

Zu Chancen und Grenzen
der jüngsten Ergebnisse

Durch die Genomforschung zur individualisierten Medizin

Barbara Hobom

Als die Forscher vor zehn Jahren das Entziffern des menschlichen Erbmoleküls, das Humangenomprojekt, in Angriff nahmen, wurden sie nicht müde zu verkünden, dass es ihnen auf der Basis der im menschlichen Genom verborgenen genetischen Informationen möglich sein werde, in bislang unerreichter Weise neue Therapieformen gegen viele der am weitesten verbreiteten Krankheiten zu entwickeln. Krebs, Herz-Kreislauf-Leiden, die Alzheimersche Krankheit, Rheuma und viele andere Leiden könne man bald an der Wurzel packen und ursächlich behandeln, versprachen sie.

Dass die Genomforschung der Medizin völlig neue Möglichkeiten in Diagnose und Therapie eröffnet hat, steht außer Frage. Dass sie ihr hoch gestecktes Ziel schon in naher Zukunft erreichen wird, darüber sind sich die Wissenschaftler keineswegs einig. Ihr Konzept ist klar umrissen, doch es zeichnet sich schon jetzt ab, dass der Weg zur Heilung bei vielen Leiden trotz aller Fortschritte in der Genomforschung zeitraubend und mühevoll sein wird. Derzeit suchen die Forscher in der monotonen Bausteinfolge des Genoms nach den einzelnen Genen und identifizieren deren Produkte, um diese vor allem als Zielstrukturen für die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden und vor allem kausaler Therapien zu nutzen.

Die meisten derzeit gebräuchlichen Arzneimittel hat man nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum aufgespürt. Die Chemiker stellten ein großes Arsenal syn-

thetischer oder aus Naturprodukten isolierter Stoffe zur Verfügung. Unter diesen hat man dann nach Substanzen gesucht, die zufällig die Muskulatur der Blutgefäße entspannten, die Zellteilung hemmten oder Bakterien abtöteten und daher als Medikament zur Behandlung des Bluthochdruckes, als Krebsmittel oder Antibiotikum aussichtsreich erschienen. Volltreffer waren äußerst selten.

Oft zeigte sich auf halbem Wege, dass der aussichtsreiche Stoff starke Nebenwirkungen hatte oder nicht spezifisch genug war und als Arzneimittel daher nicht infrage kam. Die hohe Ausfallquote hat dazu geführt, dass die Kosten für die Entwicklung eines neuen Medikamentes in den vergangenen Jahren gewaltig gestiegen sind. Man rechnet heute mit einer Summe von einer halben bis zu einer Milliarde Mark, die aufzubringen ist, um ein Medikament zur Marktreife zu bringen.

Auf dem Weg zu maßgeschneiderten Therapieformen

Die Genomforscher versprachen, auf der Basis von Erbinformationen schneller und billiger an neue und vor allem bessere Arzneimittel zu kommen. Ihr Ziel ist es, die Produkte von Genen, vor allem zelluläre Proteine, als Zielstrukturen zu nutzen, um nach deren Vorbild Medikamente maßzuschneidern.

Bei jedem Krankheitsgeschehen ist in irgendeiner Form das Zusammenspiel der zellulären Proteine gestört. Das liegt daran, dass bestimmte Eiweißstoffe zum Beispiel in zu großer oder zu kleiner

Menge gebildet werden, dass einige nicht in der richtigen Form vorliegen und mit ihren Partnern nicht mehr richtig reagieren können oder dass andere nicht in der richtigen Weise ausgeschmückt sind, sodass sie von den übrigen Mitspielern nicht richtig akzeptiert werden. Die ausgewogene Choreographie im Innern einer Zelle gerät dadurch so aus dem Takt, dass ein bestimmtes Gewebe, ein Organ oder der gesamte Organismus nicht mehr planmäßig arbeiten kann, was sich letztlich in Krankheitszeichen äußert.

Haben die Genomforscher erst ein Gen oder dessen Produkt identifiziert, das an einem bestimmten Krankheitsgeschehen maßgeblich beteiligt ist, versuchen sie als Nächstes die dreidimensionale Struktur und somit die räumliche Architektur des Proteins aufzuklären. Auf dieser Basis kann man dann am Computer chemische Stoffe entwerfen, die das krank machende Protein je nach Bedarf ersetzen, aktivieren, in die richtige Form bringen oder hemmen, damit das Zellgeschehen wieder richtig funktioniert.

