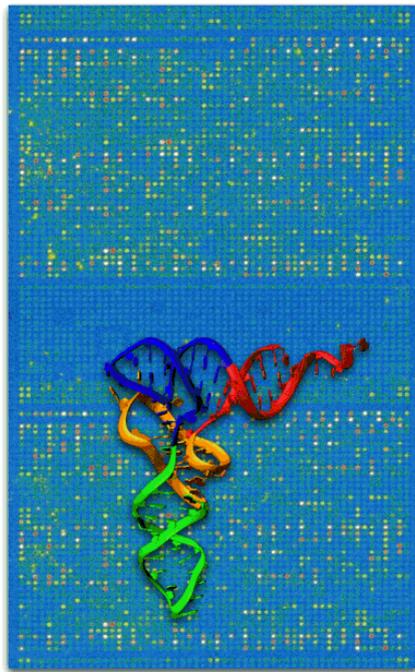


Personalisierte Medizin

Möglichkeiten und Grenzen



Prof. Dr. Friedemann Horn

Universität Leipzig, Institut für Klinische Immunologie, Molekulare Immunologie

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie Leipzig, RNomics Gruppe

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Personalisierte Medizin

*Krankheiten sind so
verschieden wie Menschen
Daher kann eine Behandlung nicht für alle passen*

*> Erfahren Sie mehr über
Roche Personalised Healthcare*



Behandlung bestmöglich auf die Patienten zuschneiden

Oberstes Ziel von Roche ist es, neuartige Lösungen zu entwickeln, die für Ärzte und Patienten entscheidende Verbesserungen in der Diagnose und Therapie darstellen.

Das Konzept der personalisierten Medizin verwendet dabei neue molekulare Erkenntnisse sowie molekulardiagnostische Tests, die eine präzisere Abstimmung der Therapie und eine bessere Kontrolle der Krankheit erlauben. Roche möchte die Medikamente bestmöglich auf die

aus dem Internetportal von Roche

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Patienten mit identischer oder ähnlicher Diagnose können auf Medikamente unterschiedlich ansprechen.

Therapien sind daher nicht so wirksam, wie sie sein könnten, da viele Patienten Medikamente erhalten, die nicht optimal für sie geeignet sind.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Woran liegt diese unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit bei verschiedenen Individuen oder Patientengruppen?

A) Klinisch scheinbar identische Erkrankungen können auf molekularer Ebene unterschiedlich ausgeprägt sein.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Konsequenz molekularer Krankheits-Heterogenität:

Setzt eine Therapie an einer bestimmten molekularen Ursache an, die nur in einem solchen Krankheits-Subtyp relevant ist, ist sie auch nur dort wirksam.

