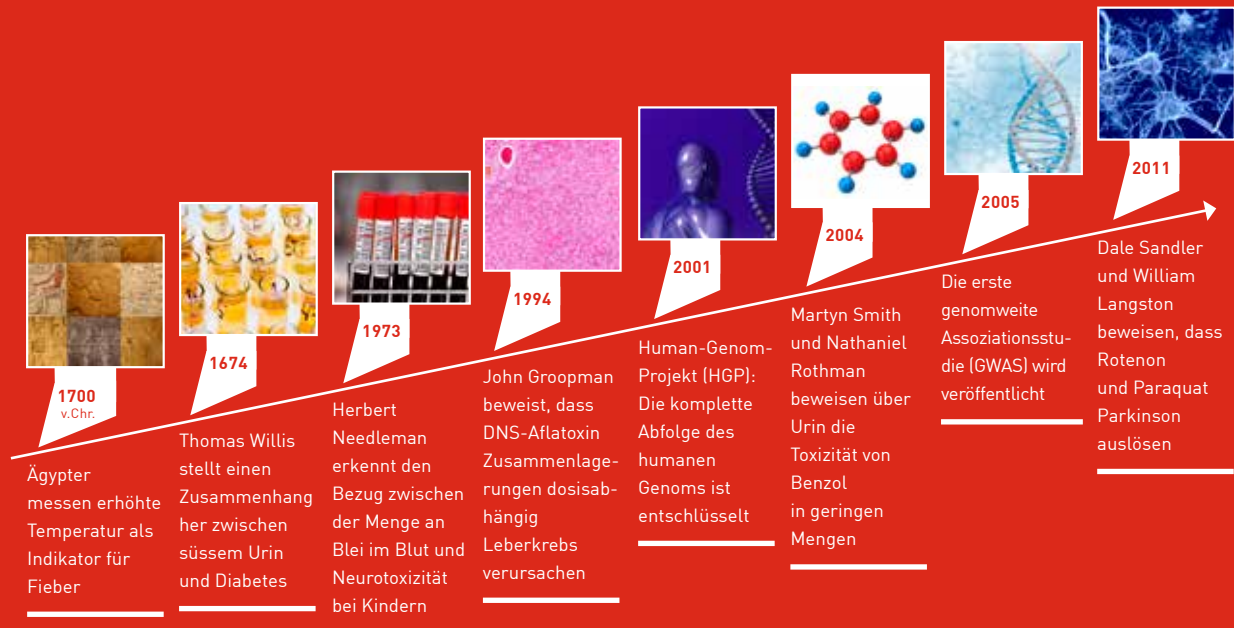


# GEN DIALOG

[www.gensuisse.ch](http://www.gensuisse.ch) | Januar 2014



**BIOMARKER**



<b>3</b>	<b>Vorwort</b>
<b>4</b>	<b>Biomarker gestern und heute</b>
<b>6</b>	<b>Biomarker, Umwelt und Gesundheit</b>
<b>10</b>	<b>Zukunft der Biomarker</b>
<b>11</b>	<b>Referenzen und Links</b>

# Vorwort

Volkskrankheiten wie Diabetes, Asthma, Fettleibigkeit, Psychosen oder Alzheimer entstehen durch ein Wechselspiel aus Veranlagung (Genen) und Umwelt, also aus genetischen und nichtgenetischen Faktoren. Man spricht von «multifaktoriell verursachten» oder «komplexen» Krankheiten. Die Veranlagung besteht neben den protein-kodierenden Genen, welche rund 2 % unseres Erbguts ausmachen, aus RNSonly-Genen und weiteren im Verlauf der Evolution konservierten DNS/RNS-Sequenzen. Die Bedeutung der Letzteren im Hinblick auf die Gesundheit ist noch schlecht erforscht. Heute weiss man, dass Gene die Empfänglichkeit für eine Krankheit erhöhen: Veränderte (mutierte) Gene können die Entstehung einer Krankheit stark begünstigen, Genvarianten (SNPs) deren Auslösung und Entwicklung beeinflussen. Interessanterweise haben sich manche Gene im Laufe der Evolution angepasst: Hellhäutige Menschen haben bspw. einen angepassten Vitamin-D-Metabolismus; ursprünglich lebten diese Menschen vor allem in nördlichen Regionen mit geringerer Sonneneinstrahlung, wo diese wichtig für die Produktion des Vitamins ist.

