

Bericht über das Paul-Martini-Symposium
'Pharmacogenomics: Promises and expectations for drug therapy and drug development'
am 07. September 2002 in Halle/ Saale
anlässlich der Gemeinsamen Herbsttagung
der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) und der
Dt. Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Prof. Michel Eichelbaum, Stuttgart, begrüßte die über 100 Teilnehmer zu diesem Paul-Martini-Symposium, bei dem auch der Hans J. Dengler-Preis vergeben wurde.

Er wies in seiner Einführung daraufhin, dass nach wie vor ein hoher Bedarf an neuen Arzneimitteln bestehe, da es für viele der 30.000 bekannten Krankheiten keine adäquaten Behandlungsmöglichkeiten gebe oder die vorhandenen Arzneimittel aufgrund der genetischen Variabilität der Patienten ganz unterschiedliche Ansprechraten aufweisen.

70 bis 80% aller neuen, in klinischer Entwicklung befindlichen Arzneimittel müssen aufgegeben werden. Oberstes Ziel des Einsatzes der Pharmakogenomik/ -genetik sei es, wirksame Arzneimittel für die wichtigsten Krankheiten zu entwickeln, die eine gute Ansprechrate aufweisen, und für diese Arzneimittel die geeignete Dosierung zu ermitteln sowie schwere Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden.

Prof. André Reis, Universität Erlangen, zeigte in seinem Vortrag 'Understanding the genetic basis of common human diseases and its potential for new concepts in drug therapy' die raschen Fortschritte bei der Identifizierung genetischer Defekte auf: Waren von 1991 bis Anfang 2001 erst 1430 solcher Defekte ermittelt worden, stieg diese Zahl bis 01.04.2002 auf 1790.

Um alle menschlichen Gene zu identifizieren, und damit genetische Störungen aufzuklären, waren in den vergangenen Jahren die Genome der Hefe (1997; rund 6.000 Gene), des Fadenwurms *C. elegans* (1998; rund 18.000 Gene) sowie der Fruchtfliege (2000; rund 13.000 Gene) und der Ackerschmalwand *Arabidopsis* (2000; rund 35.000 Gene) entziffert worden. Die relativ geringe Zahl von Genen im menschlichen Genom von schätzungsweise 35.000 wird durch Splicing, Variationseffekte auf Proteinebene und durch post-translationale Modifikationen wieder wettgemacht. Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) treten in einer Häufigkeit von 1 SNP auf ca. 1.000 Basenpaare auf und können auch die Ursache von Krankheiten sein. Dies ist z.B. bei der Faktor-V-Leiden-Mutation der Fall, die eine verstärkte Blutgerinnung bewirkt. Weitverbreitete Krankheiten wie Diabetes, Epilepsie, Bluthochdruck, Asthma, Schizophrenie, atopische Dermatitis, Psoriasis aber auch Multiple Sklerose und Tuberkulose haben dagegen neben einer unterschiedlich ausgeprägten genetischen Komponente auch andere Ursachen. Dies wurde in umfangreichen Zwillingsstudien ermittelt. So weist z. B. die atopische Dermatitis, die mit einer Prävalenz von 10-15% in der Bevölkerung auftritt, einen genetischen Einfluss von 80:20 auf. Im Rahmen der EU-weiten Multicenter-Studie GENUFAD wurde auf dem Chromosom 3 ein entsprechendes Gen gefunden.

Aufgrund der aufgetretenen Schwierigkeiten bei Assoziierungsstudien werden inzwischen neue Strategien verfolgt: So werden Haplotypen statt SNPs und genomweite Assoziierungsstudien durchgeführt. Als Konsequenz für die Arzneimittelentwicklung nannte Reis u. a. folgende Punkte:

- es gibt keinen idealen Angriffspunkt ('no golden target')
- die Pathophysiologie ist sehr genau zu untersuchen
- durch die verstärkte Individualisierung der Medizin ist eine Fragmentierung des Marktes zu erwarten.

