

Die neue Generation molekularer diagnostischer Nachweisverfahren für MS und andere demyelinisierende Erkrankungen

Eric M. Eastman und Douglas Bigwood, DioGenix, Inc.

Einleitung

Dieser Artikel beschäftigt sich mit neuen Ansätzen zur Diagnose von demyelinisierenden Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) und transverser Myelitis (TM). Es werden einige Begriffe vorgestellt, die für viele von Ihnen neu sein werden, auch wenn Sie vielleicht darüber kürzlich in einer Zeitung oder Zeitschrift gelesen oder im Radio gehört haben (siehe Literaturliste im Anhang). Manche der Begriffe werden anfangs kompliziert scheinen, aber ich werde mein Bestes tun, sie im Verlauf des Beitrags zu definieren und in den richtigen Kontext zu stellen.

Wie Sie sehr wohl wissen, sind MS und TM sehr schwer zu diagnostizieren und zu behandeln. Viele von Ihnen haben schon persönlich mit diesem Problem zu tun gehabt. Diese unglückliche Situation hat größtenteils damit zu tun, dass diese Erkrankungen biologisch sehr komplex und heterogen sind sowie mit dem Mangel an akkuraten und aussagekräftigen Diagnosetests.

Auch wenn ich mich hier hauptsächlich auf Fragen konzentrieren werde, die MS betreffen, so sind viele der angesprochenen Aspekte auch für andere demyelinisierende Erkrankungen relevant, einschließlich TM, Neuromyelitis optica (NMO), Optikusneuritis (ON) und akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) – siehe die Beschreibungen dieser Krankheiten auf der TMA-Webseite www.myelitis.org. All diese Erkrankungen sind bedingt durch Schädigungen des zentralen Nervensystems („ZNS“ – Gehirn und Rückenmark), die von Fehlfunktionen des körpereigenen Immunsystems verursacht werden.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 3 - Juni 2008, S. 24 - 29

Das Immunsystem ist das wichtigste Verteidigungssystem des Körpers und besteht aus einer großen Anzahl von spezialisierten Zellen, die im Blut zirkulieren und in anderen Geweben residieren. Diese Zellen fungieren als Wächter und sind für unsere Fähigkeit verantwortlich, Infektionen zu bekämpfen, indem sie bestimmte Proteine angreifender Mikroorganismen (Bakterien und Viren) als fremd und potentiell gefährlich erkennen. Wird ein fremder Eindringling erkannt, so produziert das Immunsystem „**Antikörper**“, das sind Proteine, die sich selektiv mit den Proteinen der Eindringlinge verbinden und die Mikroben für deren Zerstörung kennzeichnen. Gleichzeitig werden andere Zellen eingesetzt, um die Mikroorganismen ausfindig zu machen und sie zu zerstören. Diese Zellen spielen auch bei der Heilung von Wunden und der Reaktion auf andere Arten von Gewebeschädigungen eine Rolle. Dieser Prozess wird „**Entzündung**“ genannt.

Bei allen genannten demyelinisierenden Erkrankungen besteht eine Entzündung des ZNS. Bei MS kommt als zusätzlicher komplizierender Faktor die Tatsache hinzu, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung handelt. Bei Autoimmunerkrankungen wie MS oder systemischem Lupus erythematoses (SLE oder Lupus) funktioniert das Immunsystem falsch und verwechselt bestimmte normale, von gesundem Gewebe produzierte Proteine mit fremden Eindringlingen und betrachtet diese als Angriffsziele.

Bei MS greift das Immunsystem Proteine an, die sich in der Myelinscheide befinden, der Schutzhülle der Nerven im ZNS. Normalerweise funktioniert die Myelin- oder Markscheide wie die Isolierung um elektrische Leiter und hat damit großen Anteil daran, dass die Nervensignale vom Gehirn zu anderen Teilen des Körpers korrekt übertragen werden. Bei MS richten Antikörper, die auf das Myelin abzielen, einen irrtümlichen Entzündungsangriff auf die Myelinscheide und verursachen eine Demyelinisierung. Dieser Vorgang kann zu einer dauerhaften Schädigung der Nerven führen und wichtige Nervenübertragungen verlangsamen oder blockieren, die Muskeln koordinieren, sowie haptisches Empfinden, Sehfähigkeit oder Blasenfunktion steuern.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

Bei MS können Antimyelin-Antikörpern einen Entzündungsangriff i.S.e. „friendly fire“ führen, infiltrieren bestimmte Zellen des Immunsystems von Gehirn und Rückenmark und verursachen direkte Schäden an den Markscheiden.

Da alle genannten demyelinisierenden Erkrankungen Veränderungen im Immunsystem voraussetzen und die entzündliche Reaktion eine wesentliche Treibkraft des Erkrankungsprozesses darstellt, sollten die Kenntnisse, die wir bei der Untersuchung von MS gewinnen, uns auch dabei helfen, mehr Klarheit über die Ursachen von TM und anderen demyelinisierenden Erkrankungen zu erlangen. Außerdem werden diese Kenntnisse den Rahmen für die Entwicklung von Diagnostiktests darstellen, die für all diese Erkrankungen anwendbar sind.

Diagnose der Multiplen Sklerose

MS ist eine schwächende Autoimmunerkrankung, die das zentrale Nervensystem angreift und die Demyelinisierung der Nerven verursacht. In den USA allein werden jährlich 25.000 bis 30.000 neue Fälle von MS diagnostiziert, während Schätzungen von einer fünf bis zehn Mal höheren Anzahl von Patienten ausgehen, die mit klinischen Symptomen eingeliefert werden, die MS sein könnten. Gegenwärtig leidet die wirksame Behandlung am Mangel an „**klinischen Nachweisverfahren**“ (Diagnostiktests), die verlässliche und handlungsveranlassende Informationen über Diagnose, Prognose, Stadieneinteilung der Krankheit und Reaktion auf die Behandlung liefern können. Leider ist die Diagnose von MS teilweise subjektiv, da sie sich auf die Erfahrung des untersuchenden Arztes und auf die Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung gründet. Viele Patienten leiden monatelang, manche Jahre, bevor eine endgültige Diagnose ausgesprochen wird.

Abbildung 1 stellt den Prozess dar, der gegenwärtig zur Diagnose von Patienten verwendet wird, die MS-Symptome aufweisen. Diese werden einer ganzen Reihe von Tests unterzogen, die sowohl die MS-Diagnose stützen müssen als auch die häufigen ähnlichen Erkrankungen ausschließen müssen. Diese Untersuchungen sind teuer,

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

erfordern wiederholte Krankenhausbesuche und manche von ihnen sind invasiv und schmerzhaft, so etwa eine Lumbalpunktion für die Liquordiagnostik. Patienten mit frühen Anzeichen für Demyelinisierung unterziehen sich dieser Untersuchungssequenz um einschätzen zu können, wie hoch ihr Risiko ist, MS zu bekommen. Das MS-Risiko wird in groben Prozentsätzen zwischen 20 und 80% ausgedrückt, abhängig von den Symptomen und den Ergebnissen der Kernspintomographie. Noch schlimmer ist, dass das Ergebnis dieser diagnostischen Aufarbeitung zu einem ernsthaften Dilemma für die Behandlung führt: durch die Vorteile einer frühen Behandlung der MS (Kappos et al., 2007) müssen die Patienten entscheiden ob sie mit kostenintensiven, invasiven Behandlungen unterziehen wollen, obwohl die Diagnose noch nicht sicher steht.