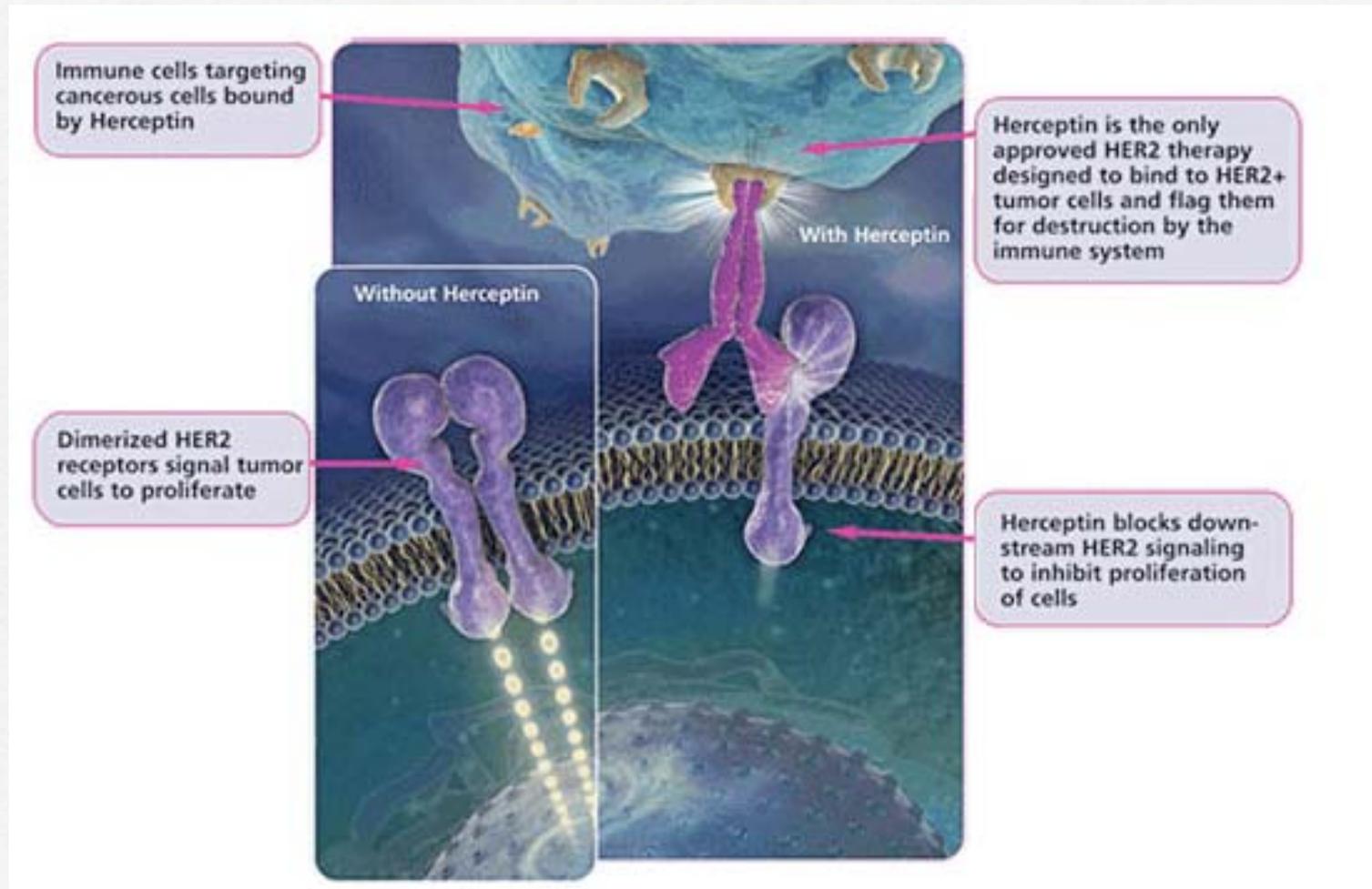
Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Beispiel Brustkrebs:

Herceptin (Trastuzumab):

Antikörper gegen den Rezeptor HER2 unterdrückt das Wachstum von Brustkrebszellen.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?



Aus der
Genentech-Homepage

HER2 = **H**uman **E**pidermal growth factor **R**eceptor 2

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Beispiel Brustkrebs:

Herceptin (Trastuzumab):

Antikörper gegen den Rezeptor HER2 unterdrückt das Wachstum von Brustkrebszellen.

Aber: nur jede dritte bis vierte Patientin hat eine Überaktivität von HER2 und spricht deshalb auf Herceptin an.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Beispiel Lungenkrebs:

Iressa (Gefitinib):

Hemmstoff des mit HER2 verwandten EGF-Rezeptors zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Beispiel Lungenkrebs:

Iressa (Gefitinib):

Hemmstoff des mit HER2 verwandten EGF-Rezeptors zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms.

Iressa wirkt nur bei Patienten, bei denen im Tumor eine Mutation des EGF-Rezeptors auftritt.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Beispiel Rheumatoide Arthritis:

Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor „Foto - JPEG“
benötigt.

Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor „Foto - JPEG“
benötigt.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Beispiel Rheumatoide Arthritis:

Die Inhibitoren des Tumornekrosefaktors TNF (Etanercept, Infliximab, D2E7) blockieren die Wirkung des entzündlichen Botenstoffs TNF und vermindern so die Entzündung und Gelenkdestruktion.

Aber: Nicht alle Patienten sprechen auf diese Behandlung an.

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Woran liegt die unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit bei verschiedenen Individuen oder Patientengruppen?

A) Klinisch scheinbar identische Erkrankungen können auf molekularer Ebene unterschiedlich ausgeprägt sein.

B) Medikamente werden von verschiedenen Individuen unterschiedlich verstoffwechselt oder verteilen sich unterschiedlich in den Geweben (Pharmakokinetik).

Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Beispiel:

genetische Varianten von Leberenzymen (Cytochrom P450), die für den **Abbau von Medikamenten** verantwortlich sind, führen zu unterschiedlicher Abbaugeschwindigkeit von Medikamenten.

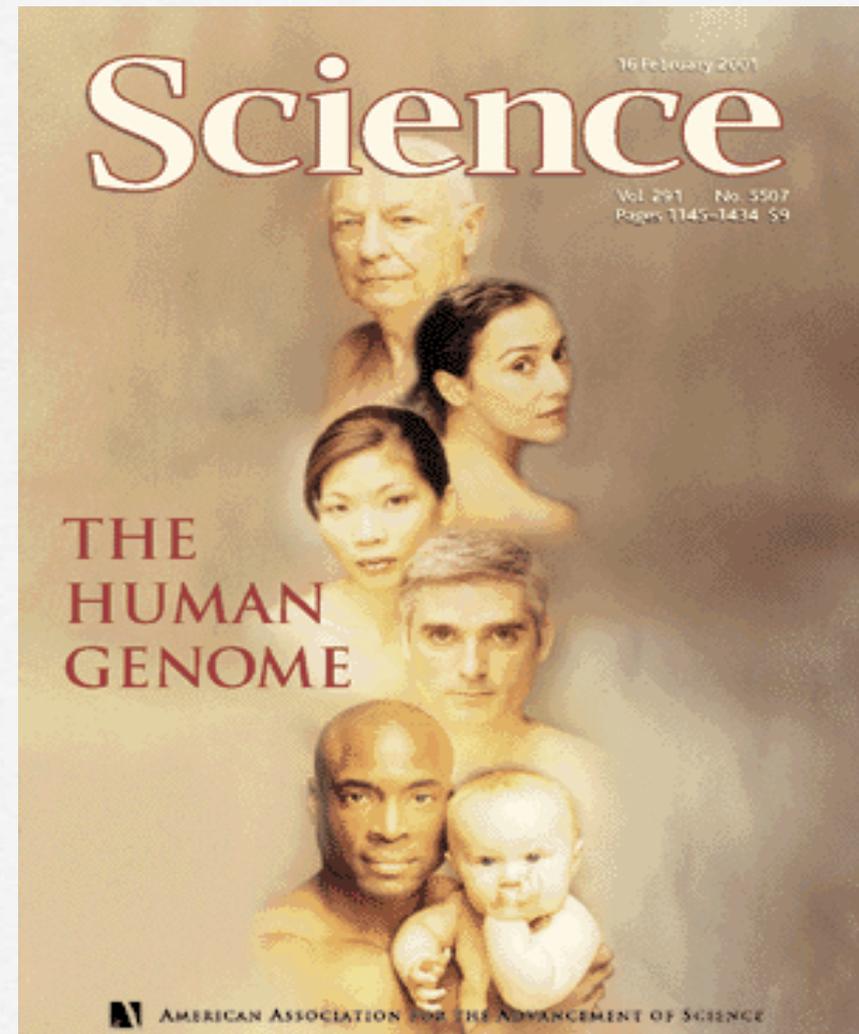
Teil 1: Was ist Personalisierte Medizin?

Personalisierte Medizin bedeutet daher:

Die **diagnostische Erfassung** von Parametern, die den Therapieerfolg für den individuellen Patienten vorhersagen und so eine sinnvolle Therapiewahl ermöglichen (Pharmakogenomik).

Die Entwicklung **neuer Therapieformen**, die den molekularen Krankheits-Subtypen angepasst sind (targeted therapy).

Teil 2: Die diagnostischen Parameter



Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Die Suche nach "SNPs"

SNP = single nucleotide polymorphism

Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Die DNA-Sequenz des menschlichen Genoms hat ca. 3,3 Milliarden Buchstaben.

Man schätzt die Zahl der SNPs auf mindestens 1 Million.

SNPs können eine veränderte Aminosäure-Sequenz im kodierten Protein oder eine veränderte Aktivität des Gens bewirken.

