



Gentechnik Biotechnik

Grundlagen und Wirkstoffe

Theodor Dingermann, Frankfurt/M.

Thomas Winckler, Jena

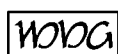
Ilse Zündorf, Frankfurt/M.

Unter Mitarbeit von

Hanns-Christian Mahler, Basel

2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 616 Abbildungen und 111 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

Grundlagen der Gentechnik

1 Einführung 3

- 1.1 Die biologische Revolution 3
 - 1.1.1 Die Vorgeschichte zur Gentechnik 3
 - 1.1.2 Die Geschichte der Gentechnik 5
 - 1.1.3 Kommerzialisierung der Molekularbiologie 7
- 1.2 Biotechnik vs. Gentechnik 15
 - 1.2.1 Biotechnik 15
 - 1.2.2 Gentechnik 17
 - 1.2.3 Molekularbiologie, eine interdisziplinäre Wissenschaft 18

2 Prinzipien der Gentechnik 19

- 2.1 Die DNA 19
 - 2.1.1 Bau der DNA 19
 - 2.1.2 Denaturierung von DNA 22
 - 2.1.3 Molekülgröße und Form der DNA 23
 - 2.1.4 Superhelikale DNA 24
 - 2.1.5 DNA-Analytik 26
- 2.2 Chemische DNA-Synthese 30
- 2.3 Enzymatische DNA-Synthese 33
 - 2.3.1 DNA-Polymerasen 33
 - 2.3.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 34
 - 2.3.3 Variationen der PCR 42
 - 2.3.4 PCR in der Diagnostik 49
 - 2.3.5 DNA-Sequenzierung 51
- 2.4 Klonieren in *Escherichia coli* 56
 - 2.4.1 Restriktionsendonukleasen 57
 - 2.4.2 DNA-Transfersysteme für *E. coli* 60
 - 2.4.3 Vektoren für die *E.-coli*-Transformation 61
 - 2.4.4 Verknüpfen von DNA-Fragmenten 72
 - 2.4.5 Oligonukleotid-gerichtete Mutagenese 75

3 Genexpression 79

- 3.1 Umsetzung der genetischen Information 79
 - 3.1.1 Der universelle genetische Code 80
 - 3.1.2 Genexpression in Bakterien 81
 - 3.1.2 Genexpression in Eukaryonten 89
- 3.2 Herstellung rekombinanter Expressions-einheiten 95
 - 3.2.1 Informationen über Gene und Proteine: Internet-Datenbanken 96
 - 3.2.2 Isolierung genomischer DNA 97
 - 3.2.3 Isolierung von mRNA 99
 - 3.2.4 Synthese einer mRNA-Kopie 100
 - 3.2.5 Herstellung funktioneller Expressionseinheiten 104
- 3.3 Posttranslationale Modifikationen an Proteinen 107
 - 3.3.1 Glycosylierung 107
 - 3.3.2 Andere Modifikationen 113

4 Expressionssysteme zur Proteinherstellung 115

- 4.1 Bakterien 115
 - 4.1.1 Regulierbare Operons 115
 - 4.1.2 Optimierung der Translationseffizienz 121
 - 4.1.3 Sekretionssysteme 122
 - 4.1.4 Fusionssysteme zur effizienten Produktreinigung 124
 - 4.1.5 Plasmidstabilisierung 125
 - 4.1.6 Möglichkeiten, rekombinante Stämme zu stabilisieren 126
- 4.2 Pilze 128
 - 4.2.1 Hefen 128
 - 4.2.2 Filamentöse Pilze 145
- 4.3 Insekten und Insektenzellen 146
 - 4.3.1 Baculovirus 147
 - 4.3.2 Insekten-Zelllinien 149

