

Isabel Klusman, Effy Vayena (Hrsg.)



# Personalisierte Medizin

Hoffnung oder  
leeres Versprechen?

v/df

**Personalisierte Medizin**  
**Hoffnung oder**  
**leeres Versprechen?**

Isabel Klusman, Effy Vayena (Hrsg.)

# **Personalisierte Medizin**

**Hoffnung oder  
leeres Versprechen?**

**v/d/f**

vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich

Interdisziplinäre Vortragsreihe der Eidgenössischen Technischen  
Hochschule Zürich und der Universität Zürich  
Herbstsemester 2013

Coverabbildung:  
Fotolia.com/Lonely: Prototype of man

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der  
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten  
sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Reihe Zürcher Hochschulforum, Bd. 54  
© 2016  
vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich

Das Werk einschliesslich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt.  
Jede Verwertung ausserhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes  
ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt  
besonders für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und  
die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

ISBN 978-3-7281-3575-9 Printausgabe  
ISBN 978-3-7281-3576-6 E-Book  
Doi 10.3218/3576-6  
[www.vdf.ethz.ch](http://www.vdf.ethz.ch)  
[verlag@vdf.ethz.ch](mailto:verlag@vdf.ethz.ch)

# Inhaltsverzeichnis

- 9 Einleitung
- FABIAN H. JENNY
- 13 Von Mendel zur personalisierten Medizin
- CHRISTINA LUDWIG
- 21 Die biologischen Grundlagen: Proteomik
- JOHANN STEURER
- 31 Die potenzielle Bedeutung eines Gentests für den Patienten
- ERIKA ZILTENER
- 39 Gentherapie, Gentest und die Bevölkerung
- WOLFGANG BERGER
- 47 Auswirkungen der personalisierten Medizin auf die Diagnostik und Behandlung genetisch bedingter Augenkrankheiten
- DANIELA STEINBERGER
- 55 Erbgut und Vererbung: «Facts and Fantasy»  
*Sieben Mythen über Gene und Genetik im Faktencheck*
- PETER MINY
- 73 Genetische Tests: Medizinische Diagnostik oder Mittel zur Selbstoptimierung?
- STEPHAN MAACK
- 79 Arzneimittelentwicklung und der «pharmazeutische» Blick – Teil 1

- HEINER SANDMEIER  
93 Arzneimittelentwicklung und der «pharmazeutische» Blick –  
Teil 2
- MONIKA BÜTLER  
101 Versicherungen, Informationen und personalisierte Medizin
- THOMAS D. SZUCS UND PATRICIA R. BLANK  
117 Wird sich personalisierte Medizin rechnen? Betrachtungen aus  
gesundheitsökonomischer Sicht
- STEFAN FELDER  
129 Was braucht es, damit sich personalisierte Medizin für die  
pharmazeutischen Unternehmen und die Gesellschaft rechnet?
- BRIGITTE TAG UND ISABEL BAUR  
135 Rechtliche Aspekte der personalisierten Medizin
- BARBARA PRAINSACK  
153 Mein Genom und meine Gesundheitsdaten als Beitrag zur  
Forschung
- MARKUS ZIMMERMANN  
167 Personalisierte Medizin und Gerechtigkeit – Überlegungen aus  
theologisch-ethischer Sicht
- GEORG PFLEIDERER  
179 Personalisierte Medizin: Individualisierung durch  
Stratifizierung? Einige grundsätzliche ethische Überlegungen  
in theologischer Perspektive
- MARKUS CHRISTEN UND EFFY VAYENA  
189 Gesünder leben dank sozialen Netzen
- MATHIS BRAUCHBAR  
199 Ein hochprozentiger Cocktail: Personalisierte Medizin in den  
Medien

PETER GROLIMUND

207 Führt die personalisierte Medizin zu einer Datenüberflutung?

MILO PUHAN UND AGNES VON WYL

221 Personalisierte Medizin: Wie sieht die Zukunft aus?

223 Autorinnen und Autoren sowie Herausgeberinnen





## Einleitung

Obwohl die Definition immer noch viel Spielraum offenlässt, hat die personalisierte Medizin bereits in grossem Masse akademische Aufmerksamkeit auf sich gezogen und wesentliche staatliche und private Finanzierung empfangen. Falls die personalisierte Medizin ihr Versprechen hält, könnten Erkrankungen künftig besser vorhergesagt und möglicherweise sogar verhindert werden. Dies und die Tatsache, dass verbesserte diagnostische und pflegerische Angebote individuell zugeschnitten werden, würden eine kosteneffizientere Gesundheitsvorsorge ermöglichen. Entwicklungen in der Genomik und in anderen Omiks lassen nur erahnen, wohin eine solche Medizin führen könnte. Neben dem grossen Versprechen, unsere Gesundheit und das Gesundheitswesen zu revolutionieren, generiert die personalisierte Medizin auch Herausforderungen an unsere gesellschaftlichen und moralischen Normen. Frühere Umsetzungen der personalisierten Medizin haben bereits demonstriert, welche ethischen Fragen auf das Individuum und die Gesellschaft zukommen. Fortschritte in der personalisierten Medizin führen fast immer zu ethisch kniffligen Fragestellungen und emotionellen Reaktionen – sei es beim Teilen von Daten auf internationaler Ebene oder bei zufälligen Befunden und *direct-to-consumer*-Tests.

