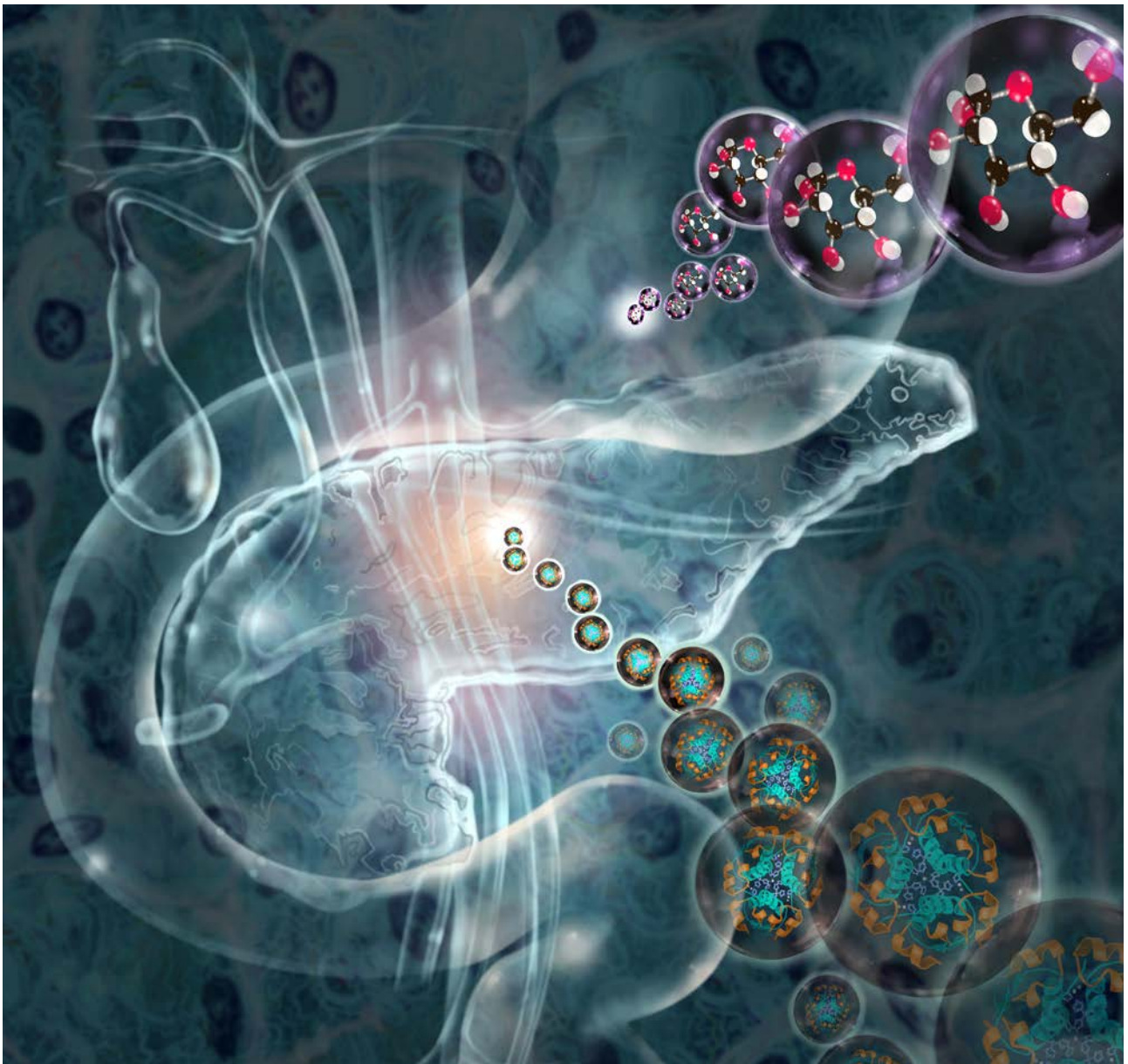


# Süßes Blut im Reich der Mitte

*Diabetes ist weltweit auf dem Vormarsch – doch China bricht alle Rekorde. Der pharmazeutische Wirkstoff Acarbose hilft den asiatischen Diabetes-Patienten, ihren Blutzucker zu kontrollieren. Die Bayer-Wirkstoffproduktion optimiert nun die Bakterien, die die Substanz herstellen, mithilfe neuester molekularbiologischer Technologien.*



Zuckerstau: Normalerweise nehmen Körperzellen Glucose (Kugeln in der Grafik oben) auf, nachdem die Bauchspeicheldrüse das Signalmolekül Insulin (Kugeln unten) freigesetzt hat. Bei Typ-2-Diabetes funktioniert dieser Mechanismus nur noch unzureichend und die schädliche Glucose reichert sich an.

