

Kapitel 8

Omics-Technologien²

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts erlebt der biomedizinische Bereich eine Revolution, die auf zwei parallelen Entwicklungen beruht. Einerseits stehen immer schnellere, hochauflösende und übergreifende molekulare Analyseverfahren zur Verfügung, die auch zunehmend kostengünstiger werden. Andererseits macht die Entwicklung der Bioinformatik die enorme Datenflut einer Interpretation besser zugänglich (siehe Kap. 11).

Die für die Personalisierte Medizin massgeblichen Treibertechnologien werden im Folgenden detailliert vorgestellt und durch Beispiele illustriert. Dazu gehören neben der Erhebung genomischer Daten (Genomik) weitere Analyseverfahren wie die Epigenomik, Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik und Mikrobiomik.

8.1. Genomanalyse durch DNA-Sequenzierung

Das Humangenomprojekt hat entscheidende Voraussetzungen dafür geschaffen, den Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp systematisch zu analysieren. Mithilfe der heute verfügbaren Next-Generation-DNA-Sequenzierung können pro Gerät und Untersuchungsgang mehrere Hundert Millionen DNA-Fragmente parallel sequenziert werden, sodass diese Hochleistungsmethoden es mittlerweile erlauben, die Genomsequenz von Einzelpersonen für wenige Tausend US-Dollar in wenigen Tagen grösstenteils zu entziffern. Aus technischen Gründen kommt es bei Sequenzierreaktionen zu Fehlern, die erst durch mehrfache (redundante) Sequenzierung derselben Genomsequenz minimiert werden. Man spricht hier auch von der Tiefe der Sequenzierung, die auch die Kosten für die Sequenzierung beeinflusst. Neuere Techniken ermöglichen eine sehr tiefe Sequenzierung (deep sequencing) in einem experimentellen Durchgang zu vertretbaren Kosten. Einige Forscher empfehlen sogar eine im Mittel 100fache Sequenzabdeckung für eine verlässliche Bestimmung eines menschlichen Genoms, was heute jedoch noch sehr kostspielig wäre.

2 Wir danken der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina (DE) für die Erlaubnis, dieses Kapitel in gekürzter und leicht modifizierter Form ihrer 2014 erschienenen Stellungnahme «Individualisierte Medizin» entnehmen zu dürfen.

Es ist absehbar, dass jeder Mensch sehr bald zu einem erschwinglichen Preis sein Genom sequenzieren lassen kann. Man schätzt, dass in allen Genomen der Menschheit verglichen mit einem Referenzgenom natürlicherweise insgesamt etwa 15 Millionen Veränderungen einzelner Genbausteine (sogenannte «Single Nucleotide Polymorphisms», SNPs) vorkommen. Sie machen in einem individuellen Genom etwa 0,1 % aus. Sequenzierungstechniken erlauben auch die Identifizierung von kleinen Genvarianten und Kopienzahlvarianten (z. B. Mikrodeletionen und -duplikationen, siehe Kapitel 7.3.). Darüber hinaus kommen in jedem Genom weitere genetische Veränderungen vor (siehe Tab. 4), deren Einfluss auf die Entwicklung von Krankheiten und auch die Wirkung von Medikamenten bisher nur wenig verstanden ist.

Die Kenntnis des persönlichen (konstitutionellen) Genoms hat eine potenzielle Bedeutung für die folgenden Bereiche:

- Prädiktion, d. h. Vorhersage eines Phänotyps (z. B. einer Erkrankung), der sich zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht manifestiert hat, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit
- Prävention, d. h. Verhinderung bzw. Verzögerung des Auftretens einer Krankheit
- Diagnostik, d. h. Klassifizierung einer Krankheit und ihres Stadiums
- Therapie, d. h. spezifische, möglichst nebenwirkungsarme Verzögerung des Auftretens, Linderung bzw. Remission oder Heilung der Krankheit
- Prognose, d. h. Vorhersage des Verlaufs einer bestehenden Krankheit

Tabelle 4: Durchschnittliche DNA-Sequenz-Abweichungen eines individuellen menschlichen Genoms vom haploiden Referenzgenom (nach Meyer U.A. et al.: Omics and Drug Response. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 2013).

