

Wege zur individuellen Therapie

Die Pharmakogenetik, aus der Humangenomforschung entstanden, hat erhebliches Potential für die Entwicklung von Medikamenten und deren therapeutische Anwendung – Stichwort „individualisierte Medizin“ oder „Pille nach Maß“. Diese Einschätzung gilt in besonderem Maße für Zytostatika, wo für einige bereits eindrucksvoll demonstriert wurde, dass genetische Varianten (Polymorphismen) in Genen für Drug Metabolizing Enzymes (DMEs) Toxizität und Wirksamkeit entscheidend beeinflussen können.

Die Variabilität von Wirksamkeit und Toxizität antineoplastischer Chemotherapeutika geht häufig auf Polymorphismen in den Genen für DMEs (pharmakokinetisch relevant) oder für die Zielmoleküle von Wirkstoffen (pharmakodynamisch relevant) zurück. Folgende pharmakogenetisch relevante Prozesse sind für individuelle Unterschiede in Wirksamkeit und Toxizität von Bedeutung.

- Viele der Agentien sind „Prodrugs“ und müssen, um ihre Wirkung zu entfalten, zunächst in eine aktive Form umgewandelt werden, die in der Regel auch für die Toxizität verantwortlich ist.
- Die meisten Zytostatika besitzen nur innerhalb eines begrenzten Dosierungsintervalls einen therapeutischen Nutzen.
- Die Aktivierung erfolgt über entsprechende Enzyme oder Enzymsysteme,

deren Gene häufig Polymorphismen aufweisen. Das kann zu unterschiedlicher Performance der Stoffwechselwege führen.

- Da auch Inaktivierung und Abbau der Wirksubstanzen vielfach über polymorphe Enzymsysteme erfolgen, können auch Detoxifikationsprozesse individuell variieren.

Ein der Chemotherapie vorangehendes pharmakogenetisches Screening kann genetische Varianten aufdecken, die zu unterschiedlicher Toxizität oder aber auch Wirksamkeit („Response-rate“) eines Therapeutikums prädisponieren. Für einige pharmakogenetisch relevante Targets liegen bereits hinreichende Studienergebnisse vor, um diese Gene im Hinblick auf einen optimalen Erfolg bei der Therapie einer Tumorerkrankung zu untersuchen. Dazu zählen die Gene für Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), Thi-

opurin-S-Methyltransferase (TPMT), Glucuronosyltransferasen (UGTs), Glutathion-S-Transferasen (GSTs) sowie für verschiedene Enzyme des Cytochrom-P450-Systems (CYP450). Für diese Gene sind Polymorphismen bekannt, welche die Aktivität des jeweiligen Proteins verändern und somit den Verlauf einer Therapie wesentlich beeinflussen können.

Bioscientia, eines der größten diagnostischen Referenzlabors in Europa, hat diesen zunehmend wichtigen Bereich der molekularen Diagnostik in sein Leistungsspektrum aufgenommen. Das zu Bioscientia gehörige Zentrum für Humangenetik Ingelheim bietet ein umfangreiches Portfolio pharmakogenetisch relevanter Assays einschließlich adäquater Interpretation der Befunde auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse an. Dieser Service steht Kunden aus den Bereichen Pharmaindustrie, Clinical Research Organizations (CROs), Krankenhäusern sowie niedergelassenen Ärzten zur Verfügung.

Der medizinische Nutzen der Pharmakogenetik

Im Gegensatz zu dem herkömmlichen Vorgehen, die Dosierung von Wirksubstanzen nach Körpergewicht oder Körperoberfläche des Patienten anzupassen, bietet eine auf einem pharmakogenetischen Profiling basierende individuelle Dosierung von Therapeutika einen ganz neuen Ansatz in der Behandlung von Tumorpatienten, der Erfolgsaussichten und Verträglichkeit einer Chemotherapie nachweislich verbessern kann. ■



Dr. med. K.-U. Lentjes
Kundendiensttelefon
06132/781 411
Fax: 06132/781 194
humangenetik@bioscientia.de

Pharmakogenetische Assays

Phase I Enzyme

Enzyme	Allele
CYP1A1 / CYP1A2	*2A, *2B, *2C / *1F
CYP2C9	*1, *2, *3, *4
CYP2C19	*1, *2, *3, *4, *5
CYP2D6	*1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10, *2XN
CYP3A4	*1B
DPD	*2A (Exon 14 Skipping)

