

Erfolgsfaktoren für die translationale Medizin aus Sicht der Universitätsmedizin

- Bedeutung Universitätsmedizin
- Beispiele für Translation
- Voraussetzungen für Translation
- Schlussfolgerungen

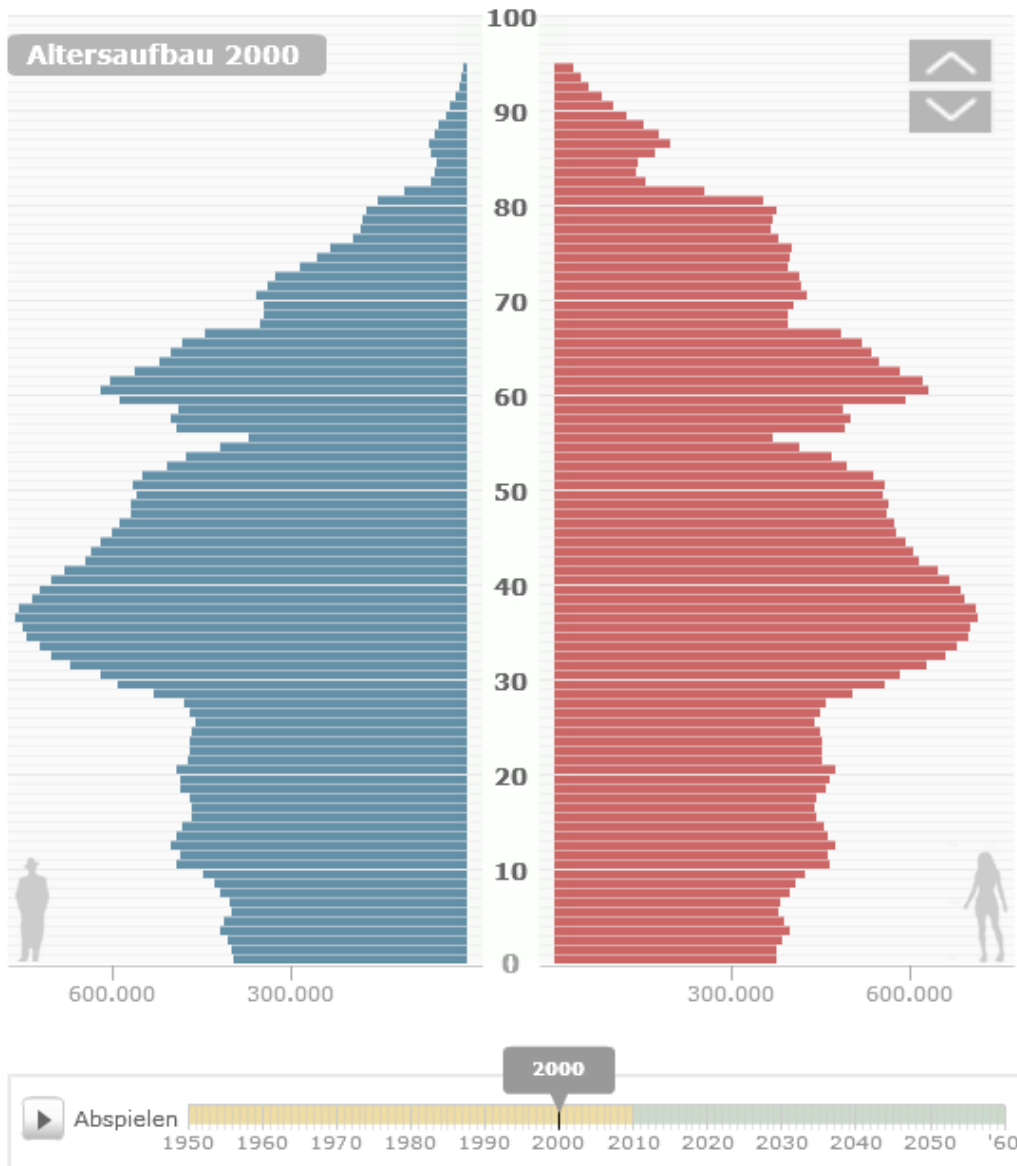
Heyo K. Kroemer
Universitätsmedizin
Göttingen



Definition Translationale Medizin (modifiziert nach Wikipedia)

Translationale Medizin ist die Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Entwicklung / Anwendung. Sie beschäftigt sich mit der Übersetzung von experimentellen Befunden in die Anwendung am Menschen in Diagnostik und Therapie.

Der Druck in Richtung Translation wird sich durch den demographischen Wandel erheblich verstärken



Jahrgang 1960:

700.000 Männer 667.000 Frauen

Jahrgang 1975:

459.000 Männer 440.000 Frauen
65% 66%

Prävalenz Mb. Alzheimer

65 bis 69-Jährige 1,6 %

80 bis 84-Jährige 15,7%

90-Jährige 41 %

3 Mio Demenzkranken im

Jahr 2050 aus

Gesamtbevölkerung 70 Mio

Voraussetzungen für translationale Medizin



Translation in der Universitätsmedizin

Forschungsmöglichkeit	3.1 Milliarden LZB / 1.5 Milliarden DM
Patientenzugang	1.76 Mio stationär, 6.3 Mio ambulant
Infrastruktur	unterschiedlich

Translation in der Universitätsmedizin

- Die 170.000 Beschäftigten der Hochschulmedizin arbeiten nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Einrichtungen mit einem jährlichen Umsatz von 15 - 17 Milliarden Euro um.
- Die Ausbildung des ärztlichen Nachwuchses der Bundesrepublik findet fast komplett in der Hochschulmedizin statt.
- Biomedizinische Spitzenforschung ist ohne Hochschulmedizin nicht möglich (Bsp.: ExIni).

Universitätsmedizin ist in Deutschland der ideale Ort für translationale Medizin, weil alle Voraussetzungen vorhanden sind. Vielfältige Beispiele sind vorhanden.

