

# Pharmakogenomik und Pharmakogenetik zur patientengerechten Arzneimittelentwicklung

Wolf G. Kroner, Klaus Lindpaintner

Die Kartierung und Sequenzierung des Human-Referenzgenoms sowie weiterer Organismen, die Entwicklung genomischer Technologien, aber auch das öffentliche Interesse an der Förderung der Biowissenschaften haben das Potential, der Arzneimittelentwicklung wichtige, neue Impulse zu geben. Die Anstrengungen richten sich hier auf eine Reihe von neuen Gelegenheiten und Anforderungen, nämlich:

- a) das grundlegende – molekulare – Verständnis von physiologischen und pathologischen Zusammenhängen;
- b) dementsprechend, die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Modalitäten, die versprechen, effizienter und kosteneffektiver zu sein;
- c) die Korrelation zwischen genomischer Information und biologischer Funktion bzw. tatsächlich relevanter klinisch-medizinischer Daten;
- d) die sozial und ethisch akzeptable Eingliederung dieser neuen Möglichkeiten in unser menschliches Zusammenleben.

Pharmakogenomik und Pharmakogenetik werden heute als jene Felder betrachtet, in denen wir gerade von Genomforschung und Genetik praktischen Nutzen erwarten mit dem deklarierten Ziel der „individualisierten“ Medizin. Die beiden Begriffe werden heute leider häufig unrichtig und vielfach auswechselbar eingesetzt, beziehen sich aber an sich auf zwei durchaus unterschiedliche Problemkreise, wobei der eine hauptsächlich technischer Natur ist und für die Erforschung neuer Wirkstoffe im Labor von Bedeutung sein wird, während der letztere für die Anwendung von Medikamenten in der klinischen Praxis relevant ist (siehe Abbildung).

Die Medizin hat den Auftrag, fortwährend die Gesundheit der gesamten Bevölkerung zu verbessern. Die Geschichte der Medizin ist dabei geprägt, dieses Ziel in zwei verschiedenen Stoßrichtungen zu verfolgen, nämlich einerseits durch ein besseres differentialdiagnostisches Verständnis von Erkrankungen und andererseits durch besseres prädiktives Abschät-

zen von Krankheitsrisiken. Genetische Ansätze sind in gewisser Hinsicht lediglich ein weiterer logischer Schritt in der Geschichte des medizinischen Fortschritts. Sie werden sowohl für die Differentialdiagnostik, als auch für die Prädiktion von Krankheiten ihren Einfluß ausüben. Wir werden durch ein differenziertes, molekulares Verständnis pathologischer Prozesse einerseits und Wirkstoffmechanismen andererseits zunehmend in der Lage sein, Medikamente differenzierter und damit hoffentlich erfolgreicher einsetzen zu können. Mit anderen Worten sollte es dann möglich sein, vorab eine bessere Abschätzung von möglichem Ansprechen des Patienten (bzw. der jeweiligen Krankheit) auf eine medikamentöse Therapie abzugeben. Es sei hier vorrangig klargestellt, daß die dabei vielfach vorgebrachte Betrachtungsweise von „Respondern“ und „Nicht-Respondern“ nur in seltenen Fällen derart kategorisch zu sehen sein wird. Dagegen werden wohl gerade für die in der Bevölkerung verbreiteten, häufigen komplexen Erkrankungen auf absehbare Zeit Therapieansätze anzuwenden sein, die auf den Prinzipien der Wahrscheinlichkeit beruhen. Diese Therapieansätze sagen uns über den einzelnen Patienten streng genommen nichts mit Gewißheit aus, werden uns aber hoffentlich mit den Erkenntnissen von Pharmakogenomik, -genetik und -proteomik eine größere Chance auf Behandlungserfolg geben, als dies heute der Fall ist.

Es ist wichtig, sich stets bewußt zu bleiben, daß es schon allein deshalb nach wie vor bedauerliche Fehlschläge in der Behandlung einzelner Patienten geben wird. Wir müssen uns vor Augen halten, daß wir es hier mit hochkomplexen physiko-chemischen bzw. biologischen Systemen zu tun haben, die sich nicht mehr einer cartesianischen Logik fügen und nach einer Newton'schen Mechanik funktionieren. Während die Feststellung nicht mehr neu ist, könnte doch die allgegenwärtige Metaphorik vom genetischen (Computer-) Programm und die gleichzeitige Verfügbarkeit von immer mehr Daten aus allen biologischen Systemebenen (DNA, RNA, Proteine, Zellen etc.) verführerisch wirken (Atlas

1999). Manche könnten annehmen, es brauche nur genügend viele Daten, um die oben genannten Fragestellungen in linear-korrelativer, und daher individuell spezifisch prädiktiver Weise beantworten zu können. In Anbetracht der Tatsache, daß wir es hier – bioinformatisch gesprochen – mit nichtlinearen, fraktalen Systemen zu tun haben, wäre dies eine Fehlannahme. Gleichwohl muss eine rationale Arzneimittelentwicklung für die Lösung einzelner, eng umgrenzter Fragestellungen deterministische Zusammenhänge unterstellen, um Ursache-Wirkungs-Beziehungen im naturwissenschaftlichen Experiment prüfen bzw. vorhersagen zu können.

