

Genetik und Genomik in der Arzneimittelentwicklung

Prof. Dr. med. Thomas Szucs^a; Tamer El Saadany, dipl. Arzt^{b,c}

^{a,b} European Center of Pharmaceutical Medicine, Institute of Pharmaceutical Medicine, University of Basel; ^c Assistenzarzt Seespital Horgen



Personalisierte Medizin – ein viel verwendeter Begriff, der eng an die Erforschung der Genetik geknüpft ist. Wie die Arzneimittelentwicklung von den neuen Erkenntnissen profitiert.

Wandel der Forschungsmethodik

Ein Erreichen unseres heutigen Kenntnisstandes der Genetik wäre ohne Sequenzierung der DNA wohl nicht möglich gewesen. 1973 benötigten Gilbert und Maxam für die Bestimmung eines Nukleotids noch einen Monat Zeit. Die Kettenabbruchsynthese, vorgestellt von Sanger und Coulson, ermöglichte letztlich – nach einigen Weiterentwicklungen – das «Human Genome»-Projekt, das 2003 abgeschlossen wurde. «Massively parallel» oder «next generation sequencing» (NGS) hat mittlerweile das Sanger-Sequencing fast vollständig verdrängt. Mit der heutigen Technik ist es nun möglich, innert zwei Tagen über 1 Milliarde Nukleotide zu sequenzieren [1].

Bei der Sequenzierung unterscheidet man weiter zwischen «whole exome sequencing» (WES) und «whole genome sequencing» (WGS). Wie der Name impliziert, werden beim WES nur die Exons sequenziert, beim WGS hingegen die gesamte DNA. Die Vorteile des WGS liegen darin, dass strukturelle Variationen wie Translokationen, Deletionen oder Insertionen besser erkannt und auch Mutationen im nicht kodierenden Bereich der DNA detektiert werden können. Als nachteilig erweisen sich höhere Kosten und eine geringere Verfügbarkeit des WGS im Vergleich zum WES [2].

Neben Fortschritten in der Sequenzierungsmethodik hat sich im Laufe der Zeit auch der methodische Ansatz zum Aufdecken von Zusammenhängen zwischen Erkrankungen und bestimmten genetischen Variationen verändert. Ursprünglich wurden Stammbaumanalysen verwendet, bei denen mit Hilfe von «linkage analysis» Gene identifiziert wurden, die Erbkrankheiten verursachen. Diese Vorgehensweise lässt sich jedoch nur bei monogenetischen Erbkrankheiten mit hoher Penetranz und niedriger Prävalenz anwenden wie zum Beispiel der zystischen Fibrose [3], «breast cancer gene 1» (BRCA1) [4] etc.



Thomas Szucs

Polygenetische Krankheiten mit niedriger Penetranz, aber hoher Prävalenz lassen sich jedoch nicht nach dieser Methode analysieren. Als Ansatz hierfür dient die «genome-wide association study» (GWAS). Sie ermöglicht es, häufige Krankheitsbilder durch Vergleich des Genoms von Betroffenen mit einer Kontrollgruppe mit möglichen Varianten im Genom zu assoziieren, beispielsweise in Form von «single nucleotide polymorphisms» ([SNP], Mutation einer einzelnen Base mit einer Prävalenz von mehr als 1%). So lassen sich Assoziationen zwischen genetischen Variationen und bestimmten Erkrankungen erstellen, obwohl nicht alle Träger des Gens krank sind [5].

Bedeutung für die Entwicklung und Erforschung neuer Medikamente

Genetische Informationen können direkt zur Erforschung neuer Wirkstoffe beitragen: Es hat sich nämlich gezeigt, dass neue Wirkstoffe eher die Studienphase 3 oder gar die Marktzulassung erreichen, wenn zu deren Targets genetisch fundierte Informationen vorliegen. Verschiedene pharmazeutische Unternehmen versuchen zum Beispiel, einen ZnT-8-Antagonisten zu entwickeln. Bei ZnT-8 handelt es sich um einen Zinktransporter, bei dem mittels GWAS festgestellt wurde, dass eine «loss-of-function»-Mutation eine protektive Wirkung gegen Diabetes mellitus Typ 2 hat [5]. Ein PCSK9-Antikörper hat bereits den Weg auf den Markt gefunden, nachdem unter der Therapie eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterinspiegels erzielt werden konnte [6]. Wegbereitend dafür war die Erkenntnis, dass Mutationen in PCSK9 die autosomal dominant vererbte Hypercholesterinämie verursachen [7] und dass zwei Non-sense-Varianten eben dieses Gens zur Senkung des LDL-Cholesterins führen [8]. Durch den Einsatz dieser genetischen Epidemiologie konnte die Entwicklungszeit für diese PCSK-9-Hemmer massiv verkürzt werden.

