

SPECIAL:

Auf dem Weg zur personalisierten Medizin

Biomarker in Diagnostik und Therapie



Deutsches
Kinderschmerzzentrum

Vestische Caritas-Kliniken
Deutsches Kinderschmerz-
zentrum gegründet



Interview
Hans Adolf Müller
Knappschaft-Bahn-See



**Medizinisches Proteom-
Center und Kairos**
Die Bändigung der Datenflut



Teleradiologieverbund Ruhr
Betreibergesellschaft
gegründet – Geschäftsführer
Marcus Kremers

Auf dem Weg zur personalisierten Medizin

Biomarker in Diagnostik und Therapie

Biomedizin ist ein Themenfeld des „Klinikcluster-Ruhr“



Die Landesregierung Nordrhein-Westfalen



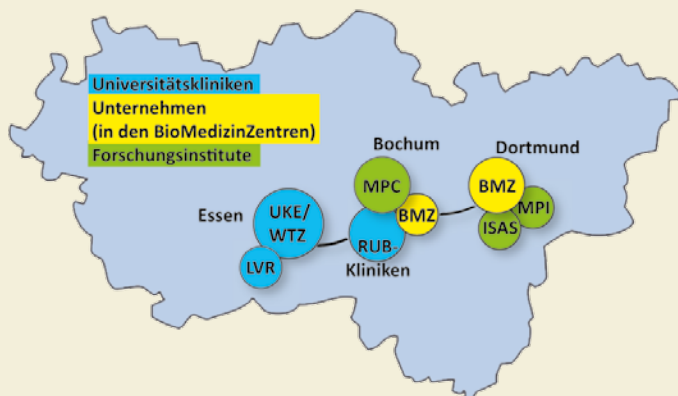
Von Dr. Silke Mreyen

„Wichtiger als zu wissen, welche Krankheit eine Person hat, ist es zu wissen, welche Person die Krankheit hat.“

Hippokrates

Schon Hippokrates, der berühmteste Arzt aus der Antike, lehrte seinen Schülern, den Menschen und nicht die Erkrankung in den Fokus der Heilkunst zu stellen. 2400 Jahre später ist der Begriff „Personalisierte Medizin“ als revolutionäres Themenfeld in die heutige Medizin eingezogen. Die Vision: Statt alle Patienten mit gleicher Diagnose mit den gleichen Mitteln zu behandeln, soll für die richtige Patientengruppe zur richtigen Zeit die passende Therapie in richtiger Dosierung zum Einsatz kommen. Im Zentrum stehen die spezifischen Dispositionen von Patienten und Patientengruppen bezüglich ihrer Krankheitsanfälligkeit und ihrer Ansprechbarkeit für (insbesondere medikamentöse) Therapien.

Hierzu leistet die molekulare Medizin entscheidende Beiträge – vor allem auf dem Gebiet der Proteinforschung ist das Ruhrgebiet an vorderster Stelle dabei. Die Proteomik, die sich mit der Gesamtheit der



Proteine beschäftigt, hat seit den 90er Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Denn spezifische Proteine können als Wirkstoff zur Therapie genutzt werden (als Therapeutisches Protein oder als einzelnes Wirkstoffmolekül, sog. small molecule), selbst als Angriffspunkt für ein Medikament dienen (sog. Targetmolekül) oder als sogenannter Biomarker die Diagnose erleichtern. Biomarker können zudem die Auswahl einer Therapie unterstützen oder das Ansprechen vorhersagen und den Verlauf protokollieren.

Im Mittelpunkt des „Proteinclusters“ an der Ruhr steht das **Medizinische Proteom Center (MPC)** der Ruhr-Universität Bochum unter der Leitung von Prof. Helmut E. Meyer (Foto). Das MPC ist mit seinen ca. 80 aus Drittmitteln



PROFILE

Das Triple AAA-Verfahren



Im Bereich der Lebererkrankungen ist im Rahmen eines regionalen Forschungs- und Entwicklungsverbundes zwischen der Uniklinik Essen, dem MPC der Ruhr Universität Bochum und Partnern aus Dortmund

das Projekt PROFILE entstanden. Unter der Leitung von **Prof. Jörg F. Schlaak** (Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der UK Essen, s. Foto) hat sich ein multidisziplinäres Team von Forschern zusammenschlossen, um einen in dieser Form bisher einzigartigen TripleAAA-Ansatz zu verfolgen.