Die Umwelt bestimmt letztendlich, wann, ob überhaupt und in welchem Schweregrad eine Krankheit ausbrechen wird, und spielt eine entscheidende Rolle, die teilweise von uns gesteuert werden kann. UV-Licht oder Metalle können zum Beispiel Veränderungen in unserem Erbgut verursachen und so die Gesundheit beeinträchtigen. Zigarettenrauch verursacht Atemwegserkrankungen wie zum Beispiel Lungenkrebs. Diese Erkenntnisse lösten den Bedarf nach einem Früherkennungssystem aus – der Begriff Biomarker zur frühzeitigen Krankheitsdiagnostik wurde geboren. Biomarker sind charakteristische biologische Merkmale, die sich nachweisen und zuverlässig messen lassen. Als Indikatoren dienen zum Beispiel Gene,

SNPs, Genprodukte, Enzyme, Peptide, Hormone oder andere Moleküle sowie auch Zellen und Zellbestandteile.

In dieser Ausgabe des Gen Dialogs gehen wir der Frage auf den Grund, wie die Veranlagung und die Umwelt die Entstehung von Krankheiten beeinflussen. Wir möchten Sie mitnehmen auf eine spannende Reise in die Welt der Biomarker. Erfahren Sie mehr über die Anfänge der Biomarker und ihre Entwicklung. Lernen Sie über den Einfluss der Umwelt auf unsere Gene und wie Biomarker entscheidend dazu beigetragen haben, diesen Einfluss frühzeitig zu erkennen. Wir zeigen Ihnen den Nutzen von Biomarkern in der Medizin und werfen mit Ihnen einen Blick in die Zukunft der Biomarker. Vor allem aber wünschen wir Ihnen viel Spass mit der aktuellen Ausgabe des Gen Dialogs «Biomarker».



Dr. Daniela Suter  
Geschäftsführerin



# Biomarker gestern und heute

Bereits in der Antike, 1700 Jahre vor Christi Geburt, nutzten die Ägypter biologische Parameter wie beispielsweise die Körpertemperatur zur Diagnose von Krankheiten. Hippokrates analysierte 350 vor Christi Geburt zum ersten Mal Patienten systematisch, indem er neben dem Körper auch die Ausscheidungsprodukte in Betracht zog, um zu beurteilen, was dem Patienten fehlt. Und in China gilt der süsse Geschmack des Urins schon seit langer Zeit als Hinweis auf Diabetes. Doch erst im Jahr 1674 gelang es Thomas Willis, den Zusammenhang zwischen der Krankheit und dem veränderten Geschmack des Urins herzustellen. Bis dahin galten Biomarker als physiologische Kenngrösse, welche auf eine bestimmte Krankheit hinweisen. Erstmals war nun eine wissenschaftliche Begründung für diese Zusammenhänge gefunden.

300 Jahre später machte Herbert Needleman eine bahnbrechende Entdeckung: Es gelang ihm, über die Analyse von Blut einen klaren Bezug zwischen dem Schwermetall Blei und dessen Neurotoxizität bei Kindern herzustellen. Selbst geringste Mengen von Blei im Blut wirkten sich auf den IQ aus. Aufgrund des Einsatzes von Needleman wurde daraufhin Blei im Benzin entfernt, die damals grösste Quelle des Schwermetalls. Auch wurde auf die Verwendung von Blei in Zahnpastatuben verzichtet. Somit konnten dank des Biomarkers erstmals präventive Massnahmen zum Schutz der Gesundheit getroffen werden.

Der Begriff «Biomarker» wurde jedoch erst 1982 geboren, als die Forscher Frederica Perera und Bernard Weinstein herausfanden, dass DNS und Benzpyren Zusammenlagerungen im Lungengewebe eingehen und dosisabhängig zur Auslösung von Krebs führen. Dies war der erste Hinweis darauf, dass der Effekt von chemischen Verbindungen, welche in der Umwelt vorkommen und eine krebsauslösende Wirkung haben, mit Hilfe von Biomarkern bestimmt werden kann.

In den nächsten Jahren stagnierte die Suche nach Biomarkern aufgrund hoher analytischer

Kosten, des Fehlens von ausreichenden Daten zur Evaluation der gesundheitsschädigenden Wirkung auf den Menschen und unzureichender epidemiologischer Studien.

Mit dem 21. Jahrhundert entwickelten sich dann jedoch auch die Methoden wesentlich weiter: Genomische, proteomische und metabolische Techniken ebneten den Weg, um neue Biomarker zu finden. Insbesondere das Human-Genom-Projekt (HGP), welches im Jahr 2001 die komplette Abfolge des Erbgutes eines Menschen veröffentlichte und der Forschung zugänglich machte, ermöglichte die Suche nach neuen Biomarkern. Durch den Vergleich von Genen und später ganzen Genomen zwischen gesunden und kranken Individuen sowie die enormen Fortschritte in der Sequenzierungsmethodik und in der Bioinformatik konnten Kosten gesenkt und Unmengen an Daten produziert werden.

