

DER VIRTUELLE ZWILLING

Explodierende Gesundheitskosten, wirkungslose Arzneien, unerwünschte Nebenwirkungen: Um diese Probleme in den Griff zu bekommen, wollen Forscher eine virtuelle Kopie des Patienten erschaffen. Mit dem Konsortium „IT Future of Medicine“ bewerben sich die besten Mediziner, Molekularbiologen und IT-Experten Europas um ein Budget von einer Milliarde Euro.

VON THOMAS GABRIELCZYK

Wenn es nach Hans Lehrach geht, heißt es in der Arztpraxis der Zukunft nicht länger „Den Oberkörper freimachen“, sondern „Ihren Datenträger bitte“. Ein von dem österreichischen Genomforscher koordinierter Zusammenschluss der besten Wissenschaftler Europas und der weltweit größten IT-Firmen arbeitet daran, dass die Vision von einer Medizin, die der Einzigartigkeit jedes Patienten gerecht wird, schon bald Realität wird. Gemeinsam wollen sie im Computer ein umfassendes Simulationsmodell des Patienten und seiner Erkrankungen auf Basis seiner individuellen genetischen, biochemischen und anatomischen Daten erschaffen. Der

virtuelle Zwilling soll dem Arzt bereits vor der Behandlung zeigen, für welche Krankheiten der Patient anfällig ist, welche Medikamente bei ihm anschlagen und welche unnütz oder schädlich sind.

Anfang Mai 2011 präsentierten die Forscher ihr Projekt „IT Future of Medicine“ (ITFoM) auf der European Future Technologies Conference in Budapest als eines von sechs visionären „Leuchtturm“-Zukunftskonzepten. Im Frühjahr 2012 will die Europäische Kommission auf Basis der von den sechs Forscherkonsortien eingereichten Machbarkeitsstudien die zwei besten für eine Zehnjahresförderung auswählen. Dabei winkt pro Konsortium ein Gesamtbudget von bis zu einer Milliarde Euro.

„Wir erwarten, dass die datenreiche, rechenintensive Medizin in Zukunft bei vielen Krankheiten eine bessere, aber auch kostengünstigere Gesundheitsversorgung und Prävention ermöglichen wird als bisher“, sagt Lehrach. Allein die Vorhersage unwirksamer Therapien birgt nach Experteneinschätzung weltweit ein Einsparpotenzial von 100 Milliarden Euro pro Jahr.

Beispiel Krebsbehandlung: „Obgleich die Chemotherapie nur bei 30 Prozent aller Darmkrebspatienten wirkt, wird sie derzeit allen angeboten“, erklärt Lehrachs Mitstreiterin Angela Brand von der Universität Maastricht. Ein Luxus, den sich die unter wachsendem Kostendruck stehenden Gesundheitssysteme nicht länger leisten können. „Mithilfe des virtuellen Zwillinges wären wir in der Lage, jene 70 Prozent zu identifizieren, bei denen die 30 000 Euro teure Therapie nicht anschlägt“, ist Brand überzeugt.

„**Bevor ein Automechaniker** ein Auto repariert, zieht er Megabytes an Daten aus dem Bordcomputer, um den Schaden zu diagnostizieren und dann zielgerichtet das Richtige zu tun“, ergänzt Lehrach. „In der Medizin müssen die Ärzte bis heute mit weit weniger Daten tun.“ Dies zu ändern, daran arbeitet der bescheiden wirkende, beharrliche Forscher vom Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik seit zehn Jahren.

Das Ergebnis kann sich bereits jetzt sehen lassen. Das von ihm geschriebene, patentierte Programm „ModCell“ ist nicht weniger als ein virtuelles Modell einer Krebszelle. Es beinhaltet sämtliche bekannten Informationen über krebsrelevante Stoffwechsel- und Kommunikationswege, die zahlreichen daran beteiligten Eiweißmoleküle sowie DNA-Mutationen und deren Effekte auf die zelleigene Proteinfabrik. Lehrach und seine Firmenausgründung Alacris Theranostics, die ebenfalls am ITFoM-Projekt beteiligt ist, können mit diesem Programm bereits jetzt vorhersagen, welche Auswirkungen Merkmalsänderungen der Zelle wie bestimmte Mutationen auf das Krebsgeschehen haben. „Wir versuchen, die bereits vorhandenen Daten aus der Krebsforschung der letzten 20 Jahre in unser Krebszellmodell einzuspeisen und im Computer nachzuspielen, welches Medikament

für einen Patienten optimal wäre“, sagt Lehrach. Die Datenbasis für ihr Krebsmodell wollen die Forscher im ITFoM-Projekt nun erweitern und auch für andere Krankheitsbilder wie Diabetes Zellmodelle entwickeln.