4.4	Pflanzen und Pflanzen-Zellkulturen	149	5.5.2	Paclitaxel-Produktion durch Pflanzenzellkulturen	256
4.4.1	Bedeutung transgener Pflanzen in der Landwirtschaft	149	5.5.3	Synthese von L-Ascorbinsäure	256
4.4.2	Transformationsmethoden	150	5.5.4	Tryptophan-Produktion durch rekombinante Bakterien	258
4.4.3	Biotechnologische Nutzung transgener Pflanzen	160	5.6	Herstellung von Proteinwirkstoffen	263
4.5	Säugetier-Zellkulturen	166	5.6.1	<i>Upstream processing</i>	264
4.5.1	Transiente Expression	167	5.6.2	<i>Downstream processing</i>	265
4.5.2	Stabile Expression	171	6	Vom biotechnologischen Wirkstoff zum Arzneimittel	281
4.5.3	Transfektionsmethoden	172	6.1	Anforderungen der Arzneibücher an sterile Arzneimittel mit biotechnologischen Wirkstoffen	281
4.5.4	Selektionsmarker	178	6.2	Instabilitätsreaktionen und Formulierung biotechnologischer Arzneistoffe	282
4.5.5	Produktions-Zelllinien	179	6.2.1	Instabilitätsreaktionen	282
4.6	Säugetiere	185	6.2.2	Formulierung und Darreichungsform	283
4.6.1	Transgenese	185	6.2.3	Produktstabilität	285
4.6.2	Regulation heterologer Genexpression	197	6.3	Besonderheiten biotechnologischer Wirkstoffe bei Herstellung, Transport, Lagerung und Anwendung	287
4.6.3	Proteinwirkstoffe aus transgenen Tieren	200	6.3.1	Herstellung steriler Fertigprodukte von Biopharmazeutika	287
4.7	Exkurs: Monoklonale Antikörper	201	6.3.2	Transport	293
4.7.1	Antikörperstruktur	204	6.3.3	Lagerung	294
4.7.2	Hybridoma-Technologie	205	6.3.4	Anwendung	295
4.7.3	Rekombinante monoklonale Antikörper	211	6.4	Analytische Untersuchungen am Fertigprodukt	297
5	Fermentation und Produktreinigung	227	6.4.1	Analytische Methoden	297
5.1	Produzenten	227	6.4.2	Laufzeit, Lagerbedingungen, Lagerhinweise	298
5.2	Bioreaktoren	232	6.5	Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an gentechnisch hergestellte Produkte	299
5.2.1	Kultivierung höherer Zellen	234	6.5.1	Definition	299
5.2.2	Feste Mikrocarrier	234	6.5.2	Herstellung	299
5.2.3	Makroporöse Mikrocarrier	235	6.5.3	Wirt-Vektor-System	300
5.2.4	Aggregatkulturen	235	6.5.4	Zellbanksysteme: Validierung und Kontrolle	302
5.2.5	Zelleinschluss	235	6.5.5	Validierung des Herstellungsprozesses	303
5.2.6	Bioreaktoren für Säuger-Zellkulturen	236	6.5.6	Identitätsprüfung	304
5.3	Fermentationsverfahren	239	6.5.7	Reinheitsprüfung	305
5.4	Beispiele für Biotransformationen	243			
5.4.1	Immobilisierung von Enzymen und Zellen	244			
5.4.2	Biotransformationen und Enzymreaktoren	245			
5.5	Beispiele für mikrobielle Biosynthesen	254			
5.5.1	Chymosin und die Käseherstellung	254			

