



Dr. Sabine Vogel-Ziebolz, Direktor Novel Biomarkers bei Roche Diagnostics, erklärt, wie Biomarker entdeckt, erforscht und in der Personalisierten Medizin zur Anwendung kommen

Ohne Biomarker keine Personalisierte Medizin

Ein Biomarker (biologischer Marker) ist ein nachweisbares biologisches Merkmal oder ein Indikator für den Status eines Organismus. Biomarker werden durch diagnostische Verfahren objektiv gemessen. Die Messwerte weisen auf normale biologische, also gesunde Abläufe oder aber auf pathogene Vorgänge und Mechanismen hin. Zu den bekanntesten Biomarkern zählen unter anderem der Blutdruck, die Blutzucker- oder die Cholesterinwerte. Die Liste ist jedoch seit den Anfängen der Molekularbiologie und Genetik deutlich gewachsen. Sie umfasst eine ständig grösser werdende Zahl von Genen, Proteinen und Metaboliten, die sich direkt im Urin, Blut, Gewebe oder mit Hilfe von bildgebenden Verfahren nachweisen lassen.

Wie wird ein Biomarker entdeckt?

Für jedes Medikament in Entwicklung haben wir ein Programm, um Biomarker zu finden und zu validieren, mit denen diejenigen Patienten ermittelt werden können, die am wahrscheinlichsten auf das neue Medikament ansprechen. Dazu gehört das Gewinnen und Analysieren von Patientenproben und die Gewährleistung, dass die Biomarker-Tests standardisiert sind (z. B. definierte Protokolle haben, einschließlich Ablesen, Bewerten und Dokumentieren der Ergebnisse). Es bedeutet aber auch den Zugriff auf externes Fachwissen durch die Zusammenarbeit mit Pathologen, Technologen, Klinikern und Behörden, wie beispielsweise der EMA (Europäische Arzneimittelbehörde) oder der FDA (Gesundheitsbehörde in den USA).

Wie funktioniert dabei das Zusammenspiel zwischen Diagnostik und Pharma?

Bei Roche arbeiten Experten der Unternehmensbereiche Roche Pharma und Roche Diagnostics bereits in der frühen Forschungsphase sehr eng miteinander. Die Identifizierung von möglichen Biomarkerkandidaten erfolgt anfänglich primär bei Pharma, da hier das Wissen um die Ursachen und Mechanismen von Krankheiten sowie um den potentiellen Wirkstoff vorhanden ist.

Ein Biomarker ist identifiziert – wie geht es weiter?

Idealer Weise erfolgt die Identifizierung eines Biomarker-Kandidaten während der vorklinischen Forschung. Dann werden bei uns typischerweise Tests entwickelt und verwendet, welche die Anforderungen für Forschungsanwendungen erfüllen und schon eine hohe analytische Qualität aufweisen. Dadurch können sie relativ nahtlos in eine IVD-Qualität überführt werden, die später den Ärzten bzw. Laboren zur Verfügung gestellt wird. Die Daten zu Biomarkern werden in den klinischen Studien der Phase I–II mit dem Ansprechen der Patienten auf das neue Medikament korreliert. Somit hat man Aussagen darüber, ob bestimmte Biomarker eine Bildung von Patientenuntergruppen (Stratifizierung) sowie eine Vorhersage über das mögliche Ansprechen eines Patienten auf die Behandlung, den Behandlungserfolg oder der Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen ermöglichen. Die endgültige Beweisführung erfolgt in einer prospektiven Phase III Studie des Prüfmedikaments, die in enger Abstimmung mit den regulatorischen Behörden durchgeführt wird. Der verwendete Test muss hierbei allen Anforderungen an einen IVD-Test entsprechen. Die klinischen Studien dauern zwischen fünf bis acht Jahre.

Wie viele Biomarker gibt es schon und von welchen profitieren Patienten und Ärzte?