Der Ferne Osten nähert sich dem Westen immer weiter an – zumindest in Sachen Lifestyle und Ernährung: In China rücken Burger oder Chicken Wings auf dem täglichen Speiseplan nach oben. „Mit der wachsenden Wirtschaft und Modernisierung des Landes haben sich die Ernährungsgewohnheiten gewandelt“, sagt Xiaoqing Li, Managerin im Bereich Medical Affairs bei Bayer in China. „In den vergangenen Jahrzehnten ist die Fettleibigkeit in der Bevölkerung stark gestiegen, die sportliche Betätigung nimmt ab.“

### Die Volkskrankheit Übergewicht breitet sich in China aus

Diese Entwicklungen führen dabei zu einem Anstieg bestimmter Erkrankungen, allen voran Diabetes mellitus: Fast ein Zehntel der chinesischen Bevölkerung ist mittlerweile davon betroffen – noch 1994 waren es gerade mal 2,5 Prozent. Und der Trend ist nicht aufzuhalten: „Diabetes mellitus (Diabetes Typ 2) ist in China auf dem Vormarsch – das trifft nicht nur ältere Leute, sondern inzwischen auch Kinder“, sagt Li. Und nur jeder Dritte weiß um seine Erkrankung.

Dabei lässt sich die Zuckerkrankheit je nach Stadium gut behandeln. So steigt in China auch die Nachfrage nach Antidiabetika. Ein antidiabetisches Medikament von Bayer enthält den Wirkstoff Acarbose, der in Wuppertal, dem Gründungsstandort von Bayer, produziert wird: Rund 80 Prozent der Substanz treten die Reise in das asiatische Land an. „Acarbose wird biotechnologisch durch das Bakterium *Actinoplanes* produziert“, erläutert Till Zemke, Betriebsleiter der Acarbose-Wirkstoffproduktion von Bayer in Wuppertal. Aufgrund der großen Nachfrage arbeiten Bayer-Forscher kontinuierlich daran, die Herstellungsbedingungen von Acarbose zu verbessern – seit mehr als 20 Jahren. Mithilfe neuer Technologien konnten die Forscher während der vergangenen Jahre die Stämme der *Actinoplanes*-Bakterien genau unter die Lupe nehmen, die zur Acarbose-Herstellung genutzt werden.

Im Körper verzögert der Wirkstoff Acarbose die Produktion von Einfachzuckermolekülen, insbesondere Glucose, indem es bestimmte Enzyme im Dünndarm

hemmt, die für den Abbau von komplexen Mehrfachzuckermolekülen verantwortlich sind. Dadurch kann Acarbose den Anstieg des Glucosespiegels im Blut nach einer Mahlzeit signifikant verringern. Wenn bei gesunden Menschen die Einfachzuckermoleküle ins Blut übergehen, bringt das Hormon Insulin andere Körperzellen dazu, dass sie den Blutzucker bald wieder aufnehmen und ihn als Energielieferant nutzen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes entwickeln die Körperzellen aber eine Art Resistenz zu Insulin, was dazu führt, dass die Zellen Glucose nicht mehr wie gewohnt aus dem Blut aufnehmen können. Und das süße Blut, das mit Glucose angereichert ist, kann großen Schaden im Körper anrichten: Die erhöhten Zuckerwerte beeinträchtigen über die Zeit die Blutgefäße. Besonders die feinen Kapillaren in Augen und Nieren sind davon betroffen. Die Folgen: Schäden an der Netzhaut des Auges, Niereninsuffizienz, Geschwüre oder Schlaganfall.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hemmt Acarbose aber bestimmte Verdauungsenzyme des Dünndarms und verzögert die Glucosefreisetzung aus den komplexen Mehrfachzuckern und reduziert dadurch den Anstieg des Blutzuckerspiegels nach einer Mahlzeit erheblich.