Daraufhin explodierte die Anzahl an Studien förmlich und neue Zusammenhänge und Biomarker wurden gefunden: DNS-Nitrosamin-Zusammenlagerungen, welche auf Tabakexposition schliessen lassen und somit eine Aussage über Lungenkrebs ermöglichen; bestimmte genetische Faktoren, welche durch Chemikalien und Viren verändert werden und die Embryonalentwicklung stören; die Folat-Konzentration, welche einen Mangel an Folsäure anzeigt, der unbehandelt zu Neuralrohrdefekten bei ungeborenen Kindern führt; genetische Veränderungen, verursacht durch Röntgenstrahlen, welche die Ataxia telangiectasia, das Louis-Bar-Syndrom, auslösen oder der Cholesterinspiegel, welcher koronare Herzerkrankungen verursachen kann.

Heute werden Biomarker genutzt, um die Umweltbelastung zu messen, Einblicke in durch Umweltfaktoren verursachte Krankheitsbilder zu bekommen und erworbene und vererbte Empfindlichkeiten zu analysieren. Mit Biomarkern und der stratifizierten Medizin lassen sich Patientengruppen, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer bestimmten Therapie profitieren oder





unerwünschte Nebenwirkungen entwickeln könnten, im Voraus bestimmen. Das Biomarker-konsortium in den USA hat es sich daher zum Ziel gesetzt, die Entwicklung neuer Biomarker im Bereich Krebs, Immunologie, metabolische und neurodegenerative Erkrankungen voranzutreiben. Neue Wege zur Identifizierung von Biomarkern führen in die Systembiologie, da es nicht möglich ist, eine Risikoabschätzung für alle Chemikalien und deren Interaktion zu testen.

Doch die Anforderungen an Biomarker sind sehr hoch, daher ist die Suche zeitaufwändig. «Neben einer sicheren Diagnostik (Spezifität) muss das Probenmaterial leicht zugänglich sein. Das Resultat sollte schnell erhältlich und reproduzierbar sein. Unabhängige Studien (Sensitivität) und eine gute Evaluation sind zudem notwendig bis zur Marktreife», erklärt Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, CEO und Chefarzt, Zentrum für Labormedizin, St. Gallen.

#### **Klassische Biomarker sind:**

*Ionen, Hormone, Blutgerinnungsfaktoren, Stoffwechselfparameter, Enzyme, Gewebemerkmale*

#### **Molekulare Biomarker sind:**

*genomische Biomarker (DNS, DNS Mutationen/Varianten/Polymorphismen), transkriptomische Biomarker (RNS-Expression), proteomische Biomarker (Protein-Profile) und metabolische Biomarker (Metaboliten – Zwischenprodukte des Stoffwechsels)*

## **EINTEILUNG DER BIOMARKER**

Heute unterscheidet man in der Medizin zwischen **krankheits- und arzneimittelbezogenen Biomarkern**. Zu den krankheitsbezogenen Biomarkern zählen **diagnostische Biomarker**, welche es ermöglichen, eine spezifische Krankheit frühzeitig zu erkennen (Antikörper gegen citrullinierte Peptid-/Protein-Antigene [ACPA] zur Früherkennung von rheumatoider Arthritis). **Risiko-Biomarker** geben die Wahrscheinlichkeit an, mit welcher eine Krankheit ausbricht (Veränderungen in den Genen wie BRCA1/2 bei Brustkrebs) und **prognostische Biomarker** treffen Aussagen über die Evolution einer Krankheit (zahlreiche Befunde der Zellbiologie bei der Tumordiagnostik). **Prädiktive Biomarker** zählen zu den arzneimittelbezogenen Biomarkern. Sie geben die Verträglichkeit oder Toxizität einer Behandlung an.

# Biomarker, Umwelt und Gesundheit

Warum gibt es Menschen, die sensitiver auf bestimmte Umweltbelastungen reagieren als andere? Und warum scheinen manche wiederum resistenter gegenüber Schadstoffen zu sein und entwickeln zum Beispiel trotz hohem Nikotinkonsum nie Lungenkrebs? Die Ursache liegt in den Genen. Bei diesen Menschen konnten spezifische Veränderungen, sogenannte Mutationen, in einzelnen Genen festgestellt werden, welche sie sensitiver oder resistenter gegenüber Umweltbelastungen macht. Man spricht von Empfänglichkeits-Genen. Diese Gruppe von Menschen ist von besonderem Interesse für die Wissenschaft von Biomarkern – denn Auswirkungen von potenziellen Risikostoffen sind bei sensitiven Menschen schon sehr früh erkennbar.