6.5.8	Gehalt und Wirksamkeit	306	9	Genomik	379
6.5.9	Biologische Wirksamkeit	306	9.1	Genomprojekte	379
6.5.10	Struktur	306	9.1.1	Durchführung von Genomprojekten	380
6.5.11	Weitere Methoden	307	9.1.2	Erkenntnisse aus Genomprojekten	383
6.6	Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA)	307	9.1.3	Das menschliche Genom	385
6.6.1	Aufgabe	307	9.1.4	Das individuelle humane Genom	387
6.6.2	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht	308	9.2	Genomweite Genfunktionsanalyse	389
6.6.3	Der <i>Orphan-Drug</i> -Status	308	9.2.1	Analyse von Transkriptomen	391
6.6.4	<i>Biosimilars</i>	309	9.2.2	Analyse von Proteomen	394
7	Gentransfer-Arzneimittel und Stammzelltherapie	313	10	Molekulare Diagnostik	399
7.1	Gentherapie	313	10.1	Zytogenetik	400
7.1.1	Einführung	313	10.1.1	Postnataldiagnostik	400
7.1.2	Gentransfer-Arzneimittel	315	10.1.2	Pränataldiagnostik	401
7.2	Stammzelltherapie	331	10.1.3	Präimplantationsdiagnostik	402
7.2.1	Adulte Stammzellen	332	10.2	Molekulare Tumorzytogenetik	403
7.2.2	Fetale Stammzellen	334	10.3	Prädispositionsdiagnostik	405
7.2.3	Embryonale Stammzellen	334	10.4	Diagnostik von Infektionskrankheiten	407
7.3	Klonen	337	10.4.1	Immunologische Nachweistechiken	408
7.3.1	Klonen zu Fortpflanzungszwecken	337	10.4.2	Nukleinsäure-Amplifikations-techniken	410
7.3.2	Klonen zu therapeutischen Zwecken	338	10.4.3	Infektionsdiagnostik am Beispiel HIV	413
8	Identifizierung krankheitsrelevanter Gene	341	10.5	Pharmakogenetik	417
8.1	Vererbungsregeln	342	10.5.1	Arzneistoff-metabolisierende Enzyme	418
8.2	Positions-unabhängige Klonierung	344	10.5.2	Ursachen und Folgen genetischer Polymorphismen	419
8.2.1	Genbanken	345	10.5.3	Phänotypisierung	421
8.3	Positionelle Klonierung	352	10.5.4	Genotypisierung	421
8.4	Genfunktionsanalyse	361	10.5.5	Pharmakogenetik in der klinischen Diagnostik	423
8.4.1	Modellorganismen	362	10.6	Exkurs: DNA-Typisierung in den forensischen Wissenschaften	425
8.4.2	Komplementation	362			
8.4.3	Mausmodelle	363			
8.4.4	Interferenz durch RNA: Antisense RNA, siRNA, Ribozyme und Aptamere	365			
8.4.5	Zwei-Hybrid-Vektorsysteme	374			

Rekombinante Wirkstoffe

1 Angiogenesehemmer 435

- 1.1 Prinzip der Angiogenese 435
 - 1.1.1 Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) 436
 - 1.1.2 Die VEGF-Rezeptoren 437
- 1.2 Indikationen für Angiogenesehemmer 438
 - 1.2.1 Solide Tumore 438
 - 1.2.2 Altersabhängige feuchte Makuladegeneration 438
- 1.3 Wirkstoffe 439
 - 1.3.1 Bevacizumab (Avastin®) 439
 - 1.3.2 Ranibizumab (Lucentis®) 439
 - 1.3.3 Pegaptanib (Macugen®) 443
 - 1.3.4 Vergleichende Zusammenfassung 445

2 Antiallergika 447

- 2.1 Allergische Reaktion von Soforttyp 447
- 2.2 Wirkstoff 449
 - 2.2.1 Omalizumab (Xolair®) 449

3 Antianämika 453

- 3.1 Erythropoetin 453
 - 3.1.1 Die Struktur des menschlichen Erythropoetins 456
 - 3.1.2 Der Erythropoetin-Rezeptor 458
- 3.2 Wirkstoffe 459
 - 3.2.1 Epoetin alfa (Eprex®/Erypo®) 459
 - 3.2.2 Epoetin alfa, Biosimilar (Epoetin alfa HEXAL®, Binocrit®, Abseamed®) 462
 - 3.2.3 Epoetin theta (Biopoin®, Eporatio®) 464
 - 3.2.4 Epoetin zeta, Biosimilar (Silapo®, Retacrit®) 465
 - 3.2.5 Epoetin beta (NeoRecormon®) 467
 - 3.2.6 Epoetin delta (Dynepo®) 469
 - 3.2.7 Darbepoetin alfa (Aranesp®/ Nespo®) 469

