

Personalisierte Medizin – unsere Gesundheit im Umbruch

HAUKE BUSCH, CORNELIUS BORCK¹

Die Medizin der Gegenwart befindet in einem rasanten Umbruch. Neue Technologien, die unser Erbgut lesen und entschlüsseln können, neue Bildgebungsverfahren, die in unser Innerstes schauen können und verbesserte Techniken der Manipulation unseres Erbguts geben den Ärzten neue Möglichkeiten, Krankheiten besser zu verstehen und den Patienten individuell zu therapieren. In der Vergangenheit und auch zum

weiten Teil in der Gegenwart ist mit einer Diagnose des Patienten eine bestimmte Therapie vorgeschrieben. Diese können bei verschiedenen Menschen unterschiedlich anschlagen oder Nebenwirkungen verursachen. Was diese individuellen Unterschiede genau ausmacht, ist bisher noch unbekannt, jedoch liegen sie im Genom, dem Bauplan des Lebens, der jeder unserer Zellen innewohnt und von Mensch zu Mensch verschieden ist. Die Erbinformation ist in Form einer Kette aus vielen Nukleotiden zusammengesetzt, der Desoxyribonukleinsäure. Die Kette ist in Form einer Doppelhelix aufgebaut mit vier Nukleotiden, die jeweils aus einem Phosphatrest, dem Zucker Desoxyribose und einer Base (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin) abgekürzt A, T, G und C besteht. Die Abfolge der Basen enthält die genetische Information, aus der Proteine gebaut werden, die in unseren Zellen dann für die Signalverarbeitung und den Stoffwechsel zuständig sind, kurz für das, was wir Leben nennen. Die Kristallstruktur der DNS wurde 1952 zum ersten Mal beschrieben. Im Jahr 2001 ist das menschliche Genom zum ersten Mal entschlüsselt worden. Es besteht aus 23 Chromosomen und hat 3 Milliarden Buchstaben. Die Information im Genom ist nicht gleich verteilt. Nur ca. 2% des Erbguts kodieren Proteine. Kommt es innerhalb dieser Abschnitte zu Veränderungen, kann das zu schwerwiegenden Krankheiten, wie Mukoviszidose oder Krebs kommen.