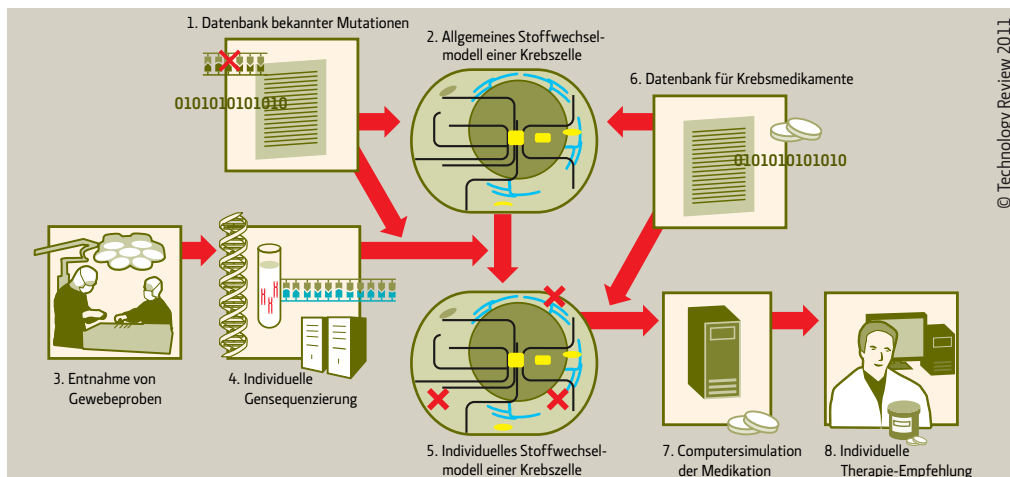
Das Konzept, die Medizin besser auf den individuellen Stoffwechsel der Patienten abzustimmen, ist allerdings nicht wirklich neu. Bereits seit Jahren bemühen sich Pharma- und Diagnostikfirmen, sogenannte Biomarker zu identifizieren, die Patientengruppen definieren, bei denen bestimmte Medikamente entweder besonders gut wirken oder im Gegenteil völlig unwirksam sind. Das vollmundig als „personalisierte Medizin“ bezeichnete Konzept zielt aber nicht wirklich auf den einzelnen Patienten. Vielmehr werden mit statistischen Methoden Patientengruppen ermittelt, bei denen bestimmte Stoffwechselwege vorhanden sind – oder eben nicht.

Ein Beispiel bildet das Brustkrebsmedikament Herceptin: Es blockiert ein bestimmtes Protein, das bei überbordender Produktion zur Bildung von Metastasen beitragen soll. Drei Viertel aller Brustkrebspatientinnen bilden dieses Protein allerdings nicht im Überschuss – eine Herceptin-Therapie wäre bei ihnen wirkungslos. Vor jeder Anwendung von Herceptin muss daher per Gentest überprüft werden, ob die Brustkrebspatientin vermehrt das Her2-Gen und sein Genprodukt, das Zelloberflächenprotein ERBB2, produziert.

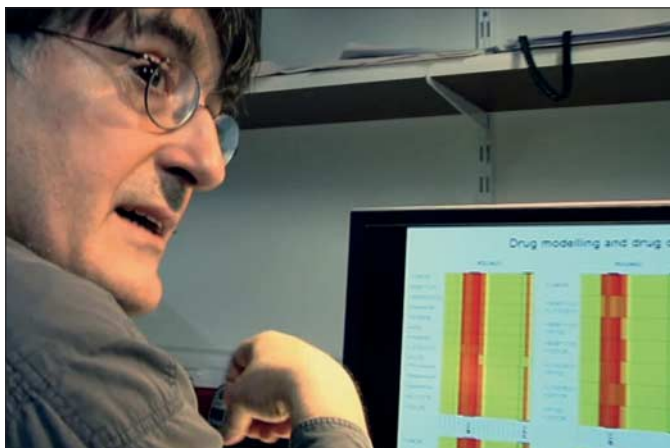
Ist der Test positiv, bedeutet das aber noch lange nicht, dass der Wirkstoff bei einer individuellen Patientin auch tatsächlich funktioniert. „Wir wissen, dass ein bestimmter Prozentsatz der Menschen auf ein bestimmtes Medikament ansprechen wird, aber nicht, ob eine individuelle Person zu diesem Kreis gehört“, sagt Lehrach. „Dadurch werden Heilungschancen verschenkt.“