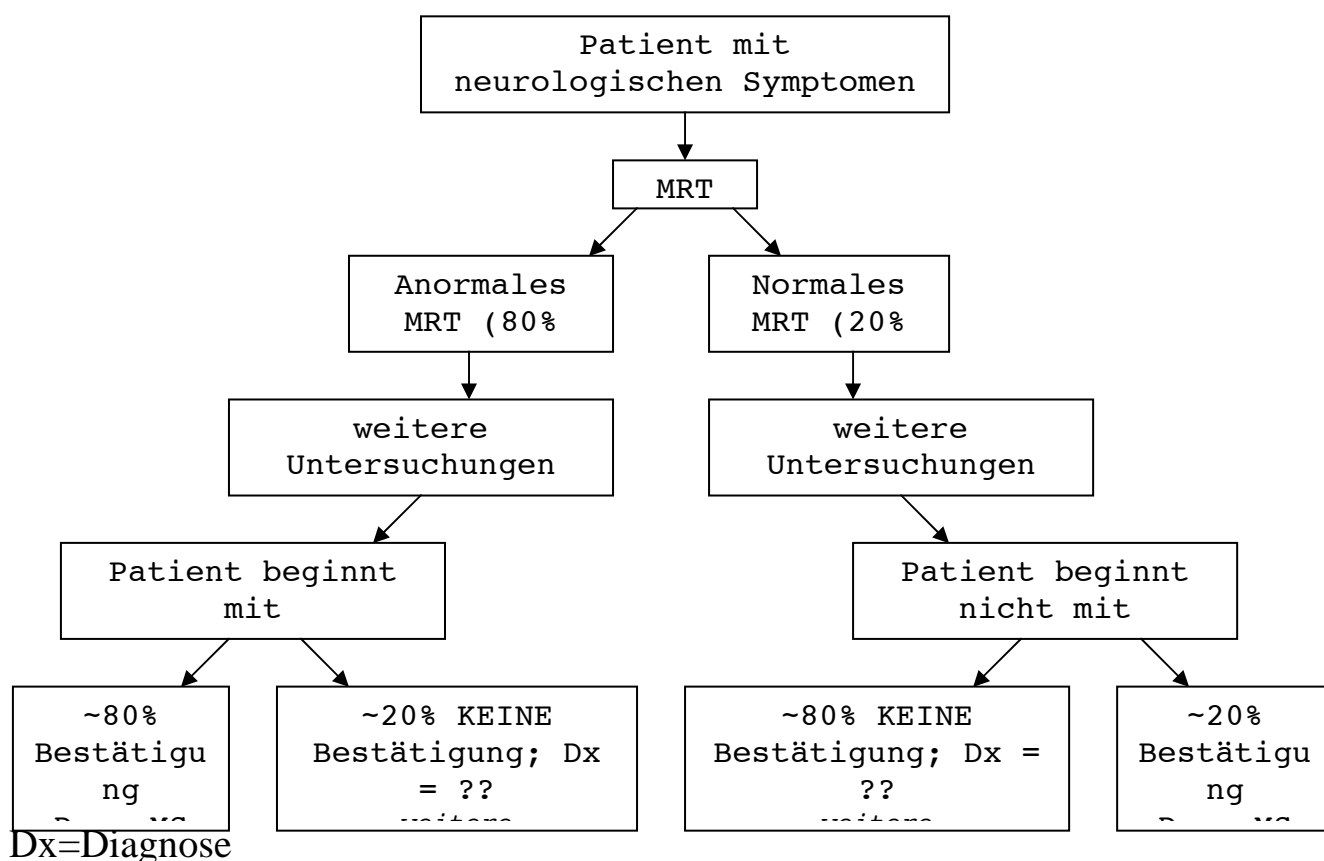


Abb. 1: Der gegenwärtige diagnostische Prozess bei MS

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Herunterladen.](#)

[Anhören](#)

Die Patienten müssen sich entscheiden, ob sie mit der

Behandlung beginnen wollen, auch wenn die Diagnose unsicher ist, im Bewusstsein, dass eine frühe Behandlung die besten Aussichten verspricht, die langfristigen Beeinträchtigungen auf ein Minimum zu reduzieren. Leider wird sich ein Teil dieser Patienten den aufwändigen Therapien unnötig unterziehen **UND** möglicherweise jahrelang keine sichere Diagnose zu hören bekommen. Viele dieser Patienten werden sich mindestens einmal im Jahr Kernspintomographien und andere Untersuchungen unterziehen müssen, im Bemühen, die Diagnose zu bestätigen und zu überprüfen, ob die Therapie wirksam ist.

ODER ob sie die

Behandlung aussetzen wollen, da die Diagnose unsicher ist. In diesem Szenario unterziehen sich die Patienten in der Regel bis zu vier Kernspintomographien im Jahr für eine Dauer von bis zu fünf Jahren, als Teil eines Programms zur Erkennung von Veränderungen, die auf definitive MS hinweisen. Diese Strategie birgt das Risiko, dass beim Patienten in der Zwischenzeit weitere Demyelinisierungen auftreten, die zu zusätzlichen permanenten Beeinträchtigungen führen

Warum ist MS so schwer zu diagnostizieren und zu behandeln?

Hier einige Aspekte, warum MS (und andere demyelinisierende Erkrankungen) so schwer zu diagnostizieren und zu behandeln sind:

- Die MS-Symptome variieren von Patient zu Patient.
- Es gibt verschiedene Untertypen von MS – die meisten Patienten leiden unter wiederkehrender MS (RRMS - relapsing remitting MS), andere häufig vorkommende Untertypen sind primäre progressive MS (PPMS) und sekundäre progressive MS (SPMS).

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen](#), [Anhören](#)

- Etliche andere Erkrankungen haben ein Erscheinungsbild, das dem der MS ähnelt, besonders in ihren frühen Phasen. Dazu gehören demyelinisierende Erkrankungen wie TM, Neuromyelitis optica (NMO), Optikusneuritis (ON) und akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM); andere Autoimmunerkrankungen, wie systemischer Lupus erythematoses (SLE oder Lupus), Sjögren-Syndrom usw.

Zu den Symptomen, die diesen Erkrankungen gemeinsam sind, gehören unscharfe Sicht oder Doppelsehen, unartikulierte Sprache, muskuläre Schwäche, Erschöpfung, partielle Lähmung, Gefühlstaubheit, grundlose Schmerzen, Inkontinenz etc.

- Manche Patienten, bei denen anfänglich TM, ON, NMO oder ADEM diagnostiziert wird, haben tatsächlich noch nicht diagnostizierte MS.
- Manche Patienten, bei denen MS diagnostiziert wurde, haben schwerere Symptome als andere Patienten oder ihre Erkrankung scheint schneller fortzuschreiten als bei anderen Patienten.
- Die Krankheit kann sich bei verschiedenen Patienten auf unterschiedliche Weise entwickeln und sogar im Verlauf der Entwicklung einen anderen Kurs einschlagen. So tritt beispielsweise bei der Hälfte der Patienten, für die ursprünglich die Diagnose RRMS ausgesprochen worden war, die aggressivere Form SPMS auf.
- Patienten mit unterschiedlichen Formen von MS – RRMS, SPMS oder PPMD – erfordern verschiedene Therapien.
- Nicht alle Patienten, bei den ein bestimmter Untertyp von MS diagnostiziert wird, reagieren auf die gleichen Therapien und manche sprechen überhaupt nicht an.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen](#), [Anhören](#)

Diese Aspekte stellen eine ernsthafte Herausforderung für Patienten wie Ärzte dar. Es besteht daher dringender Bedarf nach besseren Methoden der Diagnose, Prognose und Überwachung von Patienten mit MS und anderen demyelinisierenden Erkrankungen.