Im Projekt PROFILE wird in einem standortübergreifenden Ansatz die bisher nur sehr rudimentär vorhandene molekulare Frühdiagnostik von Lebererkrankungen neu durchdacht. Eine gezielte und frühzeitige Therapie und gezieltes Monitoring ist die Grundlage für eine bessere Versorgung der Patienten, denn diese sollte sich auf keinen Fall nur auf palliative Therapien beschränken. Darum hat sich das PROFILE Konsortium zum Ziel gesetzt, durch die Identifikation neuer Marker und Targets die Diagnostik und Therapie der 7 wichtigsten Lebererkrankungen, von der Hepatitis bis zum Leberkrebs, zu etablieren und zu verbessern. Besonders ist dabei die regionalwirtschaftliche Konstellation der Partner: Vorklinik, Klinik und die Industrie haben sich hier zusammengetan, um die gesamte Wertschöpfungskette voranzutreiben und im Anschluss die identifizierten Marker und Targets im Rahmen einer Ausgründung (Profile biotech GmbH) weiter zu entwickeln und zu vermarkten.



Als Triple A-Verfahren beschreibt Prof. Jörg F. Schlaak die Besonderheit, die hinter der PROFILE-Grundidee steht: „In Anlehnung an die beste Bewertung Triple A von Rating-Agenturen, haben wir den Begriff für uns genutzt.“ Triple A steht für:

All-in-one: Steht für das gesamte Spektrum der Analysen aus derselben Patientenprobe

All-omics: Steht für Genomik, Transkriptomik, Proteomik und Epigenomik

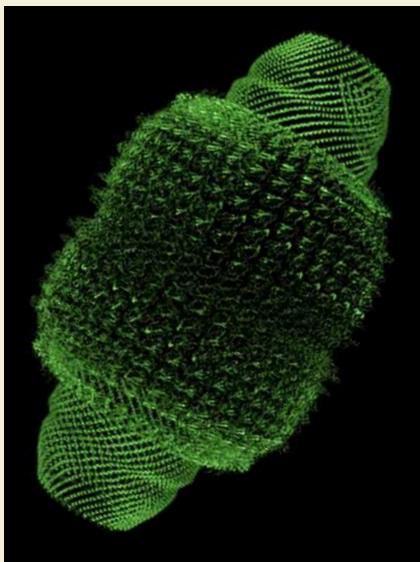
All-inclusive: Steht für Entdeckung, Validierung und Vermarktung von diagnostischen und therapeutischen Biomarker und molekularen Drug Targets.

Der Vorteil alles aus einer Probe heraus zu analysieren und zu bewerten ist derzeit einzigartig. Das Projekt stößt überregional und international auf großes Interesse. Seit dem Projektstart im Jahr 2011 sind bereits gute Ergebnisse vorzuweisen und weitere industrielle Partner haben Kontakt aufgenommen und/oder sich bereits angedockt (s. Seite 10).

finanzierten Mitarbeitern eines der führenden Institute weltweit und gehört in Europa zu den am besten ausgestatteten Proteomik-Laboren. Aus diesem Grund dient das MPC häufig als Referenzlabor für diverse Firmen, u.a GE Healthcare (Amerham Bioscience), Bruker, Applied Biosystems etc. Verschiedene nationale und internationale Projekte werden hier koordiniert, so auch das weltweite Human Brain Proteom Project (HUPO BPP). Im Rahmen des Projektes Parkchip kooperiert das federführende MPC mit Forschern der Neurologischen Universitätsklinik im St. Josef-Hospital (Klinikum der RUB), der Protagen AG (Dortmund) und dem IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung). Hierbei geht es um Biomarker zur Früherkennung der Parkinsonerkrankung.

