



454
SEQUENCING

GS Junior System

Next Generation Sequencing for Everyday and Everyone

Introducing the GS Junior Benchtop System



The Complete System includes: GS Junior Instrument, high-performance desktop computer, and the complete suite of GS data analysis software plus dedicated bioinformatic protocols.

Simplified Workflow and Bioinformatics

Perfectly sized for labs that require:

- **Direct, clonal sequencing of amplicons (PCR products)**
- **Targeted human resequencing**
- ***De novo* sequencing of microbial genomes**
- **Metagenomic characterization of complex environmental samples**
- **Pathogen detection**

...and many more applications, all for a price with extraordinary value!

Learn more at www.gsjunior.com

For life science research only.
Not for use in diagnostic procedures.

454, 454 LIFE SCIENCES and 454 SEQUENCING are trademarks of 454 Life Sciences Corporation, Branford, CT, USA, a Roche company. GS FLX TITANIUM and GS JUNIOR are trademarks of Roche.

© 2010 Roche Diagnostics. All rights reserved.

Roche Diagnostics GmbH
Roche Applied Science
Werk Penzberg
82372 Penzberg, Germany



IM FOKUS

Ein neues Kapitel

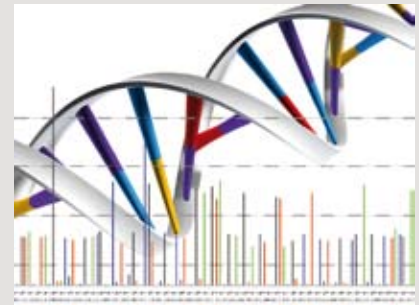
Unser heutiges Wissen über die biologischen Prozesse, die einer malignen Entartung zugrunde liegen, hat sich noch nicht ausreichend auf die Therapie ausgewirkt. Zwar sind die Überlebensraten in den letzten Jahren gestiegen, doch das ist eher einer früheren Detektion des Tumors zuzuschreiben. Betrachtet man Krebs als „erworbene genetische Erkrankung“, so kann man seine Entstehung als mehrstufigen Prozess von sich akkumulierenden Mutationen auffassen. Das resultierende komplexe und äußerst individuelle Muster veränderter Genaktivitäten hat die Entwicklung von effektiven Krebsmedikamenten bislang erschwert.

Neuartige Wirkstoffe, die gezielt veränderte Strukturen wie z.B. den Wachstumsrezeptor EGFR in Krebszellen angreifen (s.S. 42), gaben zunächst Anlass zur Euphorie. Es zeigte sich jedoch bald, dass der Therapieerfolg auch mit diesen Medikamenten nicht von langer Dauer war, denn im Behandlungsverlauf traten Resistenzen durch neue Mutationen auf.

Seit kurzem erlauben nun Fortschritte in der Sequenzieretechnologie, das gesamte Genom eines Tumors zu analysieren und mit dem Genom aus gesundem Gewebe des Patienten detailliert zu vergleichen. Inzwischen wurden die ersten Tumorgenome publiziert (s.S. 40). Die Ergebnisse zeigen, dass das Spektrum der Mutationen sehr viel größer ist als bisher angenommen. Daneben bestätigen sie auch die Einzigartigkeit der Tumoren hinsichtlich ihrer Genombeschaffenheit.

Das heißt, jeder einzelne Tumor trägt nicht nur typische Krebs auslösende Mutationen, sondern auch individuelle Veränderungen, die sich möglicherweise entscheidend auf den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf zielgerichtete Therapien auswirken.

Ein neues Kapitel der onkologischen Diagnostik wird aufgeschlagen, wenn es wie von verschiedenen Herstellern angekündigt, bald technisch möglich sein sollte, ein Tumor- bzw. Patientengenom in weniger als einer Stunde



für ca. 1.000 Euro zu sequenzieren. Das zumindest erwartet Prof. Schlag, der Vorsitzende der Berliner Krebsgesellschaft. Er sollte es wissen, denn immerhin leitet er das neue „Charité Comprehensive Cancer Center“, eines von zehn Spitzenzentren in Deutschland. Auf dem Berliner Krebskongress, der vom 24.-27. Februar 2010 stattfand, berichtete er über Fortschritte bei der Entwicklung von Verfahren, mit denen man aus Sequenzdaten klinisch verwertbare Schlussfolgerungen für Krebserkrankungen und ihre Behandlung ziehen kann. Damit bahnt sich womöglich in der individualisierten Diagnostik und Therapie von Tumoren eine Revolution an.