Die meisten existierenden Diagnosetests messen nur einen einzigen Biomarker. Wir verwenden hier den Begriff „Biomarker“ im Sinne einer beliebigen biologischen Messgröße, die im Blut, in anderen Körperflüssigkeiten oder im Gewebe des Patienten vorkommt, die objektiv gemessen werden kann und mit einem bestimmten biologischen Prozess korreliert. Diese einfachen Einzelanalysetests neigen dazu, ungenau zu sein und sind selten endgültig. Gute Beispiele dafür sind der PSA-Test (PSA = prostataspezifisches Antigen) für Prostatakrebs und ANA-Tests (ANA = antinukleäre Antikörper) für Autoimmunkrankheiten. Der gegenwärtig verwendete PSA-Test hat eine sehr geringe Spezifität. Nur rund 25% der Individuen mit positivem PSA-Test haben auf Grund der Biopsieergebnisse tatsächlich Prostatakrebs, während rund 15% der Individuen, bei denen das Testergebnis negativ ist, tatsächlich Krebs auftritt (Paul et al., 2005). Fast jeder von uns hat eine geringe Menge von ANA im Blut. Unter den Menschen mit hohem ANA-Spiegel hat nur die Hälfte tatsächlich eine Autoimmunkrankheit wie SLE, Sjögren-Syndrom oder Gelenkrheumatismus vor.

Ein wachsender Trend in der Humanmedizin sieht die gleichzeitige Verwendung ganzer Reihen von Biomarkern (in der Regel Dutzende von Markern) vor. Einzelne Biomarker in diesen Reihen korrelieren oft mit unterschiedlichen biologischen Prozessen, die bei der Erkrankung eine Rolle spielen. In dieser Art von Nachweismethoden spielen subtile aber charakteristische Veränderungen im Muster des Auftauchens der Biomarker eine größere Rolle als die Veränderungen eines einzelnen Biomarkers. Neuere Fortschritte der Forschung auf den Gebieten der Genomik (die sich mit der Identifikation aller Gene und deren Funktionen im Genom eines Organismus befasst) und der Proteomik (die sich mit der Identifikation aller Proteine, die im Genom eines Organismus enkodiert sind, und deren Funktionen befasst)

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

machen es heute möglich, „**Molekulardiagnostests**“ („**MDx**“) einer neuen Generation zu entwickeln, wie im Folgenden genauer ausgeführt wird.

Ein weiterer aktueller Trend im Gesundheitssystem ist die Kopplung spezifischer Diagnostests an spezifische Therapien, um sicherzustellen, dass Patienten die Medikamente bekommen, die ihnen mit größter Wahrscheinlichkeit helfen. Dieser Ansatz wird oft als „**companion diagnostics**“ oder „**Theranostik**“ (Therapie plus Diagnostik) bezeichnet.

Zusammen machen diese Trends den Traum der „**personalisierten Medizin**“, auch als „**individualisierten Medizin**“ oder „**Molekularmedizin**“ wahr. Die Personalized Medicine Coalition (www.personalizedmedicinecoalition.org), eine von führenden Unternehmen zusammen mit akademischen Einrichtungen und Regierungsbehörden gegründete Interessengruppe, sagt darüber: *„Durch die Verwendung neuer Methoden der Molekularanalyse zur besseren Einordnung der Erkrankung oder der Prädisposition zu einer Erkrankung eines Patienten, zielt die personalisierte Medizin darauf ab, optimale medizinische Ergebnisse zu erzielen, indem sie Ärzten und Patienten dabei hilft, Behandlungsansätze zu wählen, die am besten in den Kontext des genetischen Profils und der Umweltfaktoren des Patienten passen.“* Als Ergebnis stehen nun neue Diagnosewerkzeuge für schwer zu diagnostizierende und zu behandelnde Erkrankungen wie MS und TM zur Verfügung. Als Beispiel für die Resonanz der personalisierten Medizin hat der damalige US-Senator für Illinois, Barack Obama, im US-Kongress einen Antrag mit dem Titel *„Zur Verbesserung des Zugangs zu und der angemessenen Verwendung von gültigen, verlässlichen und genauen molekularen genetischen Tests seitens aller Bevölkerungsschichten, im Interesse der Sicherung des Vorzüge einer personalisierten Medizin für alle Amerikaner“* (Antrag S.3822, 2. Sitzung, 109. Kongress).

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

Wie wird sich die personalisierte Medizin auf die Diagnostik und Behandlung von MS auswirken?

Es wird allgemein akzeptiert, dass MS durch das Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren bedingt ist. Zu den Umweltfaktoren gehören: 1.) Belastung durch Toxine, durch Schlucken, Inhalation oder Aufnahme über die Haut; 2.) Infektionskrankheiten wie Bakterien und Viren; 3.) Strahlungsbelastung; und 4.) Stress. Zu den genetischen Faktoren gehören Veränderungen auf Ebene der DNS oder der Gene, einschließlich der Mutation von Genen sowie der Duplizierung oder Löschung von Gensequenzen; ebenso die anormale Aktivierung von Genen (mutiert oder normal), die in vielen komplexen biologischen Prozessen eine Rolle spielen, etwa bei DNS-Reparatur, Zellmetabolismus, Entzündung und Immunreaktion. Jeder Vorgang, der das normale Funktionieren eines oder mehrerer dieser biologischen Prozesse stört, kann zu einer Erkrankung führen.

Das menschliche Genom – *die „genetische Blaupause“* – enthält geschätzt 20.000 bis 30.000 einzelner Gene. In den Genen befindet sich die Information, die gebraucht wird um Proteine zu bilden, die wesentlichen Funktionsbestandteile aller Zellen. Proteine wirken als Enzyme, Hormone, Signalmoleküle und Antikörper, die für die korrekte Funktionsfähigkeit einer jeden Zelle und dadurch wiederum eines jeden Organs im Körper nötig sind. Obwohl man früher dachte, jedes Gen würde nur ein einzelnes Protein mit einer Funktion produzieren, so wissen wir heute, dass die meisten Gene in der Lage sind, verschiedene Versionen eines Proteins zu produzieren und jede Version eine verschiedene Funktion haben kann. Auf diese Weise kann das Genom Hunderttausende verschiedener Proteine generieren. Jede der rund 50 Billionen – ja, Billionen!! – Zellen in unserem Körper enthält praktisch die gleichen Gene. Was eine Leberzelle von einer Nierenzelle oder Muskelzelle, Gehirnzelle, Blutzelle usw. unterscheidet, hängt davon ab, welche Gene in welchem Maß im jeweiligen Zelltyp **„aktiviert“** sind.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

So müssen beispielsweise die roten Blutzellen das Gen aktivieren, das Hämoglobin produziert, ein Protein, das Sauerstoff durch den Körper transportiert. Andere Zellen müssen kein Hämoglobin herstellen um zu funktionieren und daher wird das betreffende Gen nicht aktiviert. Die B-Zellen, die im Immunsystem dafür verantwortlich sind, die Antikörper herzustellen, die Infektionen bekämpfen, aktivieren die Gene, die für die Produktion der verschiedenen bakterien- und virenspezifischen Antikörper-Proteine zuständig sind – andere Zellen tun das nicht.

Was bewirkt, welche Gene in einer bestimmten Zelle aktiviert werden? Man kann sich die Regulierung der „**Genaktivierung**“ als aus 20.000 bis 30.000 molekulären Reglern bestehend vorstellen, die jenen Reglern ähneln, die in unseren Häusern die Beleuchtungsintensität oder die Geschwindigkeit von Ventilatoren kontrollieren. Jedes Gen kann abgeschaltet werden; wenn es angeschaltet ist, so kann es stufenlos von der niedrigsten bis zur höchsten Intensität eingestellt werden. Es kann auch jederzeit höher oder niedriger eingestellt werden. Jedes einzelne Gen wird von einem molekulären Regler kontrolliert. Die Gesamtsumme der aktivierten Gene in einer Zelle stellt das „**Aktivierungsprofil des Gesamtgenoms**“ der Zelle dar und bestimmt, welche Proteine die Zelle produziert und damit die Funktion der Zelle. Es bestimmt auch, ob die Zelle normal oder anormal funktioniert.