Das MPC ist auch maßgeblich mit **PURE (Protein Research Unit within Europe)** verbunden, ein translationaler Ansatz naturwissenschaftlichen und klinischen Einrichtungen der Proteinforschung. Der Brückenschlag zur klinischen Forschung ist nicht nur hier von entscheidender Bedeutung. In der Region ragen zum einen die Indikationsschwerpunkte Krebs- und Erkrankungen der inneren Organe heraus – mit dem Westdeutschen Tumorzentrum am UK Essen und dem Verbund der auf diesem Gebiet tätigen Kliniken der Ruhr-Universität Bochum. Zum anderen spielen im Spektrum der neuronalen Erkrankungen die universitär verbundenen Krankenhäuser der Landschaftsverbände Rheinland (Essen) und Westfalen-Lippe (Bochum) wie auch das Katholische Klinikum Bochum eine starke Rolle. Aber auch andere Krankenhäuser wie z.B. die St. Vincenz-Gruppe mit ihrem Rheumazentrum beteiligen sich an der Biomarker-Forschung und schließlich spielen auch Laborzentren wie das Dortmunder MVZ Dr. Eberhard & Partner eine bedeutende Rolle in der Verbindung von molekularmedizinischer Forschung und „personalisierter“ Versorgung.

Im Sinne von MedEcon Ruhr steht der PROFILE-Verbund par excellence für die interdisziplinäre standortübergreifende Kooperation an der Ruhr und eine Führungsposition im Bereich der Lebererkrankungen (s. KASTEN). Nicht nur hier gibt es eine Verbindung zu forschenden und forschungsdienstleistenden Industriepartnern, die sich im Dortmunder, aber auch im Bochumer BMZ platziert haben und entweder unmittelbar oder über den **BioIndustry e.V.** (s. KASTEN) mit MedEcon bzw. dem Netzwerk der gesamten Gesundheitswirtschaft an der Ruhr verbunden sind. Dies gilt auch für das Lead Discovery Center (LDC) das für die deutsche Max-Planck-Gesellschaft als Brücke zur Industrie unterwegs ist.



Damit verfügt das Ruhrgebiet in der Proteomik über eine durchgehende, regionale Krankenhäuser und Laborzentren wie auch industrielle Dienstleister umfassende Forschungskette. Die Region ist damit zu einem bedeutenden Partner der pharmazeutischen Industrie geworden. In bewährter Partnerschaft arbeiten die Netzwerke von BioIndustry und MedEcon daran, diese Position auszubauen und zu festigen.

KAIROS & MPC

Das Bändigen der Datenflut

Die innovative Forschung verursacht eine immer größere Datenflut, die es auszuwerten und zu analysieren gilt. Die Sequenzierung eines humanen Genoms und die massenspektrometrische Bestimmung des Proteoms liefern mehrere Terabyte an Daten. Bei Expressionsprofil-Analysen werden schnell bis zu 200.000 Datenpunkte pro Patient generiert. Eine Datenflut, die im klinischen Alltag nur schwer zu beherrschen und von „dem behandelnden“ Arzt schon gar nicht auszuwerten und zu interpretieren ist. In Forschungsverbänden die aus einem interdisziplinären Team bestehen, das ausgehend von unterschiedlichen Fachgebieten auf den Patienten schaut und die Analyseergebnisse dokumentieren muss, ist eine einheitliche Datenverarbeitung die Grundlage für vergleichende und kompetente Forschung. An dieser Stelle kann daher nicht mehr auf die IT-Technologie verzichtet werden.