Ca. 3,5 Millionen Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)
Ca. 1000 Mikrodeletionen, Mikroduplikationen und -insertionen (>500 bp)
Ca. 20 000 Varianten in proteincodierenden Gensequenzen, wovon ca. 10 000 die Proteinsequenz verändern
Ca. 100 Varianten, die zum vorzeitigen Abbruch in der Proteinsynthese führen, mit ca. 20 völlig inaktivierten Genen
1–2 % der Gesamtsequenz

8.2. Epigenetik

Die Epigenetik untersucht molekulare Prozesse bei der dynamischen Gestaltung des Chromatins, des im Zellkern gelagerten molekularen Komplexes aus genomischer DNA und den sie umgebenden Proteinen, die die Grundlage für die Genregulation bilden. Diese «Programmierung der Gene» bestimmt, welche Genprodukte wann, wo und in welchem Ausmass gebildet werden. Dies kann durch enzymatische Modifikationen DNA-bindender Proteine (z. B. Histone), die Aktivität von Ribonukleinsäuren (RNA) oder durch Methylierung der DNA (die Übertragung von Methylgruppen auf den DNA-Baustein Cytosin) geschehen.

Epigenetische Veränderungen können in einzelnen Geweben vorkommen oder konstitutionell in allen Zellen eines Menschen vorhanden sein. Vergleichbar mit einem Schalter bewirkt z. B. die DNA-Methylierung die Stilllegung eines Gens. Das Methylierungsmuster bestimmt auch die normale Funktion ausdifferenzierter Zellen in Geweben oder Organen. Dabei sind die primären Methylierungsmuster durch genetische Programme festgelegt, und eine Störung dieser Programme durch Defekte auf genomischer Ebene kann zu schweren Krankheiten führen. Darüber hinaus können sich Methylierungsmuster durch äussere Einflüsse ändern und dann ebenfalls über viele Zellteilungen hinweg stabil bleiben. Es wird postuliert, dass sie auch zu Vererbungsmechanismen führen können, die nicht in der eigentlichen Genomsequenz verankert sind.

Interessanterweise konnte durch die Untersuchung von Blutproben gezeigt werden, dass selbst eineiige Zwillinge im höheren Alter unterschiedliche epigenetische Muster aufweisen. Dies zeigt, dass sich das Epigenom als Folge zahlreicher nichterblicher Einflüsse, denen ein Mensch im Laufe seines Lebens ausgesetzt ist, ändern kann. Die Gesamtheit dieser Einflüsse wird auch als Exposom bezeichnet. Die Unterschiede im Exposom sind eine der möglichen Erklärungen dafür, dass der gleiche Genotyp unterschiedliche Phänotypen hervorbringen kann. DNA-Sequenzierungstechniken der dritten Generation, wie die Single-molecule-real-time-Sequenzierung, erlauben bereits die Bestimmung vollständiger Methylierungsmuster im menschlichen Genom. In der Tumorforschung wurden die Methylierungsmuster zahlreicher Gene mit der Tumorentstehung sowie mit der Wirksamkeit einiger Medikamente in Zusammenhang gebracht. Zudem wird angenommen, dass epigenetische Muster im Gehirn eine Rolle bei der Entwicklung und Vererbung von Fettleibigkeit spielen. Daher wäre es von hohem wissenschaftlichem Interesse, dass in Analogie zu den genomweiten Assoziationsstudien systematische epigenomweite Assoziationsstudien zur Korrelation krankheitsrelevanter Phänotypen mit epigenetischen Variationen durchgeführt

würden. Da die epigenetischen Muster häufig gewebespezifisch und die betreffenden Organe nur auf invasivem Wege zugänglich sind, ist es beim gegenwärtigen Stand nur eingeschränkt möglich, eine derartige Untersuchung in grossem Umfang am lebenden Menschen durchzuführen.