Die einzelnen Proteine arbeiten außerdem nicht unabhängig voneinander, sondern stehen in dauernder Wechselwirkung mit anderen Proteinen in komplexen biologischen Netzwerken, die den verschlungenen elektrischen Kreisläufen von Computern ähneln. Das komplexe System biologischer Netzwerke erfordert eine sorgfältige Steuerung, damit jede Zelle, jedes Organ und letztlich der gesamte Körper normal operieren können. Schaden an Schlüsselgenen oder deren fehlerhafte Regulierung kann die Ausprägung einer ernsthaften Krankheit zur Folge haben. Wenn solche Veränderungen zuverlässig messbar sind und nachweisbar ist, dass sie in spezifischer Verbindung zu einer Krankheit wie MS stehen, dann sind sie als „**Biomarker**“ in einem Diagnostest tauglich.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen](#), [Anhören](#)

Im Allgemeinen ist jeder Biomarker einem spezifischen biologischen Netzwerk zugeordnet. Ein bestimmter Biomarker ist daher nur dann aussagekräftig, wenn das entsprechende biologische Netzwerk im betreffenden Patienten beeinträchtigt ist. Es ist nicht aussagekräftig, wenn die Krankheit des Patienten Ergebnis der Veränderungen anderer biologischer Netzwerke ist. Die beste Art, diese komplexen Erkrankungen zu diagnostizieren, ist daher die Messung multipler Biomarker, die mit sämtlichen verschiedenen biologischen Systemen assoziiert sind, von denen bekannt ist, dass sie bei der in Frage stehenden Krankheit eine Rolle spielen.

MS ist schwer zu diagnostizieren, weil es von der anormalen Regelung mehrerer biologischer Netzwerke bedingt sein kann. Was bei verschiedenen Patienten als gleiche Krankheit diagnostiziert wird, kann durch verschiedene biologische Netzwerke verursacht werden. Wie schon angedeutet, ist MS tatsächlich eine Klasse von verwandten Erkrankungen, die etliche Untertypen umfasst. Hinzu kommt, dass es etliche andere Krankheiten gibt, die auf dem ersten Blick wie MS aussehen („**MS-ähnlich**“), zu denen die anderen demyelinisierenden Erkrankungen wie TM, NMO, ON und ADEM gehören. Leider ermöglichen es uns die besten gegenwärtig zur Verfügung stehenden Diagnosetests nicht, prompt zwischen MS und MS-ähnlichen Erkrankungen zu unterscheiden oder die Untertypen von MS zu unterscheiden. Dies trifft besonders auf die frühen Phasen der Krankheit zu. Aus diesem Grund werden Patienten mit unterschiedlichen Krankheiten oder Untertypen oft als an der gleichen Krankheit leidend diagnostiziert und in gleicher Weise behandelt, obwohl sie in Wirklichkeit sehr unterschiedliche Erkrankungen haben, die unterschiedliche Therapien erfordern.

All diese Faktoren komplizieren die Diagnose und angemessene Behandlung dieser Erkrankungen beträchtlich, da Patienten mit den verschiedenen Untertypen von MS und den MS-ähnlichen Erkrankungen auf unterschiedliche Therapien ansprechen – **Die korrekte Therapie hängt von einer genauen Diagnose ab.**

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

Zur Behandlung von MS-Patienten steht eine Reihe verschiedener Medikamente zur Verfügung. Für Patienten mit RRMS gibt es relativ gute Medikamente, die Medikamente zur Behandlung von PPMS und SPMS sind nicht so wirksam und erfordern oft den Einsatz von Chemotherapie, die für die Behandlung von Krebspatienten entwickelt wurde.

Im Allgemeinen sprechen nicht mehr als 25% bis 80% der Patienten auf die üblicherweise verschriebenen Medikamente an (Spear et al., 2001). Dies bedeutet, dass in manchen Fällen bis zu 75% der Patienten, die ein bestimmtes Medikament erhalten, von der Behandlung keinen Vorteil haben. Viele MS-Patienten reagieren positiv auf die gegenwärtigen Therapien. Leider wird geschätzt, dass bis zu 50% der MS-Patienten, die eine Behandlung mit Beta-Interferon bekommen, auch weiterhin schwere Rückfälle und ein Fortschreiten der Krankheit bis hin zu schwerer Beeinträchtigung erleiden werden (Byun et al., 2008). Dies unterstreicht den zusätzlichen Bedarf nach neuen MDx-Tests, um vorherzusagen, welches Medikament beim jeweiligen Patienten mit der größten Wahrscheinlichkeit anschlägt, sowie um anschließend zu kontrollieren, ob das Medikament funktioniert, nachdem die Behandlung damit eingeleitet wurde.

Es besteht daher, wie bereits angesprochen, ein kritischer und bisher nicht befriedigter Bedarf nach besseren Methoden der Diagnose, Prognose und Kontrolle für Patienten mit diesen komplexen Erkrankungen.

DioGenix

Das Unternehmen DioGenix beschäftigt sich mit Frühstufendiagnostik und hat eine neue Strategie zur Entwicklung von MDx-Nachweisverfahren entwickelt, die Reihen von Biomarkern zur Verbesserung der Diagnose schwer diagnostizierender Erkrankungen verwenden.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen](#), [Anhören](#)

DioGenix konzentriert sich gegenwärtig auf die Entwicklung von MDx-Nachweisverfahren für Autoimmunerkrankungen und entzündliche Erkrankung mit neurologischer Basis. Im Moment entwickeln wir MDx-Tests für MS.

DioGenix stellt den neuesten Stand der Genomiktechnologie und verfeinerte Biostatistik in den Dienst einer schnellen Identifikation und Validierung neuer Reihen genomischer genetischer Biomarker, die eine „**Gensignatur**“ darstellen. Eine Gensignatur ist eine Reihe genomischer genetischer Biomarker, deren Genaktivierungsmuster mit dem Status der Krankheit korreliert. Die Gensignaturreihen können verwendet werden, 1.) um Diagnose und Prognose der Erkrankung zu erstellen; 2.) den Fortschritt und Rückfälle vorherzusagen; sowie, 3.) die Reaktion des Patienten auf die Therapie vorherzusagen und zu kontrollieren. Idealerweise sind die Biomarker in einer Gensignatur mit den verschiedenen biologischen Netzwerken assoziiert, die bei der in Frage stehenden Krankheit eine Rolle spielen. Man kann sich die Gensignatur als einzigartigen molekularen Fingerabdruck vorstellen. Da genomische genetische Biomarker die Veränderung in biologischen Prozessen auf Molekularebene messen, sind sie in der Lage, ähnliche Erkrankungen und Untertypen genauer zu identifizieren und differenzieren, selbst wenn die betroffenen Patienten sehr ähnliche klinische Symptome aufweisen. Die Gensignaturen stellen die Grundlage für die Entwicklung der dringend benötigten MDx-Tests dar und verbessern die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit schwer einzuschätzenden Erkrankungen wie MS und TM. Sie können auch als Schlüsselbestandteile zukünftiger theranostischer Anwendungen dienen, damit der jeweilige Patient das Medikament bekommen kann, das am besten zu seinem individuellen Genomprofil passt.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen](#), [Anhören](#)

DioGenix hat sich aus Gene Logic entwickelt, einer führenden Dienstleistungsgesellschaft auf dem Gebiet der Genomik Genetik mit über 10 Jahren Erfahrung in der Erarbeitung qualitativ hochstehender Genomikdaten Genetikdaten und im Aufbau großer GenomikGenetik-Datenbanken wie BioExpress®. BioExpress® ist eine umfassende Datenbank mit menschlichen genomischen genetischen und klinischen Informationen. Sie enthält „gesamt-genetische“ Aktivierungsprofile für über 12.000 klinische Fälle, die über 400 verschiedene Erkrankungsarten abdecken. DioGenix steht weiterhin in engem Kontakt zu Gene Logic und hat bevorzugten Zugang zu BioExpress®, zu deren ausgedehntem klinischen Netzwerk sowie den Aufbewahrungs- und Datenerstellungslaboren.

