

## Individualisierte Tumorthherapie mittels Pharmakogenomik

Matthias Schwab

### Wissenschaftliche Grundlagen

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Arzneimitteln entwickelt, die erstmals eine wirksame medikamentöse Therapie von zuvor nicht behandelbaren Krankheiten ermöglichen. Trotz dieser großen Fortschritte sind mangelnde Wirksamkeit und/oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen bisher ungelöste Probleme. So zeigen 20 bis 50 % der Patienten keine oder nur unzureichende therapeutische Effekte oder die Therapie muss trotz guter Wirksamkeit wegen Arzneimittelnebenwirkungen abgebrochen werden. Sieht man von Über- und Unterdosierungen eines Medikaments als verantwortlichem Mechanismus ab, sind die Ursachen für mangelnde Wirksamkeit oder Nebenwirkungen noch weitgehend unbekannt. Mit neuen Erkenntnissen aus dem humanen Genomprojekt erhofft man sich, diese Probleme besser lösen zu können. Es wird erwartet, dass sowohl neue krankheitsrelevante Gene als auch therapeutische Zielstrukturen auf genetischer Ebene, insbesondere für onkologische Erkrankungen, identifiziert werden. Damit soll es möglich werden, dem einzelnen Patienten eine für ihn maßgeschneiderte Therapie zukommen zu lassen mit dem Ziel, den Therapieerfolg zu optimieren und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren. Beispiele, die diesen Zusammenhang belegen, sind aus der Tumorthherapie bekannt. Für ausgewählte Arzneistoffe sind bereits heute schon genetische Tests zur Therapieoptimierung in der klinischen Anwendung.

### Ziele

Vorrangiges Ziel der Pharmakogenomik ist es, klinische Konsequenzen aus der genetischen Variabilität relevanter Drug targets abzuleiten und diese in der prädiagnostischen Diagnostik für Patienten einzuführen. Wir nutzen darüber hinaus genomweite Ansätze zur Identifizierung neuer Gene, die an der Entstehung von Erkrankungen beteiligt sind. Dies soll zu einer verbesserten Krankheits- und Therapieklassifikation auf molekularer Ebene führen und es zudem erlauben, eine spezifische Arzneimitteltherapie bei genetisch definierten Untergruppen von Patienten zu etablieren. Eine zukünftig individualisierte Arzneimitteltherapie soll das Ansprechen auf Medi-

kamente verbessern und Nebenwirkungen vermeiden (Abb. 1).

### Strategie

Zur Umsetzung unserer Ziele wenden wir die bisher etablierten "-omics" Technologien und Methoden an, wie sie beispielhaft in Abb. 2 dargestellt werden. Eine wesentliche Voraussetzung für unsere Untersuchungen sind geeignete Patientenkohorten und Biobanken, die valide Informationen zum Therapieansprechen und/oder zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen enthalten. Ein holistischer Ansatz unter Einbeziehung bioinformatischer Expertise ermöglicht die Auswertung und Interpretation der so generierten komplexen Daten.

### Individualized tumor therapy by means of pharmacogenomics

Variation in drug disposition and response among patients is a major concern associated with many pharmaceutical agents used in all disciplines of medicine. The clinical relevance of variability is most evident with drugs with a narrow therapeutic window (i.e. the dose used is close to the dose probably resulting in drug-related toxicity in most individuals). With increasingly available information from the Human Genome Project "Pharmacogenomics" aims to elucidate the genomic