Dieser Band konzentriert sich auf den **Prozess** der Arzneimittelentwicklung. Am Anfang steht die Verständigung über Begriffe, Konzepte und methodische Vorgehensweisen. In den folgenden Abschnitten rekonstruiert jeder Beitrag eine einzelne Phase in einem idealtypischen Ablauf der Forschung und Entwicklung von Zielmolekülen bis hin zur klinischen Arzneimittelentwicklung. Natürlich ist dieser Prozeß in der Realität vielfach verzweigt, parallelisiert, an anderen als den beschriebenen Stellen wiederum unterbrochen. Phasen mögen sich überlappen, Arbeitsschritte in frühere oder spätere Entwicklungsstufen verlagert sein. Aufmerksame Leser werden bemerken, dass es in diesem Heft v.a. um Anstöße zu einer notwendigen Diskussion darüber geht, wie die jeweiligen Expertisen, methodischen Herangehensweisen und verfügbaren Ressourcen in eine effektive Arzneimittelentwicklung eingebunden werden können. Es geht auch um Anregungen zu einem verbreiteteren Nachdenken, wie sich für die Zwecke einer besseren Entwicklung von Diagnostika und Therapeutika unfruchtbare Abgrenzungen überwinden lassen, wie z.B. Einzel-Gen-Ansatz vs. (!) genomweitem Up-Scale; Academia, hier- Industrie; dort; Fachgebiet A ja, Fachgebiet B. nein. Die historischen Ursprünge der Pharmakogenetik sind ein Beispiel, wie sich vor nun rund vierzig Jahren Genetiker, Pharmakologen und andere über die Fachgrenzen hinwegsetzten, ihre besondere Expertise einbrachten und gemeinsam Pionier-

**Pharmakogenomik, Pharmakogenetik, Pharmakoproteomik**

Diese Begriffe bezeichnen Anwendungen der Genetik, Genomik und Proteomanalyse auf pharmakologische Fragestellungen (siehe Vogel und Meyer in diesem Band).

**Genomik** bezeichnet die Lehre von der systematischen Erfassung der Gene, die im (menschlichen) Genom vorhanden sind, primär ungeachtet individueller Gen-Variation.

**Genetik** bezeichnet die Lehre von der Vererbung spezifischer Varianten eines Gens von einer Generation zur nächsten, mit dem Resultat der individuellen Variation von Eigenschaften und Merkmalen.

**Proteomik** bezeichnet die Untersuchung aller in einem Gewebe oder in einem Organismus exprimierter Proteine.

Für die Anwendung dieses Wissens in der Arzneimittelentwicklung und -anwendung gilt:

**Pharmakogenomik/-proteomik**

**Fragestellung**

Welche Gene, Genprodukte werden in ihrer Regulation vom Wirkstoff beeinflusst? Welche Proteine werden in ihrer Regulation oder post-translationaler Modifikation beeinflusst?

**Medizinisches Ziel**

Ein einziger Wirkstoff für viele Genome bzw. Patienten.

**Forschungsansatz**

Wirkstoff-Auswahl, Arzneimittelentdeckung

**Strategiefokus**

Unterschiede zwischen Wirkstoffen

**Aufgaben**

Systematische Untersuchung – in-vitro oder in-vivo – der (differenziellen) Einflüsse von (verschiedenen) Wirkstoffen auf die Expression jedes einzelnen der im Genom vorhandenen Gene; Untersuchung hauptsächlich auf der Ebene der Expressionsprofilierung.

**Rahmenbedingungen**

Rechtliche, soziale, ethische Fragen weitgehend beantwortet

**Pharmakogenetik**

**Fragestellung**

Was ist die interindividuelle Variation in der Regulation eines oder mehrerer Gene, welche von einem bestimmten Wirkstoff beeinflusst werden?

**Medizinisches Ziel**

ausgerichtet spezifisch auf Patienten und Krankheit.

**Forschungsansatz**

Ein einziger Wirkstoff für viele Genome bzw. Patienten.