- 3.2.8 Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (Mircera®) 470

- 3.2.9 Zusammenfassung 472

4 Antidiabetika und Hypoglykämika 475

- 4.1 Diabetes mellitus 475
 - 4.1.1 Struktur und Biosynthese des Insulins 478
 - 4.1.2 Physiologie des Insulins 479
 - 4.1.3 Die Konsequenzen eines Insulinmangels 480
 - 4.1.4 Der Insulinrezeptor 481
- 4.2 Biotechnische und gentechnische Herstellung von Insulin 482
 - 4.2.1 Human-Insulin in der Ph.Eur. 482
 - 4.2.2 Umwandlung von Schweine-Insulin in Human-Insulin der Firma Hoechst 483
 - 4.2.3 Die Alternative: Gentechnisch hergestelltes Insulin 485
 - 4.2.4 Exubera®, ein inhalativ zu applizierendes Normal-Insulin 490
- 4.3 Insulinanaloga 491
 - 4.3.1 Insulin Lispro (Liprolog®/Humalog®) 493
 - 4.3.2 Insulin aspart (NovoRapid®) 495
 - 4.3.3 Insulin glulisin (Apidra®) 497
 - 4.3.4 Insulin glargin (Lantus®/Optisulin®) 499
 - 4.3.5 Insulindetemir (Levemir®) 500
- 4.4 Glucagon und GLP-1 502
 - 4.4.1 Glucagon (GlucaGen®) 503
 - 4.4.2 GLP-1 504
 - 4.4.3 Exenatide (BYETTA®) 506
 - 4.4.4 Liraglutid (Victoza®) 507

5 Antiinfektiva 509

- 5.1 Interferone 509
 - 5.1.1 Einteilung der Interferone 510
 - 5.1.2 Interferon-Rezeptoren 513
 - 5.1.3 Biochemische und pharmakologische Eigenschaften der Interferone 513
- 5.2 Indikationen für Alpha-Interferone 517
 - 5.2.1 Die Hepatitiden als Hauptindikation für rekombinante Alfa-Interferone 518
 - 5.2.2 Krebserkrankungen 526

- 5.3 Rekombinante Alfa-Interferone 526
 - 5.3.1 Interferon alfa-2a (Lys-23; His-34) (Roferon®-A) 526
 - 5.3.2 Peginterferon alfa-2a (Lys-23; His-34) (Pegasys®) 526
 - 5.3.3 Interferon alfa-2b (Arg-23; His-34) (Intron A®) 529
 - 5.3.4 Peginterferon alfa-2b (Arg-23; His-34) (PegIntron®) 529
- 5.4 Interferon gamma (IFN- γ) 533
 - 5.4.1 Indikationen für Interferon gamma 535
 - 5.4.2 Rekombinantes Interferon gamma-1b (Imukin®) 536
 - 5.4.3 Auszug aus der Arzneibuchmonographie „Konzentrierte Interferon-gamma-1b-Lösung; Interferon gamma-1b solutio concentrata“ (6.0/1440) 537
- 5.5 RSV-bedingte Bronchiolitis und Pneumonie 538
 - 5.5.1 Palivizumab (Synagis®) 540
- 5.6 HIV-Infektion und AIDS 542
 - 5.6.1 Das HI-Virus 542
 - 5.6.2 Enfuvirtide (Fuzeon®) 547

6 Antipsoriatika 549

- 6.1 Psoriasis 549
- 6.2 Wirkstoffe 551
 - 6.2.1 Efalizumab (Raptiva®) 551
 - 6.2.2 Alefacept (Amevive®) 553
 - 6.2.3 Ustekinumab (Stelara®) 554
 - 6.2.4 Infliximab (Remicade®) 556
 - 6.2.5 Adalimumab (Humira®) 556
 - 6.2.6 Etanercept (Enbrel®) 556

7 Antirheumatika/Antiinflammatorika 557

- 7.1 Grundlagen der Entzündungsreaktionen 557
 - 7.1.1 Der Tumornekrosefaktor alpha 557
 - 7.1.2 Interleukin 1 561
 - 7.1.3 Interleukin 6 562
 - 7.1.4 Zellen des spezifischen Immunsystems 562

7.2 Indikationen für antiinflammatorische Biologicals 564

- 7.2.1 Rheumatoide Arthritis 564
- 7.2.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen 565
- 7.2.3 Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) 566
- 7.2.4 Psoriasis/Psoriasis-Arthritis 567
- 7.2.5 Die Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) 567

7.3 Wirkstoffe 570

- 7.3.1 Rituximab (MabThera®) 570
- 7.3.2 Infliximab (Remicade®) 571
- 7.3.3 Adalimumab (Humira®) 573
- 7.3.4 Golimumab (Simponi®) 576
- 7.3.5 Certolizumab pegol (Cimzia®) 577
- 7.3.6 Etanercept (Enbrel®) 580
- 7.3.7 Anakinra (Kineret®) 582
- 7.3.8 Abatacept (ORENCIA®) 583
- 7.3.9 Tocilizumab (RoActemra®) 586
- 7.3.10 Vergleichende Zusammenfassung 589
- 7.3.11 Rilonacept (Arcalyst®) 590
- 7.3.12 Canakinumab (Ilaris®) 593