Prof. Klaus Peter Koller/ Aventis Pharma, Frankfurt zeigte in seinem Vortrag 'Genome wide search for disease genes as new drug targets' die Probleme bei der Identifizierung und Validierung von Targets (Proteinen, Enzymen, Metaboliten, RNA/DNA), die als Angriffspunkt für ein Arzneimittel dienen können, auf. Die Antwort auf das Grundproblem der Pharmaindustrie - sinkender Output an neuen Wirkstoffen trotz steigender R&D-Investitionen - hatte man u. a. von der Pharmakogenomik / Proteomik erhofft. Dabei sah man sich aber sehr schnell mit neuen Problemen konfrontiert: Die Genomikprojekte liefern

eine Vielzahl von möglichen Zielen und von Protein-codierenden Genen mit unbekannter Funktion, die aufgrund der hohen Kosten für das Screening von Wirkstoffkandidaten erst mühsam validiert werden müssen. Als weiteres Problem kommt die mangelnde Verfügbarkeit von Gewebebänken und die unterschiedliche Sprache der Pathologen hinzu.

Als neue Entwicklungen stellte er den Einsatz von kurzer Doppelstrang-RNA zur Zerstörung der messenger-RNA vor, die Vorteile gegenüber Antisense-Oligonukleotiden aufweist (geringere Konzentration, wesentlich längere Halbwertszeit) sowie von Aptameren (selektiven Proteinfängern) vor. Von den 200 im Jahre 1997 umsatzstärksten Arzneimitteln hatten die meisten einen 7G-Proteingekoppelten Rezeptor als Angriffspunkt. Als praktisches Beispiel der Targetsuche bei Aventis erwähnte er die Osteoarthritis, unter der allein in Deutschland 4 Mio. Patienten leiden. Bei der Erstellung von Genprofilen von Patienten wurden zunächst 270 möglicherweise beteiligte Gene entdeckt, die bei näherer Überprüfung auf rund 50 Gene eingegrenzt werden konnten. Diese werden z. Zt. weiter untersucht.

Abschließend wies er auf die große Bedeutung von nationalen und internationalen Netzwerken (z. B. mit der Akademia, außeruniversitären Forschungseinrichtungen, Biotech-Start-Ups) hin, ohne die die anstehenden Aufgaben nicht zu lösen seien.

Dr. Werner Kroll, Bayer Corporation, West Haven, ging in seinem Vortrag 'High throughput gene expression profiling to screen for drug effects and toxicity' zunächst auf die drängenden Probleme der forschenden Arzneimittelhersteller ein: Nach einer Studie der Boston Consulting Group von 2001 kostet die Entwicklung eines neuen Arzneimittels inzwischen 880 Mio. \$ und dauert 14,7 Jahre. 70-80% aller Entwicklungskandidaten scheitern in der klinischen Phase, davon etwa 35% aufgrund mangelnder Wirksamkeit, 35% aufgrund von Sicherheitsproblemen und 10 % aus ökonomischen Überlegungen. Anschließend stellte er die Bemühungen vor, durch den frühzeitigen und entwicklungsbegleitenden Einsatz der Toxikogenomik dem Scheitern von Entwicklungskandidaten vor allem in den späteren Phasen der klinischen Entwicklung entgegenzuwirken und dadurch die Entwicklungskosten zu senken. Allerdings ergaben Untersuchungen von Wirkstoffkandidaten an Hepatozyten, dass diese bis zu 13.000 Gene beeinflussen können. Diese hohe Zahl konnte aber schließlich auf ca. 750 Gene eingegrenzt werden. Vorteilhaft ist, dass Toxikogenomik-Untersuchungen mit geringen Substanzmengen (kleiner 1 mg) und geringem Zeitaufwand (ca. 2 Tage) durchgeführt werden können. Die bisher durchgeführten Versuche sind vielversprechend, da rund 80% der Substanzen den Kategorien akzeptable bzw. inakzeptable Toxizität bei Hepatozyten zugeordnet werden konnten.

