

Eine einzigartige Strickleiter: Minimale Abweichungen der Gene machen verschiedene Menschen individuell. Das 3-D-Modell zeigt die atomare Struktur des riesigen DNA-Moleküls, das die Erbinformation trägt.

BAYER-FORSCHER GEHEN MIT DISEASE GENOMICS KRANKHEITEN AUF DEN GRUND

Gene lesen für bessere Therapien

Um die Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen genauer zu verstehen, durchforsten Bayer-Forscher die anonymisierten Erbinformationen von Tausenden Patienten – auf der Suche nach genetischen Auffälligkeiten. Im nächsten Schritt wollen die Wissenschaftler neue Wirkstoffe finden, die in die Krankheitsprozesse eingreifen.

Kein Mensch ist wie der andere. Diese Individualität lässt sich zumindest teilweise mit Unterschieden in der Erbinformation erklären. An rund zehn Millionen Positionen weicht der genetische Code eines Menschen von dem eines anderen ab. Die Abweichungen bestimmen jedoch nicht nur die Augenfarbe oder die Farbe der Haare, sie verursachen eventuell auch die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten.

Daher sucht eine interdisziplinäre Forschergruppe um Dr. Kirsten Leineweber, Abteilungsleiterin Disease Genomics bei der Bayer-Division Pharmaceuticals, nach Hinweisen auf genetische Risikofaktoren, die die individuellen Anfälligkeiten für kardiovaskuläre Krankheiten bestimmen. Eine komplexe Fragestellung, die Expertise in verschiedensten Bereichen erfordert: Das Team besteht daher aus Biologen, Molekular- und Zellbiologen, Humangenetikern, Medizinern, Bioinformatikern und Datenschutzexperten – die in Berlin, Wuppertal und Leverkusen arbeiten.

Krankheitssymptome auf die Gene von Patienten beziehen

„Letztlich wollen wir den Phänotyp, also die physiologischen Merkmale eines Patienten und besonders die klinischen Symptome, auf den Genotyp – seine genetische Ausstattung – beziehen. So können wir bestehende Erkenntnisse bestätigen und neue Hypothesen zur Entstehung von Krankheiten ableiten“, sagt Leineweber. Sie und ein Expertenteam aus Genom-



Dr. Kirsten Leineweber will Risikogene für Herz-Kreislauf-Erkrankungen identifizieren. Mit einem interdisziplinären Forscherteam sucht sie Krankheitsursachen auf Genebene. Letztlich wollen die Forscher den Patienten passgenaue Medikamente zur Verfügung stellen.

forschern wollen so nicht die klassischen medizinischen Diagnosewerkzeuge überflüssig machen, sondern um eine weitere Facette ergänzen. Derzeit konzentrieren sich die Forscher auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Krankheiten der Niere.

„Unsere Suche nach der oder den genetischen Varianten, die zur Ausprägung einer Krankheit beitragen, gleicht der nach der sprichwörtlichen Nadel im Heuhaufen“, so Leineweber. Damit diese genetischen Varianten klarer hervortreten, fahnden die Wissenschaftler nach

sogenannten extremen Phänotypen – Menschen, bei denen ein äußerliches Merkmal besonders stark oder schwach ausgeprägt ist. So können beispielsweise ältere Menschen, die im Vergleich zum Altersdurchschnitt ein besonders starkes Herz-Kreislauf-System haben, Aufschluss über schützende – sogenannte protektive – Variationen geben, die jungen Risikopatienten fehlen. „So finden wir heraus, welche Gene essenziell für die Herzfunktion im hohen Alter bzw. grundlegend wichtig sind“, erklärt Leineweber.

Bioinformatische Analysen liefern Hinweise auf Risikogene

Damit die Wissenschaftler unter den Millionen genetischen Variationen die krankmachenden finden können, bedarf es moderner Methoden: „Dabei helfen uns rechenstarke Computer und die Statistik.“

99,5
Prozent

der genetischen Information ist bei Menschen im Schnitt identisch.

