**Dr.in Leonie Ringrose,**

IMBA Institut für Molekulare Biotechnologie, Wien

**Biomarker: Kleine Merkmale mit großer Wirkung
Die Bedeutung der Identifizierung von Biomarkern für Forschung und Wissenschaft**

**Was sind Biomarker?**

In Medizin und Lebenswissenschaften versteht man unter Biomarkern definierte, objektiv messbare Kriterien, die als Indikatoren für biologische oder pathogene Vorgänge eingesetzt werden können oder auch pharmakologische Reaktionen auf medizinische Interventionen erkennen lassen. Bei einem Biomarker kann es sich um Zellen, Gene, Genprodukte oder bestimmte Moleküle wie Enzyme oder Hormone handeln. Ebenso werden komplexe Organfunktionen oder charakteristische Veränderungen biologischer Strukturen als medizinische Biomarker herangezogen.

Seit der Antike kennen und nutzen Ärzte Biomarker für die Diagnose von Krankheiten. Ein Beispiel dafür ist die Begutachtung des Urins, bei der die Heilkundigen aus Farbe, Geruch und Geschmack des Urins auf bestimmte Krankheiten und deren Verlauf schließen konnten. Diese Indikatoren werden zum Teil heute noch verwendet: Beispielsweise gilt Glucose im Urin als Hinweis auf Diabetes mellitus. Ein weiteres Beispiel für einen Biomarker ist das prostataspezifische Antigen (PSA), das die Erkennung von Erkrankungen der Prostata unterstützt. Das Protein wird nur in der Prostata gebildet, ist in geringer Menge aber auch im Blut nachweisbar. Erhöhte PSA-Werte können ein Hinweis auf Prostatakrebs sein und so dessen frühzeitige Erkennung und Behandlung ermöglichen.

Biomarker zeigen also an, dass jemand krank ist oder ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung hat. Sie können bei der Wahl der richtigen Therapie helfen oder beispielsweise Rückschlüsse darauf ermöglichen, wie gut ein Patient auf eine bestimmte Behandlung ansprechen wird.

**Verschiedene Kategorisierungsmöglichkeiten für Biomarker**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Biomarker zu kategorisieren. So können sie zum Beispiel an

Hand ihrer Verwendung in verschiedene Gruppen eingeteilt werden:

* Prädiktive Biomarker, die die Wahrscheinlichkeit, in Zukunft an einer Krankheit zu erkranken oder auch das vermutliche Ansprechen auf eine bestimmte Therapie, „voraussagen“
* Diagnostische Marker, die die Identifizierung einer Krankheit ermöglichen
* Prognostische Biomarker, die den voraussichtlichen Krankheitsverlauf und die Chancen auf Heilung beurteilen lassen

Ebenso kann zwischen Traitmarkern und Statemarkern unterschieden werden:

* Traitmarker sind unveränderliche Eigenschaften, beispielsweise Mutationen im Genom, die die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Erkrankung anzeigen können.
* Im Gegensatz dazu werden Statemarker zur Verlaufsbeobachtung einer Erkrankung verwendet. Als Statemarker dienen zum Beispiel bestimmte Enzym- oder Ionenkonzentrationen. Bei einer Erkrankung sind diese Merkmale deutlich messbar, hingegen nach der Genesung nur noch schwach oder überhaupt nicht mehr vorhanden.

Aber gleichgültig, nach welchen Kriterien Biomarker eingeteilt werden: Mit ihrer Hilfe soll die Diagnostik verbessert und die jeweilige Erkrankung genau klassifiziert werden können. Dies soll dazu führen, den jeweiligen Patienten möglichst frühzeitig, zielgenau und optimal zu behandeln.

Spezifische Biomarker sind die Basis für die Entwicklung einer personalisierten Medizin, denn sie bedeuten einen Weg zur Individualisierung und zielgenauen Anpassung von Medikamenten sowie zur Reduzierung von unerwünschten Nebenwirkungen auf ein Minimum.

Als besonders vielversprechende Biomarker gelten Metaboliten (Stoffwechselprodukte), denn sie erlauben eine Momentaufnahme physiologischer Abläufe im Organismus, die durch genetische Faktoren, regulative Prozesse, Proteine und Umwelteinflüsse bestimmt werden.

