

Strategie für den Aufbau der klinisch orientierten Proteom-Massenspektrometrie in Deutschland

Dieses Dokument wurde von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Infrastrukturen in den Lebenswissenschaften“ des Forums Gesundheitsforschung erarbeitet, unterstützt durch die Geschäftsstelle des Forums. Nach abschließender Beratung und Beschluss hat das Forum Gesundheitsforschung dieses Dokument dem Bundesministerium für Bildung und Forschung am 15.11.2017 als Empfehlung übergeben.

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. 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 Proteomik dazu beitragen wird, Mechanismen von Krankheiten im individuellen Patienten deutlich besser zu verstehen und Therapieansätze und personen-orientierte Diagnostik zu verbessern. Dieses kann die personalisierte Medizin deutlich voranbringen.

Die Technologien der Massenspektrometrie sind in Deutschland auf einem international sehr hohen Niveau vorhanden. Allerdings sind derzeit die Standorte untereinander wissenschaftlich und organisatorisch sehr wenig vernetzt. Es fehlt ihnen bisher auch eine Ausrichtung auf die klinisch orientierten Aspekte der Gesundheitsforschung. Dies ist aber erforderlich, um das große Potential der Massenspektrometrie in der personalisierten Medizin der Zukunft wirksam werden zu lassen. Mittelfristig kann dadurch für Deutschland auch eine weltweit führende Stellung in der personalisierten Medizin erreicht werden. Denn eine klinische Ausrichtung der Massenspektrometrie ist bisher auch weltweit wenig gegeben.

Das Erreichen dieser Spitzenstellung macht umfangreiche infrastrukturelle Anstrengungen für die Proteom-Massenspektrometrie im Bereich der Gesundheitsforschung erforderlich. Die AG Infrastrukturen in den Lebenswissenschaften des Forums Gesundheitsforschung empfiehlt den Aufbau einer nationalen Infrastruktur für die klinisch orientierte Proteom-Massenspektrometrie. Sie schlägt hierfür ein schrittweises Vorgehen vor.

Zunächst sollte die Proteom-Massenspektrometrie in einem strukturierten Prozess mit den Bedürfnissen, Bedingungen und Möglichkeiten der klinisch orientierten Gesundheitsforschung verknüpft werden. Dafür müssen klinische, technische und bioinformatische Forschungsgruppen in Verbänden interdisziplinär miteinander vernetzt werden. Um die notwendigen Voraussetzungen zu schaffen, sollten diese Verbände über einen Zeitraum von mindestens fünf bis acht Jahren gefördert und strukturell unterstützt werden. Dabei wird auch eine Kooperation mit Geräteherstellern empfohlen, damit Deutschland auch sein großes Potential in den wissenschaftlich-technischen Aspekten ausschöpft und seine international exzellente Position festigt.

Um nachhaltige strukturelle Kooperations- und Synergieeffekte zu erzielen, sollte mittelfristig eine übergreifende Vernetzung der Verbände angestrebt werden. Ziel sollte der Aufbau einer leistungsfähigen und für die Gesundheitsforschung in Deutschland breit zugänglichen Infrastruktur für die klinisch orientierte Proteom-Massenspektrometrie sein. Diese Infrastruktur könnte langfristig auch andere Omics-orientierte massenspektrometrische Anwendungen in der personalisierten Medizin mit einschließen.

1. Bedeutung der Massenspektrometrie für die personalisierte Medizin

Einer auf den individuellen Patienten zugeschnittenen, personalisierten Medizin gehört die Zukunft. Maßgeschneiderte Prävention, Diagnostik und Therapie können die Gesundheitsversorgung effektiver, schneller und kostengünstiger machen. Ein entscheidendes Hilfsmittel werden dabei die sogenannten Omics-Technologien sein, weil mit ihnen die Mechanismen der Krankheitsentstehung umfassend erforscht und hierdurch sowohl diagnostische Biomarker als auch therapeutische Ansatzpunkte entdeckt werden können.