Wahrscheinlichkeit, an Leberkrebs zu erkranken. Bei einer Hepatitis-B-Infektion wurde dieser Effekt sogar noch verstärkt. Diese Entdeckung war entscheidend, denn Groopman konnte zum ersten Mal beweisen, dass diese DNS-Aflatoxin-Zusammenlagerungen mehr als nur eine reine Aflatoxin-Exposition widerspiegeln.

Später konnten Curtis Harris und Mehmet Öztürk nachweisen, dass Aflatoxin zu einer bestimmten Mutation im Gen p53, dem sogenannten Zellwächter, dessen Schlüsselfunktion Wächter («gatekeeper») des Erbgutes ist, führt. Im Zellzyklus hat es die wichtige Aufgabe, die Aktivität anderer Gene zu steuern und den programmierten Zelltod oder DNS-Reparaturmechanismen zu aktivieren. Ist diese Funktion gestört, ereignen sich Mutationen in anderen Genen. Es kommt zur Entartung von Zellen und damit zu Krebs. Da sich diese Mutation im Blutplasma nachweisen lässt, war ein wichtiger Biomarker zur Erkennung von Leberkrebs gefunden.



## Wie Schimmelpilze unsere Gene verändern

Im Jahr 1994 zeigte die Gruppe von John Groopman, dass Zusammenlagerungen von DNS und Aflatoxin verstärkt bei Leberkrebspatienten zu finden waren. Aflatoxin ist ein Schimmelpilztoxin, welches in pflanzlichen Nahrungsmitteln wie Getreide oder Erdnüssen vorkommt. Die DNS-Aflatoxin-Zusammenlagerungen konnten im Urin nachgewiesen werden. Je höher die Anzahl an DNS-Aflatoxin-Zusammenlagerungen war, desto höher war auch die

## Luftverschmutzung, Übergewicht und Stress beeinflussen unsere Gene

Das amerikanische «National Institute of Environmental Health Sciences» (NIEHS) wurde im Jahr 1969 gegründet um Biomarker für häufige pathogene Mechanismen, welche die humane Reaktion auf Umweltfaktoren widerspiegeln, zu erforschen. 2006 lancierte das NIEHS ein spezielles Programm und verstärkte massiv die Ressourcen, um dieses Ziel zu verfolgen.

Zu den wichtigsten Forschungsergebnissen des Institutes gehört die Entdeckung, dass polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAHs), welche durch Verbrennung von Gasen, Kohle, Diesel oder Öl in die Luft geraten, den



IQ von Kindern mindern können, wenn ihre Mütter während der Schwangerschaft hohen Konzentrationen davon ausgesetzt sind.

Zudem konnten Martyn Smith und Nathaniel Rothman 2004 im Urin nachweisen, dass bereits Benzol-Konzentrationen unter 1 ppm (1 Partikel in einer Million Partikel) die Anzahl an weissen Blutkörperchen und Blutplättchen reduzieren. Je grösser die Konzentration an Benzol, desto geringer war die Anzahl dieser Zellen. Benzol kommt im Zigarettenrauch, in Benzin und in Abgasen von Benzinmotoren vor. Aufgrund der extremen Giftigkeit wurden die maximal zulässigen Grenzwerte im Jahr 2010 auf 5 µg/m<sup>3</sup> Luft beschränkt.

Derzeit wird am NIEHS auch eine gross angelegte Studie mit 50`884 Frauen aus Puerto Rico durchgeführt, bei deren Schwestern Brustkrebs diagnostiziert wurde, welche selbst jedoch keine Anzeichen dafür zeigen. Die Studie soll den Einfluss der Umwelt und Gene auf die Möglichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, analysieren. Erste Ergebnisse zeigen, dass sowohl das Körpergewicht als auch Stress einen Einfluss auf die Entstehung von Brustkrebs haben. Die Studie wird noch bis 2019 laufen.

### **Die Rolle von Biomarkern bei neurodegenerativen Erkrankungen**

Die neurologische Krankheit Parkinson beruht unter anderem auf defekten Genen, welche auf einer Fehlfunktion der Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, basieren. Auch oxidativer Stress gilt als Ursache für Parkinson. Forscher hatten sich daher zum Ziel gesetzt, Pestizide, von welchen bekannt ist, dass sie zu Schädigungen der Mitochondrien und oxidativem Stress führen, zu analysieren, um herauszufinden ob diese einen Effekt auf die Entstehung von Parkinson zeigen. Die Gruppen von Dale Sandler und William Langston fanden 2011 heraus, dass sowohl Rotenon (Insektizid) als auch Paraquat (Herbizid) eine Rolle in der Entstehung der Parkinson-Krankheit spielen.