8.3. Transkriptomanalyse

Das Transkriptom bildet die Genexpressionsaktivität ab, d. h., es spiegelt die dynamische Aktivität des Genoms, das An- und Abschalten von Genen in gesunden oder krankhaft veränderten Zellen wider. Es beschreibt die Gesamtheit der zeit- und bedingungsabhängig aus der Umschreibung (Transkription) der DNA hervorgehenden Ribonukleinsäuren (RNAs). Die codierenden mRNAs sind Mittler zwischen der genomischen DNA und der Proteinbiosynthese der Zellen. Sie vermitteln Einblicke in stille und aktive Bereiche des Genoms. Viele Gene werden nicht äquivalent in RNA und anschliessend in Proteine umgeschrieben, sondern die RNA wird zunächst weiter prozessiert. Dabei werden u. a. bestimmte Bereiche, sogenannte Introns, entfernt und andere, sogenannte Exons, neu zusammengefügt. Die Exons werden häufig auch gewebe- und bedarfsspezifisch in unterschiedlicher Kombination zusammengesetzt, wobei man vom «alternativen Spleissen» (alternative splicing) spricht. Dies sorgt dafür, dass aus einem Gen je nach Bedarf funktionell unterschiedliche Produkte hervorgehen können. Weitere nichtcodierende RNAs (z. B. rRNA, tRNA, miRNA oder lncRNA) werden nicht in Proteine umgeschrieben, sind jedoch an der Regulation der Genexpression oder an katalytischen Prozessen beteiligt. Nichtcodierende Bereiche des Genoms und alternative Spleiss-Mechanismen konnten mit zahlreichen Krankheiten sowie mit der Wirksamkeit von Medikamenten in Zusammenhang gebracht werden.

Analog zu den genomweiten Assoziationsstudien ist die RNA-Microarray-Technologie eine Methode für die Analyse der genomweiten Genexpression. Dabei werden viele Tausend RNA-Moleküle parallel auf Unterschiede der Genexpression untersucht. Ihre Analyse setzt die Kenntnis entzifferter Genomsequenzen voraus. So kann durch Transkriptomanalysen bestimmt werden, welche Gene in welchen Zelltypen unter welchen Bedingungen aktiv sind. Diese Möglichkeit hat bereits zur Entwicklung genexpressionsbasierter Tests geführt. Man erhofft sich davon, die Diagnose, Prognose und Therapieentscheidung bei Brust- und Darmtumoren oder Leukämien sowie bei HIV und Hepatitis C zu erleichtern. Da unbekannte RNA-Transkripte durch Hybridisierungsmethoden nicht erfassbar sind, werden Transkriptome immer häufiger durch das sogenannte RNA-Seq er-

geschlossen. Dabei wird die RNA zunächst in cDNA umgeschrieben und anschließend sequenziert und quantifiziert. Etwa 80 % aller merkmalsassoziierten SNPs befinden sich in nichtcodierenden DNA-Regionen. Deshalb werden Transkriptomanalysen bei der Aufklärung von Genotyp-Phänotyp-Zusammenhängen und der Bestimmung von Biomarkersignaturen auch in Zukunft unersetzlich sein.

8.4. Proteomanalyse

Proteine sind die Endprodukte codierender Gene und gehen aus der Umschreibung (Translation) der mRNA hervor. Sie wirken als Katalysatoren und Strukturgeber molekularer Lebensprozesse und sind massgeblich für das Erscheinungsbild eines Organismus, den Phänotyp, verantwortlich. In ihrer Gesamtheit bilden sie das Proteom, welches ähnlich dem Transkriptom sehr dynamisch und in seiner Zusammensetzung aufgrund sich verändernder Bedingungen (Genexpression, Umwelteinflüsse, Stoffwechsel usw.) ständig im Wandel ist. Proteomprofile reflektieren physiologische Zustände oder auch Veränderungen von Zellen und Geweben. Die spezifischen Profile können durch Krankheitsprozesse, medikamentöse Behandlung oder andere Einflüsse zustande kommen und damit einen biologischen Zustand besser abbilden, als Genom- und Transkriptomanalysen dies allein vermögen. So ermöglicht die Proteomik z. B. die Identifizierung und Aufklärung fehlerhafter Signalwege in Proteinnetzwerken, wie sie bei Tumorzellen häufig auftreten. Die Hoffnung ist gross, dass man die veränderten Signalprozesse durch gezielte Eingriffe medikamentös korrigieren und dies proteomanalytisch verfolgen kann.

