

Wolf G. Kroner, Siegfried Neumann

Analytik und Synthese im Labor befinden sich im Umbruch. Das Handwerkszeug wechselt. Die Beobachtungstiefe nimmt zu und dringt auf die Ebene der Einzelmolekülanalyse vor. Die Synthese erreicht die Ebene supramolekularer Strukturen. Die Gefahr wächst, dass, wer Struktur und Funktion der Moleküle aus biologischen Systemen beschreibt, schon glaubt, die Arbeitsweise ganzer Zellen und Organismen zu verstehen. Die „Entschlüsselung des humanen Genoms“, wie es die Tagespresse für die allgemeine Öffentlichkeit beschreibt, ist präzise gesehen die Sequenzierung der DNA-Moleküle im (artifizialen) humanen Referenz-Genom. Das Verständnis der komplex vernetzten Vorgänge in der Zellphysiologie wird – mit Abstand – folgen.

Die Erforschung der gengesteuerten zellulären Funktionen im normalen physiologischen Geschehen und bei pathologischen Zuständen trifft auf ungeheuer komplexe Zusammenhänge. Dennoch sind wir Zeitgenossen einer explosiven Zunahme experimenteller Fähigkeiten und molekular- und zellbiologischer Grundlagenerkenntnisse. Ursache ist das Zusammentreffen verschiedener Hochtechnologien, z.B. in der Materialforschung zur Halbleitertechnik, in der Entwicklung und Beherrschung von Mikrofluidik und -steuerung als Resultat der Feinwerktechnik sowie in der Steuerung und Datenverarbeitung mit den Mitteln der Informatik. Dieses Arsenal findet mittlerweile breite Anwendung (und Marktpotentiale) in der pharmakologischen Wirkstoffsynthese (kombinatorische Chemie in homogener Phase oder an Festphasen) sowie der Hochdurchsatzanalytik mit Enzym-, Rezeptorbindungs- oder zellulären Tests der Pharma- und Pflanzenschutzindustrie.

Mit Biochips meint man Arrays für die biologische Analytik. Heute ist dies eher ein Sammelname für eine Technologie (techné und lógos), also eine Methodik und Verfahrenskunde, die in diesem Fall heterogene Konzepte verwendet, althergebrachte ebenso wie neue molekulare Methoden nutzt und darauf abgestimmte technische Instrumente oder Materialien einsetzt. Wie Großgeräte der Laborautomation lassen sich mit Biochips bzw. ihrer

Geräteumgebung eine Vielzahl von molekularen Analysen parallel, synchron und weitgehend automatisch durchführen. Darüber hinaus gibt es jedoch einige Besonderheiten:

Die Miniaturisierung von Trägern, die Verdichtung von Probetöpfchenanordnungen, die Integration mehrerer Arbeitsschritte in einen durchgehenden Analyseprozess führen in ihrer Gesamtheit zu Komplexitätssprüngen in der Technologie und den verfügbaren Protokollen. Input (Proben, Material, Reagenzien, Geräte etc.) und Output (z.B. diagnostische Resultate) treten erkennbar auseinander und verlangen geräte- und applikationsunabhängige Standards der Validierung. Ein einzelner Hersteller von Biochips würde sich selbst überfordern und andere übervertreiben, wollte er allein Branchenstandards setzen. Forschungsinstitutionen wie das EMBL, wissenschaftlich-technische Gesellschaften wie etwa die DECHEMA mit ihren Mitgliedsunternehmen und medizinische Fachverbände sind aufgerufen, mit entsprechenden Leitlinien einer guten Laborpraxis, mit Ringversuchen und Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie durch die Supervision der Zertifizierungspraxis organisationsunabhängige und branchenübergreifende Referenzmaßstäbe zu setzen und einklagbar zu machen.

Die molekularbiologische Diagnostik erfordert mehr als andere Methoden sach- und fachkundige Verwender. Die Validität eines Analyseresultats ist eine Funktion der Qualität von Geräten, Hilfsmitteln, der Nutzerqualifikation und der gewählten Methode(n) (einschließlich derjenigen Methoden und Protokolle, die nicht verwendet wurden). Entgegen dem gängigen Vorurteil führt eine Automatisierung von Tests durch Biochips zwar zu einer Reduktion der Anzahl des benötigten Personals, aber auch zu einem größeren Bedarf an hochqualifizierten Mitarbeitern. Allzuoft werden auch heute noch Diagnostikgeräte angeboten, in denen die Mensch-Maschine-Schnittstelle zwar ingenieurtechnisch vorweggenommen ist, die aber wenig Flexibilität für Veränderungen einer Analyseaufgabe im Zuge der Testung ermöglichen. DNA Chips gerade nied-

riger und mittlerer Dichte erlauben nun eine hohe Flexibilität von Assays (z.B. Zusatz neuer Oligonukleotide als Fänger bzw. Sonden, anderer Reagenzien etc.). Hier sind die Hersteller von molekularbiologischen Diagnostikgeräten aufgefordert, die Anwender noch stärker als bisher in ihre Entwicklungen miteinzubeziehen.