Prof. Dr. Hauke Busch



Prof. Dr. Cornelius Borck

¹ Quelle: Vortrag vom 7.11.2017 im Großen Saal der GEMEINNÜTZIGEN; Lübeck

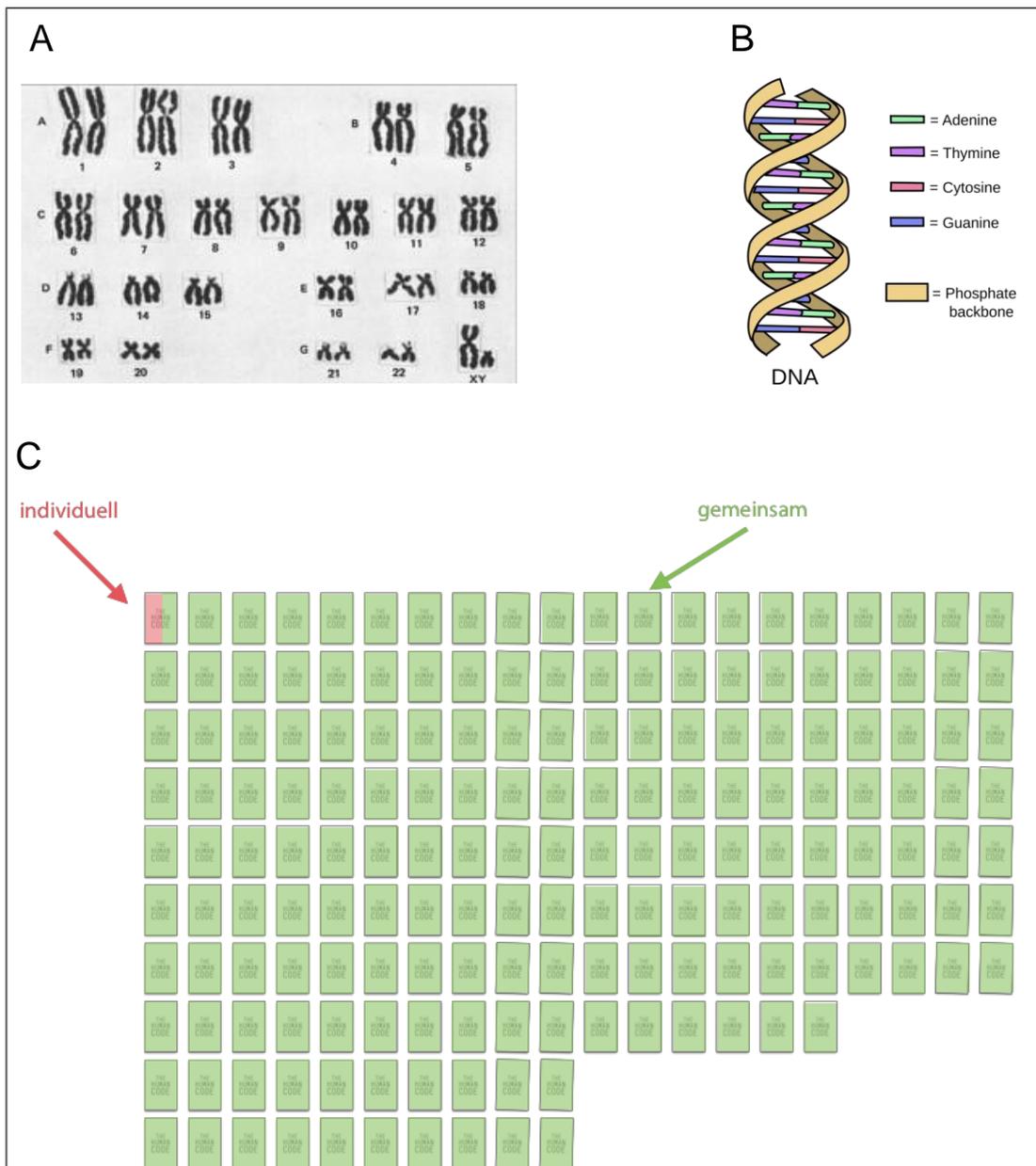


Abbildung 1: (A) Die 23 Chromosomen unseres Erbguts. (B) Schematische Darstellung der Doppelhelix der Desoxyribonukleinsäure mit ihren vier Basen. (C) Veranschaulichung unserer genetischen Ähnlichkeit. Wird der genetische Code in 175 Büchern zu je 1500 Seiten gedruckt, unterscheiden wir uns nur in einem halben Buch.

Die Funktion der übrigen 98 % des Erbguts ist noch nicht vollständig entschlüsselt. Sie enthalten viele Sequenzen, welche die genetische Informationsverarbeitung steuern. Insgesamt ist unser Erbgut zu 99,5% gleich mit allen anderen Menschen dieser Erde. Wir unterscheiden uns im Mittel nur in ca. 5 Millionen Basen. Und dennoch lassen sich mit diesem kleinen Unterschied nachweisen, woher wir kommen und welche Veränderungen uns für bestimmte Krankheiten anfällig werden lässt. Diese Zusammenhänge zwischen dem Genom und unserem Erscheinungsbild und unserer Gesundheit untersucht man mittels sogenannter epidemiologischer Studien. Hierzu vergleicht man das Auftreten bestimmter Mutationen in Kohorten von Menschen mit einer bestimmten Krankheit, wie z.B. Herzerkrankungen, gegenüber entsprechend gesunden Personen und kann so auf Risikofaktoren in unserem Erbgut schließen. Mittlerweile gibt es dutzende dieser Studien für verschiedenste Krankheiten, Stoffwechsel, Medikamentenverträglichkeit usw.