Die in den letzten Jahren aufgetauchten sensationellen Geschichten stehen symbolisch dafür, wie sich die personalisierte Medizin einst umsetzen liesse. Zu den bekanntesten gehört zweifellos die Entscheidung von Angelina Jolie: Aufgrund ihres genetisch bedingten Brustkrebsrisikos unterzog sie sich einer vorbeugenden Brustamputation. Weltweit folgte eine anregende Diskussion, die zahlreiche schwierige Aspekte ans Licht brachte, u. a. der «Angelina-Effekt». Wann und bei wem ist eine präventive Operation sinnvoll? Steigt nur das Bewusstsein für Brustkrebs in der Bevölkerung oder auch die Angst davor? Wer hat eigentlich zu genetischen Tests Zugang? Möchte man das eigene Krankheitsrisiko kennen?

Gleichzeitig ereignete sich zum Thema *direct-to-consumer*-Genomik eine hitzige Debatte. Die genomische Analyse, die den Kern der personalisierten Medizin bildet, ist über die Klinik hinausgewachsen. Persönliche genomische Tests können ohne ärztliche Verordnung oder Beratung online bezogen werden. Ob solche Dienstleistungen angebracht sind oder nicht, wurde global heftig diskutiert. Da in diesen Debatten die Genanalysen oft infrage gestellt wurden, scheinen die Akzeptanz und Aussagekraft der Genetik immer noch auf wackeligen Beinen zu stehen. Welche Art von personalisierter Medizin wollen wir in Zukunft haben und welche Auswirkungen wird sie nicht nur auf unsere Gesundheit, aber auch auf unsere Gesellschaft als Ganzes haben? Obwohl die personalisierte Medizin als der nächste grosse Schritt in der Gesundheitsdebatte bejubelt wird, gibt es noch einige Fragen, die diskutiert werden müssen.

Unsere Ringvorlesung «Personalisierte Medizin: Hoffnung oder leeres Versprechen» hatte genau dieses Ziel: eine Plattform für Diskussionen zu Erwartung und Herausforderung der personalisierten Medizin zu bieten. Wir luden Rednerinnen und Redner ein, die Schwierigkeiten und Chancen der personalisierten Medizin aus verschiedenen Blickwinkeln beleuchteten. Ausführungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen und zum heutigen Entwicklungsstand folgten Vorträge zur personalisierten Medizin in der klinischen Anwendung. Hier wurden der Gebrauch von genetischen Tests in der Klinik als Beispiel präsentiert sowie die Herausforderungen, die in der Folge an Ärzte und deren Wissen gestellt werden, betont. Darüber hinaus stand das vorhandene Potenzial dieser neuen Technologie zur Diskussion. Wie reagieren Patientinnen und Patienten auf ihre eigene genetische Information? Für gewisse Menschen führt diese Information zur Unsicherheit, während sie für andere wiederum das Ende einer diagnostischen Irrfahrt bedeutet. Was bieten uns genetische und genomische Tests heutzutage in der Klinik und wo müssen wir die Grenze zwischen Fantasie und Realität ziehen?

Die Fragen zu den Kosten der personalisierten Medizin sind eine grosse Herausforderung: Werden die ohnehin schon hohen Ausgaben im Gesundheitswesen reduziert oder eher noch hochgetrieben? Solche Fragen wurden von Gesundheitsökonominnen angegangen und die Bezüge zu der Medikamentenentwicklung und zu den Konsequenzen für Gesundheits- und Lebensversicherungen wurden hergestellt.

Einige Expertinnen und Experten sprachen über die ethischen, gesetzlichen und gesellschaftlichen Probleme der personalisierten Medizin. Innerhalb welcher gesetzlichen Rahmen kann die personalisierte Medizin sich momen-

tan entwickeln z. B. betreffend Umgang und gemeinsamer Nutzung von genetischen Informationen? In welchem Ausmass behindern oder vereinfachen gesetzliche Vorgaben und ethische Richtlinien die Entwicklung der personalisierten Medizin? Was passiert mit einem Individuum, wenn Patienten zugunsten der personalisierten Medizin in Gruppen stratifiziert werden? Wie können soziale Netzwerke die Forschung in der personalisierten Medizin vereinfachen? Wie wird dies im Zeitalter des Big Data, das mehr ist als nur Genomik, umgesetzt? Und wie geht man künftig mit dem Datenschutz um? Schliesslich wurde auch die Rolle der Medien in der personalisierten Medizin aufgegriffen. Bestimmen die Medien dank ihrer Sensationslust, was in der personalisierten Medizin gut und was schlecht ist, und wie beeinflussen diese Stellungnahmen die öffentliche Meinung?

Diese Publikation bündelt die Mehrheit der Vorträge, die im Rahmen der Ringvorlesung «Personalisierte Medizin: Hoffnung oder leeres Versprechen» gehalten wurden. Die Referentinnen und Referenten und wir hoffen, mit diesem Buch stimulierende Diskussionen weiterzuführen und so eine lebendige und vielseitige Debatte zur Zukunft der personalisierten Medizin zu ermöglichen.