Andere Targets und/oder Varianten auf Anfrage

Phase II Enzyme

Enzyme	Allele
NAT2	*4 -7, *10-14, *17-19
GST-M1	*0 (Gen Deletion)
GST-T1	*0 (Gen Deletion)
GST-P1	*A, *B, *C, *D
TPMT	*2, *3A, *3B, *3C, *3D
UGT1A1	-3279T>G (Promotor), (TA) XnRepeat TATA
COMT	Box (Promotor) V158M

Andere Targets

Gen	Allele
MDR-1	C3435>T
APOE	E2, E3, E4
APOB	R3500Q, R3500W
MTHFR	C677>T
PAI-1	-4G/-5G
ADRB-2	R16G, Q27E, T164I

Weitere pharmakogenetische Serviceleistungen

- DNA Extraktion
- DNA Banking für klinische Studien
- DNA Sequenzanalyse
- Entwicklung pharmakogenetischer Assays
- Populationspezifische Validierung von SNPs

**UNIVERSELL EINSETZBARE GENTESTS IN
PHARMAENTWICKLUNG UND IMMUNTHERAPIE**

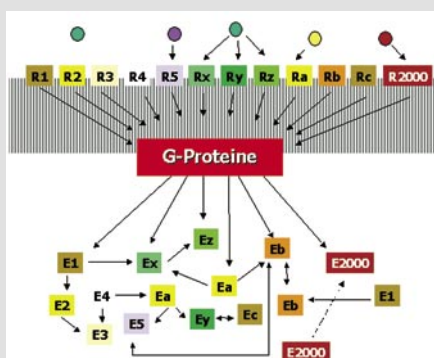
Ein genialer Ansatz

Die pharmakogenetische Analyse eines neuartigen Panels von Genen für G-Proteine gestattet die individuelle Vorhersage des Ansprechens auf Medikamente sowie von Nebenwirkungen mit hoher Präzision. Nutzenwendungen gibt es in der täglichen Praxis wie in klinischen Studien.

Das Problem ist bekannt: Im Mittel sprechen nur etwa 60% der Patienten auf ein Medikament an, das für ihre Erkrankung zugelassen ist. Außerdem gibt es in Deutschland jährlich etwa 240.000 Klinikeinweisungen und 20.000 Todesfälle durch schwere Nebenwirkungen von Medikamenten. Weil Ansprechen und das Risiko für Nebenwirkungen auf nachweisbare Polymorphismen in einer Vielzahl von Genen zurückgehen,

sowie Krankheitsverläufe voraussagen können.

Patentiert und in klinischen Studien validiert, wird das „Drug Response Panel“ von Prof. Siffert nun von Medigenomix angeboten. Es konnte in bisherigen Untersuchungen Wirkungen von Antidepressiva, Blutdruckmedikamenten, Vasodilatoren, Thrombozytenaggregationshemmern, Adipositas-Medikamenten oder Immunmodulatoren in Infektiologie wie Onkologie mit hoher Genauigkeit



Auf der Zelloberfläche befinden sich weit über 1000 verschiedene Rezeptoren für Hunderte von Botenstoffen des Körpers und für Medikamente. Diese vermitteln ihre chemischen Botschaften über eine relativ begrenzte Zahl von etwa 30 G-Proteinen an wiederum weit über 1000 Effektoren im Zellinneren. Der geniale pharmakogenetische Ansatz von Prof. Siffert aus Essen besteht darin, genau an der Engstelle der G-Proteine nach genetischen Abweichungen von der normalen Signalübertragung zu suchen. Inzwischen ist das Verfahren patentiert und wird in der Praxis eingesetzt.

kann die Pharmakogenetik prinzipiell einen Großteil dieser Ereignisse vorhersagen. Davon profitiert die tägliche Praxis ebenso wie die Entwicklung neuer Pharmaka.

Aus praktischen Gründen beschränkt man sich auf eine Auswahl wirklich relevanter Genorte. Standen bislang meist Enzyme des Arzneimittelmetabolismus und die Rezeptoren der Medikamente im Zentrum, ging die Arbeitsgruppe von Prof. Siffert am Universitätsklinikum Essen einen neuen Weg: Auch die Gene von G-Proteinen, wichtigen Schaltstellen bei der Signalweiterleitung von Rezeptoren in den Zellkern, weisen Polymorphismen auf. Aus diesen lassen sich Genmuster ableiten, die in vorher nicht gekannter Weise Wirkungen von Arzneimitteln oder Immunmodulatoren

vorhersagen. Davon profitiert neben Arzt und Patient auch der Entwickler eines Medikaments: Wählt man etwa Studienteilnehmer aufgrund pharmakogenetischer Kriterien aus, so kann man mit weniger Patienten einen Nutzen mit gleicher statistischer Relevanz nachweisen. Zulassung und Markteintritt werden beschleunigt, und die bessere Vorhersage des Ansprechens bzw. von Nebenwirkungen wird zu besserer Akzeptanz bei Ärzten und Patienten sowie einer höheren Marktpenetration führen.

