

Vorstoß auf die molekulare Ebene

“Gäbe es da nicht die große Variabilität unter den Menschen, könnte die Medizin eine Wissenschaft sein und keine Kunst.” Dieser Satz des kanadischen Arztes Sir William Osler (1849-1919) aus seinem 1892 geschriebenen Buch *“The Principles and Practice of Medicine”* (Grundlagen und Praxis der Medizin) ist heute noch genauso aktuell wie vor über einhundert Jahren. Denn noch immer müssen Patienten damit leben, dass Medikamente mal besser und mal schlechter wirken, dass der eine Patient ein Arzneimittel verträgt und der andere nicht, und dass Medikamente mitunter schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen können. Der Grund für diese Unterschiede liegt zumindest teilweise in unseren Genen, d.h. im Erbgut, das uns alle einzigartig macht und uns somit auch auf chemische Substanzen unterschiedlich reagieren lässt.

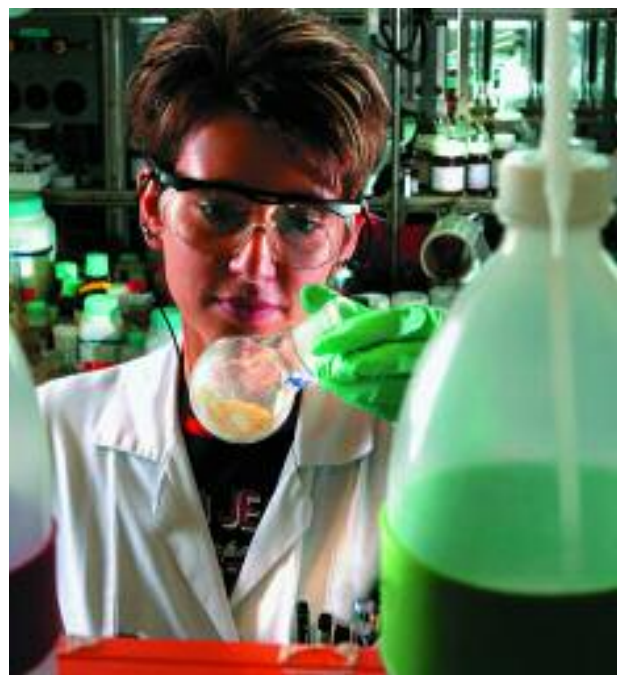
Die moderne Biologie kann uns helfen, die medizinischen Folgen dieser Unterschiede zu verstehen. Und tatsächlich kennen wir schon heute zahlreiche genetische Faktoren, die die Wirkung von Arzneimitteln beeinflussen – sei es, indem sie die Verarbeitung eines Wirkstoffs im Körper bestimmen oder indem sie den Verlauf der betreffenden Krankheit beeinflussen. Eine neue wissenschaftliche Disziplin - die Pharmakogenomik - befasst sich speziell mit den Zusammenhängen zwischen unserem Genom und den Wirkungen von Medikamenten.

Zugleich rücken auch die wichtigsten Angriffspunkte für die Arzneimitteltherapie, die Proteine, immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses. Auch hier ist ein neuer Wissenschaftszweig entstanden, die Proteomik, die die Gesamtheit aller Proteine eines Organismus und ihr komplexes Zusammenspiel untersucht. In dem Maße, in dem die Wissenschaft mehr über das Erbgut lernt, das die Baupläne für die Synthese der Proteine bereitstellt, gewinnt sie ein immer genaueres Bild unserer Körperfunktionen und ihrer Störungen auf molekularer Ebene.

Das Zusammenspiel zwischen erblichen und nicht-erblichen Faktoren bei Patienten genau zu ergründen, ist ein wesentlicher Schritt auf dem Weg zu einer gezielteren, stärker individualisierten Therapie. Anwendungen der molekularen Biologie haben bereits zur Entwicklung eines neuen Ansatzes in der Diagnose und Therapie geführt, der so genannten molekularen Medizin. Um diesen Begriff gruppiert sich eine Vielzahl von modernen Forschungsmethoden und -disziplinen. Die Pharmakogenomik gehört ebenso dazu wie die Suche nach neuen Targets, den Angriffspunkten für Arzneimittel. Auch die Proteomforschung und die Suche nach den kleinen aber bedeutsamen genetischen Unterschieden, den so genannten Single Nucleotide Polymorphisms oder SNPs, aber auch neue Methoden wie die Polymerasekettenreaktion (PCR) und DNA-Chips zählen dazu.

Der Paradigmenwechsel

Es lässt sich heute nicht mehr feststellen, wann genau die allmähliche Entwicklung zur modernen Medizin ihren Anfang nahm. Möglicherweise war es im 18. Jahrhundert, als



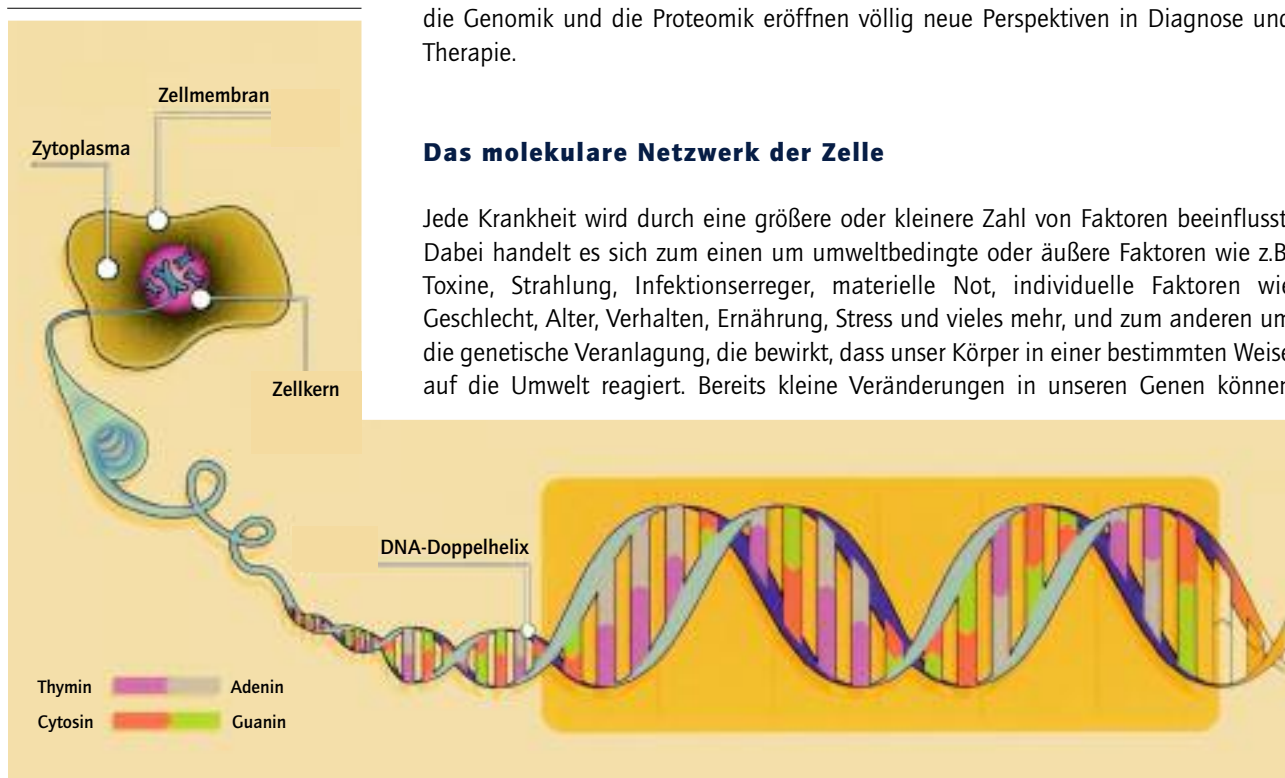
das Schröpfen noch als wirksames Mittel gegen Kopfschmerzen, Krebs und Cholera galt. Schon damals ging jeder ärztlichen Behandlung eine Untersuchung voraus. Die Diagnose wurde zumeist auf der Grundlage einer Handvoll von Symptomen und Krankheitszeichen gestellt – mehr hatte die Kunst der Diagnostik nicht zu bieten. In der Mitte des 18. Jahrhunderts machten sich Wissenschaftler, wie der italienische Anatom Giovanni Battista Morgagni (1682 – 1771), erstmals daran, nach dem Sitz der Krankheiten im Körper ihrer Patienten zu suchen. Während Morgagni sich weiter mit den "festen Bestandteilen" und insbesondere den Organen des Körpers befasste, begann der französische Arzt Marie-François Xavier Bichat (1771 – 1802), die verschiedenen Arten von Geweben in den Organen zu unterscheiden. Beide erkannten, dass Funktionsstörungen nur dann richtig behandelt werden können, wenn sie richtig verstanden werden – und dass ein nicht messbares und undefinierbares "Ungleichgewicht der Säfte" (Körperflüssigkeiten) für diesen Zweck ungeeignet war.