Auf dieser Grundlage ist im Ruhrgebiet eine weitere Forschungs- und Entwicklungspartnerschaft entstanden. Mit einer neuen Biobank blicken das MPC und das IT-Unternehmen Kairos positiv in die Zukunft. Die Wissensdatenbank CentraXX der Kairos GmbH aus Bochum löst nun die Probleme des MPC in Bezug auf das Verwalten der Analyseergebnisse. Ziel ist es, die Gesamtheit aller Proteine des Gewebes einer Person zu einem festgelegten Zeitpunkt zu bestimmen. Diese Proteinmuster sollen als Biomarker den Vergleich von jungem und altem, gesundem und krankem Gewebe ermöglichen. Dadurch kann man Krankheitszustände besser erkennen und zielgerichteter Behandlungsmaßnahmen entwickeln. CentraXX soll den Umgang mit den so gewonnenen Informationen vereinfachen. „Erstmalig ist ein Bezug zwischen Patienten und deren krankheits- und personenspezifischen Parametern durch logisches Verknüpfen über die Wissensdatenbank möglich“, sagt Prof. Dr. Helmut E. Meyer, Leiter des MPC. Das IT-System erfüllt zwei verschiedene Aufgaben. Zum einen dient es der Koordination aller beteiligten Ärzte. Diese können alle Patientendaten an einer zentralen Stelle einpflegen und zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufrufen. Die Identitätsmerkmale des Betroffenen werden hierbei gegen Pseudonyme vertauscht. Darüber hinaus hilft das System bei der Entscheidung für die richtige therapeutische Maßnahme. Alle gespeicherten Informationen werden erfasst und liefern somit die nötige Wissensbasis. „Idealerweise wächst die Faktenbasis mit jeder untersuchten Probe an und führt zu einer sich stetig verbessernden Unterstützung bei der Therapieentscheidung“, erläutert Martin Zünkeler, Geschäftsführer der Kairos. Durch die Zusammenarbeit mit dem MPC möchte man CentraXX weiterentwickeln und den Bedürfnissen der Wissenschaftler anpassen. Die Datenbank wird derzeit bereits in zwei Projekten des MPCs erfolgreich eingesetzt: PROFILE (siehe auch Seite 9) und ParkCHIP, beide finanziert vom NRW-Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung.



SPOTLIGHTS – KOMPETENZEN AN DER RUHR

Die in den letzten Jahren immer signifikanter werdende Lücke zwischen akademischer und industrieller Arzneimittelforschung hat die **Max Planck Gesellschaft (MPG)** durch das **Lead Discovery Center (LDC)** geschlossen und sich hier für den Standort Dortmund entschieden.



Am LDC wird zurzeit an einer Vielzahl von innovativen Projekten gearbeitet, die im sehr frühen oder frühen Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffforschung angesiedelt sind. Die Zusammenarbeit erfolgt nicht nur mit den Max Planck Instituten, wie beispielsweise das **MPI für molekulare Physiologie** in Dortmund, sondern ist breit gefächert. Der Fokus liegt dabei auf der Identifizierung und Optimierung geeigneter sogenannter small molecules. Das sind sehr kleine Wirkstoffe, die gegenüber den neuerlichen Proteinkomplexen noch den Vorteil haben auch in die Zelle zu gelangen oder sogar die Blut-Hirn Schranke zu passieren. Das LDC wird so zum Wegbereiter für neue Medikamente und innovative Therapiekonzepte für kritische und lebensbedrohliche Krankheiten wie Krebs, Entzündungsleiden oder neurodegenerative Erkrankungen.

■ M.O.R.E. (am WTZ des UK Essen)

Auf neue Ansatzpunkte in der Therapiekontrolle und -steuerung im Ruhrgebiet fokussiert die **AG Molekulare Onkologische Risikoprofil-Erforschung (MORE)** der Inneren Klinik (Tumorforschung) am **Westdeutschen Tumorzentrum der Universitätsklinik Essen** unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Andreas-Claudius Hoffmann. Ein Tumorphil, dass durch molekularbiologische Analysen von entsprechend haltbar gemachtem Tumorgewebe erstellt wird, hat Nachteile: die Probengewinnung erfolgt über Biopsien, ein für den Patienten invasiver Eingriff und kann daher nicht beliebig oft wiederholt werden. Die Analyseergebnisse des so gewonnenen Tumorgewebes kann jedoch immer nur den Status bei Gewinnung der Tumorprobe abbilden. Das Team von PD Dr. Hoffmann fokussiert daher auf zirkulierende Tumorzellen, diese können durch „einfaches Blut abnehmen“ gewonnen werden und stellen somit ein geeignetes „Surrogatgewebe“ für repetitive Biomarkeruntersuchungen dar. Dabei liegt ein besonderer Fokus auf der Identifizierung unterschiedlicher Subgruppen dieser zirkulierenden Zellen, und der Ableitung prognostischer oder prädiktiver Informationen aus den individuell unterschiedlichen Konstellationen der



BIOINDUSTRY e.V.