cp

Kongress und Ausstellung

MedTech Pharma²⁰¹⁰ Medizin Innovativ



Medizinische Bildgebung
Smart Medical Devices
Personalised Healthcare
Krankenhaus & Workflow
Bioaktive Implantate
HomeCare & AAL

www.medtech-pharma.de

30. Juni - 1. Juli 2010
CongressCenter CCN Ost
NürnbergMesse

Gastkommentar

Zur Woche der Pathologie

Die genetischen Ursachen der malignen Entartung sind heute zumindest in ihren Grundzügen bekannt. Diese Kenntnisse sind Voraussetzung dafür, dass in enger Kooperation zwischen Grundlagenforschung, klinisch theoretischen Instituten wie der Pathologie und der Industrie neue zielgerichtete Medikamente (targeting drugs) entwickelt werden konnten.

Eng verbunden mit deren Einführung ist stets die Entwicklung und Validierung prädiktiver Testverfahren, die die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens eines Tumors vorherbestimmen können. Damit werden u. a. unwirksame Therapien vermieden. Auf der Folgeseite berichten Pathologen über relevante Mutationen in bestimmten Genen, die der Entstehung malignen Wachstums und der Therapierbarkeit mit den neuen zielgerichteten Substanzen, z.B. Panitumumab, Cetuximab, Erlotinib oder Gefitinib, zuzuordnen sind. Die Ergebnisse stellen eine wichtige Entscheidungsgrundlage für den behandelnden Arzt und den betroffenen Patient dar.

Die sich abzeichnenden zukünftigen Entwicklungen sind in den nebenstehend zitierten Nature-Arbeiten skizziert. Dort wird zum ersten Mal versucht, das Ausmaß der genetischen Störung zu quantifizieren. In kodierenden Genomabschnitten hält sich die Anzahl der Mutationen in Grenzen; bezieht man aber auch die nicht-kodierenden DNA-Anteile in die Analyse mit ein, so geht ihre Zahl in die Zehntausende. Was davon sind sog. „driver mutations“, wo sind die „Trittbrettfahrer“ ohne klinische Relevanz? Die hochkomplexen Befunde sind heute noch nicht zu bewerten, zeigen aber die Richtung der Forschung der nächsten zehn Jahre an.

Auf der Woche der Pathologie, die vom 28.-30. Mai in Berlin stattfindet, werden viele solcher genetischen Veränderungen vorgestellt und unter klinischen Aspekten diskutiert. Wir laden alle Interessierten ein, an dieser Diskussion teilzunehmen.



Prof. Dr. Dr. Manfred Dietel
Vorsitzender der Deutschen
Gesellschaft für Pathologie e. V. DGP
manfred.dietel@charite.de



Das Krebsgenom

Invasives Wachstum

Molekularbiologen finden derzeit in Krebszellen zahllose Mutationen, deren klinische Relevanz noch nicht beurteilt werden kann. Es ist zu erwarten, dass die Zahl einschlägiger Publikationen dank der Fortschritte in der Ultrahochdurchsatz-Sequenzierung fast so rasch wächst wie der Krebs, den sie beschreiben.

Bereits Ende 2008 wurde die erste komplette Sequenzierung des Genoms von Krebszellen einer Patientin mit akuter myeloischer Leukämie veröffentlicht.¹⁾ Obwohl die Forscher an der Washington University in St. Louis im US-Bundesstaat Missouri die kompletten Genome der malignen Zellen und gesunder Hautzellen der selben Person sequenzierten, beschränkte sich ihre zunächst veröffentlichte Auswertung auf Veränderungen in katalogisierten Genen, die nur etwa 3% der gesamten Erbsubstanz ausmachen. Dort fanden sie acht neue Mutationen sowie zwei Veränderungen, die bereits bekannt waren. Um die Relevanz der einzelnen Mutationen einschätzen zu können, so die Autoren, würden allerdings noch viele weitere Genomanalysen bei Leukämiepatienten erforderlich sein.

Ende 2009 legten Forscher vom Sanger-Zentrum in Hinxton bei Cambridge drei weitere Analysen von Krebsgenomen vor. In zwei Studien, die Mitte Dezember in Nature online veröffentlicht wurden, stellten sie komplette Genome von Zelllinien eines Lungenkrebs- und eines Hautkrebs-Patienten vor und entdeckten plötzlich

zahllose mögliche Mutationen, wenn sie auch nicht-kodierende DNA-Abschnitte in Betracht zogen. In ihrer dritten Arbeit fokussierten sie sich auf genetisch relevante Umlagerungen von DNA-Abschnitten in Gewebeproben und Zelllinien von 24 verschiedenen Brustkrebs-Patientinnen.