Diese unablässige Suche nach Ursachen ist die Triebfeder der schrittweisen Revolution in der Medizin, die sich seit den Zeiten Morgagnis vollzogen hat: eine Abkehr von der symptombezogenen Therapie hin zur ursachenbezogenen Therapie. Zu diesem Zweck sind Ärzte und Forscher immer tiefer in die Geheimnisse des menschlichen Körpers eingedrungen. Einer der wichtigsten Schritte der damaligen Zeit wurde im Jahr 1858 von dem Berliner Pathologen Rudolf Virchow (1821 – 1902) unternommen, dessen Arbeiten über die Zellulärpathologie die Aufmerksamkeit auf die Zellen lenkte, aus denen alle Organe des Körpers bestehen. Später, im 20. Jahrhundert, befasste man sich zunehmend mit den Lebensvorgängen in den Zellen.

Alle diese Bemühungen und Entdeckungen sind letztlich auf ein einziges Ziel ausgerichtet, nämlich eine präzisere Therapie. Es gilt, die Ursachen einer Krankheit aufzuspüren, die Möglichkeiten für Eingriffe abzuwägen und schließlich eine wirksame Behandlung durchzuführen. Diese Ziele sind heute wichtiger denn je, und auf dem Weg dahin unternimmt die Forschung gegenwärtig den nächsten großen Schritt, indem sie die Zellulärpathologie durch die molekulare Medizin ersetzt. Die Genetik, die Genomik und die Proteomik eröffnen völlig neue Perspektiven in Diagnose und Therapie.

Das molekulare Netzwerk der Zelle

Jede Krankheit wird durch eine größere oder kleinere Zahl von Faktoren beeinflusst. Dabei handelt es sich zum einen um umweltbedingte oder äußere Faktoren wie z.B. Toxine, Strahlung, Infektionserreger, materielle Not, individuelle Faktoren wie Geschlecht, Alter, Verhalten, Ernährung, Stress und vieles mehr, und zum anderen um die genetische Veranlagung, die bewirkt, dass unser Körper in einer bestimmten Weise auf die Umwelt reagiert. Bereits kleine Veränderungen in unseren Genen können



DNA-Doppelhelix

Krankheiten auslösen, verhindern, begünstigen oder lindern. Gleiches gilt für äußere Einflüsse. Ob, wann und wie schwer jemand erkrankt, hängt letztendlich von der Kombination aller dieser Faktoren ab.

Proteine spielen eine zentrale Rolle bei der Vermittlung dieser Wirkungen. Sie lesen die Gene ab und erstellen Arbeitskopien davon, sie führen die in den Genen verschlüsselten Anweisungen aus und regulieren gleichzeitig die Aktivität der Gene, sie empfangen Signale aus der Umwelt und leiten diese weiter in das molekulare Netzwerk der Zelle. Und genau in diesem Wechselspiel von Umwelt, Genen und Proteinen (sowie verschiedenen anderen, nicht weniger wichtigen Substanzen, die sich von Fall zu Fall unterscheiden) entfalten Arzneimittel ihre Wirkung. Sie wirken direkt auf die Moleküle, aus denen unser Körper besteht - und stellen insofern ebenfalls einen wichtigen Umwelteinfluss dar. Je mehr wir über die Funktionen von Molekülen in unserem Körper wissen, desto wirksamer können moderne Medikamente eingreifen, wenn diese Funktionen gestört sind.

- Jedes neu entdeckte Molekül, das eine Rolle bei der Entwicklung einer Krankheit spielt, stellt einen potenziellen Ansatzpunkt für Medikamente dar. In den letzten Jahrzehnten haben Forscher zum Beispiel mehr und mehr Onkogene, d.h. krebsfördernde Genvarianten, entdeckt. Viele Krebsmedikamente entfalten ihre Wirkung, indem sie die korrekte Funktion der Produkte dieser Gene wiederherstellen.
- Die Kenntnis der Struktur, d.h. der dreidimensionalen Form, eines Zielmoleküls macht es möglich, im Voraus festzustellen, ob eine bestimmte Substanz als Medikament geeignet sein könnte. Durch computergestütztes rationales Design von Arzneimitteln lässt sich die Anzahl der Wirkstoffe, die für die weitere Entwicklung ausgewählt werden, stark verringern.
- Wenn die genetischen Veranlagungen für eine Krankheit bekannt sind, kann das individuelle Risiko jedes einzelnen Patienten bestimmt werden, und es können geeignete vorbeugende Maßnahmen getroffen werden. Ein Beispiel hierfür ist die Sichelzellenanämie. Bei dieser Krankheit führt eine erblich bedingte Veränderung einer bestimmten Komponente des Gens für Hämoglobin, den roten Blutfarbstoff, zur Bildung eines abgewandelten Proteins, das bei ungenügender Sauerstoffversorgung seine Form verändert. Unter diesen Bedingungen nehmen die roten Blutkörperchen eine sichelförmige Gestalt an, verklumpen und verstopfen die Blutgefäße. Träger dieses Merkmals müssen deshalb unter anderem sauerstoffarme Höhenlagen und Luftdruckveränderungen meiden.
- Immer mehr Krankheiten werden für Eingriffe auf genetischer Ebene in Frage kommen. So können Gene zum Beispiel durch Medikamente ein- und ausgeschaltet werden, und eines Tages könnte es sogar möglich sein, einzelne Gene durch eine Gentherapie vollständig auszutauschen. Doch genau auf diesem Gebiet muss noch intensiv weitergeforscht werden. In vielen Fällen – etwa bei schweren Erbkrankheiten aufgrund der Mutation eines einzelnen Gens oder einiger weniger Gene – ruhen die Hoffnungen auf eine echte Heilung allein auf der Gentherapie sowie der Stammzelltherapie.
- Medikamente haben nicht immer dieselben Wirkungen. Die Wirkung ein und desselben Arzneimittels kann bei Patienten mit denselben Symptomen sehr unterschiedlich sein. Bei einigen Patienten wirkt es unter Umständen zu stark, bei anderen wiederum zu schwach oder überhaupt nicht. Außerdem können stets Nebenwirkungen auftreten. Auch hierfür sind - zumindest teilweise - menschliche Gene verantwortlich. Die Disziplin der Pharmakogenetik erforscht diese Zusammenhänge und versucht, solche Probleme vorherzusehen und ihnen schließlich vorzubeugen.

