

Bedeutung, Notwendigkeit und Stand der massenspektrometrischen klinischen Proteomanalyse weltweit, in Europa und Deutschland

I. Mit der aktuellen

Empfehlung an das Bundesministeriums für Bildung und Forschung- BMBF- „Strategie für den Aufbau der klinischen orientierten Proteom-Massenspektrometrie in Deutschland“

des Forums Gesundheitsforschung und deren Mitgliedern:

Wissenschaftsrat, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Helmholtz-Gemeinschaft, Max-Planck-Gesellschaft, Leibniz-Gemeinschaft Fraunhofer Gesellschaft, Medizinischer Fakultätentag, Verband der Universitätsklinika Deutschland, Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung, Vertreterinnen und Vertreter aus der Wirtschaft

wird die Bedeutung der klinischen Proteomanalyse als treibende Kraft der modernen Medizin zur erstmals möglichen erfolgreichen Bekämpfung von Erkrankungen deutlich. Im Gegensatz zu der vorliegenden Empfehlung ist die klinische Proteomanalyse schon weit über die Infrastruktur hinaus fortgeschritten. Es bedarf einer gezielten mit hoher Erfolgsprognose versehenen Förderung der klinischen Implementierung durch das BMBF, um die Auswirkungen der chronischen Erkrankungen, die, wie die UN feststellt, „die westliche Zivilisation“ bedrohen (UN Deklarationen von 1989 und 2011) entgegen zu wirken:

- zur Bewertung von Wirkstoffen,
- zur Erstellung von neuen Targets zur Medikamententwicklung oder
- zu innovativen, weiteren Diagnostika über die bereits bestehenden hinaus.

Die Auswirkungen der chronischen Erkrankungen zu verhindern, wird in den beiden UN-Deklarationen von 1989 und 2011 besonders deutlich. Danach werden diese als eine massive „Bedrohung der westlichen Zivilisation“ bezeichnet, wie Ebola und weitere tödlich verlaufende Epidemien. Die EU-Staaten und auch Deutschland sind diesen Deklarationen völkerrechtlich bindend beigetreten. Effiziente Maßnahmen konnten mangels einer neuen biotechnologischen Möglichkeit nicht wirksam ergriffen werden. Diese steht nun mit der Proteomanalyse zur Verfügung.

II. Aus der Empfehlung des Forums Gesundheitsforschung an das BMBF ergibt sich hinreichend die Bedeutung der Proteomanalyse für die moderne Medizin:

„Zusammenfassung: Die Technologie der Massenspektrometrie hat eine große Bedeutung bei der Weiterentwicklung der Omics-orientierten personalisierten Medizin. Insbesondere auf der Ebene der Proteine (bzw. des Proteoms) ist eine klinisch-orientierte Anwendung massenspektrometrischer Verfahren außerordentlich attraktiv, weil Proteine als zentrale biologische Akteure der Zelle der wichtigste Angriffspunkt moderner Therapieverfahren sind.

- Einer auf den individuellen Patienten zugeschnittenen, personalisierten Medizin gehört die Zukunft. Maßgeschneiderte Prävention, Diagnostik und Therapie können die Gesundheitsversorgung effektiver, schneller und kostengünstiger machen, weil mit ihnen die Mechanismen der Krankheitsentstehung umfassend erforscht und hierdurch sowohl diagnostische Biomarker als auch therapeutische Ansatzpunkte entdeckt werden können. Es ist heute möglich, die Gesamtheit der Proteinkomponenten in einer beliebigen Probe zu erfassen. Proteinstmuster, die aktuelle biologische Zustände und funktionale Regulationsbeziehungen anzeigen, können zu beliebigen Zeitpunkten und unter genau definierten Bedingungen qualitativ und quantitativ erfasst werden.
- Mittels Massenspektrometrie gewonnene Daten zum Proteom liefern somit Informationen, die über die Genomebene weit hinausgehen. Es ist daher schon jetzt absehbar, dass die Massenspektrometrie in der Proteomanalyse dazu beitragen wird, Mechanismen von Krankheiten im individuellen Patienten deutlich besser zu verstehen und Therapieansätze und personenorientierte Diagnostik zu verbessern. Dieses kann die personalisierte Medizin deutlich voranbringen.
- Insbesondere Verfahren der klinisch orientierten Massenspektrometrie auf der Ebene der Proteine (Protein-Massenspektrometrie) bieten ein großes Potential, da Proteine die wesentlichen Funktionsträger der Zelle sind. Neben ihren vielfältigen Eigenschaften als zelluläre Bausteine und Katalysatoren (Enzyme) haben sie auch Steuerungs- und Übermittlungsaufgaben. Dabei interagieren und kommunizieren sie nicht nur untereinander, sondern auch mit allen anderen Molekülklassen in der Zelle (DNA, RNA, Metabolite etc.). Fehler auf der Protein-Ebene wirken sich dementsprechend unmittelbar auf die Funktion der Proteine und damit auf Gesundheit und Krankheit des Menschen aus. Proteine sind die Zielstruktur aller zugelassenen Medikamente. Die Proteinebene hat somit zentrale Bedeutung, nicht nur für die Entstehung, sondern auch für die Behandlung von Krankheiten. Dies betrifft insbesondere alle wichtigen Volkskrankheiten, wie zum Beispiel neurodegenerative, entzündliche, Herz-Kreislauf-, Stoffwechselerkrankungen oder Krebserkrankungen. Die Proteomanalyse ist daher eine der wichtigsten Aufgaben in der Biologie und Medizin.
- große Bedeutung für die Analyse der Wirkstoffstruktur und der Wechselwirkung von Wirkstoffen mit dem pharmakologischen Zielmolekül in der zukünftigen Medikamenten-Entwicklung. Dieses Innovationspotential wird in einem besseren Verständnis von Mechanismen der Krankheitsentwicklung, in erweiterten Möglichkeiten für die Stratifizierung von Krankheitsgruppen, in verbesserter Identifikation von Biomarkern und neuen Therapieansätzen resultieren. Auf diese Weise wird ein neues Kapitel der personalisierten Medizin aufgeschlagen.“

