

Florett statt Schrotflinte

Luxemburger Start-ups und Wissenschaftler arbeiten daran, medizinische Behandlungen stärker auf den individuellen Patienten zuzuschneiden

Von Thomas Klein

Nicht zuletzt die Corona-Pandemie hat gezeigt, wie unterschiedlich Menschen auf Krankheiten und medizinische Behandlungen reagieren. Während es statistisch eindeutig ist, dass die Infektion schwerer verläuft, jeder älter, dicker oder kranker eine Person ist, gibt es doch immer wieder Fälle, in denen 95-jährige den Virus schadlos überstehen, während 33-jährige Fitnessstrainer dem Virus erliegen.

In den letzten Jahren hat die medizinische Forschung verstärkt versucht, diesen Unterschieden Rechnung zu tragen und die individuellen Eigenheiten von Patienten bei der Diagnose und Behandlung zu berücksichtigen. Dieses Prinzip wird als „Personalisierte Medizin“ bezeichnet. „Zuvor wurden Krankheiten in sehr grobe Schubladen eingeteilt. Es wird zunehmend klarer, dass nicht nur die Patienten sehr unterschiedlich sind, sondern auch die biologischen Mechanismen, die den Krankheitsverlauf bestimmen“, sagt Ulf Nehrbaas, der CEO des „Luxembourg Institute of Health“ (LIH). „Selbst bei großen und gut erforschten Krankheitsbildern sind viele Routinemedikamente auf dem Markt, bei denen immer noch nicht genau bekannt ist, zu welchem Patienten sie passen. Das wird dann in der Regel nach dem Prinzip „Trial and Error“ ausprobiert.“

So werden beispielsweise bei der Behandlung von entzündlichen chronischen Krankheiten so lange unterschiedliche Behandlungsmethoden angewendet, bis der Patient darauf anspricht. Diese Vorgehensweise kostet nicht nur Zeit, sondern setzt den Patienten auch Wirkstoffen aus, die möglicherweise Nebenwirkungen entfalten. Für die Gesundheitssysteme entstehen entsprechend hohe Kosten, wenn dem Patienten Medikamente verabreicht werden, die über die DNA-Analyse hinausgehen. Die Personalisierte Medizin versucht nun, diesen Ansatz mit der Schrotflinte mit einer sehr hohen Streuung durch einen präzisen Eingriff zu ersetzen, indem sie genau vorhersagt, welcher Wirkstoff dem individuellen Patienten im aktuellen Stadium des Krankheitsverlaufs helfen kann.

Komplizierter als erhofft

Auftrieb bekam die Idee der Personalisierten Medizin, nachdem das menschliche Erbgut entschlüsselt war und die Kosten für die Sequenzierung des individuellen Genoms im letzten Jahrzehnt rapide sanken. Die Wissenschaftler nahmen an, dass man die meisten Krankheiten gezielter ausschalten kann, wenn man erstmal die genetischen Ursachen kannte. Tat-



Ulf Nehrbaas, CEO des Luxembourg Institute of Health. Foto: LIH

● Bisher erfolgte der Einsatz von Medikamenten oft nach dem Prinzip „Trial and Error“.

Ulf Nehrbaas

sächlich war das aber komplizierter, als zunächst erhofft. „Man hat zum Beispiel versucht, die Eigenheiten eines Tumors auf der Grundlage einer Gensequenzierung zu bestimmen. Allerdings ist das nur in acht Prozent der Krebsfälle gelungen und nur in vier Prozent der Fälle konnte man eine Therapieempfehlung ableiten“, so Ulf Nehrbaas. „Das heißt, da brauchen wir einen neuen Ansatz, der über die DNA-Analyse hinausgeht.“

Es gibt also zahlreiche weitere Faktoren, die bestimmen, welche Form eine Krankheit annimmt. Dazu zählen genetische Veranlagungen, die Umwelt eines Patienten, seine Ernährung oder sogar die Zusammensetzung seiner Darmbakterien. Um das Zusammenspiel all dieser Aspekte zu bestimmen, sind einerseits komplexe Modelle erforderlich, bei denen neue Technologien wie künstliche Intelligenz helfen können.