Auch wenn die Proteomforschung durch die technischen Neuerungen in den letzten zehn Jahren eine stürmische Entwicklung genommen hat, so ist das Ziel, nämlich die Proteinwelt im Menschen umfassend und akkurat darzustellen, noch nicht erreicht. Die Forschungen auf diesem Gebiet konzentrieren sich vornehmlich noch auf einfache zelluläre Systeme. Für die wesentlich komplexeren humanen Proben erfordert der Nachweis von Proteinen, die vielfach nur in sehr kleinen Mengen vorhanden sind, die Weiterentwicklung massenspektrometrischer Verfahren. Die Charakterisierung des Proteoms stellt zudem wegen der grossen biochemischen und strukturellen Heterogenität von Proteinen und der Schwankungen durch äussere Einflüsse eine hohe bioanalytische Herausforderung dar. Die ca. 23'000 proteincodierenden Gene des Menschen werden bedarfsabhängig in den Zellen durch alternatives Spleissen, Prozessierung und posttranslationale chemische Modifikationen in möglicherweise mehr als eine Million funktionell unterschiedlicher Proteine übersetzt. Neben der Konzent-

ration entscheidet häufig auch die zelluläre Lokalisation der Proteine über ihre Beteiligung an Krankheitsprozessen. In diesem Zusammenhang könnte die molekulare Bildgebung vor allem in der funktionellen Zellbiologie zu einem besseren Verständnis beitragen.

Zu den Nachweisverfahren des Proteoms gehören antikörperbasierte Methoden (u. a. Immunhistochemie, Immunpräzipitation, ELISA, Immunoblot) und deren technologische Weiterentwicklungen mit dem Ziel höherer Durchsatzraten (z. B. Gewebe- oder Proteinarrays). Verfahren, die eine Identifikation von Proteinen nach Auftrennung in zweidimensionalen Gelen ermöglichen, werden zunehmend durch flüssigchromatographische Trennverfahren ersetzt. Zusammen mit der Entwicklung automatisierter, hochempfindlicher massenspektrometrischer Verfahren erlaubt dies mittlerweile die Identifizierung, Quantifizierung und sogar die Aufklärung posttranslatinaler Modifikationen von Proteinen im Hochdurchsatz.

Für die Untersuchung krankheitsspezifischer Proteomprofile bieten sich beim Menschen vor allem Körperflüssigkeiten an. Weit fortgeschritten ist bereits die Analytik von Proteinen und deren Abbauvarianten im Urin. Durch Trennung der Peptide mittels Kapillarelektrophorese und anschliessende Massenanalyse (CE-MS) gelingt es, Peptidsignaturen im Urin darzustellen. Es wird z. B. daran gearbeitet, durch Vergleich mit Proben gesunder Probanden Erkrankungen der Niere und maligne Veränderungen der Prostata zu diagnostizieren. In der Demenzforschung wird die Zerebrospinalflüssigkeit (Gehirnwasser) herangezogen, um z. B. die mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten Peptide zu untersuchen. Dies eröffnet Wege für eine frühzeitige Diagnose dieser Krankheit und die Differenzierung unterschiedlicher Formen der Demenz. Die Möglichkeit, die molekularen Ursachen langsam fortschreitender Krankheiten frühzeitig und präzise zu diagnostizieren, könnte – so hofft man – der erste Schritt zur Entwicklung einer gezielten Therapie bzw. von gezielten Präventionsmassnahmen sein.

8.5. Metabolomanalyse

Metabolite (Stoffwechselprodukte, z. B. Zucker, Aminosäuren, Fette) sind End- oder Zwischenstufen des intermediären Stoffwechsels. Ihre Messung gestattet weitreichende Aufschlüsse über die Reaktion des Organismus auf Ernährung, Umwelteinflüsse, Krankheit und Therapien. Daher ist die Analytik von Metaboliten heute ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Diagnostik, z. B. bei Laboruntersuchungen von Blutplasma- und Urinproben. Diese Techniken wer-

den auch eingesetzt, um körperfremde Substanzen wie z. B. Medikamente, deren Abbauprodukte sowie Umweltgifte, Rausch- und Suchtmittel zu analysieren und dadurch Hinweise auf toxische Effekte zu erhalten. Die Erfassung toxischer Metabolite greift bevorzugt auf NMR-Verfahren (siehe unten) zurück, weil sie nur geringe Proben volumina erfordern und die Probenaufbereitung vergleichsweise einfach ist.