III. Status quo der Proteomanalyse zur erstmaligen molekularen Definition von Krankheiten

Aus einer einzigen Urinprobe werden derzeit schon viele chronische Erkrankungen mit einer bisher nicht gekannten Genauigkeit (Sensitivität und Spezifität) im frühen molekularen Stadium auch in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit zu anderen Erkrankungen erkannt und können so gezielt, personalisiert, behandelt werden. Diese erstmalige Symbiose von Diagnostika und Therapeutika auf molekularer Ebene ermöglicht eine individuelle Einstellung des Patienten, dem Monitoring durch die Proteomanalyse. Zudem wird die Entwicklung der innovativen Medikamente erheblich schneller, erheblich qualitativer, nebenwirkungsärmer und kostengünstiger werden. Ziel ist es hunderte von Krankheiten zum Zeitpunkt ihrer molekularen Entstehung in ihren gegenseitigen Abhängigkeiten (Komorbiditäten) aus einer einzigen Urinprobe zu erkennen, um die derzeit nicht mehr zu stoppenden Verluste der Organfunktionen, insbesondere bei den chronischen Erkrankungen, zu verhindern.

Einer „erstmaligen“ Infrastruktur zur Erhebung des klinisch nutzbaren Proteoms mittels der Massenspektrometrie, wie es in der Empfehlung beschrieben wird, bedarf es nicht mehr. Eine solche Infrastruktur ist seit vielen Jahren vorhanden und **zur einer Plattform mit Proteomdaten aus über 50.000 einzelnen Patientenproben, die den klinischen Verlauf der jeweiligen Erkrankung abbilden, ausgereift und wird bereits klinisch verwendet und der internationalen Wissenschaft in Kooperation**

für weitere molekulare Krankheitsdefinitionen über die bereits bestehenden hinaus zur Verfügung gestellt. Allein ein Blick in „Web of Science“ unter „clinical proteom“ zeigt das weltweite Alleinstellungsmerkmal der Proteomanalyse mit der umfassenden Anzahl an Publikationen des Erfinders Prof. Dr. Dr. Harald Mischak, CSO der mosaïques AG und den weiteren international kooperierenden Wissenschaftlern und Ärzten.

