2015). Diese Methode weckt die Hoffnung, das medizinisch nach wie vor äußerst verlockende Konzept der menschlichen Gentherapie neu zu beleben.

Gentherapie – also ein Lehrstück für neue Hoffnungen, neue Therapiegebiete, große Enttäuschungen, aber auch ein Lehrstück dafür, dass bestimmte vorklinische Erkenntnisse – und seien sie noch so neuartig und erfolgversprechend – einen langen Weg bis zur klinischen Wirksamkeit vor sich haben. Ein Lehrstück auch dafür, wie iterativ die Interaktionen zwischen angewandter und grundlagenorientierter Forschung sein müssen, um schließlich – wie im Falle der Gentherapie – doch noch für wichtige Indikationen erfolgreich sein zu können.

### 3.3 Gegenwärtiger Stand der Entwicklung von Biopharmazeutika

In Deutschland ist der Anteil der Biopharmazeutika an den Neuzulassungen von Medikamenten auf mittlerweile 37 % angestiegen. Nach Angaben von vfa bio (Biotechnologie im Verband Forschender Arzneimittelhersteller) und The Boston Consulting Group (2017) sind in den letzten zehn Jahren 19 Biopharmazeutika-Neuzulassungen für die Onkologie erfolgt, 50 % davon allein in den Jahren 2015 und 2016. Der Gesamtmarkt für Biopharmazeutika im Jahr 2016 lag bereits bei einem Viertel des gesamten verschreibungspflichtigen Arzneimittelmarktes (im Vergleich zu 12 % im Jahr 2006). Onkologie und Immunologie sind die Gebiete, in denen zahlenmäßig die meisten Biopharmazeutika zugelassen und auch immer noch entwickelt werden.

#### 3.3.1 Personalisierte Medizin

Personalisierte Medizin kann als einer der Höhepunkte der Entwicklung der molekularen Medizin betrachtet werden, insoweit als durch verbesserte Diagnose und spezialisierte Therapiemaßnahmen die „Passgenauigkeit“ der medikamentösen Therapie deutlich erhöht wird. Es geht dabei darum, von den vorhandenen Therapieoptionen diejenige zu wählen, die für bestimmte Patientengruppen und damit für individuelle Patienten besonders geeignet sind und bei denen die Eignung zuvor durch eine spezielle Diagnostik definiert werden kann, gefolgt von einer dann sehr passgenauen Therapie. Mit Biomarkern wird zum Beispiel das Vorhandensein bestimmter Gene, Genexpressionsmuster oder biochemischer Parameter im Blut oder in anderen Geweben und Körperflüssigkeiten geprüft. Die Ziele sind also, diejenigen Patienten auszuwählen, für die eine bestimmte Therapie wirksam und die Verträglichkeit am besten gewährleistet ist. Die personalisierte Medizin führt zu einer nach einzelnen Patientengruppen differenzierten Medikation, deshalb ist es genau genommen besser, von einer stratifizierten Medizin oder von einer Präzisionsmedizin zu sprechen als von einer *personalisierten* Medizin. An die Stelle von Versuch und Irrtum tritt moderne Diagnostik, die mit hoher Zuverlässigkeit Vorhersagen über die voraussichtliche Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikamentes im Einzelfall erlaubt und damit die Therapieentscheidung optimiert. Zurzeit sind bereits personalisierte Medikamente mit 53 Wirkstoffen zugelassen (Stock/Sydow, 2013; Ruppert et al., 2016), bei denen vor der Behandlung entweder die Testung vorgeschrieben oder zumindest empfohlen wird. In der Arzneimittelentwicklung sind vor allem neue onkologische Präparate Spitzenreiter bei dieser Art von „Tandemforschung“, also ein Tandem bestehend aus Biomarker und einem Therapeuti-

kum. Ein sehr frühes Beispiel hierfür ist ein „Anastrozol“ bei Brustkrebs. Hier geht es um die Wirksamkeit, und es ist Pflicht, einen entsprechenden Vortest durchzuführen. Herceptin® war das erste konkrete Beispiel. Also: Effizienzsteigerung und dadurch Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, gegebenenfalls Verschlechterung der Krankheit und höherer Kosten.