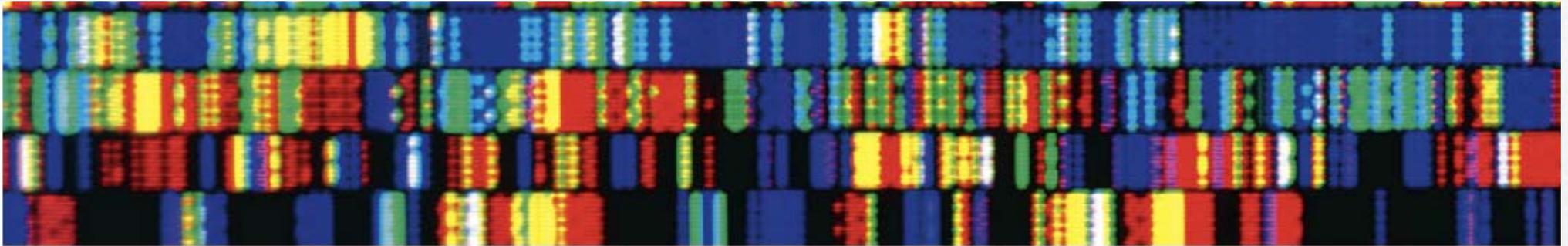
Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Die Suche nach SNPs: Beispiele

Ein bestimmter SNP im APOE4-Gen erhöht das Risiko, an **Alzheimer** zu erkranken bis zu 15fach.

Veränderungen in den BRCA-Genen verursachen bis zu 7fach erhöhtes **Brustkrebs**-Risiko.

Teil 2: Die diagnostischen Parameter



Sequenzierung menschlichen Erbguts: *Wird das Entstehen einer Krankheit von Tausenden verschiedenen Genen begünstigt?*

MEDIZIN

Wahrsager im Labor

Sind Genom-Analysen ohne klinische Bedeutung? Je genauer Wissenschaftler das menschliche Erbgut untersuchen, desto ernüchterter erkennen sie:
Für viele Volksleiden lassen sich keine einfachen genetischen Ursachen ausmachen.

Der Spiegel 22/2009

Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Komplexe Erkrankungen werden von vielen genetischen Faktoren bestimmt.

Auch die Ansprechbarkeit auf Therapien ist bei solchen Krankheiten meist nicht an einem oder wenigen Genen festzumachen.

Beispiel Rheumatoide Arthritis:

SNP-Studien liefern Wahrscheinlichkeiten, aber keine eindeutigen Prognosen, ob eine anti-TNF-Therapie wirksam sein wird.

Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Die **Sequenzierung kompletter individueller Genome** könnte die Prognosen vielleicht verbessern.

