

Entwicklung neuer molekularer Biomarker

Die Medikamentenentwicklung wird immer stärker von Biomarkern bestimmt, die als molekulare Indikatoren für Krankheiten und Krankheitsrisiken verwendet werden oder als Monitoren für die Wirksamkeit der Therapie dienen. Mit Hilfe modernster Technologien aus den Bereichen der Genomik, Proteomik und Metabolomik werden neue hochspezifische molekulare Biomarker identifiziert.

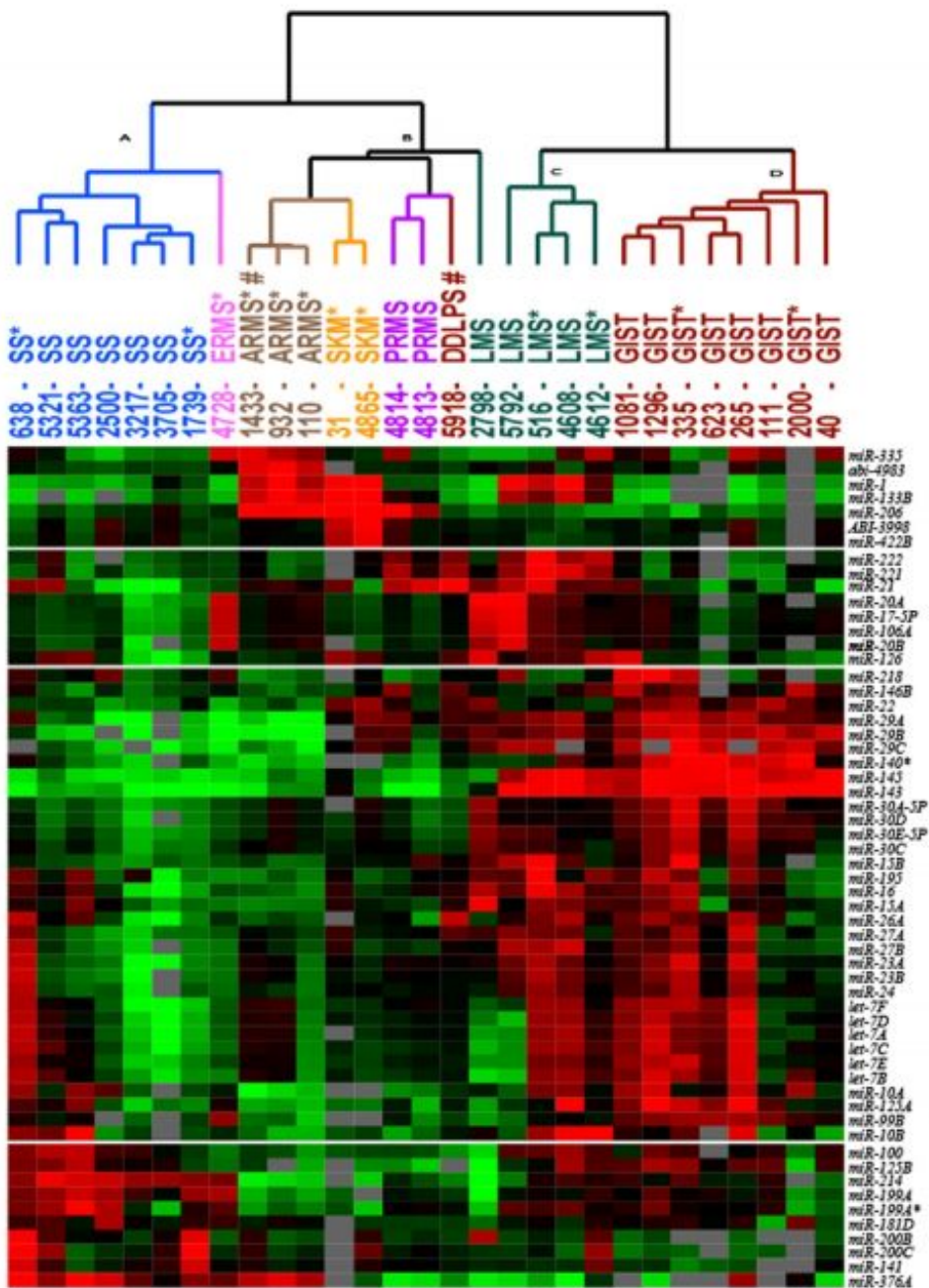
In den letzten Jahren hat die Benutzung des Begriffs Biomarker geradezu inflationär zugenommen. Kein Pharma- oder Diagnostik-Unternehmen, das darauf verzichtete; selbst in der Nuklearmedizin und der Psychiatrie spricht man inzwischen von Biomarkern. In diesem Dossier werden wir uns jedoch auf molekulare und zellbasierte Merkmale und Merkmalskomplexe beschränken, die für die Diagnose und Vorhersage von Krankheiten, für die Prognose des Krankheitsverlaufs und für die Wirkung von Arzneimitteln im Patienten sowie die Therapieentscheidung des Arztes eingesetzt werden können.

Die Suche und Entwicklung neuer Biomarker wird getrieben von dem Bedarf, spezifische und eindeutige Kriterien für pathologische Situationen und die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen an die Hand zu bekommen. Die meisten der heute verwendeten - und in der medizinischen Praxis weiterhin unentbehrlichen molekularen Biomarker - sind relativ unspezifisch und vieldeutig. Dazu gehören der Blutzuckerspiegel und die Cholesterin- und Blutfettwerte ebenso wie manche sogenannte „Krebsmarker“ wie CEA und PSA.

