

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>v</b>	<b>4</b>	<b>Wirt-Vektor-Systeme zur Proteinherstellung</b>	<b>73</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>xv</b>			
<b>1 Die bio(techno)logische Revolution</b>	<b>1</b>	<b>4.1</b>	<b>Rekombinante Expressionseinheiten</b>	<b>73</b>
<b>1.1 Von der klassischen Genetik zur Gentechnik</b>	<b>1</b>	4.1.1	Informationen über Gene und Proteine: Wissenschaftliche Datenbanken	73
<b>1.2 Gentechnik und Biotechnik</b>	<b>6</b>	4.1.2	Isolierung genetischer Information	74
<b>2 DNA-Rekombinationstechnologie</b>	<b>9</b>	4.1.3	Auswahl geeigneter Produktionszellen	76
<b>2.1 Die DNA</b>	<b>9</b>	<b>4.2</b>	<b>Proteinherstellung in Bakterien</b>	<b>81</b>
2.1.1 Aufbau der DNA	9	4.2.1	Steuerung der Transkription von Transgenen	81
2.1.2 Denaturierung von DNA	11	4.2.2	Optimierung der Translation von Transgenen	85
2.1.3 Größe und Topologie der DNA	12	4.2.3	Sekretion und <i>N</i> -Glycosylierung von Proteinen durch Bakterien	85
2.1.4 DNA-Analytik	14	4.2.4	Fusionssysteme zur effizienten Produktreinigung	86
2.1.5 Chemische DNA-Synthese	17	4.2.5	Plasmidstabilisierung in Produktionsstämmen	87
<b>2.2 Enzymatische DNA-Synthese</b>	<b>18</b>	<b>4.3</b>	<b>Proteinherstellung in Hefen</b>	<b>90</b>
2.2.1 DNA-Polymerasen	18	4.3.1	Vektorsysteme für die Proteinherstellung in Hefen	91
2.2.2 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	19	4.3.2	Transformation von Hefezellen	92
2.2.3 Variationen der PCR	24	4.3.3	Heterologe Expression von Proteinen in Hefen	94
2.2.4 DNA-Sequenzierung	27	<b>4.4</b>	<b>Proteinherstellung in Insekten- Zellkulturen</b>	<b>97</b>
<b>2.3 Prinzipien der Gentechnik</b>	<b>34</b>	4.4.1	Baculovirus als Gentransfersystem	97
2.3.1 Gezieltes Schneiden von DNA: Restriktionsendonukleasen	35	4.4.2	Transfektion von Insekten- Zellkulturzellen	99
2.3.2 Rekombinieren von DNA-Fragmenten: DNA-Ligasen	37	<b>4.5</b>	<b>Transgene Pflanzen</b>	<b>99</b>
2.3.3 Amplifizieren rekombinierter DNA: Transformation von Bakterien	38	4.5.1	Transformationsmethoden	100
<b>3 Grundsätze der Proteinexpression</b>	<b>44</b>	4.5.2	Selektionsmarker zur Etablierung transgener Pflanzen	104
<b>3.1 Umsetzung genetischer Information in Proteine</b>	<b>44</b>	4.5.3	Regeneration transgener Pflanzen	105
<b>3.2 Genexpression in Prokaryonten</b>	<b>46</b>	4.5.4	Verhinderung der Ausbreitung transgener Pflanzen	105
3.2.1 Transkription	46	4.5.5	Manipulation von Sekundärstoffmustern in Medizinalpflanzen	107
3.2.2 Translation	48	4.5.6	Produktion von Naturstoffen in Pflanzen-Zellkulturen	107
<b>3.3 Genexpression in Eukaryonten</b>	<b>54</b>	4.5.7	Proteinexpression in transgenen Pflanzen-Zellkulturen	109
<b>3.4 Posttranslationale Modifikationen an Proteinen</b>	<b>57</b>	4.5.8	Proteinexpression in Pflanzen	109
3.4.1 Proteolytische Prozessierung von Proteinen	58			
3.4.2 Glycosylierung von Proteinen	60			
3.4.3 Glycoengineering	66			

<b>4.6</b>	<b>Proteinherstellung in Säugetier-Zellkulturen</b> .....	<b>111</b>	<b>6.2</b>	<b>Fermentation</b> .....	<b>164</b>
4.6.1	Transiente versus stabile Expression .....	112	6.2.1	Zellkulturmedien .....	164
4.6.2	Methoden zum Einführen von DNA in Säugetierzellen .....	112	6.2.2	Wachstumskinetik und Produktbildung ...	166
4.6.3	Selektionsmarker zur Identifizierung transfizierter Säugetierzellen .....	115	6.2.3	Fermentationsverfahren .....	168
4.6.4	Regulation heterologer Genexpression in Säugetierzellen .....	115	<b>6.3</b>	<b>Produkt-Aufarbeitung</b> .....	<b>169</b>
4.6.5	Produktionszelllinien .....	117	6.3.1	Zellernte .....	169
<b>4.7</b>	<b>Genetisch veränderte Säugetiere</b> .....	<b>121</b>	6.3.2	Zellaufschluss .....	171