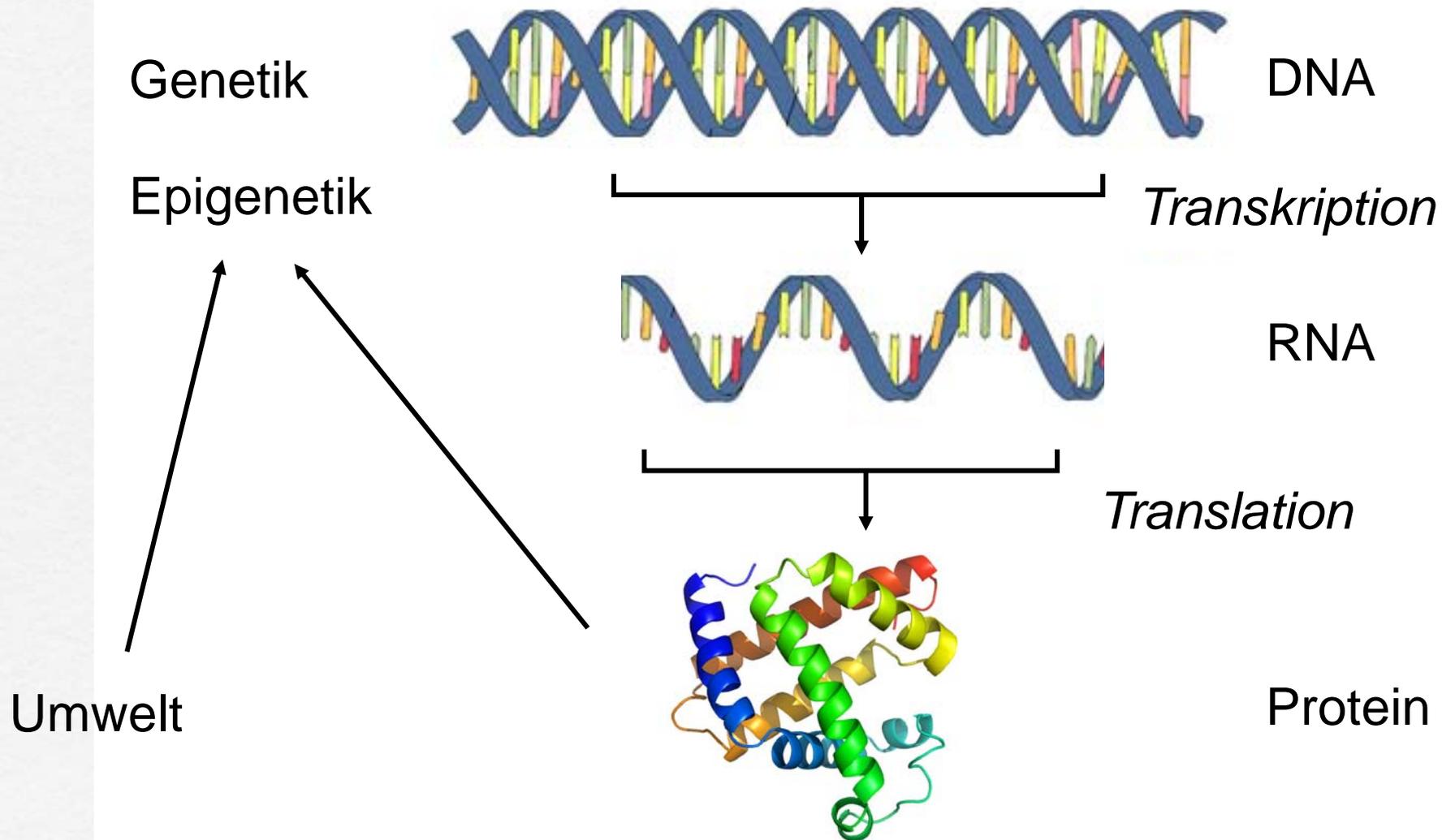
Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Die **Sequenzierung kompletter individueller Genome** könnte die Prognosen vielleicht verbessern.

Aber: wir sind nicht nur durch unsere Gene bestimmt.