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Form der bekannten Demenzerkrankungen. Laut Schätzungen wird im Jahr 2050 jeder 85. Mensch an Morbus Alzheimer erkranken. Durch die Krankheit werden Neuronen im Gehirn irreversibel zerstört, doch erste Krankheitsanzeichen treten oft erst zehn Jahre nach der Schädigung auf. Daher ist es umso wichtiger, Biomarker zu finden, welche schon sehr früh auf die Krankheit hinweisen können. Eine abschliessende Diagnose der Krankheit ist heute erst bei einer Autopsie nach dem Tod möglich. Zur Diagnostik von Morbus Alzheimer beschränkt man sich bisher auf Gedächtnis- und Verhaltenstests sowie bildgebende Verfahren. In Studien testet man derzeit zwei Biomarker, welche einen Morbus Alzheimer schon früh erkennen lassen: eine verringerte Konzentration an Amyloid-β42-Peptid (Aβ42) sowie eine erhöhte Konzentration an Tau-Protein in der Rückenmarksflüssigkeit. Aβ42 gilt daher als Ziel für die Entwicklung neuer Arzneimittel.

### **Biomarker ermöglichen eine personalisierte Medizin**

In der zielgerichteten Krebstherapie ermöglichen Biomarker-Aussagen über den Nutzen spezifischer Krebsmedikamente. Patienten mit der gleichen Krebsart können unterschiedliche Fehlfunktionen in den Zellen haben. Mit Hilfe von Biomarkern kann man Patienten in verschiedene Gruppen mit identischen Ursachen einteilen. Daraufhin können diejenigen Patienten therapiert werden, bei welchen der Nutzen des Medikaments hoch ist und die Nebenwirkungen nicht überwiegen.

Ein weiteres Beispiel in der personalisierten Medizin sind die Gene BRCA1 und -2 (breast cancer gene). Diese haben eine wichtige Aufgabe in der Reparatur von DNS-Schäden. Bei 10 % der Frauen mit Brustkrebs sind Mutationen in diesen Genen die Ursache der Krankheit. Da die Mutationen mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % vererbt werden, ist ein Früherkennungssystem wichtig für die prädiktive Diagnostik.

Als Biomarker dient ein Gentest, welcher im Blut der Frauen die Genmutation nachweisen kann – wie im Fall von Angelina Jolie. Dank dieses Tests kann eine Therapie rechtzeitig begonnen und unnötige Massnahmen können verhindert werden.

«In der Klinik sind Biomarker heute ubiquitär vertreten. Es wird beispielsweise sehr oft der Biomarker Troponin verwendet. Dieser misst spezifische Proteine, welche im Herzmuskel vorkommen und eine zuverlässige Aussage darüber treffen können, ob ein Notfallpatient mit Brustschmerzen an einem Herzinfarkt oder an einer Durchblutungsstörung der Herzkranzgefässe leidet», erklärt Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, CEO und Chefarzt, Zentrum für Labormedizin, St. Gallen.

Ein weiteres Beispiel der zielgerichteten Therapie ist das Gen CYP2C9. Wissenschaftler am NIEHS entdeckten verschiedene Allele dieses Gens, welche für ein Enzym kodieren und bei der Biotransformation von Arzneimitteln, zum Beispiel gegen Thrombose, Herzinfarkt oder Typ-2-Diabetes, eine grosse Rolle spielen. Je nach vorhandenem Allel müssen dem Patienten unterschiedliche Medikamentendosen verabreicht werden, um starke Nebenwirkungen zu verhindern. Heute sind Gentests erhältlich, welche die Allele und Zielgene erkennen und eine individualisierte Therapie ermöglichen.

Diese Analysen wirken sich auch positiv auf die Kosten unseres Gesundheitssystems aus.

«In der Klinik sind Biomarker heute ubiquitär vertreten.»

## BIOMARKERN AUF DER SPUR

Früher dienten Vergleichsstudien als Basis für die Entdeckung neuer Biomarker. Auf der Suche nach einem Biomarker zur Früherkennung von Prostatakrebs entnahm man zum Beispiel Kohorten von gesunden und kranken Menschen Blutplasma und verglich deren Proteilmuster. Dieser Ansatz wurde mit grossem Aufwand betrieben, stellte sich aber mit wenigen Ausnahmen als nicht erfolgreich heraus, da die Heterogenität der einzelnen Proben zu gross ist. Ein hoher Wert an prostataspezifischem Antigen (PSA), einem Enzym, kann auf eine Veränderung der Prostata hinweisen. In der Klinik wird der PSA-Test, der zu vielen falsch-positiven Ergebnissen führt, immer noch verwendet. Die genauere sekundäre Abklärung der PSA-positiven Patienten verursacht neben unnötigen schmerzhaften Analysen für den Patienten auch unnötige Kosten für unser Gesundheitssystem.