Complete metabolic response in a patient with repeatedly relapsed non-small cell lung cancer harboring *ROS1* gene rearrangement after treatment with crizotinib

M. Bos^{a,1}, M. Gardizi^{a,1}, H.U. Schildhaus^b, L.C. Heukamp^b, T. Geist^c, B. Kaminsky^d, T. Zander^a, L. Nogova^a, M. Scheffler^a, M. Dietlein^e, C. Kobe^e, A. Holstein^e, D. Maintz^f, R. Büttner^b, J. Wolf^{a,*}

^a Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Köln-Bonn, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

Lung Cancer
2013

55 Jährige Frau, Nichtraucherin

- | | |
|---------------------|---|
| Januar 2008 | Stadium IV Adenocarcinom der Lunge (cT4, cNx, M1a; EGFR-WT)
2 Zyklen Gemcitabine/Cetuximab, 2 Zyklen Docetaxel/Cetuximab |
| Januar 2009 | 18F-FDG-PET/CT neue Läsionen in beiden Lungenflügeln
6 Zyklen Carboplatin/Gemcitabine |
| April 2010 | Tumor Progression im linken Lungenflügel
4 Zyklen Pemetrexed |
| Oktober 2011 | Neue Metastasen in beiden Lungenflügeln |
| Januar 2012 | Vergebliche Therapieversuche (Erlotinib, Sunitinib) |
| August 2012 | Progress der Erkrankung, Ablehnung weiterer Therapie |

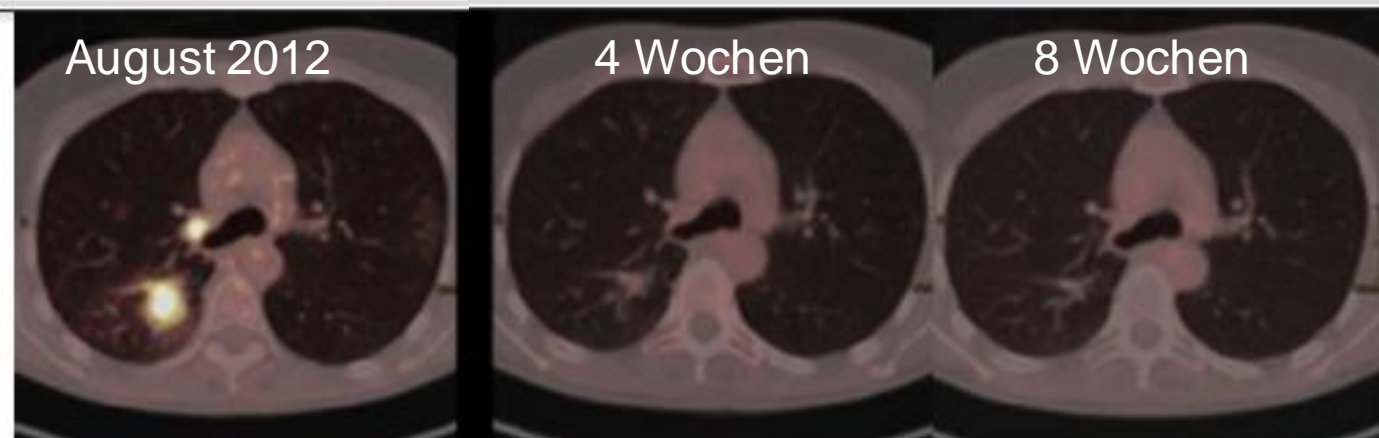
Complete metabolic response in a patient with repeatedly relapsed non-small cell lung cancer harboring *ROS1* gene rearrangement after treatment with crizotinib

M. Bos^{a,1}, M. Gardizi^{a,1}, H.U. Schildhaus^b, L.C. Heukamp^b, T. Geist^c, B. Kaminsky^d, T. Zander^a, L. Nogova^a, M. Scheffler^a, M. Dietlein^e, C. Kobe^e, A. Holstein^e, D. Maintz^f, R. Büttner^b, J. Wolf^{a,*}

^a Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Köln-Bonn, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

Lung Cancer 2013

August 2012 FISH Analyse der Primärbiopsie
Positiv für ROS1 Rearrangement (1% der Tumoren)
Crizotinib Behandlung (250 mg/bid)
Analyse nach vier und acht Wochen (s. u.)
Aktueller Stand: Patientin in Remission



Beispiel 2: Kardiales MRT

MRT des Herzens ist langwierig. Arrhythmien des Herzschlages stören die Bildgebung.



