

Sarah Enzenhofer

Building the Bridge from Bench to Bedside

Wie molekulare Entdeckungen Leben retten

Im Rahmen des diesjährigen Jahresthemas „Brücken“ habe ich mich mit einer ganz besonderen Art von Brücke beschäftigt – jener zwischen Laborbank und Krankenbett, zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung, zwischen molekularer Entdeckung und lebensrettender Therapie. Diese Brücke wird in der Biomedizin oft als „Bench-to-Bedside“-Ansatz bezeichnet und symbolisiert den schwierigen, aber essenziellen Weg, den wissenschaftliche Erkenntnisse durchlaufen müssen, um am Ende PatientInnen zugutekommen zu können.

Der Prozess von der Laborbank zum Krankenbett

Die Übertragung wissenschaftlicher Erkenntnisse in klinisch einsetzbare Therapien ist ein mehrstufiger Prozess. Ausgehend von molekularbiologischen Erkenntnissen im Labor, folgen präklinische Testungen in Zell- und Tiermodellen, ehe klinische Studien (Phase I–III) am Menschen erfolgen. Selbst nach der Zulassung wird ein Wirkstoff kontinuierlich hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit überwacht. Der Brückenbau ist daher ein mühsames und langwieriges Unterfangen: Nur etwa 1 von 5000 bis 10000 in der Forschung identifizierten Substanzen erreicht tatsächlich die Marktzulassung – und das oft erst nach 10 bis 15 Jahren.

Drei Erfolgsgeschichten der translatonalen Medizin

mRNA-Impfstoffe – eine Jahrzehnte lange Vorarbeit

Die Entwicklung von mRNA-Impfstoffen ist ein Paradebeispiel für eine translatonale Erfolgsgeschichte. Bereits 1961 beschrieben Sydney Brenner und seine Kollegen erstmals die mRNA als genetische Botenstruktur zwischen DNA und Protein. In den Folgejahrzehnten wurden zahlreiche technologische Hürden überwunden: vom gezielten Einschleusen der RNA in Zellen über die Stabilisierung der Moleküle bis zur gezielten Aktivierung des Immunsystems. Die Zulassung des ersten RNA-basierten Medikaments Patisiran, welches zur Behandlung einer komplexen Erbkrankheit eingesetzt wurde, markierte einen Wendepunkt im Jahr 2018. Die COVID-19-Pandemie brachte dann den endgültigen Durchbruch: Die Impfstoffe von *BioNTech* und *Moderna* wurden 2020 in Rekordzeit zugelassen und millionenfach verabreicht.

CAR-T-Zelltherapie – Zelluläre Brücken zur Krebsbehandlung

Die CAR-T-Zelltherapie nutzt genetisch veränderte Immunzellen, um Krebszellen gezielt zu bekämpfen. Seit der Entwicklung erster chimärer Antigenrezeptoren (CARs) in den 1980ern hat sich diese Technologie rasant weiterentwickelt. Mit der erfolgreichen Behandlung der an Leukämie erkrankten Emily Whitehead im Jahr 2012 wurde ein entscheidender Meilenstein erreicht. Heute sind CAR-T-Zellen bei bestimmten Leukämien und Lymphomen klinischer Standard und somit ein Beispiel für eine Therapiemethode, die auf eindrucksvolle Weise Labor und medizinische Praxis verbinden konnte.

Gentherapie bei Spinaler Muskelatrophie – Hoffnung durch Generatz

Die Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) durch Zolgensma zeigt die therapeutische Kraft moderner Medizin. Auf Grundlage der 1995 entdeckten genetischen Ursache der Krankheit – dem Fehlen des SMN1-Gens – wurde 2019 eine medizinische Behandlung zugelassen, die mithilfe eines viralen Vektors eine funktionelle Kopie dieses Gens in die Zellen einschleust. Frühzeitige Verabreichung von Zolgensma kann das Fortschreiten der Erkrankung massiv verzögern oder sogar vollständig stoppen. Die Brücke in die Klinik wurde deswegen hier besonders schnell gebaut – unterstützt durch regulatorische Förderinstrumente wie den „Breakthrough Therapy“-Status der FDA.

Zufall und Serendipität: Ungeplante Brücken

Doch nicht jeder Brückenbau zwischen Forschung und medizinischer Anwendung verläuft planmäßig. Nicht selten sind wissenschaftliche Durchbrüche das Ergebnis von Zufällen oder unerwarteten Beobachtungen – quasi Nebenprodukte ursprünglich ganz anderer Forschungsabsichten.