Dass dieser Plan auch realistisch ist, haben sie anhand mehrerer Beispiele bereits demonstriert. Dazu gehören die Protease-Inhibitoren, die sich passgenau mit einem Baustein des HI-Virus verbinden und die Aids-therapie erheblich verbessert haben, oder Neuraminidase-Hemmstoffe, die sich gegen eine Komponente des Influenzavirus, den Grippeerreger, richten und seine Ausbreitung im Körper behindern. Außerdem befinden sich zahlreiche Arzneimittel in der Erprobung, die man nicht für Krankheitserreger, sondern für zelluläre Strukturen entwarf. Dazu gehört der Hemmstoff für ein Enzym, das maßgeblich an der rastlosen Teilung bestimmter weißer Blutzellen beteiligt ist. Dieser Inhibitor verspricht ein wichtiges neues Mittel im Kampf gegen Leukämien und Lymphome zu werden. Viele weitere auf der Basis neu entdeckter Gene konzi-

pierte Medikamente befinden sich in der klinischen Erprobung.

Nicht mehr wegzudenken sind zudem jene Heilmittel, die man direkt nach dem Vorbild des natürlichen Stoffes mithilfe klonierter Gene herstellt. Berühmte Beispiele hierfür sind das Humaninsulin zur Behandlung des Diabetes mellitus, das Blutreinigungshormon Erythropoetin, mit dem sich der Nachschub roter Blutkörperchen etwa bei Dialysepatienten beschleunigen lässt, und die Gerinnungsfaktoren VIII oder IX zur Behandlung von Bluterkrankheiten. Es ist zu erwarten, dass sich anhand der im Genom identifizierten Gene die Palette solcher rekombinanter Proteine noch erheblich erweitern wird.

Noch viele Hürden bei der klinischen Umsetzung

Trotz des Optimismus, der auf diesen Erfolgen gründet, ist jedoch Skepsis angesagt. So klar das Konzept erscheint, in der Praxis sind noch viele Hürden zu überwinden. Das gilt vor allem für die als Rezeptoren bezeichneten Zellbestandteile, denen eine besonders große Bedeutung als Zielstrukturen für Medikamente zukommt. Sie sind die Vermittler zwischen der Innen- und Außenwelt einer Zelle und geben an das Zellinnere Informationen weiter, beispielsweise den Auftrag, dass eine Zelle sich teilen soll. Durch das gezielte Hemmen oder Aktivieren von Rezeptoren hofft man, ein gestörtes Verhalten von Zellen besonders leicht wieder in die richtigen Bahnen lenken zu können. Doch die Raumstruktur gerade dieser in der Zellmembran verankerten Proteine aufzuklären hat sich als besonders schwierig erwiesen. Die Fortschritte sind daher bislang gering.

Große Hoffnungen setzen die Forscher nicht zuletzt auch auf eine völlig neue Behandlungsstrategie, die Gentherapie. Darunter versteht man Verfahren, bei denen man ein zusätzliches Gen, das sein

hilfreiches Produkt erst im Körper bildet, in den Organismus einbringt. Im Vordergrund steht die Behandlung von Erbkrankheiten, bei denen man das defekte Gen funktionell durch ein intaktes Gen ersetzen will. Aber auch andere Leiden, vor allem Tumorerkrankungen, bei denen oft vor Krebs schützende Gene versagen, hat man für Gentherapien ins Visier genommen.

So elegant sich das Konzept darstellt, so groß sind aber auch die Hürden, die Strategie klinisch umzusetzen. Der anfänglichen Euphorie, dass man alle möglichen Leiden via Gentherapie bald kausal behandeln könnte, ist die Überzeugung gewichen, dass man auch für die Entwicklung dieser Therapieform einen langen Atem braucht. Doch vorsichtige Behandlungsversuche bei Kindern mit einer angeborenen Immunschwäche und bei Blutern haben nun nach langer Anlaufzeit erstmals zu viel versprechenden Ergebnissen geführt.

Momentaufnahmen aus dem Leben der Zellen

Die Genomforschung ermöglicht es, immer genauere Einblicke in das Geschehen im Innern von Zellen zu erhalten. Die Wissenschaftler haben Methoden entwickelt, mit denen sich gleichsam Momentaufnahmen aus dem Leben einer Zelle gewinnen lassen. Mithilfe von Bio-Chips bestimmen sie sämtliche in einer Zelle gebildeten Botennukleinsäuren oder Proteine, so genannte Transkriptome beziehungsweise Proteome. Sie gewinnen auf diese Weise Aktivitätsprofile für bestimmte Gewebe und Organe, und das unter jeweils unterschiedlichen Lebensbedingungen.

Auf diese Weise lässt sich das Zusammenspiel der Gene bei Gesunden und Menschen mit einer bestimmten Krankheit vergleichen. Auch Hinweise auf Nebenwirkungen von Arzneimitteln kann man erhalten, weil man am genetischen

Aktivitätsprofil der Leber, der Niere oder der Herzmuskulatur ablesen kann, ob ein Medikament die normalen StoffwechsellLeistungen und das Verhaltensmuster dieser Organe stört.