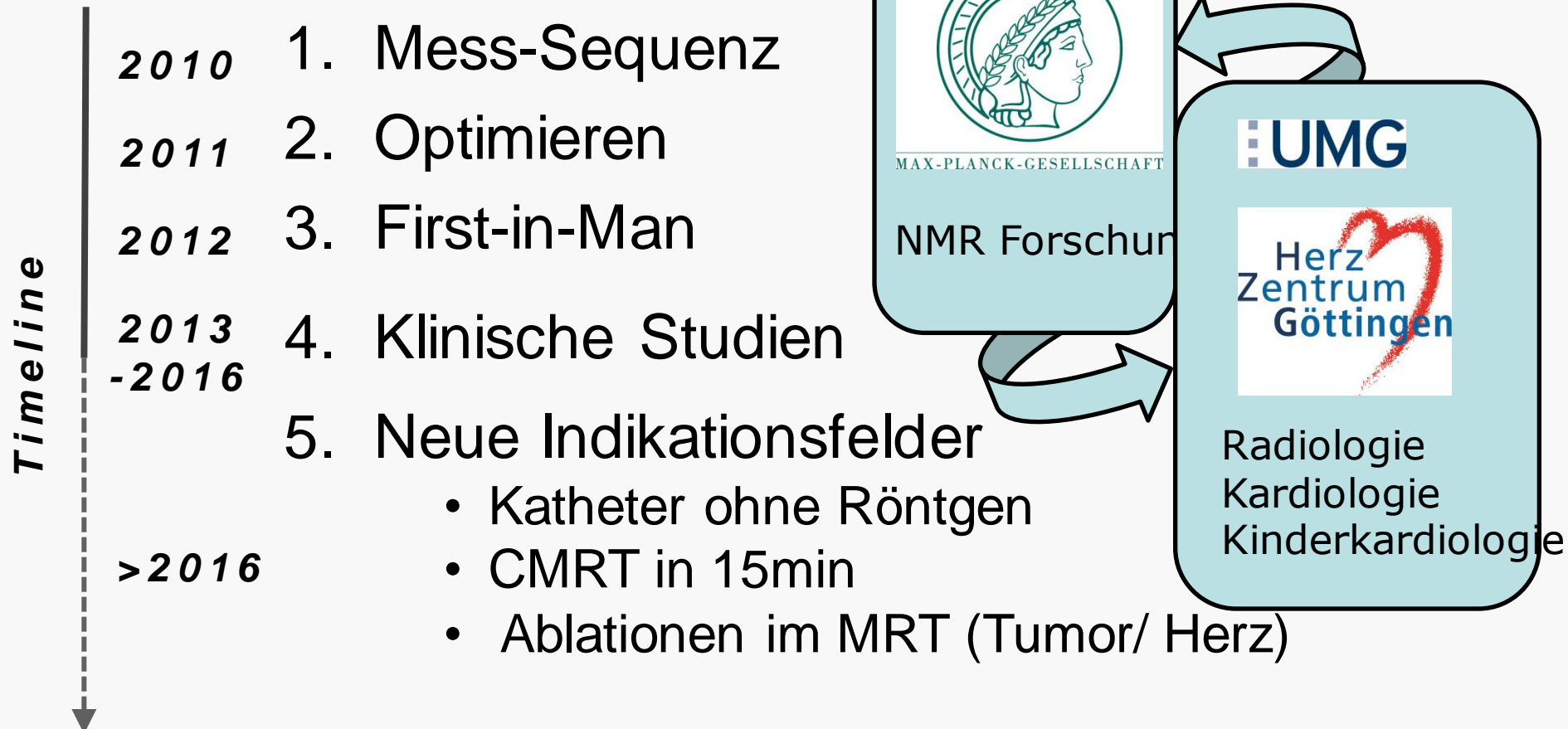
Patient mit Arrhythmien

Mögliche Lösung:

Herzschlag in der MRT in Echtzeit aufnehmen.

(J. Frahm MPG, J. Lotz Radiologie, G. Hasenfuss Kardiologie)

Lösungsweg:



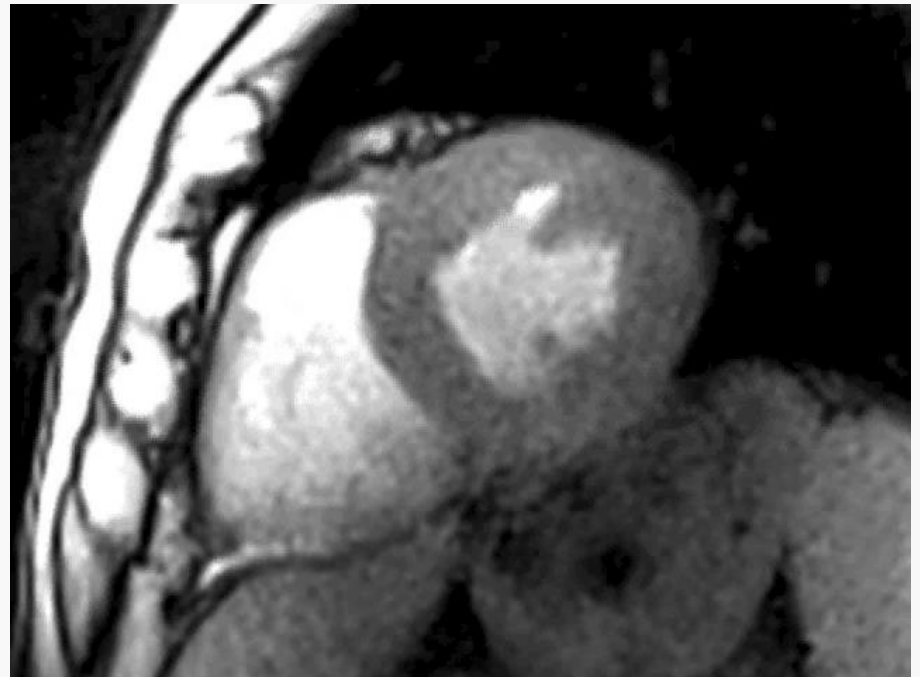
Herzschlag in der MRT in Echtzeit aufnehmen

Klinische Studien:

Patient mit Arrhythmien



Klassisches MRT



Echtzeit-MRT

Systemische Defizite in der translationalen Forschung universitärer Medizin?

„Was bislang fehlt, ist ein nationales Zentrum kritischer Größe, welches für eine effiziente Forschungskette sorgt, indem es die molekulare und zellbiologische Grundlagenforschung, die Therapieentwicklung und Modellieren und die Translation neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Klinik unter einem Dach bündelt.“

(Aus dem Bericht der Gründungskommission des DZNE)

Strategische Entwicklung



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



*Freiheit
Einheit
Demokratie*

Presse- mitteilung

HAUSANSCHRIFT Hannoversche Straße 28-30, 10115 Berlin

POSTANSCHRIFT 11055 Berlin

TEL 030 / 18 57-50 50

FAX 030 / 18 57-55 51

E-MAIL presse@bmbf.bund.de

HOME PAGE www.bmbf.de

08. November 2010
194/2010

Expertenjury wählt Standorte für Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

27 Partnerstandorte müssen nun in der zweiten Runde des BMBF-Wettbewerbs Gesamtkonzepte vorlegen / Schavan: „Wichtiges Etappenziel erreicht“

6 Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung



- **Translation**
- **Landesweite Kooperation**
- **Großzügige Finanzierung**
- **Langfristige Finanzierung**

- Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK)
- Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZI)
- Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
- Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
- Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

Translationale Forschung in den Deutschen Gesundheitszentren

- Durch die Gesundheitszentren kann die translationale Forschung in Deutschland eine neue Qualität erreichen
- Voraussetzung ist eine faire Partnerschaft zwischen Universitären und außeruniversitären Einrichtungen
- Die administrativen Voraussetzungen müssen geschaffen werden.

