

Biomarker, Internationale Kooperationen, ethische Aspekte

Christine Mannhalter

Medizinische Universität Wien

Wien, Juni 2015

Ziel zahlreicher Forschungsgruppen

**Identifikation neuer Biomarker bzw.
Risikoprädiktoren für seltene und
häufige, genetisch bedingte
Erkrankungen**

Wozu brauchen wir neue krankheitsspezifische Biomarker?

Besseres Verständnis der Pathomechanismen von Erkrankungen

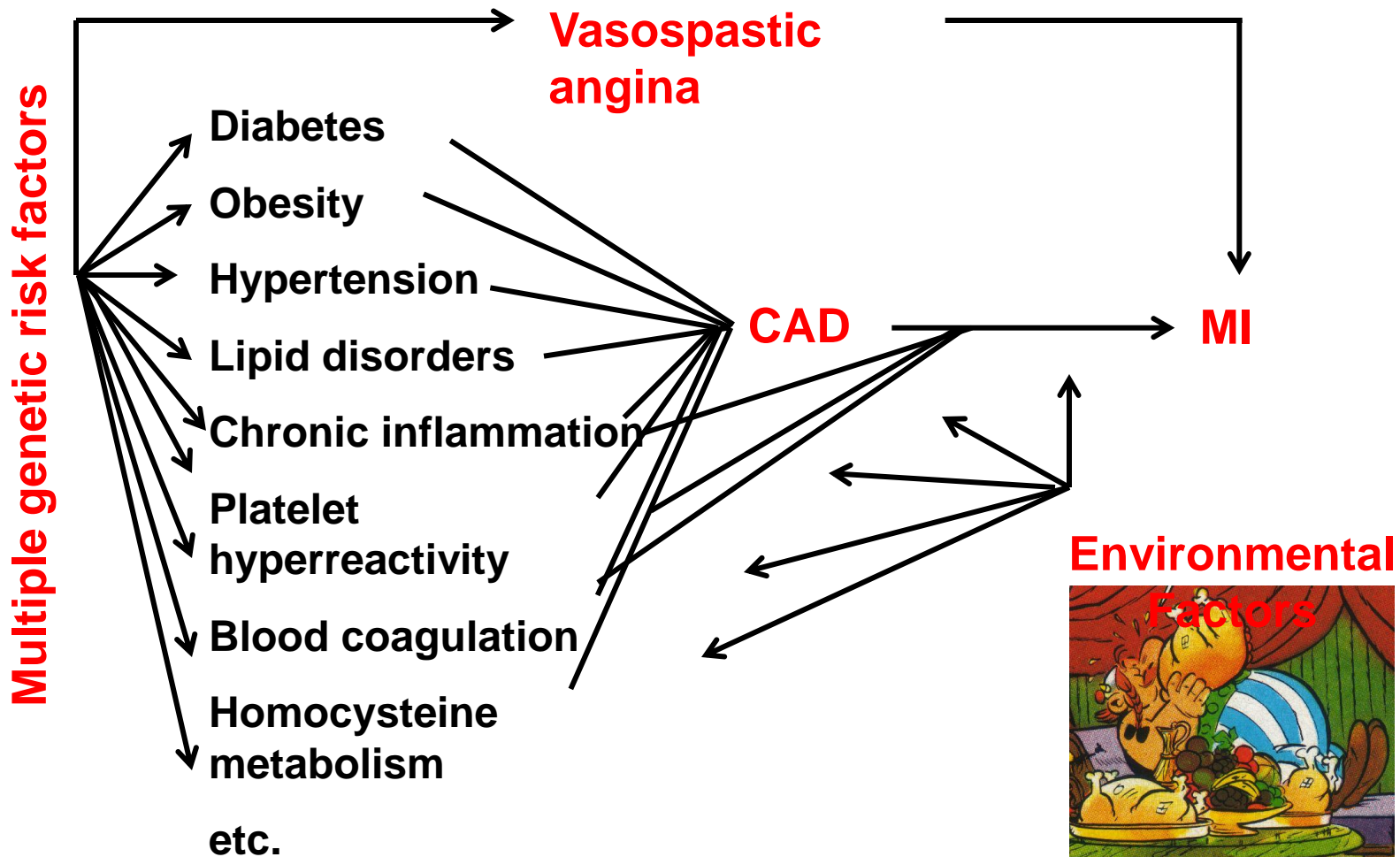
Entwicklung individueller Vorbeugestrategien