4.7.1	Transgene Tiere .....	122	6.3.3	Produkt-Reinigung .....	172
4.7.2	Knockout-Mäuse .....	123	<b>7</b>	<b>Vom biotechnologischen Wirkstoff zum Arzneimittel</b> .....	<b>183</b>
4.7.3	Wirkstoffproduktion in transgenen Säugetieren .....	127	<b>7.1</b>	<b>Anforderungen der Arzneibücher an sterile Arzneimittel mit biotechnologischen Wirkstoffen</b> .....	<b>183</b>
<b>5</b>	<b>Monoklonale Antikörper</b> .....	<b>130</b>	<b>7.2</b>	<b>Instabilitätsreaktionen und Formulierung biotechnologischer Arzneistoffe</b> .....	<b>184</b>
<b>5.1</b>	<b>Struktur von Antikörpern</b> .....	<b>130</b>	7.2.1	Instabilitätsreaktionen .....	184
<b>5.2</b>	<b>Hybridom-Technologie</b> .....	<b>133</b>	7.2.2	Formulierung und Darreichungsform .....	186
5.2.1	Immunisierung von Mäusen .....	133	7.2.3	Produktstabilität .....	187
5.2.2	Fusion von Milzzellen mit Myelomzellen .....	134	<b>7.3</b>	<b>Besonderheiten biotechnologischer Wirkstoffe bei Herstellung, Transport, Lagerung und Anwendung</b> .....	<b>188</b>
5.2.3	Selektion der fusionierten Hybridomzellen .....	134	7.3.1	Herstellung steriler Fertigprodukte von Biopharmazeutika .....	188
5.2.4	Etablierung der antikörperproduzierenden Hybridomzellen .....	136	7.3.2	Transport .....	193
<b>5.3</b>	<b>Humanisierte Antikörper</b> .....	<b>138</b>	7.3.3	Lagerung .....	194
<b>5.4</b>	<b>Vollständig humane Antikörper</b> .....	<b>140</b>	7.3.4	Anwendung .....	194
5.4.1	Phage-Display-Technologie .....	141	<b>7.4</b>	<b>Analytische Untersuchungen am Fertigprodukt</b> .....	<b>196</b>
5.4.2	HuCal <sup>®</sup> -System .....	143	7.4.1	Analytische Methoden .....	196
5.4.3	Transgene Mäuse zur Herstellung humaner Antikörper .....	144	7.4.2	Laufzeit, Lagerbedingungen, Lagerhinweise .....	197
5.4.4	Gewinnung humaner monoklonaler Antikörper von Patienten .....	147	<b>7.5</b>	<b>Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an gentechnisch hergestellte Produkte</b> .....	<b>198</b>
<b>5.5</b>	<b>Antikörperfragmente</b> .....	<b>148</b>	7.5.1	Definition .....	198
<b>5.6</b>	<b>Nanoantikörper</b> .....	<b>149</b>	7.5.2	Herstellung .....	198
<b>5.7</b>	<b>Bispezifische Antikörper</b> .....	<b>151</b>	7.5.3	Wirt-Vektor-System .....	198
<b>5.8</b>	<b>Namensgebung bei Antikörper-Wirkstoffen</b> .....	<b>153</b>	7.5.4	Zellbanksysteme: Validierung und Kontrolle .....	200
<b>5.9</b>	<b>Fusionsproteine mit Fc-Teilen von Antikörpern</b> .....	<b>156</b>	7.5.5	Validierung des Herstellungsprozesses .....	201
<b>5.10</b>	<b>Chimäre Antigenrezeptoren</b> .....	<b>158</b>	7.5.6	Identitätsprüfung .....	202
<b>6</b>	<b>Biotechnische Produktion von Proteinwirkstoffen</b> .....	<b>161</b>	7.5.7	Reinheitsprüfung .....	202
<b>6.1</b>	<b>Bioreaktoren</b> .....	<b>161</b>	7.5.8	Gehalt und Wirksamkeit .....	203
			7.5.9	Biologische Wirksamkeit .....	203
			7.5.10	Struktur .....	203
			7.5.11	Weitere Methoden .....	203

<b>7.6</b>	<b>Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) .....</b>	<b>204</b>	<b>10</b>	<b>Genfunktionsanalyse, Gendiagnostik und stratifizierte Pharmakotherapie .....</b>	<b>254</b>
7.6.1	Aufgabe .....	204	<b>10.1</b>	<b>Genomprojekte .....</b>	<b>254</b>
7.6.2	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht .....	204	10.1.1	Durchführung von Genomprojekten .....	255
7.6.3	Der Orphan-Drug-Status .....	204	10.1.2	Erkenntnisse aus Genomprojekten .....	257
<b>8</b>	<b>Biosimilars .....</b>	<b>206</b>	10.1.3	Das Genom des Menschen .....	259
<b>8.1</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>206</b>	10.1.4	Das individuelle menschliche Genom .....	261
<b>8.2</b>	<b>Definition .....</b>	<b>206</b>	<b>10.2</b>	<b>Genfunktionsanalyse .....</b>	<b>263</b>
<b>8.3</b>	<b>Zulassung eines Biosimilars .....</b>	<b>207</b>	10.2.1	Genetische Komplementation .....	263