Medigenomix bietet die patentierte Forschungsplattform auf der Grundlage von Polymorphismen in Genen für G-Proteine derzeit an

- zur Nutzung exklusiv nach Indikationsgebieten auf dem Wege der Lizenznahme

Pharmamarketing

Innovationsmanagement im 21. Jahrhundert

F. Harms, M. Drüner
Pharmamarketing
Lucius & Lucius Verlagsgesellschaft
Stuttgart 2003
ISBN 3-8282-0203-9

Die pharmazeutische Industrie lebt zunehmend von einigen wenigen Präparaten: Zehn führende Medikamente halten heute einen Marktanteil von 46%, vor zehn Jahren waren es nur 28%. In Zukunft wird es nach Prof. Bernhard Scheuble, dem Vorstandsvorsitzenden des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller, noch enger: Im Vorwort zu einem äußerst lesenswerten Buch über Innovationsmanagement führt er als Gründe u.a. an, dass 53 der 100 Top-Produkte bis 2005 den Patentschutz verlieren werden, dass Innovationsforschung immer teurer und dass das Zeitfenster für ihre Nutzung immer schmäler wird.



Dr. Dr. Fred Harms und Dr. Marc Drüner, beide vom Lehrstuhl Marketing I der TU Berlin, haben sich der Aufgabe gestellt, Auswege aus der Krise aufzuzeigen. Den „Beziehungskisten“ zwischen Industrie und Ärzten oder Apotheken erteilen sie eine klare Absage, innovatives Beziehungsmarketing, das vor allem Politik und Interessenverbände einbezieht, gehört zu ihren strategischen Rezepten.

Das Buch wendet sich in erster Linie an Leser aus der Pharmabranche, aber auch für Ärzte und andere Gesundheitsdienstleister, die verstehen wollen, wie Innovation und Management in der Medizin funktionieren, ist es lesenswert.

- zur wissenschaftlichen Begleitung der pharmakogenetischen Studienplanung und Auswertung sowie
- zur exklusiven Nutzung der Drug Targets. ■ jg

Kontakt: Medigenomix GmbH
Dr. Engelbert Precht
Fraunhoferstr. 22
82152 Martinsried
Tel. 089-8998 92 16
Fax 089-8998 92 90

Das Proteinlabor des Autors vor 20 Jahren (links) und heute (rechts): Während man früher mit meterlangen Säulen hantierte, um im Verlauf einer Woche ein Protein zu isolieren, kann man heute mit Laserstrahlen und Computersteuerung innerhalb von fünf Minuten das gesamte Proteinspektrum einer Probe aufnehmen. Die hier gezeigte SELDI-TOF-Massenspektrometrie hat sich z.B. bei der Suche nach Proteinmarkern für M. Alzheimer im Liquor oder für Ovarialkarzinome im Serum bewährt (www.ciphergen.com).



1983



2003

DIE POSTGENOM-ÄRA

Ein Versprechen wird eingelöst

Der genetische Bauplan des Menschen gilt als weitgehend entziffert, aber die Herausforderung bleibt: Wir kennen die reine Abfolge der DNA-Bausteine, aber daraus resultiert noch längst kein umfassendes Wissen über deren Funktion. Um das Versprechen des Humangenom-Projekts einer genetisch begründeten Ursachenbekämpfung von Krankheiten wie Krebs und Alzheimer einzulösen, müssen Forscher nicht nur das Genom, sondern vor allem das Proteom entschlüsseln. Mit modernen Verfahren ist diese Aufgabe durchaus zu bewältigen.

Wir haben uns schon daran gewöhnt, dass das Humangenom-Projekt (HGP) alle Jahre wieder für abgeschlossen erklärt wird - das war Anfang 2000 so, als die erste „Arbeitsversion“ vorgelegt wurde, und war es auch dieses Jahr wieder, als die Regierungschefs der sechs Teilnehmerstaaten China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Japan und USA am 14. April eine offizielle Abschlusserklärung herausgaben. Allein die Tatsache, dass darin von „30.000 bis 40.000 Genen“ die Rede ist, lässt eine Reihe weiterer solcher Erklärungen erwarten.