Begriffe

Die **Pharmakogenetik** beschreibt den Einfluss der Gene auf die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von Medikamenten.

Die **Pharmakogenomik** erforscht die Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und dem Genom.

Die **Pharmakokinetik** erforscht die Aufnahme, die Umwandlung und den Abbau von Medikamenten im Körper im Laufe der Zeit. Dabei spielen Umweltfaktoren, die Ernährung und genetische Veranlagungen eine Rolle.

Die **Pharmakodynamik** befasst sich mit den Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und ihren molekularen Ansatzpunkten.

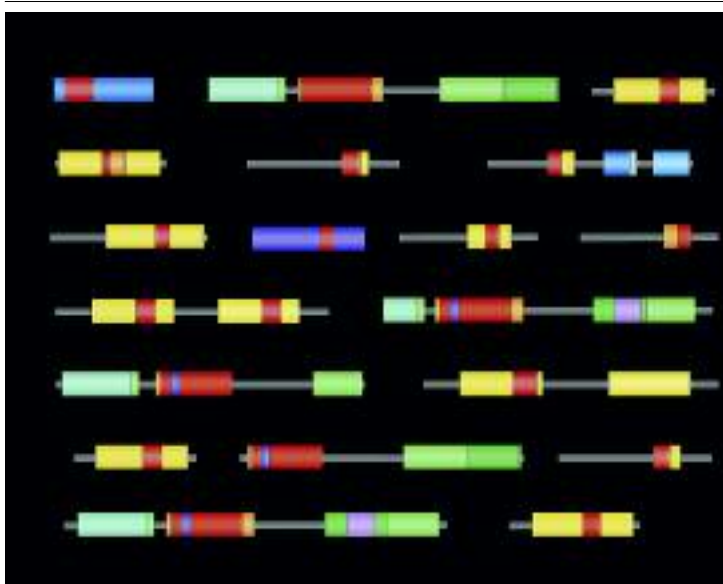
Eine Vielzahl möglicher Ursachen

Die Genetik, Genomik und Proteomik bieten somit der modernen Medizin eine Vielzahl neuer Möglichkeiten, um in die Entwicklung und das Fortschreiten von Krankheiten einzugreifen. Doch die Eingriffe sind nicht einfacher geworden, denn je tiefer der Einblick der Medizin in die Lebensvorgänge ist, desto komplexer sind die Mechanismen, die sie vorfindet. Die Humoralpathologie des Hippokrates (~460~370 vor Chr.) unterschied zwischen den vier Körpersäften Blut, Phlegma, gelbe Galle und schwarze Galle. Morgagni erweiterte die Suche nach dem Sitz der Krankheiten auf

einige Dutzend Organe. Bichat beschäftigte sich mit einigen hundert verschiedenen Körpergeweben. Virchow konzentrierte sich auf die Körperzellen, von denen es etwa 100 Millionen gibt, und jede dieser Zellen enthält wiederum eine riesige Zahl von Nukleinsäuren, Proteinen, Zuckern, Fettstoffen und anderen organischen und anorganischen Substanzen. Und zu alledem kommt noch der weitaus weniger messbare Einfluss von äußeren Faktoren hinzu.

Doch die Mühe lohnt sich. Denn früher beruhte die Bekämpfung komplexer Krankheiten weitgehend auf empirischen Methoden, d.h. Ausprobieren, weil diese Krankheiten meist nicht durch ein einfaches Agens oder eine einzelne Genmutation verursacht werden, sondern vielmehr durch eine Kombination von äußeren und inneren, prädisponierenden und schützenden sowie veränderlichen oder unveränderlichen Einflüssen entstehen. Dies

gilt für die meisten schweren Krankheiten, an denen die Menschen in den Industrieländern leiden, wie z.B. Krebs, Alzheimer, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Jeder einzelne Lichtstrahl der Erkenntnis, den die Genetik, Genomik und Proteomik auf die Faktoren werfen, die zu diesen Krankheiten beitragen, hilft im Kampf gegen diese Krankheiten.



Sequenzmotive: Um einen besseren Überblick über Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Proteinsequenzen zu bekommen, werden die Sequenzen oft nicht explizit aufgeschrieben, sondern nur graphisch als eine Linie angedeutet

Die zentrale Bedeutung der Gene

Die krankmachenden Umwelteinflüsse lassen sich in vielen Fällen modifizieren – unser Erbgut dagegen nicht. Unsere genetische Veranlagung als einer der Risikofaktoren, die zur Entwicklung von Krankheiten beitragen, ist unveränderlich. Und gerade deshalb ist es umso wichtiger für die Forschung, mehr über den Einfluss der Gene zu erfahren und diesen gegebenenfalls zu begrenzen. In den 1980er Jahren gelang es, die genetischen Grundlagen einer Reihe von schweren Erbkrankheiten zu enträtseln, die durch ein einzelnes defektes Gen verursacht werden, wie beispielsweise Chorea Huntington, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und Hämophilie. Inzwischen stehen den Wissenschaftlern verfeinerte Methoden zur Verfügung, um die genetischen Ursachen komplexerer Krankheiten, bei denen verschiedene Gene positive oder negative Einflüsse ausüben können, zu erforschen:

- **Monogene Krankheiten** wie Chorea Huntington, zystische Fibrose und Hämophilie folgen den klassischen (Mendel'schen) Regeln des Erbgangs. Das Auftreten oder Nichtauftreten solcher Krankheiten in den betroffenen Familien hängt davon ab, ob nur eine oder beide Kopien des betreffenden Gens verändert sein müssen, damit die Krankheit zutage tritt. In diesen Fällen sind die verantwortlichen Gene relativ leicht durch Vergleichsstudien des Erbguts der Eltern sowie betroffener und nicht betroffener Familienmitglieder aufzuspüren.

