

Inhaltsverzeichnis

Grundlagen der Gentechnik

- | | |
|---|---|
| <p>1 Einführung 3</p> <p>1.1 Die biologische Revolution 3</p> <p>1.1.1 Die Vorgeschichte zur Gentechnik 3</p> <p>1.1.2 Die Geschichte der Gentechnik 5</p> <p>1.1.3 Kommerzialisierung der Molekularbiologie 7</p> <p>1.2 Biotechnik vs. Gentechnik 15</p> <p>1.2.1 Biotechnik 15</p> <p>1.2.2 Gentechnik 17</p> <p>1.2.3 Molekularbiologie, eine interdisziplinäre Wissenschaft 18</p> <p>2 Prinzipien der Gentechnik 19</p> <p>2.1 Die DNA 19</p> <p>2.1.1 Bau der DNA 19</p> <p>2.1.2 Denaturierung von DNA 22</p> <p>2.1.3 Molekülgröße und Form der DNA 23</p> <p>2.1.4 Superhelikale DNA 24</p> <p>2.1.5 DNA-Analytik 26</p> <p>2.2 Chemische DNA-Synthese 30</p> <p>2.3 Enzymatische DNA-Synthese 33</p> <p>2.3.1 DNA-Polymerasen 33</p> <p>2.3.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 34</p> <p>2.3.3 Variationen der PCR 42</p> <p>2.3.4 PCR in der Diagnostik 49</p> <p>2.3.5 DNA-Sequenzierung 51</p> <p>2.4 Klonieren in <i>Escherichia coli</i> 56</p> <p>2.4.1 Restriktionsendonukleasen 57</p> <p>2.4.2 DNA-Transfersysteme für <i>E. coli</i> 60</p> <p>2.4.3 Vektoren für die <i>E.-coli</i>-Transformation 61</p> <p>2.4.4 Verknüpfen von DNA-Fragmenten 72</p> <p>2.4.5 Oligonukleotid-gerichtete Mutagenese 75</p> | <p>3 Genexpression 79</p> <p>3.1 Umsetzung der genetischen Information 79</p> <p>3.1.1 Der universelle genetische Code 80</p> <p>3.1.2 Genexpression in Bakterien 81</p> <p>3.1.2 Genexpression in Eukaryonten 89</p> <p>3.2 Herstellung rekombinanter Expressionseinheiten 95</p> <p>3.2.1 Informationen über Gene und Proteine: Internet-Datenbanken 96</p> <p>3.2.2 Isolierung genomischer DNA 97</p> <p>3.2.3 Isolierung von mRNA 99</p> <p>3.2.4 Synthese einer mRNA-Kopie 100</p> <p>3.2.5 Herstellung funktioneller Expressionseinheiten 104</p> <p>3.3 Posttranslationale Modifikationen an Proteinen 107</p> <p>3.3.1 Glycosylierung 107</p> <p>3.3.2 Andere Modifikationen 113</p> <p>4 Expressionssysteme zur Proteinherstellung 115</p> <p>4.1 Bakterien 115</p> <p>4.1.1 Regulierbare Operons 115</p> <p>4.1.2 Optimierung der Translationseffizienz 121</p> <p>4.1.3 Sekretionssysteme 122</p> <p>4.1.4 Fusionssysteme zur effizienten Produktreinigung 124</p> <p>4.1.5 Plasmidstabilisierung 125</p> <p>4.1.6 Möglichkeiten, rekombinante Stämme zu stabilisieren 126</p> <p>4.2 Pilze 128</p> <p>4.2.1 Hefen 128</p> <p>4.2.2 Filamentöse Pilze 145</p> <p>4.3 Insekten und Insektenzellen 146</p> <p>4.3.1 Baculovirus 147</p> <p>4.3.2 Insekten-Zelllinien 149</p> |
|---|---|

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

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

- 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; Interferoni 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 Darm-erkrankungen 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 (BeneFLIX®) 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-f®) 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 Dibotetermin alfa (InductOs®) 755
 - 15.3.2 Eptotetermin alfa (Osigräft®) 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
 19.3.7 Aglucosidase alfa (Myozyme®) 811
- 20 Thrombozytenwachstumsfaktor 815**
- 20.1 Chronische immun-(idiopathische) thrombozytopenische Purpura (ITP) 815
- 20.1.1 Pathophysiologie 815
 20.1.2 Thrombopoetin und Thrombopoetinrezeptor 816
- 20.2 Wirkstoff 817
- 20.2.1 Romiplostim (Nplate®) 817
- 21 Tumortheraeutika 821**
- 21.1 Tumorentstehung 821
- 21.1.1 Onkogene 823
 21.1.2 MicroRNA-Gene 830
- 21.2 Zytokine in der Tumortheraeutik 832
- 21.2.1 Interleukin 2 (IL-2) 833
 21.2.2 Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) 834
 21.2.3 Interferon alpha (IFN- α) 835
- 21.3 Rekombinante Zytokine als Tumortheraeutika 836
- 21.3.1 Aldesleukin (Proleukin®) 836
 21.3.2 Tasonermin (Beromun®) 836
 21.3.3 Alfa-Interferone 838
- 21.4 Inhibitoren der Signaltransduktion als Tumortheraeutika 843
- 21.4.1 Inhibitoren des Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 1 (EGFR) 844
 21.4.2 Inhibitoren des Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) 851
- 21.5 Markierungsstrategien von Tumorzellen 857
- 21.5.1 Markierung des CD20-Epitops bei Non-Hodgkin-Lymphom 858
 21.5.2 Markierung des CD52-Epitops bei CLL und NHL 867
 21.5.3 Markierung von EpCAM 871
- 21.6 Aushungerungsstrategien von Tumorzellen 873
- 21.6.1 Angiogeneseinhibitoren 873
 21.6.2 Aminosäuren abbauende Enzyme 875
- 21.7 Supportive Strategien 877
- 21.7.1 Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) 878
 21.7.2 Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) 884
 21.7.3 Urat-Oxidase 887
 21.7.4 Thyreotropin (TSH) 890
- 22 Wachstumshormone 895**
- 22.1 Die Wachstumshormon-/IGF-1-Achse 895
- 22.1.1 Somatropin 897
 22.1.2 *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1) 899
 22.1.3 Indikationen 901
- 22.2 Menschliche Wachstumshormonpräparate: Rekombinantes Somatropin 910
- 22.2.1 Somatropin (Humatrope®) 912
 22.2.2 Somatropin (Genotropin® MiniQuick) 913
 22.2.3 Somatropin (NutropinAq®) 915
 22.2.4 Somatropin (Zomacton®) 915
 22.2.5 Somatropin (Norditropin NordiFlex® bzw. Norditropin SimpleXx®) 916
 22.2.6 Somatropin (Saizen®) 919
 22.2.7 Somatropin (Omnitrope®) 921
 22.2.8 Somatropin (Valtropin®) 921
 22.2.9 Vergleichende Zusammenfassung 923
 22.2.10 Mecasermin (Increlex®) 924
 22.2.11 Pegvisomant (Somavert®) 926
- 23 Wundheilung 929**
- 23.1 *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) 929
- 23.2 Wirkstoff 931
- 23.2.1 Becaplermin (Regranex®) 931
- Übersicht der in Teil II genannten Wirkstoffe 933**
- Abkürzungsverzeichnis 937**
- Stichwortverzeichnis 943**
- Die Autoren 963**