### Neue Werkzeuge für die Optimierung von Bakterien

Um den wachsenden medizinischen Bedarf an Acarbose in Asien zu decken, planen die Bayer-Wissenschaftler heute gezielte Modifikationen des Bakterien-Genoms, um die Acarbose-Produktion noch effizienter zu machen und gleichzeitig die schon jetzt sehr hohe Qualität der produzierten Acarbose eventuell noch weiter zu optimieren.

„Die technische Entwicklung ermöglicht noch einmal ganz neue Ansätze, um auch etablierte Prozesse zu verfeinern“, so Dr. Winfried Rosen, Betriebsleiter der Acarbose-Wirkstoffproduktion in Wuppertal. Die Wissenschaftler erstellten eine Art Landkarte des *Actinoplanes*-Bakteriengenoms, mit allen bekannten Genen und ihren Eigenschaften. Darauf wird sichtbar, wo welches Gen liegt und wie sich die DNA der verschiedenen, auch



Übergewichtige Asiaten: In China trainieren Jungen mit dem Ziel, überflüssige Pfunde zu verlieren.

in der Vergangenheit genutzten Stämme voneinander unterscheidet.

„Für diese Aufgabe holten wir uns Spezialisten des Centrum für Biotechnologie, kurz CeBiTec, der Universität Bielefeld mit ins Boot“, sagt Zemke. „Die Experten dort betreiben Spitzenforschung in Sachen Bioinformatik und Genom-Sequenzierung.“ Prof. Dr. Alfred Pühler sequenzierte mit seiner CeBiTec-Arbeitsgruppe „Genomforschung industrieller Mikroorganismen“ das gesamte Genom der verschiedenen *Actinoplanes*-Stämme. „Außerdem konnten wir analysieren, welche Gene besonders aktiv sind und welche Eiweiße und Stoffwechselprodukte die Bakterien herstellen“, erklärt Pühler. Vor allem die Stoffwechselwege, die an der Produktion von Acarbose beteiligt sind,

92,4  
Millionen

Erwachsene in China  
leiden an Diabetes.

Quelle: Xu et al. 2013





Till Zemke (Foto links) in der Acarbose-Produktionsstätte bei Bayer in Wuppertal. Bakterien produzieren den Naturstoff in riesigen Fermentern (Foto rechts), Bayer-Mitarbeiter Thomas Kiesl nimmt die Anlage in Augenschein.

nahmen die Forscher genau unter die Lupe. Sie verglichen beispielsweise auch, wie sich Genaktivitäten bei verschiedenen Nährstoffquellen oder Wachstumsphasen unterscheiden. Dabei entstand ein enormer Wissensschatz. „Diese Erkenntnisse könnten wir nun nutzen, um gegebenenfalls auch den aktuellen Produktionsstamm gezielt zu verändern“, sagt Pühler.

### Ein Genregulator verspricht erhöhte Wirkstoffproduktion

Sein Team und die Bayer-Kollegen wollen zum Beispiel ein Regulator-Gen verändern. „Es beeinflusst die DNA-Region, die



Dr. Winfried Rosen, Betriebsleiter der Acarbose-Wirkstoffproduktion bei Bayer

„Durch technische Entwicklungen können wir auch etablierte Prozesse verfeinern.“

für die Acarbose-Synthese verantwortlich ist“, so Pühler. Schaffen die Forscher es, diesen Regulator so zu modifizieren, dass er die Aktivität dieser Acarbose-DNA-Region erhöht, könnte das Bakterium mehr Wirkstoff produzieren. Ein anderes Ziel könnte sein, die Produktion von Nebenkomponenten zu unterdrücken, die sonst in aufwendigen Reinigungsschritten entfernt werden müssen.

In der Theorie lassen sich solche Verbesserungen mit Genlandkarten noch relativ einfach planen. Aber in der Realität sind die Vorgänge und Zusammenhänge in der Bakterienzelle deutlich komplexer. „Es ist vermutlich nie nur ein ‚Schalter‘, den wir umlegen müssen. Wahrscheinlicher ist, dass wir viele ‚Schalter‘ kombinieren müssen, um unser Ziel zu erreichen“, veranschaulicht Zemke.