DioGenix nutzt diese Verbindung und hat neue Kontakte zu klinischen Experten und wichtigen Organisationen in der MS- und TM-Forschung hergestellt, darunter zu Dr. Benjamin Greenberg, dem Leiter des Johns Hopkins Encephalitis Center und stellvertretendem Leiter des Johns Hopkins Transverse Myelitis Center; mit dem Accelerated Cure Project for Multiple Sclerosis (ACP) und der Transverse Myelitis Association (TMA).

Wie entwickelt DioGenix die MDx-Tests der neuen Generation für MS?

DioGenix verfolgt eine Forschungs- und Produktentwicklungsstrategie, die aus drei Hauptphasen besteht:

1. Entdeckung der Gensignatur
2. Validierung der Gensignatur
3. Produktentwicklung

Die Entdeckung der Gensignatur umfasst folgende Schritte:

- Analyse bestehender Daten in öffentlichen und eigenen (BioExpress®) Genom-Datenbanken als Test einer klinischen Hypothese. DioGenix hat exklusiven Zugang zu BioExpress® zum Zweck der Entwicklung von Diagnosetests. Dies stellt einen einzigartigen Vorteil dar.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

- Durchführung klinischer Studien zur Sammlung von gut charakterisierten klinischen Fällen von Patienten, die nachweislich die in Frage stehende Krankheit haben; von Patienten mit verwandten Erkrankungen oder Erkrankungen mit denen Verwechslungsgefahr besteht; von entsprechenden gesunden Kontrollfällen.
- Messung von Genaktivierungsprofilen unter Verwendung von DNS-Mikroarrays, die das Aktivierungsniveau praktisch aller Gene im menschlichen Genom messen um ein gesamtgenomisches gesamtgenetisches Aktivierungsprofil zu erstellen.
- Identifikation der Gene, die bei Patienten mit der in Frage stehenden/ ähnlichen/verwandten Krankheiten sowie den Kontrollpersonen, mit hoher statistischer Signifikanz abweichend aktiviert sind, unter Verwendung von verfeinerten Methoden der Bioinformatik und Biostatistik.
- Identifikation des Prototypen einer Reihe von molekularen Biomarkern („**Gensignatur**“), der in der Lage ist, Patienten mit der in Frage stehenden Krankheit von der Kontrollgruppe sowie von Patienten zu unterscheiden, die ähnliche Krankheiten oder Krankheiten haben, mit denen Verwechslungsgefahr besteht.

Die Entdeckung von Gensignaturen wird typischerweise mit DNS-Mikroarrays durchgeführt. DNS-Mikroarrays können die Aktivierung tausender Gene in einem einzigen Test messen und werden für umfangreiche Untersuchungen der Genaktivierung verwendet, die in Lage sind, gleichzeitig die Genaktivierungsprofile praktisch aller bekannter menschlichen Gene durchzuführen.

Die Validierung der Gensignatur umfasst folgende Schritte.

- Testen und Verfeinerung der Gensignatur durch klinische Studien unter Beteiligung größerer Zahlen von Patienten.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

- Validierung der Gensignatur durch Verwendung einer Testplattform geringer Dichte, die sensibler und quantitativ zuverlässiger ist als ein DNS-Mikroarray. Im Idealfall könnte diese Testplattform dazu verwendet werden den fertigen Diagnostest zu vermarkten, wenn er fertig ist.

Die Produktentwicklung umfasst folgende Schritte:

- Entwicklung diagnostischer und Screening-Tests auf Grundlage der validierten Gensignatur, unter Verwendung einer Testplattform geringer Dichte, die für die kommerzielle klinische Verwendung angemessen ist.
- Validierung des marktreifen MDx-Tests in einer prospektiven klinischen Blindstudie.

Die klinische Analyse der Genaktivierung für MDx-Tests erfordert die Analyse einer deutlich geringeren Anzahl von Genen (in der Größenordnung von Dutzenden oder Hunderten) als für die Entdeckung der Gensignatur nötig sind. Das ist teilweise durch die hohen Kosten der Durchführung von Mikroarrays hoher Dichte in einem klinischen Umfeld und dem herrschenden Kostendruck im Gesundheitssystem bedingt. Eine wichtige Anforderung bei der Entwicklung eines genombasierten MDx-Nachweisverfahrens ist daher die Identifikation der kleinstmöglichen Zahl von Biomarkern für den geforderten Zweck.

Ein Aspekt von kritischer Bedeutung in diesem gesamten Prozess, aber besonders während der frühen Phasen der Entdeckung und Validierung der Gensignatur, ist der Zugang zu einer großen Anzahl von gut charakterisierten Proben von Patienten und Kontrollpersonen. Wenn auch das große Aufbewahrungslabor von Gene Logic über 45.000 menschliche und tierische Gewebeproben enthält, für die alle detaillierte klinische und experimentelle Informationen vorliegen, so ist dies doch nicht ausreichend für die Entwicklung marktreifer MDx-Tests, die von der Zulassungsbehörde FDA genehmigt werden müssen.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

Dieses Aufbewahrungslabor wurde geschaffen um eine große Bandbreite von Gewebetypen und Krankheiten abzudecken. Es verfügt daher nicht über eine umfassende Sammlung von Proben für jede Krankheit. Auch wenn es über 3.500 Proben von Patienten mit immunologischen Krankheiten enthält, so ist die Anzahl der MS-Proben doch relativ gering, und die meisten davon sind bereits in BioExpress® abgebildet. Um diese Basis zu verbreitern, sind wir eine strategische Zusammenarbeit mit The Accelerated Cure Project eingegangen, die uns den Zugang zu deren umfassenden Sammlung von Gewebeproben für MS und andere demyelinisierende Erkrankungen ermöglicht.

The Accelerated Cure Project (ACP) ist eine gemeinnützige Organisation, die sich zum Ziel gesetzt hat, „MS durch die Feststellung ihrer Ursachen zu heilen“. Die Organisation besitzt ein umfassendes Labor zur Aufbewahrung von Blutproben und klinischen Daten von MS-Patienten, Patienten mit anderen demyelinisierenden Krankheiten wie TM, NMO, ON und ADEM und den entsprechenden Kontrollpersonen. Sie stellt die Proben Forschern zur Verfügung, die sich mit den Ursachen von MS beschäftigen. Obwohl sie sich vor allem darauf konzentriert, die Forschung über die Ursachen der MS zu fördern, erkennt sie auch die Bedeutung verwandter Erkrankungen für die Erforschung der MS an. Weitere Informationen über The Accelerated Cure Project können von deren Webseite – www.acceleratedcure.com – abgerufen werden; auch der Beitrag von Jana Goins im Newsletter der Transverse Myelitis Association vom Frühjahr 2007 (Volume 7, Issue 2, Seite 21) ist aufschlussreich. Jana ist die Koordinatorin für ACP an der Johns Hopkins School of Medicine.

Zum 14. Februar 2008 enthielt die ACP-Sammlung Blutproben von insgesamt 970 Personen, darunter

- 631 MS-Proben
- 55 TM-Proben
- 10 NMO-Proben
- 4 ON-Proben
- 5 ADEM-Proben

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen.](#)
[Anhören](#)

Molekularer Diagnosetest für Multiple Sklerose

DioGenix hat sich aus folgenden Gründen dafür entschieden, MS als vorrangigen Bereich zu verfolgen:

- der Möglichkeit, die Behandlung an etlichen Punkten zu verbessern: von der ersten Untersuchung bis hin zur Kontrolle der Reaktion auf die Therapie;
- dem gegenwärtigen invasiven, zeitaufwändigen und wenig genauen Diagnoseprozess;
- den Kosten der ineffektiven Diagnose und Behandlung;
- **dem Vorhandensein von gesamtgenomischen Genaktivierungsdaten für passende Proben in BioExpress®.**