Heute nutzt man daher eine neue Strategie: Dank der genomischen Revolution werden immer mehr Genome von Individuen komplett gelesen und in einer Datenbank gespeichert. Diese anonymisierten Daten sind für die Forschung öffentlich zugänglich. Die genomische Variabilität ermöglicht es, mit Hilfe von Computermodellen Aussagen darüber zu treffen, welche Proteilmuster mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit einer Krankheit korrelieren. Diese Muster können dann gezielt im Plasma von gesunden und kranken Menschen gemessen werden.

Diese neue Technik ermöglicht eine gezieltere Suche nach Biomarkern und ist daher wesentlich spezifischer und erfolgsversprechender als bisherige Ansätze. Dass die neue Technik funktioniert, bewiesen die Forschungsgruppen von Ruedi Aebersold und Wilhelm Krek an der ETH Zürich vor drei Jahren. Sie fanden durch genomische Veränderungen bedingte Proteilmuster, welche eine Rolle in der Entstehung von Prostatakrebs spielen, und damit ein Panel von Blutplasmaproteinen, die als Biomarker genutzt werden könnten. Eine Spin-off-Firma, welche aufgrund dieser Daten gegründet wurde, ist nun dabei, die klinischen Studien durchzuführen, die notwendig sind, um die Biomarker zu validieren. Die neuen Biomarker könnten die Rate an falsch-positiven Ergebnissen des PSA-Tests signifikant reduzieren. Erste Ergebnisse werden im Frühjahr 2015 erwartet.





## **Herausforderungen und Möglichkeiten bei der Suche nach neuen Biomarkern**

Trotz aller Bemühungen und der grosszügigen finanziellen Unterstützung des Gesundheitswesens verläuft die Suche nach neuen Biomarkern nur schleppend. Selbst wenn ein Marker gefunden ist, vergehen mehrere Jahre bis zur Marktreife. Ruedi Aebersold, Professor am Institut für molekulare Systembiologie an der ETH Zürich sieht die Herausforderungen zum einen auf der klinischen Seite: «Um neue Biomarker finden zu können muss auf der klinischen Seite gewährleistet sein, dass die Proben gut charakterisiert und pathologisch annotiert sind. Es ist zudem logistisch schwierig, Proben zu finden und aufzunehmen und dabei einen allgemeinen Konsens zu finden. Bisher gibt es keine einheitlichen Regelungen.» Weitere Herausforderungen ergeben sich auf der technologischen Seite: «Die Menge der Proteine, welche in den Proben vorhanden sind, variiert innerhalb einer Probe um ca. zehn Grössenordnungen. Derzeit gibt es keine analytischen Techniken, um die Variabilität der Proteinmuster über diesen gesamten Bereich zu messen», fügt Ruedi Aebersold an.

Zusätzliche Schwierigkeiten liegen in der Varianz je nach Exposition, welche sehr schwierig zu messen ist. Denn wir Menschen sind vielen verschiedenen Schadstoffen gleichzeitig und in unterschiedlichen Konzentrationen ausgesetzt. Die individuelle Sensibilität für gewisse Umweltfaktoren erschwert daher den Prozess einer allgemeingültigen Lösungsfindung.

Gross angelegte klinische Studien mit Vergleichsgruppen sind notwendig, um die Wirksamkeit der Biomarker zu testen und falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden. Follow-up-Studien und ein mehrstufiger Prozess mit informativen Biomarkern werden benötigt, um Aussagen über den gleichzeitigen Einfluss verschiedenster Umweltfaktoren (Ernährung, Luftverschmutzung, oxidativer Stress etc.), die Zuverlässigkeit eines Biomarkers in Bezug auf die Krankheitsdiagnostik oder die Wirksamkeit eines Medikamentes treffen zu können. Bei Medikamenten kommen daher heute standardisierte Tests zum Einsatz, welche auf Biomarkern basieren. Man spricht von Companion-Diagnostik-Tests. Diese ermöglichen es, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit diejenigen Patienten zu identifizieren, bei welchen eine bestimmte Therapie Wirkung zeigen kann. Diese Tests unterliegen strengen Auflagen und müssen vor ihrem Einsatz in klinischen Studien erprobt werden. Darüber hinaus müssen sie breit einsetzbar und kosteneffektiv sein. «Zudem braucht es einige Zeit, bis die Biomarker und auf ihnen basierende Companion-Diagnostik-Tests in der Klinik durchgesetzt werden können», ergänzt Ruedi Aebersold. Für Wolfgang Korte herrschen zudem grosse Unterschiede in der Kompetenz der Beurteilung eines Biomarker-Testergebnisses: «Die Durchführung eines solchen Tests ist in der Regel einfach. Die Interpretation des Ergebnisses beruht jedoch auf jahrelanger Erfahrung, und diese ist oft schwierig weiterzugeben. Je nach Labor gibt es hier grosse Kompetenzunterschiede, und diese wirken sich unmittelbar auf die Leistung aus, welche der Patient bekommt.»