8 Antithrombotika, Antikoagulanzen, Fibrinolytika 595

- 8.1 Hämostase 597
 - 8.1.1 Thrombozyten 597
 - 8.1.2 GPIIb/IIIa-Rezeptor 599
 - 8.1.3 Prothrombin – Thrombin 599
 - 8.1.4 Antithrombin III 601
 - 8.1.5 Hirudin 604
 - 8.1.6 Fibrinogen – Fibrin 606
- 8.2 Fibrinolyse 606
 - 8.2.1 Plasminogen – Plasmin 607
 - 8.2.2 Streptokinase 608
 - 8.2.3 Urokinase 611
 - 8.2.4 Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) 613
- 8.3 Rekombinante Wirkstoffe 615
 - 8.3.1 Antithrombotika 616
 - 8.3.2 Antikoagulanzen 620
 - 8.3.3 Fibrinolytika 623

- 9 Gerinnungsfaktoren 629**
 - 9.1 Blutgerinnung 629**
 - 9.1.1 Von-Willebrand-Faktor 633
 - 9.1.2 Faktor VII 637
 - 9.1.3 Faktor VIII 639
 - 9.1.4 Faktor IX 646
 - 9.1.5 Faktor X 650
 - 9.2 Rekombinante Wirkstoffe 653**
 - 9.2.1 Eptacog alfa (aktiviert) (Novoseven®) 653
 - 9.2.2 Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII 654
 - 9.2.3 Nonacog alfa (BeneFIX®) 659
 - 9.3 Nicht rekombinationstechnisch hergestellte Gerinnungsfaktor-Präparate 660**
 - 9.3.1 Faktor VII 662
 - 9.3.2 Faktor VIII 663
 - 9.3.3 Faktor IX 663
 - 9.3.4 Andere Gerinnungsfaktoren 664
- 10 Hämolyse-Inhibitor 665**
 - 10.1 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 665**
 - 10.2 Wirkstoff 668**
 - 10.2.1 Eculizumab (Soliris®) 668
- 11 Hormone bei Fertilitätsstörungen 671**
 - 11.1 Regulation der Gonadenfunktion 671**
 - 11.1.1 Gonadotropin-Releasing Hormon 671
 - 11.1.2 Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) 672
 - 11.1.3 Luteinisierendes Hormon (LH) 675
 - 11.1.4 Choriongonadotropin (hCG) 676
 - 11.1.5 Die Regulation des ovariellen Zyklus 678
 - 11.1.6 Assistierte Reproduktion 679
 - 11.2 Rekombinante Wirkstoffe 683**
 - 11.2.1 Follitropin beta (Puregon®) 683
 - 11.2.2 Follitropin beta (Fertavid®) 685
 - 11.2.3 Follitropin alfa (Gonal-[®]) 686
 - 11.2.4 Corifollitropin alfa (ELONVA®) 688
 - 11.2.5 Lutropin alfa (Luveris®) 689
 - 11.2.6 Follitropin alfa/Lutropin alfa (Pergoveris®) 690
 - 11.2.7 r-Choriongonadotropin alfa (Ovitrelle®) 691
- 12 Immunmodulatoren bei Multipler Sklerose 693**
 - 12.1 Multiple Sklerose 693**
 - 12.1.1 Klinik 694
 - 12.1.2 Immunopathogenese 698
 - 12.2 Die Bedeutung und Funktion von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen 699**
 - 12.2.1 Adhäsionsmoleküle 700
 - 12.2.2 Proinflammatorisch wirkende Zytokine 701
 - 12.2.3 Antiinflammatorisch wirkende Zytokine 701
 - 12.3 Wirkstoffe 702**
 - 12.3.1 Interferon beta-1b (Betaferon® und Extavia®) 703
 - 12.3.2 Interferon beta-1a (Rebif®) 704
 - 12.3.3 Interferon beta-1a (Avonex®) 705
 - 12.3.4 Natalizumab (Tysabri®) 707
 - 12.3.5 Andere Antikörper 710
 - 12.3.6 Glatirameracetat (Copaxone®) 712
 - 12.3.7 Zusammenfassung 713
- 13 Immunsuppressiva zur Transplantat-Abstoßungsprophylaxe 715**
 - 13.1 Transplantationen 715**
 - 13.1.1 Das HLA-System (*human leucocyte antigens*) 716
 - 13.1.2 T-Zellen und Abstoßungsreaktion 717
 - 13.2 Wirkstoffe 720**
 - 13.2.1 ATG-Fresenius® S 721
 - 13.2.2 Thymoglobuline® 722
 - 13.2.3 Muromomab (Orthoclone OKT®3) 722
 - 13.2.3 Basiliximab (Simulect®) 724
 - 13.2.4 Daclizumab (Zenapax®) 725
- 14 Impfstoffe 729**
 - 14.1 Hepatitis-B-Infektionen 730**
 - 14.1.1 Das Hüllprotein HBsAg 731
 - 14.1.2 Infektion der Zielzelle 732