Da diese wertvollen Informationen an kultivierten Zellen zu gewinnen sind, kann man bei der Arzneimittelprüfung auf Tierversuche immer mehr verzichten. Die Aussagen über die Verträglichkeit eines Arzneimittels werden zudem viel sicherer, weil sie an menschlichen Zellen und nicht an Tieren mit oft deutlich anderer Stoffwechsellage gewonnen werden. Nicht zuletzt hofft man, in Zukunft anhand der genetischen Aktivitätsprofile von Zellen einer Person die Wirkung und Verträglichkeit eines bestimmten Medikamentes für dieses spezielle Individuum herausfinden zu können. Man kann für den Kranken dann jenes Mittel auswählen, das anhand der molekularbiologischen Daten die besten Heilungschancen bei geringsten Nebenwirkungen verspricht.

Neben der Therapie erwartet man von der Genomforschung erhebliche Verbesserungen auch für die Diagnose von Krankheiten. Das hilft den Forschern, Krankheitsprozesse wie Krebs, den Altersdiabetes, Gelenkentzündungen, Depressionen und viele andere chronische Leiden besser zu verstehen. Sobald man die Vorgänge im Einzelnen durchschaut, öffnen sich neue Wege zu einer Therapie, weil man Zielstrukturen identifizieren kann, an denen eine Behandlung sinnvollerweise ansetzen könnte. Mithilfe von Gen-Chips, die nicht viel größer als eine Briefmarke sind, dürfte es schon bald möglich sein, die individuellen Variationen im Genom gesunder und kranker Menschen festzustellen.

Mühsamer Weg zur individualisierten Medizin

Eines der großen Ziele der nun begonnenen *Postgenomics-Ära* ist die individuali-

sierte Medizin. Statt wie bisher vorsichtig zu erproben, ob ein bestimmter kranker Mensch auf ein bestimmtes Medikament mit gefährlichen Nebenwirkungen reagiert, hofft man anhand charakteristischer Genvariationen schon im Vorfeld erkennen zu können, bei welchen Personen Komplikationen zu erwarten sind. Derartige Genvariationen können beispielsweise Erbanlagen betreffen, die für den Abbau von Medikamenten in der Leber oder deren Ausscheidung durch die Niere zuständig sind. Doch bis diese neue Form der Pharmakogenetik Routine wird, dürfte trotz aller Fortschritte noch viel Zeit vergehen. Die auch als *Single Nucleotide Repeats* (SNPs) bezeichneten minimalen Abweichungen in einzelnen Genen können den Forschern nicht zuletzt das Maßschneidern von Medikamenten erleichtern, weil sie die Strukturvarianten bei der Synthese entsprechender Arzneimittel entsprechend berücksichtigen können.

Die Gesamtkonstitution ist entscheidend

Den Lebenstext eines Individuums vollständig zu interpretieren, sodass man am Genprofil sämtliche gesundheitlichen Stärken und Schwächen einer Person ablesen könnte, dürfte allerdings noch lange ein Wunschtraum der Genomforscher bleiben. Die Erfahrungen vor allem mit Mäusen, bei denen man ganz gezielt jeweils ein einziges Gen ausschaltete, haben gezeigt, dass es bislang oft unmöglich ist, anhand einzelner Gendefekte vorherzusagen, wie gesund oder krank das Tier sein wird. Oft waren die Forscher überrascht, dass sich die Mäuse völlig normal entwickelten, obgleich ihnen ein wichtiges Gen fehlte. Diese Ergebnisse sollten eine Warnung sein, beim Nachweis eines vermeintlich nachteiligen Gens vorschnell auf eine gesundheitliche Schwäche einer Person zu schließen. Oft hängt es von der übrigen genetischen

Konstitution ab, ob sich ein bestimmter Erbdefekt phänotypisch, als erkennbares Krankheitszeichen, überhaupt bemerkbar macht. Dennoch sind die Genomforscher zuversichtlich, dass auch schon Detailinformationen für die Patienten oft sehr nützlich sein können.

Erste Erfolge zeichnen sich ab. So kann man in Familien, in denen eine bestimmte Form von Darmkrebs häufig vorkommt und offensichtlich genetisch bedingt ist, nach dem entsprechenden Krebs begünstigenden Gen suchen. Personen mit der Genmutation rät der Arzt von einem bestimmten Alter an zu einer vorbeugenden Darmoperation, noch bevor sich bösartige Wucherungen bildeten. Ähnlich ist die Situation bei noch anderen genetisch bedingten Leiden wie der Zystenniere. Auch hier kann ein vorausschauender, prädiktiver gendiagnostischer Test feststellen, welches Familienmitglied vermutlich an dem zu Nierenversagen führenden Leiden erkranken wird.