Die individualisierte Krebsprognose auf der Basis eines individuellen Genoms – der kompletten Genausstattung der Patientin

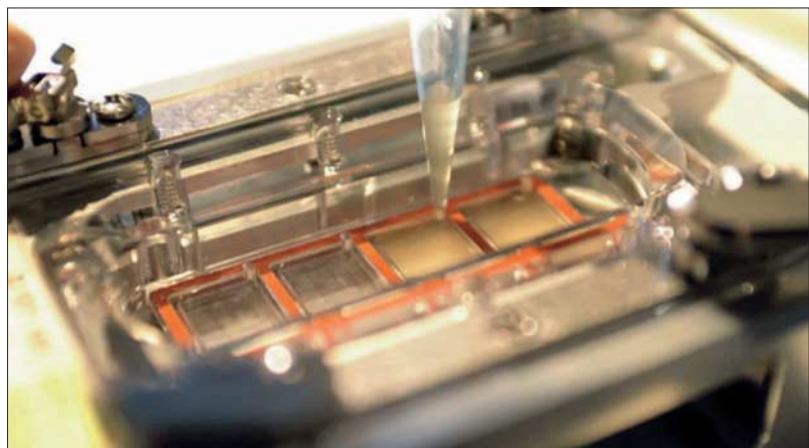
DER SIMULIERTE PATIENT ERÖFFNET NEUE CHANCEN.



Weg zur individuellen Krebstherapie: Eine Datenbank mit krebsrelevanten Mutationen (1) liefert die Basis für ein allgemeines Stoffwechselmodell der Zelle (2). Das Tumormaterial aus Gewebeproben des Patienten (3) wird sequenziert (4) – daraus werden die Basenfolgen der aktiven Gene gewonnen. Durch Vergleich mit dem allgemeinen Krebsmodell entsteht ein patientenspezifisches Modell (5). Mit Informationen aus der Datenbank bekannter Medikamentenwirkungen (6) wird die Therapie im Computer simuliert (7). Die Ergebnisse fließen in die individuelle Therapie-Empfehlung (8) ein.



Überzeugt vom Segen der Computermodelle: Genetiker Hans Lehrach in seinem Labor am Max-Planck-Institut für Genetik in Berlin.



Analyse der persönlichen DNA-Daten: Aus dem Tumorgewebe gewonnene DNA wird in einen „Next Generation Sequencer“ geladen.

– könnte hier zwar helfen, ist derzeit allerdings noch eine teure und langwierige Angelegenheit. Denn die Sequenzierung eines individuellen Genoms kostet knapp 10 000 Euro und dauert etwa zwei Wochen. Zwar ist absehbar, dass dies nicht lange so bleiben wird. Denn der Preis für Erbgutanalysen sinkt permanent, getrieben durch technologische Verbesserungen der Sequenzierungsverfahren.

So sollen sogenannte Echtzeitsequenzer der dritten Generation in puncto Wirtschaftlichkeit schon bald den Durchbruch für Reihenuntersuchungen bringen. Diverse Prototypen befinden sich derzeit bereits in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium. Mit ihrer Markteinführung rechnen Experten spätestens in den nächsten fünf bis zehn Jahren. Die neue Gerätegeneration eröffnet eine Analysezeit von 15 Minuten bei Kosten von etwa 100 Euro pro Genom. Die Tumor-DNA eines Patienten ließe sich damit noch während einer Operation analysieren.