<b>8.4</b>	<b>Die EMA als zentrales Kompetenzzentrum für Biopharmazeutika .....</b>	<b>208</b>	10.2.2	Genexpressionsanalyse .....	264
<b>8.5</b>	<b>Der Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit .....</b>	<b>208</b>	10.2.3	Proteomik .....	266
<b>8.6</b>	<b>Eindeutige Identifizierung des Arzneimittels .....</b>	<b>210</b>	10.2.4	Reportergene .....	269
<b>8.7</b>	<b>Extrapolation der Indikationen .....</b>	<b>210</b>	10.2.5	Modellorganismen .....	274
<b>8.8</b>	<b>Austausch von Biosimilars (Switching) ...</b>	<b>210</b>	10.2.6	Mausmodelle .....	276
<b>9</b>	<b>Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) .....</b>	<b>214</b>	<b>10.3</b>	<b>Posttranskriptionelle Genregulation .....</b>	<b>277</b>
<b>9.1</b>	<b>Gentherapie .....</b>	<b>214</b>	10.3.1	Regulation der Genexpression durch Antisense-Oligonukleotide .....	277
9.1.1	Konzept .....	214	10.3.2	Regulation der Genexpression durch siRNA .....	278
9.1.2	Nichtvirale Gentransfer-Vektoren .....	218	10.3.3	RNA-basierte Wirkstoffe .....	281
9.1.3	Retrovirale Gentransfer-Vektoren .....	219	<b>10.4</b>	<b>Diagnostik von Genmutationen .....</b>	<b>284</b>
9.1.4	Lentivirale Gentransfer-Vektoren .....	224	10.4.1	Molekulargenetische Diagnostik .....	284
9.1.5	Adenovirale Gentransfer-Vektoren .....	226	10.4.2	SNP-Bestimmung über Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen .....	284
9.1.6	Adenoassoziierte virale Gentransfer-Vektoren .....	228	10.4.3	Allelspezifische PCR .....	285
9.1.7	Onkolytische Viren .....	230	10.4.4	SNP-Analyse durch DNA-Sequenzierung ..	286
9.1.8	Namensgebung bei Gentherapeutika .....	232	10.4.5	Massenspektrometrische SNP-Analytik .....	286
<b>9.2</b>	<b>Genreparatur .....</b>	<b>232</b>	<b>10.5</b>	<b>Genomweite Gendiagnostik .....</b>	<b>288</b>
9.2.1	Zelluläre Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen .....	233	10.5.1	Zytogenetische Diagnostik .....	288
9.2.2	Zinkfinger-Nukleasen und TALENs .....	234	10.5.2	DNA-Microarrays .....	291
9.2.3	CRISPR/Cas-Systeme .....	235	10.5.3	Genomweite Assoziationsstudien .....	292
9.2.4	Therapeutische Anwendungen der Genom-Editierung mit CRISPR/Cas9 .....	243	10.5.4	Vererbungsregeln .....	294
9.2.5	Das Gene-drive-Konzept .....	245	<b>10.6</b>	<b>Stratifizierte Pharmakotherapie .....</b>	<b>296</b>
<b>9.3</b>	<b>Stammzelltherapie .....</b>	<b>246</b>	10.6.1	Arzneistoffmetabolisierende Enzyme .....	297
9.3.1	Adulte humane Stammzellen .....	247	10.6.2	Phänotypisierung .....	298
9.3.2	Humane embryonale Stammzellen .....	248	10.6.3	Genotypisierung .....	299
9.3.3	Somatischer Kerntransfer zum Klonen adulter Zellen .....	249	10.6.4	Beispiele für pharmakogenetische Interaktionen .....	300
9.3.4	Induzierte pluripotente Stammzellen .....	252	<b>11</b>	<b>Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen .....</b>	<b>307</b>
			<b>11.1</b>	<b>Therapie der renalen Anämie .....</b>	<b>307</b>
			11.1.1	Erythropoetin .....	307
			11.1.2	Struktur des menschlichen Erythropoetins .....	309
			11.1.3	Erythropoetin-Rezeptor .....	310
			11.1.4	Erythropoetin-Arzneimittel .....	311

<b>11.2</b>	<b>Therapie der Polycythaemia vera .....</b>	<b>315</b>	<b>13</b>	<b>Augenkrankheiten .....</b>	<b>383</b>
<b>11.3</b>	<b>Therapie von Hämoglobinopathien .....</b>	<b>317</b>	<b>13.1</b>	<b>Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration .....</b>	<b>383</b>
11.3.1	Formen von Hämoglobinopathien .....	317	13.1.1	Krankheitsbild .....	383
11.3.2	Therapie von Hämoglobinopathien .....	318	13.1.2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) .....	384
11.3.3	Gentherapeutische Ansätze bei Hämoglobinopathien .....	321	13.1.3	Angiopoietin-2 (ANG2) .....	384