Die Gesamtheit der in den Körperzellen synthetisierten und zusammen mit der Nahrung aufgenommenen Stoffwechselprodukte wird als Metabolom bezeichnet. Das Metabolom ist mit gegenwärtig ca. 6500 identifizierten niedermolekularen Substanzen zahlenmässig klein im Vergleich zu den 3 Milliarden DNA-Basen des Humangenoms und den über 1 Million geschätzten Proteinen und Proteinaggregaten.

Mithilfe chromatographischer Trennverfahren, gekoppelt mit der Massenspektrometrie sowie auf Basis der Kernspinresonanzanalyse (NMR-Analyse) gelingt es, selbst Spuren von Metaboliten sowie ganze Metabolitmuster (metabolic fingerprinting/profiling) in den Körperflüssigkeiten zu erfassen. Im Zuge von Forschungsvorhaben werden gegenwärtig besonders Metabolitmuster für die Identifizierung von Biomarkern herangezogen. Es wurden beispielsweise spezifische Metabolitmuster identifiziert, die erhöhte Risiken zur Ausprägung von Diabetes mellitus Typ 2 aufzeigen bzw. für eine mögliche Untergruppe der Krankheit charakteristisch sind.

Dieses «Metabolic Fingerprinting» unterliegt aber Einschränkungen in Sensitivität und Auflösung. Vergleichbar mit Proteomprofilen variieren Metabolitmuster sehr stark z. B. in Abhängigkeit vom Zustand des Probanden sowie der Probenbehandlung, der Tageszeit bei der Probenentnahme und der Nahrungszufuhr.

Durch die Kopplung von genomweiten Assoziationsstudien mit Metabolomanalysen können in wissenschaftlichen Studien genetische Einflüsse auf metabolische Phänotypen identifiziert werden. Dies gestattet Einblicke in Krankheiten der Niere, Gicht, Diabetes mellitus Typ 2 oder in die Wirksamkeit von Medikamenten. Metabolomanalysen, die eine Korrelation mit Tumorgenomdaten anzeigen, könnten in Zukunft zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über Tumorentstehung herangezogen werden. Auch Medikamente können einen deutlichen Einfluss auf Metabolitmuster nehmen, wie etwa die cholesterinspiegelsenkenden Statine. In der frühzeitigen Erkennung der individuellen Antwort auf eine medikamentöse Therapie, also bevor Nebenwirkungen sichtbar sind, liegt ein grosses Potenzial der Metabolomanalyse. Dadurch wird eine kurzfristige Anpassung

der richtigen Medikamentenkombination bzw. der Medikamentendosierung ermöglicht. Dies kann helfen, Nebenwirkungen zu minimieren oder den Ersatz unwirksamer Medikamente zu beschleunigen. Durch Medikamente induzierte Leberschäden konnten durch Metabolomanalysen an Blutplasma- oder Urinproben von Ratten vorhergesagt bzw. im Verlauf verfolgt werden. Spezifische Metabolitmuster in Urinproben von Patientinnen kurz nach Verabreichung von Schmerzmitteln lassen die Vorhersage leberschädigender Wirkungen zu, lange bevor typische klinische Anzeichen einer Lebertoxizität auftreten.

Die umfassende Metabolomanalyse erfordert wegen der hohen molekularen Diversität des Metaboloms einen vergleichsweise hohen apparativen Aufwand und befindet sich ähnlich wie die Proteomanalyse für diagnostische Anwendungen noch in der Entwicklungsphase.

8.6. Mikrobiomanalyse

Zahlreiche Krankheiten werden durch pathogene Mikroorganismen verursacht, wie beispielsweise *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Bestimmte Stämme der genannten Bakterienarten gehören zu den gefürchteten multiresistenten Krankenhauskeimen. Die seit geraumer Zeit praktizierte Antibiotikaresistenzbestimmung bei bakteriellen Infektionen stellt eine Form der Stratifizierung bestimmter Infektionserkrankungen dar. Schnelltests, die auf einer präzisen genetischen Analyse des jeweiligen Erregers beruhen, können die Antibiotikaresistenzanalyse und damit die massgeschneiderte Behandlung bakterieller Infektionen in Zukunft deutlich vereinfachen. Entscheidend wird hierbei sein, dass durch weitere Antibiotikaforschung und -entwicklung auch ein entsprechend grosses Arsenal geeigneter antibakterieller Wirkstoffe zur Verfügung gestellt wird.