Ein weiteres Beispiel, der Nachweis eines Brustkrebsgens in Familien mit einer erblichen Form des Mammakarzinoms, macht deutlich, wie schwierig die Fragen sein können, die sich aus den neuen gendiagnostischen Möglichkeiten ergeben. Die Informationen reichen nicht aus, um mit Sicherheit sagen zu können, ob eine bestimmte Genträgerin ein Mammakarzinom entwickeln wird oder nicht. Außerdem bleibt bei einem solchen Test völlig offen, ob sie eventuell bereits mit fünf- unddreißig Jahren oder erst mit fünfundsiebzig an Brustkrebs erkranken wird. Da es bislang keine Möglichkeit gibt, den Ausbruch des Leidens sicher zu verhindern, bleibt vorerst nur der Rat, dass sich erblich belastete Frauen schon als junge Erwachsene besonders sorgfältiger Vorsorgeuntersuchungen unterziehen. Manche Frau wird sich auch überlegen, ob sie sich, sobald sie eine Familie gegründet hat, zum Entfernen der Brüste entschließen soll, um das Erkrankungsrisiko zu

minimieren. Doch die Entscheidungen, die durch Gentests nötig werden, können für die Betroffenen selbst und auch für ihre ganze Familie überaus belastend sein.

Der genetisch perfekte Mensch – eine Illusion

Die eigene Hilflosigkeit gegenüber einer zu treffenden Entscheidung kann in jenen Fällen zu einer besonders großen Bürde werden, bei denen die Betroffenen wie bei der zum Wahnsinn führenden Chorea Huntington über Jahrzehnte hinweg völlig gesund sind, aber mit der Gewissheit leben müssen, dass sie dem Leiden in ihrer Lebensmitte unausweichlich zum Opfer fallen werden. Um eine Diskriminierung dieser Menschen zu verhindern, muss die Gesellschaft dafür sorgen, dass genetische Informationen Privatsache bleiben und von Versicherungen, am Arbeitsplatz oder von Krankenkassen nicht missbraucht werden dürfen.

Große Sorge bereitet vielen nicht zuletzt die Frage, wie mit dem Ergebnis prädiktiver Tests bei Ungeborenen umzugehen ist. Die Grenzen zwischen dem, was als gesund, und dem, was als krank anzusehen ist, könnten immer mehr verschwimmen, der Wunsch nach dem vermeintlich perfekten Kind zur Mode werden. Einen genetisch perfekten Menschen gibt es jedoch weder jetzt, noch wird es ihn je geben. Denn laufend kommt es zu neuen Mutationen im Erbgut des Menschen, und einmal ausgerottete Erbkrankheiten entstehen wieder neu. Ohne seine Veränderlichkeit besäße das Erbmaterial nicht die Flexibilität, die notwendig ist, damit sich Lebewesen einschließlich des Menschen an sich ändernde Umweltbedingungen immer wieder anpassen können.

Diagnosen mithilfe von Gen-Chips, die tausende von Erbanlagen auf einen Schlag durchmustern, könnten schon in naher Zukunft routinemäßig zur Verfügung stehen. Doch an der richtigen Interpretation der Ergebnisse wird es noch lange hapern. Die wenigsten Menschen dürften außerdem darauf vorbereitet sein, wie sie mit ihren Gendaten umzugehen gedenken. Solange die Schere zwischen Diagnose und Therapie immer weiter auseinander klafft, bleibt eine große Unsicherheit. Denn bis den neuen diagnostischen Möglichkeiten auch neue Therapien folgen, könnten noch Jahrzehnte vergehen.

Andererseits wäre es jedoch verantwortungslos, wegen dieses unbefriedigenden Zwischenzustandes die weiteren Entwicklungen in der Genomforschung zu behindern. Das Beispiel der Alzheimerschen Krankheit mag stellvertretend für viele andere bislang nicht oder kaum behandelbare Leiden zeigen, wie schnell sich aus der Genomforschung neue Ansätze für eine Therapie ergeben können. Die Wissenschaftler haben eine Reihe von Genen identifiziert, die bei der Entstehung der Alzheimerschen Demenz eine wichtige Rolle spielen. Sie haben zum Beispiel ein Eiweiß spaltendes Enzym identifiziert, das in Hirnzellen fehlerhaft arbeitet und die Entstehung dieses lange Zeit völlig mysteriösen Leidens plötzlich in einem neuen Licht erscheinen lässt. Sie haben den betreffenden Biokatalysator inzwischen als eine Zielstruktur anvisiert, gegen die sie Medikamente entwickeln wollen, um die unaufhaltsame Zerstörung von Nervenzellen zu beenden.

Auch für viele andere Leiden eröffnen sich durch die Genomforschung neue Heilungschancen. Diese werden nicht zuletzt viele neue rechtliche, soziale und ethische Fragen aufwerfen.