Defizite in der translationalen Medizin an der Universitätsmedizin

- Wenig Institutions-übergreifende Aktivitäten
- Keine dauerhafte Finanzierung
- Verschärfung durch die Föderalismusreform

Föderalismusreform: 31. August 2006

13. Artikel 91b wird wie folgt gefasst:

„Artikel 91b

(1) Bund und Länder können auf Grund von Vereinbarungen in Fällen überregionaler Bedeutung zusammenwirken bei der Förderung von:

1. Einrichtungen und Vorhaben der wissenschaftlichen Forschung außerhalb von Hochschulen;
2. Vorhaben der Wissenschaft und Forschung an Hochschulen;
3. Forschungsbauten an Hochschulen einschließlich Großgeräten.

Vereinbarungen nach Satz 1 Nr. 2 bedürfen der Zustimmung aller Länder.

- Eine direkte strukturelle Förderung des Bundes an einzelne Einrichtungen der Hochschulmedizin ist ausgeschlossen !
- Kein HBFG mehr !

Ein zusätzliches Problem: Die Schuldenbremse

Neue gemeinsame Schuldenregel für Bund und Länder
(Artikel 109 Abs. 3 Grundgesetz)

Grundsätzlich sind die [Haushalte von Bund](#) und [Ländern](#) ohne Kredite auszugleichen

Die Einhaltung der Vorgabe des ausgeglichenen Haushalts ist für den [Bund](#) ab dem Jahr 2016 zwingend vorgesehen, für die [Länder](#) ab dem Jahr 2020

Fazit:

in der zweiten Hälfte dieses Jahrzehnts wird das Geld
richtig knapp

Ausgeglichene Haushalte: Bayern, Sachsen und M-V

Translationale Medizin und Infrastruktur

Forschungsmöglichkeit	3.1 Milliarden LZB 1.5 Milliarden DM
Patientenzugang	1.76 Mio stat., 6.3 Mio ambulant
Infrastruktur	unterschiedlich

Infrastruktur in translationaler Medizin

- Tierexperimentelle Einrichtungen
- Klinische Studienzentren
- Biobanken
- Informationstechnologie

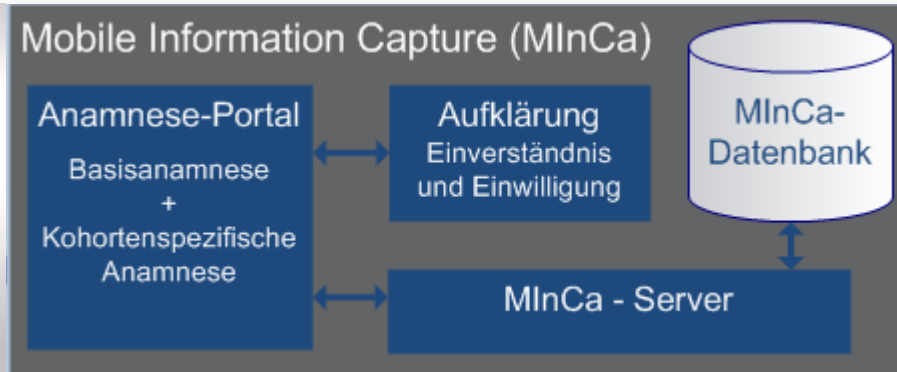
Hypothese:

Das größte Hemmnis für translationale Medizin in der deutschen Universitätsmedizin ist die unzureichend entwickelte Informationstechnologie.

- IT als Folge von Technologien ohne Gesamtkonzept
- IT als Standort-übergreifendes Konzept nicht entwickelt
- IT als Teil von Projekten auch in der Förderung
- IT in der Nutzung klinischer Routinedaten für die Forschung stark entwicklungsbedürftig