Das Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit der den Menschen besiedelnden Mikroorganismen. Man geht davon aus, dass 10-mal mehr mikrobielle Zellen, hauptsächlich Bakterien, den Menschen besiedeln, als er Körperzellen besitzt. Die Bedeutung dieser grösstenteils unschädlichen, vielfach sogar nützlichen oder essenziellen mikrobiellen Besiedler wurde lange Zeit unterschätzt. Zur Charakterisierung der hochkomplexen Lebensgemeinschaften in anatomischen Nischen, z. B. in der Darm- und Mundflora, werden deren Metagenome, d. h. die gesamte DNA oder ribosomale RNA mittels Hochdurchsatzsequenzierung erfasst. Im Zuge dessen haben die US-amerikanischen National Institutes of Health das Human Microbiome Project zur Sequenzierung aller Genome von Mi-

kroorganismen, die den Menschen besiedeln, ins Leben gerufen. Im Jahr 2012 wurden bereits mehr als 600 Proben aus 15 Körperregionen von ca. 300 Personen untersucht. Ziel dieses und weiterer internationaler Projekte ist die Aufschlüsselung von Mensch-Mikrobiom-Wechselwirkungen und die Identifizierung von Korrelationen zwischen Metagenommustern und krankhaften Vorgängen.

So konnten bereits Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung der Magen-Darm-Flora und der Ausbildung von Fettleibigkeit und chronisch entzündlicher Darmkrankheiten sowie Tumoren, Diabetes und Atherosklerose nachgewiesen werden. Mikroorganismen, die Haut und Lunge besiedeln, werden mit teils auch genetisch beeinflussten Störungen des Immunsystems, in deren Folge sich Asthma und Schuppenflechte entwickeln, in Verbindung gebracht.

Wichtige Fragestellungen der Mikrobiomforschung sind:

- Inwieweit sind Mikrobiome an das Genom eines Menschen und seine Lebensumstände (z. B. Ernährung) angepasst, und in welchem Ausmass werden sie von Müttern an Neugeborene weitergegeben?
- Inwieweit trägt das Mikrobiom zur Entstehung von Krankheiten bei?
- Wie beeinflussen Mikrobiom und Arzneimittelgaben einander?
- Kann man durch Diät, Pro- und Antibiotika individuelle Mikrobiommuster und damit Krankheitsrisiken beeinflussen?

Eine besondere Herausforderung für die Mikrobiomforschung ist die Zuordnung der Millionen DNA-Einzelsequenzen aus Metagenomanalysen zu taxonomischen Gruppen und Subtypen der beteiligten Mikroorganismen. Dafür sind Vorgehensweisen aus der Bioinformatik erforderlich. Das Problem besteht darin, dass für viele der DNA-Sequenzen noch keine Referenzgenome existieren. Die Definition von Stämmen bzw. Subtypen spielt eine wichtige Rolle, denn schon geringe genetische Abweichungen können den Unterschied zwischen kommensalen (unschädlichen) und pathogenen Keimen ausmachen. So können z. B. bestimmte Genvarianten oder zusätzliche Gene dem pathogenen Mikroorganismus das Anheften an bzw. Eindringen in die Körperzellen und/oder die Überlistung des individuellen menschlichen Immunsystems erlauben.