Von besonderer Bedeutung für die Weiterentwicklung der Omics-orientierten personalisierten Medizin ist die Massenspektrometrie. Sie hat den Entwicklungen in der Medizin immer wieder wichtige Impulse gegeben. Die Massenspektrometrie ist ein physikalisches Verfahren zur Analyse der Massen von Molekülen und Atomen. Die Technik kann für die Identifizierung, für die Quantifizierung und für die Bestimmung verschiedener biochemischer Eigenschaften von Molekülen eingesetzt werden. Sie ist damit eine der bedeutendsten analytischen Methoden, um krankheitsrelevante Komponenten von Zellen molekular zu charakterisieren und ihr Zusammenspiel zu erforschen.

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. Zudem setzt der weit überwiegende Teil aller Medikamente an Proteinen an. 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 Proteinanalyse ist daher eine der wichtigsten Aufgaben in der Biologie und Medizin. Massenspektrometrische Analysemethoden bieten hier einzigartige Möglichkeiten, den Zustand einer Zelle genau zu charakterisieren. Mit der Analyse von Proteinen kann man eine funktionale Diagnostikebene in der Zelle erreichen, die anderen Omics-Methoden nicht zugänglich ist.

Die Anwendung massenspektrometrischer Analysemethoden hat in den vergangenen Jahren national sowie international in vielen Bereichen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Wissenschaftlich und technologisch ist die Massenspektrometrie in Deutschland auf einem international sehr hohen Niveau. Eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Geräte steht für die verschiedensten analytischen Fragestellungen zur Verfügung, und die methodische und apparative Entwicklung schreitet rasch voran. Miniaturisierungen und Automatisierungen führen zu einer enormen Verbesserung bei Empfindlichkeit, Analysegenauigkeit und Messgeschwindigkeit. Es ist heute möglich, die Gesamtheit der Proteinkomponenten von Bakterien oder menschlichen Zellen zu erfassen. Proteinmuster, die aktuelle biologische Zustände und funktionale Regulationsbeziehungen anzeigen, können zu bestimmten Zeitpunkten und unter genau definierten Bedingungen qualitativ und quantitativ erfasst werden. Der daraus entstandene Forschungsbereich der Proteomforschung ist zurzeit einer der wissenschaftlich sichtbarsten Bereiche der Massenspektrometrie.

In den vergangenen Jahren ist die Anzahl von Anwendungen für viele Bereiche in den Lebenswissenschaften stark angestiegen. Inzwischen kann sich die Massenspektrometrie zunehmend als Technologie für großangelegte Reihenuntersuchungen etablieren, weil keine andere Methode in einem Messvorgang eine derart große Anzahl von Molekülen gleichzeitig und mit sehr hoher Genauigkeit und Empfindlichkeit messen kann. In der Medikamentenentwicklung sind spezielle Massenspektrometrie-Verfahren entwickelt worden, die große Bedeutung für die Analyse der Wirkstoffstruktur und der Wechselwirkung von Wirkstoffen mit dem pharmakologischen Zielmolekül haben. Auch in den Omics-Bereichen Metabolom, Lipidom, Methylom und Glykom haben sich mittlerweile hochinnovative Anwendungsfelder der Massenspektrometrie entwickelt. Es besteht somit, insbesondere bei der personalisierten Medizin, ein hohes Innovationspotenzial für die Massenspektrometrie. Dieses Innovationspotenzial 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.

2. Die derzeitige Situation der Massenspektrometrie in der Proteomik in Deutschland

In Deutschland fällt zurzeit ein großer Teil der praktischen Anwendungen der Massenspektrometrie in den Bereich der Labordiagnostik. Hier werden die Techniken hauptsächlich in der Umwelt- und Lebensmittelanalytik eingesetzt. Auch in der pharmazeutischen Industrie haben sich in den letzten Jahren zunehmend Anwendungen etabliert. In der klinischen Routine beschränkt sich der Einsatz zurzeit vor allem auf das Screening von Neugeborenen hinsichtlich einzelner angeborener Stoffwechseldefekte, auf Einzelanwendungen im therapeutischen Drug-Monitoring und in der medizinischen Mikrobiologie sowie auf spezielle Fragen in der Hormondiagnostik.

