

Mit Proteinchips dem Krebs auf der Spur

Forscher arbeiten an einem Diagnosechip, der die parallele Erkennung vieler Marker leisten soll

Von Burkhard Piper

Seit Frühjahr 2001 wissen wir es mehr oder weniger genau: Der Mensch hat etwa 30 000 Gene. Die Gene sind die Blaupausen für den Menschen. Was in ihnen beschrieben ist, sind Proteine, die zum Beispiel als Enzyme für alle Stoffwechselforgänge im Körper verantwortlich sind. Ohne Proteine – mehrere Millionen davon, so schätzt man, gibt es im menschlichen Körper – geht nichts.

Wichtig für die Medizinwissenschaft ist, daß nicht alle Proteine jederzeit und gleichzeitig vorhanden sind. Zwar unterscheiden sich die Gene einer Raupe in nichts von denen des Schmetterlings, doch gibt es deutliche Unterschiede bei den Proteinen, die von den Genen abgelesen und hergestellt – in der Fachsprache: *expressiert* – werden. Je nachdem, ob man Falter oder Raupe untersucht, sind bestimmte Proteine vorhanden, andere nicht. Auch im Falle einer Krankheit verändert sich das Proteinmuster: Manche Proteine werden in geringerem Maße oder überhaupt nicht mehr hergestellt, andere dagegen verstärkt. Ein verändertes Proteinexpressionsmuster kann also eine krankhafte Veränderung verraten – und das unter Umständen sogar schon vor dem Auftreten erster Symptome.

Die Wissenschaft versucht derzeit, diese Tatsache für die Entwicklung neuer Dia-

gnosesysteme zu nutzen, mit dem Ziel Krankheiten für eine wirkungsvolle Therapie rechtzeitig erkennen zu können. Speziell in der Frühdiagnose von Krebs gibt es noch große Probleme, und hier sieht man Chancen für eine praktische Anwendung der „Proteomik“, der Wissenschaft von der Protein-Biochemie. Die Identifizierung von neuen Marker-Proteinen, mit denen zum Beispiel Brust-, Darm- oder Lungenkrebs rechtzeitig erkannt werden könnten, ist dabei eine zentrale Aufgabe. Zwar werden bereits etliche Tumormarker in der medizinischen Praxis eingesetzt (zum Beispiel für Prostatakrebs), sie geben aber nicht in jedem Fall endgültige Auskunft. Immer wieder kann man beobachten, daß manche Menschen trotz Tumormarker im Blut kerngesund bleiben und andere, bei denen der Marker nicht zu finden ist, erkranken. Die Diagnostik-Industrie forscht nun nach Proteinen, die wirklich nur dann zu finden sind, wenn die Krankheit vorliegt. Sie wären sichere Indikatoren und eine große Hilfe bei der Behandlung.

Erfassung potentieller Marker

Allein ein Markerprotein ist also keine Garantie für die frühe und absolut sichere Diagnose einer Krebserkrankung. Man nimmt an, daß eine komplexe Erkrankung wie Krebs nur durch eine ganze Reihe von Proteinen beschrieben werden kann, die bei Erkrankung gleichzeitig im Blutserum vorkommen. Die Diagnostiktechniken der

Zukunft müssen also viele potentielle Marker gleichzeitig erfassen, und das auch noch möglichst schnell und automatisch.

Proteine sichtbar machen

Auch die forschenden Gesundheitsunternehmen sehen in dieser Aufgabenstellung einen Schwerpunkt ihrer Arbeit. Forscher bei Roche Diagnostics zum Beispiel arbeiten unter anderem an einem Diagnose-Chip, der die parallele Erkennung vieler Marker leisten wird. Er trägt den Arbeitsnamen „Impact“ (immunological multiparametric chip technique): Auf einer Meßfläche von nur 2,5 mal 6 Millimetern können bis zu 20 verschiedene Parameter gemessen werden. Bringt man die Serumprobe eines Tumorpatienten auf den Chip, binden die Markerproteine in der Probe an fixierte markerspezifische monoklonale Antikörper. Über ein Fluoreszenzverfahren kann man die gebundenen Proteine sichtbar machen und mit einer Kamera aufzeichnen.

Was in der Theorie sehr einfach klingt, hat bis zum Einsatz in der Routinediagnostik allerdings noch einen weiten Weg vor sich. Schon die Identifizierung der Marker, die mittels Impact eines Tages routinemäßig aufgespürt werden sollen, erweist sich als echte Herausforderung. Die Schwierigkeiten liegen dabei im Detail. Die Markerproteine werden aus Gewebeproben isoliert. Wirklich wichtig für eine Krankheit ist nur etwa ein Prozent der

Proteine einer Gewebeprobe, der Rest muß über komplizierte Aufreinigerungsverfahren entfernt werden. Am Ende der Aufreinigung erhält man ein Proteingemisch, das im nächsten Schritt in Einzelproteine zerlegt werden muß. Dies geschieht mittels Gelelektrophorese: Proteine wandern, vorwärtsgetrieben durch eine angelegte elektrische Spannung, durch eine Trägermatrix, eine Art dreidimensionales Gel-Netz. Die größeren Proteine haben mehr Probleme, sich durch die Matrix zu zwängen, und bleiben bald hinter den kleineren zurück – so trennt sich groß von klein. In der Proteomik hat sich eine zweidimensionale Gelelektrophorese bewährt. Die Proteine werden dabei zunächst auf Grund ihrer unterschiedlichen Ladung und dann nach ihrer Molekülmasse aufgetrennt. Übrig bleiben Fleckenmuster, in dem jeder Fleck ein einzelnes Protein darstellt. Das Muster wird in kleine Stücke zerteilt und anschließend analysiert. Finden sich dabei in einer Tumprobe Proteine, die dem gesunden Gewebe fehlen, hat man einen Tumormarker-Kandidaten identifiziert.