Quelle: Levy et al., 2007



Mit Laptop im Labor: Bioinformatische Analysen helfen Dr. Florian Sohler und Dr. Daniel Freitag (Foto links, v. li.), Risikogene zu identifizieren. Dr. Peter Staller und Dr. Bertram Weiss (Foto rechts, v. li.) entwickeln Hypothesen über die Rolle solcher Gene im Zellstoffwechsel und überprüfen diese im Labor.

Nur so können wir den Phänotyp Herzschwäche mit genetischen Markern korrelieren", erklärt Dr. Florian Sohler, Bioinformatiker im interdisziplinären Team. Dafür suchen die Forscher nach Genvarianten, die in einer Patientengruppe mit Herzproblemen im Vergleich zur Kontrollgruppe gehäuft auftreten.

Kennen sie den genetischen Marker, stellt sich die Frage, an welchem Punkt dieser in die Krankheitsentstehung eingreift: „Verändert er beispielsweise die

Funktion eines Proteins, postulieren wir, dass dessen Fehlfunktion eine Rolle bei der Entstehung der Krankheit spielt", so Sohler.

Hypothesen belegen – durch Molekularbiologie

Diese Hypothese gilt es im nächsten Schritt experimentell zu beweisen. Ein neues Werkzeug, mit dem die Forscher die Funktionalität der Genvarianten un-

tersuchen, ist das Genome Editing. Mit dieser molekularbiologischen Methode lässt sich die Risiko-Variante zielgerichtet in das Gen, das für die Bildung des vermeintlich schädlichen Proteins verantwortlich ist, einführen. So können sie die physiologischen Folgen einer Genvariante im biologischen System untersuchen.

Die Forscher überprüfen ihre Hypothesen an Patienten

Wenn die Forscher den schädlichen Effekt des Moleküls in allen Vorversuchen bestätigt haben, überprüfen sie ihre Hypothese am Menschen. In solchen klinischen Studien suchen sie keinen neuen Wirkstoff – sie überprüfen an Patienten den Zusammenhang zwischen Phänotyp und Genotyp. Sie wollen also genauer herausfinden, inwiefern sich Menschen mit der vermeintlich schädlichen Genvariante klinisch von Menschen ohne die Variante unterscheiden, zum Beispiel in Bezug auf ihren Krankheitsverlauf. Experten sprechen von der klinischen Validierung einer Hypothese. „Der Mensch ist schließlich selbst die beste Grundlage, um Krankheitsprozesse zu verstehen, Hypothesen zu generieren und neue Therapieansätze zu entwickeln", erklärt Dr. Daniel Freitag, Experte für genetische Studien im Team von Leineweber. In derartigen Studien analysieren die Wissenschaftler Tausende Patienten. Eine der größten Schwierigkei-

Krebs auf Genebene verstehen

Dass Krebs eine Erkrankung ist, die durch fehlerhafte Gene ausgelöst wird, konnte in Experimenten bereits in den frühen 1980er-Jahren gezeigt werden. Da jeder Tumor individuell ist, wollen Onkologen durch Genomics herausfinden, was eine Krebszelle – genetisch gesehen – von einer gesunden Körperzelle unterscheidet. „Solche Analysen sind im größeren Maßstab seit der Entschlüsselung des Humangenoms im Jahr 2001 möglich", erklärt Dr. Peter Staller, Leiter Target Validation Technologies bei der Bayer-Division Pharmaceuticals.