**Strategiefokus**

Unterschiede zwischen Patienten

**Aufgaben**

Empirisch-klinische Untersuchung der unterschiedlichen Wirkungen eines Medikaments – in-vivo – in verschiedenen Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein erblich erworbener Gen-Varianten, die für die molekulare Pathologie der Erkrankung oder des Wirkmechanismus des betreffenden Medikaments entscheidend sind; Untersuchung auf genetischer Ebene (Sequenzvariation), aber auch durch Expressions-Profilierung.

**Rahmenbedingungen**

Offene rechtliche, soziale, ethische Fragen

folge erreichten. Heute baut die Genomforschung darauf auf. Erfolgreich ist sie dort, wo sie komplementär zur Pharmakogenetik wirkt.

Freilich: Pharmakogenomik und Pharmakogenetik bedürfen nicht zuletzt einer vertieften Diskussion über die Hilfsmittel von Forschung und Entwicklung. Im Thementeil Technologie werden einige innovative Plattformen in ihren Stärken und Schwächen ebenso wie zukünftige F&E-Aufgaben vorgestellt. Hier sind die Leser (und Anwender) gefordert, für ihre Zwecke den Dialog-Faden aufzunehmen. Die Faszination mit diesen Technologien, die in immer kleinerem Format, immer mehr Analysen, noch schneller und billiger durchführen, darf nicht den Blick auf die Frage verstellen, welche biologischen und medizinischen Prämissen den Einsatz der Technologie steuern. Eine evidenzbasierte, klinische Charakterisierung von Patienten und der medizinische Sachverstand werden nicht dadurch überflüssig, dass Laborparameter automatisiert, mit hoher Verlässlichkeit erhoben und weiterverarbeitet werden können. Im Gegenteil: mehr denn je sind wir nun, da wir die berühmte Blaupause des Genoms „in Händen“ halten, gefordert, die – verglichen mit der Sequenzierarbeit des Human-Genomprojekts – um vieles schwierigere, mühsamere, langwierigere, teurere Arbeit der Korrelatierung mit genomischer Variation und biologischer Funktion bzw. medi-

zinisch relevanten Beobachtungen zu verfolgen. Ohne diese Daten und Studien wird die gesamte Anstrengung im Human-Genomprojekt am Ende eine esoterische Beschäftigung ohne Bezug zur Verbesserung der menschlichen Existenzbedingungen bleiben.

Letztlich müssen sich Pharmakogenomik und auch Pharmakogenetik dem gesellschaftlichen Dialog stellen. Es geht hier darum, wie gerade auf dem in der Öffentlichkeit sehr sensitiven Gebiet kommerzieller Anwendungen von genetischen Erkenntnissen diese an soziale und ethische Belange rückgebunden sind. Im letzten Teil dieses Bandes geht es deshalb wenig um allgemeine, philosophische Probleme und um pauschale Antworten. Es geht vielmehr um die **Beschreibung** medizinischer, sozialer und ethischer Veränderungen in der Folge pharmakogenomischer und -genetischer Unterfangen. Wiederum liegt es in der Hand der Leser, zu entscheiden, wieviel Einsichten und praxisnahe Antworten sie aus Fragen gewinnen wollen, wie: Welche positiven Veränderungen von Privatsphäre und Bürgerlichkeit erzeugen bevölkerungsweite Genom-Screens? Wie können ethische Grundsätze, die in gesellschaftlichen Institutionen verkörpert sind, für das ethische Verhalten verbindlich werden? Es ist klar, dass in demokratischen und offenen Gesellschaften der Beantwortung all dieser Fragestellungen letztlich ein Kompromiss zugrun-

de liegen muss, der alle Bürger und Bürgerinnen miteinbezieht. Wie dieser Kompromiss gefunden werden soll, und in welchen Zeitabständen er überprüft und möglicherweise zu revidieren ist, sind Fragen, deren Lösung zwar kompliziert ist, die aber dennoch für die Gesellschaft von hoher Priorität sind. Nur dann können wir eine bessere Krankheitsvorsorge und Gesundheitspflege erreichen und tatsächlich die Früchte genießen, die uns die Fortschritte von Genetik und Genomik bescheren.

**Literatur**

Atlan H (1999) La fin du „tout génétique“? Vers de nouveaux paradigmes en biologie. Paris: Institut National de Recherche Agronomique.

Kalow W, Motulsky, AG (2001) General conclusions and future directions.in: Kalow W, Meyer UA., Tyndale RF (Hrsg.) Pharmacogenomics. New York/Basel: Dekker, S.389 – 395.

Medizinische Genetik (2000) Genetische Epidemiologie. Jahrgang12, Heft 4.

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Klaus Lindpaintner  
Roche Genetics, Hoffmann-La Roche AG  
CH – 4070 Basel, Schweiz  
Grenzacherstr.124  
Tel 0041 61 688 0254  
Fax 0041 61 688 1929  
Klaus.Lindpaintner@roche.com