



## UZH News

Forschung

06.02.2015

### «Fast ein Tabuthema»

**Viel Geld geht in der Forschung verloren, weil die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit schlecht charakterisierten Antikörpern arbeiten. Noch schlimmer sind die unreproduzierbaren Ergebnisse. Biochemiker Andreas Plückthun, Direktor des Biochemischen Instituts der UZH, ruft im Fachblatt «Nature» zu einem Kurswechsel auf.**

*Interview Stefan Stöcklin*



«Ich bin erstaunt, dass man das Problem hinnimmt»: Andreas Plückthun. (Bild: Stefan Stöcklin)

**UZH News: Antikörper sind wichtige Werkzeuge in der Forschung. Sie kritisieren in «Nature» zusammen mit dem US-amerikanischen Biowissenschaftler Andrew Bradbury die ungenügende Charakterisierung dieser Moleküle. Von 6000 in der Forschung verwendeten Antikörpern funktionierten weniger als die Hälfte wie erwartet. Was sind die Folgen?**

Andreas Plückthun: Das hat schwerwiegende Folgen für die Verlässlichkeit von Daten, die in der Forschung erhoben werden. Wir fanden selbst in klinischen Studien Ergebnisse, die nicht reproduziert werden konnten, weil ein verwendeter Antikörper mehrere Spezifitäten hatte und seine Wirksamkeit nicht eindeutig war. Aber die Problematik war niemandem klar. Ich finde es besorgniserregend, wenn sogar medizinische Erkenntnisse auf solch tönernen Füßen stehen.

**Bedeutet unverlässliche Studienergebnisse nicht auch eine Geld- und Zeitverschwendung?**

Absolut. Wir rechnen in unserem Beitrag vor, dass in den USA jedes Jahr etwa 350 Millionen Dollar für nutzlose Labor-Reagenzien basierend auf Antikörpern ausgegeben werden. Dabei sind die Arbeitszeiten noch nicht einmal eingerechnet.

## **Haben Sie auch Zahlen zur Schweiz?**

Geht man davon aus, dass in Europa etwa gleichviel Geld verloren geht wie in den USA, kommt man proportional gerechnet auf zweistellige Millionenbeträge für die Schweiz.

## **Mit der Reproduzierbarkeit von Experimenten ist ein Grundpfeiler des wissenschaftlichen Erkenntnisprozesses betroffen. Wenn Antikörper unzuverlässig sind, verlieren die damit erhobenen Aussagen an Wert.**

Das ist so. Ich bin erstaunt, dass man diese Probleme so lange hingenommen hat. Ich kann mir das nur so erklären, dass sich die Biological Community in den letzten Jahrzehnten an den unbefriedigenden Zustand gewöhnt hat. Weil viele Forschende diese Reagenzien nicht selbst herstellen, sehen sie keine Alternative. Mein Kollege Andrew Bradbury und ich sowie über hundert Mitunterzeichnende finden jedoch, dass die ganze Thematik ein Ausmass angenommen hat, das dringender Lösungen bedarf.

## **Was sind denn die Ursachen des Problems?**

Normale Reagenzien wie Chemikalien oder DNA-Sequenzen sind auf molekularer Ebene sehr gut definiert. Aber die monoklonalen Antikörper stellen eine Ausnahme dar. Sie werden aus biologischen Zellen isoliert und sind nicht so eindeutig charakterisiert, wenn sie aus klassischen Hybridoma-Zellen (siehe Kasten, die Red.) gewonnen werden. Sowohl der Hersteller als auch der Kunde wissen nicht genau, was sie vor sich haben.

## **Was wäre zu tun, haben Sie eine Lösung?**

Grundsätzlich sollten Antikörper durch die DNA-Sequenz beschrieben werden, von der sie codiert werden. Die DNA ist einem Barcode vergleichbar, durch den der Antikörper eindeutig bestimmt ist. Mit dieser Information lassen sich Antikörper gentechnisch in Zellen eindeutig herstellen. Diese rekombinante Technologie würde einen Teil des Problems lösen. Der andere Teil betrifft die sorgfältige Charakterisierung des Antikörpers, die nachweisen muss, dass er nur ein Antigen erkennt und sonst nichts. Zusammen hätte man die Gewähr für klar definierte, saubere Antikörper-Reagenzien.

## **Beim klassischen Herstellungsprozess monoklonaler Antikörper braucht es Versuchstiere, die geimpft werden. Und mit der rekombinanten Technologie?**

Es braucht keine immunisierten Tiere. Künstliche Antikörper oder andere, alternative Bindungsproteine können ausgehend von DNA-Bibliotheken hergestellt werden. Die Technologien dazu existieren.