Bei allem Arbeitsaufwand und allen nötigen Investitionen werden die ersten Proteinchips erst in einigen Jahren in den medizinischen Labors eingesetzt werden können. Man hofft, über die Methoden der Proteomik eines Tages Individuen rechtzeitig vor einer tödlichen Krankheit warnen zu können. Rechtzeitig heißt: so früh, daß eine wirksame Therapie möglich ist.

DIE AUTOREN



Christian Arning



Dieter Eckhardt



Klaus Eichenberg



Gerd G. Fischer



Thomas Gardain



Horst Giesen



Wolfgang Grebe



Michael Jiresch



Hanns-Georg Klein



Konrad Maurer



Siegfried Meryn



Stefan Paurat



Burkhard Piper



Hans Rinecker



Helmut Rüdinger



Günther Sauerbrey



Elvira Schmidt



Joachim M. Schmitt

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Arning, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) in Bonn sowie Leitender Arzt der Abteilung Neurologie, Allgemeines Krankenhaus Wandsbek, Hamburg (S. 1)

Dr. Dieter Eckhardt, Geschäftsführer Wissenschaft und Information Ratiopharm Group, Ulm (S. 2)

Dr. Klaus Eichenberg, Molekular- und Zellbiologe und Investmentanalyst, Geschäftsführer der BioRegio STERN Management GmbH, Stuttgart (S. 2)

Gerd G. Fischer, Generalsekretär der Medica – Deutsche Gesellschaft zur Förderung der Medizinischen Diagnostik e. V., Stuttgart (S. 3)

Dr. med. Thomas Gardain, Ärztlicher Direktor des Klinikums Saarbrücken und Vorstandsvorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Integrierte Versorgung (DGIV), Berlin (S. 5)

Horst Giesen, Projektleiter der Messe Düsseldorf GmbH für die Medica und ComPaMED 2004, Düsseldorf (S. 1)

Dr. Ulrich Grau, Apotheker und Abteilungsleiter, IMG Laboratories GmbH, Martinsried (S. 7)

Dr. med. Wolfgang Grebe, Internist und Sportmediziner, Frankenberg (S. 5)

Prof. Dr. Walter E. Haefeli, Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin VI, Institut für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie der Universität Heidelberg (S. 7)

Dr. Inken Heeb, Redakteurin, F.A.Z.-Institut für Management-, Markt- und Medieninformationen GmbH, Frankfurt am Main (S. 8)

Dr. Michael Jiresch, Leiter Marketing Herz-Kreislauf, AstraZeneca GmbH, Wedel (S. 8)

Dr. Hanns-Georg Klein, Arzt und Leiter des Labors für Medizinische Genetik Dr. Klein, Martinsried (S. 7)

Prof. Dr. Konrad Maurer, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Klinikum der Universität Frankfurt am Main (S. 5)

Univ.-Prof. Dr. Siegfried Meryn, Facharzt und Professor für Innere Medizin und Leiter des Instituts für Medizinische Aus- und Weiterbildung der Medizinischen Universität Wien sowie Präsident der International Society for Men's Health & Gender (ISMH), Wien (S. 3)

Prof. Dr. Johannes Pantel, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Klinikum der Universität Frankfurt am Main (S. 5)

Stefan Paurat, Geschäftsführender Vorstand der Vereinigung der Hörgeräte-Industrie (VHI), Wendelstein (S. 2)

Dr. Burkhard Piper, Mitglied der Geschäftsführung, Leitung Roche Centralized Diagnostics, Mannheim (S. 6)

Dr. Hans Rinecker, Gründer der Gesellschaft ProHealth, München (S. 6)

Dr. med. Helmut Rüdinger, Facharzt für Allge-

meinmedizin und 2. Vorsitzender der Deutschen Ärztesgesellschaft für Akupunktur (DÄGfA), München (S. 4)

Günther Sauerbrey, Leiter Healthcare Relations, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Frankfurt am Main (S. 7)

Elvira Schmidt, Psychologische Psychotherapeutin, Klinik Niederrhein, Bad Neuenahr; Leiterin des Weiterbildungsganges Psychodiagnostik der Landespsychotherapeutenkammer Rheinland-Pfalz (S. 7)

Joachim M. Schmitt, Geschäftsführer und Mitglied des Vorstands des Bundesverbandes Medizintechnik (BVMed) sowie Geschäftsführer von MedInform – Seminar- und Informations-Service Medizintechnologie, Berlin (S. 7)

Prof. Dr. Tilmann Wetterling, Leitender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Klinikum der Universität Frankfurt am Main (S. 5)