Verbindung von LifeScience und Gesundheitswirtschaft

Das Netzwerk MedEcon Ruhr mit seinem gesundheitswirtschaftlichen Ansatz und den somit vielen klinischen Mitgliedern wird komplementiert durch den Firmenverbund des **BioIndustry e.V.** Der Bioindustry, mit Sitz im Dortmunder BMZ und der Geschäftsstelle im Bochumer BMZ, bündelt die Interessen der Biotechnologieunternehmen an der Ruhr. In den letzten Jahren haben sich im Ruhrgebiet zahlreiche Biotechnologieunternehmen angesiedelt. Ein großer Teil von ihnen widmet sich der Entwicklung von diagnostischen Tools und Methoden um die Biomarkerforschung voranzutreiben. So beispielsweise auch die **Protagen AG**, mit Sitz in Dortmund und Chester, New Jersey, USA. Das Unternehmen hat über zehn Jahre Erfahrung in der Anwendung und Entwicklung hoch-qualitativer Forschungswerkzeuge und Forschungstechniken in der Proteinforschung zur Effizienzsteigerung in der Wirkstoffforschung und Wirkstoffentwicklung. Insbesondere in der Dateninterpretation und in der Entwicklung von Software Lösungen für Protein und Proteomanalytik besteht langjährige Erfahrung. Die **Chimera Biotec GmbH** unterstützt ihre Kunden in der pharmazeutischen und klinischen Forschung wie auch in der labormedizinischen Routine beim Nachweis besonders niedrig konzentrierter Proteine, Antikörper und Biomarker. Mit der Imperacer Technologie hat Chimera eine international bedeutende Position eingenommen. Dem Anspruch der molekularen Medizin mit immer weniger Probenmaterial immer mehr Analysen durchzuführen hat sich die **Scienion AG** aus Dortmund gestellt. Das Unternehmen hat sich im Marktsegment Dispensiersysteme für das präzise Handling kleinster Flüssigkeitsmengen und in Microarray-Technologien hervorragend positioniert. Es liefert Systeme und Dienstleistungen für das berührungsfreie Drucken von biologischen und chemischen Stoffen. Um potentielle Biomarkern mit Hilfe von Antikörpern nachzuweisen unterstützt die **Cires GmbH** ihre Kooperationspartner, wie beispielsweise im Projekt PROFILE (siehe Kasten).

Das Gebiet der kardiogenetischen Diagnostik steht bei der **CorTAG GmbH** im Fokus. Vor dem Hintergrund der wachsenden Bedeutung der Gen-Diagnostik in der Herz-Kreislauf-Forschung hat sie als erstes Unternehmen weltweit einen Gen-Chip entwickelt und validiert, der Mutationen die für den plötzlichen Herztod verantwortlich sind wesentlich schneller und kostengünstiger, als konventionelle Methoden analysiert.





epithelialen, mesenchymalen und stammzellartigen Zellen im peripheren Blut vor Beginn der Therapie und im weiteren Verlauf. Im Rahmen des Projektes PROFILE, welches das Team um PD Hoffmann als Partner unterstützt, wurde eine Methode entwickelt um zirkulierende Tumorzellen in Patienten mit Leberkrebs zu dedektieren und charakterisieren, die in dieser Form derzeit einzigartig ist.

■ Anwendungsorientierte Forschung betreibt das in Dortmund ansässige **Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V.** Im Forschungsbereich Bioanalytik arbeitet es an der Aufklärung komplexer Vorgänge in lebenden Zellen. Die Mitarbeiter um den wissenschaftlichen Direktor Prof. Dr. Albert Sickmann suchen nach analytischen Methoden und Strategien, mit denen man diese Vorgänge erfassen und die dabei anfallenden Daten auswerten kann. Im Mittelpunkt der Forschung stehen biologisch und medizinisch wichtige Moleküle wie zum Beispiel Glyco- und Phosphoproteine, bestimmte Stoffwechselprodukte oder synthetisch hergestellte Biomoleküle. Anwendungsorientiert steht im ISAS auch die Miniaturisierung von Geräten für biologische und chemische Analysen und die so genannte Lab-on-a-Chip-Technologie im Fokus. Zwei Ausgründungen aus dem ISAS haben sich im BMZ Dortmund angesiedelt, darunter die Firma **G.A.S. Gesellschaft für analytische Sensorsysteme mbH**, die in Kooperation mit dem ISAS und dem **LWL Klinikum Bochum** an Biomarkern in der Atemluft forscht.