Es gibt Beispiele

Neue Krankenhausinformatik

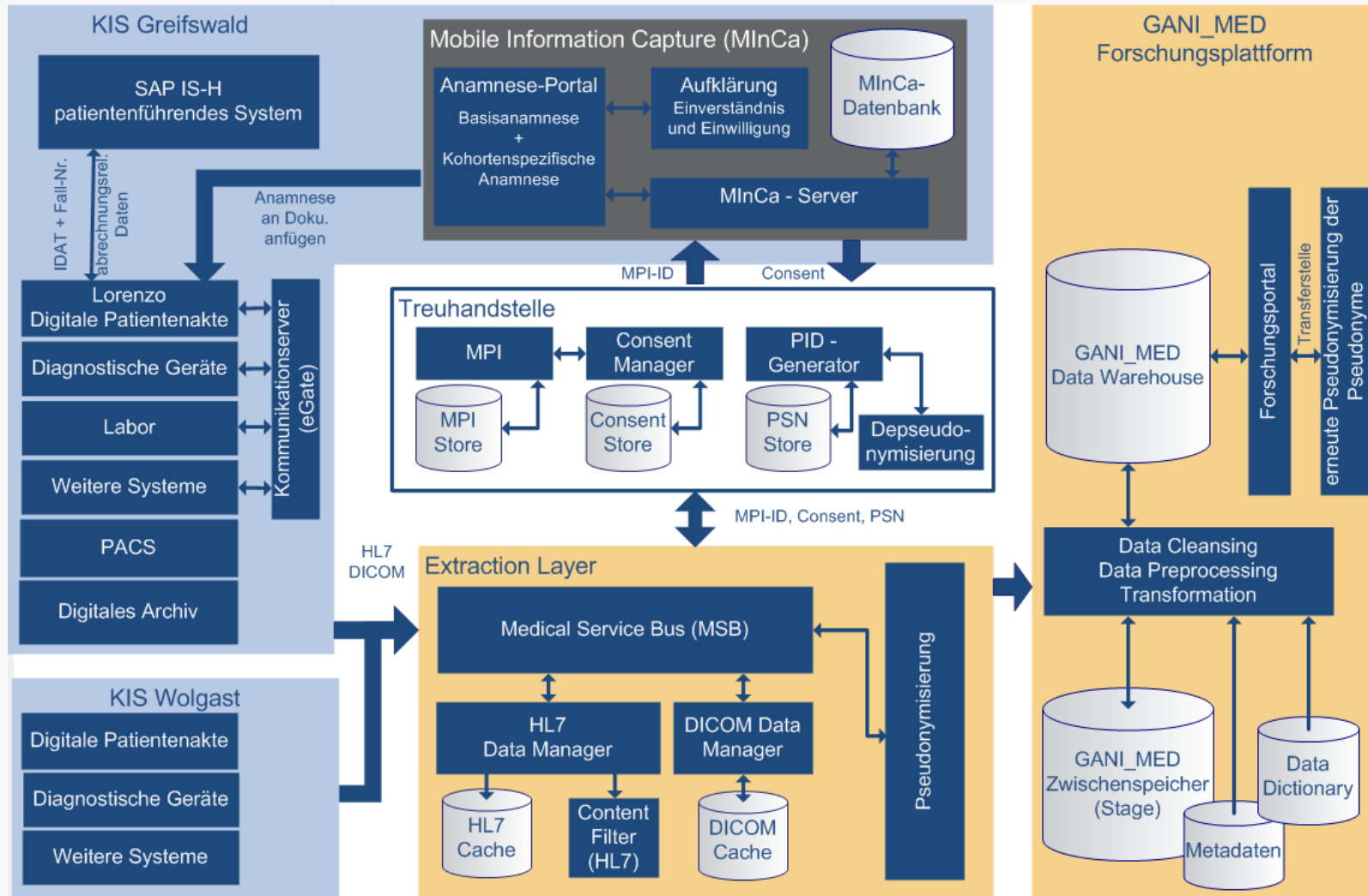


GANI  MED

Greifswald Approach to Individualized Medicine

Design and Architektur der elektronischen GANI_MED Forschungsplattform

Wolfgang Hoffmann 2011

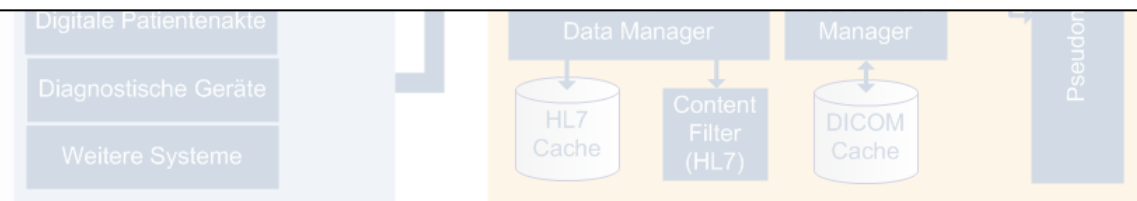
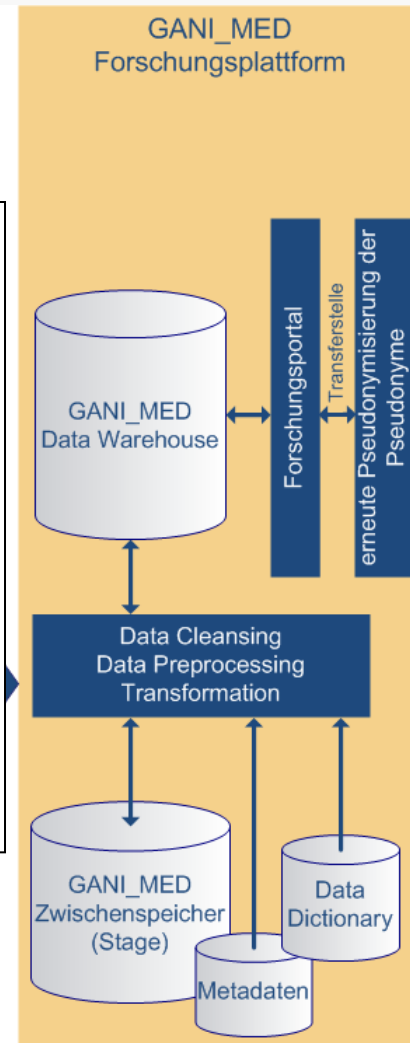


Design and Architektur der elektronischen GANI_MED Forschungsplattform



IT Forschungsplattform:

- integriertes Data Warehouse für:
 - Integration der Klinischen Daten von allen Kohortenpatienten (individuelles Einverständnis)
 - Integration von Klinischen Daten der Klinikpatienten (Einverständnis zu Forschung)
- Generierung eines epidemiologischen Forschungs-Werkzeugs in GANI_MED

