



Auf dem Weg zur personalisierten Medizin

Wie BBMRI-ERIC entstanden und in Graz gelandet ist.



Eine Reportage über die Europa überspannende Biobanken-Forschungsinfrastruktur BBMRI-ERIC. Deren Generaldirektor, Prof. Jan-Eric Litton, stand in der Zentrale am Grazer ZWT Rede und Antwort. Recherchiert und aufgezeichnet von Franz Zuckriegl und Ben Hemmens.

Biobanken bilden die Grundlage für das, was man „personalisierte Medizin“ nennt – also eine Medizin, die nach bestimmten Gruppen – Mann oder Frau, Gruppen mit ähnlichen genetischen Merkmalen, bestimmten Lebensstil-Gruppen – unterscheidet (was als „stratifizierte Medizin“ bezeichnet wird) und sich schlussendlich am Individuum ausrichten wird. Biobanken wiederum sind Sammlungen biologischer Proben, meist Gewebe oder Blut von Menschen, samt den zu diesen Proben gehörigen Daten wie beispielsweise den Beschreibungen der Krankheitsbilder. Und sofern die Patienten und

Probenspender der Verwendung der Proben und Daten zustimmen, bilden diese Sammlungen eine entscheidende Grundlage für die Forschung.

Biobanken als Forschungs-Basis

Besonders wichtig ist die Analyse dieser Daten für das Verständnis von Krankheiten, hinter denen neben verschiedenen klinischen Merkmalen auch eine Vielzahl unterschiedlicher Pathologien steckt. Zum Beispiel weiß man heute, dass Brustkrebs nicht **eine** Krankheit ist, sondern eine Sammlung von Subtypen mit verschiedenen ursächlichen Mechanismen. Je genauer man solche Subtypen charakterisieren kann, desto gezielter kann man für diese Subtypen Therapien entwickeln. Dieser Prozess der Stratifizierung, also der Auflösung in Gruppen, für die jeweils andere Therapien indiziert

sind, ist aktuell bei mehreren weit verbreiteten Krankheiten im Gange. Und in diesem Sinne sind in Europa mittlerweile hunderte Biobanken in Betrieb, die ihre Daten meist lokalen Partnern in Forschung und Medizin zugänglich machen.

Stratifizierte Medizin und Vernetzung

„Stratifizierte Medizin – also Medizin für definierte Patienten-Gruppen – funktioniert schon jetzt und wird in naher Zukunft sehr wichtige Fortschritte bringen. Von der eigentlichen personalisierten Medizin sind wir noch Jahre entfernt“, erläutert Prof. Jan-Eric Litton, Generaldirektor der Forschungsinfrastruktur BBMRI-ERIC, im Interview (siehe Seite 5). Litton bringt ein praktisches Beispiel: „Wenn ein neues Arzneimittel entwickelt wird, muss es manchmal kurz nach Markteinführung wieder zurück- ▶

„Konkret im Entstehen ist die „Biobank-Cloud“ – eine Open-Source-Software, konzipiert für die nächste Generation der Gensequenzierung.“



gezogen werden, weil bei einer Subgruppe der Patienten eine unerwünschte Nebenwirkung auftritt. Wenn man diese spezielle Subgruppe aber gut identifizieren und ausschließen kann, wird das Medikament für die anderen Patienten wieder nutzbar.“

Die Chancen, relevante Subgruppen von Patienten präzise zu identifizieren, steigt mit der Größe der Stichproben. Besonders bei der Suche nach statistischen Mustern, die aus mehreren Parametern bestehen, sind verlässliche Aussagen nur auf Basis großer Fallzahlen möglich. Auch die Forschung über Risikofaktoren, die nicht die Therapie von Krankheiten, sondern deren Prävention zum Ziel hat, lebt von der statistischen Analyse großer Zahlen und, um regionalspezifische Faktoren herausfiltern zu können, auch von länderübergreifenden Datensammlungen. Daraus wiederum ergibt sich der Bedarf nach einem Rahmen für die Zusammenarbeit zwischen den vielen einzelnen Biobanken in Europa – also nach einer Initiative wie BBMRI-ERIC.