Zürich, Januar 2016

Isabel Klusman, Universität und ETH Zürich

Effy Vayena, Universität Zürich



Fabian H. Jenny

## Von Mendel zur personalisierten Medizin

Schon seit der Antike befasst sich der Mensch mit den Gesetzmässigkeiten der Vererbung und versucht Ähnlichkeiten zwischen Verwandten zu erklären. So sprach der griechische Philosoph Alkmaion um 500 v. Chr. von der Mischung aus männlichen und weiblichen Samen bei der Zeugung. Diesem naiven Bild folgten zahlreiche weitere Konzepte, bis Gregor Mendel (Abbildung 1), der Begründer der klassischen Genetik, im Jahre 1856 seine Kreuzungsexperimente mit Erbsen begann. Er konzentrierte sich dabei auf einzelne Merkmale der Erbsen: Samenform, Keimblattfarbe, Blütenfarbe, Schotenform und -farbe sowie die Stängelgrösse. Insgesamt kultivierte Mendel schätzungsweise 28'000 Erbsenpflanzen, um so die mendelschen Regeln (Uniformitätsregel, Spaltungsregel und Neukombinationsregel) zu formulieren. Mendel hat damit zwar Erbfaktoren beschrieben, er konnte aber nicht erkennen, dass diese Erbfaktoren (die ab 1909 durch den Dänen Wilhelm Johannesen als Gene bezeichnet wurden) auf Chromosomen liegen. Die Chromosomentheorie wurde von Theodor Boveri und Walter Sutton aufgestellt, wonach

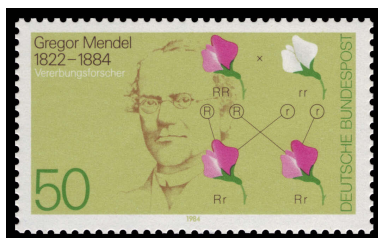


Abb. 1: Eine Ehrenbriefmarke der Deutschen Bundespost illustriert Mendels Spaltungsgesetz und zeigt sein Porträt im priesterlichen Gewand (Quelle: Wikimedia Commons, 2014).

die Erbanlagen an die Chromosomen gebunden sind und so vererbt werden. Dass Gene linear auf Chromosomen angeordnet sind und gekoppelt weitergegeben werden können, wurde von Thomas Hunt Morgan ab 1907 in der Taufliege *Drosophila melanogaster* beschrieben. So entstanden auch die ersten Genkarten, die eigentlichen Vorläufer der Genomsequenzen, die in der heutigen Forschung als Standard verwendet werden und eine der Grundlagen der personalisierten Medizin bilden.

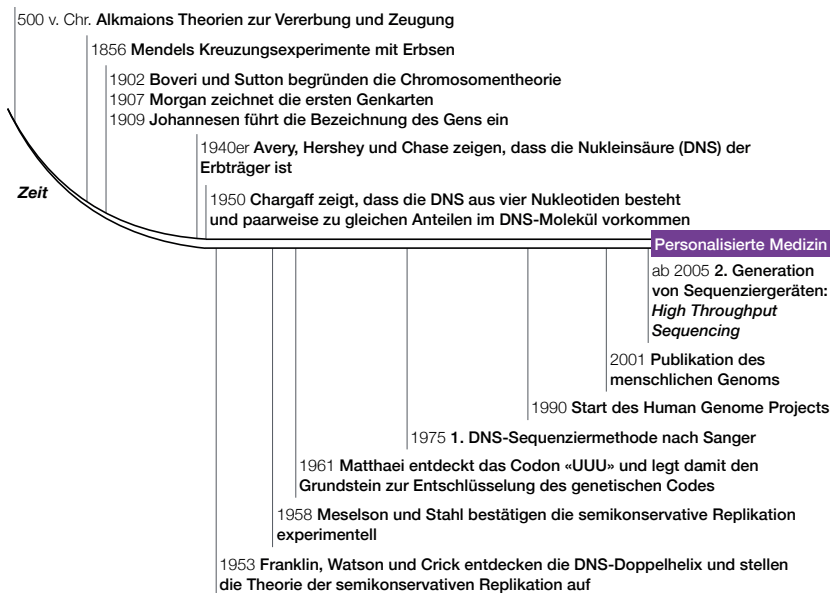
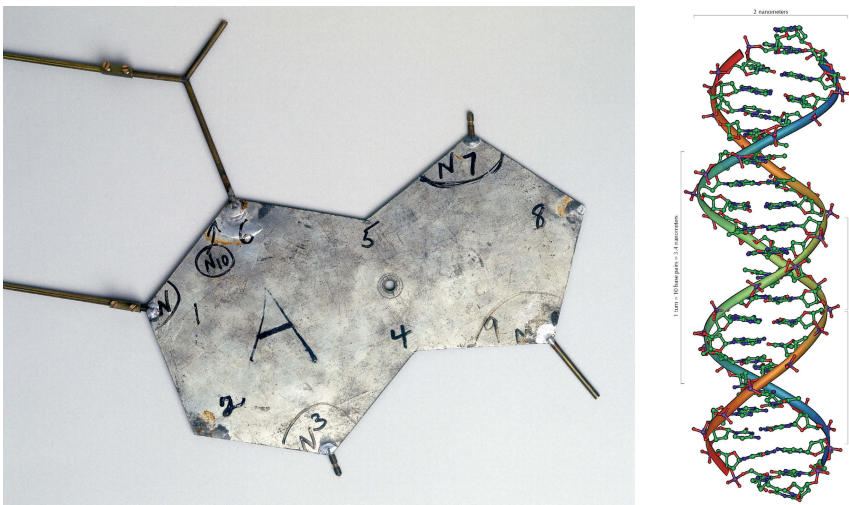


Abb. 2: Die Zeitachse gibt die im Kapitel besprochenen Entdeckungen und Erfindungen wieder.

