

Viele kleine Unterschiede führen zu grosser Variation

Nicht eine Hauptursache ist dafür verantwortlich, dass Medikamente von Mensch zu Mensch unterschiedlich stark wirken können, sondern viele kleine Faktoren. Dies zeigten ETH-Forschende an einem Modellsystem. Für die Untersuchung von Medikamentenwirkungen braucht es daher laut den Wissenschaftlern den systembiologischen Gesamtblick.

Medikamente sind nicht bei allen Menschen gleich wirksam. Dies liegt bis zu einem gewissen Grad daran, dass Menschen einen Wirkstoff unterschiedlich gut in ihren Körper aufnehmen. Ob es sich dabei um die Hauptursache für die individuellen Unterschiede handelt oder um eine von vielen Ursachen, wurde bisher kaum untersucht.

Forschende der Gruppe von Ruedi Aebersold, Professor für Systembiologie der ETH Zürich, bringen nun Licht ins Dunkel, wie sie in der Fachzeitschrift [Cell Systems](#) berichten. Mit detaillierten Messungen von Proteinen und Stoffwechselprodukten in Zellkulturexperimenten konnten sie zeigen, dass sich individuelle Wirkungsunterschiede nicht auf einen Faktor oder einige wenige Faktoren zurückführen lassen. Vielmehr fanden die Forscher eine grosse Zahl kleiner molekularer Unterschiede, welche in der Gesamtheit die grosse Variation bewirken.

Cholesterinsenker untersucht

Die Forschenden untersuchten die Wirkungsunterschiede anhand der Cholesterinregulation in vier verschiedenen menschlichen Zelllinien. Sie analysierten, inwiefern die Zellen unterschiedlich auf verschiedene Medikamente reagieren, die den Cholesterinhaushalt beeinflussen. Die Wissenschaftler verwendeten dazu in Zusammenarbeit mit ETH-Professor Uwe Sauer Methoden der Systembiologie, der Proteomik und der Metabolomik: Sie massen und verglichen die Konzentrationen einer sehr grossen Zahl verschiedener Proteine und Stoffwechselprodukte in den Zellen zu bestimmten Zeitpunkten.

Wie sich zeigte, reagierte jede der Zelllinien unterschiedlich auf die Medikamente. «Allerdings war es nicht so – wie man auch hätte erwarten könnten –, dass eine Zelllinie einfach mehr Wirkstoff aufnimmt als eine andere oder dass in der einen Zelle ein zentraler Regulationsmechanismus fehlt, der in einer anderen vorhanden ist», sagt Peter Blattmann, Postdoc in der Gruppe von Aebersold und Erstautor der Studie. Stattdessen konnten die Wissenschaftler nachweisen, dass viele Enzyme und etliche der komplexen biochemischen Reaktionswege einer Zelle gemeinsam zu den Unterschieden beitragen.

Anwendung in der Krebsmedizin

«Unsere Ergebnisse machen klar, dass es für die Untersuchung von individuellen Wirkungsunterschieden nicht ausreicht, nur die Aufnahme eines Medikaments in eine Zelle zu messen, wie es bisher häufig gemacht wurde», sagt Blattmann. «Es braucht einen Gesamtblick, und wir müssen auch die weit komplexeren Prozesse, die in den Zellen ablaufen, anschauen und zu verstehen versuchen, unter anderem mittels Computermodellen, wie wir dies in unserer Arbeit machen».

Noch deutlichere individuelle Unterschiede als bei der Wirkung von cholesterinsenkenden Medikamenten sind aus der Krebsmedizin bekannt. Vor allem unter den moderneren Medikamenten gibt es solche, die nur bei einer kleinen Patientengruppe gut wirken. «Mit einem systembiologischen Ansatz, wie wir ihn in unserer Studie angewandt haben, könnte man auch versuchen vorauszusagen, welche Patienten auf einen Krebswirkstoff ansprechen und welche nicht», sagt Blattmann.

Literaturhinweis

Blattmann P, Henriques D, Zimmermann M, Frommelt F, Sauer U, Saez-Rodriguez J, Aebersold R: Systems pharmacology dissection of cholesterol regulation reveals determinants of large pharmacodynamics variability between cell lines. Cell Systems 2017, doi: [10.1016/j.cels.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.cels.2017.11.002)