### 3.4 Schlussbemerkung

Mit dem kurzen Abriss eines Teils der Geschichte der Biotechnologie in Berlin und insbesondere bei der Schering AG sollte gezeigt werden, dass bereits sehr früh der Übergang von der klassischen Biotechnologie („Fermentationsprozesse“) etc. zur modernen Biotechnologie begangen wurde. Es sollte in diesem Artikel auch deutlich werden, wie sehr die wissenschaftliche Interaktion zwischen akademischen Arbeitsgruppen und industriellen Arbeitsgruppen gerade hier in Berlin und darüber hinaus den Innovationsprozess erleichtert und beschleunigt hat. Die moderne Biotechnologie hat den Prozess der medikamentösen Therapieforschung sowie der Diagnostikforschung nachhaltig und grundlegend verändert. Hypothesenbasierte Wirkstofffindungen, die Schaffung und Optimierung von völlig neuen In-vitro-Systemen zur Testung molekularer Wechselwirkungen, die Entstehung einer molekularen Medizin, die Hervorbringung neuer, auf spezielle, sehr eng umschriebene Pathophysiologien gerichtete Therapien zum Beispiel in der Onkologie – all dies verdanken wir dem Gebiet der modernen Biotechnologie und einer wachsenden Biotech-Industrie, die in sie intensiv investiert hat.

Natürlich gab es auch überhöhte Hoffnungen in diesem Gebiet. Rückblickend und für die Zukunft muss vor übertriebenen Erwartungen gewarnt werden, um den Fehler aus den 2000er Jahren zu vermeiden, die Zeitdimension falsch einzuschätzen und Versprechungen zu machen, die nicht oder erst sehr viel später eingelöst werden können. Das prägendste Beispiel ist sicher die somatische Gentherapie, aber auch auf diesem Gebiet hat das zähe Festhalten an der prinzipiellen Richtigkeit der Idee heute zu Fortschritten geführt, die es durchaus wahrscheinlich erscheinen lassen, dass die somatische Gentherapie einen Platz im Therapiespektrum erhält. Und wenn es gelingt, das Genome-Editing weiter zu verfeinern und zu präzisieren, wird man eines Tages erneut, mit neuer Kenntnis basierend auf vorliegender Evidenz zu Sicherheit und Wirksamkeit, mit einer ganz anderen Risiko-Nutzen-Abwägung an Keimbahntherapie denken können.

Mit der Entwicklung neuer immuntherapeutischer Ansätze wird es in naher Zukunft möglich werden – speziell in der Onkologie –, die stratifizierte Medizin in eine echte personalisierte Medizin weiterzuentwickeln. Hierbei werden patienteneigene T-Zellen so mit synthetischen antigenspezifischen Rezeptoren kombiniert (CAR-T), dass

das körpereigene Immunsystem in die Lage versetzt wird, den Tumor anzugreifen. Erste erfolgreiche Therapien, zum Beispiel bei Leukämie, geben Anlass zu großen Hoffnungen. Sowohl in der Gentherapie als auch bei der personalisierten Medizin liegt nun eine wirklich spannende Zeit vor uns, die vermutlich auch mit neuen Geschäftsmodellen einhergehen wird.

Die IAG *Gentechnologiebericht* der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften hat das bleibende Verdienst, diese spannende Entwicklung über die vergangenen annähernd 20 Jahre konsequent beobachtet, kommentiert und dokumentiert zu haben. Dass heute nahezu 40 % aller Neuzulassungen von Medikamenten auf den biotechnologischen, molekularen, genomisch neuen Erkenntnissen beruhen, zeigt, wie umwälzend diese Entwicklung für den medizinischen Fortschritt war, ist und bleibt. Und die Tatsache, dass diese Entwicklung nicht nur für die kurative Medizin von zentraler Bedeutung ist, erlaubt es mittlerweile auch, hypothesenbasiert präventive Medizin zu betreiben, das Thema „global health“ in ganz anderer Weise zu definieren und eine biologisch (und nicht nur technologisch) fundierte regenerative Medizin zu betreiben. All dies verdanken wir einer Entwicklung, die mit Gregor Mendel begonnen hat und zu allen Zeiten grundlagenorientiert eine außergewöhnliche medizinische und nicht zuletzt auch wirtschaftliche Bedeutung erlangt hat.

### 3.5 Literatur

- Kröger, F. (1999): Forscher werden Unternehmer. In: *Jungle World* 93. Unter: <https://www.jungle.world/artikel/1999/03/forscher-werden-unternehmer> [30.06.2018].
- Ruppert, T. et al. (2016): Personalized medicine. Consequences for drug research and therapy. In: *Advances in Precision Medicine* 1(2).
- Russo, E. (2003): Special Report. The birth of biotechnology. In: *Nature* 421: 456–457.
- Science News Staff (2015): Breakthrough of the year. In: *Science*, Online-Publikation 17.12.2015. Unter: <http://www.sciencemag.org/news/2015/12/and-science-s-2015-breakthrough-year> [30.06.2018].
- Stock, G./Sydow, S. (2013): Personalisierte Medizin. Paradigmenwechsel in der Arzneimittelforschung und –therapie. In: *Bundesgesundheitsblatt* 56: 1495–1501.
- The Boston Consulting Group/Die forschenden Pharma-Unternehmen (2017): *Biotech-Report. Medizinische Biotechnologie in Deutschland*. Unter: <https://www.vfa.de/embed/bcg2017.pdf> [30.06.2018].