- a. Der vom Forum Gesundheitsforschung formulierte Anspruch an die Proteomanalyse ist bereits voll erfüllt.** Die CE-MS Technologie zur klinischen Proteomanalyse ist sehr robust, valide und reproduzierbar und von der weltweit anerkanntesten Regulierungsbehörde, der **Food and Drug Administration – FDA**, geprüft und **anerkannt** worden. Derzeit sind über **70 klinischen Studien** und über **270 Veröffentlichungen** in **führenden Wissenschafts-Journalen** von über **400 renommierten Ärzten und Wissenschaftler** aus über **65 Universitätskliniken** weltweit unter Verwendung der Ergebnisse der klinischen Proteomanalyse erstellt worden. Damit ist die **CE-MS Technologie die derzeit einzige und weltweit führende zur klinischen Proteomanalyse.** Das klinische Proteom-Muster für chronische Nierenerkrankungen –**CKD273**– hat von der **FDA** den **„Letter of Support“** erhalten, um als **molekularer Surrogatparameter** für diese Indikation zur Wirkstoffprüfung herangezogen zu werden. Das zeigt die Komplexität der methodischen Verwendung der Proteomanalyse in der **Diagnostik und Therapie** zur deren **erstmaligen Symbiose für eine individualisierte Medizin.** Auch generische Medikamente können so schneller, effizienter und kostengünstig, für die jeweilige Erkrankung wie z.B. diabetische Nephropathie, im frühen, molekularen Stadium der Erkrankung, auf ihre Wirkung überprüft werden. Auch der Patient individuell auf die Dosierung und die Auswahl der individuell verträglichen Medikamente eingestellt werden (Monitoring).
- b. Der Stand der aktuellen klinischen Proteomanalyse des massenspektrometrischen Verfahrens von mosaïques in klinischer Anwendung und Akzeptanz:**
- FDA (Food and Drug Administration) Anerkennung der CE-MS Technologie zur Bestimmung klinischer Biomarker und diagnostischen Nutzen **im Jahre 2011,**
 - FDA „Letter of Support“ des klinischen Biomarker chronischer Nierenerkrankung –**CKD 273** – der Proteomanalyse zur Wirkstoffüberprüfung neuer Medikamente im **Jahre 2016,**
 - Kooperation mit der **FDA seit 2008** und Datenbankerstellung zur Prüfung von Nierentoxizitäten verschiedener Wirkstoffe im Mausmodell (knock-out-Mäuse),
 - Antrag des KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung) auf Zulassung des klinischen Biomarkers **CKD273** zur Diagnostik der **diabetischen Nephropathie in dem EBM im Jahre 2011.** Das Verfahren nach § 135 SGB V ist mit der Richtlinie zur Bewertung bis zum 30.6.2020 ausgesetzt. Die Rechtmäßigkeit wird vom LSG überprüft, zumal **20 führende Nephrologen,** u.a. der aktuelle und frühere Präsident der **ERA/EDTA,** gegenüber der Bundeskanzlerin eine unverzügliche Anwendung einfordern, zudem **Antrag auf Aufnahme in die Leitlinie,**

- Gallengangskrebs (CC)-Erkennung bei unklaren Gallengangswegserkrankungen zur Vermeidung der tödlichen Folgen einer Lebertransplantation bei unentdeckten CC, den die **Proteomanalyse auf über 95 % verbessert von etwa 50%** der herkömmlichen Methoden. **Unterstützung der Fachgesellschaft – DVGS - und 8 führenden Kliniken in Deutschland**, die „NUB“ Anfragen zur Kostenerstattung gestellt haben. Ein Verfahren ist vor dem LSG auf § 137e SGB V anhängig,
- Weitere bereits in der diagnostischen Anwendung stehende diagnostischen Tests, die in vielen klinischen Studien validiert wurden:
 - Herzmuskelschwäche,
 - kardio-vaskuläre Erkrankungen und Prognose des Myokardinfarktes,
 - Blasenkrebs frühe Erkennung und „follow up“ nach Ausschählung,
 - Prostatakrebs

IV. Die in der Empfehlung des „Forum Gesundheitsforschung“ beschriebenen Ziele sind somit längst erreicht. Es geht alleinig noch darum, wie diese **Plattform-Technologie mit der weltweit einmaligen Datenbank von 50.000 Proteomanalysen** und den jeweiligen Verlaufsdaten der unterschiedlichen Erkrankungen so **zielführend eingesetzt werden können, dass insbesondere die Auswirkungen der chronischen Erkrankungen reduziert bzw. verhindert werden können.**

„Hierdurch bietet sich für Deutschland die herausragende Chance, neue Dimensionen in der personalisierten Medizin in weltweit führender Stellung zu etablieren. Damit liegt in der Proteom-Massenspektrometrie ein großes Potential mit Alleinstellungsmerkmal für den Wissenschafts- und Wirtschaftsstandort Deutschland.“

Jedoch irren die Experten des „Forum Gesundheitsforschung“ beim BMBF mit der nachfolgenden Aussage: „Denn eine klinische Ausrichtung der Massenspektrometrie ist bisher auch weltweit wenig gegeben.“, wie der Nachweis der Ergebnisse der von der EU-Kommission geförderten Proteomanalyse zur Aufbau der Plattform-Technologie der mosaïques zeigt. Inzwischen ist für die vielen Erfolge auf dem kardiologischen Gebiet mittels der Proteomanalyse Herr Prof. Dr. Dr. Mischalk von der Kardiologischen Gesellschaft Belgiens mit dem „Lecturer of the Year“ 2018 ausgezeichnet worden.