

INTERVIEW

SYSTEMBIOLOGIE

„Wir stochern noch im Nebel“

Christiane Walerich

Ein bisschen wie Science-Fiction wirkt das neue „Luxembourg Centre for Systems Biomedicine“. Was unter dem Namen zu verstehen ist, erklärt Rudi Balling, Direktor des neuen Uni-Forschungszentrums.

Woxx: Heute werden vor allem standardisierte Medikamente verschrieben. Die personalisierte Medizin scheint hier eine Wende einzuläuten?

Rudi Balling: Es ist leider so, dass die Medikamente, die in den letzten Jahrzehnten entwickelt wurden, nicht bei jedem Menschen gleich gut wirken. Diese Medikamente wurden von der Pharmaindustrie als sogenannte Blockbuster entwickelt - das sind Medikamente, die häufig einen Jahresumsatz von einer Milliarde Dollar haben. Bisher hatten die Forscher nicht das nötige Wissen, um von vornherein abzuschätzen, ob ein bestimmtes Medikament bei einer bestimmten Person wirkt oder nicht. Um ein Beispiel zu nennen: Viele Menschen leiden unter Bluthochdruck. Der kann dadurch verursacht sein, dass die Nieren nicht richtig funktionieren, dass Herzprobleme vorliegen oder dass eine Person ständig unter Stress steht. Bei diesen verschiedenen Arten von Bluthochdruck kann also nicht jedes Mal dasselbe Medikament wirken. Hier kommt der biomedizinische Fortschritt ins Spiel, denn durch die Entwicklungen in der Genomforschung werden sich mehr und mehr Möglichkeiten eröffnen, eine individuellere Diagnose zu erstellen. Das geschieht zum Teil über die DNA-Sequenzierung. Diese Technik, mit

der die Reihenfolge der Buchstaben in unserer Erbinformation ermittelt wird, wurde in den letzten Jahren stark verbessert. Die Sequenziergeräte sind kleiner und schneller geworden. Und die Technik ist jetzt wesentlich günstiger. Das erste menschliche Genom, das sequenziert wurde, hat noch rund 50 Millionen Dollar gekostet. Mittlerweile kostet das Verfahren nur noch 10.000 Dollar. Wir erwarten, dass der Preis in den nächsten zwei Jahren auf etwa 1.000 Dollar fällt. Ein menschliches Genom erfasst rund 30 Millionen Basenpaare, die abgelesen werden. Zur Auswertung benötigt man Computer. Die Biomedizin ist heute in der Lage, viele Daten zu generieren. Woran wir intensiv arbeiten, ist, diese Daten besser zu interpretieren. Eines muss man ganz klar betonen: Individuelle Frühdiagnostik ist nur dann sinnvoll, wenn nach der Diagnose auch etwas präventiv und therapeutisch unternommen werden kann.

Das Prinzip der Medikamenten-Blockbuster ist in die Krise geraten. Es ist zu teuer geworden, Blockbuster zu produzieren. Sie setzen große klinische Studien voraus, und der Ausschuss ist enorm: Am Ende werden von 250 getesteten Substanzen nur noch fünf zugelassen. Inwiefern ist die personalisierte Medizin günstiger - denn auch sie setzt ja einen großen Aufwand voraus?

Das stimmt. In den letzten zwanzig Jahren hat die Pharmaindustrie immer mehr investiert, aber nicht unbedingt neue Medikamente geschaffen: Die Medikamente wurden in der klinischen Phase getestet, im Tierver-

such und in der Zellkultur. Es wurde geprüft, ob sie überhaupt wirken und ob sie womöglich giftig sind. Dann wurden sie an 1.000 oder 2.000 Personen getestet. Die Nebenwirkungen, die hierbei trotz aller Vorversuche auftraten - wenn auch nur in einigen Fällen - waren natürlich inakzeptabel: Die Medikamente kamen nie auf den Markt. Die gesetzlichen Sicherheitsanforderungen, unter denen Nebenwirkungen toleriert werden, sind in den letzten 10 bis 20 Jahren enorm verschärft worden. Heutzutage würde Aspirin wahrscheinlich nicht mehr zugelassen. Jedoch besteht das eigentliche Problem darin, dass es unterschiedliche Varianten eines Krankheitsbildes gibt - etwa die schon erwähnten ver-

schiedene Arten des Bluthochdrucks. Letztlich braucht man also spezielle Medikamente für Subgruppen von Patienten. Dadurch wird auch das Blockbustermodell unhaltbar. Ich glaube schon, dass es in den nächsten Jahren weitere Medikamentenentwicklungen geben wird, aber sie werden sich auf kleinere Patientengruppen beziehen. Und es wird sich eine neue Industrie herausbilden.