Untersuchungen zur Bedeutung des Mikrobioms für die Personalisierte Medizin stecken noch in den Anfängen. Es ergibt sich jedoch eine Reihe von interessanten Ansatzpunkten. So könnten Indikatororganismen bzw. Organismengemeinschaften zukünftig als Biomarker für die Stratifizierung von Patienten dienlich sein. Wenn die Zusammensetzung gesundheitsfördernder und -schädlicher Mikrobiome bekannt ist, könnten diese durch entsprechende Diät, probiotische

Produkte oder spezifisch wirkende Antibiotika gezielt beeinflusst werden. Ferner könnten Patienten insbesondere nach Behandlung mit Breitbandantibiotika mit gesundheitsfördernden Keimen wiederbesiedelt werden, wie dies bereits in der klinischen Praxis geschieht. Individualisierte «Keimcocktails» könnten auch der Anreicherung vielfach antibiotikaresistenter Keime entgegenwirken. Die Übertragung der Darmflora, auch als Stuhltransplantation bezeichnet, wird schon seit ca. 50 Jahren therapeutisch gegen eine Infektion mit Clostridien eingesetzt. Es zeichnen sich zahlreiche neue Anwendungsgebiete für dieses Verfahren ab.

8.7. Biomarker

Der Einsatz von bioanalytischen Hochdurchsatzverfahren (Omics-Technologien), häufig in Kombination mit klassischen histomorphologischen Techniken, fördert zunehmend die Identifizierung und Quantifizierung von Biomarkern. Verschiedene Techniken der Lichtmikroskopie sind für die Lokalisation von Biomarkern (z. B. Immunkomplexe, Zellprodukte, Bakterien oder Nukleotidsequenzen) auf der Ebene von Geweben und Zellen das Standardverfahren. Insbesondere die Phänotypisierung mithilfe hochsensitiver immunhisto- und zytochemischer Verfahren oder die In-situ-Hybridisierung werden in Diagnostik und Forschung breit eingesetzt. Für eine subzelluläre Lokalisation einzelner oder weniger Moleküle muss die um funktionelle Methoden ergänzte Elektronenmikroskopie herangezogen werden. Für den Einsatz dieser Verfahren werden Zellen oder Gewebe primär zu diagnostischen Zwecken durch zytologische (Zellabstriche, Feinnadelpunktion) und bioptische Verfahren (Nadelbiopsie und Stanzbiopsien) oder durch chirurgische Eingriffe (Probeexzision oder Operationen) entnommen. Derartige Zell- oder Gewebsentnahmen erfolgen häufig unter der Kontrolle bildgebender Verfahren. Die Techniken werden intensiv weiterentwickelt und erlauben einen zunehmend sensitiveren und spezifischeren Nachweis von Biomarkern.

Morphologische Techniken, häufig in Kombination mit Genotypisierung, werden in der Diagnostik vieler Krankheiten breit eingesetzt. Diese Verfahren sind z. B. besonders wichtig in der onkologischen Diagnostik und Forschung. Sie sind unerlässlich für die Typisierung von Tumoren, die Bestimmung der Tumorausbreitung, die Erkennung von Biomarkern und die Bestimmung der Sensitivität für Chemotherapeutika.



Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Académie Suisse des Sciences Médicales
Accademia Svizzera delle Scienze Mediche
Swiss Academy of Medical Sciences

Herausgeberin

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Haus der Akademien, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern
mail@samw.ch, www.samw.ch

Gestaltung

Howald Fosco Biberstein, Basel

Übersetzung

Apostroph, Bern

Umschlagbild

adobestock – joyt; istock – teekid

Deutsche und französische Version (pdf) auf samw.ch/grundlagen-personalisierte-medicin



Copyright: ©2019 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Dies ist eine Open-Access-Publikation, lizenziert unter «Creative Commons Attribution» (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Der Inhalt dieser Publikation darf uneingeschränkt und in allen Formen genutzt, geteilt und wiedergegeben werden, solange der Urheber und die Quelle angemessen angegeben werden.

Zitiervorschlag:

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2019)
Personalisierte Medizin. Grundlagen für die interprofessionelle Aus-, Weiter- und Fortbildung von Gesundheitsfachleuten.
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (online): 2297-1807

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3265194>



SDGs: Die internationalen Nachhaltigkeitsziele der UNO

Mit dieser Publikation leistet die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften einen Beitrag zu SDG 3:
«Ein gesundes Leben für alle Menschen jeden Alters gewährleisten und ihr Wohlergehen fördern»

sustainabledevelopment.un.org
www.eda.admin.ch/agenda2030 → agenda 2030 →
→ 17 Ziele für nachhaltige Entwicklung