Inzwischen werden ständig neuartige Biomarker mit Hilfe neuer Technologien wie Genomik, Proteomik und Metabolomik beschrieben, die teilweise weit höhere Spezifität und Aussagekraft haben. Dazu gehören Genvarianten bis hin zu langen DNA-Sequenzen, Mikro-RNAs, Proteinmodifikationen und auch niedermolekulare Substanzen wie Peptide und bestimmte Hormone. Das sind die Gebiete, auf denen die Biomarker-Forschung vor allem vorangetrieben wird. Die Krebsforschung kommt ohne Biomarker der genetischen Veränderungen in den Tumoren nicht aus, um zu einer schlüssigen Klassifizierung, die eine Therapieentscheidung ermöglicht, zu gelangen. Die Identifizierung genomischer Biomarker für die verschiedenen Krebsvarianten ist eines der Ziele des Internationalen Krebsgenomkonsortiums. Individuelle genetische Unterschiede und Populationsvarianten sollen in diesem Dossier aber nicht abgehandelt werden. Darüber ist bereits, beispielsweise im Dossier „[Personalisierte Medizin](#)“, berichtet worden.



Zweidimensionale Gelelektrophorese in Verbindung mit Massenspektrometrie dient der Suche nach spezifischen Protein-Biomarkern. © DKFZ



Hochdurchsatzanalysen mit Microarrays dienen der Bestimmung von MicroRNA-Profilen, die als Krebs-Biomarker dienen können. © Intern. Cancer Genome Consortium

Die Schwerpunkte der molekularen Biomarker-Forschung haben sich in den letzten Jahren von den Proteinen auf die Nukleinsäuren verlagert. Das liegt vor allem an den gewaltigen Fortschritten der Nukleinsäure-Analytik wie Microarray-Technologien und „next generation sequencing“, die einfach, rasch und kostengünstig durchgeführt werden können. Das heißeste Eisen sind derzeit microRNA-Profile als Biomarker für komplexe Krankheiten. Proteine als die „klassischen“ molekularen Biomarker für biologische Prozesse und Zustände sind dabei aber keineswegs aus der Mode gekommen. Auch hier setzen neue Technologien die Maßstäbe, seien es massenspektrometrische oder immunologische Verfahren oder Hochdurchsatz-Assays für Proteomanalysen. Besonders die an Regulationsmechanismen und Signalketten beteiligten Proteinklassen, darunter Kinasen, Phosphatasen und Proteasen, werden auf ihr Potenzial als Biomarker intensiv erforscht.

Zur Einteilung von krankheits- und arzneimittelbezogenen Biomarkern

Eine allgemeine Unterscheidung zwischen krankheitsbezogenen und arzneimittelbezogenen Biomarkern, wie sie zum Beispiel in der Wikipedia vorgenommen wird, erscheint nicht immer

sinnvoll, da es vielfache Überlappungen gibt. Wir schlagen stattdessen folgende Einteilung vor:

- Diagnostische Biomarker, das sind Parameter für bestehende Krankheiten;
- Prognostische Biomarker, das sind Parameter für die mögliche oder wahrscheinliche Entwicklung von Krankheiten;
- Arzneimittelbezogene Biomarker, das sind Parameter für die Wirksamkeit von Medikamenten in der Therapie.

Für alle Biomarker, die in der Klinik serienmäßig eingesetzt werden sollen, gilt:

1. Die Probe, in der gemessen werden soll, muss leicht zugänglich sein; im Idealfall soll sie vom Patienten nichtinvasiv entnommen werden können, beispielsweise eine Urin-, Speichel- oder Blutprobe.
2. Die Probe muss schnell analysiert werden können, am besten so, dass der Arzt die Ergebnisse während der Behandlung des Patienten berücksichtigen kann.
3. Der Biomarker muss gut evaluiert sein, also reproduzierbare Ergebnisse liefern, die als Indikatoren für eng umrissene Krankheitsbilder oder biologische Prozesse dienen können.

Prognostische oder diagnostische Biomarker, die völlig eindeutige Schlussfolgerungen erlauben, wird es kaum geben. Es müssen daher immer weitere Merkmale herangezogen und die Gesamtsituation des Patienten berücksichtigt werden. Ein Beispiel ist der PSA-Test, die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens im Blut von Männern zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Seit vielen Jahren werden heftige Debatten geführt, ob der Test sinnvoll sei. Laut einer europäischen Langzeitstudie wurde unter 10.000 auf PSA getesteten Männern in sieben Fällen der Tod durch Prostatakrebs vermieden. Dem standen hunderte von Fällen gegenüber, in denen falsch positive Resultate zu Biopsien oder Operationen mit teilweise massiven Nebenwirkungen geführt hatten. Andererseits können Urologen auf den Test kaum verzichten, da Änderungen des PSA-Spiegels im Serum während des Verlaufs einer Behandlung Informationen über den Erfolg oder Misserfolg der Therapie liefern. Als arzneimittelbezogener Biomarker bei der Therapie von Prostataleiden ist der PSA-Test derzeit der beste verfügbare Indikator. An neueren, genaueren Biomarkern besteht aber großer Bedarf.

Dossier

12.12.2011

EJ

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Artikel in diesem Dossier



08.08.2018

Ludolph: Neurodegenerative Erkrankungen diagnostizieren und therapieren



11.07.2016

Körpereigene Oxidantien: Biosensor analysiert Stoffwechselbedingungen



13.10.2014

Personalisierte Krebstherapie durch microRNA-Analyse



25.08.2014

Revolutionäre Lösung für automatisiertes RNA-Screening