

Quelle: Protagen AG

Proteine im Fokus

Wissenschaft Durch die Erforschung menschlicher Eiweiße können immer mehr Krankheiten erfolgreich behandelt werden.

von Ullrich Niehoff

Die deutsche Biotechnologie-Industrie hat 2007 schwere Zeiten durchgemacht, nachdem sich die Hoffnungen mehrerer Firmen auf eine rasche Zulassung ihrer Medikamente wegen schlechter Ergebnisse in den klinischen Prüfungen zerschlugen. Die Misserfolge von GPC Biotech, Paion und MediGene haben dabei die Aktienkurse der gesamten Branche in Mitleidenschaft gezogen. Übersehen wurde dabei allerdings, dass Firmen wie die Jerini AG und Trio Pharma gemeinsam mit Partner Fresenius mit ihren Medikamentenkandidaten so erfolgreich waren, dass den Zulassungsanträgen nichts mehr im Wege steht.

Auch die Finanzierungssituation der deutschen Biotech-Landschaft hat sich gegenüber dem Vorjahr erheblich verbessert. Während 2006 die privaten Biotech-Firmen in Deutschland nur rund 100 Millionen Euro Kapital aufbringen konnten, waren es allein in der ersten Jahreshälfte 2008 bereits 136 Millionen Euro.

Zudem, so Christoph Boehringer, Geschäftsführer der Mediatum GmbH, hätten sich zusätzlich zu den institutionellen Investoren auch zunehmend private Investoren am Markt etabliert: „Das Interesse an dieser nachhaltigen Industrie besteht also. Krise hin oder her – es wird immer die Industrie der

Pharma- und Biotechnologie geben. Man versucht Krankheiten, die noch nicht behandelbar sind, behandelbar zu machen.“

Um das noch besser zu können, steht nach der inzwischen abgeschlossenen Entzifferung des menschlichen Erbguts jetzt eine weitere wissenschaftliche Großoffensive an: die Analyse der vom Erbgut gebildeten Proteine. Heute ist klar, dass das Erbgut, das wir von unseren Eltern erhalten haben, im Lauf des Lebens praktisch unverändert bleibt, dass aber die von diesen Genen gebildeten Eiweißmoleküle, die Proteine, im Lauf des Lebens und in den einzelnen Zellen und Geweben des Menschen sehr stark variieren.

Proteine erledigen im Körper die unterschiedlichsten Aufgaben: Sie zirkulieren als Hormone, bilden Stützstrukturen, sorgen für die Verdauung und die Abwehr von Krankheitsregern und sind an der Weiterleitung von Signalen im Körper beteiligt. Daher ist es offensichtlich, dass in der Leber andere Eiweißmoleküle gebildet werden müssen als in der Haut oder in den Augen und dass kranke und alte Zellen andere Proteine bilden als gesunde und junge.

Dabei gilt es zunächst einmal, einen Katalog aller Proteine zu erstellen, die im Lauf des Lebens gebildet werden können. Dies ist eine anspruchsvolle Aufgabe, denn es gibt wesentlich mehr Proteine als Gene. Das liegt

daran, dass die Gene zwar die Bauanleitung für das Grundgerüst der Proteine liefern, aber der Organismus diese Grundgerüste je nach Bedarf modifizieren und umbauen kann. Viele Proteine werden z. B. gespalten und damit verkleinert, zu größeren Einheiten zusammengefügt oder durch biochemische Modifikationen verändert. Dabei ändert sich jeweils ihre biologische Funktion.

Die Gesamtheit aller möglichen Proteine im Körper wird als Proteom bezeichnet, und die Pharmaindustrie hat die Bedeutung des Proteoms längst erkannt. Daher wird auch die Proteomforschung auf der vom 9. bis 11. Oktober stattfindenden Biotechnica eine große Rolle spielen.