### 3.6 Anhang: Laureaten des Ernst-Schering-Preises

- ▶ Peter H. Seeburg, 1992, Zentrum für Molekulare Biologie, Universität Heidelberg für seine Arbeiten auf dem Gebiet der molekularen Biologie der GABA-Rezeptoren;
- ▶ Christiane Nüsslein-Volhard, 1993, Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen, für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Entwicklungsbiologie;
- ▶ Bert Vogelstein, 1994, Oncology Center, der Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, für seine Arbeiten zur Molekularbiologie des Kolonkarzinoms;
- ▶ Yasutomi Nishizuka, 1995, Universität Kōbe, Japan für seine grundlegenden Arbeiten zur Proteinkinase C;
- ▶ Judah Folkman, 1996, Harvard Medical School, Harvard University, Boston, MA, USA, für seine Arbeiten zur Angiogenese und Tumorbilogie;
- ▶ Johann Mulzer, 1997, Institut für Organische Chemie, Universität Wien, Österreich für seine grundlegenden Arbeiten zum Phänomen der Chiralität;
- ▶ Ilme Schlichting, 1998, Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund für ihre richtungsweisenden Arbeiten zur kinetischen Kristallografie;
- ▶ Michael Berridge, 1999, The Babraham Institute, Cambridge, UK für seine wegweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der Calcium-Signaltransduktion;
- ▶ Takao Shimizu, 2000, Universität Tokio, Japan für seine grundlegenden Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Eikosanoide;
- ▶ Kyriacos Nicolaou, 2001, University of California, San Diego, CA, und The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA, für seine herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Synthese von Naturstoffen;
- ▶ Ian Wilmut, 2002, Roslin-Institut, UK, Gene Expression & Development, für seine wegweisenden Arbeiten zur Entwicklung transgener Methoden und des „nuclear transfer protocol“;
- ▶ Svante Pääbo, 2003, Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie, Leipzig für seine Arbeiten als Begründer der Paläogenetik;
- ▶ Ronald McKay, 2004, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), Bethesda, MD, USA, für seine Pionierarbeiten auf dem Gebiet der neuronalen Stammzellforschung;
- ▶ Thomas Tuschl, 2005, Laboratory of RNA Molecular Biology, The Rockefeller University, New York, NY, USA für seine richtungsweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der RNA-Interferenz;
- ▶ Wolfgang Baumeister, 2006, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München, für wegweisende Entwicklungen in der Kryoelektronentomografie;

- ▶ Carolyn Bertozzi, 2007, University of California, Berkeley, USA, für ihre überragenden Forschungsleistungen zur Funktion von Zuckerresten an Proteinen auf dem Gebiet der Glykubiochemie;
- ▶ Klaus Rajewsky, 2008, Immune Disease Institute der Harvard Medical School, Boston, USA, für seine herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung, insbesondere für seine Arbeiten zur Analyse der Entwicklung von B-Lymphozyten;
- ▶ Rudolf Jaenisch, 2009, für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der transgenen Tiermodelle und des therapeutischen Klonens;
- ▶ Sir Ravinder N. Maini und Sir Marc Feldmann, 2010, Kennedy-Institut für Rheumatologie am Imperial College London, für ihren Kampf gegen rheumatoide Arthritis und andere Autoimmunerkrankungen;
- ▶ Bert W. O'Malley, 2011, Baylor College of Medicine in Houston, Texas, für seine Arbeiten zur Wirkungsweise von Steroidhormonen und Kernrezeptoren;
- ▶ Matthias Mann, 2012, Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, für seine Arbeiten zur Erforschung des Proteoms, der Gesamtheit der EiweiÙe (Proteine) eines Organismus;
- ▶ Frank Kirchoff, 2013, Institut für Molekulare Virologie am Universitätsklinikum Ulm für seine wegweisenden Forschungen zur Entstehung der Immunschwächekrankheit AIDS und seine bahnbrechenden Erkenntnisse zur Evolution des HI-Virus;
- ▶ Magdalena Götz, 2014, Helmholtz-Zentrum München und Ludwig-Maximilians-Universität München für ihre Arbeiten zur Erforschung der molekularen Grundlagen der Gehirnentwicklung;
- ▶ David MacMillan, 2015, Institut für Chemie an der Universität Princeton, USA für seine bahnbrechenden Beiträge zur Organokatalyse und Organokaskaden-Katalyse;
- ▶ Franz-Ulrich Hartl, 2016, Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, für seine herausragenden Forschungsarbeiten zur Rolle der Chaperone bei der Proteinfaltung in der lebenden Zelle.