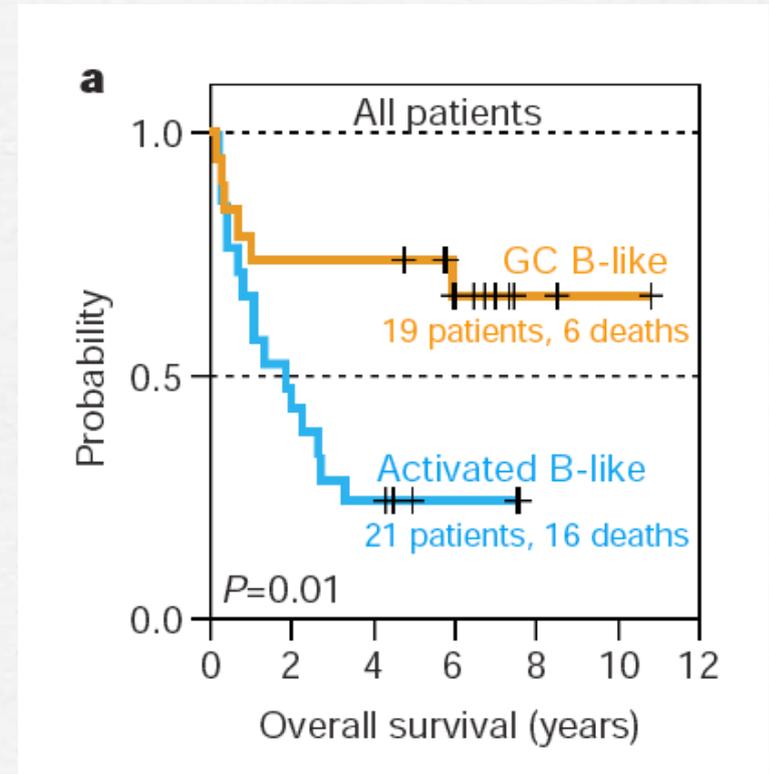
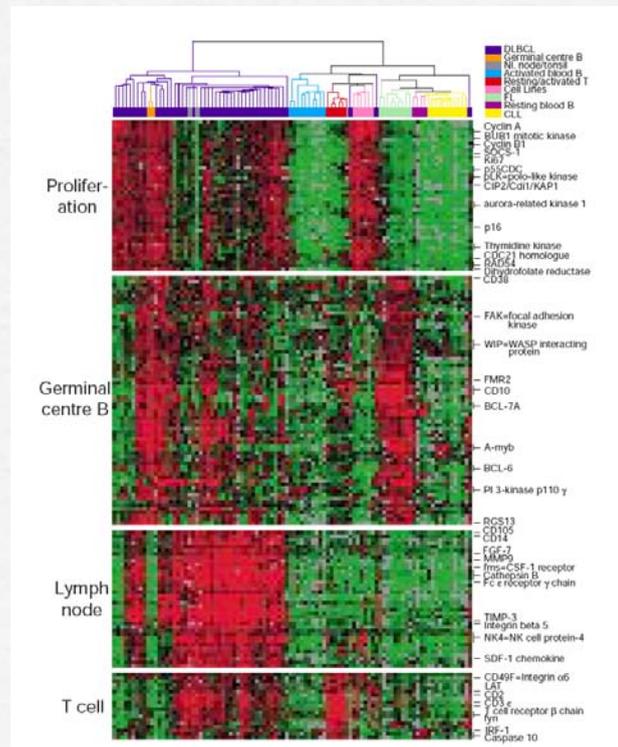
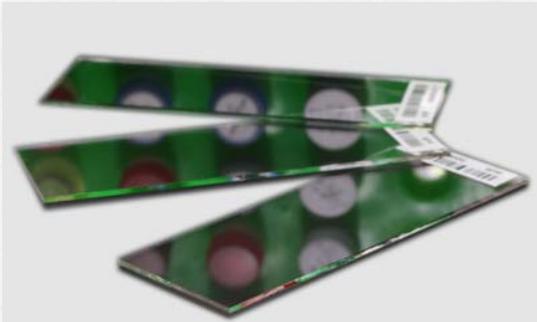
Die Aktivität unserer Gene wird stark von Faktoren der Umwelt, des Lebensstils, von Vorerkrankungen etc. mitbestimmt.