Die meisten Krankheiten verraten sich durch Veränderungen im Gehalt und in der Zusammensetzung von Proteinen; im Zusammenhang mit bestimmten Krebserkrankungen tauchen z. B. neue Proteine im Blut auf, die als so genannte Marker benutzt werden können, um eine Krebserkrankung zu diagnostizieren. Dazu gehört z. B. der PSA-Wert im Blut von Männern mit einer Prostataerkrankung.

Ein Teil der Proteom-Forschung (auch Proteomik genannt) besteht darin, das Proteinspektrum im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten gesunder und kranker Menschen zu analysieren und anhand der Unterschiede Proteine zu finden, die sich als Marker, d. h. Anzeiger für eine Erkrankung eignen.

Aber auch die Wechselwirkung verschiedener Proteine eignet sich zur Diagnostik von Erkrankungen. Von Interesse ist zum Beispiel die Interaktion von Antikörpern mit körperfremden, aber auch körper-



OPTIMISTISCH Christoph Boehringer erwartet in den kommenden Jahren von deutschen Unternehmen noch zahlreiche bahnbrechende Innovationen.

► eigenen Substanzen. Letzteres ist charakteristisch für so genannte Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis oder die Schuppenflechte. Dabei bildet der Körper irrtümlich Antikörper gegen Bestandteile der eigenen Gelenke oder der Haut. Diese Erkrankungen können mit so genannten Protein-Biochips diagnostiziert werden. Die Chips, die in etwa die Größe einer Briefmarke haben, sind mit Proteinen bestückt, an die bestimmte Antikörper andocken und sich dann sichtbar machen lassen.

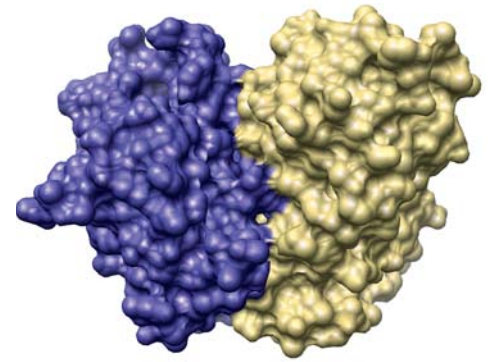
Protein-Biochips können jedoch noch mehr. Der UNIChip® der Firma Protagen AG aus Dortmund z. B. ist in der Lage, frühzeitig unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamentenkandidaten zu erkennen. Auf ihm sind mehrere Tausend verschiedene Proteine des Körpers angeordnet, sodass mit einem Versuch die Reaktion von ca. 5.000 Proteinen auf ein neu entwickeltes Medikament getestet werden kann.

Ein weiteres Gebiet der Proteomik beschäftigt sich mit der dreidimensionalen Struktur von Proteinen. Eiweißmoleküle haben eine komplexe dreidimensionale Struktur, d.h. sie sind nicht kompakt, sondern besitzen eine lockere Struktur mit Poren und Kanälen sowie beweglichen Anhängseln. Viele können mit anderen Substanzen im Körper in Wechselwirkung treten und ändern

dabei ihre Zusammensetzung – sie klappen um wie ein Schirm im Sturm.

Diese dreidimensionale Struktur und ihre Veränderungen sind für die Pharmaforschung ebenfalls von großem Interesse, denn zur Behandlung von Erkrankungen ist es oft nötig, die Struktur eines Proteins zu ändern. Das geschieht durch Medikamente, die in die Poren und Kanäle des Proteins eindringen oder sich an bestimmten Stellen anheften, um so eine gewünschte Änderung zu erzwingen oder eine unerwünschte zu verhindern.

Leider ist die Strukturaufklärung eines Proteins trotz modernster Methoden noch immer langwierig und dauert Monate oder sogar Jahre. Hinzu kommt, dass viele besonders wichtige Proteine bis heute nur sehr schwer zugänglich sind, da sie ihre Struktur einbüßen, sobald sie aus ihrer natürlichen Umgebung entfernt werden. Als Beispiel sind die Membranproteine zu nennen, welche die Oberflächenmembran einer Zelle durchdringen und als so genannte Rezeptoren Signale oder chemische Substanzen von außen nach innen (oder umgekehrt) weiterleiten können. Sie sind daher zentrale Bestandteile des menschlichen Hormonsystems, mit dem Stoffwechsel, Kreislauf und selbst die Hirnfunktionen gesteuert werden, und damit wichtige Angriffspunkte für pharmazeutische Wirkstoffe. Bislang war es wegen der schwierigen Zugänglichkeit von Membranproteinen jedoch nur in mühsamen Einzelexperimenten möglich, die von ihnen vermittelten Transportvorgänge zu messen und damit besser zu verstehen.