Der Frage, was denn die Erbsubstanz ist, sprich wo die Gene liegen, widmeten sich im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert zahlreiche Forscher. Richard Altmann entdeckte, dass Chromosomen aus Nukleinsäuren und basischen Proteinen bestehen. Etwas später untersuchte Herman Steudel die Nukleinsäuren und beobachtete, dass diese «relativ einfach gebaute Körper» seien und wohl «keine anspruchsvollen Aufgaben wahrnehmen». Daher hielt sich bis in die 1930er, dass Proteine die Erbsubstanz sind. Diese Ansicht wurde in den 1940er durch den Wissenschaftler Oswald Avery widerlegt und später von Oswald Hershey und Martha Chase bestätigt. Damit richtete sich plötzlich der Fokus auf die DNS (Desoxyribonukleinsäure, engl. DNA). Erwin

Chargaff zeigte 1950, dass die DNS aus vier Nukleotiden besteht und diese nicht zu gleichen, sondern zu paarweise gleichen Anteilen im DNS-Molekül vorkommen. Wenig später ermöglichten die Röntgenstrukturanalysedaten von Rosalind Franklin die Entwicklung des Strukturmodells für die DNS, das als Doppelhelix von James Watson und Francis Crick beschrieben wurde (Abbildung 3).

Die DNS ist im Eigentlichen eine lange Kette, die aus einzelnen Bausteinen, den Nukleotiden, besteht. Diese Nukleotide tragen eine von vier Basen (Adenin (A), Guanin (G), Thymin (T) oder Cytosin (C)), einen ringförmigen Zucker (Desoxyribose) und einen Phosphatrest. Die Elemente der Kette sind über Phosphodiester-Bindungen (immer eine Phosphatgruppe zwischen zwei Desoxyribose-Zuckern) miteinander verbunden und die Doppelhelix wird über Wasserstoffbrücken, die immer zwischen einem Adenin und Thymin oder einem Guanin und Cytosin gebildet werden, zusammengehalten. Watson und Crick hatten mit ihrem Strukturmodell auch eine mögliche Antwort auf eine zweite fundamentale biologische Frage gefunden: Es war nämlich bis anhin nicht bekannt, wie das Erbgut, in sich teilenden Zellen, kopiert wird. Die Doppelhelix liefert dafür ein schönes Modell: die semikonservative Repli-



**Abb. 3:** Links: Aluminium-Modell eines Thymin-Nukleotids aus dem Originalmodell von Crick und Watson (© Science Museum/Science & Society Picture Library). Rechts: Modernes Computerstrukturmodell eines Ausschnitts aus der DNA-Doppelhelix mit 20 Basenpaarungen. Eine Windung der Helix besteht aus 10 Basenpaaren und ist 3.4 Nanometer lang (Quelle: Michael Ströck, 2006).

kation. Beim Kopiervorgang wird die Doppelhelix aufgetrennt und basierend auf der Vorlage ein neuer, zweiter Strang gebildet. Es war wohl auch zu einem grossen Teil diese Theorie, die Watson und Crick 1962 den Nobelpreis einbrachte. Die experimentelle Bestätigung dieser Hypothese konnten Matthew Meselson und Franklin Stahl 1958 erbringen.

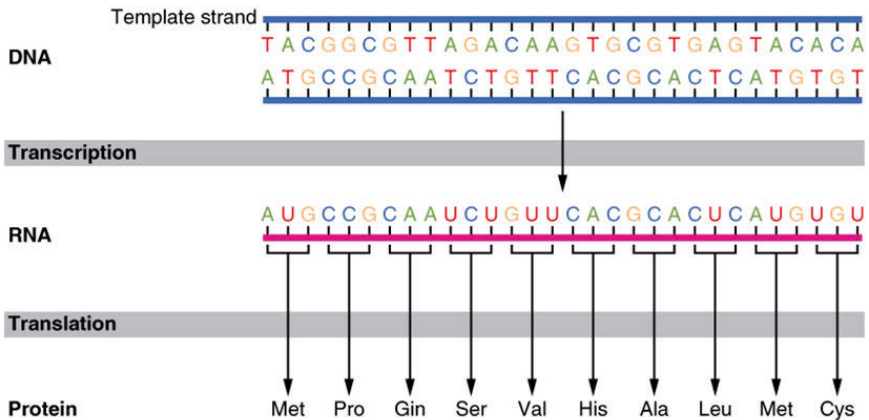
Manchmal funktioniert dieser Vorgang allerdings nicht ganz perfekt: Bei der DNS-Replikation können sich Fehler ins Erbgut einschleichen. Neben diesen zufälligen Vorkommnissen können auch äussere Einflüsse die Zuverlässigkeit der DNS-Replikation stören, so z. B. UV-Strahlung, Röntgenstrahlung oder Mutagene (Chemikalien, die das Erbgut verändern). Oft spricht man in diesem Zusammenhang auch von Mutationen. Im Volksmund ist der Begriff «Mutation» negativ behaftet, aber nicht alle Sequenzunterschiede haben einen schlechten Einfluss: Keine zwei Menschen (ausser eineiige Zwillinge) sind genetisch identisch, in jeder tausendsten Base unterscheiden sich die Genome zweier Menschen. Zum Vergleich: Die mit dem Menschen am nächsten verwandte Spezies ist der Schimpanse. Es liegen 4 Millionen Jahre Evolution zwischen uns und dennoch unterscheidet sich unser Genom nur 2 % von dem eines Schimpansen (d. h., jede 50. Base ist verschieden). Das menschliche Genom ist rund 3.2 Milliarden Basenpaare lang und auf 23 Chromosomen verteilt (in jeder Zelle befinden sich jeweils zwei Kopien von jedem der 23 Chromosomen, eine Kopie vom Vater und eine von der Mutter).