- Die Vererbung von **polygenen Krankheiten**, wie Typ-2-Diabetes und die meisten Krebsarten, ist dagegen nicht so einfach, weil zahlreiche Gene beteiligt sind. Die meisten dieser Krankheiten treten oft familiär gehäuft auf, jedoch nicht so, dass die genaue Verteilung von betroffenen und nicht betroffenen Familienmitgliedern vorhersagbar ist. Es sind größere Studien erforderlich, um die verschiedenen Gene aufzuspüren, die die Krankheit mehr oder weniger stark beeinflussen. Dieses Unterfangen wird noch erschwert durch die Tatsache, dass in diesem Fall Gene, die für die Krankheit prädisponieren, und Gene, die vor der Krankheit schützen, überlappen können.
- Die Hoffnungen ruhen deshalb auf der Erforschung von **Single Nucleotide Polymorphisms** (Einzelnukleotid-Polymorphismen), kurz SNPs, d.h. Veränderungen in einzelnen Bausteinen des Genoms. Diese mehr oder weniger zufällig über das gesamte Genom verteilten Abweichungen sind vermutlich in hohem Maße für unsere individuellen genetischen Unterschiede verantwortlich. Das Vorliegen solcher einzelnen ausgetauschten Nukleotide in wichtigen Abschnitten eines Gens kann weitreichende Auswirkungen auf die Funktion des entsprechenden Genprodukts haben. So kann beispielsweise ein Enzym in seiner Funktion beeinträchtigt, zerstört, oder verbessert werden – mit den entsprechenden Konsequenzen für Medikamente, die mit diesem Enzym interagieren.

Eine erhöhte Häufigkeit von bestimmten SNPs im Zusammenhang mit einer Krankheit deutet darauf hin, dass die betreffenden Gene eine wichtige Rolle bei dieser Krankheit spielen. Wenn solche SNPs gefunden wurden, müssen die zugehörigen Gene identifiziert werden. Bis vor einigen Jahren bedeutete dies eine langwierige Suche und Sequenzierung. Heute jedoch kann dieser Schritt übersprungen werden. Dank dem Human-Genom-Projekt, mit dem das komplette menschliche Genom sequenziert worden ist, liegen die erforderlichen Daten bereits vor. Die Suche nach der Identität und Funktion eines Gens ist ebenfalls relativ einfach, da die Forscher eine Datenbanksuche nach verfügbaren Daten oder vergleichbaren Genen durchführen können. Und auch die zugehörigen Genprodukte (normalerweise Proteine) und ihre Funktionen lassen sich in weltweit miteinander verknüpften Datenbanken rasch ermitteln.

- Es ist nicht immer einfach, Umwelteinflüsse von genetischen Einflüssen zu trennen, vor allem weil die Umwelt auch das Verhalten unserer Gene beeinflussen kann. Hier sind Zwillingsstudien und Adoptionsstudien hilfreich. Eineiige Zwillinge (erbgleich, da sie von derselben Eizelle abstammen), die in getrennten Familien aufwachsen, haben ein identisches Genom, unterliegen jedoch unterschiedlichen Umwelteinflüssen. Zweieiige Zwillinge (erbgleich, da sie von zwei verschiedenen Eizellen abstammen), die in einer Familie aufwachsen, unterliegen im Wesentlichen den gleichen Umwelteinflüssen und haben ein ähnliches, jedoch nicht identisches Genom. Adoptierte Kinder schließlich wachsen weitgehend unter denselben Umwelteinflüssen wie ihre Stiefgeschwister, unterscheiden sich jedoch genetisch von diesen.
- Das Erbgut hat auch einen entscheidenden Einfluss auf unsere Krankheitsanfälligkeit. Wenn die Gene, die bei der Entstehung einer bestimmten Krankheit eine Rolle spielen, bekannt sind, lässt sich das individuelle Risiko jedes Einzelnen für die Entwicklung dieser Krankheit mit geeigneten Gentests bis zu einem gewissen Grad bestimmen. Das Wissen um die Veranlagung für eine bestimmte Krankheit ermög-

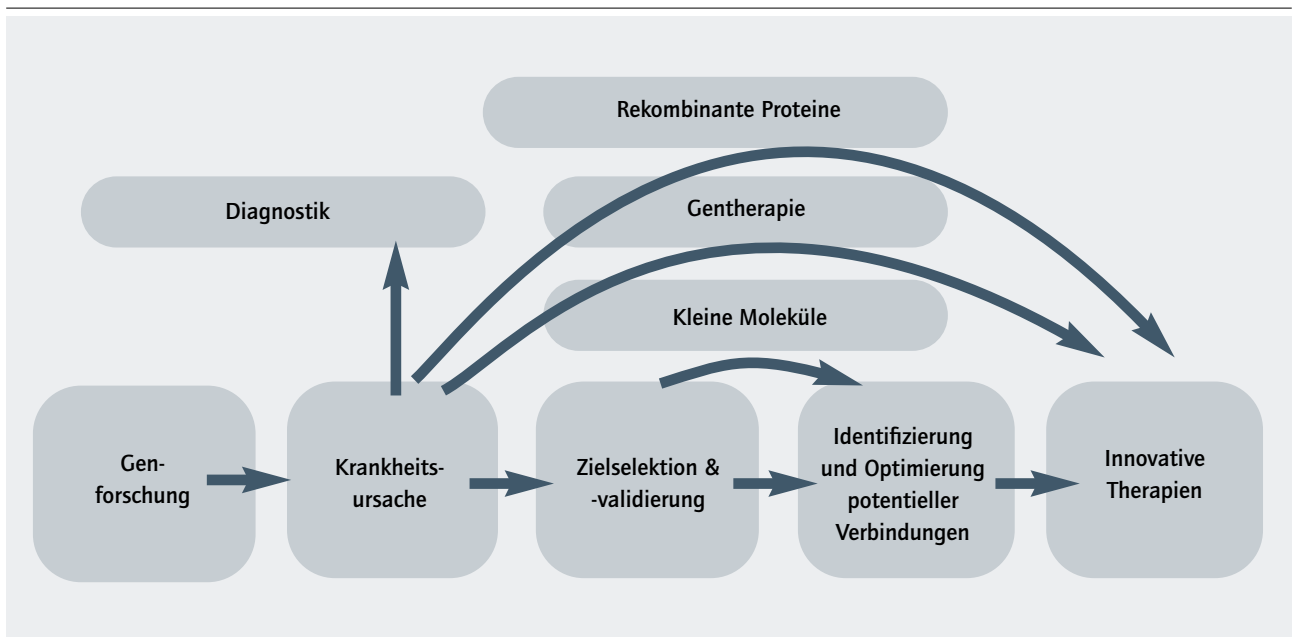


licht es den Betroffenen, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen und ihre Lebensweise entsprechend umzustellen – und, falls erforderlich, vorbeugende Medikamente einzunehmen. Eine frühzeitige Prävention ist deshalb eine der potenziellen Anwendungen der molekularen Medizin. Da jedoch die meisten Krankheiten auf den kombinierten Einfluss zahlreicher genetischer und umweltbedingter Faktoren zurückzuführen sind und prädisponierende und schützende Gene überlappen können, können solche Gentests immer nur zeigen, ob eine geringere oder höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Krankheit besteht.