Früherkennung von Anlagen/Erkrankungen

Identifikation von Patientensubgruppen

Erhöhung der Spezifität und Sensitivität der Diagnostik

Biological Systems and Vascular Diseases



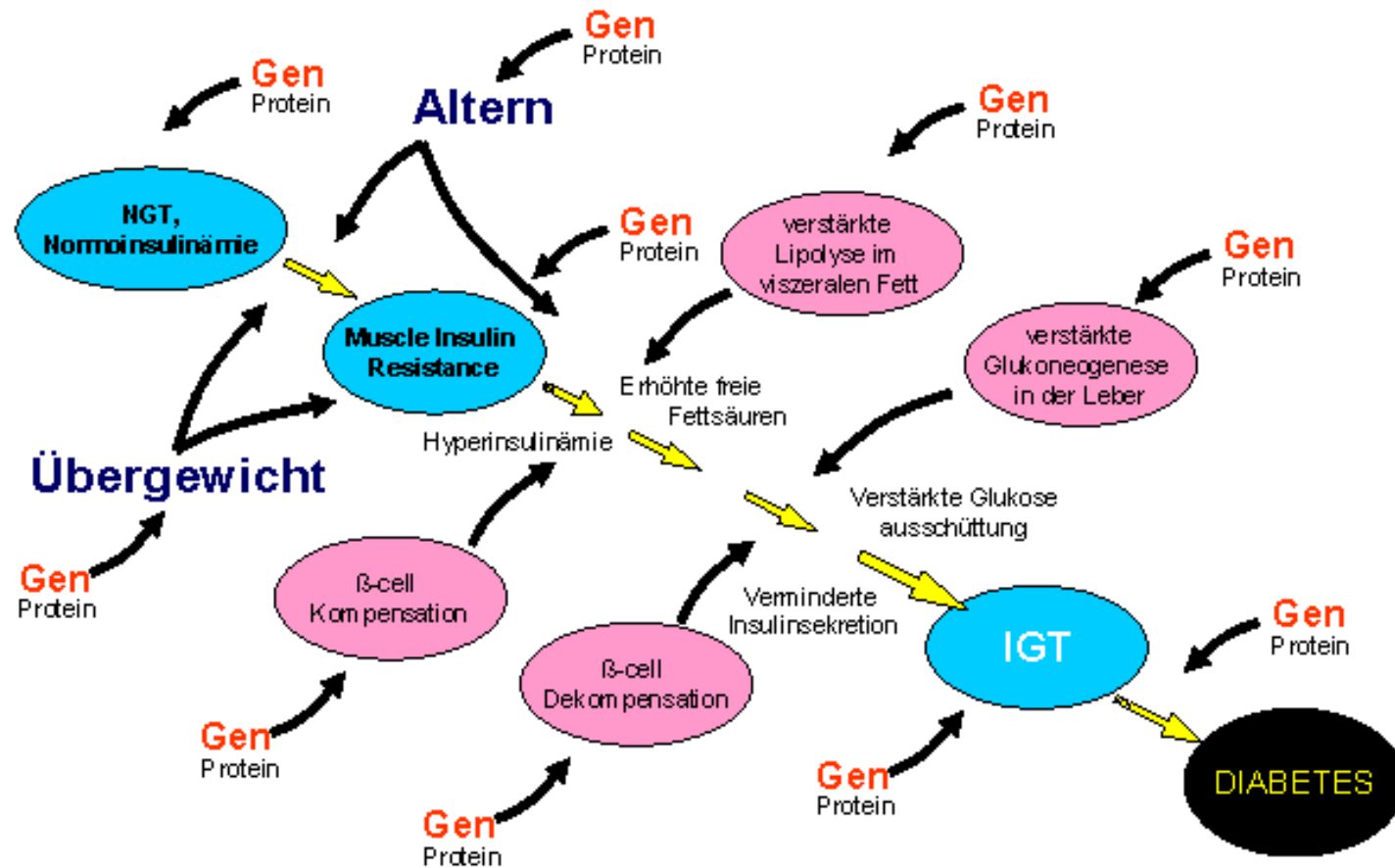
Koronare Herzkrankheit

- **Konventionelle Risikofaktoren sind nur bei ~50% aller Fälle krankheitskausal**
- **Nur ca 1/3 aller Myokardinfarkt-PatientInnen findet sich in der Hochrisikogruppe – die Mehrheit der PatientInnen gehört der moderaten Risikogruppe an**