■ In Ergänzung zum MPC in Bochum ist auch die **Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am LVR-Klinikum Essen** unter der Leitung



von Prof. Wiltfang (Foto) führend in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen. Als neurodegenerative Erkrankungen bezeichnet man eine Gruppe von meist langsam fortschreitenden, erblichen oder sporadisch auftretenden Erkrankungen des Nervensystems, wie beispielsweise Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson. Hauptmerkmal ist der fortschreitende Verlust

von Nervenzellen (Neurodegeneration), der zu verschiedenen neurologischen Symptomen – darunter häufig zu Demenz und Bewegungsstörungen – führt. Beispielsweise kooperieren die Forscher im Rahmen des Projektes Neuroallianz, um die Diagnostik und Therapie neuro-

degenerativer Erkrankungen in für Patienten greifbare Vorteile zu transformieren. Im Rahmen des Ende 2011 abgeschlossenen Projektes molFDAD wurden weitere Grundlagen gelegt, um ein Testsystem zur Frühdiagnostik von Alzheimer Demenz zu entwickeln.

■ **LWL Klinik Bochum – Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin:** Früherkennungsmarker auf dem Gebiet der beginnenden Psychosen und bipolaren Erkrankungen sind Thema im Bochumer LWL Klinikum. Unter der Leitung von Prof. Dr. Georg Juckel soll die Bochumer Früherkennungsinitiative & Therapie (BoFit) die Entstehung schizophrener Psychosen und bipolarer Erkrankungen bereits vor ihrem erstmaligen Auftreten erkennen helfen und somit rechtzeitiges Behandeln ermöglichen. Um das komplexe Feld der psychiatrischen Erkrankungen abzubilden werden auch andere Marker benötigt als in anderen medizinischen Fachbereichen. Während man in anderen Bereichen dazu übergegangen ist, den Menschen von innen heraus anhand seiner Gene und Proteine zu definieren, ist der Weg hier eher von außen nach innen. Ausführliche Gespräche sind fester Bestandteil des Vorgehens und tragen im großen Maße zur Früherkennung bei. Dennoch hat die molekulare Diagnostik auch dieses Gebiet im Fokus. Die LWL Klinik ist Partner in zahlreichen Forschungsverbänden, deren Zielsetzung es ist, neue Biomarker für die Therapie, bzw. das Therapieansprechen zu analysieren.

■ **MVZ Dr. Eberhard & Partner:** Im Bereich Humangenetik des MVZ Dr. Eberhard & Partner Dortmund werden erbliche und erworbene Krankheiten mit genetischem Hintergrund untersucht. Zur Untersuchung humaner Chromosomen und DNA/RNA stehen die modernsten Analysemethoden der Zytogenetik, molekularen Zytogenetik und Molekulargenetik zur Verfügung. Der Umfang diagnostischer Analysemöglichkeiten nimmt in der Genetik beständig zu. Doch nicht alles, was theoretisch machbar ist, muss im Einzelfall auch sinnvoll sein. Jeder Gendiagnostik sollte eine humangenetische Beratung vorausgehen, um Chancen und Tragweite von gewonnenen Informationen vorab zu besprechen.

■ **MPC, AG Clinical Proteomics**

Die Methoden und Anwendungen um krankheitsspezifische Proteine als mögliche Biomarker im Gewebe oder in Körperflüssigkeiten nachzuweisen werden auch im MPC in der AG Clinical Proteomics intensiv erforscht. Für Proteine die im Gewebe schwer zugänglich sind oder in sehr geringen Mengen vorliegen wurde hier eine hoch-sensitive Technologie entwickelt, die ermöglicht Proteomstudien an geringen Mengen von Untersuchungsmaterial (1.000 Zellen) durchzuführen. Im Rahmen von Kooperationen mit klinischen Partnern wurde dieses Verfahren bereits an zahlreichen Krankheitsmodellen erfolgreich angewendet, sodass pathologisch relevante Proteine und potenzielle Biomarker für z.B. Pankreaskarzinom, Leberzirrhose und Lungenkrebs identifiziert werden konnten. In einer Kooperation mit dem Knappschafts-Krankenhaus in Bochum Langendreer konnten einige der gefundenen Biomarkerkandidaten bereits im Blutserum von Patienten positiv gegenüber Kontrollseren nachgewiesen werden.