

# Molekulare Medizin: Medizinische Kartoffeln aus der molekularen Neuen Welt

Barbara Biedermann

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

## Einleitung

Das Jahr 2006 brachte auf praktisch allen Gebieten der Medizin wichtige Neuerungen, die unmittelbar dem modernen, molekularen Krankheitsverständnis entspringen. Die Karten des molekular-medizinischen Atlas des Menschen beginnen sich unaufhaltsam mit Inhalt zu füllen. Die unentdeckten Gebiete der Chromosomenkontinente werden kleiner, unerschlossene gibt es jedoch noch viele. Und die lückenlose Vermessung oder gar Urbarmachung der neuen Ländereien wird noch lange dauern.

Dieses Schlaglicht beleuchtet wichtige Beispiele aus der molekularen Pathophysiologie, der molekularen Diagnostik und zur molekularen Wirkweise neuer Medikamente.

## From bench to bedside – manchmal nur ein Katzen-(oder Mäuse-)sprung

Aortenaneurysma und Aortendissektion sind gefürchtete Komplikationen des Marfan-Syndroms. Dem Marfan-Syndrom liegen in den meisten Fällen Mutationen im Fibrillin-1-Gen [1] zugrunde. Fibrillin-1 ist ein grosses, extrazelluläres mikrofibrilläres Protein und findet sich im Bindegewebe im ganzen Körper, so auch im elastischen Bindegewebe der Arterien. Das normale Fibrillin-1 enthält nebst zahlreichen, repetitiv angeordneten EGF-Domänen (EGF, epidermal growth factor) auch eine Stelle, die TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) bindet und inaktiviert, während mutiertes Fibrillin-1 die schädliche Wirkung des TGF- $\beta$  nicht mehr zu neutralisieren vermag. Diese TGF- $\beta$ -hemmende Wirkung von Fibrillin-1 spielt bei der Entstehung der typischen Arterio-pathie, aber auch bei der Ausbildung von pulmonalen Bullae beim Marfan-Syndrom eine wichtige Rolle. Die Gruppe von Dietz [2] konnte dies beweisen, indem einer Maus mit heterozygot defektem Fibrillin-1-Gen TGF- $\beta$ -neutralisierende Antikörper injiziert wurden und so die Ausbildung von Aortenaneurysmen und pulmonalen Bullae verhindert werden konnte. Losartan, ein spezifischer Blocker des Angiotensin-II-Rezeptors Typ 1 (AGTR1), der über diesen Mechanismus TGF- $\beta$  hemmt, hatte den genau gleichen Effekt. Das Medikament verhinderte im Mausmodell des Marfan-Syndroms die typischen Aortenaneurysmen und pulmonalen Bul-

lae. Dies im Gegensatz zum Betablocker Propranolol, obwohl beide Medikamente in hämodynamisch äquipotenter Dosis eingesetzt wurden. Das Konzept hat bereits klinische Anwendung bei einer kleinen Zahl schwerkranker Kinder gefunden, und ein Grossversuch mit mehreren hundert Patienten ist unter Leitung des NIH geplant.