Viele gesundheitspolitisch sehr relevante Erkrankungen sind komplex
– Diabetes, Herzinfarkt, Schlaganfall, Alzheimer,

Genetische Anlagen stellen wichtige Prädispositionsfaktoren dar

Polygenetische Erkrankungen



**Einzelne genetische
Veränderungen/Varianten verursachen nur
selten schwere Phänotypen**

**Gen-Gen bzw. Gen-Protein Interaktionen,
posttranslationale Modifikationen, ...**

**Große Fallzahlen erforderlich zur
Identifikation krankheitsrelevanter Gene →
Durchführung multizentrischer Studien**

Datenbanken

Derzeit verfügbare Datenbanken sind teilweise lückenhaft bzw. wurden oft in kleinen Patientenpopulationen erhoben

Nur wenige Datenbanken enthalten zuverlässige Informationen zu Phänotypen

Oft fehlen Kontrollpopulationen und Prävalenzen von genetischen Varianten sind nicht nach Ethnien aufgeschlüsselt

Der Zugang zu geeigneten Datenbanken ist häufig schwierig

Exomsequenzierung, Genomsequenzierung (NGS), Proteomanalysen sind neue, wichtige Technologien

Technologien sind nicht allgemein verfügbar und derzeit noch kostenintensiv

Hochqualifizierte Bioinformatik nicht überall vorhanden

Internationale bzw. Nationale Kooperationen sind erforderlich

Identifikation von Biomarkern für Risikovorhersage bei ischämischem Schlaganfall

Ziele

**Untersuchung einer großen Zahl von
Patienten und Kontrollen unterschiedlicher
Ethnizität**

Genotypisierung

**Aggregation multipler genetischer
Varianten zu einem Risikoprofil/Score**

Genomweites Screening

Kooperation mit Celera

**Untersuchung von Schlaganfallpatienten und
gesunden Kontrollen**

**Evaluierung von 25.000 SNPs hinsichtlich der
Assoziation mit nicht-kardioembolischem
ischämischen Schlaganfall**

**Die für die Untersuchung gewählten SNPs führen
zu einem Aminosäureaustausch oder
beeinträchtigen die Transkription, die RNA
Stabilität oder deren Prozessierung**

Contract between MUW and Celera

Investigator will provide CDx with sufficient amounts of DNA suitable for DNA amplification in CDx's PCR assays from study subjects depending on availability

Sample tubes/plates must be free of any information that could be used to link the sample to the study subject's identity, e.g., name, address, phone number or identification document number

Each tube should have a sample identification – number that links the sample in that tube with the appropriate phenotype

Investigator will provide CDx with the sample identification number(s), DNA sample concentration(s) and phenotype data for each sample, all in electronic form