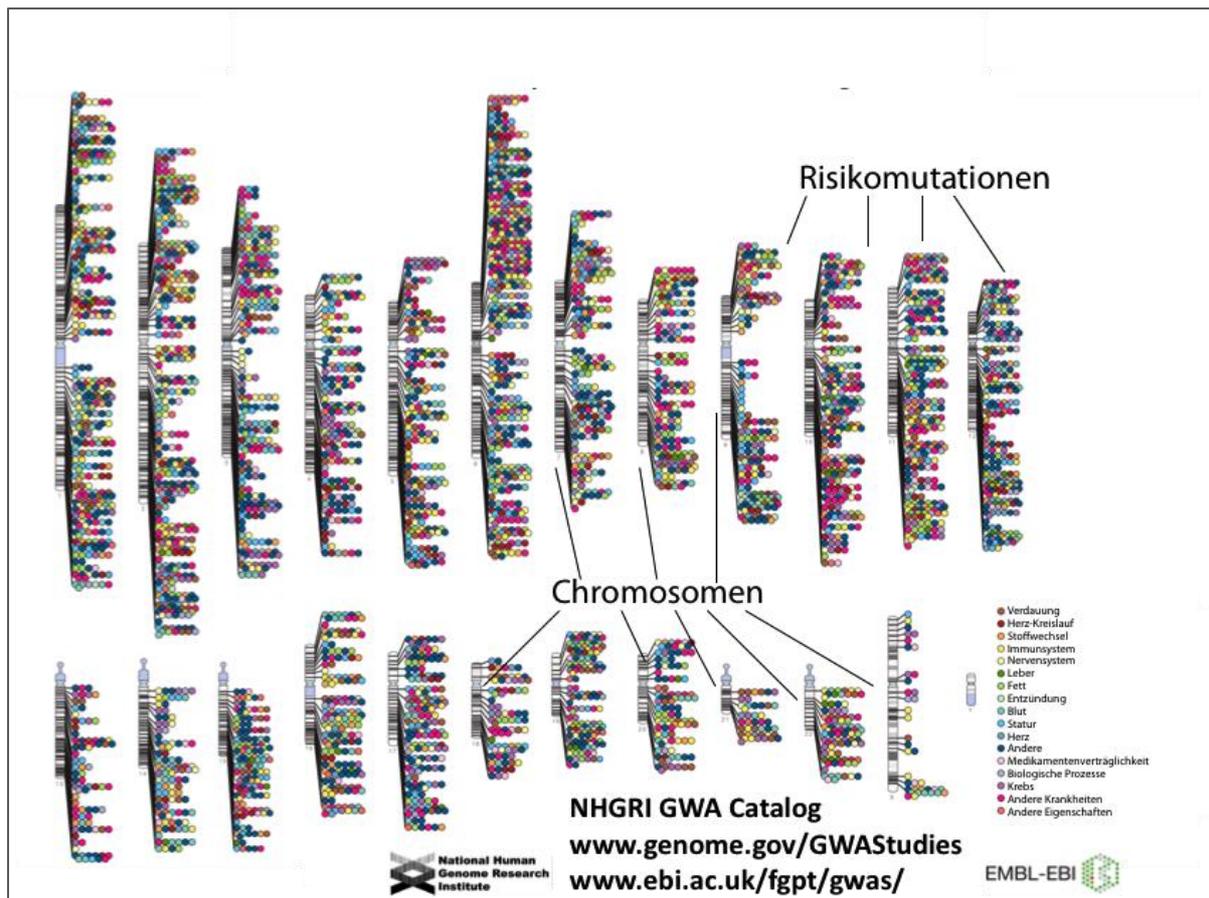


Abbildung 2: Übersicht bekannter genetischer Risikofaktoren aus epidemiologischen Studien. Die Quadrate markieren die Orte im Genom, die ein Risiko für Krankheiten entsprechend ihres Farbcodes haben.