Die zu erwartende „Explosion“ von Mutationen in der Lungenkrebs-Studie veranlasste die Gruppe um Erin Pleasance, zusätzlich die Genome von zwei Zelllinien näher unter die Lupe zu nehmen, die 1985 von einem 55-jährigen Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom erzeugt worden waren.²⁾ Die Tumor-Zelllinie leitete sich von einer Knochenmark-Metastase ab und war gewonnen worden, bevor der Patient mit Chemotherapie behandelt wurde. Als Vergleich dienten sowohl weiße Blutkörperchen desselben Patienten, als auch das allgemeine menschliche Referenzgenom.

Das Ergebnis war beeindruckend: In dieser Krebs-Zelllinie fanden die Forscher volle 22.910 wahrscheinlich krebsbedingte Mutationen. Welche von ihnen den Krebs

tatsächlich auslösten oder förderten (*driver mutations*), war aus dieser Studie allerdings nicht zu ermitteln. Vermutlich sind viele lediglich als Trittbrettfahrer (*passenger mutations*) mit von der Partie, denn mit zunehmendem Fortschreiten einer Krebserkrankung gerät die gesamte Kontrolle der genetischen Konstanz bei der Zellteilung aus dem Ruder.

Es ist auch nicht auszuschließen, dass bestimmte Mutationen erst während der Kultivierung der Zellen *in vitro* entstehen, ohne mit dem Krebs selbst etwas zu tun zu haben. Aus diesem Grund bevorzugen einige Forscher die Verwendung von frischen Proben, wie sie etwa bei der oben zitierten Leukämie-Studie benutzt wurden.

Der Einwand, es könnte sich möglicherweise um Zellkulturartefakte handeln, gilt auch für das gleichzeitig veröffentlichte „Hautkrebsgenom“, das ebenfalls auf Zelllinien aus dem vorigen Jahrhundert beruht.³⁾ Hier wurden 33.345 vermutliche Mutationen identifiziert; welche von ihnen den Krebs verursacht hatten, blieb unklar.

Eine andere Vorgehensweise wählten die Genomforscher aus Cambridge bei der Analyse von Brustkrebs. In diesem Fall sequenzierten sie nur die Enden von zahlreichen großen DNA-Fragmenten der


Krebs- und Vergleichszellen mit dem Ziel, Umlagerungen (*Translokationen*) im genetischen Material aufzuspüren. Da dies weniger aufwändig ist als die Gesamtsequenzierung, konnten die Forscher gleich 24 Tumore vergleichen, darunter sowohl frische Proben, als

auch Zelllinien. Der Vergleich der Ergebnisse aus beiden Gruppen zeigt, dass Zelllinien deutlich mehr genetische Veränderungen aufweisen als native Gewebeproben, was die oben erwähnte Kritik an der Verwendung von Zelllinien bestärkt.

Die Tumor-Gewebeproben wiesen zwischen einer und 231 Translokationen mit einem Medianwert von 38 auf, doch statistisch gesicherte Zusammenhänge zwischen bestimmten Klassen von Tumoren und bestimmten genetischen Veränderungen waren nicht erkennbar. Allenfalls kamen Tumore mit zahlreichen Tandem-Verdoppelungen (ein DNA-Abschnitt wird zu einem „Tandem“ verdoppelt) meist aus der Gruppe der nicht-hormonabhängigen Krebserkrankungen, was ein bescheidener erster Hinweis auf ursächliche Zusammenhänge sein könnte.

In einer weiteren Genomstudie analysierte dieselbe Arbeitsgruppe mehr als

3.000 Gene aus 96 Nierentumoren und fünf Zelllinien, die von solchen abgeleitet wurden.⁵⁾ Forscher in Harvard und anderen US-amerikanischen Einrichtungen legten unterdessen eine umfangreiche Analyse der Kopienzahlveränderungen in Krebszellen vor. Hierbei wurden sowohl Tumorzellen als auch Zelllinien verwendet.⁶⁾

Alles in allem stellt das halbe Dutzend bisher vorliegender Studien erst den Anfang eines neuen und vielversprechenden Aufbruchs in der Krebsforschung dar. Die in Kürze erwarteten neuen Methoden zur Sequenzierung von DNA-Einzelmolekülen⁷⁾ dürften die Kosten schnell weiter senken, so dass die Sequenzierung von Tausenden von Krebsgenomen in Reichweite rückt. 