Zum anderen werden inzwischen neue Diagnosemethoden entwickelt, um die Krankheitsbilder differenzierter zu bestimmen. Daran arbeitet César Pascual García vom Luxemburger Institut für Wissenschaft und Technologie (LIST). García koordiniert ein Team von Materialwissenschaft-

lern, Chemikern, Immunologen und Informatikern, die einen neuen Sensortyp entwickeln möchten, um beispielsweise Tumore zu klassifizieren. Sie untersuchen sogenannte Biomarker in Patientenproben, Proteinfragmente, die Informationen darüber liefern können, wo eine Mutation aufgetreten ist, die den Krebs verursacht hat, und die neue Therapiestrategien liefern können. Die besondere Schwierigkeit, erklärt Pascual García, besteht darin, dass solche Mutationen in Millionen von Variationen auftreten können und die Sensoren, unterstützt von Computerprogrammen, in der Lage sein müssen, mit einer entsprechenden Anzahl verschiedener Biomarker fertig zu werden. Das Besondere an dem System, an dem García und Kollegen arbeiten, ist, dass es eine große Anzahl von Proteinvariationen erkennen kann und sogar flexibel programmiert werden kann, um bestimmte Mutationen zu erkennen.

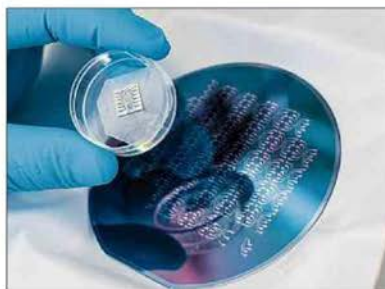
Auf diese Weise soll der Sensor helfen, Therapieempfehlungen zu geben und das Immunsystem der Patienten mit Hilfe von Medikamenten gezielt gegen den Tumor zu mobilisieren. Sollte sich das System als zuverlässig erweisen, sollen verschiedene Wege der Vermarktung der Technologie geprüft werden. Das könnte beispielsweise durch die Gründung von Spin-off-Unternehmen in Luxemburg oder durch eine Auslizenzierung der Technologie an Kooperationsunternehmen geschehen.

Fassgenauere Therapien

Ein weiterer Wissenschaftler in Luxemburg, der in Bereich der Personalisierten Medizin arbeitet, ist Jens Schwamborn. Der Professor der Uni Luxemburg hat 2019 das Start-up OrganoTherapeutics mitgegründet, um ein Verfahren zu vermarkten, das aus Hautzellen eines Patienten Stammzellen gewinnt, aus denen dann millimetergroße dreidimensionale „Mini-Gehirne“ gezüchtet werden. Diese Organoide weisen im Wesentlichen die gleichen individuellen Eigenschaften auf wie das Mittelhirn des Patienten. Diese Gehirnmodelle nutzt das Unternehmen, um dann die Wirksamkeit von Medikamenten gegen Parkinson zu testen. „Natürlich geht es nicht darum, einen Wirkstoff für eine einzelne Person herzustellen, weil das wirtschaftlich nicht darstellbar wäre. Die Idee ist, dass man sich verschiedene Individuen anschaut, um Prototypen für bestimmte Gruppen von Patienten zu finden, die ähnliche genetische Merkmale haben. Ein Medikament, das bei dem Prototypen wirkt, funktioniert wahrscheinlich auch bei den anderen Patienten der Gruppe“, so Schwamborn. Wenn das Verfahren zur Herstel-



César Pascual García vom Luxembourg Institut für Wissenschaft und Technologie (LIST). Foto: Guy Wolff



Links: Am LIST wird ein neuartiger Diagnose-sensor entwickelt. Foto: Guy Wolff

Rechts: Am Darmmodell Humix sollen Medikamente getestet werden. Foto: Humix

● Es geht nicht darum, einen Wirkstoff für einen einzelnen Patienten zu finden.