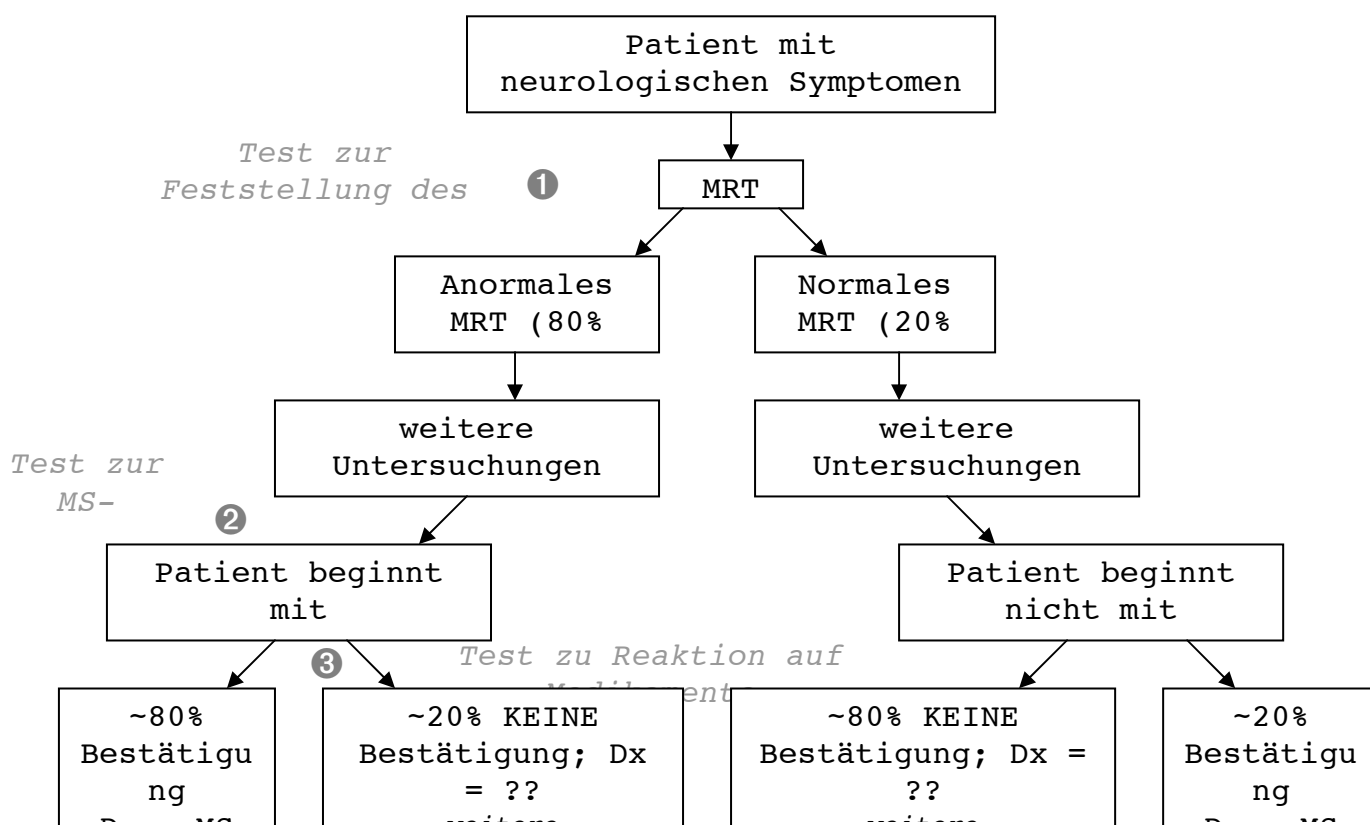


Abb. 2: Ansatzpunkte im gegenwärtigen Prozess der MS-Diagnose, an denen MDx-Tests den größten Unterschied ausmachen können

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

Abbildung 2 zeigt, wo die neuen MDx-Tests mit großer Wahrscheinlichkeit einen bedeutenden Unterschied im Diagnoseprozess ausmachen werden, um die Betreuung von MS-Patienten zu verbessern.

Ein einfacher, sehr genauer, blutbasierter Test zur Feststellung des MS-Risikos (Test 1 in Abb. 2) könnte die Anzahl der Lumbalpunktionen zur Liquordiagnostik und der Kernspintomographien, denen Patienten unterzogen werden, die mit MS-Symptomen vorstellig werden, deutlich reduzieren. Auf ähnliche Weise könnte ein sehr empfindlicher Bluttest, der in der Lage ist, die MS-Diagnose zu bestätigen bzw. zwischen MS-Diagnose und Diagnose anderer demyelinisierender Erkrankungen wie TM, NMO, ON und ADEM zu differenzieren (Test 2 in Abb. 2), die Kosten und die Unsicherheit deutlich reduzieren, die gegenwärtig Begleiterscheinungen dieser komplizierten Erkrankung sind.

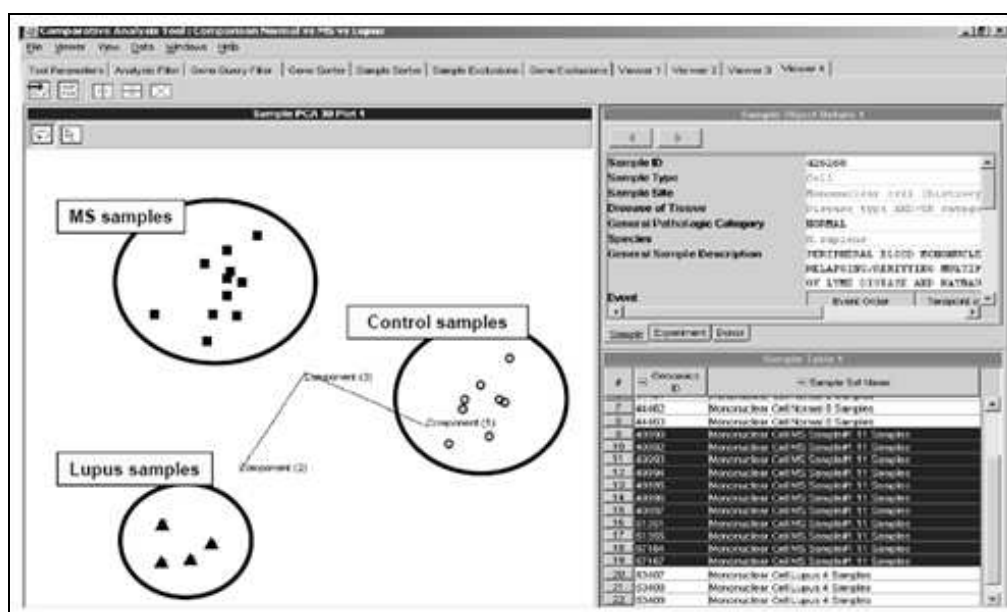


Abb. 3: Die anfängliche Gensignatur unterscheidet zwischen Blutproben, die von MS-Patienten (■), Lupus-Patienten (▲) und gesunden Kontrollpersonen (○) stammen.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Herunterladen.](#)

[Anhören](#)

MDx-Tests werden auch gebraucht, um die Wirksamkeit einer Therapie vorherzusagen und zu kontrollieren (Test 3 in Abb. 2). Wie bereits angesprochen, werden bei bis zu 50% der mit Beta-Interferon behandelten MS-Patienten weiterhin ernsthafte Rückfälle und eine Verschlimmerung der Beeinträchtigungen auftreten (Byun et al., 2008). Die Verfügbarkeit von MDx-Tests, die in der Lage sind, vorherzusagen, welche Patienten auf ein bestimmtes Medikament ansprechen, wird dabei helfen, die angemessenste Therapie für jeden Patienten zu finden. Bis zu 40% der Patienten, die mit Beta-Interferon behandelt werden, werden gegen Interferon resistent und sprechen nicht mehr auf dieses Medikament an. Diese Art von Test würde, zusammen mit einem Test, der überprüfen kann, wie gut ein Patient auf die Therapie anspricht, einen großen Schritt vorwärts für MS-Patienten darstellen und die Therapiemöglichkeiten für MS-Patienten für immer verändern.