PROTEIN Die Struktur des Östrogen-Rezeptors wird medikamentös so verändert, dass er den Knochenstoffwechsel stimuliert und so Osteoporose verhindert.

Das Frankfurter Unternehmen IonGate Biosciences GmbH hat mit der Surfe2r-Technologie (Surface Electrogenic Event Reader) eine Methode entwickelt, mit denen diese Membranproteine im Hochdurchsatzverfahren identifiziert und getestet werden können. Damit lässt sich die Suche nach Medikamenten, die diese Membranproteine und ihre Transportfunktion beeinflussen, wesentlich vereinfachen.

Die Beispiele belegen, dass in der Proteomforschung noch viele anspruchsvolle Aufgaben gelöst werden müssen. Die deutsche Biotechnologie-Branche ist dafür jedoch gut gerüstet. So meint Christoph Boehringer: „Ich glaube, dass Deutschland weiterhin international top bleibt, gerade was frühe Entwicklungen, Plattformen und Technologien angeht. Wir sind ein Land mit großer Innovation – das Land der Tüftler.“ ■

WEITERE INFORMATIONEN UNTER:

- + www.mediatum.com
- + [@](mailto:www.zbh.uni-hamburg.de)

Screening

In die Welt neuer Medikamente surfen



ERFOLG Dr. Thiemo Gropp und Wolfgang Lerch, Geschäftsführer IonGate Biosciences GmbH, sind stolz auf die Workstation.

Wenn jemand als erster einen Weg beschreitet, bei dem andere nur das Ziel kennen, liegt ein wissenschaftlicher Durchbruch vor: Die IonGate Biosciences GmbH aus Frankfurt am Main ermöglicht seit Kurzem als weltweit erstes Unternehmen, mit der Surfe2r Workstation Transporter im Hochdurchsatz bei gleichzeitig hoher Qualität zu testen. Transporter sind für die Funktionen einer Zelle essenzielle Proteine, die den Stofftransport im Organismus regeln und damit die Grundlage für das Funktionieren des Körpers schaffen.

Bisher war es nur in Einzelexperimenten möglich, Transporter und de-

ren Ladungsströme durch Zellmembranen zu messen. IonGates SURface Electrogenic Event Reader (Surfe2r) stößt das Tor zu neuen Medikamenten weit auf. Kein Wunder, dass die großen Pharmakonzerne hohes Interesse zeigen. Wer die Biochemie auf Molekülebene versteht, kann den Einfluss anderer Stoffe testen und so neue Arzneien finden, etwa gegen Herz-Kreislauf-, Krebs- oder Demenzerkrankungen wie Alzheimer.

Stolz ist IonGates Management vor allem auf die Kontinuität im Unternehmen. Mitverantwortlich dafür sind Treue und Vertrauen der Investoren Hei-

delberg Innovation und KfW, die das Unternehmen seit Ende der großen Euphorie im Jahr 2000 mitfinanzieren. Das Resultat: mehr als 30 Mitarbeiter, erfolgreiche Pharmakooperationen und internationale Produktpräsenz. Die rund 150.000 Euro für die Surfe2r Workstation sind dabei nur ein Teil des Geschäfts, Beratung zum richtigen Einsatz der Technologie und Ausgestaltung von Forschungsprogrammen der andere. Dass die Screening-Technologie aus Frankfurt bei Big Pharma gefragt ist, zeigte jüngst die internationale erfolgreiche Einführung der Workstation. *Weitere Infos: www.iongate.de*