<b>11.4</b>	<b>Therapie und Prophylaxe von Blutgerinnungsstörungen .....</b>	<b>323</b>	13.1.4	Angiogenese-Hemmer .....	385
11.4.1	Blutgerinnungskaskade .....	323	<b>13.2</b>	<b>Therapie der vitreomakulären Traktion .....</b>	<b>390</b>
11.4.2	von-Willebrand-Faktor .....	326	13.2.1	Krankheitsbild .....	390
11.4.3	Arzneimittel zur Substitution des von-Willebrand-Faktors .....	328	13.2.2	Therapieoptionen .....	390
11.4.4	Blutgerinnungsfaktor VIII .....	328	<b>13.3</b>	<b>Therapie der neurotrophen Keratitis .....</b>	<b>392</b>
11.4.5	Arzneimittel zur Substitution von FVIII .....	332	13.3.1	Nervenwachstumsfaktor .....	392
11.4.6	Blutgerinnungsfaktor IX .....	342	13.3.2	Therapeutische Verwendung von NGF .....	393
11.4.7	Arzneimittel zur Substitution von FIX .....	344	<b>13.4</b>	<b>Therapie von erblichen Netzhautdystrophien .....</b>	<b>394</b>
11.4.8	Blutgerinnungsfaktor VII .....	348	<b>14</b>	<b>Autoimmunerkrankungen .....</b>	<b>397</b>
11.4.9	Arzneimittel zur Substitution von FVII .....	349	<b>14.1</b>	<b>Therapie von rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen .....</b>	<b>397</b>
11.4.10	Blutgerinnungsfaktor XIII .....	351	14.1.1	Rheumatoide Arthritis .....	397
11.4.11	Arzneimittel zur Substitution von FXIII .....	352	14.1.2	Juvenile idiopathische Arthritis .....	399
<b>11.5</b>	<b>Therapie und Prophylaxe von Thrombosen .....</b>	<b>352</b>	14.1.3	Ankylosierende Spondylitis .....	399
11.5.1	Regulation der Thrombozytenaggregation .....	354	14.1.4	Psoriasis-Arthritis .....	400
11.5.2	GPIIb/IIIa-Rezeptor .....	355	14.1.5	Systemischer Lupus erythematodes .....	400
11.5.3	Thrombozytenaggregationshemmer .....	356	14.1.6	Tumornekrosefaktor .....	401
11.5.4	Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung .....	357	14.1.7	Neutralisierung von TNF .....	403
11.5.5	Regulation der Fibrinolyse .....	358	14.1.8	Interleukin-1 $\beta$ .....	413
11.5.6	Gewebe-Plasminogenaktivator .....	360	14.1.9	Neutralisierung von IL-1 $\beta$ .....	414
11.5.7	Rekombinante Fibrinolytika .....	362	14.1.10	Interleukin-6 .....	415
<b>11.6</b>	<b>Antidote gegen direkte orale Antikoagulanzen .....</b>	<b>365</b>	14.1.11	Neutralisierung von IL-6 .....	415
11.6.1	Neutralisation direkter Thrombin-Inhibitoren .....	365	14.1.12	Neutralisierung von IL-17A .....	418
11.6.2	Neutralisation direkter FXa-Inhibitoren .....	366	14.1.13	Reduktion der T-Zell-Aktivierung .....	418
<b>12</b>	<b>Allergische Entzündungsreaktionen .....</b>	<b>369</b>	14.1.14	Depletion von B-Zellen .....	421
<b>12.1</b>	<b>Therapie des allergischen Asthmas .....</b>	<b>369</b>	14.1.15	B-Zell-aktivierender Faktor (BLys) .....	422
12.1.1	Asthma bronchiale .....	369	14.1.16	Inhibition von Typ-I-Interferonen .....	423
12.1.2	Senkung des IgE-Spiegels .....	371	<b>14.2</b>	<b>Therapie der Plaque-Psoriasis .....</b>	<b>424</b>
12.1.3	Inhibition von IL-4/13-Wirkungen .....	374	14.2.1	Neutralisierung von TNF .....	425
12.1.4	Senkung des IL-5-Spiegels .....	375	14.2.2	Interleukine IL-12 und IL-23 .....	425
12.1.5	Senkung des TSLP-Spiegels .....	379	14.2.3	Neutralisierung von IL-12 und IL-23 .....	426
<b>12.2</b>	<b>Therapie der atopischen Dermatitis .....</b>	<b>380</b>	14.2.4	Interleukin-17 .....	429
12.2.1	Atopische Dermatitis .....	380	14.2.5	Neutralisierung von IL-17 .....	430
			<b>14.3</b>	<b>Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis .....</b>	<b>434</b>
			14.3.1	Interleukin-36 .....	434
			14.3.2	Generalisierte pustulöse Psoriasis .....	435
			14.3.3	Neutralisation von IL-36-Wirkungen .....	435

<b>14.4</b>	<b>Therapie entzündlicher Darmerkrankungen</b> .....	<b>436</b>	15.2.13	Lysosomale $\alpha$ -Mannosidase .....	489