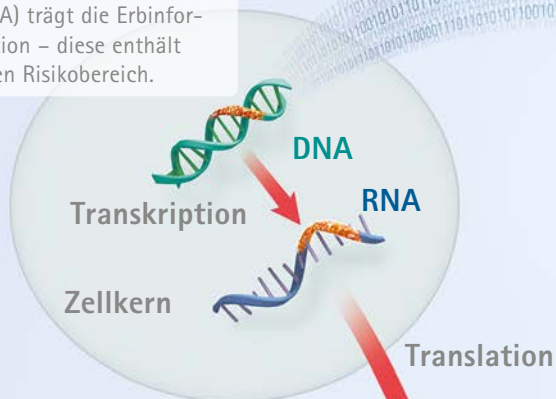
Heute ist die Technologie wichtiger Bestandteil der Bayer-Forschung: Die firmeneigenen Krebsmedikamente mit den Wirkstoffen Sorafenib und Regorafenib wurden auch dank Erkenntnissen über das fehlerhafte Genom in Tumorzellen entwickelt. Kennen die Forscher Gene, die Krebs auslösen, analysieren sie, welcher zelluläre Prozess bei der Krankheitsentstehung eine Rolle spielt. Hier versuchen sie, mit neuen Wirkstoffen einzugreifen: „Diesen Ansatz verfolgen wir in der Onkologie, aber auch bei kardiovaskulären Krankheiten", so Staller.

Krankheitsursachen in Zellen bekämpfen

Bayer-Forscher machen sich den Fluss der genetischen Information in der Zelle zunutze: Sie versuchen, Risikogene zu finden und den daraus hervorgehenden negativen Folgen für den Zellstoffwechsel gezielt mit neuen Wirkstoffen entgegenzuwirken. Dabei konzentrieren sie sich im Moment neben Krebs vor allem auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Fluss der genetischen Information in der Zelle

Die Desoxyribonukleinsäure (DNA) trägt die Erbinformation – diese enthält einen Risikobereich.



Damit die Information der DNA nutzbar wird, wird DNA in Ribonukleinsäure (RNA) umgewandelt. Dieses sogenannte Transkript trägt ebenfalls den Risikobereich.

RNA dient als chemische Vorlage für die Bildung von Proteinen. Diese Eiweiße erfüllen in der Zelle beinahe jede biologisch wichtige Funktion. Zumeist auf Protein-Ebene lösen Risikobereiche eine Krankheit aus.



Mit Disease Genomics zu neuen Medikamenten



Bayer-Forscher wollen herausfinden, ob Menschen mit einer Krankheit bestimmte schädliche Genvarianten gehäuft aufweisen. Dafür durchforsten die Wissenschaftler die gesamte Erbinformation. Mithilfe von Statistik und Bioinformatik identifizieren die Forscher Risikobereiche. Ihre Hypothesen überprüfen sie dann in Experimenten und klinischen Studien.

dysfunktionales Protein



Ist ein schädliches Risikoprotein identifiziert, suchen die Forscher gezielt nach Wegen, es unschädlich zu machen, zum Beispiel medikamentös mit einem neuen Wirkstoff.



funktionell rekonstituiertes Protein



ten dabei ist, die Qualität jedes einzelnen Datensatzes zu gewährleisten. „Wir machen zwar Genomanalysen – interessieren uns also besonders für Gene. Für den Vergleich von Genotyp und Phänotyp brauchen wir aber insbesondere exzellente diagnostische Daten“, so Prof. Dr. Sven Moosmang, Klinischer Wissenschaftler

in der Abteilung Experimental Medicine. Diese Daten erhalten die Forscher durch Kooperationen mit Kliniken. „Außerdem überprüfen wir durch den ständigen Austausch mit den Ärzten, die die Patienten begleiten, die Relevanz unserer Analysen. Dieser Kontakt zum klinischen Alltag ist uns sehr wichtig“, betont Leineweber. Hat

die schädigende Variante des Proteins den Prozess durchwandert und konnte der Effekt auf allen Ebenen bestätigt werden, entwickeln die Forscher einen Wirkstoff, der genau dieses zelluläre Protein zum Ziel hat. Diesen testen die Forscher erneut in zahlreichen Experimenten – von der Zellkultur bis zum Tiermodell. Beim



Unterversorgter Herzmuskel: Ein Verschluss der Herzkranzgefäße führt zum Herzinfarkt (grüner Bereich, Foto links). Die Ergebnisse klinischer Bayer-Studien verfügbar machen – das wollen Dr. Dietmar Berndorff und Christiane Unger mit einer Plattform, von der alle Daten abrufbar sind (Foto rechts).