Aus diesem Wissen um genetische Risiken ist bereits heute eine Gesundheitsindustrie geworden, die gerade in den USA eine regelrechte Blüte treibt. Firmen wie 23andme oder Human Longevity bieten an, das eigene Erbgut zu entschlüsseln, um seine eigene Abstammung oder Krankheitsneigungen zu erfahren. Diese Leistungen kosten von 50 USD bis 25000 USD, je nachdem ob nur eine Speichelprobe analysiert wird, oder zusätzliche Tests und Analysen gemacht werden. Auch wenn solche Untersuchungen sich nicht unmittelbar negativ auf die körperliche Gesundheit auswirken, sind ihr Nutzen und die Auswirkungen auf die Psyche bisher weitgehend unbekannt. Sämtliche Vorhersagen, die man machen kann, sind Wahrscheinlichkeiten und keine genaue Vorhersage über die eigene Zukunft. Selbst wenn ein Patient die Gewissheit darüber bekommen sollte, dass sie oder er Träger einer Krankheit ist, bedeutet das oft keine Gewissheit, wann und mit welcher Schwere sich die Krankheit auch entwickelt – und natürlich erst recht nicht, dass es dafür auch eine Therapie gibt. Aus diesem Grund ist das Recht des Patienten auf Nichtwissen elementar und wird bei jeder genetischen Untersuchung berücksichtigt.

Für die biowissenschaftliche Forschung stellt sich die Frage, warum wir, wenn wir doch den Bauplan des Lebens kennen, noch nicht alle Krankheiten besiegt haben? Das war nach der Entschlüsselung des Genoms in der Tat eine Hoffnung, die sich 17 Jahre später immer noch nicht bewahrheitet hat. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Zum einen muss einem bewusst sein, dass Vorhersagen aus epidemiologischen Studien immer nur korrelativ, aber niemals kausal sein können. Viele Krankheitsursachen gehen auf Umwelteinflüsse, Lebensstil oder Zufall zurück und der genetische Anteil ist eher gering. So hat das Auftreten von Herzkrank- gefäßerkrankungen nur einen genetischen Anteil von ca. 48%. Der Rest ist bedingt durch uns

und unsere Umwelt. Zwei weitere Gründe liegen in der Komplexität und den emergenten Eigenschaften biologischer Systeme. Die genetische Information muss gezielt kopiert und editiert werden und diese Information dann in Proteine- und Proteinmengen umgesetzt werden. Diese Prozesse nennen sich Transkription und Translation. Die so entstehenden Moleküle interagieren innerhalb und außerhalb der Zellen und bauen Organe und ganze Organismen auf. Diese Möglichkeit, aus kleinen, dynamisch interagierenden Entitäten eine makroskopische Ordnung mit neuen Eigenschaften zu erschaffen, nennt man Emergenz. Diese ist nicht als Information im Genom enthalten und verhindert, dass es bis heute und wahrscheinlich auch in absehbarer Zeit keine einfache Formel des Lebens geben wird.