Dr. Michael Groß
Mitglied der Redaktion
www.michaelgross.co.uk

Literaturhinweise

- 1) T. J. Ley et al., Nature 2008, 456, 66.
- 2) E. D. Pleasance et al. Nature 2010, 463, 184.
- 3) E. D. Pleasance et al. Nature 2010, 463, 191.
- 4) P. J. Stephens et al., Nature 2009, 462, 1005.
- 5) G. L. Dalgliesh et al., Nature 2010, 463, 360.
- 6) R. Beroukhim et al., Nature 2010, 463, 899.
- 7) M. Groß, Nachr. Chem. Techn. 2010, 58, 137.

Die Genome des Menschen

Auch wenn der Harvard-Genetiker George Church im *Personal Genome Project* (PGP) demnächst „die Genome“ von 100.000 Menschen analysieren will, so gilt doch, dass es nur ein einziges Humangenom – wenn auch mit zahllosen Varianten – gibt. Dass das individuelle Genom allerdings keineswegs lebenslanglich konstant bleibt, macht unser Beitrag von Michael Groß deutlich. Bei jeder Zellteilung kommt es zu Kopierfehlern, die im Lauf der Jahre und Jahrzehnte zu zahllosen neuen Genomvarianten im Körper führen. Einige davon können maligne Tumore erzeugen, die einen „Organismus im Organismus“ mit erstaunlichem Eigenleben bilden.

Selbst die Mutter aller Körperzellen, die befruchtete Eizelle, enthält bereits zwei Genome, eines im Zellkern und eines in den Mitochondrien. Letzteres stammt aus anaeroben Bakterien, die in lebenslanger Symbiose mit eukaryoten Zellen leben und mütterlicherseits vererbt werden. Es ist ringförmig aufgebaut und ähnelt somit noch immer stark dem Bakterien-genom. Kürzlich beschrieben Leipziger Paläogenetiker um Svante Pääbo in *Nature Online*



sogar ein ganz neues mitochondriales Genom, das auf die Existenz einer bislang unbekanntenen Menschenart schließen lässt, die vor 30.000 Jahren neben *Homo sapiens* und Neandertalern in Asien lebte.

Bakterien tragen aber noch auf ganz andere Weise zum Genomreichtum des Menschen bei. So beherbergt unser Körper rund 100 Billionen Bakterien, die meisten davon im Darm. Würde man einen Menschen komplett homogenisieren und einer Genanalyse unterziehen, so ginge das Humangenom mit seinen rund 10 Billionen Zellen in der Masse der Fremdgenome glatt unter.

gh

Individualisierte Krebstherapie

Genmutationen sichern Therapieerfolg

Eigentlich gelten unkontrollierte Genmutationen als Krebsauslöser, aber beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom sind bestimmte Mutationen für das Therapieansprechen verantwortlich.

Das Lungenkarzinom ist die dritthäufigste Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache in Deutschland. An der hohen Mortalität von etwa 50.000 pro Jahr bzw. 30% aller Krebssterbefälle hat sich trotz hochspezialisierter chirurgischer Methoden und adaptierter Chemotherapie-Protokolle seit 1950 nichts Wesentliches geändert. Doch neuerdings steht das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) im Fokus des therapeutischen Interesses.

Mit einer Inzidenz von 40 pro 100.000 Einwohner und Jahr macht es rund 70% al-

therapie im Rahmen einer multimodalen Therapie Aussicht auf Heilung. Bei fortgeschrittenen Tumoren im Stadium IIIB und IV ist bislang die Chemotherapie die Therapie der Wahl, doch lässt sich damit meist keine wesentliche Verlängerung der Überlebenszeit erreichen.

Die Hoffnungen der Medizin liegen derzeit in zielgerichteten Therapien, die sich gegen Wachstumsrezeptoren in der Tumorzellmembran richten. Man unterscheidet hochmolekulare blockierende Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne und kleine

inhibierende Moleküle, die ins Innere der Tumorzellen eindringen können und dort die Tyrosinkinase-Aktivität der intrazellulären Domäne hemmen. In beiden Fällen kommt es zur Blockade von wachstumsfördernden Signalwegen.