- 14.1.3 Übertragungsweg und Verbreitung 733
- 14.1.4 Klinik 733
- 14.2 Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) 734
 - 14.2.1 Infektion der Zielzelle 734
 - 14.2.2 Klinik 735
- 14.3 Pneumokokken-Infektion 737
 - 14.3.1 *Streptococcus pneumoniae* 737
 - 14.3.2 Klinik 738
- 14.4 Cholera 738
 - 14.4.1 Cholera-Infektion 738
 - 14.4.2 Cholera-Toxin 739
- 14.5 Wirkstoffe 740
 - 14.5.1 Hepatitis-B-Impfstoff im Arzneibuch 742
 - 14.5.2 Hepatitis-B-Impfstoff (rdNS) (HBVAXPRO®) 742
 - 14.5.3 Hepatitis-B (rdNA)-Impfstoff (Fendrix®, Engerix®-B) 744
 - 14.5.4 Humaner Papillomvirus-Impfstoff (Cervarix®) 745
 - 14.5.5 Humaner Papillomvirus-Impfstoff (Gardasil®) 746
 - 14.5.6 Pneumokokken-Konjugatimpfstoff (Synflorix®) 748
 - 14.5.7 Orale Cholera-Impfstoff (Dukoral®) 749
- 15 Knochenwachstumsfaktoren 751
 - 15.1 *Bone morphogenetic proteins* (BMPs) 751
 - 15.2 Rezeptoren und Aktivierung 752
 - 12.2.1 Typ-I-Rezeptoren 753
 - 12.2.2 Typ-II-Rezeptoren 754
 - 12.2.3 Die Smad-Familie 754
 - 15.3 Wirkstoffe 755
 - 15.3.1 Diboterminalfa (InductOs®) 755
 - 15.3.2 Eptoterminalfa (Osigraft®) 757
- 16 Mucoviszidose-Therapeutika 761
 - 16.1 Mucoviszidose 761
 - 16.1.1 Der CF-Transmembrane-Conductance-Regulator (CFTR) 761
 - 16.1.2 Klinik 763
 - 16.1.3 DNase I 765
 - 16.2 Wirkstoff 765
 - 16.2.1 Dornase alfa (Pulmozyme®) 765
- 17 Osteoporose-Therapeutika 767
 - 17.1 Das Skelettsystem 767
 - 17.1.1 Aufbau des Knochengewebes 767
 - 17.1.2 Knochenumbau 767
 - 17.1.3 Calcium-Homöostase 769
 - 17.2 Osteoporose 773
 - 17.3 Wirkstoffe 774
 - 17.3.1 Teriparatid (Forsteo®) 774
 - 17.3.2 Parathyroidhormon (Preotact®) 776
 - 17.3.3 Lachs-Calcitonin (Forcaltonin®) 777
- 18 Sepsis-Therapeutika 779
 - 18.1 Die Sepsis 779
 - 18.1.1 Die Pathophysiologie der Gerinnung im Laufe einer Sepsis 779
 - 18.1.2 Protein C 781
 - 18.2 Wirkstoff 784
 - 18.2.1 Drotrecogin alfa (Xigris®) 784
- 19 Substitutionstherapeutika bei lysosomalen Speicherkrankheiten 787
 - 19.1 Das lysosomale Kompartiment 787
 - 19.1.1 Die Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren 788
 - 19.2 Lysosomale Speicherkrankheiten 788
 - 19.2.1 Lipidosen 789
 - 19.2.2 Mukopolysaccharidosen (MPS) 793
 - 19.2.3 Glycogenosen 799
 - 19.3 Wirkstoffe 801
 - 19.3.1 Imiglucerase (Cerezyme®) 801
 - 19.3.2 Agalsidase alfa (Replagal®) 803
 - 19.3.3 Agalsidase beta (Fabrazyme®) 806
 - 19.3.4 Laronidase (Aldurazyme®) 807
 - 19.3.5 Idursulfase (Elaprase®) 808