Allgemeines Ziel der Pharmakogenomik ist letztendlich eine genbasierte Diagnose von Krankheiten und eine kausale Behandlung. Als Beispiele für bereits erfolgreich im Markt platzierte Pharmakogenomik-basierte Arzneimittel nannte er Trastuzumab und Imatinib.

Abschließend ging er auf den FDA-Workshop 'Pharmacogenomics/genetics in Drug Development and Regulatory Decision Making' vom Mai 2002 ein, bei dem die FDA ihr Interesse an diesen neuen Methoden gezeigt hat.

Als Ausblick erwartet er, dass

- Krankheitsdefinitionen künftig auf Mechanismen und nicht mehr auf Symptomen basieren
- aus zur Zeit einheitlichen Krankheiten heterogene werden und
- statt Universalarzneimitteln ('one fits all') künftig mehr individualisierte Therapien entwickelt werden

Dr. Michael Zühlendorf, Bayer AG, Wuppertal, erwähnte einleitend in seinem Vortrag 'Pharmacogenomic based clinical trials to improve drug development', dass die Zahl der bisher bekannten 500 Targets durch die Genomforschung auf 3.000 bis 5.000 (möglicherweise sogar bis 10.000) gesteigert werden kann.

Die Ansprechrate von Arzneimitteln sei zur Zeit sehr unterschiedlich und reiche von 25% in der Onkologie bis zu 80% bei neueren Antirheumatika.

Strategien zur Lösung der Probleme der Pharmaindustrie (sinkende/ stagnierende Zahl der NMEs; steigende R&D-Kosten; sich öffnende Schere zwischen Umsätzen und R&D-Kosten) beinhalten

- validierte neue Targets
- frühe Identifizierung von entwicklungswerten Wirkstoffkandidaten
- Optimierung von Entwicklungszeiten
- frühe Prüfung von Wirkstoffkandidaten mit Hilfe von Biomarkern bzw. Surrogatmarkern
- Mechanistisches Verständnis des Wirkungsmechanismus
- Identifizierung genetischer Marker und des Einflusses von Allelen auf die Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion (ADME) sowie Sicherheit und Wirksamkeit von Wirkstoffen.

Den Biomarkern maß er einen hohen Stellenwert bei, da mit diesen u. a. bereits sehr frühzeitig ein 'proof of concept' möglich sei.

Durch die Identifizierung der geeigneten Zielpopulation lassen sich die Entwicklungszeiten und -kosten oft erheblich reduzieren: So erfordert eine Ansprechrate von 10% eine klinische Studie mit 7000 Patienten über 12-18 Monate und Kosten von 70 Mio. \$, während bei 50% die Patientenzahl auf 300, die Studiendauer auf 3 Monate und der finanzielle Aufwand auf 1,5 Mio. \$ reduziert werden kann.

Ein erstes Beispiel, wo durch Vorauswahl von möglichen Respondern eine Arzneimittelentwicklung beschleunigt wurde, ist Trastuzumab, auf das etwa 1 Drittel der 25 bis 30% Brustkrebspatientinnen anspricht, die eine Überexprimierung des HER2-Rezeptors aufweisen. Ein weiteres Beispiel könnte das HIV-Präparat mit dem Wirkstoff Abacavir werden, auf das 5% der Patienten mit einer Hypersensitivität reagieren. Hier wird überlegt, mit Hilfe einer genetischen Analyse von 200.000 SNPs die potentiell verantwortlichen Gene zu identifizieren.