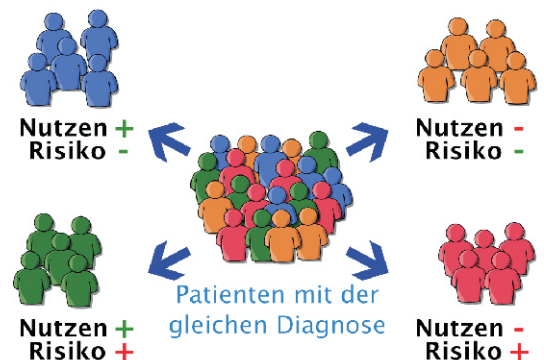


Fig. 1: Individualization of Drug Therapy: benefit and risk

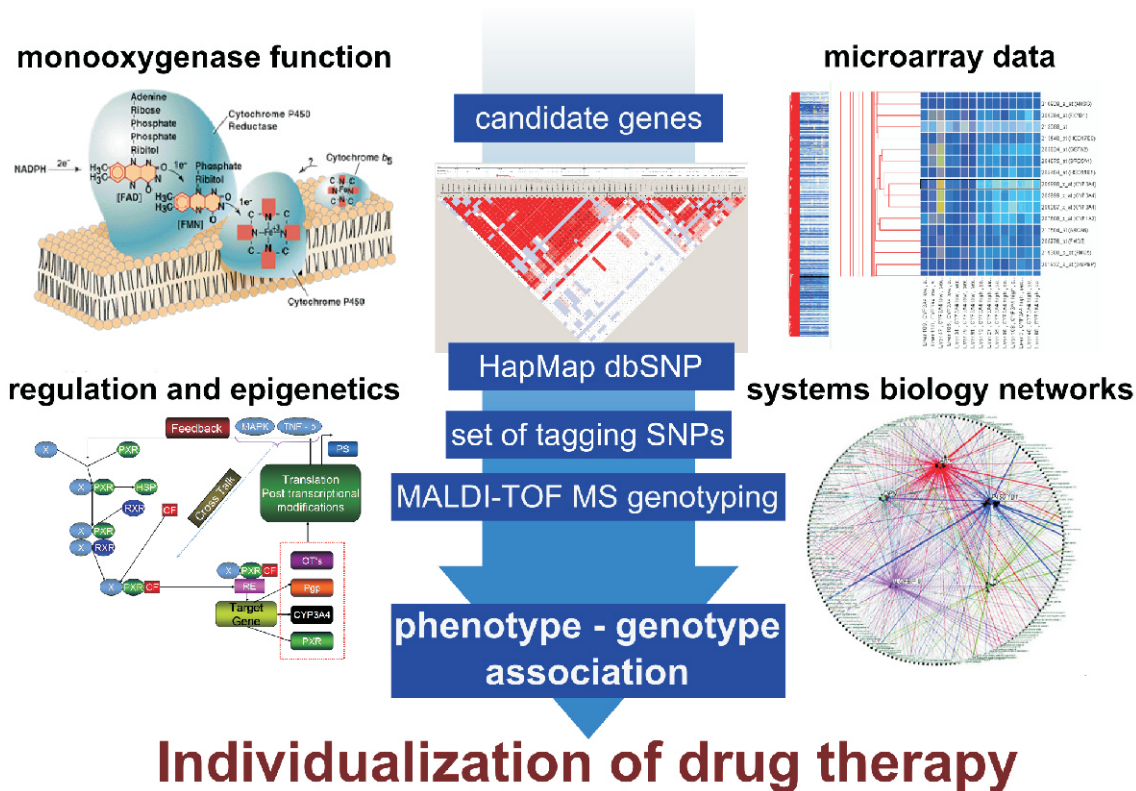


Fig. 2: Strategy of Pharmacogenomics.

key players of drug efficacy and toxicity. There is considerable evidence that profound effects on patient outcome and toxicity are largely contributed by polymorphisms in genes encoding for instance drug metabolizing enzymes, drug transporters and other relevant drug targets (e.g. immunological key molecules). Single genetic factors mostly fail to explain all variation of a complex phenotype such as drug response. Therefore, a more holistic approach addresses genetic polymorphisms in comprehensive biological/ pharmacological pathways. Recently developed “-omics approaches” (e.g. genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics) will aid in the identification of further putative targets for better prediction of drug response and will complement each other. Microarray technologies (e.g. cDNA arrays, GWA) are helpful to identify novel susceptibility genes, to redefine disease diagnosis and to predict therapy response to specific drugs.

**Projektleitung**

Prof. Dr. Matthias Schwab\*  
Prof. Dr. Hiltrud Brauch

Institut für Experimentelle und Klinische  
Pharmakologie und Toxikologie des  
Universitätsklinikums Tübingen,  
Abteilung für Klinische Pharmakologie  
Otfried-Müller-Str. 45  
72076 Tübingen

\*Leiter des Dr. Margarete Fischer Bosch-  
Institut für Klinische Pharmakologie am  
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

\*Mitglied des Interfakultären Zentrums  
für Pharmakogenomik und Arzneimit-  
telforschung der Universität Tübingen  
(ICEPHA)

Tel.: 0049/(0)711/8101 3700  
Fax: 0049/(0)711/85 92 95

matthias.schwab@ikp-stuttgart.de  
hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de

www.ikp-stuttgart.de