Forschungsaktivitäten zu Anwendungsfeldern der Massenspektrometrie in der Proteomik finden national wie international derzeit primär in akademischen Kontexten statt. Deutsche Forschungsgruppen betreiben die Massenspektrometrie vornehmlich in grundlagenorientierten Bereichen auf einem international führenden Niveau. An vielen wissenschaftlichen Einrichtungen in Deutschland werden hochmoderne Massenspektrometer vorgehalten, die häufig für ganz spezialisierte Anwendungen genutzt werden. Für Forschungsansätze mit großen Probenzahlen in Hochdurchsatzverfahren fehlt es in Deutschland jedoch an ausreichenden Gerätekapazitäten und Messzeiten.

Für die jeweils spezifischen Anwendungen werden oft individuelle Methoden entwickelt, die auf die spezifischen lokalen Bedürfnisse der jeweiligen Forschungsgruppen abzielen. Die Nutzung der Geräte unterliegt keiner überregionalen, zeitlichen oder inhaltlichen Koordination. Zwar ist ein Teil der Geräte über lokal aufgestellte Gerätezentren (core facilities) etwas breiter zugänglich, doch gilt dies nur für einen kleinen Teil der Standorte. Eine generelle Vernetzung zwischen den Standorten fehlt. Aufgrund der regional unterschiedlichen wissenschaftlichen Grundlagen und Ausrichtungen und den entsprechend diversen Anwendungspotenzialen der Geräte verfügt Deutschland über eine starke Nischenbildung an verteilten Standorten.

Für eine breite Nutzung des Potentials der Proteom-Massenspektrometrie für die personalisierte Medizin fehlt bisher noch eine stärkere Ausrichtung der Methoden und Technologien auf den klinisch orientierten Bereich der Gesundheitsforschung. Eine klinische Nutzung der Massenspektrometrie ist bisher auch weltweit wenig gegeben. Im Vergleich zur Technologie des Next-Generation-Sequencings ist die Proteom-Massenspektrometrie für eine massentaugliche klinische Anwendung derzeit nicht aufgestellt. Das Innovationspotenzial der anwendungsorientierten Proteom-Massenspektrometrie für die Präzisionsmedizin kann daher in Deutschland trotz der grundsätzlich sehr guten Ressourcen und Expertisen derzeit nur ansatzweise genutzt werden. Hauptursache dafür ist ein vorhandener Mangel an Standardisierung der Verfahren und strukturierter Vernetzung zwischen a) klinisch orientierten Forschungsgruppen, b) biologisch orientierten Forschungsgruppen für die Entwicklung von Massenspektrometrie-Anwendungen und c) gewerblichen Geräteentwicklern. National wie auch international gibt es bisher nur wenige interdisziplinäre Ansätze, die Impulse für eine klinisch orientierte Methodenentwicklung schaffen.

Eine Ursache liegt in der größeren technischen Komplexität der Verfahren. Bei der Proteom-Massenspektrometrie müssen im Vergleich zur Sequenzanalyse von Nukleinsäuren wesentlich komplexere und heterogenere Molekülstrukturen (auch im räumlichen und zeitlichen Verlauf) analysiert werden. Auch sind bioinformatische Analysen im Bereich der Massenspektrometrie konzeptionell anspruchsvoll und rechenintensiv. Eine breitere anwendungsorientierte Nutzung der Geräte wird gegenwärtig durch ihre nach wie vor sehr aufwendige und technisch anspruchsvolle Bedienung und Wartung limitiert. Der für eine standardisierte Durchführung krankheitsbezogener Analysen erforderliche spezifische Aufwand ist aktuell kaum mit den Möglichkeiten der klinisch orientierten Gesundheitsforschung vereinbar. Die Notwendigkeit, Proben sehr rasch zu verarbeiten und Experimente mit relativ langen Messdauern und daher geringem Durchsatz durchzuführen, entspricht nicht den Arbeitsabläufen klinisch orientierter Diagnostik. Es mangelt zudem hier an standardisierten Methoden und Protokollen. Darüber hinaus ist auch die von der Industrie oder der Akademie bereitgestellte Software noch nicht für klinische Anwendungsszenarien ausgelegt. Der wissenschaftliche Betrieb massenspektrometrischer Geräte und die anspruchsvolle Datenauswertung erfordern den Einsatz von hoch spezialisiertem Personal, das nur schwer zu finden und auf Dauer zu halten ist. Auf diesem Gebiet befinden sich akademische Einrichtungen in starker Konkurrenz zur Industrie und leiden unter der Abwanderung von Fachkräften.