Zühlsdorf plädierte dafür, bereits jetzt schon Pharmakogenomische/ -genetische Untersuchungen in klinischen Studien zu berücksichtigen aber zumindest Blutproben einzufrieren. Diese könnten auch später noch, wenn die Genotypisierung billiger geworden ist oder das Verständnis individueller Variabilitäten zugenommen hat, getestet werden. Voraussetzung sei aber eine ordnungsgemäße Einverständniserklärung der Probanden. Kritische Punkte hierbei seien die Vertraulichkeit von Daten; das Recht auf Wissen bzw. Nicht-Wissen, die mögliche Weitergabe von Informationen an Familienangehörige; die Nicht-Weitergabe an Versicherungen und Arbeitgeber sowie die Frage, wo und für wie lange Proben gelagert werden und ob diese anonymisiert sein sollen.

Von der Pharmakogenomik/ -genetik wird erwartet, dass Subpopulationen identifiziert, angepasste Dosierungen ermittelt und evtl. fixe Kombinationen mit spezifischen Inhibitoren entwickelt werden können.

Derzeit findet in der pharmazeutischen Entwicklung ein Paradigmenwechsel statt, der durch folgende Entwicklungen geprägt ist: Frühzeitige Prüfung von Entwicklungskandidaten mit Hilfe von Biomarkern, Verwendung aller verfügbaren Daten für Modellierungs- und Simulationsversuche, schneller 'proof of concept', schnelle Entwicklung von ähnlichen Arzneimitteln bis zum 'proof of concept' und eine Parallelisierung der verschiedenen Forschungs- und Entwicklungsprozesse.

Zusammenfassend erwartet er folgende Einflüsse der Pharmakogenomik/ -genetik:

Forschung: Abschätzung der Toxizität, des Metabolismus und der Ansprechrate

Entwicklung: Genotypisierung der Patienten, Minimierung von Nebenwirkungen, Maximierung der Ansprechrate

Therapie: Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten, Neudefinition von Krankheiten, Individualisierung der Therapie

Prof. Dan Roden, Nashville, USA, gab in seinem Vortrag 'Implementing pharmacogenomics to improve drug therapy: where do we stand in 2002' zunächst einen kurzen Rückblick auf die Ursprünge der Pharmakogenomik/ -genetik (erste Beschreibung des Forschungsgebiets der Pharmakogenetik in

einem Buch von Prof. Werner Kalow im Jahre 1962) und einen Überblick über die vielen verschiedenen Definitionen für Pharmakogenomik/ -genetik, die inzwischen dazu geführt haben, dass diese beiden Begriffe entweder synonym verwendet oder zu 'Pharmacogenics, PGx' zusammengefasst werden.

Die Pharmakogenomik/ -genetik ist insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, z. B. Krebstherapeutika und Antiarrhythmika von großer Bedeutung. Bei aller Begeisterung über erste Erfolge in der klinischen Pharmakogenetik darf aber nicht vergessen werden, dass Assoziationen zwischen Genen und Krankheiten noch keine Kausalität begründen und deshalb umfassend validiert werden müssen. Und auch der Einfluss der Umwelt ist nicht zu unterschätzen: 'Genes load the gun, the environment pulls the trigger'. Trotz einer Flut von Daten über den Einfluss spezifischer DNA-Polymorphismen auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels gibt es erst wenige Beispiele für den Einsatz genetischer Tests vor der Verschreibung eines bestimmten Medikaments. Roden zeigte anhand von Beispielen (Antiarrhythmika; Verlängerung des QT-Intervalls) die vielfältigen Probleme und Schwierigkeiten auf, die eine breite Verwendung dieses Konzepts bisher verhindern. Wichtig sei, Proben von Teilnehmern an klinischen Studien aufzubewahren, um später auftretende Fragen oder Probleme abklären zu können. Auch er sprach die hiermit verbundenen ethischen Probleme an.

Weiterhin zeigte er Strategien auf, wie die Rolle der Genetik bei der Reaktion auf Arzneimittel bestimmt werden kann.

Th/cm, Berlin, den 12. September 2002