Aber selbst wenn es denn so wäre, dass die Basenabfolge aller Gene in unseren Datenbanken vorläge, wäre dies nur das erste Kapitel im Buch der Erkenntnis, denn in jeder einzelnen Zelle ist nur ein Bruchteil der Gene aktiv, und zwar ständig wechselnd abhängig vom momentanen Wachstums-, Differenzierungs- und Funktionszustand. Im zweiten Kapitel muss also erklärt werden, welche Gene wo und wann gerade aktiv sind, sprich wieviel mRNA sie bilden, und im dritten Kapitel geht es dann darum, welche Proteine aufgrund dieser Botschaften aus dem Zellkern im Zytoplasma synthetisiert werden.

Gerade dieses letzte Kapitel ist das schwierigste. Während nämlich DNA und mRNA relativ einfach gebaut, chemisch robust und analytisch gut zugänglich sind, gilt für Proteine das genaue Gegenteil: Sie besitzen schwer vorausberechenbare Strukturen, sind mimosenhaft empfindlich, sobald man sie aus ihrem zellulären Milieu isoliert und können oft nur auf Grund ganz spezifischer Eigenschaften charakterisiert werden. Das „Proteom“, darüber sind sich die Forscher einig, ist eine weitaus härtere Nuss als das Genom.

Das Versprechen des Humangenom-Projekts besteht u.a. darin, auf Basis genetischen Wissens zu einer individualisierten Behandlung komplexer Krankheiten zu gelangen. Inzwischen ist klar, dass die meisten Fehlfunktionen der Zellen auf der Proteinebene ablaufen, auch wenn die Auslöser zum Teil im Bauplan begründet sind. Gern zitiertes Musterbeispiel ist die Alzheimer-Krankheit, bei der eine Handvoll genetischer Aberrationen über Jahrzehnte zur Bildung fehlerhafter Proteine führt, die sich schließlich im hohen Alter ablagern und Nervenzellen verkleben.

Noch viel schwieriger ist die Situation beim Krebs, wo der genetische Code infolge täglicher Kopierfehler im Lauf des Lebens immer mehr degeneriert und unvorhersehbare Proteinmuster in jeder einzelnen Zelle produziert. Irgendwann und irgendwo gerät eine unter Milliarden von Zellen außer Kontrolle und wird zur Keimzelle eines Tumors. In der Erkennung solcher Proteinmuster liegt die vielleicht interessanteste Herausforderung der Postgenom-Ära.

Dank enormer technologischer Fortschritte kann man heute sowohl komplette Expressionsprofile auf mRNA-Basis als auch das gesamte Proteinmuster einer Gewebe- oder Blutprobe als Momentaufnahme erfassen. Über- und Unterexpression von Genen analysiert man am besten mit Biochips. Sie enthalten DNA-Teile-

sequenzen der zu untersuchenden Gene - oft einige Tausend pro Quadratzentimeter - und binden je nach Genaktivität mehr oder weniger RNA-Moleküle, die dann mit Fluoreszenzfarbstoffen nachgewiesen werden (s.S. 45).

Für die Proteomanalytik ist die Massenspektrometrie das Verfahren der Wahl. Hierbei wird die Probe, z.B. Blut, Urin oder Zellextrakt, mit Laserstrahlen beschossen. Die einzelnen Proteinmoleküle nehmen dabei eine Ladung auf und fliegen im elektrischen Feld auf einen Detektor. Gemessen wird die Flugzeit: Je schwerer ein Molekül, desto langsamer fliegt es. So erhält man ein Muster von Peaks, die den einzelnen Proteinen entsprechen. Der Vergleich der Proteinmuster von gesunden und kranken Zellen gibt Aufschluss über zugrundeliegende Störungen und therapeutische Angriffsziele.

Zugegeben: Diese Beschreibung ist extrem vereinfachend, aber dennoch sind die Methoden, die uns heute zur Verfügung stehen, in der Tat robust und praxistauglich. Hervorzuheben ist vor allem die SELDI-TOF-Technologie, die am 6. November 2003 von Frost & Sullivan als Proteomics Technology of the Year ausgezeichnet wurde. Die US-Firma Ciphergen wird damit für die Pionierleistung geehrt, eine „Technologie, die allgemein als unzugänglich für das normale Labor gilt, für die einfache Anwendung in Biologie und Medizin erschlossen zu haben“. Der Trick ist eine Vorreinigung der Proben mit spezifischen ProteinChip®-Oberflächen, durch die hohe Empfindlichkeit und Trennschärfe erreicht werden.

Wir haben mit dieser Technologie selbst bereits hervorragende Erfahrungen gemacht: In nur wenigen Tagen gelang es, im Urin von Blasenkarzinom-Patienten typische Proteinprofile zu erfassen, die durchaus Ausgangspunkt eines künftigen diagnostischen Tests werden könnten. Weitere Details unter www.imo-hoffmann.org. ■

gh