Auch die Systembiologie ist personalisierte Medizin. Worum geht es hierbei?

Mein eigener Fachbereich an der Uni hat weniger mit Medizin zu tun als vielmehr mit Systembiologie. Ich bin

ZUR PERSON

Rudi Balling, 1953 in Daun-Pützborn geboren, ist ein deutscher Genetiker. Er ist Gründungsdirektor des Luxembourg 'Centre for Systems Biomedicine' an der Universität Luxembourg. Nach dem Abitur 1972 am Geschwister-Scholl-Gymnasium in Daun, studierte Balling von 1974 bis 1980 Ernährungswissenschaften an der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Von 1984 bis 1986 forschte der Biologe am Samuel Lunenfeld Research Institute des Mount Sinai Hospital in Toronto (Kanada) auf dem Gebiet der Entwicklungsbiologie an Imprintingmechanismen. Anschließend wechselte er in ein Labor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. 1991 habilitierte sich Balling und wurde Leiter einer Max-Planck-Arbeitsgruppe im Bereich der Immunbiologie in Freiburg im Breisgau. Neben seinen Professuren war er von 1993 bis 2000 als Direktor des Instituts für Säugetiergenetik am Helmholtz Zentrum München aktiv. Und fungierte zwischen 2001 bis 2009 als wissenschaftlicher Geschäftsführer des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig. Ab September 2009, konzentrierte sich Balling verstärkt auf die Erforschung systembiologischer Prozesse in intensiver Kooperation mit dem Institute for Systems Biology in Seattle, USA.



Rudi Balling, Direktor des neuen Uni-Forschungszentrums.

FOTO: LUXEMBOURG CENTRE FOR SYSTEMS BIOMEDICINE - LCSB

kein Mediziner, sondern Biologe. Aber wir arbeiten sehr eng mit Kliniken zusammen. Unsere Arbeit besteht darin, mittels Forschung die Ursachen der Entstehung von Krankheiten zu verstehen. Es geht darum, auf molekularer, zellulärer und mechanischer Ebene zu ergründen, wodurch eine Krankheit ausgelöst wird und wie sie sich dann weiterentwickelt. Das heißt, wir wollen erst einmal verstehen, was passiert, wenn ein Organismus nicht mehr in der Lage ist, bestimmte Dinge zu kompensieren, wie etwa den Bluthochdruck oder den Glucose-Spiegel bei einer Diabetes-Erkrankung. Oder was passiert, wenn Neurodegenerationen vorliegen - wie etwa bei Alzheimer oder Parkinson -, oder wenn sich ein Herzinfarkt entwickelt. Wir versuchen, die ersten Anlässe für diese Krankheitsbilder zu verstehen und mittels Biomarker zu lokalisieren, indem wir Blut untersuchen oder Organbiopsien vornehmen. Und zwar bevor die Krankheit für den Arzt oder den Patienten erkennbar ist. Das alles findet auf einer Stufe statt, auf der das Organ noch nicht geschädigt ist, der Stoffwechsel aber bereits leichte Veränderungen zeigt. Bei der Systembiologie geht es also um Frühdiagnostik. Die Resultate der Untersuchungen kommen dann in die Frühdiagnostik der Ambulanz oder Klinik, wo sie in die Behandlung eingehen können. Das ist das Ziel.

Auf der Basis von Blutwerten wird ein persönliches Krankheitsprofil erstellt?