Eines der Haupteinsatzgebiete von Biochips sind genetische Tests. Niemand bestreitet in der europäischen Gemeinschaft oder den OECD-Staaten ernsthaft die Notwendigkeit einer rechtlichen und politischen Regulierung prädiktiver genetischer Tests (OECD, 2000), für die zunächst dieselben Anforderungen wie für alle anderen genetischen Tests gelten. Prädiktive Tests, also solche molekularbiologischen Analysen, die konstitutionelle Anomalien menschlicher Gene entdecken, auch solche die Krankheiten verursachen, erfordern jedoch eine besondere Durchführung (BVmedgen, GfH (Hg.) Richtlinien & Stellungnahmen, 5. Aufl. 2000). So gibt es keinen Zweifel daran, daß gerade hier humangenetische Beratung notwendig und sicherzustellen ist. Biochips und die Möglichkeiten, die einzelne Technikentwicklungen in nicht allzu ferner Zukunft bieten (quasi ubiquitäre Verfügbarkeit, dezentraler Einsatz, freier Nutzer-Zugang) machen Leitlinien und verpflichtende operativ anwendbare Regeln notwendig, wo eine Differentialdiagnostik in eine prädiktive übergeht, an welchen Stellen und wie in einem arbeitsteiligen Prozess der DNA-Analyse die humangenetische Beratung einbezogen, auf diesen Prozess abgestimmt bzw. organisiert werden soll. In Ausgabe 4/2000 dieser Zeitschrift wird hierzu ein grundlegender Beitrag erscheinen.“

Die DECHEMA hat sich zum Ziel gesetzt, die wechselseitigen Anstöße, die sich Labortechnik und moderne molekularbiologische Forschung geben an einem Punkt und zu einer Zeit bewusst zu machen, wo Wissenschaft und Industrie gemeinsam profitieren können. Im Januar 1999 organisierte die DECHEMA eine erste repräsentative Bestandsaufnahme der „Chiptechnologie für DNA-Diagnostik und Sequenzanalyse“ für den deutschsprachigen

Raum (medizinische Genetik 1999). Im Januar 2000 folgte eine Tagung zum Thema Anwendung und Nutzung der Chiptechnologie. Dabei wurde eindrucksvoll belegt, dass und wie weit Anbieter in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht nur mit der übrigen europäischen und US-amerikanischen Konkurrenz gleichziehen, sondern eigene innovative Entwicklungen und erste beachtenswerte Produkte vorzuweisen haben. Das 1. Internationale Symposium „Synthesis, Screening, Sequencing“ (anlässlich der Achema, Frankfurt, 23.–25. Mai 2000) brachte erneut Forscher und Entwickler aus vorderster Front zusammen. Damals wurden diese Themen wohl auch weltweit zum ersten Mal in ihren Gesamtzusammenhang gestellt. Der international zusammengesetzte wissenschaftliche Beirat, hat aus der Vielzahl der angemeldeten Beiträge folgende Themenkomplexe ausgewählt:

- Hochdurchsatzchemie mit Einzelreferaten zur kombinatorischen Synthese, dem Design von Stoffbibliotheken, zur miniaturisierten Analytik bzw. Stofftrennung,
- Miniaturisierte Systeme und Laborautomation für Synthese und Testung,
- Hochdurchsatzverfahren für die molekulare und zelluläre Wirkstofftestung,
- DNA-Sequenzierung und Bioarrays (im engeren Sinne auch: Biochips) für die Pharmaforschung und medizinische Nutzung.

In den Beiträgen und Diskussionen dieser Tagungen wie auch vieler anderer Konferenzen und Fachveranstaltungen zum Thema Biochips lässt sich beobachten, dass die Entwicklung der Technologie jener in anderen Bereichen der Infrastruktur – wie oben skizziert – ungestüm vorausseilt. Eine kritische Bestandsaufnahme des Erreichten und kühle Reflexion über zukünftige Aufgaben im Feld der Biochips scheint geboten. Zu stark ist noch in Erinnerung, wie und mit welchen Folgen in einem anderen Technologiefeld, der Gentherapie, technologiefixierte, allein betriebswirtschaftlich orientierte Forscher und Entwickler Anfang der Neunziger Jahre die Erwartungen an gentherapeutische Verfahren und Produkte überhitzten und

schließlich nicht nur einen aufkeimenden Markt erstickten, sondern zugleich seine Infrastruktur für Jahre schädigten. Es geht heute darum, ein Forum zur Auseinandersetzung mit einer noch jungen und vielversprechenden Technologie zu eröffnen.