Man kennt heute etwa 500 verschiedene

Tyrosinkinasen und über 100 potenzielle Inhibitoren (TKI), die folglich nicht alle streng spezifisch sein können. Im Fall des Lungenkrebses hat sich jedoch gezeigt, dass spezielle aktivierende Mutationen

im EGF-Rezeptor-Gen mit der Wirksamkeit eines speziellen Inhibitors (Gefitinib) korrelieren. Diese Mutationen sind bei nur 5-20% der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) nachweisbar, aber immerhin sprechen ca. 70-75% der NSCLC-Tumoren mit einer EGFR-Mutation auf das neue Medikament an.

Erwartungsgemäß ist in unselektierten Patientenkollektiven kein signifikanter Vorteil einer TKI-Therapie nachweisbar, aber eine Subgruppe von Patienten, insbesondere Asiaten und Niemals-Raucher sowie ein Teil der Patienten, bei denen eine Platin-basierte Behandlung wirkungslos war, profitieren davon.

Gastkommentar

Das Lungenkarzinom stellt trotz gewisser Therapiefortschritte im letzten Jahrzehnt mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur 15% weiterhin eine ernste Prognose dar. Insbesondere zytotoxische Chemotherapeutika, die mittlerweile seit sechs Dekaden weiterentwickelt wurden, scheinen mit ihren begrenzten Therapieerfolgen eine Plateau-Phase zu erreichen.

Vor dem Hintergrund dieser Erfahrungen weist die Individualisierung der Therapieauswahl anhand von klinischen, histologischen und molekularbiologischen Kriterien in die richtige Richtung. Sie hat mit dem gezielten Einsatz von Gefitinib bei aktivierenden EGFR-Mutationen das erste und bisher einzige Systemtherapeutikum in die klinische Anwendung gebracht, das in der Zulassung für die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einem positiven Biomarkernachweis verknüpft ist.

Zwar betrifft die therapierelevante Mutation nur etwa 10% der NSCLC-Patienten, zumeist Nicht-raucher mit Adenokarzinom, doch wird damit

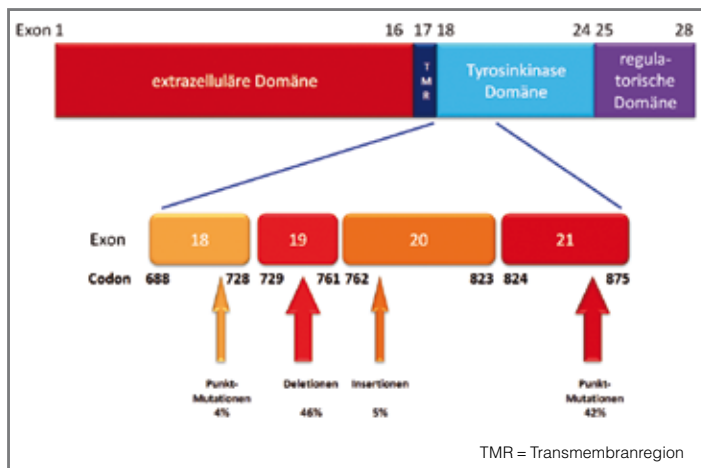


Abb. 1: Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist durch Mutationen des Wachstumsrezeptors EGFR gekennzeichnet. Es besteht eine Häufung in zwei Abschnitten, nämlich in Exon 19 und Exon 21. Ein wichtiger Ansatzpunkt für die individualisierte Therapie mit dem neuen Tyrosinkinasehemmstoff Gefitinib (Iressa) ist die L858R-Mutation im Exon 21.

ler Lungenkarzinome aus und umfasst die drei Untergruppen der Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzelligen Karzinome. Nur in frühen Stadien besteht durch Operation, Bestrahlung und Chemo-