Eine weitere Chance für die Medikamentenentwicklung bietet die Pharmakogenomik: Mutationen in Genen, die für die pharmakokinetisch relevanten Proteine (Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion) codieren, können niedrige oder hohe Response-Raten, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und benötigte Dosis teilweise erklären [9]. Aufschluss über die Wirksamkeit, Dosierung und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen geben hierbei entsprechende pharmakogenetische Marker [10]. Es wird geschätzt, dass ca. 30–40% der funktionellen Variabilität von Pharmakogenen seltenen (Prävalenz <1%) «single nucleotide variations» ([SNV], Mutationen einer einzelnen Base) zugeordnet werden können [11].

Ein ganz anderes, sehr prominentes Beispiel für die erfolgreiche Nutzung der Genetik in der Pharmakotherapie liefert die Geschichte von Lukas Wartman, einem Patienten mit mehrfach rezidivierender akuter lymphatischer Leukämie. Mit Hilfe des WGS wurde eine Mutation in den leukämischen Zellen gesucht, eine therapeutisch angehbare Mutation jedoch nicht gefunden. Die Analyse der RNA-Expression ergab eine massive Überexpression von Flt3, einer Rezeptor-Tyrosinkinase, die durch Sunitinib, einen Tyrosinkinaseinhibitor, therapeutisch als Target genutzt werden konnte. Dieser Fall zeigt exemplarisch die Möglichkeiten einer personalisierten Medizin auf; nicht die Neoplasie an sich, nicht der Genotyp, sondern der Phänotyp, das heisst hier die Expression der Gene in Form der RNA, war schlussendlich relevant für den Therapieerfolg [12].

Diskussion

Die neuen Methoden bringen auch neue Herausforderungen mit sich: Im Rahmen der Sequenzierung werden enorme Mengen an Daten generiert, die eine entsprechende IT-Infrastruktur benötigen. Eine eindrückliche

Veranschaulichung, welche Menge an Daten in DNA enthalten ist, präsentiert die umgekehrte Perspektive: 2017 zeigte sich, über welche Dichte DNA als Speichermedium verfügt; so ist es gelungen, eine Datenmenge von 215 Petabyte in 1 Gramm DNA zu speichern (1 Petabyte = 1000 Terabyte) [13].

Eine andere Schwierigkeit stellt die Interpretation der immensen Datenmengen dar. Dabei verwundert es nicht, dass IT-Giganten wie Google oder Microsoft diese Branche bereits für sich entdeckt haben: Beide Unternehmen haben in DNAnexus investiert, ein Startup, das einen Cloud-basierten Ansatz für die Analyse und Interpretation genetischer und genomischer Daten anbietet [14].

Zweifelsohne werden wir in naher Zukunft mit vielen neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Genetik rechnen können, welche die Entwicklung neuer Medikamente stark beeinflussen werden. Dadurch wird der Trend hin zu einer personalisierten Medizin weiter verstärkt, bei der für den individuellen Patienten das optimale Medikament gefunden werden kann.

Das folgende Zitat von Sir Bruce Keogh, Medical Director des «National Health Service England» zeigt die Tragweite dieser Entwicklung für die Medizin auf: *«As the microscope and x-rays revolutionised medicine in the 19th and 20th centuries, so knowledge of the human genome will dramatically change medicine in the 21st century.»*

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Severin Hörmann, dipl. Arzt, für das Korrekturlesen des Manuskriptes.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03452>.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Thomas Szucs
European Center of
Pharmaceutical Medicine
Institute of Pharmaceutical
Medicine
University of Basel
Klingelbergstrasse 61
CH-4056 Basel
[thomas.szucs\[at\]unibas.ch](mailto:thomas.szucs[at]unibas.ch)