Wie bereits erwähnt, gibt es zwischen zwei Individuen kleine Unterschiede: Solche Sequenzvarianten können «stumm» sein und keinen Einfluss auf das Erscheinungsbild oder auf die Produktion von Eiweisse haben oder sie können direkt unser Aussehen oder unsere Gesundheit beeinflussen. In diesem Zusammenhang wird in der Biologie oft vom Verhältnis des Genotyps, d. h. der Gesamtheit der Gene, zum Phänotyp, das Erscheinungsbild eines Individuums, gesprochen. Der Phänotyp ist aber nicht nur von den Genen abhängig, es gibt auch Umwelteinflüsse, die diesen mitbestimmen. Die Grenzziehung zwischen «angeboren» (genetisch) und «anerzogen» (umweltbedingt) ist nicht immer ganz einfach. Debatten in diesem Zusammenhang werden oft unter dem Stichwort *Nature versus Nurture* zusammengefasst. Zahlreiche Studien mit Zwillingen widmen sich diesem Thema und zeigen, wie stark Phänotypen, wie z. B. die Grösse, der IQ oder auch die sexuelle Orientierung, erblich sind. All diese Beispiele weisen nach heutigem Wissensstand sowohl genetische als auch umweltbedingte Komponente auf.



Gene sind Abschnitte auf dem Erbgut, die Information zur Herstellung biologisch funktioneller Ribonukleinsäuren (RNS, engl. RNA) enthalten. Die RNS besteht wie die DNS aus vier verschiedenen Basen: Anstatt des Thymins (T) wird bei der RNA aber die Base Uracil (U) eingebaut. Das Übertragen dieser Grundinformation von der DNS in die RNS wird als Transkription bezeichnet. Die RNS-Moleküle können entweder direkt biologische Funktionen wahrnehmen (z.B. Ribozyme) oder dienen als Zwischenprodukt für die Proteinherstellung. Letztere werden oft als *messenger RNA (mRNA)* bezeichnet, da diese beim Translationsprozess in Proteine, d. h. Aminosäuresequenzen, übertragen werden. Dieses Umsetzen der Erbinformation von der DNS über die RNS zu den Proteinen war der Wissenschaft lange ein Rätsel. Im Jahre 1961 gelang aber dem deutschen Biochemiker Heinrich Matthaei im Labor von Marshall Nirenber mit dem sogenannten Poly-U-Experiment der Durchbruch. Er stellte fest, dass die Basenabfolge UUU für die Aminosäure Phenylalanin codiert. Damit war klar, dass jeweils drei Basen, man nennt ein solches Triplet auch Codon, für jeweils eine der 20 Aminosäuren codiert. Ein solches Codon kann auf 64 mögliche Arten zusammengesetzt sein (4 Basen und 3 Positionen:  $4^3 = 64$  Möglichkeiten) und codiert jeweils für eine Aminosäure. Folglich ist offensichtlich, dass es mehrere Codons für eine Aminosäure gibt. Dieser auf Basen-Triplets basierende genetische Code führt auch dazu, dass die DNS in drei Leserastern abgelesen werden kann. In diesen finden sich die einzelnen Gene wieder – beim Menschen sind es ungefähr 20'000 protein-codierende Gene. Der Aufbau dieser Gene folgt klaren Regeln: Es gibt ein Start-Codon (AUG), das für die Aminosäure Methionin codiert, und drei verschiedene Stop-Codons (UAA, UAG und UGA). Dazwischen liegen zahlreiche andere Codons, die dafür sorgen, dass die Aminosäuren in der richtigen Reihenfolge eingebaut werden und das daraus resultierende Protein seine korrekte Funktion ausüben kann (Abbildung 4). Wenn wir Zellen als biologische Maschinen betrachten, dann könnten wir die Proteine als die Zahnräder in dieser Maschine verstehen.

Verschiedene regulatorische Elemente, z. B. Promotoren, *Enhancer*-Elemente oder Repressoren, stellen sicher, dass die Gene im richtigen Moment abgelesen werden. Zum Teil werden die Leseraster (auch *Exons* genannt) durch *Introns* unterbrochen, diese werden beim *Splicing* aus der *mRNA* entfernt. Wenn die Entfernung der *Exons* und *Introns* nicht korrekt abläuft, können alternative Protein-Varianten entstehen.