Proteomik: Durchblick im Dickicht

Jede Zelle des menschlichen Körpers enthält mindestens 100.000 verschiedene Proteine, während das menschliche Genom lediglich 30.000 bis 40.000 Gene enthält. Zudem ist das Genom in allen Zellen identisch, während jeder Zelltyp über eine andere Ausstattung an Proteinen verfügt. Diese Proteine bilden ein gewaltiges, hoch komplexes Netzwerk: sie bauen Moleküle auf und ab, sie transportieren, speichern und mobilisieren Stoffe, sie lassen Zellen miteinander kommunizieren, erteilen und empfangen Befehle und sie erhalten die Zellen am Leben und können Zellen zum Absterben programmieren. Der Aufbau eines Proteins bestimmt seine Funktion. So sind Muskelproteine faserig, Membrankanäle röhrenförmig und Enzyme meist abgerundet mit einer oder mehreren Taschen, in die ihre Substrate passen. Genau in dieses Netzwerk greifen Medikamente ein, und nur langsam beginnt die Wissenschaft zu verstehen, wie, wo, wann und warum sie wirken. Die Proteomik kann nun helfen, Licht in dieses molekulare Dickicht zu bringen.

Proteine sorgen für den Ablauf der Lebensvorgänge in einem Organismus und sind deshalb die wichtigsten Angriffspunkte (so genannte Targets), um – etwa durch die Anwendung von Medikamenten – in dieses Geschehen einzugreifen. Während eine Zelle jedoch immer nur ein Genom haben kann, ist ihr Proteom, also die Gesamtheit ihrer Proteine, höchst variabel. Theoretisch ist das Proteom jeder Zelle zu jedem Zeitpunkt und sogar an jedem Ort im Innern der Zelle verschieden, da Proteine im Gegensatz zum Erbgut ständig auf- und abgebaut, verändert, verlagert, gebunden und wieder getrennt werden. Proteine spielen bei nahezu allen Vorgängen, die das Leben eines Organismus oder – einfacher betrachtet – einer Zelle ausmachen, eine zentrale Rolle:



Genforschung – ein entscheidender Motor zur Steigerung von Innovation und Produktivität

- Strukturproteine sind für die Form und Gestalt der Zellen verantwortlich. Sie bilden das Zellskelett und einen großen Teil der Außenhülle der Zelle. Im Körper bestehen zum Beispiel auch Sehnen und Haare aus Proteinen. Strukturproteine machen den größten Teil der Proteine in unserem Körper aus.
- Stoffwechselproteine oder Enzyme sind für den ständigen Auf-, Um- und Abbau aller im Körper benötigten oder anfallenden Stoffe verantwortlich und stellen auch die für diese Prozesse erforderliche Energie bereit. Bereits geringfügige Störungen des komplexen Zusammenspiels dieser Proteine können zu schwerwiegenden Krankheiten führen.
- Signalproteine sind für die Kommunikation innerhalb des Organismus zuständig. Zu ihnen zählen Hormone und intrazelluläre Botenstoffe. Viele Arzneimittel entfalten ihre Wirkung, indem sie in die Signalwege im Körper eingreifen.
- Regulatorische Proteine steuern die verschiedenen Abläufe in einem Organismus, unter anderem auch die korrekte Transkription der DNA, des Erbguts. Darüber hinaus erfüllen Proteine noch eine Reihe weiterer Aufgaben, etwa als Antikörper im Immunsystem, als Sauerstofftransporter in den roten Blutkörperchen oder als Motorproteine in den Muskeln. Das komplizierte Zusammenwirken aller Proteine des menschlichen Körpers ist für uns ebenso faszinierend wie undurchschaubar.

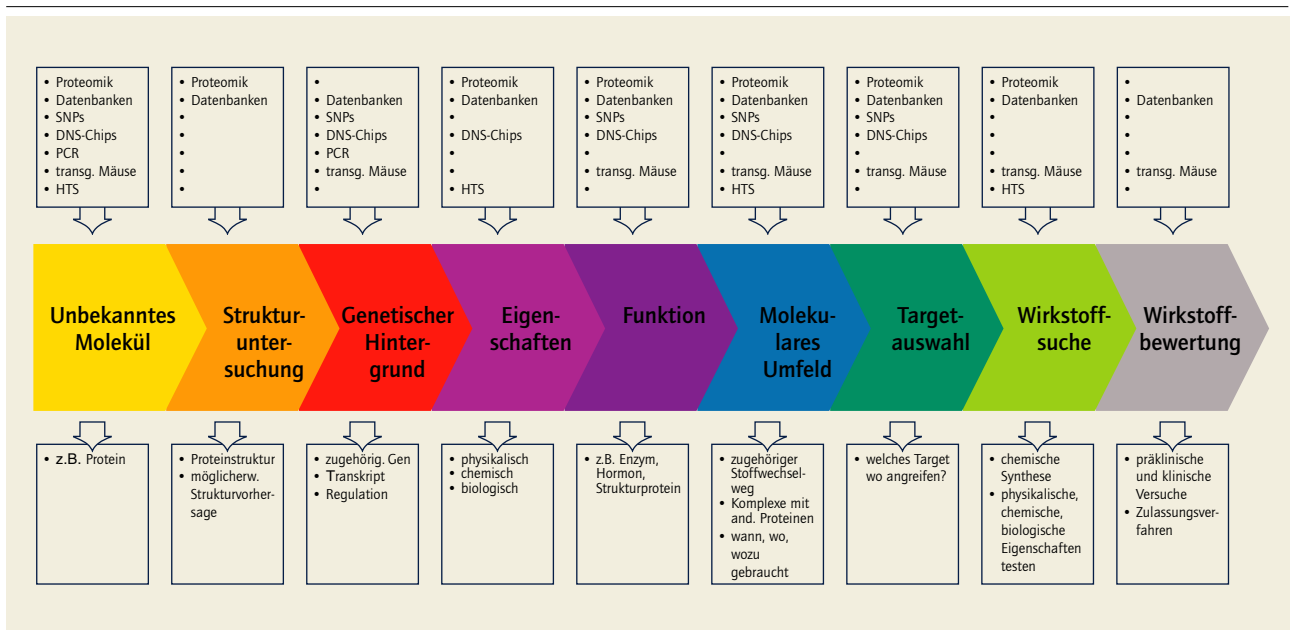
Targets für Medikamente

Aufgrund ihrer vielfältigen Funktionen und Eigenschaften sind Proteine bei weitem die wichtigsten Angriffspunkte für Medikamente im Körper. Sie spielen bei der Entstehung und dem Fortschreiten nahezu aller Krankheiten eine Rolle. Da ihre korrekte Funktion unmittelbar von ihrer Form abhängt, ist eine der grundlegenden Anforderungen an ein Medikament, dass es zwischen dem richtigen und dem falschen Aufbau eines Zielmoleküls zu unterscheiden vermag. Krankheiten können auch durch einen Überschuss oder einen Mangel eines Proteins verursacht werden oder durch sein Auftreten zur falschen Zeit oder am falschen Ort. Da Proteine, auch im Körper, an vielen verschiedenen chemischen Reaktionen und Wechselwirkungen beteiligt sind, ist es relativ einfach, ihre Aktivitäten mit Arzneimitteln zu beeinflussen. Weitaus schwieriger ist es jedoch, ganz spezifisch nur eine bestimmte Aktivität eines Proteins zu beeinflussen. Fast alle derzeit eingesetzten Medikamente beeinflussen das molekulare Netzwerk des menschlichen Körpers auf der Ebene der Proteine.