Jens Schwamborn

lung der Organoide stärker automatisiert und damit günstiger ist, kann sich der Forscher auch vorstellen, mit der Methode individuelle Therapieempfehlungen zu geben. „Wir können für einzelne Patienten ein Hirnorganoid-Modell herstellen und dann zehn Medikamente in der Petrischale darauf testen. Damit könnten wir dann dem behandelnden Arzt einen informierten Vorschlag machen, welche Behandlung am viersprechendsten ist“, sagt Schwamborn.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgen auch die Forscher des LIH in einem Projekt, das sich der Bekämpfung von Tumoren im Verdauungstrakt und im Gehirn widmet. „Dabei bringen wir Tumorgewebe, das wir zuvor dem Patienten operativ oder durch eine



Biopsie entnommen haben, durch ein spezielles Verfahren mithilfe eines 3-Drucker auf einer Oberfläche auf und erzeugen so Nano-Tumoren, die einige Tage lebensfähig sind“, erklärt Ulf Nehrbaas. „An diesen Modellen testen wir dann die Wirksamkeit von bis zu 20 auf dem Markt verfügbaren Medikamenten für diesen speziellen Tumor.“

Wie OrganoTherapeutics ist auch Humix eine Angründung aus dem „Luxembourg Centre for Systems Biomedicine“ und hat sich ebenfalls auf neurodegenerative Erkrankungen und insbesondere auf Parkinson spezialisiert. „Nur fünf Prozent der Krankheit sind genetisch bedingt. Der Rest geht auf Umwelteinflüsse zurück“, erklärt Pranjal Shah, einer der Mitgründer des Unter-

nehmens den Minidarm mit einem Gehirnmodell eines Forschungspartners in Dänemark verbinden und so die Wechselwirkungen der beiden Organe bei der Entwicklung von Krankheiten wie Parkinson und Alzheimer studieren.

Mit dem Humix-Modell soll aber nicht nur die Wirksamkeit von Medikamenten bestimmt werden, es soll auch ermöglichen, die Effekte von Probiotika und der Ernährungsweise auf die Gesundheit eines Patienten zu messen.

Zusammenfügen zum Gesamtbild

Ähnlich widmet sich auch das Start-up NIUM dem Thema Ernährung. Geegründet wurde das Unternehmen von dem Bioinformatiker Alberto Noronha, der in seiner Doktorarbeit an der Universität Luxemburg an der Entwicklung eines virtuellen Modells des menschlichen Stoffwechsels mitarbeitete, das ebenfalls die Bedeutung der Bakterienstämme im Darm miteingerechnet. „Die ganze Idee hinter der Gründung des Unternehmens bestand darin, dass wir dieses Modell des Metabolismus nutzen, um die Reaktion des Körpers auf Nahrungsmittel zu bestimmen“, so Alberto Noronha. „Dadurch können wir nachvollziehen, wie einzelne Individuen auf eine bestimmte Kost reagieren.“

Auf Basis dieses Modells will das Unternehmen nicht nur individuelle Empfehlungen für eine gesündere Lebensweise geben, zum Beispiel Diätpfeiler kennen davon profitieren, sondern hilft auch Lebensmittelkonzernen dabei, die gesundheitlichen Effekte ihrer Produkte zu testen. Aktuell arbeitet das Unternehmen bereits mit Ferrero Open Innovation zusammen.

Bisher steht die Personalisierte Medizin noch am Anfang. Viele der Modelle müssen noch validiert werden, um zu beweisen, dass sie auch tatsächlich das messen, was sie messen möchten. Daher brauchen die Forscher und Unternehmen vor allem eine Menge Daten. „Eines unserer Hauptziele für die kommenden Jahre besteht darin, saubere und standardisierte Daten zu gewinnen, um diese Krankheits- und Patientenmodelle zu trainieren“, sagt Ulf Nehrbaas. Je mehr wir wissen, desto besser verstehen wir das Wesen der Krankheit und können Gruppen der Patienten bilden. Mit dem Wissen können wir uns dann detaillierter anschauen, was Mitglieder einer solchen Gruppe gemeinsam haben. Zum Beispiel Ernährung sie sich ähnlich, waren sie Herbiziden ausgesetzt oder gibt es ein geografisches Muster bei den Erkrankungen? Mit jeder Korrelation, die besser verstanden wird, kann man nicht nur Risikofaktoren und genetische Veranlagungen ableiten, sondern auch Diagnose- und Behandlungsmethoden verbessern, erklärt Nehrbaas.

Durch die Technologie könnten auch Darmmodelle individueller Patienten und ihres spezifischen Mikrobioms, also der Zusammensetzung der Darmbakterien, erstellt werden, erklärt Shah. Im nächsten Schritt will das