Noch ist die Datenbasis für Krebszellmodelle allerdings sehr dünn, denn bislang sind nur wenige Patientengenome entziffert. Doch ändert sich diese Situation durch Großforschungsprojekte wie das 2009 gestartete internationale Krebsgenomprojekt dramatisch. In diesem Projekt sollen sämtliche Krebsarten mit ihren typischen genetischen Abweichungen sequenziert werden. Um krankheitsrelevante Prozesse zu identifizieren, wird in dem 2010 begonnenen internationalen Epigenom-Konsortium verglichen, welche Gene in gesunden Blutzellen und in Leukämiezellen abgelesen werden können und welche dauerhaft stumm bleiben. Und im seit drei Jahren laufenden Treat1000-Projekt sollen 1000 Genome von Krebspatienten erfasst und mithilfe von ModCell analysiert werden. Diese und viele weitere Datenquellen wollen die ITFoM-Gruppen nutzen.

Um den virtuellen Zwilling des Patienten im Computer entstehen zu lassen, benötigen die derzeit 56 am ITFoM-Projekt beteiligten Forschungsgruppen (siehe Steckbrief auf S. 48) aber noch weit mehr als nur die individuellen DNA-Sequenzen. Denn

um das Verhalten der Zelle möglichst realitätsnah im Computer nachzustellen, brauchen sie auch Informationen über die Gesamtheit der von den Genen codierten Eiweiße – das sogenannte Proteom – und Stoffwechselprodukte – das Metabolom – einer Zelle. Kompliziert wird die Analyse des Proteoms, Metaboloms und der Gesamtheit der abgelesenen Gene – des Transkriptoms – dadurch, dass sich deren Zusammensetzung abhängig von den Umweltbedingungen ständig ändert. Der Weiterentwicklung bereits existierender Analysetechniken, mit denen diese Variationen quantitativ erfasst werden können, ist deshalb ein eigener Forschungsschwerpunkt innerhalb des Projektes gewidmet. „Wir brauchen nicht nur einige molekularbiologische Daten“, beschreibt Lehrach die Herausforderung. „Wir wollen ein integriertes anatomisches und molekulares Modell des Patienten.“

ZIEL: EIN INTEGRIERTES MOLEKULARES MODELL DES PATIENTEN.

Dass dies nicht im Alleingang von einzelnen Forschungsgruppen zu stemmen ist, zeigt sich schon darin, dass die Analytikspezialisten sich bei der Zulieferung der Patientenmaterialien aus den Kliniken eng mit den behandelnden Medizinern abstimmen müssen. Gewebe, DNA, Proteine und Stoffwechselprodukte müssen hier in immer gleicher Weise entnommen werden, damit das Computermodell der Patienten valide, tatsächlich vergleichbare Ergebnisse liefert – zum Beispiel über die Auswirkungen einer Medikamentenverabreichung. Um dies zu erreichen, sind Spitzenforschergruppen wie jene des österreichischen Experten Kurt Zatloukal von der Medizinischen Universität Graz in das Projekt eingebunden. Sie beschäftigen sich bereits seit Jahren im Rahmen von EU-Projekten mit der Aufstellung europaweiter Standards bei der Behandlung von Patientenproben und der geschützten Speicherung von Patientendaten.

Auch die zu speichernden und datenschutzkonform zu verarbeitenden Datenmengen stellen die am ITFoM-Projekt beteiligten IT-Firmen und Bioinformatik-Spezialisten vor große Herausforderungen. Derzeit verdoppelt sich die Menge dieser Daten alle neun Monate, die Datenverarbeitungsgeschwindigkeit dagegen nur alle 18 Monate. Experten schätzen

Anzeige



Vor der Genomanalyse: Ein Ultraschallgerät zerlegt das Patientenerbgut in kleine Bruchstücke.

ihren Stoffwechsel zugeschnittene Behandlungskonzepte stark steigen dürften. Die Modelle nützen auch den Kostenträgern des Gesundheitssystems, deren Aufwendungen signifikant sinken. Nicht zuletzt würde der virtuelle Zwilling aber auch die Arbeit der Ärzte erleichtern. Denn allzu oft stehen auch die engagiertesten Mediziner der stetig anschwellenden Informationsflut hilflos gegenüber. „Pro Stunde erscheinen weltweit etwa 30 Publikationen über Krebs“, sagt Hans Westerhoff, Professor für Systembiologie und Leiter des Forschungsschwer-

den Speicherbedarf innerhalb des ITFoM-Projektes auf das 1000- bis 100 000-fache aller derzeit weltweit gespeicherten Inhalte. Gefragt sind also unter anderem selbstlernende Algorithmen, mit denen die Modelle so trainiert werden können, dass sie die Situation im Patienten möglichst realitätsnah abbilden. Die größte Aufgabe kommt jedoch den Systembiologen wie Lehrach und Westerhoff zu, die alle Informationen in ihren Modellen zusammenführen.