Doch auch andere im Körper vorkommende Stoffe sind potenzielle Angriffspunkte für Arzneimittel:

- Zucker finden sich unter anderem auf Zelloberflächen, wo sie als Marker dienen und die gegenseitige Erkennung ermöglichen. Sie können viele verschiedene Formen annehmen und werden derzeit intensiv erforscht.
- Fette bilden nicht nur einen großen Teil der Zellmembranen, sondern fungieren auch als Hormone, Antioxidanzien und vieles mehr. Sie sind relativ kleine Moleküle, die sehr unterschiedliche Formen annehmen können.
- Alle Metabolite, d.h. die Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Endprodukte unseres Stoffwechsels, lassen sich theoretisch mit Medikamenten beeinflussen.





Die moderne Suche und Bewertung von Targets wird durch verschiedenste Methoden unterstützt. Die Verfahren kommen dabei mit einem sehr unterschiedlichen technischen und finanziellen Aufwand aus und ergänzen sich oft zu einem sinnvollen Gesamtbild. Die meisten Techniken werden – mehr oder weniger stark abgewandelt – auf diversen Ebenen verwendet.

Mit Ausnahme von Zuckern stellen solche Moleküle nur sehr unspezifische Angriffspunkte für die Einwirkung von Medikamenten dar. Zudem werden die meisten im menschlichen Organismus sehr rasch auf- und abgebaut und spielen, vor allem im Gegensatz zu Proteinen, nur eine untergeordnete Rolle im Stoffwechselgeschehen. Unter Umständen kann es jedoch hilfreich sein, ein bestimmtes Zwischenprodukt eines unerwünschten Stoffwechselwegs zu binden und auf diese Weise die Bildung des Endprodukts dieses Stoffwechselwegs zu blockieren. Sogar ein schneller Umsatz solcher Zielmoleküle kann von Vorteil sein, etwa wenn die Wirkung eines Arzneimittels sehr rasch einsetzen und nur kurz anhalten soll.

Aussichten: mehr Erkenntnisse für die medizinische Wissenschaft

Die medizinische Wissenschaft ist ständigem Wandel unterworfen. Genomik, Proteomik und andere Zweige der molekularen Biologie erzeugen eine Flut neuer Erkenntnisse, und die moderne Technik hat zu neuen Verfahren der Miniaturisierung, Automation und Parallelverarbeitung in Forschung und Entwicklung geführt. Und die Medizin nimmt mehr und mehr zur Kenntnis, dass scheinbar identische klinische Bilder völlig unterschiedliche Ursachen haben können, die einer individualisierten Behandlung bedürfen.

Zugleich wird die Entwicklung von neuen Medikamenten bis zur Zulassung immer zeitaufwändiger und teurer. Die klassische medizinische Forschung ist wirtschaftlich risikoreicher geworden, und es wird immer schwieriger, echte, klinisch bedeutsame Innovationen hervorzubringen. Und zu allem Überfluss sind die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung zahlreicher weit verbreiteter Krankheiten, trotz einiger Erfolge, nach wie unzureichend. Eine Zeit des radikalen Wandels steht bevor.

Hinter diesen Umwälzungen steht die Erkenntnis, dass keine zwei Krankheiten identisch sind. Es hat sich gezeigt, dass mit Ausnahme einiger Erbkrankheiten und schwerer Infektionen nur sehr wenige Krankheiten des Menschen eine einfache oder auch nur eine einzige Ursache haben. Und selbst bei den erwähnten Ausnahmen, wie etwa zystische Fibrose (Mukoviszidose) und Hämophilie sowie Tuberkulose und AIDS, variiert der Schweregrad der Symptome so stark von Patient zu Patient, dass ein klinisches

Bild von gewisser Komplexität anzunehmen ist. Nach Jahrzehnten der Genforschung und einigen Jahren der Genomforschung ist deutlich geworden, dass die genetische Veranlagung eines Patienten beim Fortschreiten nahezu aller Krankheiten eine wesentliche Rolle spielt. Bei Infektionen kann das variable Erbgut der betreffenden Erreger ein weiterer wichtiger Faktor sein.

Die moderne Suche und Entwicklung von Zielmolekülen stützt sich auf ein breites Spektrum von Methoden. Die eingesetzten Techniken unterscheiden sich sehr stark in ihrer technischen Komplexität und ihren Kosten und liefern oftmals nur dann brauchbare Erkenntnisse, wenn ihre Ergebnisse mit denen anderer Verfahren kombiniert werden. Die meisten Techniken werden – in mehr oder weniger abgewandelter Form – auf verschiedenen Ebenen der Entwicklung verwendet.

Diese Erkenntnisse sind weder neu noch überraschend. Und doch stellen sie die medizinische Wissenschaft vor ein entmutigendes Problem. Bisher herrschte weitestgehend unangefochten der Grundsatz "eine Krankheit – eine Behandlung". Zwar haben feine diagnostische Unterschiede schon seit jeher den medizinischen Fortschritt vorangetrieben, doch mittlerweile hat die schiere Menge an neu gewonnenem Wissen gewaltige Ausmaße angenommen. Dies erfordert in vielen Fällen ein Umdenken. Die Indikationen für bereits verfügbare Medikamente werden enger werden, und die Entdeckung neuer Wirkstoffe wird umso wichtiger sein. Und die Unterscheidung zwischen geringfügig abweichenden Varianten einer Krankheit anstelle von allgemeinen klinischen Bildern wird einen neuen molekulardiagnostischen Ansatz erfordern.

Keine zwei Behandlungen sind gleich

Die Erkenntnis, dass Krankheiten völlig verschiedene Ursachen haben können, obwohl sie dieselben Symptome hervorrufen, ist nicht neu. Neu ist jedoch das molekularbiologische Verständnis, das es mittlerweile möglich macht, die genetischen Unterschiede zwischen einzelnen Patienten und die Auswirkungen dieser Unterschiede auf die Behandlung zu untersuchen. In anderen Worten, es gibt keine zwei gleichen Behandlungen. Ein Medikament mag für einen Patienten geeignet sein, für einen anderen jedoch nicht, obwohl beide an derselben Krankheit leiden, denn Medikamente können in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit bei verschiedenen Menschen sehr unterschiedlich sein.

Die Gründe für dieses Phänomen werden seit mehr als einhundert Jahren von der Pharmakogenetik erforscht, doch erst in jüngster Zeit ist es durch molekulargenetische Verfahren möglich geworden, diese Erkenntnisse in der klinischen Medizin umzusetzen.