Erste Ergebnisse der MS-Untersuchung von DioGenix

Wir sind von der Hypothese ausgegangen, dass eine bestimmte Anzahl von Genen im Blut von MS-Patienten anders aktiviert ist als bei Patienten mit anderen entzündlichen demyelinisierenden Erkrankungen, die schwer von MS zu unterscheiden sind, als auch bei gesunden Individuen. Diese falsch regulierten Gene würden auch die anfängliche Gruppe von Biomarkern für die Entwicklung eines blutbasierten MDx-Test darstellen, der eine definitive MS-Diagnose für Patienten in den frühen Phasen der Erkrankung ermöglichen würde.

Die statistische Analyse der Daten aus der BioExpress®-Datenbank identifizierte eine anfängliche Gensignatur von über 250 Genen, die bei MS-Patienten anders aktiviert sind als bei Nicht-MS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

Diese Voruntersuchung umfasste die Analyse der gesamtgenomischen gesamtgenetischen Aktivierungsdaten von 19 Blutproben, von denen 11 von bestätigten MS-Patienten und 8 von gesunden Kontrollindividuen aus der selben klinischen Örtlichkeit stammten (Abb. 3).

In Abbildung 3 sind die Daten dieses Experiments unter Verwendung der Principal Components Analysis (PCA – Analyse der wesentlichen Bestandteile) graphisch dargestellt. PCA ist eine mathematische Methode, die zur Visualisierung der potentiellen Nützlichkeit einer bestimmten Gensignatur verwendet wird. Die enge, eindeutig getrennte Ballung der zusammengehörigen Proben weist darauf hin, dass die anfängliche Gensignatur klinischen Nutzen haben könnte. Abbildung 3 demonstriert, dass eine unserer anfänglichen Gensignaturen in der Lage ist, aus einer Gruppe von 23 Proben, zu der 8 Proben von gesunden Individuen und 4 Proben von Lupus-Patienten gehören, alle 11 MS-Proben eindeutig zu identifizieren.

Durch die Verwendung rigoroserer statistischer Analysen waren wir in der Lage eine Anzahl von kleineren Gensignaturen mit unterschiedlicher Testtauglichkeit abzuleiten. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Ausgangshypothese und stellen uns eine große Gruppe von Markerkandidaten für die Diagnose zur Verfügung, mit denen wir arbeiten können.

Um die Nützlichkeit dieser Biomarker in einem klinischen Testverfahren genauer einzuschätzen, stellten wir unsere Gensignaturen weiter auf die Probe, indem wir zusätzliche Daten aus der BioExpress®-Datenbank verwendeten. Wir fügten die Daten der Blutproben von 24 unabhängigen MS-Patienten und 2 Asthma-Patienten (Abb. 4) hinzu.

Es war immer noch möglich, alle 35 MS-Proben eindeutig zu identifizieren. Interessanterweise tauchten die 2 Asthma-Proben zusammen mit denen der Kontrollgruppe auf.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

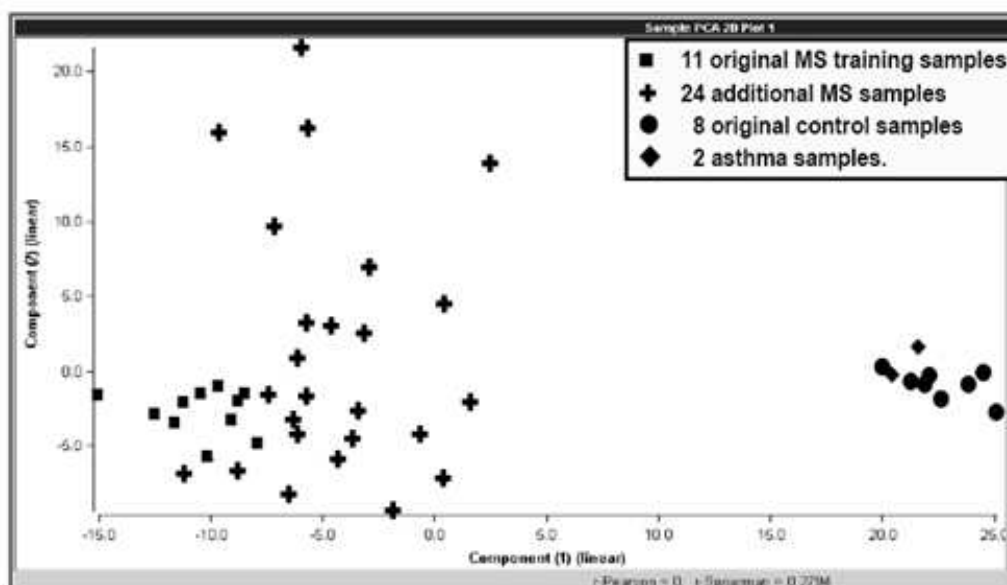


Abb. 4: Zusätzliche MS-Proben bestätigen die Tauglichkeit der Marker Kandidaten. Die 11 ursprünglichen MS-Proben sind durch Quadrate (■) gekennzeichnet, die zusätzlichen 24 MS-Proben durch Kreuze (✚). Die Proben der Asthmapatienten und der Kontrollpersonen sind durch (◆) bzw. Kreise (●) gekennzeichnet.

Im Bewusstsein, dass ein kommerziell nutzbarer Diagnosetest mit einer deutliche geringeren Anzahl von Genen würde auskommen müssen, haben wir versucht eine „minimale“ MS-Gensignatur zu entwickeln. Wir verglichen die Fähigkeit verschiedener Kombinationen von (zwei oder mehr) Genen aus der ursprünglichen MS-Gensignatur, die MS-Proben in dem Mix von MS-, Lupus-, Asthma- und Kontrollproben eindeutig zu identifizieren. Es stellte sich heraus, dass auch nur zwei Gene aus der ursprünglichen MS-Gensignatur in der Lage waren, fast alle 35 MS-Proben eindeutig zu identifizieren (Abb. 5).

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen](#), [Anhören](#)

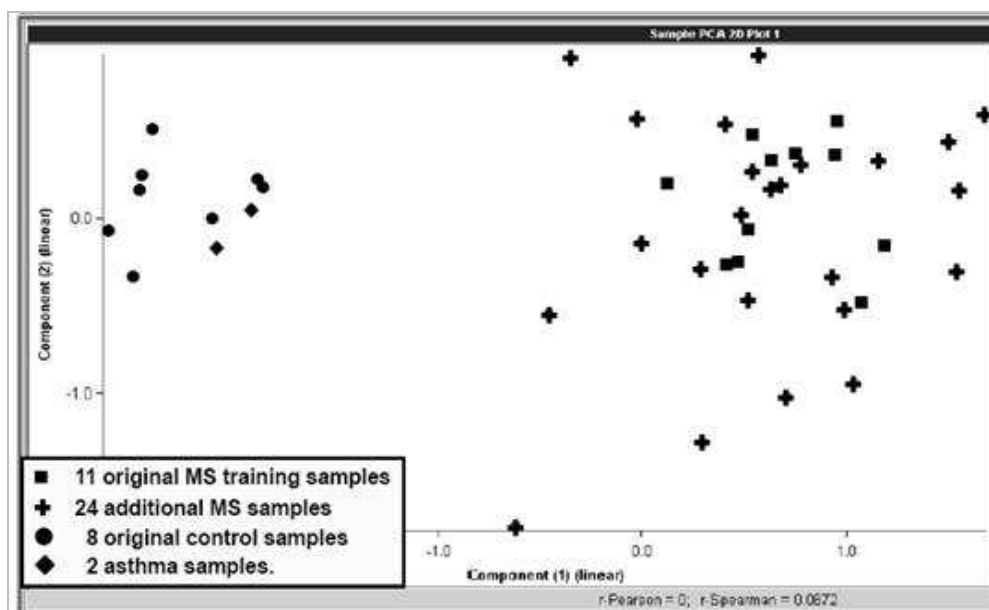


Abb. 5: Nicht mehr als 2 Gene sind erforderlich, um MS-Proben von Lupus-, Asthma- und Kontrollproben zu unterscheiden. Die 11 ursprünglichen MS-Proben sind durch Quadrate (■) dargestellt, die zusätzlichen 24 MS-Proben durch Kreuze (+). Die Proben der Asthmapatienten und der Kontrollpersonen sind durch (◆) bzw. Kreise (●) gekennzeichnet.