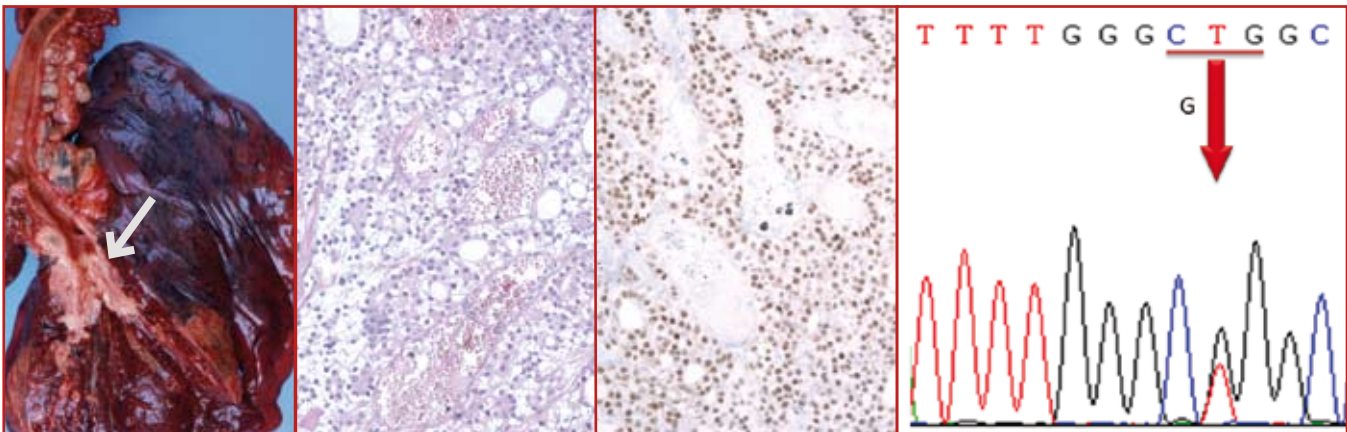


Abb. 2: Der diagnostische Weg vom Primärtumor der Lunge (links) bis zum spezifischen Mutationsnachweis (rechts) führt über die histopathologische Charakterisierung. In der HE-Färbung erkennt man ein typisches Adenokarzinom mit weitgehender Verdrängung der Lungenbläschen durch zellreiches Tumorgewebe. Zum Immunphänotyp primär pulmonaler Adenokarzinome gehört u.a. die Expression von TTF1 (braune Granula).

Am 24. Juni 2009 erhielt AstraZeneca die Zulassung von Gefitinib (Iressa) für die gesamte Europäische Union zur Behandlung nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Über 90% dieser Mutationen betreffen einen kleinen Abschnitt des Gens, insbesondere in der ATP-bindenden Domäne des Rezeptors (Abb. 1).

die Suche nach weiteren Biomarkern beflügelt. Hoffnungsvolle Kandidaten wie das *eml/alk*-Fusionsgen oder diverse Resistenzmarker für Chemotherapeutika und Tyrosinkinase-Inhibitoren werden derzeit in klinischen Studien auf ihre Anwendbarkeit überprüft. Der Befund des (Molekular-)Pathologen wird also künftig nicht nur für die Diagnosesicherung, sondern in zunehmendem Maß auch für die Therapieauswahl entscheidend sein. Das erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pneumologen, Radiologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Chirurgen.



Priv.-Doz. Dr. Martin Steins
Prof. Dr. Michael Thomas
Thoraxklinik Heidelberg

Zur Auswahl (Stratifizierung) geeigneter Patienten ist vor Behandlungsbeginn eine gezielte Diagnostik durch den Pathologen erforderlich. Sie beginnt mit der Identifizierung und Mikrodissektion des Tumorgewebes nach adäquater histopathologischer Subtypisierung des Bronchialkarzinoms. Anschließend erfolgt eine DNA-Isolierung und Sequenzierung (Abb. 2).

Neben Mutationen, die die Wirksamkeit der TKI-Behandlung erhöhen, wurden im Krebsgenom auch Veränderungen entdeckt, die eine primäre oder sekundäre Therapie-Resistenz verursachen. Dazu gehören zum Beispiel *KRAS*-Mutationen, die vorwiegend bei Rauchern, aber so gut wie nie in Kombination mit *EGFR*-Mutationen auftreten.

Nach initial erfolgreicher Therapie können auch sekundäre Mutationen auftreten, die entweder das *EGFR*-Gen oder andere Signalkaskaden betreffen. Einige scheinen Resistenzen für Chemotherapeutika zu vermitteln; Kandidaten hierfür sind zum Beispiel bei Taxanen das Klasse III Beta-Tubulin (*TUBB3*), bei platinhaltiger Chemotherapie ein *ERCC1*-Polymorphismus und bei Gemcitabin eine *RRM1*-Überexpression.

Hier steckt die Forschung noch in den Anfängen.