## Molekulare Signaturen – vielversprechende Fortschritte in der Tumordiagnostik

Aus der Duke's University, North Carolina, kommen gleich zwei molekulare Ansätze, die eine individualisierte Therapie von Tumorleiden ermöglichen sollen [3, 4]. Beide basieren auf dem Erfassen tumorspezifischer Gentranskriptmuster, sogenannter «Signaturen». Im einen Fall, auf den hier näher eingegangen wird, wurde das Gentranskriptmuster in einer Reihe von Tumorzelllinien erfasst, die auf bestimmte Chemotherapeutika empfindlich respektive resistent sind [3]. Docetaxel, Paclitaxel, Topotecan, Adriamycin, Etoposid, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid wurden als Medikamente untersucht. Diese molekularen Transkriptmuster, die therapieresistente und sensible Zelllinien mit erstaunlicher Präzision unterscheiden konnten, waren auch in der Lage, das Ansprechen von Mamma- und Ovarialkarzinomen auf ein einzelnes der Medikamente oder auf eine Kombinationstherapie vorherzusagen. Zu diesem Zweck musste RNA aus dem anlässlich der Tumoroperation entnommenen Gewebe isoliert werden. Dies stellte bestimmte Anforderungen an die Gewebeentnahme, die bereits im Operationsaal berücksichtigt werden mussten. Mit diesem Verfahren gelang es auch, im Fall der vermuteten Resistenz gegen ein Chemotherapeutikum vorherzusagen, welcher onkogene Mechanismus bei dieser Resistenz eine Rolle spielt. Gleichzeitig war das ein Hinweis darauf, welches Alternativmedikament deshalb mit gutem Grund eingesetzt werden sollte. Ein solcher diagnostischer Test im Tumorgewebe liefert also dem behandelnden Onkologen die rationale Grundlage, eine toxische und mit Nebenwirkungen behaftete Chemotherapie nur bei jenen Patienten einzusetzen, bei denen eine günstige Wirkung erwartet werden kann. Zum anderen kann er bei den zum voraus erkennbar therapieresistenten Patienten eine mit

hoher Wahrscheinlichkeit aktive Alternativtherapie einsetzen. Die mit klinischen Endpunkten kontrollierte prospektive Validierung dieses interessanten Diagnosekonzepts steht zurzeit noch aus. Sollte sie erfolgreich sein, wäre dies ein weiterer Schritt weg vom in der Onkologie besonders schmerzhaften und teuren «Giesskannenprinzip».

### Die Lymphozytenmigration im Visier – Therapieerfolge bei der Multiplen Sklerose

Gleich zwei neue Medikamente haben ihre Wirksamkeit bei der schubweisen, remittierend-rezidivierenden Form der Multiplen Sklerose unter Beweis gestellt [5, 6]. Und beide Präparate interferieren mit der Lymphozyteneinwanderung ins Zentralnervensystem. Das erste, Natalizumab, ist ein monoklonaler Antikörper, der an ein Adhäsionsmolekül der Gefässwand (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) bindet und so die Lymphozytentransmigration durch die Blut-Hirn-Schranke verhindert. Das andere Medikament, FTY720 oder Fingolimod, ist ein oraler Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator. Er hat eine besonders interessante Wirkung: Der

phosphorylierte Metabolit von Fingolimod bindet als Superagonist an den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor von Lymphozyten, bewirkt so eine Internalisierung ebendieses Rezeptors und verhindert über diesen Mechanismus das Auswandern von Lymphozyten aus den sekundären lymphatischen Organen. Die Lymphozyten bleiben in den Lymphknoten. Es resultiert eine periphere Lymphopenie und auch eine absolute Verminderung der Lymphozytenimmigration in das Gehirn. Beide Medikamente erwiesen sich im plazebokontrollierten Studiendesign als relativ nebenwirkungsarm. Insbesondere traten bei den 627 Patienten der Natalizumab-Behandlungsgruppe keine Fälle von progressiver, multifokaler Leukenzephalopathie auf. Und beide Medikamente senkten die Schubrate der Multiplen Sklerose signifikant: Natalizumab um 68% nach einem Jahr, Fingolimod um 50% nach sechs Monaten.

Übrigens:

Zum Jahresende grad ein weiterer Grund zum Feiern: Beide Arbeiten entstanden unter prominenter Schweizer Beteiligung, nämlich des Multiple-Sklerose-Zentrums unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ludwig Kappos, Basel – Herzliche Gratulation!

#### Literatur

- 1 Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:134797: 6/23/2006. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=134797](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=134797).
- 2 Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312(5770):117–21.
- 3 Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R, et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med*. 2006; [Epub ahead of print].
- 4 Potti A, Mukherjee S, Petersen R, Dressman HK, Bild A, Koontz J, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(6):570–80.
- 5 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899–910.
- 6 Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1124–40.

#### Korrespondenz:

PD Dr. med. Barbara Biedermann  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital Bruderholz  
CH-4101 Bruderholz  
[barbara.biedermann@unibas.ch](mailto:barbara.biedermann@unibas.ch)