Durch die zunehmende Digitalisierung ergeben sich jedoch auch neue Möglichkeiten: Fitness-Applikationen geben detaillierte Informationen über den Energieverbrauch, messen den exakten Streckenverlauf oder geben Auskunft über die Herzfrequenz eines Menschen. Ernährungsdaten können einfach festgehalten werden und eHealth-Datenbanken speichern wertvolle individuelle Informationen. Zudem sind die Kosten einer Genomanalyse rapide gesunken und ermöglichen schnelle und kostengünstige Vergleichsstudien. «Der technische Fortschritt ermöglicht erstmals eine systematische Suche nach neuen Biomarkern», betont Ruedi Aebersold.



Prof. Dr. Ruedi Aebersold,  
Institut für molekulare  
Systembiologie, ETH Zürich

# Blick in die Zukunft

Die Forschung an Biomarkern bewegte sich in den letzten Jahren aufgrund neuer Technologien (z. B.: Microarrays, GWAS) von Proteinen hin zur Bestimmung von Nukleinsäuren. So werden beispielsweise microRNS-Profile als Biomarker für komplexe Krankheiten genutzt. Die Welt der Proteine ist jedoch keineswegs vergessen: Proteomanalysen ermöglichen den Vergleich von Proteom-Profilen verschiedener Individuen, welche ebenfalls als Biomarker dienen können. Grundlagenforschende und klinisch forschende Gruppen arbeiten zunehmend erfolgreich zusammen, um neue Biomarker zu finden. Am schnellsten wird die Umsetzung wohl auf dem Gebiet der «compagnion diagnostics» passieren. «Dieses Gebiet analysiert die Wirksamkeit eines bestimmten Medikaments bei der Behandlung eines kranken Individuums oder einer Gruppe von Patienten und spielt heute eine immer grössere Rolle», erläutert Wolfgang Korte. Da die Patientengruppe eine eingeschränkte Variabilität besitzt, ist es hier einfacher, neue Biomarker zu finden, im Gegensatz zur Suche nach einem prognostischen Biomarker für eine bestimmte Krankheit in der gesamten Population. Ein Beispiel ist der Brustkrebs-Marker HER-2. Etwa jede fünfte Frau mit Brustkrebs produziert zu viel von diesem Protein. Ein Medikament, welches gezielt an das Her2-Gen dockt, wirkt daher nur bei diesen Frauen. Dank einem spezifischen Biomarker kann Frauen mit HER-2-positivem Brustkrebs daher gezielt geholfen werden. «Die Suche nach neuen, ausgereiften

Biomarkern wird jedoch noch einige Zeit in Anspruch nehmen. Es braucht noch sehr viel Grundlagenforschung, um die Mechanismen, welche eine Krankheit auslösen, besser zu verstehen, und neue, hochspezifische Pharmaka, um diese Prozesse entsprechend beeinflussen zu können», erklärt Ruedi Aebersold.

Biomarker sind Teil einer grossen Bewegung, die in der Medizin stattfindet, die perso-

nalisierte Medizin. Bereits heute werden zum Beispiel bis zu 70 % der Krebsmedikamente mit einem auf Biomarker basierenden Begleittest entwickelt. Dieser dient dazu, Patientenuntergruppen für eine gezielte Behandlung zu identifizieren oder in naher Zukunft auch Therapieresistenzen vorhersagen zu können. Zudem werden Biomarker immer häufiger eingesetzt, um herauszufinden, wie Medikamente am besten kombiniert werden können.

In ferner Zukunft wird die personalisierte Medizin durch die «precision medicine» abgelöst. Unter «precision medicine» versteht man eine Therapie von höchster Präzision. Diese Therapie nutzt neuste Technologien sowie molekulare, klinische und persönliche Patientendaten, um ein individuelles Krankheitsbild zu erstellen und präventive, diagnostische oder therapeutische Lösungen zu finden.