14.4.1	Neutralisierung von TNF .....	437	15.2.14	Saure Lipase A .....	489
14.4.2	Neutralisierung von IL-12 und IL-23 .....	437	15.2.15	Tripeptidyl-Peptidase 1 .....	491
14.4.3	Blockade von $\alpha_4\beta_7$ -Integrin .....	438	<b>15.3</b>	<b>Therapie der Phenylketonurie</b> .....	<b>493</b>
<b>14.5</b>	<b>Therapie der multiplen Sklerose</b> .....	<b>439</b>	15.3.1	Krankheitsbild .....	493
14.5.1	Klinik .....	440	15.3.2	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase .....	493
14.5.2	Immunopathogenese .....	443	<b>15.4</b>	<b>Therapie der Hyperargininämie</b> .....	<b>495</b>
14.5.3	Therapeutische Konzepte .....	444	15.4.1	Krankheitsbild .....	495
14.5.4	Interferon beta .....	444	<b>15.5</b>	<b>Therapie des Mangels an Aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase</b> .....	<b>496</b>
14.5.5	Glatirameracetat .....	448	15.5.1	Krankheitsbild .....	496
14.5.6	Elimination von B- und T-Zellen .....	450	15.5.2	Gentherapie der AADCDC .....	496
14.5.7	Blockade von $\alpha_4$ -Integrinen .....	451	<b>15.6</b>	<b>Therapie der Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS)</b> .....	<b>497</b>
14.5.8	Depletion von B-Zellen .....	454	15.6.1	Familiäres kälteinduziertes auto- inflammatorisches Syndrom (FCAS) .....	497
<b>14.6</b>	<b>Therapie von Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen</b> .....	<b>456</b>	15.6.2	Muckle-Wells-Syndrom (MWS) .....	497
14.6.1	Krankheitsbild .....	456	15.6.3	Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) .....	498
14.6.2	Arzneimittel .....	457	15.6.4	Inhibition von IL-1-Wirkungen .....	498
<b>14.7</b>	<b>Therapie der Immunthrombozytopenie</b> ..	<b>458</b>	<b>15.7</b>	<b>Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie</b> .....	<b>500</b>
14.7.1	Pathophysiologie .....	458	15.7.1	Krankheitsbild .....	500
14.7.2	Thrombopoetin .....	459	15.7.2	Komplementsystem .....	501
<b>14.8</b>	<b>Therapie der Myasthenia gravis</b> .....	<b>461</b>	15.7.3	Blockade des Komplementsystems .....	503
14.8.1	Krankheitsbild .....	461	<b>15.8</b>	<b>Therapie des hereditären Angioödems</b> ..	<b>505</b>
14.8.2	Arzneimittel .....	462	15.8.1	Krankheitsbild .....	505
<b>14.9</b>	<b>Therapie der primären Kälteagglutinin-Krankheit</b> .....	<b>463</b>	15.8.2	C1-Inhibitor .....	505
14.9.1	Krankheitsbild .....	463	15.8.3	Kallikrein .....	507
14.9.2	Arzneimittel .....	464	<b>15.9</b>	<b>Therapie der Hypophosphatasie</b> .....	<b>508</b>
<b>15</b>	<b>Erbkrankheiten</b> .....	<b>465</b>	15.9.1	Krankheitsbild .....	508
<b>15.1</b>	<b>Therapie der Mukoviszidose</b> .....	<b>465</b>	15.9.2	Substitution der TNSALP .....	508
15.1.1	Krankheitsbild .....	465	<b>15.10</b>	<b>Therapie der X-chromosomalen Hypophosphatämie</b> .....	<b>509</b>
15.1.2	Chloridkanal CFTR .....	466	15.10.1	Krankheitsbild .....	509
15.1.3	Desoxyribonuklease I .....	467	15.10.2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 .....	509
<b>15.2</b>	<b>Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten</b> .....	<b>468</b>	<b>15.11</b>	<b>Therapie der schweren kombinierten Immundefizienz</b> .....	<b>510</b>
15.2.1	Das lysosomale Kompartiment .....	469	15.11.1	Genetische Ursachen der ADA-SCID .....	510
15.2.2	Mannose-6-phosphat-Rezeptoren .....	469	15.11.2	Therapieoptionen .....	510
15.2.3	$\beta$ -Glucocerebrosidase .....	471	<b>15.12</b>	<b>Therapie der spinalen Muskelatrophie</b> ..	<b>511</b>
15.2.4	$\alpha$ -Galactosidase A .....	475	15.12.1	Krankheitsbild .....	511
15.2.5	Saure Sphingomyelinase .....	478	15.12.2	Molekularbiologische Grundlagen der SMA .....	511
15.2.6	Arylsulfatase A .....	478	15.12.3	Korrektur der SMN-Expression .....	513
15.2.7	$\alpha$ -L-Iduronidase .....	480	15.12.4	Substitution des SMN1-Proteins .....	514