*Abb. 4: Die doppelsträngige DNS (DNA) wird als Vorlage für die einsträngige RNS (RNA) verwendet. Dieser Kopierprozess wird Transkription genannt. Die Translation beschreibt das Übersetzen von RNS in eine Proteinsequenz. Hier codiert jeweils ein Basentriplett (Codon) für eine Aminosäure (Quelle: Anatomy & Physiology – Protein Synthesis, Connexions Website, 2013).*

Dieses Wissen über den Aufbau von Genen lässt uns auch die Natur von Mutationen besser verstehen. Verändert sich nämlich das Erbgut innerhalb der codierenden Sequenz eines Gens, kann es passieren, dass eine Aminosäure ausgetauscht oder noch schlimmer ein Stop-Codon eingeführt wird. Solche mutierten Gene führen dazu, dass die daraus abgelesenen Proteine nicht mehr richtig funktionieren. Diese Fehlfunktionen können dazu führen, dass sich der Phänotyp verändert: Dabei gibt es Genmutationen, die wie beim Albinismus (fehlende dunkle Pigmente) primär einen optischen Einfluss haben; es gibt aber auch Mutationen, die Gene mit essenziellen Funktionen betreffen. Diese Mutationen können dann zu Krankheiten führen. Als Beispiel kann man hier Mutationen im *CFTR*-Gen nennen, welche die Erbkrankheit Cystische Fibrose (Mukoviszidose) verursacht.

Die Liste der genetisch bedingten Krankheiten ist relativ lang. Oftmals sind es Kombinationen von Sequenzvarianten, die zu einem Krankheitsphänotyp führen. Entsprechend sind Forschende auf der ganzen Welt daran interessiert, Sequenzvarianten im Erbgut zu kartieren und krankheitsassoziierte Varianten besser zu verstehen.

Zentral in diesen Kartierungsbemühungen war das Humangenomprojekt (HGP), das 1990 in den Vereinigten Staaten, mit dem Ziel, das Genom des Menschen vollständig zu entschlüsseln, gestartet wurde. Elf Jahre später wurde ein erster Genomentwurf publiziert. In den vergangenen Jahren hat

diese Ressource dazu beigetragen, dass die genetischen Grundlagen zahlreicher erblicher Krankheiten identifiziert werden konnten.

Das erste menschliche Genom wurde mittels einer modernen Form der Kettenabbruchmethode, die ursprünglich von Frederick Sanger entwickelt wurde, sequenziert. Grundlage für diesen Ansatz ist die *in vitro* Replikation (Vervielfältigung) der DNS. Im Reaktionsgefäß befinden sich für den Polymerisationsprozess neben den normalen vier Nukleotiden auch fluoreszenzmarkierte Dideoxy-Nukleotide (jeder der vier Basen ist eine Fluoreszenzfarbe zugeordnet), jedoch zu einem wesentlich geringeren Anteil. Wenn solche Dideoxy-Nukleotide in den neuen DNS-Strang eingebaut werden, verhindern sie den weiteren Polymerisationsprozess, sie führen also zu einem Kettenabbruch. Da bei der Sequenzierreaktion mehrere Tausend DNS-Moleküle als Vorlage dienen, werden jeweils zufällig und an verschiedenen Stellen solche fluoreszenzmarkierte Dideoxy-Nukleotide eingebaut. Als Resultat dieser Reaktion haben wir eine Mischung aus verschiedenen langen DNS-Polymeren, die jeweils am Ende ein fluoreszenzmarkiertes Dideoxy-Nukleotid tragen. Diese Polymere, die auf der DNS-Vorlage beruhen, können dann mittels Kapillarelektrophorese der Größe nach aufgetrennt werden. Ein Detektor misst dabei die von einem Laser ausgelöste Fluoreszenz und ordnet so jeder Position die korrekte Base – A, T, G oder C – zu. Die HGP-Sequenz basierte auf dieser Technologie und die Kosten beliefen sich auf 3 Milliarden US-Dollar.

Damit man Erbgutsequenzen auch in der Medizin einsetzen kann, müssen die Kosten massiv gesenkt werden. Sequenziermethoden der 2. und 3. Generation haben die Kosten soweit gesenkt, dass ein menschliches Genom heute für weniger als 10'000 Franken sequenziert werden kann. Einige dieser neueren Methoden folgen einem ähnlichen Prinzip wie der klassischen Kettenabbruchmethode. Bei der weitverbreiteten Sequenziermethode der Firma Illumina ist der Kettenabbruch aber reversibel und ein Fluoreszenz markiertes Nukleotid nach dem anderen wird ins DNS-Polymer eingebaut und die Sequenz direkt abgelesen. Dabei finden mehrere Sequenzierreaktionen auf sehr engem Raum statt (in einer sogenannten *Flow Cell*). Diese massive Parallelisierung von Sequenzierreaktionen ist einer der Hauptgründe für die Kostensenkung, und andere Anbieter haben dies in ähnlicher Form auch umgesetzt.

Es wird erwartet, dass die Sequenzierkosten in naher Zukunft weiter sinken. Entsprechend wird das Sequenzieren ganzer Genome auch für medizinische Anwendungen interessant, und dank dem stetig wachsenden Wissen über die Genetik von Krankheiten sind medizinische Anwendungen bald

in greifbarer Nähe. Für zahlreiche Medikamente werden bereits genetische Tests angeboten, die deren Wirksamkeit im individuellen Fall prüfen. So wird das Brustkrebsmedikament *Herceptin* nur Patientinnen verschrieben, deren Tumor eine genetische Veränderung im *HER* Gen aufweist. Zahlreiche weitere Beispiele sind bekannt und es werden viele weitere folgen. Die Kenntnis der gesamten Erbinformation von Patienten hat das Potenzial, die Medizin zu revolutionieren: Individuelle Therapien und perfekt auf den genetischen Hintergrund abgestimmte Medikamentendosierungen lassen die Zukunft der personalisierten Medizin schon jetzt erahnen.