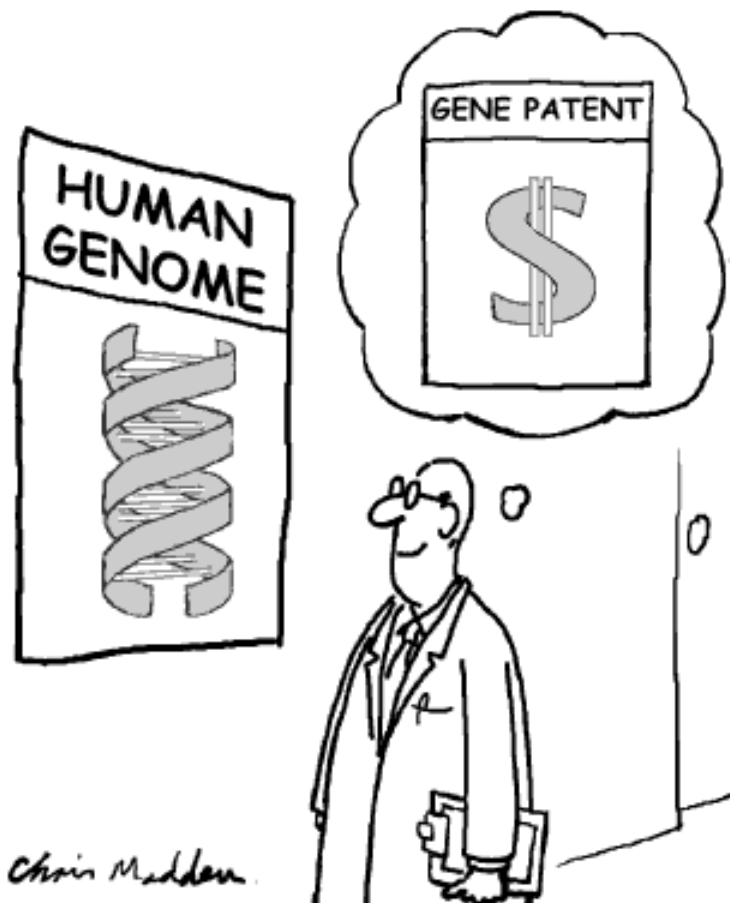
Data Analyses

CDx will perform gene-disease association analysis and share all results of SNP analyses with Investigator. Analyses of associations of SNPs with **specific** phenotype data will be performed by Investigator. The results obtained in these analyses will be shared with CDx.

The MUW and CDx will jointly publish scientifically important results arising from the Study also if not commercially valuable. For each publication the MUW is entitled to decide whether it or CDx will be named as first author or senior author.

Every manuscript that is written is sent to the contract partner for reviewing. MUW or CDx will finish the reviewing process within 30 days. All comments shall be taken into consideration. CDx agrees not to publish any results from this Study without the prior written consent of the MUW. Furthermore the MUW and CDx will jointly decide on the journal. For each publication the correspondence address shall be the MUW.

The MUW is entitled to perform analyses in patient subgroups for association of certain SNPs with phenotypes. For results obtained in these studies, the MUW shall have exclusive publication – rights .



Chris Madden.

Intellectual Property

1. It is recognized and understood that the **existing inventions and technologies of MUW are its separate property**, respectively, and are not affected by this Agreement. **CDx shall not have any claims to or rights in such existing inventions and technologies.**

2. In the event that **any discovery or invention** is made by CDx in the course of the Study **relating directly to the DNA of the MUW**, such discovery or invention shall be communicated to and be the **property of the MUW.**

3. Title to any inventions or discoveries arising from this Study shall be owned by the MUW and shall be promptly disclosed by CDx in writing to the MUW.

If the MUW desires to file patent applications on a discovery or invention arising out of this Study it will do so at its own expense, and those persons participating in the discovery or invention shall, if requested by the MUW do so and at the expense of the MUW, assist in the preparation of such patent application. The MUW shall be under no obligation to patent, develop, market or otherwise utilise the work claimed by it.

Ethische Aspekte

Informed Consent



Österreichisches GTG und Wissenschaft

§66 GTG. Genanalysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung

§ 66. (1) Genanalysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung dürfen nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Zustimmung des Probenspenders oder an anonymisierten Proben durchgeführt werden.

Österreichisches GTG

§66 GTG.