Wenn heute jemand zum Check-up in ein Krankenhaus kommt und

ihm Blut abgenommen wird, dann werden 20 verschiedene Parameter untersucht: Cholesterin- und Hämoglobinwerte. In Zukunft werden wir das mit anderen Methoden machen, mit denen 1.000 solcher Parameter gleichzeitig erfasst werden können. Es werden zurzeit Methoden entwickelt, mit denen sich fast alle Eiweiße, die es überhaupt im Blut gibt, untersuchen lassen. Deren Anzahl liegt etwa bei Tausend. Zugleich können alle Stoffwechselprodukte im Blut untersucht werden - also Aminosäuren, Fette und Zucker. Und es scheint so zu sein, dass für die Entwicklung einer Krankheit nicht nur ein einzelner Faktor, etwa der Cholesterinspiegel oder der Zuckerwert, ausschlaggebend ist, sondern eine ganze Anzahl von ihnen: gleichzeitige Änderungen mehrerer Faktoren können dann als Zeichen einer bestimmten Erkrankung interpretiert werden. Wir sehen uns also mehrere Sachen gleichzeitig an. Dieses neue Verfahren ist komplizierter und nicht mehr mit den bisherigen Methoden der Medizin zu bewältigen. Die vielfältigen Veränderungen in unserem Körper werden hier mathematisch beschrieben und in eine Computersprache übertragen, in der mögliche Entwicklungen simuliert werden können. Im wesentlichen besteht also die Arbeit am neuen Zentrum für Systembiomedizin darin, ganz neue Versuche der mathematischen Beschreibung mit Experimenten zu verknüpfen.

Aber wie weit kann eine mathematische Simulation auf der Basis von Differentialgleichungen Lebensprozesse überhaupt wirklich erfassen?

Denn der Körper wird ja auch von der Psyche, von Stressfaktoren oder Umweltgiften beeinflusst?

Richtig. Modelle sind nie perfekt. Sie haben immer die Eigenschaft, dass man sie weiterentwickeln und verfeinern muss. Doch einiges lässt sich über Differentialrechnungen sehr gut schematisieren, etwa wenn jemand sehr viel läuft und sein Cholesterinwert dadurch niedriger ist. Der Mathematiker ist es egal, ob sie eine zeitliche Veränderung in einem Nährstoff oder in einer toxischen Substanz vor sich hat. Das ist der große Vorzug der Mathematik, dass sie in der Lage ist, so viele Dinge zu abstrahieren, Rückkoppelungen und Amplifizierungen vorzunehmen. Jedoch können Mathematiker oder Physiker diese Modelle nicht alleine konstruieren. Dazu sind auch Biologen und Mediziner nötig - also ein interdisziplinäres Team. Nach diesen Kriterien soll auch das neue „Luxembourg Centre for Systems Biomedicine“ aufgebaut werden. Das ganze Zentrum ist ein interdisziplinäres Zentrum.

Was ist das Ziel des „Centre for Systems Biomedicine“?

Unser Zentrum ist Teil der Universität, die bekanntlich 2003 gegründet wurde. Natürlich wollen wir junge Studierende ausbilden und zur Entwicklung der luxemburgischen und internationalen Wissensgesellschaft beitragen. Zu unserer Wissenschaft kann man folgendes zusammenfassend sagen: Wenn man Frühdiagnostik macht, dann geht es natürlich in erster Linie darum, Krankheiten zu verhindern,

bevor sie ausbrechen. Indem wir Krankheiten verhindern, leisten wir einen aktiven Beitrag zur Kostensparnis im Gesundheitssystem. Ich bin aber auch allgemein der Auffassung, dass sich im gesamten Gesundheitsbereich weit über die klassischen Bereiche der Pharmaindustrie hinaus bis hin zu Wellness und Lebensstil neue Geschäftsfelder öffnen. Es ist ganz offensichtlich: Die Leute sind gewillt, für ihre Gesundheit Geld auszugeben. Deshalb ist es meiner Meinung nach insgesamt für Luxemburg gut, in der Gesundheitsforschung vorne mit dabei zu sein.

Wann wird die Systembiologie praktikierbar sein?

Hier würde ich zwischen Diagnostik und Therapie unterscheiden. Die Diagnostik ist ja zum Teil schon sehr weit: Stoffwechselerkrankungen und andere Erkrankungen werden heute schon durch DNA-Diagnostik ermittelt. Die Therapie ist, auch wegen der langwierigen Sicherheitstests, noch nicht ganz so weit. Insgesamt sind die technischen Voraussetzungen mittlerweile gegeben. Jedoch müsste die Standardisierung weiter vorangetrieben werden, so dass das Verfahren der Systembiologie irgendwann auch in einer Arztpraxis oder im Krankenhaus umgesetzt werden kann. Noch ist die Vorhersagefähigkeit, wer welche Krankheit, wann, mit welcher Wahrscheinlichkeit bekommt, nicht befriedigend. Im Moment stochern wir noch etwas im Nebel. Es ist eben eine große Aufgabe, die vor uns liegt.