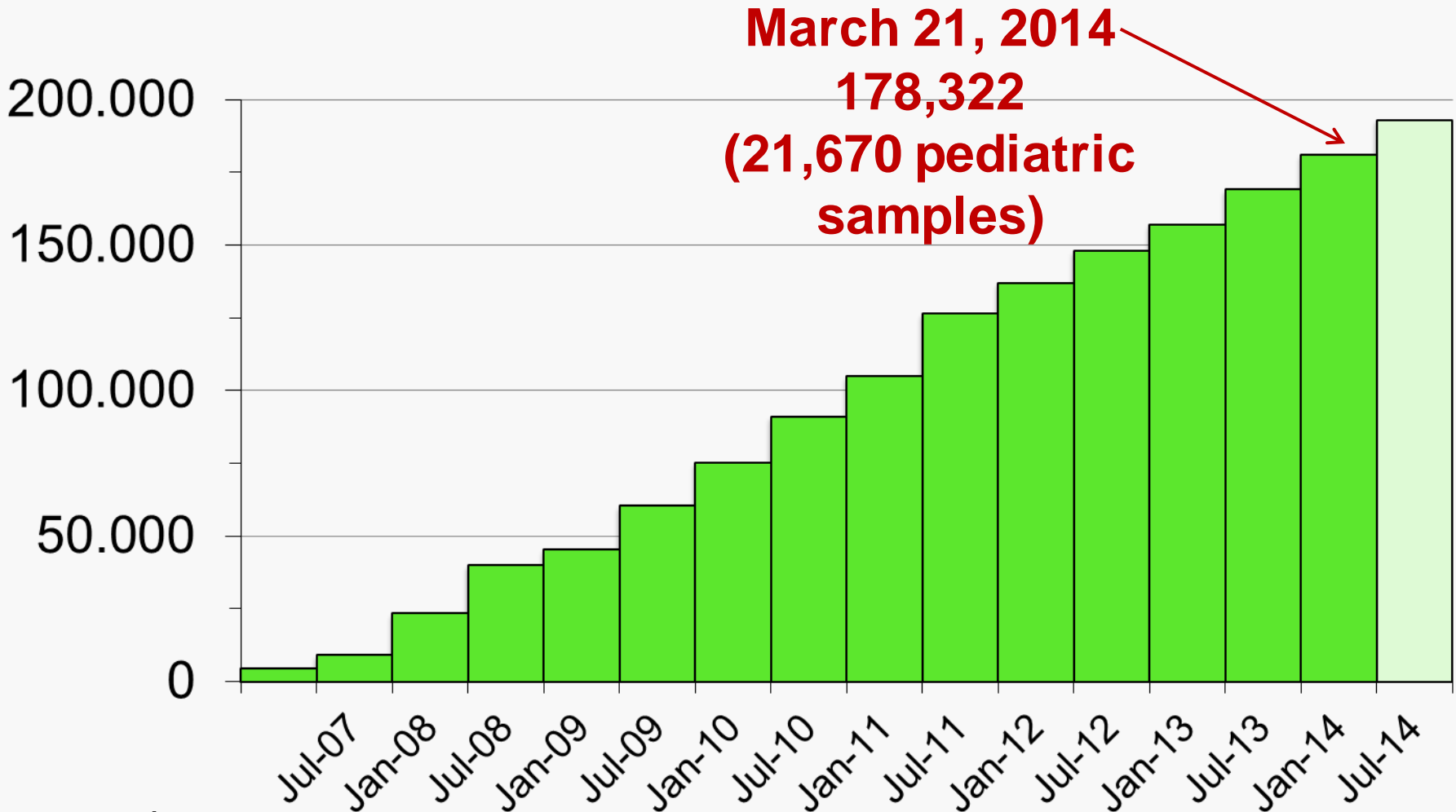


Kombination mit Biobanken



BioVU, the Vanderbilt DNA bank

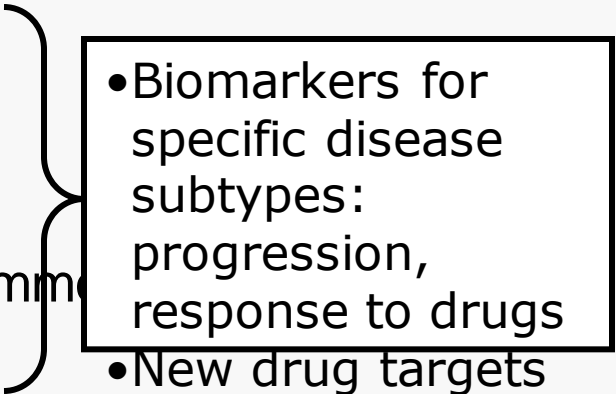
A discovery resource for genomics and pharmacogenomics, linking DNA samples to de-identified electronic medical records



Studies enabled by a very large biobank coupled to Electronic Medical Record systems

(1) Identifying genomic variants or other markers associated with specific phenotypes:

- Common disease, Rare disease
- Rare outcomes in common disease
- Physiologic traits, lab values: Rare and common
- Drug responses: Rare and common

- 
- Biomarkers for specific disease subtypes: progression, response to drugs
 - New drug targets

(2) Identifying phenomic variants associated with specific DNA variants (PheWAS)

(3) Discovery → implementation and outcome assessment

Complex electronic phenotypes can be deployed across multiple EMR systems

phekb.org



g phekb



PheKB

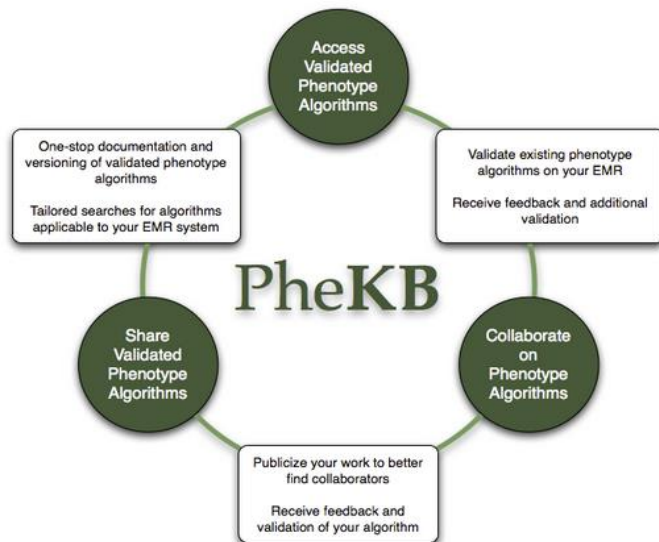
a knowledgebase for discovering phenotypes from electronic medical records

Login | Request Account

 Search

Home Phenotypes Implementations Groups Institutions eMERGE Network Contact Us

What is the Phenotype KnowledgeBase?



Electronic medical records (EMRs) are becoming an increasing important source of phenotypic information for clinical and genomic research. Researchers create and iteratively refine phenotype algorithms using structured and unstructured data to achieve high positive predictive values to identify true cases and controls from EMR data. The Phenotype KnowledgeBase (PheKB.org) is an online collaborative repository for building, validating, and sharing electronic phenotype algorithms and their performance characteristics.