15.2.8	Iduronat-2-Sulfatase .....	482			
15.2.9	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfatase .....	483			
15.2.10	N-Acetylgalactosamin-4-Sulfatase .....	484			
15.2.11	$\beta$ -Glucuronidase .....	485			
15.2.12	Saure $\alpha$ -Glucosidase .....	486			

<b>15.13</b>	<b>Therapie der chronischen Granulomatose</b> .....	<b>515</b>	<b>17.5</b>	<b>Impfung gegen Hepatitis B</b> .....	<b>554</b>
15.13.1	Genetische Ursachen .....	515	17.5.1	Impfantigen aus Hepatitis-B-Viren .....	554
15.13.2	Interferon gamma .....	516	17.5.2	Impfstoffe gegen Hepatitis B .....	555
<b>15.14</b>	<b>Therapie der malignen Osteopetrose</b> .....	<b>517</b>	<b>17.6</b>	<b>Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs</b> .....	<b>563</b>
15.14.1	Genetische Ursachen .....	517	17.6.1	Humane Papillomviren .....	563
<b>15.15</b>	<b>Therapie der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose</b> .....	<b>518</b>	17.6.2	Impfstoffe gegen humane Papillomviren .....	563
15.15.1	Krankheitsbild .....	518	<b>17.7</b>	<b>Impfung gegen Influenza</b> .....	<b>567</b>
15.15.2	Reduktion der TTR-Expression .....	518	17.7.1	Influenza-Viren .....	567
<b>15.16</b>	<b>Therapie der akuten hepatischen Porphyrie</b> .....	<b>521</b>	17.7.2	Gentechnisch hergestellte Impfstoffe gegen saisonale Influenza-Viren .....	568
15.16.1	Krankheitsbild .....	521	17.7.3	Gentechnisch hergestellte Impfstoffe gegen pandemische Influenza-Viren .....	571
15.16.2	Senkung der ALAS1-Expression .....	522	<b>17.8</b>	<b>Impfung gegen Herpes Zoster</b> .....	<b>572</b>
<b>15.17</b>	<b>Therapie der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura</b> .....	<b>523</b>	17.8.1	Varizella-Zoster-Virus .....	572
15.17.1	Genetische Ursachen .....	523	17.8.2	Windpocken und Herpes Zoster .....	572
<b>15.18</b>	<b>Therapie der primären Hyperoxalurie Typ I</b> .....	<b>524</b>	17.8.3	Impfstoffe gegen das Varizella-Zoster-Virus .....	572
15.18.1	Krankheitsbild .....	524	<b>17.9</b>	<b>Impfung gegen Denguefieber</b> .....	<b>574</b>
15.18.2	Reduktion der Glyoxylat-Bildung .....	525	17.9.1	Denguevirus .....	574
<b>16</b>	<b>Fertilisationsstörungen</b> .....	<b>527</b>	17.9.2	Denguefieber .....	575
<b>16.1</b>	<b>Regulation des ovariellen Zyklus</b> .....	<b>527</b>	17.9.3	Impfstoff gegen Denguefieber .....	576
16.1.1	Gonadotropin-Releasing-Hormon .....	529	<b>17.10</b>	<b>Prävention von Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytialvirus</b> .....	<b>577</b>
16.1.2	Follikelstimulierendes Hormon .....	529	17.10.1	Respiratorisches Synzytialvirus .....	577
16.1.3	Luteinisierendes Hormon .....	530	17.10.2	Passive Immunisierung gegen RSV .....	579
16.1.4	Choriongonadotropin .....	531	17.10.3	Aktive Immunisierung gegen RSV .....	580
<b>16.2</b>	<b>Assistierte Reproduktion</b> .....	<b>531</b>	<b>17.11</b>	<b>Impfung gegen Ebolafieber</b> .....	<b>581</b>
16.2.1	Rekombinante Wirkstoffe für die hormonelle Hyperstimulation .....	533	17.11.1	Das Ebolavirus .....	581
<b>17</b>	<b>Infektionskrankheiten</b> .....	<b>540</b>	17.11.2	Impfstoffe gegen Ebolafieber .....	581
<b>17.1</b>	<b>Impfstofftypen</b> .....	<b>540</b>	<b>17.12</b>	<b>Impfung gegen COVID-19</b> .....	<b>585</b>
<b>17.2</b>	<b>Adjuvanzen in Impfstoffen</b> .....	<b>542</b>	17.12.1	Humanpathogene Coronaviren .....	585
<b>17.3</b>	<b>Interferone</b> .....	<b>543</b>	17.12.2	SARS-CoV-2 .....	586
17.3.1	Einteilung der Interferone .....	543	17.12.3	mRNA-basierte Impfstoffe .....	587
17.3.2	Interferon-Rezeptoren .....	543	17.12.4	Vektorbasierte Impfstoffe .....	590
17.3.3	Wirkungen von Interferonen .....	546	17.12.5	Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 .....	591