Gestalten der klinischen Studien profitieren sie von ihrem bereits gesammelten Wissen über die zelluläre Funktion des Zielmoleküls.

Wissen um Genetik spielt auf allen Ebenen des experimentellen Vorgehens eine herausragende Rolle. „Die Genetik hilft uns dabei, unsere Studiengruppen so zu gestalten, dass die Teilnehmer höchstwahrscheinlich auf ein neues Medikament ansprechen. Bei ihnen wollen wir die zugrunde liegenden Krankheitsprozesse po-

sitiv beeinflussen“, sagt Moosmang. Aus den Erbinformationen von Patienten lassen sich Erkenntnisse über Risikofaktoren und Biomarker in Bezug auf Ursache und Verlauf der Erkrankung gewinnen. Klinische Studien auf Basis dieser Erkenntnisse zu planen und durchzuführen, bietet dabei ein immenses Potenzial. „Neben verbesserten Studiendesigns leiten wir hiermit einen Paradigmenwechsel ein: Weg von der symptomatischen Behandlung, hin zur kausalen Behandlung der Er-

krankung, das heißt zu einer Behandlung mit klarem Bezug zur Krankheitsursache“, erläutert Leineweber.

Genomische Studien, wie Leineweber und ihre Kollegen sie durchführen, generieren immense Datenmengen: „Diese bleiben wertvoll – auch nachdem sie in einer Studie verwendet wurden“, sagt Dr. Dietmar Berndorff, Experte für Biosample Management in der Klinischen Forschung. Zusammen mit einem interdisziplinären, globalen Team arbeitet er am Aufbau einer zentralen Plattform, auf der die Ergebnisse aller Studien – unter Einhaltung aller geltenden Datenschutzanforderungen – abgelegt und abgerufen werden können.

5.800 Genome von Nierenpatienten

Herz und Nieren hängen physiologisch eng zusammen: Ohne den jeweils anderen können beide nicht funktionieren. Im Rahmen der German Chronic Kidney Disease Studie – kurz GCKD –, an der sich 170 Nierenforscher aus ganz Deutschland beteiligen, kooperiert das Team von Dr. Kirsten Leineweber mit drei Universitätskliniken in Freiburg, Erlangen und Innsbruck. „Von unseren Partnern erhalten wir exquisite phänotypische Daten von Niereninsuffizienz-Patienten“, sagt Leineweber. Die Daten sind anonymisiert, aber sie erlauben den Forschern, den Krankheitsverlauf von 5.800 Studienteilnehmern über vier Jahre hinweg zu verfolgen. So erhalten sie von ihren Partnern einen kompletten Datensatz der Patienten vor der Studie, zur Halbzeit und am Ende. „Von jedem der Patienten analysieren wir das Gesamtgenom. So können wir den zeitlichen Verlauf der Krankheit mit genetischen Markern korrelieren“, erklärt Leineweber weiter. Sie und ihr Team generieren Grundlagenwissen über die Krankheit, „die leider trotz der guten Versorgungslage noch immer tödlich ist“, so Leineweber.

Eine zentrale Plattform macht Erkenntnisse weltweit nutzbar

Der Name des Projekts, das er mit Christiane Unger, IT Business Partner Clinical Sciences, leitet und das sich gerade in der Pilotphase befindet, lautet: „Portal for translational data integration“ oder kurz PORTIN. Die Bezeichnung verdeutlicht bereits, dass es den Wissenschaftlern nicht um eine neue Datenbank, sondern um den zentralen Zugang zu allen verfügbaren genotypischen und phänotypischen Patientendaten geht. Außerdem sollen Bayer-Forscher auf der Plattform abfragen können, ob Gewebeproben mit genau de-

finiertem, molekularem, genetischem oder klinischem Profil für ihre weiterführenden Untersuchungen verfügbar sind. Auch das Team um Leineweber verknüpft die Daten seiner genomischen Studien mit PORTIN. „So verhindern wir gemeinsam, dass Experimente oder ganze Studien mehrfach durchgeführt werden“, erklärt Berndorff. Ist eine solche Plattform etabliert, können neue pharmazeutische Wirkstoffe schneller und effizienter entwickelt und in ein Medikament überführt werden. „Wir wenden viel Geld für klinische Studien auf und