Entstehungsgeschichte und Mission

Seine Ursprünge hat BBMRI-ERIC in den Konsultationen des European Strategy Forum on Research Infrastructures (ES-FRI), das in der 2006 erstellten Roadmap

eine Art Dachorganisation für Biobanken als eine von über 30 Forschungsinfrastrukturen identifizierte, die man in Europa aufbauen sollte. Darauf folgte eine Vorbereitungsphase von 2008-2011, die von Prof. Kurt Zatloukal von der Med Uni Graz als Koordinator des EURP7-Projektes BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) geleitet wurde.

Im Rahmen dieser Vorbereitungsphase wurden auch vertiefende Diskussionen mit einem weiten Kreis an Interessenten bzw. Stakeholdern geführt, die wiederum das konkrete Vorhaben der Gründung eines ERIC (European Research Infrastructure Consortium) hervorbrachten. Was genau das ist, dieses unbekanntes Wesen? Ein ERIC ist ein nicht-gewinnorientiertes Konsortium von mindestens drei EU-Ländern, das der Genehmigung durch die EU-Kommission bedarf. BBMRI-ERIC wurde schließlich im Dezember 2013 mit zwölf Vollmitgliedern und fünf Beobachtern mit der Zentrale in Graz gegründet (www.bbMRI-eric.eu). Seit Mitte 2014 hat die Organisation ihre operative Tätigkeit im Zentrum für Wissens- und Technologietransfer in der Medizin (ZWT) am Med Campus Graz gestartet.

Das Ziel von BBMRI-ERIC ist es, eine organisatorische wie methodische Plattform für die Zusammenarbeit der europäischen Biobanken aufzubauen. Dabei betonen die Verantwortlichen, dass ihre Organisation erstens nicht die Hoheit über die Proben von den einzelnen Biobanken übernehmen wird – diese sind und bleiben dezentral – und dass sie den Zugang zu den Sammlungen zweitens nicht als gewinnorientiertes Geschäft betreiben werden. (Details zu den geplanten Aktivitäten online im HTS.

BLOG). Vielmehr soll auch „ein Expert Center etabliert werden, das neue Modelle für Kooperationen zwischen Forschern aus dem universitären Bereich und der Industrie entwickelt“, so Jan-Eric Litton.

Künftige Herausforderungen

Litton sieht im Grunde zwei große Herausforderungen, denen sich seine Organisation stellen wird: Erstens spricht Europa viele Sprachen – was bei der transnationalen Auswertung klinischer Daten zu Verständigungsschwierigkeiten führen kann: „Ein großes Problem beim Suchen und Teilen von Daten ist, dass Europa nicht einfach Englisch spricht. Wir arbeiten im Rahmen eines Projektes mit verschiedenen Text-Mining-Tools daran, auf Informationen aus klinischen Akten in unterschiedlichen Sprachen zugreifen zu können.“

Ein weiteres Problem speziell in der Biomarkerforschung ist die mangelnde Reproduzierbarkeit von Daten. Was daran liegen könnte, dass das Handling der Probe von der Probenahme bis zur Einlagerung der Proben nicht im Detail standardisiert bzw. unzureichend qualitätsgesichert ist oder einfach nicht in den Daten zur Probe protokolliert wird. Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt des BBMRI-ERIC wird sich also mit der Phase „from needle to freezer“ befassen. „Die Einführung gemeinsamer Qualitätsstandards bei Handling und Lagerung der Proben in Biobanken ist ein weiteres großes Zukunftsprojekt“, erzählt BBMRI-ERIC-Generaldirektor Jan-Eric-Litton. ■

Info

Lesen Sie mehr dazu im HTS-BLOG ...





Prof. Jan-Eric Litton

„Wenn man die Möglichkeit hat, eine Milliarde Proben zu analysieren, kann man sehr wichtige Erkenntnisse über Risikofaktoren gewinnen.“

„Europa spricht nicht Englisch“



botenstoff: Sehr geehrter Prof. Litton, wie würden Sie einem Laien erklären, was Sie tun?

Jan-Eric Litton: Erstens wollen wir etwas zur Prävention von Krankheiten beitragen. Wenn man die Möglichkeit hat, eine Milliarde Proben zu analysieren, kann man sehr wichtige Erkenntnisse über Risikofaktoren gewinnen. Zweitens bewegen wir uns in Richtung personalisierter Medizin – gegenwärtig noch auf der Ebene von großen Patienten-Subgruppen.