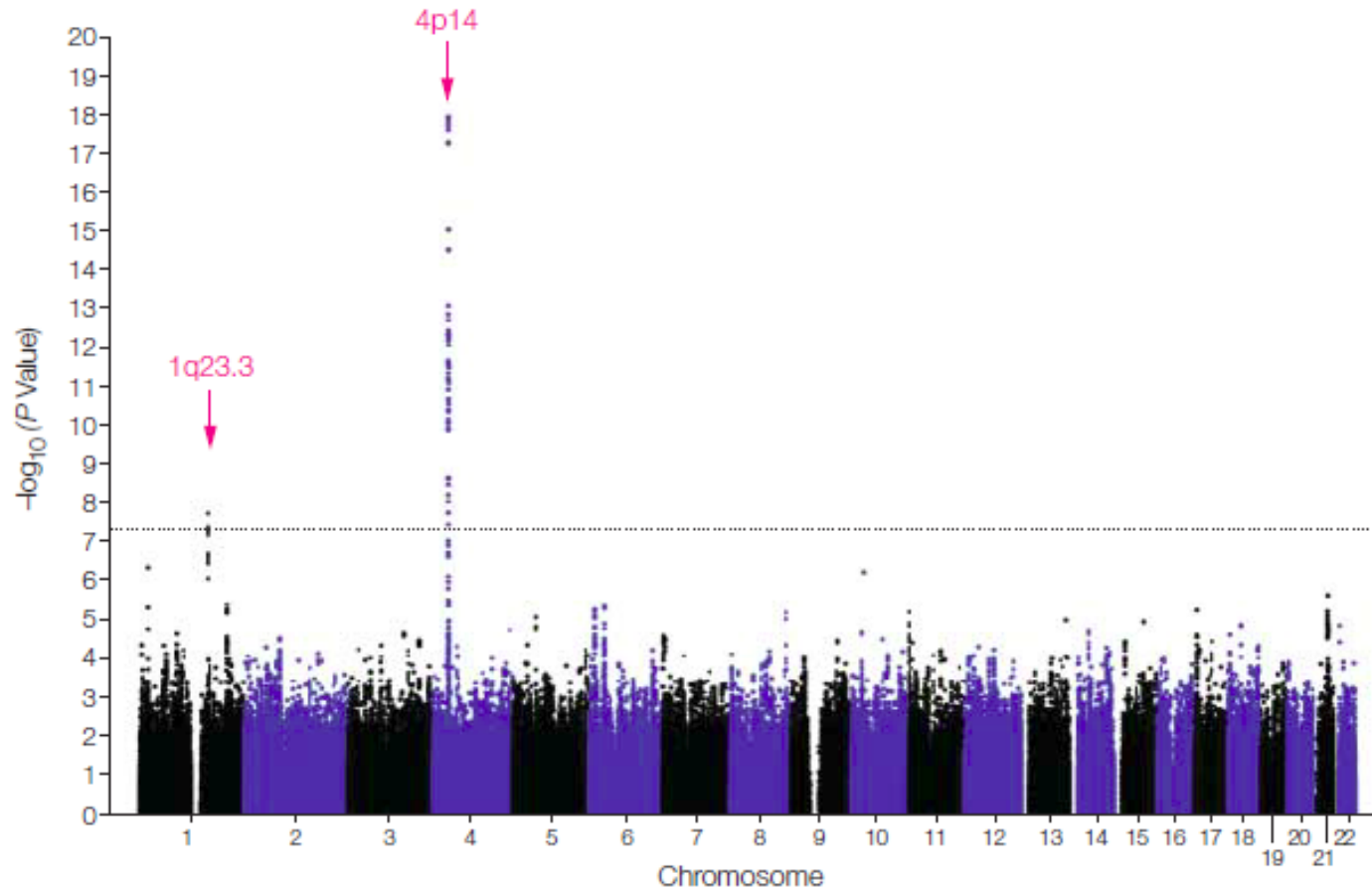
On PheKB you can:

- View existing algorithms
- Enter or create new algorithms
- Collaborate with others to create or review algorithms
- View implementation details for existing algorithms

Most Recent Phenotypes

	Severe Early Childhood Obesity
	Warfarin dose/response
	Drug Induced Liver Injury
	Clopidogrel Poor Metabolizers
	Atrial Fibrillation - Demonstration Project

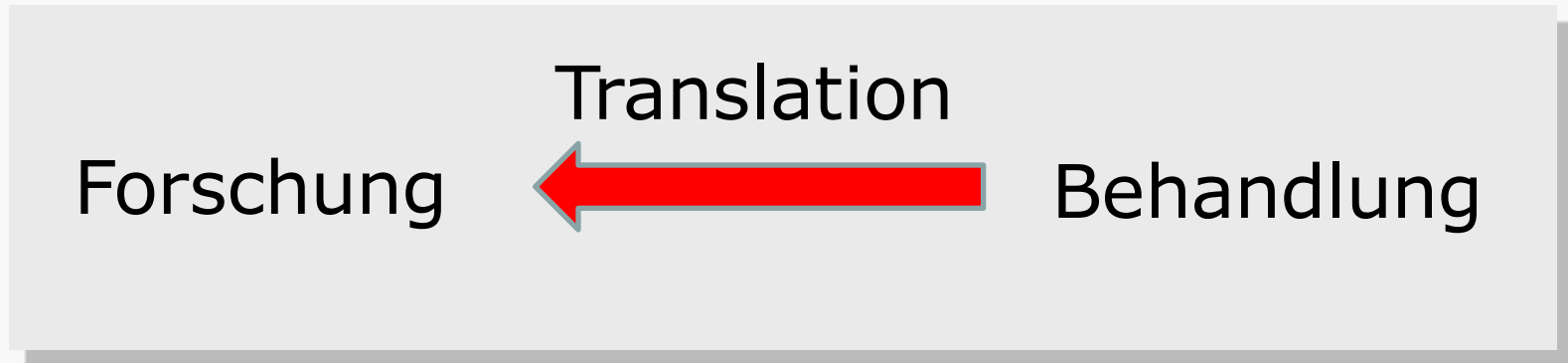
Figure 1. Genome-wide Association Studies Meta-analysis: Statistical Significance of Association for All Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) With Minor Allele Frequency Greater Than 1%



Manhattan plot showing significance of association for all single-nucleotide polymorphisms (SNPs) with a minor allele frequency greater than 1% in the meta-analysis with the anti-*Helicobacter pylori* IgG phenotype defined as a dichotomous variable comparing samples with the highest 25% IgG titers vs those with the lowest 75% IgG titers. SNPs available in all 3 cohorts are plotted on the x-axis according to their chromosomal position against the association with the phenotype (shown as $-\log_{10} P$ value) on the y-axis. The dotted line indicates the threshold for genome-wide statistical significance ($P=5 \times 10^{-8}$).