Die Pharmakogenetik droht nun die zweite Hälfte des Dogmas "eine Krankheit – eine Behandlung" zu erschüttern. In Zukunft wird die Wahl der richtigen Behandlung nicht nur von der diagnostizierten Krankheit abhängen, sondern auch davon, wie der Körper des Patienten auf die in Frage kommenden Medikamente reagiert. Dabei müssen zwei eng miteinander zusammenhängende Faktoren berücksichtigt werden:

- **Genetische Faktoren:** die Pharmakogenetik befasst sich mit den Zusammenhängen zwischen den Genvariationen und der Reaktion des Organismus auf Medikamente. Genetische Unterschiede können dazu führen, dass Medikamente zu schnell oder zu

langsam resorbiert, verstoffwechselt oder ausgeschieden werden. Oder sie können verhindern, dass der Wirkstoff in ausreichender Menge an den Wirkort gelangt. Sie können aber auch unerwünschte oder gar gefährliche Nebenwirkungen verursachen. Eine der größten Herausforderungen der Arzneimittelforschung wird in den kommenden Jahrzehnten darin bestehen, solche genetisch bedingten Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten auszuschließen.

SNPs kommt eine besondere Bedeutung zu, wenn sie die Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Arzneimitteln beeinflussen. Die Cytochrom-P450-Proteine spielen beispielsweise eine entscheidende Rolle bei der Ausscheidung von Medikamenten



aus dem Körper. Viele P450-Proteine kommen in einer Reihe von Varianten (aufgrund von SNPs) vor, und einige dieser Varianten unterscheiden sich sehr stark in ihrer Funktion. Im *cyp2c19*-Gen (einem Vertreter der P450-Genfamilie) sind mindestens zwei Dutzend verschiedene SNPs bekannt, von denen einige erheblichen Einfluss auf die von dem Gen codierte Funktion haben. Deshalb bauen einige Patienten ein Medikament, das zur Behandlung von Magengeschwüren verabreicht wird, vielmal schneller ab als andere, so dass Standarddosen dieses normalerweise sehr wirkstarken Arzneimittels bei diesen Patienten kaum helfen.

Ein weiteres Beispiel für pharmakogenetisch bedeutsame SNPs ist das Gen für den beta2-adrenergen Rezeptor. Die Aktivierung dieses Rezeptors in der Lunge entspannt die glatten Muskeln der Atemwege. Einige Asthmamedikamente aktivieren deshalb gezielt diesen Rezeptor. Ein bestimmter SNP im Gen für diesen Rezeptor kann die Wirksamkeit einiger Asthmapräparate stark herabsetzen.

- **Umweltfaktoren:** bei der Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten sind äußere Faktoren mindestens ebenso wichtig wie genetische Faktoren. Der wichtigste dieser Faktoren ist die Ernährung. Nahrungsbestandteile können mit Arzneimitteln in Wechselwirkung treten und ihre Aufnahme beschleunigen oder verhindern und ihre Verwertung oder Ausscheidung beeinflussen. Dasselbe gilt für Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten, die die Wirkungen des jeweils anderen verstärken oder abschwächen und dessen Nebenwirkungen verschlimmern können. Äußere Belastungsfaktoren wie z.B. körperliche und geistige Fitness, Umweltgifte, Strahlung, Temperatur usw. können ebenfalls die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten beeinflussen. In der Praxis lassen sich die Umwelteinflüsse, denen ein Patient ausgesetzt ist, nicht vollständig bestimmen. Außerdem variieren sie im Laufe der Zeit – was allerdings auch bedeutet, dass sie beeinflussbar sind. Bei Genvarianten hingegen ist dies nicht der Fall. Deshalb muss umso dringender aufgeklärt werden, wie Umweltfaktoren die Reaktion des Organismus auf Medikamente beeinflussen.

Die Individualisierung der Medizin

Wenn künftige Therapien auf genetischen Faktoren beruhen sollen, wird die Medizin zwangsläufig stärker individualisiert werden. Der Begriff "Individualisierung" bedeutet in diesem Zusammenhang allerdings nicht, dass irgendwann in der Zukunft die Patienten über ihre eigene maßgeschneiderte Therapie verfügen werden. Er bedeutet vielmehr, dass ein sehr viel breiteres Spektrum von therapeutischen Optionen zur Auswahl stehen wird, aus dem die Ärzte die für ihre einzelnen Patienten am Besten geeig-

neten auswählen können. Solche Therapiemöglichkeiten stehen natürlich, zumindest für einige Krankheiten, bereits zur Verfügung, doch die Auswahl wird künftig größer werden und damit – hoffentlich – auch der Therapieerfolg. Als unvermeidliche Konsequenz dieser Entwicklung werden die Zielgruppen für die einzelnen Medikamente kleiner werden. Die Indikationen für neue chemische Wirkstoffe oder Biopharmaka werden nicht nur von den molekularen Ursachen der zu behandelnden Krankheit bestimmt werden, sondern auch vom pharmakogenetischen Profil der einzelnen Patienten. Dies ist absolutes Neuland auf dem Gebiet der Pharmakologie.

In Zukunft können die Patienten also eher als heute davon ausgehen, dass ein Medikament, das ihnen verordnet wird, auch wirklich gut für sie geeignet ist. Denn die Wirkungen nahezu aller derzeit gebräuchlichen Medikamente können mehr oder weniger stark variieren, und in Extremfällen können sie sogar völlig unwirksam sein. Auch die Sicherheit vieler gängiger Medikamente ist ähnlich unbefriedigend. Die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen muss verringert werden, denn selbst das nur gelegentliche Auftreten solcher Nebenwirkungen kann nur dann vertretbar sein, wenn die behandelte Krankheit relativ selten und unerforscht ist und die Therapiemöglichkeiten sowie die Erfahrung mit dieser Krankheit begrenzt sind.

Die Ärzte werden dementsprechend eine größere Verantwortung tragen. Sie werden sich mit völlig neuen diagnostischen Möglichkeiten, einem wesentlich erweiterten Spektrum an Therapien und – wie die wachsende Bedeutung des Internets bereits zeigt – weitaus besser informierten und selbstbewussteren Patienten auseinandersetzen müssen.

Konsequenz: integrierte Gesundheitsversorgung

Dies bedeutet, dass die an die Medizin gestellten Anforderungen wachsen werden. Eine Innovation zieht die nächste nach sich. Individualisierte Therapien erfordern individuelle Diagnosen. Molekulare Diagnosen verlangen eine differenzierte Therapie. Und beide Aspekte, Diagnose und Therapie, stützen sich auf ein rasant wachsendes Spektrum von technischen Möglichkeiten. Tatsächlich vollzieht sich momentan eine Synthese: Forschung und Entwicklung, Diagnose und Therapie, Information und Prävention wachsen zusammen. Der Schlüssel zu einer erfolgreichen Gesundheitsversorgung liegt somit in der integrierten Medizin.



Wenn die neuen Möglichkeiten der medizinischen Wissenschaft aber wirklich einen Fortschritt herbeiführen sollen, müssen sie reibungslos ineinander greifen. Der Begriff der Diagnose muss über die bloße Betrachtung von Symptomen und klinischen Befunden hinaus auch die molekularen Grundlagen der Krankheiten und ihrer Behandlung einbeziehen. Auch das bisher relativ schwach entwickelte Gebiet der Prävention, die sich in vielen Fällen noch darauf beschränkt, viel frische Luft und eine gesunde Ernährung zu empfehlen, ist zu berücksichtigen. Diagnostische Tests auf genetische Veran-



lagungen werden künftig eine weitaus größere Rolle spielen. Sie machen es auch möglich, die Patienten gezielter zu beraten – so wie wir es heute beispielsweise schon vom Cholesterinspiegel kennen. An die Diagnostik schließt sich nahtlos die Behandlung an. Je früher eine Krankheit erkannt wird, desto einfacher ist zu behandeln – eine altbekannte Erkenntnis, die im Zusammenhang mit den Möglichkeiten einer frühzeitigen molekularen Diagnose eine ganz neue Bedeutung erlangen kann. Dies gilt vor allem dann, wenn zu einer spezifischen Diagnose ein entsprechendes Spektrum an geeigneten individualisierten Therapien zur Verfügung steht. Fortschritt ist nur möglich, wenn sich beide Aspekte aufeinander zu bewegen.