Aktuell geht es also eher um „stratified medicine“, also stratifizierte Medizin, als um personalisierte Medizin. Stratifizierte Medizin – Medizin für definierte Patienten-Gruppen – funktioniert schon jetzt und wird in naher Zukunft sehr wichtige Fortschritte bringen. Von der eigentlichen personalisierten Medizin sind wir noch Jahre entfernt.

b: Wie wirkt sich dieser Ansatz in der Praxis aus?

Litton: Wenn ein neues Arzneimittel entwickelt wird, muss es manchmal kurz nach Markteinführung wieder zurückgezogen werden, weil bei einer Subgruppe der Patienten eine unerwünschte Nebenwirkung auftritt. Wenn man diese spezielle Subgruppe aber gut identifizieren und ausschließen kann, wird das Medikament für die anderen wieder nutzbar.

b: Wie ist BBMRI-ERIC eigentlich entstanden?

Litton: Die vorbereitende Phase von BBMRI-ERIC in den Jahren 2008 bis 2011 war die größte Übung ihrer Art; an ihr haben 33 Länder und mehr als 300 Biobanken teilgenommen und wir haben auch ein

großes Stakeholder-Forum mit Patienten und anderen Interessentengruppen durchgeführt. Ein so genanntes ERIC – European Research Infrastructure Consortium – ist als neue Rechtsform ein nicht-gewinnorientiertes Konsortium von mindestens drei EU-Ländern, das von der EU-Kommission genehmigt wird. Unser BBMRI-ERIC wurde im Dezember 2013 mit zwölf Vollmitgliedern und fünf Beobachtern gegründet. Momentan sind wir eines von sieben laufenden ERICs in Europa.

b: Wie sieht denn Ihr Arbeitsprogramm aus?

Litton: Zuerst einmal wollen wir ein Expert-Center etablieren, das neue Modelle für Kooperationen zwischen Forschern aus dem universitären Bereich und der Industrie entwickeln soll – auf einer ausgewogenen Basis, so dass z.B. die Industrie nicht Exklusivrechte in allen Arbeitsergebnissen bekommt. Zudem werden wir mit einigen anderen Infrastruktur-Initiativen zusammenarbeiten, die schon im Bereich „Big Data“ aktiv sind.

b: Was genau wird im Sachen Big Data entwickelt?

Litton: Ganz grundlegend kann man sagen, dass wir im Bereich von Biobankdaten von drei Ebenen ausgehen. Zunächst haben wir Metadaten, die wir ganz einfach teilen können. Dann gibt es die sogenannten aggregierten Daten, zum Beispiel in den populationsbasierten Projekten. Diese können wir auch relativ leicht teilen. Und die dritte Ebene sind die sogenannten Objektdateien, die sich auf einzelne Proben oder Personen beziehen; hier müssen wir dann alle Details der Da-

tenschutzgesetze und der ethischen Richtlinien erfüllen. Konkret im Entstehen ist die „Biobank-Cloud“ – eine Open-Source-Software, die für die nächste Generation der Gensequenzierung konzipiert ist. Diese Biobank-Cloud wird für ein Netzwerk privater Clouds der BBMRI-ERIC-Mitglieder verwendet werden können. „Cobiba“ wiederum wird Informationen zwischen Biobanken in Echtzeit vernetzen. Die Architektur dieser Common Services für IT wird einem „Hub-and-Spokes-Modell“ entsprechen.

b: Und abseits der IT ...

Litton: Aktuell ist eines der größten Probleme mit Biomarkern die Schwierigkeit, Ergebnisse zu reproduzieren. Das könnte zu einem guten Teil auch daran liegen, dass die Informationen darüber, wie die Probe „zwischen Nadel und Gefrierschrank“ behandelt wird, nicht ausreichend definiert sind. Da wird es in den nächsten Jahren neue ISO-Normen geben müssen – und daran wollen wir mitarbeiten. Und im Rahmen des „Horizon 2020“-Programmes der EU hat unsere Organisation 14 Anträge eingereicht. In unserer Grazer Zentrale sollen bis Ende 2014 sieben, je nach Projektgenehmigungen dann bis zu 15 Kolleginnen und Kollegen arbeiten. Die meisten Aktivitäten von BBMRI-ERIC werden aber dezentral dort durchgeführt werden, wo die Experten für die verschiedenen Themenbereiche vor Ort sind.

b: Vielen Dank für das Gespräch! ■

Weitere Informationen online: http://www.humantechnology.at/de/blog/bbmri_eric_2014/