## Für effizientere Mikroben

Große Helfer können winzig sein: Seit 1967 verwenden Bayer-Forscher den Bakterienstamm *Actinoplanes*, der den Naturstoff Acarbose produziert. In den vergangenen Jahrzehnten optimierten sie den Stamm durch zufällige Mutationen und eine geschickte Auswahl der Stämme mit vorteilhaften Genvariationen. Dank moderner Molekularbiologie – den Omics-Technologien – verbessern die Wissenschaftler Mikroben heute zielgerichtet: Beispielsweise lesen die Forscher mittels Genomics alle Gene eines Bakterienstammes und vergleichen ihre Produktions-Mikroben und deren gewöhnliche Geschwister. So finden sie Gene, die zu einer höheren Biosynthese-Aktivität führen. Mit Transkriptomics und Proteomics analysieren sie, welche Gene abgelesen, also von dem Bakterium genutzt werden. Eine Momentaufnahme des Zellzustands erhalten die Wissenschaftler, indem sie alle Stoffwechselprodukte in einer sogenannten Metabolomics-Untersuchung erfassen. Beispielsweise durch die Veränderung der identifizierten Gene erzeugen sie dann Hochleistungs-Bakterien, die Gene für eine erhöhte Produktionsrate tragen: So steigern sie die Effizienz der Acarbose-Herstellung.

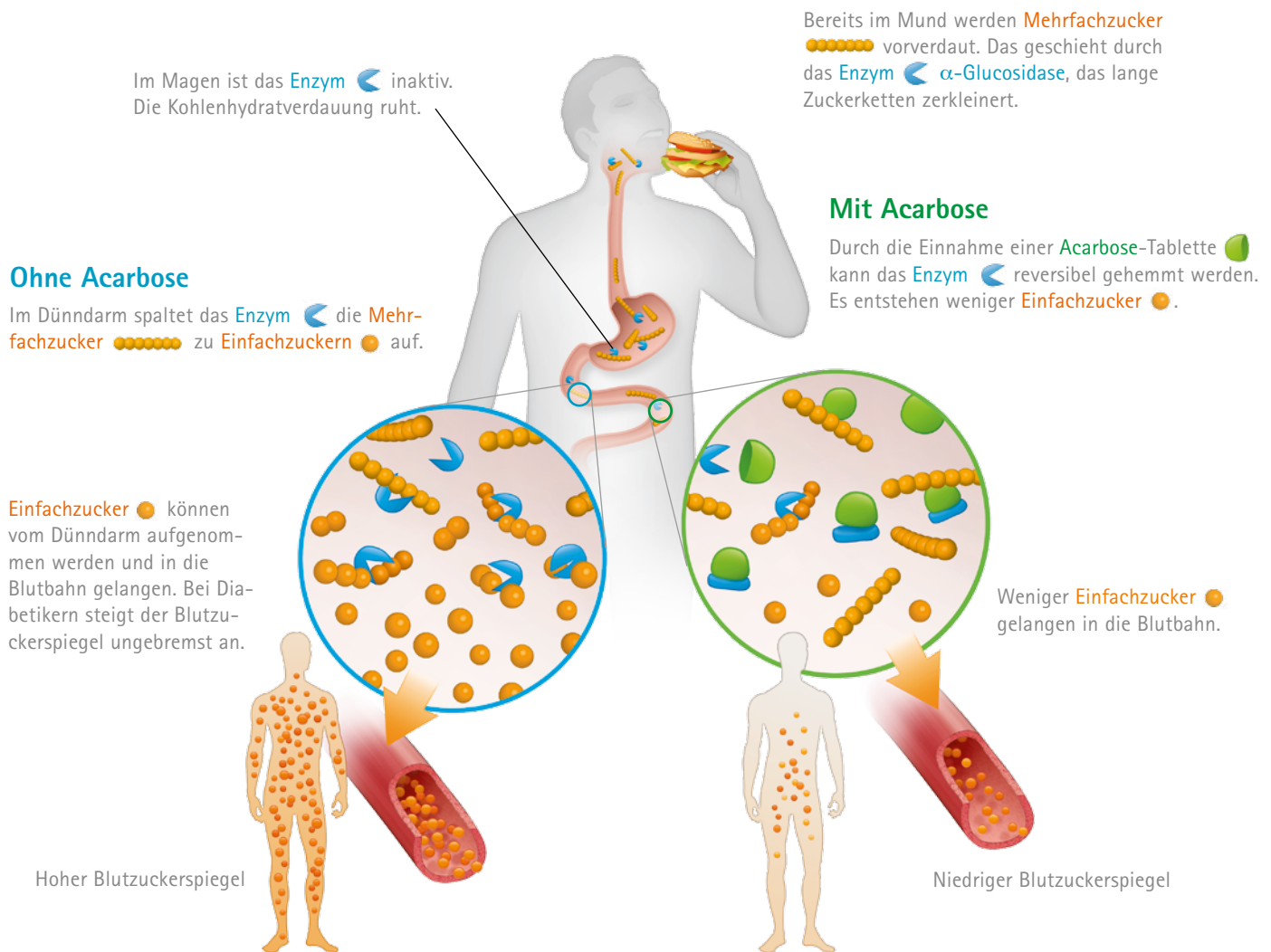
### Seit 20 Jahren optimieren Bayer-Forscher den Stamm