Christina Ludwig

## **Die biologischen Grundlagen: Proteomik**

Mit dem Begriff «personalisierte Medizin» werden grosse Hoffnungen verbunden, um verschiedenste Krankheiten zukünftig individuell und optimal zu behandeln. Es gibt allerdings die unterschiedlichsten Vorstellungen und Definitionen, was «personalisierte Medizin» eigentlich genau bedeutet, und bereits heute wird in der Öffentlichkeit das Für und Wider dieser medizinischen Richtung sehr kontrovers diskutiert. Dabei ist das Konzept, einen Patienten möglichst individuell aufgrund seiner ganz persönlichen Krankheitsgeschichte und verschiedenster persönlicher Befunde zu behandeln, nichts Neues. Lediglich die Art der Untersuchungen, die wir heute an einem Patienten durchführen können, hat sich in den letzten Jahren aufgrund von weitreichenden technologischen Entwicklungen drastisch verändert. So ist es heutzutage möglich, die Vorgänge in unserem Körper auf molekularer Ebene zu betrachten, d. h. zu untersuchen, aus welchen Bausteinen unsere Zellen und damit unser Körper aufgebaut sind, wie diese Bausteine zusammenarbeiten und was im Falle einer Krankheit auf molekularer Ebene falsch läuft.

### **Genotyp ist nicht gleich Phänotyp**

Momentan liegt der Fokus der molekularen Forschung im Kontext der personalisierten Medizin auf der Analyse unserer DNA mittels der Gensequenzanalyse (Gentest). Bei solch einem Gentest werden bestimmte Abschnitte unseres Genoms «gelesen», um dann mithilfe dieser Information entweder Krankheiten zu diagnostizieren und die richtige Therapie zu wählen oder um Veranlagungen für erbliche Krankheiten vorauszusagen. Ein wichtiger Vor-

teil des Gentests ist seine technisch relativ einfache, robuste und kostengünstige Durchführbarkeit. Er wird daher bereits heute im grossen Stil angewendet. Allerdings hat man in den letzten Jahren intensiver Forschung festgestellt, dass nicht alle Krankheiten lediglich mithilfe unserer Gene erklärt und verstanden werden können. Oder allgemeiner ausgedrückt: Unser Genotyp (die Gesamtheit aller Gene) und unser Phänotyp (sichtbare Eigenschaften wie z. B. Haarfarbe, Hautfarbe, spezifische Krankheitsbilder, die durch unsere Gene bestimmt werden) sind nicht immer direkt und eindeutig miteinander verknüpft (Abbildung 1).

Hierfür gibt es zwei Gründe: Zum einen gibt es eine Vielzahl äusserer Faktoren, wie z. B. Umwelteinflüsse, Lebensgewohnheiten oder das Microbiom (die Gesamtheit der Mikroben in einer Person), die unseren Phänotyp ebenso beeinflussen und formen können, wie das unsere Gene tun, die wir aber gar nicht oder nur schwer mit einem Gentest messen können. Zum anderen sind die Vorgänge auf dem Weg vom Genotyp zum Phänotyp für uns noch immer so etwas wie eine «Blackbox». Selbst bei Ausschluss jedweder äusserer Einflüsse ist es bislang nicht möglich, einen komplexen Phänotyp ledig-