3. Weiterentwicklung der Proteom-Massenspektrometrie

Deutschland sollte seine international exzellente Position in den wissenschaftlich-technischen Aspekten nutzen, um eine klinisch orientierte Massenspektrometrie in der Proteomik aufzubauen. Mittelfristig kann dadurch eine weltweit führende Stellung in der personalisierten Medizin erreicht werden. Dafür sind umfangreiche Anstrengungen auf Fördererseite erforderlich einschließlich der Finanzierung ausreichender Gerätekapazitäten. Die Arbeitsgruppe empfiehlt hierfür ein schrittweises Vorgehen:

Zunächst sollte durch ein auf mehrere Jahre angelegtes Förderprogramm die interdisziplinäre Vernetzung von klinischen, biologisch-technischen und bioinformatischen Forschungsgruppen etabliert werden. In einer zweiten Phase sollte nach Prüfung der bis dahin erreichten Ziele darauf aufbauend der Auf- und Ausbau einer nationalen Infrastruktur für klinisch orientierten Massenspektrometrie in der Proteomik geprüft werden.

3.1. Projektförderung von Entwicklungspartnerschaften

Um das Potential der Proteom-Massenspektrometrie auf die personalisierte Medizin auszuweiten, ist eine Verknüpfung der Massenspektrometrie mit den Bedürfnissen, Bedingungen und Möglichkeiten der klinisch orientierten Gesundheitsforschung erforderlich. Eine interdisziplinäre Vernetzung der Forschungsgruppen im Bereich der Proteom-Massenspektrometrie mit klinischen und bioinformatischen Forschungsgruppen ist erforderlich, um Fragen von der Probengewinnung und -aufarbeitung über die Messung bis zur bioinformatischen Analyse gemeinsam zu adressieren. Wichtig ist eine Synergiebildung zwischen den bisher in Deutschland isoliert voneinander arbeitenden Bereichen der klinisch orientierten Gesundheitsforschung, der biologisch orientierten Proteom-Massenspektrometrie und der Technologie-orientierten Geräte- und Methodenentwicklung. Diese Synergiebildung kann nur durch ein zentrales programmatisches Vorgehen herbeigeführt werden, das einer eigenständigen Förderung bedarf. Hier gilt es, die auf ihren jeweiligen Fachgebieten sehr gut ausgewiesenen Expertisen auf ein neues gemeinsames Ziel auszurichten, nämlich die Entwicklung einer robust anwendbaren Proteom-Massenspektrometrie in der Gesundheitsforschung. Wünschenswert ist eine Reduzierung der Nischenbildung innerhalb der Proteom-Massenspektrometrie-Szene. Ziel ist auch die Heranbildung einer Forschungsszene mit ausreichender kritischer Masse zur Erarbeitung neuer standardisierbarer Verfahren. In diesem interdisziplinären Vorgehen müssen sich die erforderlichen Akteure aus Medizin, Biologie, analytischer Chemie, Informatik und Ingenieurwesen in forschungsintensiven Entwicklungspartnerschaften zusammenfinden, um Lösungskonzepte zu entwickeln. In diesen Forschungsverbänden soll ein intensiver wissenschaftlicher Austausch und eine fächerübergreifende Zusammenarbeit stattfinden. In einem schrittweisen Vorgehen können so die schwierigen Fragen der klinisch fokussierten Anwendungsentwicklung, der umfassenden bioinformatischen Begleitung bei Experimentplanung und -auswertung sowie der robusten Routine-tauglichkeit in der Gesundheitsforschung angegangen werden. Die klinischen Fragestellungen müssen daher für die grundsätzliche Ausrichtung aller Verbundpartner zielorientierend sein.