Konsequenz: Umwälzungen in der pharmazeutischen Industrie

Diese Entwicklungen zwingen die pharmazeutische Industrie zu einem ständigen Umdenken. Eine neue Ordnung wird auf dem Gesundheitsmarkt herrschen, und der Wandel ist bereits in vollem Gang. Neue Strategien, Allianzen und Wettbewerbsfaktoren zeichnen sich ab:

- **Integration von Diagnose und Therapie:** Je genauer die Unterschiede zwischen einzelnen Patienten erfasst und berücksichtigt werden, desto schwieriger ist es, diese beiden Aspekte voneinander zu trennen. Eine enge Kooperation ist hier gefragt: Medikamente, die unter pharmakogenomischen Gesichtspunkten verabreicht werden, können nur verordnet werden, wenn entsprechende Testmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Eine bestimmte Genvariante muss also zunächst beim Patienten festgestellt werden, damit ein speziell darauf abgestimmtes Medikament sinnvoll eingesetzt werden kann. Und da die Entwicklung von diagnostischen Tests und die Entwicklung von Therapien bis zu einem gewissen Grad voneinander abhängen, muss das Know-how beider Gebiete entweder innerhalb eines Unternehmens oder durch enge Allianzen zwischen Unternehmen gebündelt werden. Die klassischen Grenzen zwischen Diagnostik und Therapie werden deshalb weitgehend verschwinden.
- **Höheres Entwicklungsrisiko:** Die Tatsache, dass die verfügbaren Möglichkeiten zur Behandlung der meisten weit verbreiteten Krankheiten nach wie unbefriedigend sind, bedeutet vor allem eines: Pharmaunternehmen müssen die Risiken, die mit der Entwicklung neuer Medikamente mit neuen Wirkungsmechanismen verbunden sind, in Kauf nehmen. Sicher ist auch in Zukunft gelegentlich mit Überraschungen zu rechnen, etwa wenn sich herausstellt, dass ein etablierter Wirkstoff bisher unvermutete vorteilhafte Eigenschaften aufweist. Doch für gewöhnlich hängt der medizinische Fortschritt von der Erforschung neuer Ansätze ab – insbesondere durch neue Zielmoleküle, die bereits heute heiß umkämpfter Gegenstand der medizini-

schen Forschung sind. Neue Diagnosen, neue Zielmoleküle und neue Arzneimittelklassen setzen vor allem aber erheblich verstärkte Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen bei unvermindert hohem Misserfolgsrisiko voraus. Dennoch kann sich der Aufwand durchaus lohnen.

- **Kleinere Zielgruppen:** Die aufkommende individualisiertere medizinische Versorgung bedeutet zwangsläufig, dass ein neues Medikament nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten sinnvoll eingesetzt werden kann. Dies schränkt die Absatzmöglichkeiten ein. Doch die Entwicklung solcher Medikamente bietet auch Vorteile, da sie dank ihrer gezielten Aktivität wirksamer sind. Dies dürfte auch das Risiko eines Misserfolgs im Verlauf der späteren Phasen der Entwicklung verringern und gleichzeitig die Akzeptanz bei den Patienten steigern, sodass weniger Patienten die Behandlung absetzen. Der effektive Kapitalertrag kann ausgesprochen attraktiv sein.
- **Höhere Ansprüche:** Neue Möglichkeiten bringen auch neue Verantwortung. In nicht allzu ferner Zukunft werden Gesundheits- und Arzneimittelzulassungsbehörden mit Sicherheit auch pharmakogenetische Daten verlangen. Und nach einer gewissen Übergangszeit werden die Patienten wahrscheinlich auch höhere Ansprüche an die Wirksamkeit und Sicherheit der Medikamente stellen, die sie einnehmen.

International tätige Pharmaunternehmen können sich diesem Trend nicht entziehen. Vielmehr ist eine aktive Beteiligung an diesem Wandel entscheidend für ihr Überleben, wobei der Begriff "Wandel" nicht im Sinne einer Revolution zu verstehen ist, sondern vielmehr als eine systematische Entwicklung hin zu aufschlussreicheren Untersuchungen und wirksameren und verträglicheren Medikamenten. Allein schon die Tatsache, dass jahrelange mühsame und sorgfältige Forschungsarbeit erforderlich ist, um individualisierte diagnostische Tests und Medikamente zu entwickeln, zeugt davon, dass sich dieser Wandel langsam und schrittweise vollzieht.

In vielen Fällen muss auch unterschieden werden zwischen dem, was machbar ist, und dem, was sinnvoll, wünschenswert und wirtschaftlich vertretbar ist. So lässt sich z.B. die Größe einer Patientengruppe, ab der die Entwicklung von speziell auf diesen Patientenkreis zugeschnittenen Arzneimitteln wirtschaftlich rentabel ist, noch nicht vorhersagen – zumindest so lange nicht, bis sich neue Formen der Zusammenarbeit zwischen Gesellschaft und Industrie, wie etwa so genannte "Orphan Disease"-Programme zur Entwicklung von Medikamenten für besonders seltene Krankheiten etabliert haben.



Dennoch eröffnet der Fortschritt weit reichende neue Möglichkeiten für die Medizin auf wissenschaftlicher und technischer Ebene. Die Individualisierung verspricht eine wesentlich wirksamere und nebenwirkungsärmere Diagnose und Behandlung. Gleichzeitig können die Ursachen von Krankheiten bekämpft werden, deren Behandlung bislang rein symptomatisch und oftmals unzureichend war. Trotz aller wirtschaftlichen und ethischen Unwägbarkeiten bedeuten die neuen Möglichkeiten in gewisser Weise auch eine moralische Verpflichtung, die neuen Erkenntnisse der molekularen Medizin zum praktischen Nutzen der Patienten anzuwenden.

LITERATUR

- *Genes and Health*, F. Hoffmann-La Roche; zweite durchgesehene Auflage, 2004; www.roche.com
- *Geschichte und Trends der Medizintechnologie*, Bundesverband Medizintechnologie e.V (BVMed); 2004; www.bvmed.de
- *Medicines for Mankind: Biotechnology Promise to Human Healthcare*, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA); 2004; www.efpia.org
- *Single Nucleotide Polymorphisms for Biomedical Research*. The SNP Consortium Ltd.; 1999; www.snp.cshl.org
- *The New Drug Development Process: Steps from Test Tube to New Drug Application Review*. Center for Drug Evaluation and Review 2001; www.fda.gov/cder/handbook/develop/htm
- *The Search For New Medicines* by G. Watts. The Royal Institute of International Affairs; 2004; www.riia.org