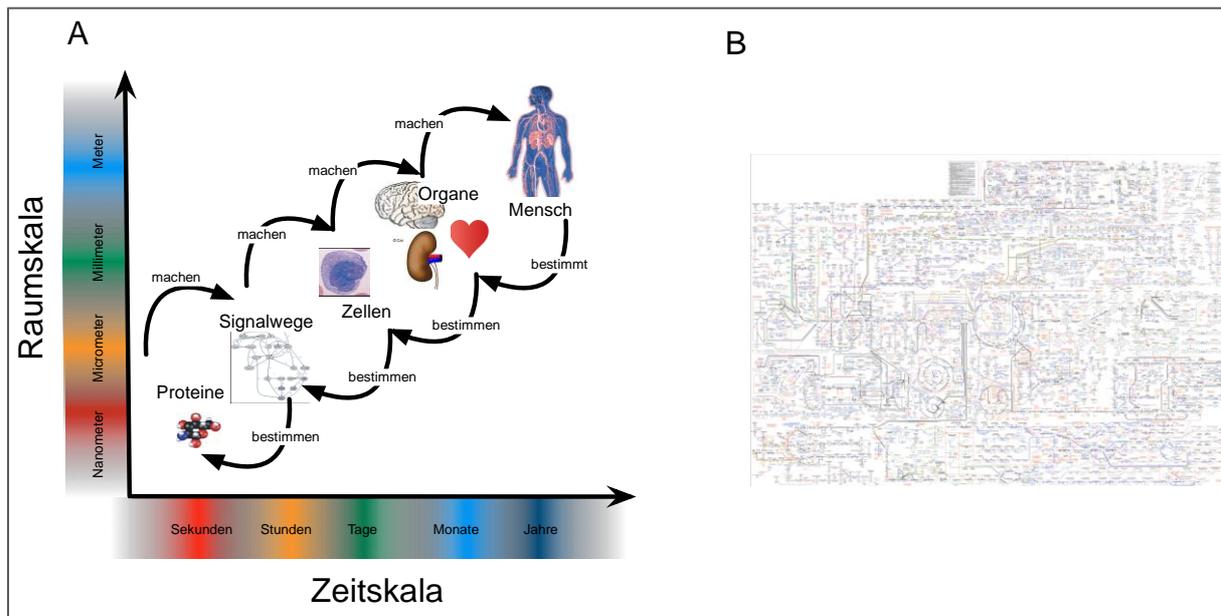


Abbildung 3: (A) Emergenz verschiedener biologischer Interaktionsebenen: Aus dem Zusammenwirken von Molekülen, Signalwegen und Zellen in Raum und Zeit entstehen neue makroskopische Ordnungsstrukturen. (B) Ausschnitt aus dem Stoffwechsel der Zelle, die deren Komplexität verdeutlicht.

Gleichzeitig wird aus dieser Betrachtung klar, dass bereits kleine Änderungen, die uns alle im Erbgut unterschiedlich machen, Auswirkungen auf die Menge und vielleicht sogar die Art von Proteinen haben, was zu einem unterschiedlichen Stoffwechsel oder Medikamentenverträglichkeit führen kann, wofür die moderne Medizin individuelle Therapien braucht.

Ein Beispiel für personalisierte Medizin ist die Diagnose und Behandlung von Krebs. Ein Tumor entsteht meist aus einer einzelnen Zelle, die eine Mutation, d.h. eine Veränderung des Erbguts, erfahren hat. Die Auswirkungen dieser Mutation können vielfältig sein. Es kann sein, dass dadurch die Zelle schneller wächst als andere, sie widerstandsfähig gegenüber dem programmierten Zelltod, taub gegenüber körpereigenen Signalen oder auch unsterblich werden lässt. Vielen Tumoren gemein ist, dass sie 10-20 Jahre wachsen, bis sie diagnostiziert werden. Dadurch können sie ihr eigenes Mutationsprofil entwickeln, was jeden Tumorkranken individuell macht. Um dieser Heterogenität zu begegnen, werden zurzeit weltweit sogenannte Molekulare Tumor Boards eingerichtet, in denen die Tumore einzelner Patienten sequenziert und mittels bioinformatischer Analyse erweiterte Diagnosen und Therapieempfehlungen erstellt werden.