Eine Vision, wie die Medizin der Zukunft aussehen könnte, skizziert das Forschungsprogramm «Mannheim Molecular Intervention Environment». Krebspatienten, die als austherapiert gelten, da ihnen konventionelle Methoden nicht helfen können, sollen mit Hilfe der «precision medicine» geheilt werden. Einzelne Teile von Tumoren und Metastasen können heterogene genetische Ausprägungen haben, daher bedarf es je nach Gewebe auch einer individualisierten Therapie. Neuste Bildgebungsverfahren erlauben es, Tumorzellen und Metastasen dreidimensional darzustellen (Positronen-Emissions-Tomographie). Mit computergesteuerten Techniken sollen dem Patienten so gezielt Gewebeproben entnommen werden, welche auf ihr genetisches Profil hin untersucht werden können. Tumorzellen mit dem identischen genetischen Code könnten daraufhin mit Hilfe eines Biomarkers markiert und gezielt unschädlich gemacht werden. Derzeit ist dieser Ansatz noch in den Kinderschuhen und einzelne Analysen dauern oft mehrere Wochen. Die Forscher arbeiten jedoch gezielt mit anderen öffentlichen Einrichtungen und mit der Industrie zusammen, um die Methode zu verbessern und zeitlich zu verkürzen.

Die Zukunft der Biomarker ist vielversprechend. «Die Auswirkungen, welche Biomarker haben werden, sind die aufwändige Suche definitiv wert», betont Ruedi Aebersold.

## BEISPIELE FÜR DEN EINSATZ VON BIOMARKERN

### Schwangerschaftstest

(Urin, humanes Chorion-Gonadotropin, HCG)

### Diabetes mellitus

(Glykohämoglobinwert, HbA<sub>1c</sub>)

### Erbgutanalysen

(Risikobestimmung)

### Compagnion-Diagnostik-Tests

(Wirksamkeit von Medikamenten, Kombinationstherapien, Resistenzen)

### Frühe Krankheitserkennung

### Toxizitätsbestimmung

## Referenzen

Bracht K., 2012; Biomarker: Indikatoren für Diagnose und Therapie. PZ online.

Lan Q. et al., 2004: Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science*; 306(5702): 1774-1776.

OECD, 2011: Policy Issues for the Development and Use of Biomarkers in Health.

Schmidt, C. W., 2006: Monitoring environmental exposures: now its personal. *Environmental Health Perspectives*; 114, 9.


Schmidt, C. W., 2006: Signs of the times. *Environmental Health Perspectives*; 114:12.

Tanner, C. M. et al., 2011: Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspective*; 119:6.

Vaidya, V. S. & Bonventre J. V., 2010: Biomarkers: in Medicine, Drug Discovery, and Environmental Health. Wiley ISBN 978-0-470-45224-0.

## Links

National Institute of Environmental Health Sciences  
 [www.niehs.nih.gov](http://www.niehs.nih.gov)

Biotechnologie und Life Sciences Portal  
Baden-Württemberg  
 [www.bio-pro.de](http://www.bio-pro.de)

## Glossar

### DNS

Desoxyribonukleinsäure. Chemischer Stoff, aus dem die Gene aufgebaut sind.

### GWAS

Suche nach spezifischen Unterschieden in den Allelen (bestimmte Ausprägungen von Genen) zwischen kranken und gesunden Personen.

### Louis-Bar-Syndrom

Seltene Erbkrankheit, welche das Nervensystem betrifft und dieses schädigt.

### Proteom

Gesamtheit aller Proteine in einer Zelle oder in einem Gewebe. Je nach Lebensphase oder Zustand (krank, gesund) ist das Proteom aus unterschiedlichen Eiweissen zusammengesetzt.

### Personalisierte Medizin

Bei jeder Therapie fließen persönliche, die gesundheitliche Vorgeschichte betreffende Daten in die Diagnose und Therapieentscheidung mit ein.

### Polymorphismen

Sequenzvariation in den Genen einer Population.

### RNSonlyGene

Diese DNS-Sequenzen beeinträchtigen wahrscheinlich indirekt die Funktion von Genen und lösen – falls mutiert – so bestimmte Krankheiten aus.

### SNP

Single nucleotide polymorphisms. Es handelt sich um Veränderungen der DNS-Bausteine, die sich über das gesamte Genom verteilen.

### Stratifizierte Medizin

Gruppenbildung, um diejenigen Patienten im Vorfeld einer Therapie zu identifizieren, welche auf diese Therapie ansprechen oder nicht.

## **GEN SUISSE.**

«Der Dialog ist unser Ziel.»

Stiftung Gen Suisse

Postfach

CH-3000 Bern 14

T +41 (0)31 356 73 84

F +41 (0)31 356 73 01

[kontakt@gensuisse.ch](mailto:kontakt@gensuisse.ch)

[www.gensuisse.ch](http://www.gensuisse.ch)