Für den Erfolg dieses anspruchsvollen Ansatzes muss von Anfang an eine ausreichende Programmlaufzeit von mindestens fünf bis acht Jahren gegeben sein. Die Projektförderung muss erhebliche Geräteinvestitionen einschließen, um die für die großen Hochdurchsatz-Ansätze erforderlichen Messzeiten verfügbar zu machen. Die Maßnahme muss mit regelmäßig evaluierender Beratung und einer Exit-Strategie gepaart sein. Die Programmlaufzeit und die Geräteinvestitionen sind erforderlich, um die erheblichen intellektuellen, personellen und finanziellen Investitionen in die neu aufzubauende interdisziplinäre Forschungskultur langfristig erfolgreich zu implementieren. In diesem Zusammenhang ist neben der interdisziplinären Zusammenarbeit auch die nachhaltige Gewinnung des erforderlichen, hochqualifizierten Forschungspersonals eine wichtige Aufgabe. Des Weiteren müssen attraktive investitionsstrategische Perspektiven für den industriellen Bereich der Technologieentwicklung erkennbar sein.

3.2. Nationale Infrastruktur "Massenspektrometrie für Proteomik"

Die forschungsstrukturellen Wirkungen sollen in der Herausbildung von kompetenten Verbänden liegen, die in interdisziplinärer Vernetzung erfolgreich klinische Fragestellungen mit Proteom-Massenspektrometrie-Ansätzen im Hochdurchsatz bearbeiten. Dies wäre die Grundlage für den nachfolgenden zweiten Schritt des Auf- und Ausbaus einer nationalen Infrastruktur „Massenspektrometrie für Proteomik in der Gesundheitsforschung“.

Als Auftakt zu diesem zweiten Schritt müsste eine sorgfältige Evaluation erfolgen, durch die geprüft wird, in welchem Maße diese Verbände die Voraussetzungen für eine bundesweite Strukturentwicklung erfüllen. Auf der Grundlage der Erfahrungen in der ersten Förderperiode sollte auch die beste Strategie bezüglich des Ausmaßes der Zentralisierung der Infrastruktur geklärt werden. Die Infrastruktur sollte in jedem Fall zu einer breiteren Anwendung der Massenspektrometrie in der Gesundheitsforschung beitragen, die zunächst im Proteomik-Bereich beginnen und langfristig auch andere Molekülklassen und Verbindungen wie Lipide, Zucker oder Metabolite umfassen und integrieren soll. Darüber hinaus könnte diese Infrastruktur die mit einem routinemäßigen Einsatz der Massenspektrometrie in der Gesundheitsforschung verbundenen Kosten für Personal, Materialien und Qualitätssicherung durch Effekte der Synergiebildung und Rationalisierung deutlich senken. Beide Effekte werden notwendig sein, damit sich dieser neuartige Ansatz in der erforderlichen produktiven Breite durchsetzen und zu den Zielen der personalisierten Medizin beitragen kann.

3.3. Internationale Einbindung

Die derzeit in Deutschland vorhandenen wissenschaftlichen Potentiale auf dem Gebiet der Proteom-Massenspektrometrie sind bereits weltweit führend. In dem heute stark vernetzten Wissenschaftsbetrieb können und sollten aber auch die wissenschaftlich-technischen Impulse der einschlägigen ausländischen Forschungsszenen in diesem Bereich gewinnbringend in das in Deutschland zu konzipierende Entwicklungsprogramm eingebracht werden. Dafür ist eine strukturierte Einbettung in internationale Kontexte nützlich. Wissenschaftspolitisch bietet sich hier die einmalige Chance, durch die vorgeschlagene Ausrichtung, Zusammenführung und Synergiebildung in der Proteom-Massenspektrometrie eine viel stärker anwendungsorientierte Methoden- und Technologieentwicklung aufzubauen.

4. Ausblick

Neben der gesundheitspolitischen Dimension liegt in dieser Empfehlung auch ein wichtiges volkswirtschaftliches Potential der Wertschöpfung. Dieses kann über grundsätzlich neuartige Diagnostika und daraus abgeleitete individualisierte Therapeutika auf der Basis krankheitsrelevanter Proteine realisiert werden. 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.