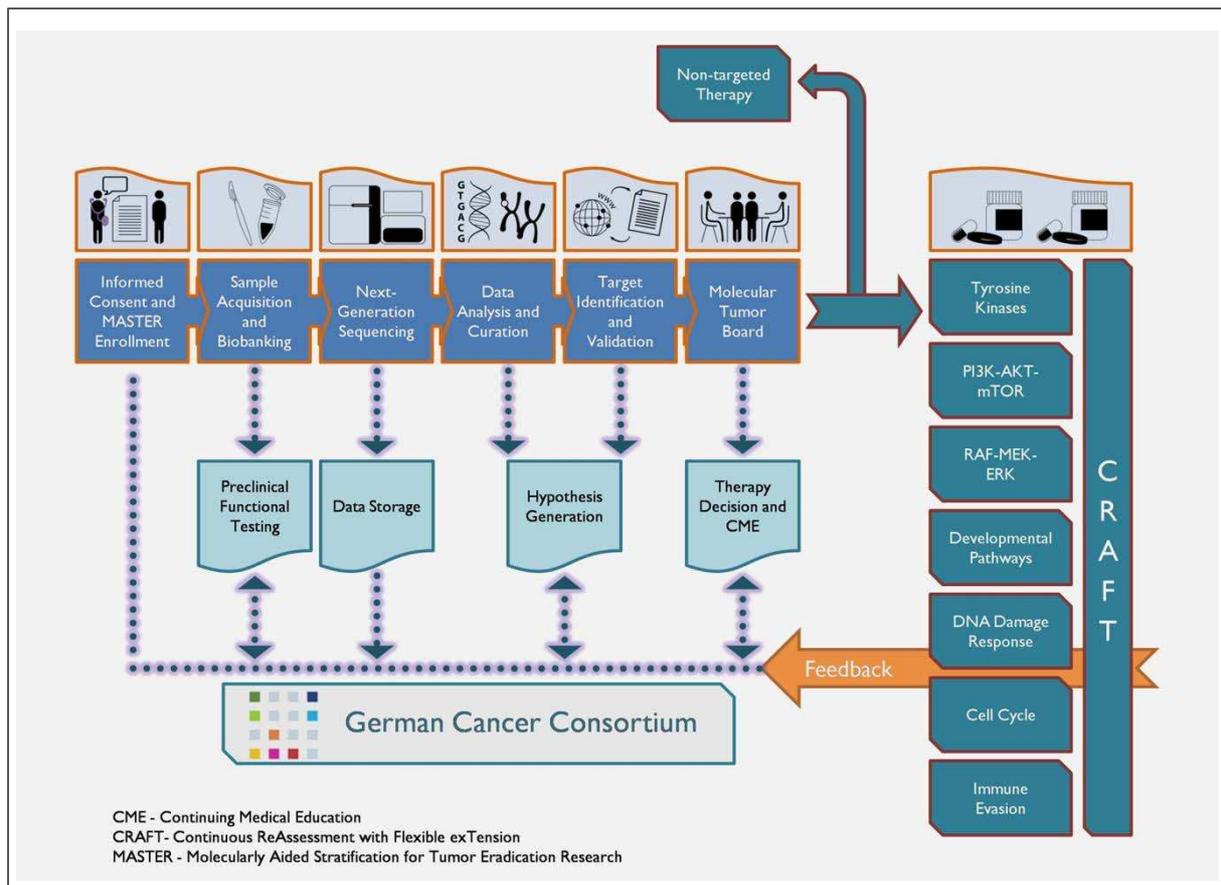


Abbildung 4: Organisation des Molekularen Tumorboards am Deutschen Konsortium für Transnationale Krebsforschung. Aus: Horak et al., *Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience IJC*, 2017

In einem Beispiel eines 9-jährigen Jungen mit einem Weichteiltumor in der Leber und Metastasen in der Lunge konnte mittels Sequenzierung und anschließender Analyse im Computer die Ursache des Tumors genau eingegrenzt und eine entsprechende Therapie vorgeschlagen werden, so dass der Patient nun schon 2 Jahre tumorfrei lebt.

Wenn wir heute auf die Entwicklung der molekularbiologischen und genetischen Forschung zurückblicken, fallen zwei Dinge besonders ins Auge: Sie hat sich in den vergangenen Jahrzehnten viel rasanter entwickelt, als selbst ihre Pioniere dies vorhersehen konnten, und mit ihrer stürmischen Entwicklung hat sie nicht nur die selbstgestellten Erwartungen übertroffen, sondern ein völlig verändertes Verständnis für die Komplexität biologischer Prozesse hervorgebracht, mit denen sie zentrale Leitvorstellungen auf den Kopf stellte. Kurz gesagt besteht ein wesentlicher Erfolg der molekulargenetischen Forschung darin, dass sie mit falschen und zu einfachen Vorstellungen von der Logik des Lebendigen aufgeräumt hat. Wir wissen heute sehr gut, dass der individuelle genetische Code eines Lebewesens zwar einen Bauplan darstellt, aber damit noch lange nicht der Lebenslauf definiert ist. Denn erst in den zahllosen Interaktionen in einer Zelle, zwischen den verschiedenen Zellen eines Organismus und in den Interaktionen eines Organismus mit seiner Umwelt entscheidet sich, welche Informationen in welcher Form aktiviert werden und welche Folgen daraus resultieren. – Leben ist dieser Prozess, eine lebenslange offene Auseinandersetzung.