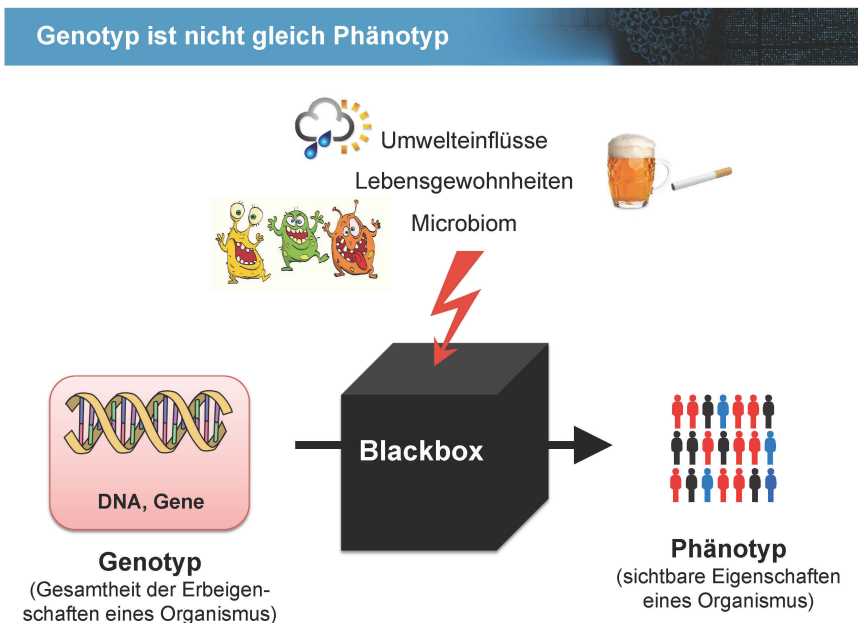


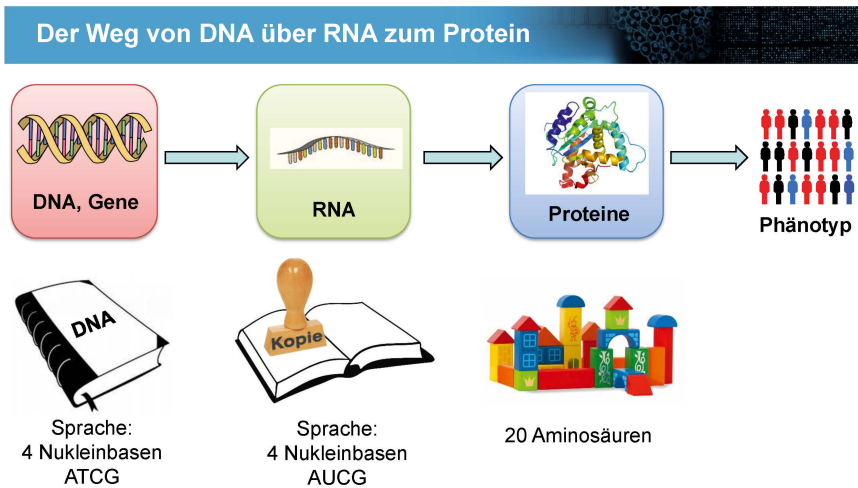
Abb. 1: Genotyp ist nicht gleich Phänotyp.

lich anhand des Genotyps vorauszusagen, da wir immer noch nicht ausreichend gut verstehen, wie diese beiden Zustände miteinander in Verbindung stehen und welchen molekularen Regeln sie unterliegen.

## **Der Weg von DNA über RNA zum Protein**

Was genau passiert auf dem Weg vom Genotyp zum Phänotyp auf molekularer Ebene? Das zentrale Dogma der Mikrobiologie besagt, dass die genetische Information linear und in drei Schritten übertragen wird. Beginnend mit der DNA wird die Information zunächst in RNA kopiert und anschließend in die Proteine übersetzt (Abbildung 2). Vereinfacht kann man sich die DNA wie ein grosses Buch vorstellen, geschrieben in den 4 Buchstaben A, T, C und G, welches den kompletten Bauplan für unser Leben enthält. RNA-Moleküle kann man als Kopien einzelner Seiten aus diesem Buch verstehen, und zwar immer von solchen Seiten, die gerade akut in einer Zelle gebraucht werden. Die Sprache, die für diese Kopien benutzt wird, ist dem Original immer noch sehr ähnlich. Proteine dagegen sind ganz anders aufgebaut als DNA oder RNA. Sie bestehen nicht aus 4, sondern üblicherweise aus 20 verschiedenen Bausteinen, den sogenannten Aminosäuren. Wenn die DNA der «Bauplan des Lebens» ist, dann kann man in Analogie dazu Proteine als die «Bausteine des Lebens» verstehen. Sie verleihen unseren Zellen nicht nur Struktur, sondern sie sind als kleine Maschinen auch an fast allen anderen Vorgängen in einer Zelle beteiligt, z. B. an Transporten, Stoffwechselfvorgängen, Signalverarbeitungen usw.

Der Fluss der genetischen Information ist also nicht immer linear, wie ursprünglich einmal im zentralen Dogma angenommen, sondern stattdessen ein hochkomplexes Geflecht aus Wechselwirkungen und Regulationsmechanismen zwischen verschiedenen zellulären Molekülen. Gewiss ist, dass die DNA, als der «Bauplan des Lebens», bestimmt, was theoretisch alles in einer Zelle passieren kann, während die Proteine, als die «Bausteine des Lebens», aktiv daran mitwirken, was tatsächlich gerade in einer Zelle passiert. Unser Proteom (die Gesamtheit aller Proteine) ist sehr dynamisch, befindet sich ständig im Umbruch und passt sich jeder neuen äusseren Bedingung an. Messungen des Proteoms spiegeln daher den aktuellen Zustand einer Zelle oder eines ganzen Organismus direkter wider als die Messung des Genoms.



Die **DNA** ist der **Bauplan des Lebens**,  
er bestimmt, was **theoretisch** alles in einer Zelle passieren kann.  
Die **Proteine** (Eiweisse) sind die **Bausteine des Lebens**, sie  
**bestimmen**, was **tatsächlich** in einer Zelle passiert!

Abb. 2: Der Weg von DNA über RNA zum Protein.

## Die Proteomik – ein komplexes Forschungsfeld

Während die Genomik, also die Messung der Gene, bereits im grossen Stil weltweit betrieben wird, steckt die Proteomik, also die Messung der Proteine, vergleichsweise noch in ihren Kinderschuhen. Der hauptsächliche Grund hierfür liegt darin, dass sich unsere Gene technisch wesentlich leichter messen lassen als unsere Proteine. Dieser Umstand hat im Wesentlichen zwei Ursachen. Erstens: Wir können im Labor selbst kleinste DNA-Mengen beliebig vervielfältigen, was eine anschliessende Analyse deutlich vereinfacht, während für Proteine keine vergleichbare Technologie existiert. Zweitens: Unser Genom ist viel weniger kompliziert als unser Proteom. So sind in unserer DNA zirka 23'000 Gene codiert. Auf dem Weg von der DNA zur RNA haben wir es aber bereits mit einer deutlich grösseren Zahl von schätzungsweise 100'000 Transkripten zu tun, da nicht aus jedem Gen genau ein RNA-Molekül entsteht, sondern weil durch verschiedene Prozesse, wie z.B. das sogenannte alternative *Splicing*, verschiedene Transkripte entstehen können. Genauso wächst die Zahl der Möglichkeiten weiter, wenn man von der RNA den Schritt in die Proteinwelt geht, weil Proteine nach ihrer Herstellung in