Biomarker werden schon lange im diagnostischen Alltag zur Diagnose von Erkrankungen hinzugezogen. Allein Roche hat mehrere Hundert Biomarker identifiziert und entsprechende Tests entwickelt, die auf Analysegeräten zur Verfügung stehen. Seit 2006 wird die Strategie der Personalisierten Medizin bei Roche systematisch umgesetzt. Bekanntes Beispiel ist der Nachweis der Überexpression des HER2-Rezeptors bei Brustkrebspatienten. Der HER2 Biomarker wird seit 2010 auch bei der Behandlung von Patienten mit Magenkrebs eingesetzt. Tests für Viruserkrankungen wie Hepatitis-B, Hepatitis-C oder HIV-Infektionen, in der Rheumatologie oder bei Osteoporose sind weitere Beispiele. Seit Februar 2012 sind in der EU ein neues Medikament und ein entsprechender Begleitest für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Hautkrebs mit einer bestimmten Mutation zugelassen. Auch bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs spielt eine Mutation in der Maximierung des Patientennutzens eines spezifischen Medikamentes eine entscheidende Rolle.

Wo wird die Personalisierte Medizin in zehn Jahren sein?

Alle zielgerichteten Therapieprojekte haben inzwischen ein Biomarker-Programm integriert, um die effizienteste Behandlung von Patientengruppen zu finden. Wahrscheinlich wird die Anzahl der diagnostischen Tests, die man benötigt, um einen Patienten genau zu charakterisieren und richtig zu behandeln, zunehmen. Wir sprechen dann von „Signaturen“, nicht mehr von einzelnen „Biomarkern“.



Der Chip, der für die IMPACT-Technologie steht, ist nur 0,7 x 2,2 Zentimeter groß. In ihm sind die notwendigen „Zutaten“ (Reagenzien) fixiert, die später mit der Probe reagieren. Die Reagenzien sind für das bloße Auge unsichtbar. Foto: Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Mini-Chip-Analyse

Die Protein Array-Technologie IMPACT [Immunological Multi-Parametric Chip Technique] ermöglicht es, bis zu 20 Biomarker gleichzeitig in einer Patientenprobe zu messen. Die Technologie ist einfach zu bedienen und geeignet, die Analyten sensitiv, quantitativ und reproduzierbar aus geringsten Probenmengen (4 – 20µL) zu bestimmen.

Mehrere gegen verschiedene Proteine gerichtete Antikörper werden auf einem beschichteten Polystyrol-Chip fixiert. Eine Patientenprobe wird zugegeben und die hochspezifischen Fangantikörper binden die Zielproteine aus der Probe. Anschließend wird mit analytspezifischen, Digoxigenin-markierten Nachweisantikörpern inkubiert. Diese werden mit einem gegen Digoxigenin gerichteten fluoreszenz-markierten Latexpartikel nachgewiesen. Unter einem Lichtstrahl leuchten die Spots, an denen sich der Analyt-Nachweis-Komplex gebildet hat und eine CCD-Kamera nimmt ein Foto auf. Eine Software wertet die Bilder aus und ermittelt die Konzentration der unterschiedlichen Marker-Proteine in der Patientenprobe.



Mit diesem Gerät werden die Ergebnisse der Biomarker-Analysen sichtbar gemacht. Es kommt nur in der Forschung zum Einsatz. Foto: Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Die IMPACT-Technologie wird bei Roche speziell bei der Bewertung und Auswahl von Biomarkerkandidaten für die Vorhersage von Therapieerfolgen oder das Therapie-Monitoring eingesetzt. Einsatzgebiet sind begleitende Biomarker-Forschungsstudien im Rahmen einer Pharmazeutik-Entwicklung (klinische Phase I & Phase II Studien).

Impressum

Herausgeber

Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH),
Neustädtische Kirchstr. 8 · 10117 Berlin
www.vdgh.de

Verantwortlich für die Inhalte

Dr. Martin Walger

Redaktion

Gabriele Köhne

Layout & Satz

FGS Kommunikation, Berlin

Die Informationen können kostenfrei, in voller Länge oder gekürzt, abgedruckt werden. Bilder, an denen der VDGH alleinige Rechte hat sowie Motive der VDGH-Mitgliedsunternehmen, können angefordert werden.

DIAGNOSTIK IM GESPRÄCH ist auch unter www.vdgh.de abrufbar.

Diese Broschüre wurde klimaneutral gedruckt.