Für die Zukunft wird es wichtig sein, sowohl primäre als auch sekundäre therapierelevante Mutationen zur Stratifizierung von Patientengruppen zu identifizieren, um mit der zielgerichteten individualisierten Therapie Erfolge zu erzielen sowie unnötige Nebenwirkungen und Kosten zu vermeiden. Die molekularpathologischen Methoden dafür sind heute in ausreichendem Maße vorhanden, und Ringversuche unter dem Dach der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) stellen die für solche Untersuchungen nötige hohe Qualifikation der zertifizierten Pathologischen Institute sicher. 🌸



Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Med. Mike Otto
Prof. Dr. med. Christopher Poremba
Prof. Dr. med. Dr. phil. Jörg Kriegsmann

Zentrum für Histologie, Zytologie und
Molekulare Diagnostik ZHZMD Trier
www.patho-trier.de

Spezialzentrum für Ataxien

Hoffnung für Waisenkinder der Medizin

Über drei Millionen Deutsche leiden an seltenen Erkrankungen. Ein neues Zentrum soll die Behandlung dieser oft vernachlässigten Patientengruppe verbessern.



Eva Luise Köhler hielt am 22.1.2010 die Eröffnungsrede am ersten Zentrum für seltene Erkrankungen in Tübingen (Foto: UKT).

Als seltene Erkrankungen gelten solche, die bei weniger als fünf Patienten pro 10.000 Menschen (Prävalenz unter 0,05%) auftreten. Dies ist nicht gleichbedeutend mit einer kleinen Zahl von Patienten: Allein in Deutschland leiden über drei Millionen Menschen an „seltenen Erkrankungen“, die sich allerdings auf 6.000 bis 8.000 verschiedene Krankheitsbilder verteilen. Sie verlaufen zumeist chronisch und sind zu 80% genetisch bedingt.

Den Betroffenen steht in der Regel ein langer Leidensweg bevor: Sie irren zunächst von Arzt zu Arzt, bis die Krankheit überhaupt erkannt wird. Ist die Diagnose endlich gestellt, stehen selten spezifische Medikamente zur Verfügung. Das Kernproblem ist wirtschaftlicher Natur, weil sich für kleine Patientenkollektive die Erforschung der komplexen molekularen Ursachen und die Entwicklung geeigneter Diagnostika und Therapeutika nicht lohnt. An der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen wurde nun mit einer Anschubfinanzierung von 100.000 Euro

ein auf seltene Erkrankungen spezialisiertes Zentrum (ZSE) gegründet. Einzelne Fachabteilungen beteiligen sich an den entstehenden Kosten, indem sie Ärzte und Pflegepersonal abstellen. Sechs Spezialzentren gibt es inzwischen am ZSE: Für neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, Mukoviszidose, Augenerkrankungen, Hauterkrankungen, kongenitale Infektionskrankheiten sowie genetische Fehlbildungen der Frau.

Betroffene können sich an die entsprechenden Ambulanzen wenden und erhalten dort eine interdisziplinär abgestimmte Behandlung nach neuestem Kenntnisstand. Externe Kliniken wie die in Tübingen ansässige Hertie-Stiftung für klinische Hirnforschung oder das Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart werden ebenfalls einbezogen. ZSE-Geschäftsführer Dr. Holm Grässner erhofft sich von der interdisziplinären Kooperation neben präzisen Diagnosen vor allem therapeutische Fortschritte. Zunächst wurde eine Biobank für die Speicherung von Biomaterialien wie Hautbiopsien sowie ein Patientenregister eingerichtet, in dem fortlaufend Daten zu Häufigkeit, klinischer Symptomatik und Langzeitverlauf der seltenen Erkrankung gespeichert werden.

Jedes Jahr am 28.2. ist weltweiter Aktionstag der Allianz chronischer seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) mit Infoständen in deutschen Großstädten. ACHSE vergibt jährlich einen mit 50.000 Euro dotierten Preis, der nach der Frau des Bundespräsidenten, Eva Luise Köhler (Bildmitte), benannt ist (Foto: ACHSE e.V.).

Erstes deutsches Ataxiezentrum

Für Ataxien wurde ein erstes Behandlungsschema etabliert. Diese Krankheitsgruppe ist durch Gangunsicherheit, Feinmotorikstörung, verwaschenes Sprechen und Augenbewegungsstörungen gekennzeichnet. Besondere Aufmerksamkeit gilt den Krankheitsformen mit DNA-Reparaturschäden sowie mitochondrial bedingten Ataxien.

Den Patienten stehen am ZSE spezielle Ambulanzen in der Neurologie und Neuropädiatrie, genetische Diagnostik und Beratung sowie Physiotherapie zur Verfügung. Ferner können sie in internationale Therapiestudien aufgenommen werden.