Wenn sich die Hoffnungen und Erwartungen, mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms rasch auch viele Krankheiten heilen zu können, bis heute nicht erfüllt haben, steht dahinter also keineswegs eine zu langsame Forschung oder unerwartete Hindernisse, sondern ein viel größerer Erkenntnisfortschritt, der uns darüber belehrt hat, dass unsere Aus-

gangshypothese naiv war. Heute können wir sagen, dass das 20. Jahrhundert tatsächlich das Jahrhundert des Gens war. An seinem Beginn wurde der Begriff geprägt, zu Ende ging es mit der Entschlüsselung des Genoms gemäß dem damaligen Programm des genetischen Determinismus. Selten ist ein wissenschaftliches Forschungsprogramm schneller und unmittelbarer an seinen eigenen Erfolgen implodiert. Bereits parallel mit den in rascher Folge publizierten genetischen Sequenzen begann sich abzuzeichnen, dass diese Informationen zwar sehr wichtig sind, aber keineswegs den universalen Schlüssel zum Verständnis lebendiger Prozesse darstellen. Entsprechend forschen Wissenschaftler heute im Zeitalter der Epigenetik zu den vielen weiteren Faktoren, die neben den genetischen Informationen die Lebensprozesse steuern.

Was heißt das nun für das Projekt einer Personalisierten Medizin?

Die erste Antwort muss eine negative sein: Die Erwartung, dass die Entschlüsselung des menschlichen Genoms uns quasi automatisch auch die genetischen Ursachen der großen Volkskrankheiten erkennen lässt und damit Aussicht auf neue bahnbrechende Therapien eröffnen wird, hat sich als falsch herausgestellt. Hier wird auch weitere Forschung nicht den Durchbruch bringen, sondern wir werden die komplizierte Grammatik komplexer biologischer Steuerungsprozesse studieren müssen. Ein besonders faszinierendes neues Forschungsfeld sind dabei z.B. die Wechselwirkungen des menschlichen Organismus mit den Millionen von Mikroorganismen, die auf der Haut, im Mund und im Darm zum gesunden Leben dazugehören. Die Abkehr vom genetischen Determinismus mit seiner Vorstellung, dass eine einzige genetische Sequenz das individuelle Leben vollständig bestimmt, wird hier besonders greifbar, wenn Leben jetzt bereits auf der molekularen Ebene als Zusammenleben gedacht werden muss.

Diese neuen Einsichten bedeuten aber umgekehrt keineswegs, dass genetische Forschung schlichtweg nutzlos sei. Ganz im Gegenteil wird die Entwicklung immer preiswerterer genetischer Testverfahren dazu führen, bei einzelnen Patienten zu untersuchen, ob ein verfügbares Medikament auch anschlagen oder in diesem speziellen Fall z.B. mit einer Abwehrreaktion verbunden sein wird. Die molekularbiologische und genetische Forschung wird also in naher Zukunft in noch viel stärkerem Maße als heute schon dazu führen, dass die Medizin nicht mehr schematisch alle Patienten mit derselben Krankheit gleich behandelt, sondern – idealiter – jedem Patienten eine individuell angepasste Therapie anbieten kann. Diese Entwicklung ist besonders vor dem Hintergrund der Einführung der sogenannten Evidenzbasierten Medizin interessant: Jahrzehntlang hatten Ärztinnen und ihre therapeutischen Entscheidungen vor allem mit ihrer Erfahrung und mit den Einsichten aus der Erforschung der Krankheitsprozesse begründet. Das hatte dazu geführt, dass dieselben Krankheiten von verschiedenen Ärzten auch verschieden behandelt wurden und dass die Begründung über die Wirkungsweise einer Therapie manchmal wichtiger war, als die Ergebnisse einer klinischen Prüfung, ob ein Therapieverfahren auch tatsächlich leistet, was es verspricht. Deshalb hat sich inzwischen nahezu weltweit ein Konsens durchgesetzt, ärztliche Entscheidungen an den Ergebnissen großer klinischer Studien auszurichten. Tatsächlich hat sich dabei immer wieder gezeigt, dass auch sehr gut begründete Therapieverfahren sich in der klinischen Wirklichkeit als ungünstig herausstellen, z.B. weil der erwartete Vorteil durch unerwartete Nachteile aufgewogen wird. Die Evidenzbasierte Medizin hat die medizinische Versorgung ohne Zweifel sicherer und verlässlicher gemacht, aber sie hat auch zu einer neuen Standardisierung geführt, zu einem Schematismus, bei dem Patienten sich nicht mehr individuell betreut fühlen. Kritiker sprechen hier von einer neuen Ära der Kochbuchmedizin, in der weitgehend blind den allgemein verbindlichen Leitlinien gefolgt wird. Hier hat die Personalisierte

Medizin sicher ein hohes Potenzial, individuell besser abgestimmte und angepasste Therapien anzubieten.