Prof. Dr. Sven Moosmang, klinischer Wissenschaftler in der Abteilung Experimental Medicine

„Für den Vergleich von Genotyp und Phänotyp brauchen wir insbesondere exzellente diagnostische Daten.“

sollten deshalb deren Resultate in dauerhaft verfügbares Wissen verwandeln und damit zur Optimierung zukünftiger Studien beitragen“, so Berndorff.

Alle relevanten Informationen zusammenbringen – das will auch Leineweber: „Bei vielen Krankheiten können wir noch immer nur die Symptome behandeln. Neue Methoden erlauben uns allerdings, viel tiefer in die zellulären Mechanismen bis in den Molekülkosmos zu blicken und so die Krankheitsursachen zu verstehen.“ Sie erschließen ein immenses Potenzial für die Medizin: Denn mit ihrer Hilfe könnte die Versorgung der Patienten so individuell werden wie jeder einzelne Mensch. ■

2. POSTDOC-WORKSHOP „CARDIOVASCULAR-RESEARCH@BAYER“

Nachwuchsforscher am Scheideweg

Die Impulsgeber der akademischen Forschung zu Gast bei Bayer: 24 junge Talente hatte Prof. Dr. Frank Eitner, Abteilungsleiter in der Herz-Kreislauf-Forschung bei der Bayer-Division Pharmaceuticals, zum zweiten Postdoc-Workshop „Cardiovascular-Research@Bayer“ vom 14. – 16. April eingeladen. „Von diesen Treffen profitieren beide Seiten“, erklärt Eitner. „Die jungen Wissenschaftler bekommen Einblick in die Pharmaforschung bei Bayer, und wir lernen exzellente Absolventen und ihre Ideen kennen.“

Die Postdocs bzw. Doktoranden kurz vor Abschluss ihrer Promotion präsentierten und diskutierten in einer Postersession ihre Ergebnisse. Anschließend verließen sie das Tagungshaus in Velbert für einen Besuch der Bayer-Labore in Wuppertal. Am letzten Tag besprachen die Nachwuchsforscher mit den Bayer-Experten echte Fälle. Sie befassten sich also mit Fragestellungen, die so auch in der Bayer-Forschung bearbeitet werden. „Das ist mein persönliches Highlight, und die rege Beteiligung unserer Gäste verblüfft mich jedes Mal aufs Neue“, so Eitner. Besonders die kreative Suche nach Lösungen für aktuelle Probleme der Pharmaforschung begeisterte viele Workshop-Teilnehmer nachhaltig: Dr. Daniel Freitag und Dr. Hana Cernecka, zwei Teilnehmer des ersten Workshops, arbeiten mittlerweile bei Bayer. Freitag, der heute im Team von Dr. Kirsten Leineweber forscht, setzt damit um, was er im Anschluss an das Treffen als Wunsch formulierte: „Ich möchte pharmakologische Forschung vorantreiben, um so das Leben von Patienten zu verbessern oder gar zu retten.“



Prof. Dr. Frank Eitner und Dr. Hana Cernecka im Gespräch: Der Postdoc-Workshop „Cardiovascular-Research@Bayer“ ermöglicht Dissertanten vor Abschluss ihrer Promotion sowie Postdocs Einblicke in die industrielle Forschung. Im Tagungshaus in Velbert treten sie in intensiven Austausch mit Bayer-Wissenschaftlern.