Die Zeitschrift *medizinische Genetik* und die DECHEMA gestalten gemeinsam diesen Themenschwerpunkt mit dem Ziel, in den Fachöffentlichkeiten eine breite und offene Diskussion nicht nur über unbestreitbare Stärken von Biochips, sondern auch über Schwächen der Technologieplattform, über Alternativen wie notwendige Leitplanken zu initiieren bzw. zu fördern. Dies beinhaltet auch, anzuerkennen, dass sich eine Technologie den Arbeitsproblemen der Anwender (hier: aus der Medizin) unterordnen muss, will sie erfolgreich sein. Umgekehrt sind die Anwender gefordert, Interdisziplinarität zu leben und nicht allein zu proklamieren. Im Fall der Forschung und Entwicklung von Biochips bedeutet dies, die Grenzen zwischen Wirtschaft, Wissenschaft und Medizin durchlässiger zu machen und wechselseitig Brücken der Verständigung zu bauen, ohne dass der notwendige fachliche Rückbezug und das spezifische Wissen aufgegeben werden müssten. Die Autoren dieses Sonderhefts stellen verlässliche Informationen zur Verfügung. Sie geben Einblicke in Stärken und Schwächen von Biochip-Entwicklungen und lassen die Leser an ihren Erfahrungen teilhaben. Damit liefern die hier versammelten Beiträge genügend Stoff, um die Diskussionen der kommenden Monate zum Thema Chiptechnologie in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu befeuern. Letztlich geht es darum, einen Beitrag zur Stärkung der Infrastruktur in diesem Raum zu leisten, innerhalb derer sowohl ökonomische als auch ethische Bedürfnisse, medizinische Anliegen, Patientenforderungen und das gesamtpolitische Interesse an einer gesellschaftlich verantwortlichen Techniknutzung aufgehoben sind.

Die multiple parallele Analytik hat ihren Siegeszug in der Pharmakogenomik (die Erforschung der molekularen Kennzeichen und Ursachen von Krankheiten) angetreten und in die Pharmakogenetik (die Beschreibung

des Zusammenhangs individueller genomischer Varianten mit der Disposition zu Ausprägung pathologischer Reaktion oder definierter Nebenwirkungen auf bestimmte Medikamente oder anderer Xenobiotika) hineinzutragen (siehe Roses 2000). Die Pharmakogenomik wird die Zahl der Angriffspunkte für Medikamente von jetzt 500 drastisch erhöhen (Drews 1998). Die Wechselwirkung von kombinatorischer Chemie als Quelle neuer patentierbarer Substanzen mit den Erkenntnissen der Pharmakogenomik hat – auch bei kritischen Beobachtern der Arzneimittelforschung – die Hoffnung auf eine hohe Innovationsrate wachsen lassen (mehr Moleküle, eine größere Entwicklungsgeschwindigkeit, eine höhere Erfolgsaussicht wegen der gezielten Arbeitsausrichtung). Die neuentwickelten Wirkstoffe erfordern in der Phase der Prüfung ihrer therapeutischen Potentiale eine entsprechende molekularbiologische Analytik und humangenetische Expertise. Sie muss auf der Evaluierung einer breiten statistisch gesicherten Probandenbasis erfolgen. Nur so lässt sich das große Angebot in der pharmakogenetischen Forschung zum breiten Nutzen von Arzt, Patient und Gesellschaft vollständig, sicher und ethisch vertretbar nutzen.

Literatur

BVmedgen, GfH (Hg.) Richtlinien & Stellungnahmen, 5. Aufl. 2000. Verlag Medizinische Genetik, München

Chiptechnologie für die DNA-Diagnostik und Sequenzanalyse. Themenschwerpunkt. medgen 11 (1999)

Drews J (1998) Die verspielte Zukunft – Wohin geht die Arzneimittelforschung? Birkhäuser Verlag, Basel, Boston, Berlin.

OECD (2000): Genetic Testing. Policy Issues for the New Millennium. i. Dr.

Roses AD (2000) Pharmacogenetics and the Practice of Medicine, Nature 405, 857-865,

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Siegfried Neumann
Merck KGaA
NB-SC OT
Frankfurter Str.250
D-64293 Darmstadt
Tel 0049 6151 72 2151
Fax 0049 6151 72 6277
Dipl. Soz. Wolf G. Kroner
Verlag Medizinische Genetik
Goethestr. 27
80336 München
Tel 0049-89-54832818
Fax 0049-89-55027856
wkroner.medgen@t-online.de