Noch ein zweiter Bereich zeichnet sich bereits jetzt ab, wie das Beispiel des Tumorpatienten zeigt: Bei einzelnen Patienten eröffnet die Erforschung z.B. von Mutationen, die zu Krebs führen oder die für eine sogenannte Seltene Erkrankung verantwortlich sind, neuartige Therapieoptionen. Auch wenn bei vielen besonders häufigen Krankheiten genetische Ursachen nur eine ungeordnete Rolle spielen, gibt es eben auch andere Fälle, bei denen genetische Varianten unmittelbar für die Krankheitsprozesse verantwortlich sind. Und gelegentlich sind damit bereits wirksame Therapieoptionen verbunden, indem z.B. ein krankmachendes Protein blockiert werden kann. Während der erste Bereich einer individuell besser angepassten Medizin lediglich eine weitere Ausdifferenzierung des therapeutischen Vorgehens darstellt, bei dem die Medizin immer speziellere Therapiegruppen bildet, kann man bei diesem zweiten Bereich von einer echten Individualisierung der Medizin sprechen, wie sie schon das große Versprechen der genetischen Forschung gewesen war. Allerdings hat sich eben inzwischen herausgestellt, dass diese Möglichkeit auch mit mehr Forschung immer auf Einzelfälle beschränkt bleiben wird.

Vor allem aber bleibt diese Individualisierung der Medizin, wie sie die Personalisierte Medizin für Einzelfälle in Aussicht stellt, auf die Erforschung der biologischen Krankheitsursachen beschränkt. Sie ist damit gerade keine Personalisierung im Wortsinne, denn das hieße ja, den individuellen Patienten in seinem persönlichen Kranksein zu begreifen und zu begleiten. Die verbesserten Möglichkeiten der genetischen und molekularbiologischen Forschung können also dazu beitragen, dass für Patienten individuell angepasste Therapien zur Verfügung stehen. Zu einer echten Personalisierung der Medizin kann es aber nur kommen, wenn Ärztinnen und Ärzte begreifen, dass ihre Aufgabe sich nicht darin erschöpft, die beste Therapie zu finden. Gerade weil die biologische Forschung so rasante Fortschritte macht, wird es immer wichtiger, ärztliches Handeln nicht mit dem Lösen biologischer Probleme zu verwechseln.

Prof. Dr. Hauke Busch studierte Theoretische Physik an der TU Darmstadt und am Trinity College in Dublin. Nach seiner Promotion im Jahr 2004 wechselte er als PostDoc in die Systembiologie und Tumorforschung an der Universität Heidelberg und im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg.

Von 2009 bis 2016 forschte er am Freiburg Institute of Advanced Studies und später im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung im Bereich der Zellbiologie und entwickelte Methoden zur Diagnostik und Therapie bei Krebspatienten.

Seit Oktober 2016 ist er Professor am Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie und nutzt seine systembiologischen Ansätze für das Studium von Autoimmunkrankheiten, in der Kardiologie und der Tumorevolution im Krebs

Prof. Dr. Cornelius Borck wurde 1965 in Hamburg geboren. Er studierte Medizin, Philosophie, Religionswissenschaften und Medizingeschichte in Hamburg, Heidelberg und Berlin. In Berlin legte er 1993 seine Ärztliche Prüfung und 1994 seine Magisterprüfung in Philosophie (Magister Artium) ab.

Nach Forschungsaufenthalten in London, Bielefeld, Berlin und Weimar habilitierte er sich 2003 an der FU Berlin für das Fach Medizin- und Wissenschaftsgeschichte.

Von 2004-2007 forschte er an der McGill University in Montreal und ist seit Sommer 2007 Professor für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin und Naturwissenschaften an der Universität zu Lübeck und Direktor des Instituts für Medizingeschichte und Wissenschaftsforschung.