**Biomarker in Wissenschaft und Forschung**

Dieser Vortrag beschreibt aber die Verwendung von Biomarkern in Genetik und Molekularbiologie. Denn Biomarker spielen auch in Wissenschaft­ und Forschung eine enorm wichtige Rolle, um den Zusammenhang einzelner Gene in komplexen biologischen Prozessen zu erforschen. Wenn man hier von Biomarkern spricht, meint man damit in erster Linie eine DNA-Sequenz, die für die Ausprägung einer Krankheit verantwortlich ist oder zumindest damit in Zusammenhang steht. Es

gilt, das molekulare Zusammenspiel, die Rolle der einzelnen Komponenten im System und den zeitlichen/sequenziellen Ablauf zu erforschen.

**Biomarker in der Genetik**

Ein sehr anschauliches Beispiel für einen solchen Biomarker in der Genetik ist eine DNA-Sequenz, deren Zerstörung zu Muskeldystrophie (Muskelschwund) führt. In gesunden Menschen bindet der aktive DNA-Abschnitt Proteinkomplexe, die eine regulatorische Rolle in der Kontrolle der Gene in diesem DNA-Abschnitt spielen, sogenannte Polycomb-Proteine. Diese Proteine sorgen dafür, dass die Zelle ihr „zelluläres Gedächtnis“ behält und sich ihrer Eigenschaften erinnert. Dies ist wichtig, damit die Gene in diesem DNA-Abschnitt ihre zelluläre Funktion und damit die Zelle ihre normale physiologische Aufgabe erfüllen kann. Im kranken Organismus ist diese DNA-Sequenz zerstört, Polycomb-Proteine können folglich nicht länger binden. Somit verliert die Zelle ihr „Gedächtnis“ und kann ihre normale physiologische Rolle nicht mehr ausüben. Sie „vergisst“ also ihre eigentlichen Eigenschaften. Durch den Regulationsverlust auf Gen-Ebene werden falsche Gene aktiviert. Diese wiederum geben den Impuls zur Produktion von Proteinen, die einzelne Zellen und ein ganzes Organ schlussendlich krank machen.

In der Zellbiologie nützt man Biomarker auch dazu, um den Zustand oder den Entwicklungsstand von Zellen zu beurteilen. In der Embryonalentwicklung und auch Regeneration im adulten Zustand durchlaufen Organe und damit die enthaltenen Zellen ein „Entwicklungsprogramm“. Die verschiedenen charakteristischen Entwicklungsstadien sind durch spezifische Biomarker gekennzeichnet und sehr wichtig zur Erforschung und Beschreibung solcher Entwicklungsprozesse. Für unsere Studien, die wir am IMBA betreiben, ist der Werdegang einer Stammzelle über eine sogenannte Nervenvorläuferzelle zu schließlich einer reifen Nervenzelle interessant. Wir nützen Biomarker, um die einzelnen Entwicklungsstadien auseinanderhalten zu können und die Zellen danach auftrennen zu können. Danach können wir jeden Zelltyp einzeln zu Experimenten heranziehen. Ein Ergebnis dieser Experimente war dann die Identifikation von weiteren DNA-Sequenzen, die bevorzugte Bindungspartner für die erwähnten Polycomb-Proteine darstellen.

Diese identifizierten DNA-Sequenzen dienen dann gleichzeitig wieder als neue Biomarker für das Aufspüren von genetischen Krankheiten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man schon seit Langem weiß, dass Polycomb-Proteine eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen oder Krebs spielen. Wie dieser Mechanismus funktioniert, also wie diese Proteine die richtigen Bindungsstellen im Genom finden, war bisher aber ein Mysterium. Durch die Identifizierung der passenden DNA-Sequenzen sind wir hier nun einen großen Schritt weitergekommen, denn es ist unbedingt notwendig, diesen Mechanismus aufzuklären, um die Grundlagen dieser Polycomb-assoziierten Krankheiten zu verstehen.

Die folgenden Fluoreszenz-mikroskopischen Aufnahmen verdeutlichen die Vorgehensweise in unseren Studien. Oct4, Nestin und Tuj1 sind die Namen der Proteine, die in diesem Fall als Biomarker herangezogen wurden, um die verschiedenen Entwicklungsstadien der Zelltypen zu unterscheiden. Unter normalen Umständen wachsen alle drei Entwicklungsstadien dieses Zelltyps parallel in derselben Kulturschale. Um die Entwicklung des „zellulären Gedächtnisses“ beobachten zu können, ist diese Mischung jedoch ungeeignet. Daher werden die Zellen mit der Hilfe von Biomarkern in die einzelnen Entwicklungsstadien aufgetrennt.

Stammzelle Nervenvorläuferzelle Nervenzelle