INTERVIEW

Es mutet nach viel Science-Fiction an: Die personalisierte Medizin will molekulare, zelluläre und mechanische Zusammenhänge verstehen, um auf dieser Basis individuelle Therapien anzubieten.

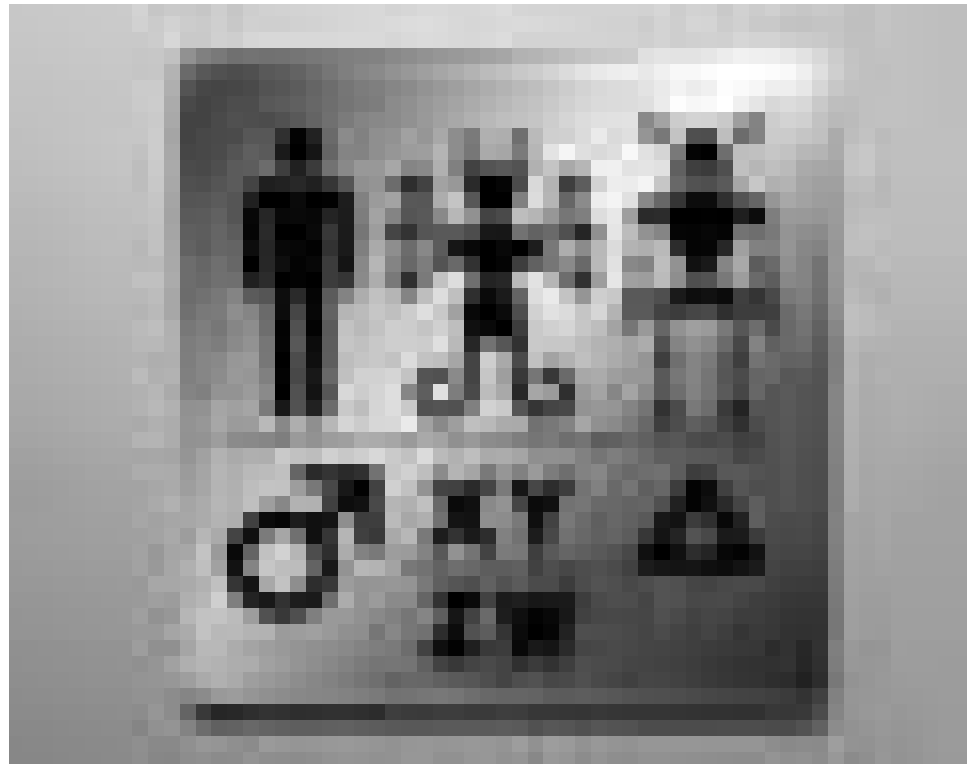


FOTO: FLICKR

Im Zusammenhang mit der Biomedizin wird eine Diskriminierung von Menschen befürchtet, die ein Krankheitsrisiko aufweisen. Fragen des Datenschutzes sind zu regeln.

Ich glaube, das betrifft nicht nur die personalisierte Medizin. Jeden Tag sind wir mit dieser Problematik konfrontiert, wenn wir das Internet benutzen. Ich bewerte den Schutz der Persönlichkeitsrechte sehr hoch. Das ist etwas, das wir hier in Luxemburg sehr ernst nehmen: Die Biobank befasst sich auch mit dieser Thematik. Es wird sehr darauf geachtet, wie ein „best practice-modell“ institutionalisiert werden kann. Wir wollen hier positive Maßstäbe setzen. Im „Luxembourg Centre for Systems Biomedicine“ werden wir zuerst im Bereich der Computerwissenschaften aktiv sein und dort wo Mediziner mit Patientengruppen zusammenarbeiten, werden Kontrollgremien eingerichtet werden. Transparenz ist für mich der Schlüssel in diesem Zusammenhang, denn nur so können wir deutlich werden lassen, dass Datenschutz bei uns höchste Priorität hat und ernst genommen wird.

Der Luxemburger Staat hat für die nächsten fünf Jahren 140 Millionen Euro in das Institut investiert. Im Moment besteht es nur aus zwei Wissenschaftlern. Es soll aber auf 150 ausgebaut werden. Ist es aber nicht vielleicht doch eine Schnapsidee, das Ganze ausgerechnet in Luxemburg anzusiedeln, wo es kaum biomedizinische Forschung gibt und auch das pharmakologische Umfeld fehlt?