## **Was würde ein solcher Systemwechsel kosten?**

Die Herstellung mit rekombinanten Methoden ist heute etwa gleich teuer wie die klassische Produktion monoklonaler Antikörper. In Zukunft würden die Kosten aufgrund von Automatisierung und technischen Fortschritten stark sinken können. Man wird in die Forschung investieren müssen, um das schneller herbeizuführen. Aber die Hersteller müssten einiges verändern und zum Beispiel die DNA-Sequenzen offenlegen.

## **Wieso ist das nicht längst passiert?**

Die Firmen, die dieses Know-How besitzen, haben sich bis jetzt auf das Gebiet der Therapeutika spezialisiert, nicht auf Reagenzien für die Forschung. Die Marge dort ist viel kleiner, so dass es sich bisher nicht lohnte, zu investieren. Aber unserer Meinung nach besteht dringender Handlungsbedarf.

## **Für die Herstellung monoklonaler Antikörper wurde 1984 ein Nobelpreis vergeben. Sie sagen nun, diese Technik ist überholt?**

In gewisser Weise ja. So ist halt die Forschung. Wenn man die Computerwissenschaften betrachtet, so hat es dort mehrere Systemwechsel gegeben. Von der Röhre über den Transistor zu den Integrated Chips. Solche Umbrüche sind normal. Der Fortschritt lässt sich nicht aufhalten.

## **Antikörper werden nicht nur in der Forschung verwendet, sondern auch in der Therapie. Viele extrem teure Medikamente basieren auf monoklonalen Antikörpern. Existieren dort diese Probleme nicht?**

Nein – und es ist wichtig, diese Bereiche auseinander zu halten. Alle in der Therapie verwendeten Antikörper werden

mit rekombinanter Technologie hergestellt und sind äusserst genau charakterisiert. Jedes Detail ist bekannt. Die Patientinnen und Patienten können diesbezüglich sicher sein. Aber der Qualitätsaufwand hat auch seinen Preis, den man für Antikörper in der Forschung so nicht bezahlen könnte.

### **Wie weit ist die Problematik anerkannt? Der Nature-Kommentar wird von einer Petition begleitet, die Verbesserungen verlangt.**

Diejenigen, die den Kommentar mitunterzeichnet haben, kennen das Problem seit Jahren und beschäftigen sich damit. In einem breiteren Kreis der Biologinnen und Biologen weiss man vielleicht vom Problem, aber in gewisser Weise ist es fast ein Tabuthema. Man redet nicht drüber, weil viele denken, da kann man nichts ändern. Monoklonale Antikörper funktionieren manchmal und manchmal eben nicht. Es ist wie beim Wetter. Aber wir wollen das Problem ansprechen und einen Systemwechsel herbeiführen.

**Monoklonale Antikörper** Antikörper sind ein Grundpfeiler des Immunsystems und wehren im Körper eindringende Bakterien und Viren ab. Sie erkennen auf der Oberfläche der Mikroben molekulare Strukturen, sogenannte Antigene, binden sich daran und aktivieren das Abwehrsystem. Ihre Fähigkeit zur Bindung hat sie zu einem wichtigen Werkzeug in der Forschung, Diagnostik und Therapie gemacht. Ein Meilenstein war die Entwicklung monoklonaler Antikörper durch Niels Jerne, Georges Köhler und César Milstein in den 1980er Jahren. Dazu werden antikörperbildende Immunzellen mit Tumorzellen zu einer Hybridoma-Zelle fusioniert. Jede entstehende Hybridoma-Zelle bildet im Idealfall nur einen einzigen Antikörper-Typ, deshalb die Bezeichnung monoklonal. Diese monoklonalen Antikörper werden in der Forschung auf vielfache Weise benutzt, um Substanzen zu identifizieren oder aus einer Zelle herauszufischen. Als problematisch erweist sich nun, dass die hergestellten Antikörper oft unzureichend charakterisiert sind, mehrere Substanzen erkennen können und sogar aus Mischungen bestehen können. Ihre sorgfältige Charakterisierung ist aufwendig.

---

*Stefan Stöcklin, Redaktor UZH News und UZH Journal*

### **Links und Kontakte**

Nature-Kommentar  
Medienmitteilung UZH  
Biochemisches Institut UZH  
Labor Andreas Plückthun

### **Tags**

Publikationen   Forschung   Mathematik und Naturwissenschaften