Teil 2: Die diagnostischen Parameter

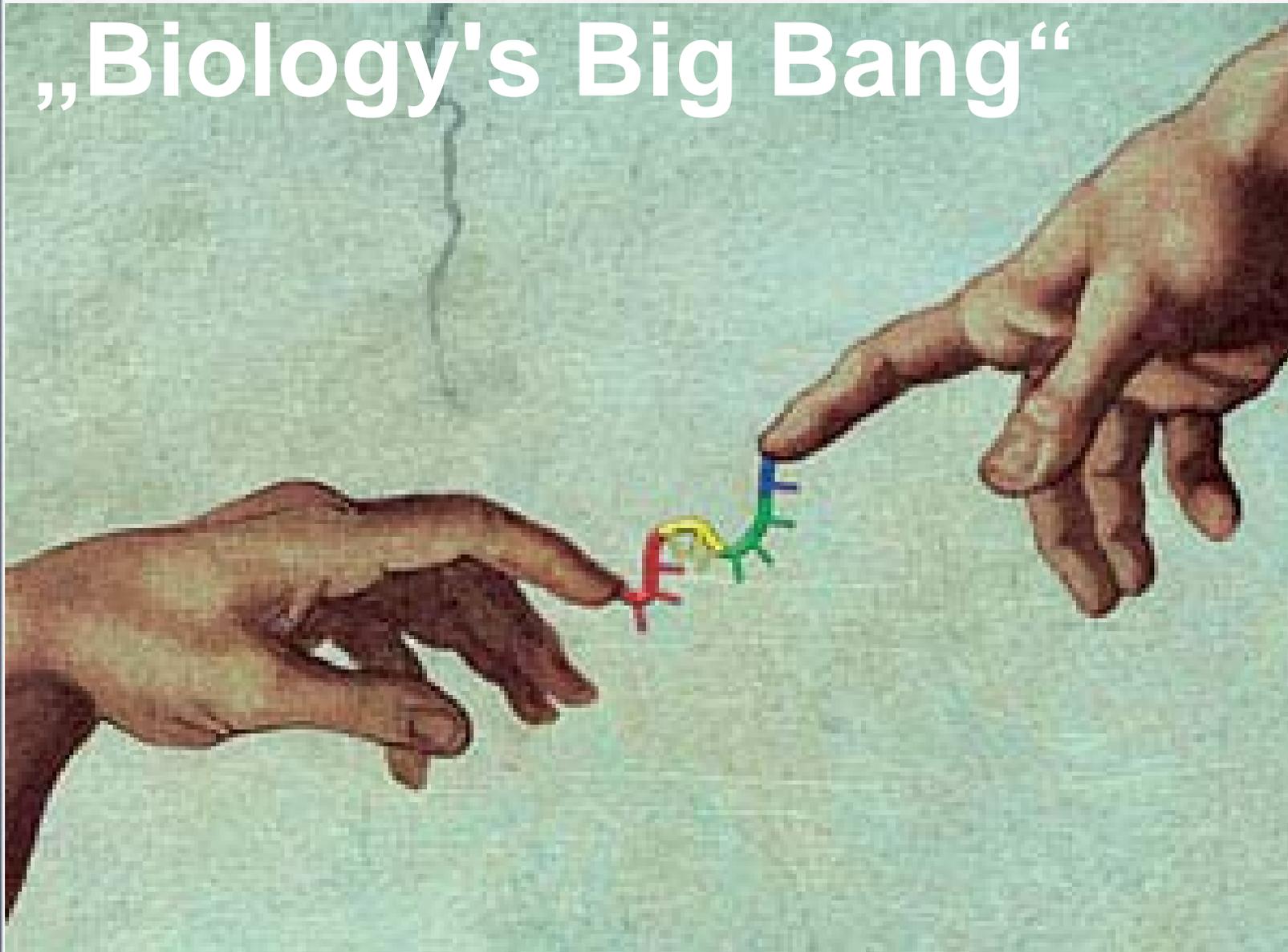


Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Beispiel: B-Zell-Lymphom (DLBCL) kann durch Transkriptomanalysen in molekulare Subtypen mit unterschiedlicher Prognose unterteilt werden.



„Biology's Big Bang“



**The Economist
(June 14th, 2007)**

„Biology's Big Bang“

Vol 447 | 14 June 2007 | doi:10.1038/nature05874

nature

ARTICLES

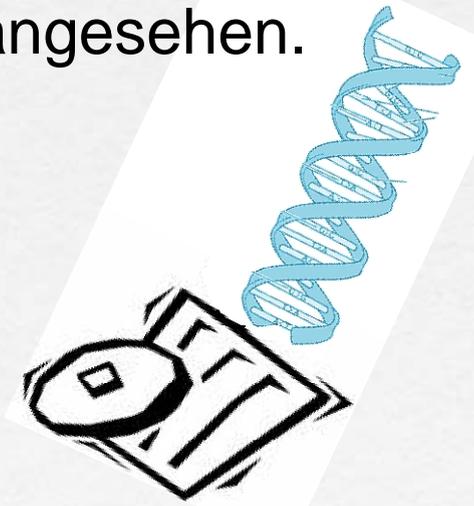
Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project

The ENCODE Project Consortium*

Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Unsere ca. **22.000 Gene**, die für Proteine kodieren, repräsentieren nur wenige Prozent unseres Genoms.

Der überwiegende, nicht-Protein-kodierende Teil des Genoms wurde lange als genomischer Müll ("junk DNA") angesehen.