So besteht zumindest für eine erste kleine Patientengruppe Hoffnung auf eine Verbesserung ihrer Situation. Weitere Zentren sind in Planung. 🌸

Richard E. Schneider

richardeschneider@yahoo.com



Was lange währt...

...ist besser verträglich: Ein junges Unternehmen verlängert die Halbwertszeit von Medikamenten durch ein PAS-Peptid.

Hepatitis B gehört weltweit zu den häufigsten Virusinfektionen: Laut Weltgesundheitsorganisation WHO tragen rund zwei Milliarden Menschen das Virus in sich, 350 Millionen davon sind chronisch erkrankt. Die Behandlung erfolgt in der Regel mit Interferon. Dieses Gewebshormon stimuliert das Immunsystem und verstärkt die Abwehrreaktion des Körpers.

Da Interferon jedoch ein kleines Molekül ist, wird es schnell über die Niere ausgeschieden und verbleibt nur kurz im Körper, so dass hoch dosierte Injektionen in enger zeitlicher Abfolge erforderlich werden. Abhilfe schaffen modifizierte Verbindungen wie das PEGylierte Interferon: Der Wirkstoff wird mit einem Polyethylenglycol-Faden (PEG) gekoppelt, der sich mit Wasser vollsaugt. Das resultierende Molekül ist so groß, dass es nicht mehr durch die feinen Poren der Niere passt und länger im Körper verbleibt. Die Methode birgt allerdings die Gefahr, dass sich das Polyethylenglykol im Körper anreichert.

Wissenschaftler der im Jahr 2009 gegründeten XL-protein GmbH in Freising haben jetzt eine Alternative zum PEG entwickelt, die eine vergleichbare Wirkung zeigt, jedoch zu 100 Prozent abbaubar ist. Das von den Forschern entwickelte „molekulare Anhängsel“ besteht aus den drei Aminosäuren Prolin, Alanin und Serin, kurz PAS. Tierversuche haben gezeigt, dass die Halbwertszeit des PASylierten Interferons um den Faktor 60 verlängert ist. Entsprechende Wirkstoffe können dadurch in geringerer Dosis und weniger häufig verabreicht werden und sind besser verträglich.

Im Gegensatz zum PEGylierten Interferon lässt sich die PASylierte Variante komplett biotechnologisch herstellen. Die Anzahl der Herstellungsschritte und damit die Produktionskosten reduzieren sich auf ein Minimum.



Eine Aminosäurekette (grau) verlängert die Halbwertszeit eines Antikörperfragments (rot-schwarz) im Blut: Zusätzlich angelagerte Wassermoleküle vergrößern das PASylierte Protein, so dass es nicht mehr durch die Poren der Niere passt (Bild: Prof. Dr. Arne Skerra; TU München).

Anwendbar ist das neue Verfahren nicht nur beim Interferon. Technisch lassen sich alle kleinen Proteine mit dem biologischen Ballon verbinden. Wachstumsfaktoren oder funktionelle Antikörperfragmente beispielsweise bieten einen riesigen Markt für die neue Technologie. 🌸

os

Die XL-protein GmbH ist eine Ausgründung aus dem Lehrstuhl für Biologische Chemie der TU München und wurde von Prof. Dr. Arne Skerra und Uli Binder 2009 im Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB) etabliert: Lise-Meitner-Straße 30, 85354 Freising
Tel. 08161/53730-90, Fax-99
info@xl-protein.com, www.xl-protein.com

Hier entsteht Zukunft



HOTSPOT FÜR LIFE SCIENCE-UNTERNEHMENSGRÜNDER

- 15 Jahre intensive Erfahrung mit BioTech-Unternehmensgründern
- Büros und möblierte Labore mit einer hochwertigen technischen Gebäudeausstattung zu fairen Preisen
- Ein kreatives Umfeld mit Forschungseinrichtungen von Weltruhm in direkter Nachbarschaft (zwei Elite-Universitäten LMU, TU, Klinikum Großhadern, MPIs u.v.m.)
- Geografische Heimat für über 50 BioTech-Firmen
- Ein effizientes Netzwerk
- Enge Kontakte zu Investoren
- Attraktive, moderne Konferenzräume auch für Externe
- Schnelle, unkomplizierte Lösungen



Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie IZB
Martinsried · Freising

Am Klopferspitz 19
82152 Planegg/Martinsried
Fon: +49 (0) 89 - 700 656 70
Fax: +49 (0) 89 - 700 656 77

www.izb-online.de

wir sind aktiver Partner im
CLUSTER BIOTECHNOLOGIE BAYERN