19.3.6	Galsulfase (Naglazyme®)	809	21.6.1	Angiogeneseinhibitoren	873
19.3.7	Aglucosidase alfa (Myozyme®)	811	21.6.2	Aminosäuren abbauende Enzyme	875
20	Thrombozytenwachstumsfaktor	815	21.7	Supportive Strategien	877
20.1	Chronische immun-(idiopathische) thrombozytopenische Purpura (ITP)	815	21.7.1	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)	878
20.1.1	Pathophysiologie	815	21.7.2	Keratinocyten-Wachstumsfaktor (KGF)	884
20.1.2	Thrombopoetin und Thrombopoetinrezeptor	816	21.7.3	Urat-Oxidase	887
20.2	Wirkstoff	817	21.7.4	Thyreotropin (TSH)	890
20.2.1	Romiplostim (Nplate®)	817	22	Wachstumshormone	895
21	Tumorthapeutika	821	22.1	Die Wachstumshormon-/IGF-1-Achse	895
21.1	Tumorentstehung	821	22.1.1	Somatropin	897
21.1.1	Onkogene	823	22.1.2	<i>Insulin-like growth factor 1</i> (IGF-1)	899
21.1.2	MicroRNA-Gene	830	22.1.3	Indikationen	901
21.2	Zytokine in der Tumorthherapie	832	22.2	Menschliche Wachstumshormonpräparate: Rekombinantes Somatotropin	910
21.2.1	Interleukin 2 (IL-2)	833	22.2.1	Somatropin (Humatrope®)	912
21.2.2	Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α)	834	22.2.2	Somatropin (Genotropin® MiniQuick)	913
21.2.3	Interferon alpha (IFN-α)	835	22.2.3	Somatropin (NutropinAq®)	915
21.3	Rekombinante Zytokine als Tumorthapeutika	836	22.2.4	Somatropin (Zomacton®)	915
21.3.1	Aldesleukin (Proleukin®)	836	22.2.5	Somatropin (Norditropin NordiFlex® bzw. Norditropin SimpleXx®)	916
21.3.2	Tasonermin (Beromun®)	836	22.2.6	Somatropin (Saizen®)	919
21.3.3	Alfa-Interferone	838	22.2.7	Somatropin (Omnitrope®)	921
21.4	Inhibitoren der Signaltransduktion als Tumorthapeutika	843	22.2.8	Somatropin (Valtropin®)	921
21.4.1	Inhibitoren des Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 1 (EGFR)	844	22.2.9	Vergleichende Zusammenfassung	923
21.4.2	Inhibitoren des Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2)	851	22.2.10	Mecasermin (Increlex®)	924
21.5	Markierungsstrategien von Tumorzellen	857	22.2.11	Pegvisomant (Somavert®)	926
21.5.1	Markierung des CD20-Epitops bei Non-Hodgkin-Lymphom	858	23	Wundheilung	929
21.5.2	Markierung des CD52-Epitops bei CLL und NHL	867	23.1	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i> (PDGF)	929
21.5.3	Markierung von EpCAM	871	23.2	Wirkstoff	931
21.6	Aushungerungsstrategien von Tumorzellen	873	23.2.1	Becaplermin (Regranex®)	931
			Übersicht der in Teil II genannten Wirkstoffe	933	
			Abkürzungsverzeichnis	937	
			Stichwortverzeichnis	943	
			Die Autoren	963	