<b>17.4</b>	<b>Therapie von Virushepatitiden</b> .....	<b>548</b>	17.12.6	Monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 .....	596
17.4.1	Hepatitis-B-Virus .....	548	<b>17.13</b>	<b>Impfung gegen Pneumokokken</b> .....	<b>598</b>
17.4.2	Hepatitis-C-Virus .....	550	17.13.1	<i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	598
17.4.3	Alpha-Interferon als Wirkstoff .....	551	17.13.2	Impfstoffe gegen Pneumokokken .....	599
17.4.4	Alpha-Interferon-Arzneimittel .....	552	<b>17.14</b>	<b>Impfung gegen Meningokokken</b> .....	<b>601</b>
			17.14.1	<i>Neisseria meningitidis</i> .....	601
			17.14.2	Impfstoffe gegen Meningokokken .....	602

<b>17.15</b>	<b>Impfung gegen Cholera</b> .....	<b>603</b>	<b>20.2</b>	<b>Therapie des Kurzdarmsyndroms</b> .....	<b>652</b>
17.15.1	Vibrio cholerae .....	603	20.2.1	Kurzdarmsyndrom .....	652
17.15.2	Cholera-Toxin .....	603	20.2.2	Glucagon-like peptide-2 .....	652
17.15.3	Impfstoffe gegen Cholera-Bakterien .....	604	<b>20.3</b>	<b>Therapie der Hypercholesterinämie</b> .....	<b>653</b>
<b>17.16</b>	<b>Prävention von Clostridioides-difficile-Infektionen</b> .....	<b>605</b>	20.3.1	Krankheitsbild .....	653
17.16.1	<i>Clostridioides difficile</i> .....	605	20.3.2	PCSK9 .....	655
17.16.2	Clostridioides-difficile-Antitoxin .....	606	20.3.3	Wirkstoffe zur Senkung der PCSK9-Aktivität .....	655
<b>17.17</b>	<b>Therapie von Milzbrand</b> .....	<b>607</b>	<b>20.4</b>	<b>Therapie des Familiären Chylomikronämie-Syndroms</b> .....	<b>658</b>
17.17.1	Milzbrand (Anthrax) .....	607	20.4.1	Apolipoprotein C-III .....	658
17.17.2	Milzbrand-Antitoxin .....	608	<b>20.5</b>	<b>Therapie der Lipodystrophie</b> .....	<b>659</b>
<b>18</b>	<b>Migräne</b> .....	<b>609</b>	20.5.1	Rekombinantes Leptin .....	660
<b>18.1</b>	<b>Krankheitsbild</b> .....	<b>609</b>	<b>20.6</b>	<b>Therapie der Osteoporose</b> .....	<b>661</b>
<b>18.2</b>	<b>Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ...</b>	<b>610</b>	20.6.1	Regulation der Mineralisierung des Knochens .....	661
18.2.1	CGRP-Rezeptor .....	611	20.6.2	Osteoporose .....	662
18.2.2	Arzneimittel für die Migräneprophylaxe .....	611	20.6.3	Parathormon .....	663
<b>19</b>	<b>Organtransplantation</b> .....	<b>614</b>	20.6.4	RANK-Ligand .....	665
<b>19.1</b>	<b>Ursache von Gewebe-Unverträglichkeit</b> ....	<b>614</b>	20.6.5	Sclerostin .....	666
<b>19.2</b>	<b>T-Zellen und Abstoßungsreaktion</b> .....	<b>615</b>	<b>20.7</b>	<b>Therapie von Knochenheilungsstörungen</b> .....	<b>667</b>
<b>19.3</b>	<b>Reduktion der Aktivität von T-Zellen</b> .....	<b>619</b>	20.7.1	Bone morphogenetic proteins (BMPs) .....	667
19.3.1	Depletion aktivierter T-Zellen .....	619	20.7.2	Rezeptoren und Aktivierung .....	668
19.3.2	Reduktion der T-Zell-Aktivierung .....	620	<b>20.8</b>	<b>Therapie des Hypoparathyreoidismus</b> ....	<b>670</b>
<b>19.4</b>	<b>Reduktion von donorspezifischen Antikörpern</b> .....	<b>621</b>	20.8.1	Parathormon .....	671
<b>20</b>	<b>Stoffwechselstörungen</b> .....	<b>624</b>	<b>21</b>	<b>Tumorerkrankungen</b> .....	<b>672</b>
<b>20.1</b>	<b>Therapie des Diabetes mellitus</b> .....	<b>624</b>	<b>21.1</b>	<b>Tumorentstehung</b> .....	<b>672</b>
20.1.1	Insulin .....	626	21.1.1	Onkogene .....	673
20.1.2	Insulinrezeptor .....	626	21.1.2	Tumorsuppressor-Gene .....	678
20.1.3	Regulation der Insulinfreisetzung .....	627	21.1.3	MicroRNA .....	678
20.1.4	Konsequenzen eines Insulinmangels .....	628	<b>21.2</b>	<b>Zytokine als Tumorthapeutika</b> .....	<b>679</b>
20.1.5	Tierisches Insulin als Grundlage von Insulin-Arzneimitteln .....	629	21.2.1	Interleukin-2 .....	680
20.1.6	Biochemische Humanisierung von Schweineinsulin .....	629	21.2.2	Tumornekrosefaktor .....	681