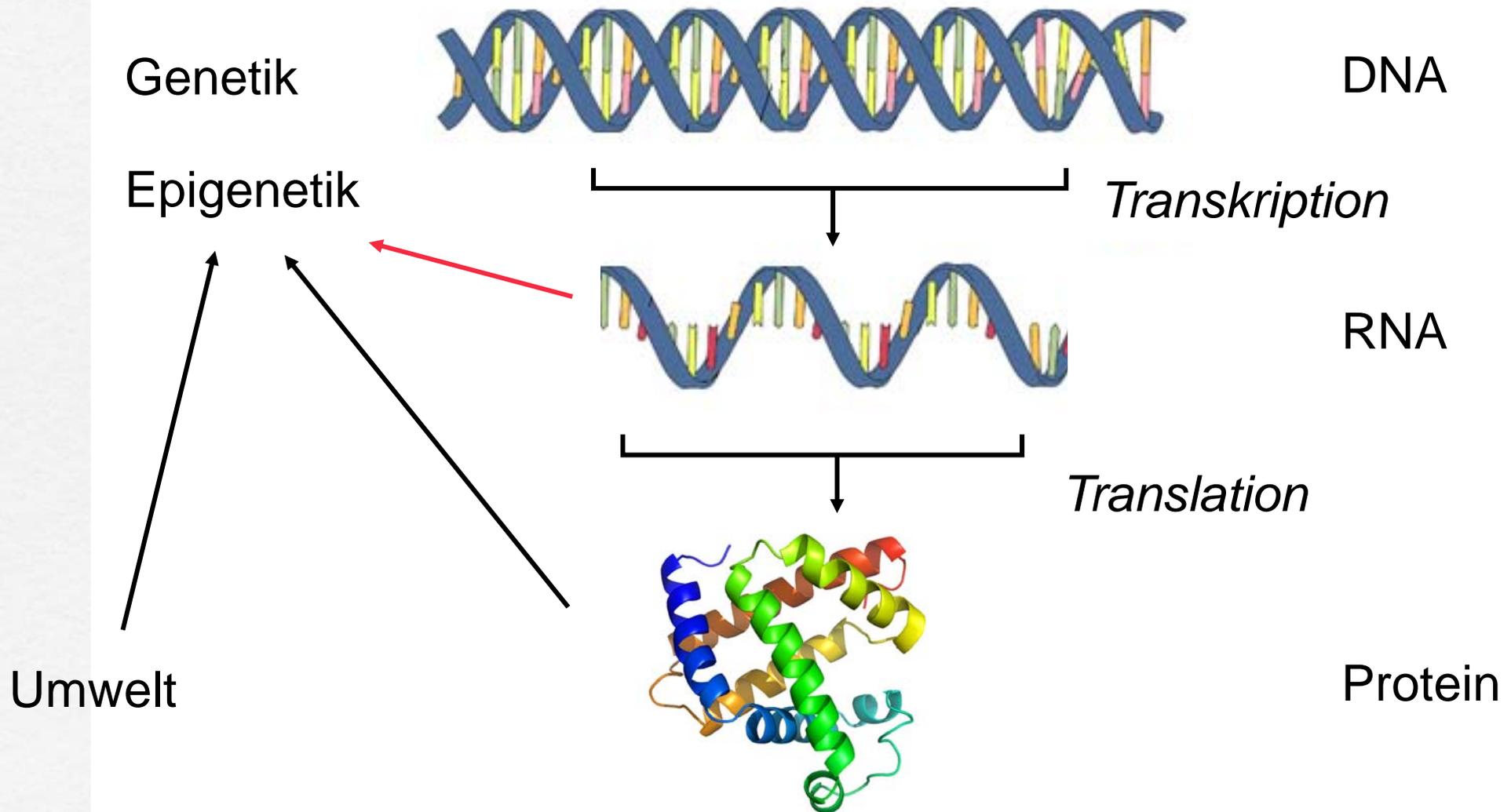
Teil 2: Die diagnostischen Parameter

Durch ENCODE und andere Studien wissen wir heute, dass das **gesamte Genom transkribiert** wird.

Die dabei entstehenden sogenannten **nichtkodierenden RNAs** (ncRNAs) sind wichtige Regulatoren der Genaktivität.

Sie bilden eine wichtige Basis der Komplexität höherer Organismen und spielen eine **wichtige pathophysiologische Rolle**.

Teil 2: Die diagnostischen Parameter



Teil 3: Chance oder Gefahr?

Individualisierte Therapien - Kostenreduktion - "gläserner Patient"

"Das ist der Kern des Konzepts für die personalisierte Medizin: Der Einzelne übernimmt Verantwortung für sich."

(Prof. Florian Holsboer, MPI für Psychiatrie, München)



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**