Die 140 Millionen Euro erhält das Zentrum nicht alleine, sondern auch die Biobank sowie Kooperationen mit den USA werden über diese Mittel finanziert. Es stimmt, dass in Luxemburg noch kein Umfeld für biomedizinische Forschung vorhanden ist. Luxemburg hat mit dieser Forschung gerade erst angefangen. Das hat den Vorteil, dass man durchstarten kann. Allgemein hat sich die Forschung in den letzten Jahren massiv verändert. Sie ist internationaler geworden und läuft über Kooperationen. Ich war, bevor ich nach Luxemburg kam, sieben Monate am Harvard Institute in Boston. Heute arbeiten wir zusammen und es entsteht eine enge Zusammenarbeit zwischen der Uni Luxembourg und Harvard. Das gilt auch für Forschungsinstitute in Seattle und San Diego. Die Welt ist in diesem Sinne kleiner geworden, die Wissenschaftskooperation hört nicht an den Ländergrenzen

auf. Daher ist es auch ziemlich gleichgültig, an welchem Ort man sich befindet - womit nicht bestritten werden soll, dass Cluster oder wissenschaftliche Zusammenballungen ihren Reiz haben. Auch liegt Luxemburg geografisch sehr zentral in Europa. Man ist schnell in Saarbrücken, in Aachen, in Brüssel und auch in London.

Besteht nicht die Gefahr, dass die Systembiologie irgendwann sehr stark aus patentierten Verfahren bestehen wird und damit sehr teuer und letztlich nicht mehr für jeden zugänglich sein wird?

Man hat am Anfang, als die Biotechnologie sich zu entwickeln begann, alles patentiert, was man nur patentieren konnte. Dann hat man aber auch dazugelernt und gesehen, dass die Zahl der Patente für sich genommen völlig uninteressant sind. Die Patente kosten

nur Geld. Aber sie zu kommerzialisieren oder etwas aus ihnen zu machen - das ist die eigentliche Kunst. In der personalisierten Medizin geht es weniger um Stoff- als vielmehr um Verfahrenspatente. Ich selbst bin schon ein Anhänger von Patenten, denn ohne sie würden die Firmen ja auch keine Weiterentwicklung betreiben. Es hat schon einen Grund, dass es den Patentschutz gibt.

Wie soll sich in Zukunft ihre Zusammenarbeit mit der Biobank gestalten?

Die Biobank ist sehr eng mit den Krankenhäusern, aber auch mit anderen Biobanken in Europa verknüpft. Wenn sie erst einmal etabliert ist, verfügt sie bereits über attraktive Materialien. Wenn wir Ideen entwickelt haben, entweder auf der Basis von Tiermodellen oder molekularen Überlegungen, dann setzen wir uns mit den Wissenschaftlern in der Biobank zusammen und fragen, ob sie zu einem gewissen Thema Patientenkollektoren haben - dann veranstalten wir gemeinsame Forschung.

Eine letzte und persönliche Frage: Sie sind der zuständige Direktor dieses neuen Zentrums. Was wünschen Sie sich für die Zukunft?

Ich würde mir Rückenwind von der Luxemburger Bevölkerung wünschen, so dass wir alle in ein paar Jahren stolz darauf sein können, die Gesundheitsforschung in Luxemburg in den Fokus gestellt zu haben.

Das „Luxembourg Centre for Systems Biomedicine“

Beim neuen Zentrum der Systembiologie an der Uni Luxemburg steht ein ganz neuer Forschungszweig im Mittelpunkt. Er ist verbunden mit zwei weiteren umfangreichen Zukunftsprojekten, die im Dezember 2007 von der Regierung beschlossen wurden: Die „Integrated Biobank of Luxembourg“ hat die Aufgabe, Gewebe- und Blutproben zu sammeln und zu analysieren; bei einem weiteren Projekt geht es um das Aufspüren von Biomarkern bei Lungenkrebspatienten. Mit diesen Gründungen verfolgt die Regierung die Absicht, Luxemburg zu einem Standort für hochmoderne Diagnosetechnologien in der Humanmedizin zu machen. Für kaum ein anderes Vorhaben wurden in den letzten Jahren Weichen dieser Größenordnung gestellt: 140 Millionen Euro für fünf Jahre lässt die Regierung sich das Unternehmen Systembiologie kosten. Siehe: http://wwwde.uni.lu/luxembourg_centre_for_systems_biomedicine