20.1.7	Gentechnische Herstellung von Humaninsulin .....	631	21.2.3	Interferon alfa-2a .....	683
20.1.8	Produktion von Humaninsulin in Bakterien .....	631	<b>21.3</b>	<b>Anti-Zytokin-Strategien in der Tumorthherapie</b> .....	<b>684</b>
20.1.9	Produktion von Humaninsulin in Hefen ...	632	21.3.1	Castleman-Krankheit .....	684
20.1.10	Gentechnische Herstellung von Humaninsulin-Analoga .....	635	21.3.2	Neutralisierung von IL-6 .....	684
20.1.11	Schnellwirksame Humaninsulin-Analoga ..	637	<b>21.4</b>	<b>Zelloberflächenmarker als Angriffspunkte für Tumortheraeutika</b> .....	<b>685</b>
20.1.12	Langwirksame Humaninsulin-Analoga ....	640	21.4.1	Zielstruktur HER1 .....	686
20.1.13	Glucagon .....	644	21.4.2	Zielstruktur HER2 .....	690
20.1.14	Inkretine .....	645	21.4.3	Zielstruktur Trop-2 .....	695
			21.4.4	Zielstruktur RANK-Ligand .....	696

<b>21.5</b>	<b>Zellen markierende Wirkstoffe .....</b>	<b>697</b>	<b>21.11</b>	<b>Diagnostikum nach einer Thyreoidektomie .....</b>	<b>760</b>
21.5.1	Zielstruktur SLAMF7 .....	697	21.11.1	Schilddrüsenkarzinom .....	760
21.5.2	Zielstruktur Gangliosid GD2 .....	698	21.11.2	Thyreotropin (TSH) .....	761
21.5.3	Zielstruktur CD19 .....	699	<b>22</b>	<b>Therapie von Wachstumsstörungen .....</b>	<b>763</b>
21.5.4	Zielstruktur CD20 .....	704	<b>22.1</b>	<b>Achondroplasia .....</b>	<b>763</b>
21.5.5	Zielstruktur CD22 .....	711	22.1.1	Genetische Ursachen .....	763
21.5.6	Zielstruktur CD30 .....	712	22.1.2	Therapie .....	764
21.5.7	Zielstruktur CD33 .....	713	<b>22.2</b>	<b>Auf Somatotropin ansprechende Formen des Minderwuchses .....</b>	<b>765</b>
21.5.8	Zielstruktur CD38 .....	714	22.2.1	Hypophysärer Minderwuchs .....	765
21.5.9	Zielstruktur CD52 .....	716	22.2.2	Ullrich-Turner-Syndrom und SHOX-Mangel .....	765
21.5.10	Zielstruktur CD79b .....	716	22.2.3	Prader-Willi-Syndrom .....	767
21.5.11	Zielstruktur CD123 .....	717	22.2.4	Chronische Niereninsuffizienz bei Kindern .....	768
21.5.12	Zielstruktur CCR4 .....	719	22.2.5	Vorgeburtliche Wachstumsverzögerung (SGA) .....	769
21.5.13	Zielstruktur BCMA .....	719	<b>22.3</b>	<b>Humanes Wachstumshormon .....</b>	<b>770</b>
21.5.14	Zielstruktur GPRC5D .....	722	22.3.1	Regulation der Somatotropin- Freisetzung .....	770
21.5.15	Zielstruktur CTLA-4 .....	723	22.3.2	Funktion von Somatotropin .....	771
21.5.16	Zielstruktur PD-1/PD-L1 .....	725	22.3.3	Somatropin-Wirkstoffe .....	772
21.5.17	Zielstruktur LAG-3 .....	734	<b>22.4</b>	<b>Akromegalie .....</b>	<b>779</b>
21.5.18	Zielstrukturen c-MET und EGFR .....	734	22.4.1	Krankheitsbild .....	779
21.5.19	Zielstruktur Nectin-4 .....	735	22.4.2	Somatropin-Antagonisten .....	780
<b>21.6</b>	<b>Inhibitoren der Nährstoffzufuhr .....</b>	<b>736</b>	<b>22.5</b>	<b>Insulinähnlicher Wachstumsfaktor IGF-1 .....</b>	<b>781</b>
21.6.1	Prinzip der Angiogenese .....	736	22.5.1	Primärer IGF-1-Mangel .....	783
21.6.2	Zielstruktur VEGF/VEGF-Rezeptor .....	737	<b>Sachregister .....</b>	<b>785</b>	
21.6.3	VEGF-Blocker .....	738	<b>Die Autoren .....</b>	<b>809</b>	
21.6.4	Asparaginase .....	741			
<b>21.7</b>	<b>Bispezifische T-Zell-Engager .....</b>	<b>743</b>			
21.7.1	Bispezifische Antikörperfragmente .....	745			
21.7.2	Bispezifische Vollantikörper .....	746			
21.7.3	T-Zell-Rezeptor-Antikörper-Fusionen (ImmTACs) .....	749			
<b>21.8</b>	<b>Virale Onkolyse .....</b>	<b>751</b>			
<b>21.9</b>	<b>Adjuvante Therapeutika .....</b>	<b>752</b>			
21.9.1	Erythropoetin .....	752			
21.9.2	Granulozyten-Wachstumsfaktor .....	752			
<b>21.10</b>	<b>Wirkstoffe zur Herabsetzung der Toxizität von Chemotherapien .....</b>	<b>757</b>			
21.10.1	Urat-Oxidase .....	757			
21.10.2	Carboxypeptidase G <sub>2</sub> .....	759			