Die gezielte Modifikation bestimmter Gene ist ohne die Genom-Landkarte nicht möglich. Früher erzeugten die Bayer-Forscher etwa durch Chemikalien oder UV-Strahlung zufällige Mutationen im Erbgut von *Actinoplanes*. Anschließend testeten sie, ob diese Veränderungen die Acarbose-Ausbeute steigerten. „Die Analyse war enorm zeitaufwendig. Wir mussten aus Tausenden von Bakterien die wenigen herauspicken, die gut wuchsen und viel Acarbose produzierten“, so Zemke.

Auf diesem mühsamen Weg trimmten die Bayer-Experten bereits in den vergan-

# Acarbose senkt den Blutzuckerspiegel

Bei Diabetes-Patienten nehmen Körperzellen nur unzureichend Glucose aus dem Blut auf. Sie reichert sich an. Der Wirkstoff Acarbose führt zu einer geringeren Glucose-Aufnahme aus der Nahrung im Verdauungstrakt und hilft so, Schäden durch Glucose zu vermeiden.



genen 20 Jahren die kleinen Wirkstoffproduzenten auf immer höhere Leistung. Zum Vergleich: Der Urstamm der Actinoplanes-Bakterien produzierte weniger als 0,5 Gramm Acarbose pro Liter Kulturmedium – der aktuell eingesetzte Stamm das circa Achtzigfache. „Mithilfe neuer Technologien und dank unserer Kooperationspartner vom CeBiTec können wir heute auch Veränderungen verstehen, die wir in der Vergangenheit zufällig erzeugt haben“, beschreibt Zemke das Potenzial von Genomik und Bioinformatik.

„Wir können die gelenkte Evolution vom Urstamm bis zum heutigen Produktionsstamm nachverfolgen und daraus wieder neue Schlüsse ziehen.“ Rund 2.000 solcher Mutationen im Genom von Actinoplanes, die zu einer gesteigerten Leistungsfähigkeit führen, haben die Forscher so charakterisiert und zum Patent angemeldet. Doch CeBiTec und Bayer bereiten schon den nächsten technologischen Schritt vor – Stichwort Genome Editing: Mit neuen molekularbiologischen Methoden lässt sich heute die DNA im Genom gezielt

verändern. Fast wie mit einer molekularen Schere, die es den Forschern erlaubt, Gene auszuschneiden und zu ersetzen. „Wir haben Genome Editing auf Actinoplanes adaptiert“, berichtet Pühler. „Damit können wir jetzt gezielt einzelne Gene des Organismus gentechnisch verändern.“ In dem Projekt wollen Forscher von Bayer und CeBiTec gemeinsam Actinoplanes zu einem noch effektiveren Wirkstoffproduzenten optimieren – um so Diabetespatienten in Asien und weltweit weiterhin eine optimale Therapie zu bieten. ■