Genanalysen am Menschen für wissenschaftliche Zwecke und zur Ausbildung

Eine Probe, die wissenschaftlichen Zwecken dient, gilt auch dann als anonymisiert, wenn sie ohne Namen, nur mit einem Code versehen ist und dieser ausschließlich in der jeweiligen Einrichtung mit dem Namen des Probenspenders in Verbindung gebracht werden kann

OECD Dokument

Ethikkommissionen sollten die Aufgabe der Begutachtung wahrnehmen wenn

biologisches Material oder Daten für wissenschaftliche Fragestellungen, die bei der Gründung der Biobank nicht geplant waren und daher nicht im ursprünglichen “Informed Consent” enthalten waren, durchgeführt werden sollen

Ähnliches sollte auch für **archivierte Materialien** oder die retrospektive Auswertung von Datensätzen gelten

Ethikkommissionsgutachten sollte festlegen, ob Einholung eines Consent oder eines Re-cosent erforderlich ist

**Für die Kooperation mit Celera wurde
archiviertes Material verwendet**

**Für die Untersuchungen der PatientInnen der
Vienna Stroke Databank existierte eine
Genehmigung der Ethikkommission der
Medizinischen Universität Wien**

**Da die Zahl der untersuchten Gene sehr
vergrößert wurde, wurde das Projekt mit den
entsprechenden Ergänzungen bei der
Ethikkommission der Medizinischen
Universität Wien eingereicht**

Studienpopulation

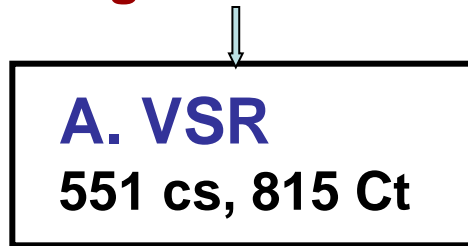
Einschluss von 3 Studiengruppen

- A. Vienna Stroke Registry 551 cases 815 controls
- B. UCSF_CCF Stroke Study 570 cases 1604 controls
- C. Westphalia Stroke Study 728 cases 1041 controls

Gesamt: 1849 cases 3460 controls

Study Design

25,000 gene-centric SNPs



**2,500 SNPs
associated with
stroke**

↓



**282 SNPs associated
with stroke in A and B**

Stage 1: Pooled DNA Studies

A. VSR samples were stratified into 8 pools

1. Case - control status
2. Median age
3. Diabetes or family history status

2,500 SNPs with lowest p values selected for next sample

B. UCSF_CCF samples were stratified into 12 pools

1. Enrollment center
2. Case - control status
3. Sex

282 SNPs of same risk allele and p value < 0.05 selected for next analyses

Summary

- **Of 25,000 gene-centric SNPs 6 were found associated with nonCE stroke in 3 case-control populations**
- **False detection rate of 0.69 suggests real positives**
- **Three SNPs remained significant ($p < 0.05$) following adjustment for traditional risk factors**

Luke MM, Lalouschek W, Rowland CM, Catanese JJ, Bolonick JI, Bui ND, Greisenegger S, Endler G, Devlin JJ, Mannhalter C.

[Polymorphisms associated with both noncardioembolic stroke and coronary heart disease: vienna stroke registry.](#)

Cerebrovasc Dis. 2009;28(5):499-504

Luke MM, Berger K, Rowland CM, Catanese JJ, Tong CH, Ross DA, Garcia V, Kuhlenthaeumer G, Ringelstein EB, Pullinger CR, Malloy MJ, Deedwania P, Ellis SG, Kane JP, Devlin JJ, Lalouschek W, Mannhalter C.

[Polymorphisms and noncardioembolic stroke in three case-control studies.](#)

Cerebrovasc Dis. 2012;33(1):80-5

Evaluierung der Krankheitsrelevanz der Kandidatengene

Expressionsanalyse

**Bestätigung der Ergebnisse in weiteren
Populationen identischer bzw.
unterschiedlicher Ethnizität**

**Bestätigung der Krankheitsrelevanz der
genetischen Varianten in ausreichend
großen Familienanalysen**

Monogenetische Erkrankungen

**Seltenes Auftreten der Erkrankung
erfordert zur Erreichung ausreichend
großer Fallzahlen internationale
Zusammenarbeit**

Hämophilie A - Faktor VIII Mangel

Erbgang: X - chromosomal rezessiv

Häufigkeit: 1 : 8 000 - 10 000

(tritt bei allen ethnischen Gruppen auf)

Klinische Manifestationen - Blutungen:

**Gelenke, Muskeln, Weichteile, subkutane
Hämatome, Magendarmblutungen,
Gehirnblutungen**

Genotyp – Phänotyp Assoziation

- Hohe Heterogenität der bei Hämophilie A gefundenen Mutationen
- Meisten Patienten mit schwerer Hämophilie und $FVIII < 1\%$ zeigen schweren Phänotyp
- Allerdings **haben 10 bis 15%** der Patienten mit $FVIII < 1\%$ einen milden Phänotyp mit relativ geringer Blutungsneigung
- Verantwortlich sind wahrscheinlich “disease-modifying factors” die unbekannt sind und in multizentrischen Studien zu identifizieren sind

ERA Net Programm der Europäischen Union

In der Europäischen Union gilt eine Erkrankung als selten (Rare Disease), wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind

In der EU leben etwa 30 Millionen Menschen mit einer von ca. 7.000 unterschiedlichen Seltenen Erkrankungen

Diese Erkrankungen stellen zusammen ein beträchtliches Gesundheitsproblem dar

Eine Beantwortung wichtiger Forschungsfragen erfordert die strategische Vernetzung vieler Forschergruppen

Am 8. Juni 2009 beschloss der European Research Council (ERC) Forschung im Bereich Seltener Erkrankungen zu forcieren – Einrichtung des E-Rare Programms

Die Etablierung nationaler Pläne/Strategien wurde eingefordert - sollen Forschung und “Health Care” inkludieren

2015 startete E-Rare3

Laufzeit: 5 Jahre

Ziel: Verbesserung der Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen

Beteiligung von 26 Organisationen aus 17 europäischen und außereuropäischen Ländern

**Österreich
Belgien
Deutschland
Frankreich
Griechenland
Italien
Israel
Kanada
Litauen
Niederlande
Polen
Portugal
Rumänien
Schweiz
Spanien
Türkei
Ungarn**

Ethische Aspekte

JOB INTERVIEW 2010

..YOUR DNA CHIP WILL TELL US IF YOU HAVE A PREDISPOSITION TO CERTAIN ILLNESSES, OUR LAB TECHS ARE TRYING TO ISOLATE "THE WILLING TO WORK LONG HOURS FOR LITTLE PAY" GENE...



Ethische Fragen im Zusammenhang mit der genomweiten Sequenzierung

Neue Untersuchungen zeigen, dass jeder Mensch Träger von **ca. 10 diagnostisch relevanten Mutationen/Prädispositionsgenen** ist bzw. auch Merkmalsträger für monogene Erkrankungen sein kann – Ursache und Auswirkung sind unklar

Beim NGS werden neben dem diagnostisch gewünschten auch nicht-angefragte Ergebnisse erhoben, die potentiell über Gefährdungen oder das Eintreten künftiger Erkrankungen von Bedeutung sein können – Vorgangsweise unklar

Ethische Überlegungen vor großen multizentrischen Studien

„Nutzen-Risiko“ Abwägung für die TeilnehmerInnen an NGS Studien (potentiell positive versus negative Konsequenzen)

Einzubeziehen sind: klinische Relevanz der Untersuchung, Einverständniserklärung, Qualifikation des Studienzentrums und –labors, Datenschutzmaßnahmen, Erklärung und Kommunikation der gefundenen Ergebnisse,....

Informed Consent

**Studienziel, Datenschutz, Aufbewahrung
des Probenmaterials, Weitergabe von
Proben und Daten an Dritte,
Eigentums/Besitzrechte, kommerzielle
Nutzung von Ergebnissen, Zugriffsrechte
auf Daten und Material, Veröffentlichung
von Ergebnissen, Rückmeldung von
Resultaten, Rücktrittsrecht**

“Here’s my sequence...”

New Yorker



Die Herausforderung der medizinischen Entwicklung für das internationale *soft law*: Beispiel - Sequenzierung des menschlichen Genoms

**Die UNESCO-Erklärungen von 1997 und 2003
geben keine zufriedenstellenden Antworten auf
Fragestellungen im Zusammenhang mit neuen
genetischen Untersuchungsmöglichkeiten**

**Eine ethisch-juristische Begleitung im
Konstrukt des unverbindlichen Völkerrechts ist
schwierig**

Ein neues Dokument ist erforderlich

Rückfragen:

christine.mannhalter@meduniwien.ac.at

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