punkts Datenintegration im ITFoM-Projekt. Auch er sieht klare Vorteile des virtuellen Zwillings gegenüber den heutigen, nicht auf den einzelnen Patienten abgestimmten Behandlungsleitlinien. „Wenn wir die Ärzte dazu bringen, zuerst einmal die von ihnen vorgeschlagene Therapie an einem virtuellen Zwilling des Patienten auszuprobieren, und der fällt tot um, dann haben wir sozusagen eine zweite Chance gewonnen. Je mehr Ärzte wir von diesem Vorgehen überzeugen können, desto besser für die Patienten.“

Trotz der großen Herausforderungen sind die Wissenschaftler optimistisch, dass ihr Ansatz funktioniert und schnell in die medizinische Praxis umgesetzt werden kann. Auch einen Zeitplan gibt es bereits: In den ersten fünf Jahren sollen, ähnlich wie beim ModCel-Modell, das deutsche Fördermittelgeber zweimal als „zu innovativ“ ablehnten, zunächst allgemeine Prototyp-Modelle des Menschen entstehen. Parallel dazu wollen die im ITFoM-Projekt engagierten Firmen IBM (Systemarchitektur), Intel (Neue Prozessorarchitekturen), Microsoft (Systembiologie-Software), Amazon (Multi-Petabyte-Datenspeicherung und -verarbeitung), Oracle (Datenbankentwicklung), Xerox (Maschinenlernen) und Siemens (Bioinformatik) Werkzeuge entwickeln, mit denen diese Modelle individualisiert werden können. Bis 2014 wollen die Forscher dann für die geschaffene Infrastruktur bei den Entscheidungsträgern werben, um die modellbasierte, individualisierte Medizin in das Gesundheitssystem integrieren zu können.

Davon profitieren in erster Linie die Patienten, deren Heilungschancen durch präzise auf

In Heft 1/2012 stellen wir den vierten Kandidaten für ein Leuchtturmprojekt vor: Guardian Angels – vernetzte autonome Sensoren für die Überwachung von Kindern und Senioren.

Das Konsortium

Hans Lehrach am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin koordiniert das ITFoM-Konsortium, zu dem insgesamt 56 Teams aus der Grundlagenforschung und aus Unternehmen gehören.

Die Gruppen der Medizinischen Plattform um Koordinator Kurt Zatloukal von der Medizinischen Universität Graz liefern alle klinischen Daten, die erforderlich sind, um die Modelle zu individualisieren, etwa Informationen zur Krankengeschichte, über Blut- und Gewebeprobe sowie Aufzeichnungen der Medikamentenwirkung – und zwar in standardisiertem Format.

Die Gruppen der Analytischen Plattform um Hans Lehrach entwickeln die analytischen Technologien, um DNA-, Protein- und Stoffwechselformen, Gewebeveränderungen und alle anderen krankheitsrelevanten Parameter automatisch und mit hohem Durchsatz zu erfassen.

Die Arbeitsplattform Informationstechnologien, deren Aktivitäten Mark Girolami vom University College London aufeinander abstimmt, befasst sich mit der Entwicklung von Datenbank-, Speicher-, Verarbeitungs- und Datenschutzkonzepten, die eine Verarbeitung und Analyse der immensen Datenmengen des ITFoM-Projektes gestatten.

Bei der Datenintegration, die notwendig ist, um den virtuellen Patienten am Computer entstehen zu lassen, hält Hans Westerhoff von der Freien Universität Amsterdam die Fäden in der Hand. Viele der 24 Kernmitglieder des Konsortiums und 32 Kooperationspartner arbeiten in mehreren der vier Arbeitsschwerpunkte.

■ www.itfom.eu