Auch hier tauchten die beiden Asthmaproben in einer Gruppe mit den Kontrollproben auf. Die 4 Lupusproben waren klar von den Asthma- und Kontrollproben abgegrenzt, erschienen aber näher an den MS-Proben. Eine der Lupusproben überlappte sogar mit einer der MS-Proben an der äußeren Grenze des MS-Clusters. Das ist nicht vollkommen überraschend, da sowohl MS als SLE autoimmun bedingte Erkrankungen sind.

Obwohl Lupus, klinisch betrachtet, keine wirkliche Verwechslungsgefahr mit MS darstellt, so sind die beiden doch insofern verwandt, als dass sie beide Autoimmunkrankheiten sind. Hinzu kommt, dass Patienten mit SLE und anderen Autoimmunkrankheiten in der Frühphase der Erkrankung Symptome aufweisen können, die denen der MS – und der TM – ähneln.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen.](#)
[Anhören](#)

Eine gute Darstellung der Schwierigkeiten bei der Diagnose dieser Erkrankungen findet sich im Beitrag von Julius Birnbaum, der in der Ausgabe vom Frühling 2007 der TMA-Newsletter (Vol. 7, Iss. 2, S. 18) veröffentlicht wurde. Die hier dargestellten Daten demonstrieren das Potenzial dieses Ansatzes.

Asthma ist eine entzündliche Erkrankung des Atemsystems und hat insofern mit dem zentralen Nervensystem nichts zu tun. In ihrer Gesamtheit weisen die Daten darauf hin, dass unsere Signatur nicht geeignet ist, Patienten mit vermischten Autoimmunkrankheiten und entzündlichen Krankheiten zu erkennen. Diese Signatur scheint MS-spezifisch zu sein, wobei wir keinen Zugang zu genügend Proben von Patienten mit verwandten Krankheiten wie TM, NMO, ON und ADEM haben, um festzustellen ob diese Signatur oder eine der davon abgeleiteten kleineren Signaturen in der Lage sind, MS von diesen anderen Krankheiten zu unterscheiden. Das ist eine der Herausforderungen vor denen wir jetzt stehen. Wir brauchen Zugang zu Blutproben einer großen Anzahl von Patienten mit jeder dieser Krankheiten um diese Hypothese testen zu können. Das ist von großer Bedeutung um die Empfindlichkeit und Spezifität unserer Signaturen feststellen und die Phase der klinischen Validierung der Produktentwicklung abschließen zu können. Wir hoffen, diese Blutproben in nächster Zukunft vom Aufbewahrungslabor der ACP bekommen zu können.

Zusammenfassung

MS ist eine komplexe Krankheit, die durch das Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren verursacht wird. Es besteht ein offensichtlicher, dringender Bedarf nach besseren Methoden für die Diagnose, Prognose und Kontrolle von Patienten mit MS und anderen demyelinisierenden Krankheiten.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29 [Herunterladen](#), [Anhören](#)

DioGenix entwickelt eine Reihe von neuen molekularen Diagnosetests, die folgende Aufgaben vereinfachen werden: 1.) die Frühdiagnose von MS; 2.) die Differenzierung der MS von anderen demyelinisierenden Krankheiten; 3.) die Voraussage, welche Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit auf bestimmte Medikamente ansprechen werden; sowie, 4.) die Kontrolle der Reaktion auf die verabreichten Medikamente und der Herausbildung von Resistenzen gegen diese.

Wie bereits ausgeführt, teilt MS zahlreiche gemeinsame Eigenschaften mit anderen demyelinisierenden Krankheiten, zu denen TM, NMO, ON und ADEM gehören. So spielt z.B. Entzündung eine zentrale Rolle bei der Verursachung von Nervenschäden, ein Kennzeichen all dieser Krankheiten. Daher sollten die Kenntnisse, die wir durch die Untersuchung von MS gewinnen, auch dazu beitragen können, Einblick in die zu Grunde liegenden Ursachen von TM und anderer demyelinisierender Krankheiten zu gewinnen. Hinzu kommt, dass diese Kenntnisse den Rahmen für die Entwicklung von Diagnosetests für alle diese Krankheiten bilden werden.

Um diese Ziele erreichen zu können, brauchen wir aber Zugang zu hunderten Patienten mit MS-Diagnose und TM-, NMO-, ON- und ADEM-Diagnosen, ebenso wie zu gesunden Kontrollpersonen. Wir fordern Patienten mit diesen Krankheiten und deren Familienangehörige daher auf, sich als Blutspender für das Accelerated Cure Project für MS zu beteiligen. Das wird auch den Anstrengungen von DioGenix und anderer behilflich sein, sowohl die molekularen Diagnosetests als auch verbesserte Therapiemöglichkeiten für Patienten mit diesen verheerenden Krankheiten zu entwickeln. Hoffentlich wird es eines Tages in naher Zukunft möglich sein, Patienten, die mit TM-, ON- oder ADEM-Symptomen vorstellig werden, einem einfachen Bluttest zu unterziehen, um zu klären, ob sie einen ersten MS-Anfall oder eine einmalige Demyelinisierungsepisode erlitten haben. Diese Information ist von grundlegender Bedeutung bei der Auswahl der besten kurz- wie langfristigen Behandlungsstrategie. Dazu brauchen wir Ihre Hilfe.

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)

Literaturverweise

Brody, J.E., **From Multiple Sclerosis, a Multiplicity of Challenges**, *The New York Times*, March 4, 2008.

Byun, E., Caillier, S.J., Montalban, X., Villoslada, P., Fernandez, O., Brassat, D., Comabella, M., Wang, J., Barcellos, L.F., Baranzini, S.E., Oksenberg, J.R., **Genome-Wide Pharmacogenomic Analysis of the Response to Interferon Beta Therapy in Multiple Sclerosis**, *Arch. Neurol.* 65(3):E1-E8 (2008).

Gibbs, N., **The Secret of Life**, in *Time – Special Report “Solving the mysteries of DNA”*, February 17, 2003.

Johnson, T., on ABC News – Good Morning America, August, 17, 2006.

Kappos, L., Polman, C. H. Freedman, M. S. Edan, G. Hartung, H. P. Miller, D. H., Montalban, X. Barkhof, F. Bauer, L. Jakobs, P. Pohl, C. Sandbrink R. and for the BENEFIT Study Group, **Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes**, *Neurology* 67:1242-1249 (2006).

Paul, B., Dhir, R., Landsittel, D., Hitchens, M.R., and Getzenberg, R.H., **Detection of Prostate Cancer with a Blood-Based Assay for Early Prostate Cancer Antigen**, *Cancer Research* 65(10): 4097-4100 (2005).

Pollack, A., **A Crystal Ball Submerged in a Test Tube; Genetic Technology Reshapes the Diagnostic Business**, in *The New York Times* (nytimes.com), April 13, 2006.

Silberner, J., **Gene Test Promises to Find Right Drug, Right Dose**, on *NPR’s Morning Edition*, July 20, 2006.

Spear, B., Heath-Chiozzi, M., and Huff, J., **Clinical application of Pharmacogenetics**, *TRENDS in Molecular Medicine* 7(5):201-201 (2001).

Englische Originalfassung

Eastman, Eric M. und Bigwood, Douglas: *Next Generation Molecular Diagnostic Assays for MS and Other Demyelinating Diseases*, TMA Journal Vol. 2 - April 2007, S. 24 - 29

[Anhören](#)

[Herunterladen.](#)