So entdeckte Alexander Fleming das Antibiotikum Penicillin, als ein Schimmelpilz versehentlich seine Bakterienkulturen kontaminierte. Viagra war ursprünglich als Mittel gegen *Angina pectoris* gedacht, zeigte jedoch überraschend Wirkung bei erektiler Dysfunktion. Die Gen-Schere CRISPR-Cas9 stammt aus der Erforschung bakterieller Abwehrsysteme gegen Viren – und wurde erst später zum Werkzeug für präzise Geneditierung. Auch der erste Herzschrittmacher entstand durch einen technischen Fehler: Ein falsch eingesetzter Widerstand lieferte zufällig den idealen elektrischen Impuls für das menschliche Herz.

Diese Beispiele verdeutlichen, wie wichtig Offenheit für das Unerwartete in der Forschung ist. Oft erfordern bahnbrechende Entdeckungen nicht nur Wissen und Zielstrebigkeit, sondern auch Zufall, Neugier und die Fähigkeit, in vermeintlichen Fehlern neue Möglichkeiten zu erkennen.

Stolpersteine: Wenn Brücken einstürzen

So wichtig eine zügige Arzneimittelzulassung in manchen Fällen auch sein mag – unzureichend geprüfte oder zu früh eingesetzte Therapien können fatale Konsequenzen haben.

In den 1950er- und 60er-Jahren verursachte das Schlafmittel Thalidomid bei tausenden Schwangeren schwere Fehlbildungen ihrer Neugeborenen und wurde so zum Mahnmal für mangelnde Sicherheitskontrollen. Der Tod des 18-jährigen Jesse Gelsinger im Jahr 1999 infolge einer Gentherapie machte deutlich, wie vorsichtig neue Technologien eingesetzt werden müssen, weil komplexe Faktoren wie das Immunsystem stets unvorhersehbar reagieren können. Das Schmerzmittel Vioxx wurde trotz bekannter Herzrisiken vermarktet und später wieder vom Markt genommen, nachdem bereits zahlreiche PatientInnen Schaden genommen hatten. Ähnlich verhielt es sich mit Fen-Phen, einem Diätmittel, das zu schweren Herzklappenschäden führte und tausende Operationen sowie hohe Schadensersatzzahlungen nach sich zog. Diese Beispiele veranschaulichen, dass eine zu hastig gebaute oder schlecht getestete Brücke zwischen Forschung und Klinik gravierende Folgen haben kann.

Brücken von morgen: Zukunft der Translation

Neue Technologien eröffnen mittlerweile höchst innovative Möglichkeiten in der medizinischen Forschung und Anwendung. Organoide und Organ-on-a-Chip-Modelle dienen beispielsweise als Testsysteme, die menschliches Gewebe äußerst realistisch nachbilden können. Sie ergänzen somit herkömmliche Tiermodelle sinnvoll und steigern dadurch die Aussagekraft von präklinischen Studien erheblich. Gleichzeitig wird Künstliche Intelligenz zunehmend in der Diagnostik und Medikamentenentwicklung eingesetzt, was Entwicklungsprozesse erheblich beschleunigen und effizienter gestalten kann. Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die personalisierte Medizin, die spezifisch an den/die jeweilige/n PatientIn angepasste Therapien auf Basis individueller genetischer und biomolekularer Profile erstellt und somit eine maßgeschneiderte Behandlungsstrategie ermöglicht. Diese innovativen Methoden versprechen insgesamt, die Lücke zwischen Laborforschung und klinischer Anwendung entscheidend zu verkleinern und so therapeutische Erfolge nachhaltig zu verbessern.

Fazit

Die Übertragung biomedizinischer Forschung in die klinische Anwendung ist eine der bedeutendsten Herausforderungen der modernen Medizin. Der Weg „From Bench to Bedside“ erfordert Mut, Ausdauer, Kooperation und Verantwortung. Er darf weder zu zögerlich noch zu fahrlässig beschritten werden. Nur durch kontinuierliche Investitionen in Grundlagenforschung, regulatorische Sorgfalt und interdisziplinäre Zusammenarbeit kann diese Brücke stabil gebaut und von der Gesellschaft sicher begangen werden.

Literaturverzeichnis

Fleming, A. (1929). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3), 226. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2048009/>

Greatbatch, W. (2000). The making of the pacemaker. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 19(5), 81–86. <https://doi.org/10.1109/51.867933>

Maude, S. L., Frey, N., Shaw, P. A., et al. (2014). Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1507–1517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>

Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., et al. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Seyhan, A. A. (2019). Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide. *Frontiers in Medicine*, 6, 57. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00057>

Takebe, T., Zhang, B., & Radisic, M. (2017). Organoids and microphysiological systems: new frontiers in in vitro models of human development and disease. *Cell Stem Cell*, 21(5), 703–709. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.10.002>