Mayerle et al
JAMA
2013

Retrograde Translation durch Klinische Daten



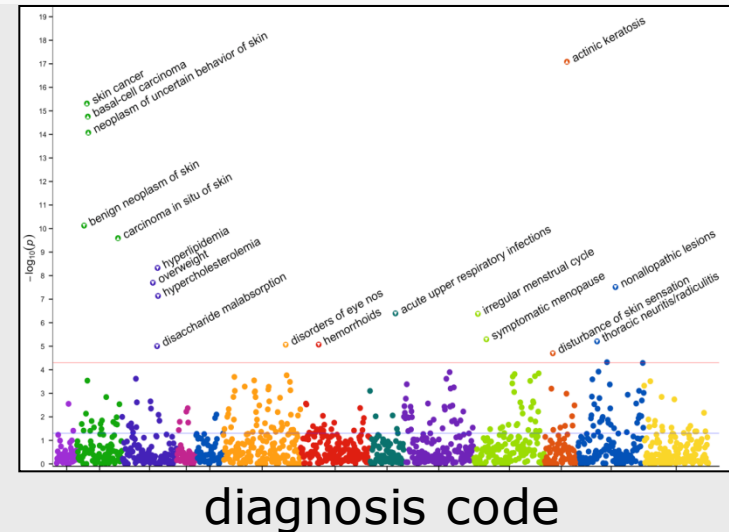
PheWAS

:

Target
genotype



associatio
n P value



PheWAS requirement: A large cohort of patients with genotype data and many diagnoses

Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association study data

JC Denny et al, Nature Biotechnology, 2013

Table 1 NHGRI Catalog associations replicated by PheWAS

	PheWAS phenotype	Cases	Region	Nearest gene	SNP	Odds ratio (95% CI)	P-value	NHGRI Catalog disease(s)
Autoimmune	Psoriasis	327	6p21.33	<i>HLA-C</i>	rs10484554	1.71 (1.41, 2.08)	6.2E-08	Psoriasis
			6p21.33	<i>HCP5</i>	rs2395029	2.38 (1.74, 3.26)	2.0E-08	Psoriasis
	Rheumatoid arthritis	398	6p21.32	<i>C6orf10</i>	rs6910071	1.50 (1.27, 1.76)	1.5E-06	Rheumatoid arthritis
			6p21.32	<i>HLA-DRB1</i>	rs660895	1.56 (1.33, 1.84)	6.7E-08	Rheumatoid arthritis
Hypothyroidism ^a	2,042	9q22.33	<i>FOXE1</i>	rs7850258	0.77 (0.71, 0.83)	1.1E-11	Hypothyroidism	
Hematologic	Iron metabolism disorder	40	6p22.2	<i>SLC17A1</i>	rs17342717	6.84 (4.36, 10.7)	5.3E-17	Serum ferritin
			6p22.2	<i>HFE</i>	rs1800562	12.3 (7.64, 19.7)	3.4E-25	Serum transferrin
			6p22.1	<i>HIST1H2BJ</i>	rs13194491	7.80 (4.76, 12.8)	3.8E-16	Serum transferrin
Neoplastic	Melanoma	268	16q24.3	<i>MC1R</i>	rs4785763	1.52 (1.27, 1.81)	2.8E-06	Melanoma
	Nonmelanoma skin cancer	1,931	6p25.3	<i>EXOC2</i>	rs12210050	1.32 (1.20, 1.45)	6.0E-09	Basal cell carcinoma
	Prostate cancer	848	8q24.21	Intergenic	rs1447295 ^b	1.61 (1.34, 1.92)	2.8E-07	Prostate cancer
Circulatory	Myocardial infarction	1,382	9p21.3	<i>CDKN2BAS</i>	rs4977574	1.28 (1.17, 1.40)	4.0E-08	Myocardial infarction
	Coronary atherosclerosis	3,499	9p21.3	<i>CDKN2BAS</i>	rs4977574 ^b	1.26 (1.18, 1.34)	1.0E-12	Coronary heart disease
	Atrial fibrillation	1,950	4q25	Intergenic	rs2200733	1.52 (1.34, 1.72)	1.5E-10	Atrial fibrillation
Endocrine / metabolic	Type 1 diabetes	615	6p21.32	<i>HLA-DQB1</i>	rs2647044	1.42 (1.24, 1.61)	2.0E-07	Type 1 diabetes
	Type 2 diabetes	3,122	10q25.2	<i>TCF7L2</i>	rs7903146 ^b	1.31 (1.23, 1.40)	8.3E-16	Type 2 diabetes
	Hypercholesterolemia	4,518	1p13.3	<i>CELSR2</i>	rs646776	0.77 (0.70, 0.85)	1.0E-07	LDL & total cholesterol
			2p24.1	<i>APOB</i>	rs693	0.78 (0.73, 0.85)	7.4E-10	LDL & total cholesterol
			19p13.2	<i>LDLR</i>	rs6511720	0.74 (0.65, 0.84)	2.5E-06	LDL cholesterol
			11q23.3	<i>APOA5</i>	rs12272004	2.24 (1.70, 2.95)	7.2E-09	Triglycerides
	Hyperglyceridemia	492	11q23.3	<i>ZNF259</i>	rs964184	2.22 (1.78, 2.75)	5.8E-13	Hypertriglyceridemia
	Gout	769	4p16.1	<i>SLC2A9</i>	rs16890979	0.67 (0.59, 0.78)	5.1E-08	Serum urate
				rs13129697 ^b	0.72 (0.63, 0.81)	2.4E-07	Gout, Serum urate	

Pleiotropy: PheWAS associations with skin disease for an *IRF4* SNP initially associated with hair and eye color

- All SNPs in the GWAS catalog have now been analyzed by PheWAS
- PheWAS provides a replication tool for conventional GWAS and identifies potential new genetic associations
- All data are publically available at emrphewas.org

Infrastrukturelle Voraussetzungen für erfolgreiche translationale Medizin

- Translationale Medizin ist stark von einer modernen Infrastruktur abhängig
- Wichtige Komponenten dieser Infrastruktur sollten zentral betrieben werden
- Die Finanzierung dieser Infrastruktur muss Projekt-unabhängig erfolgen
- Die Kompatibilität dieser Infrastruktur sollte Institutions-übergreifend sein (incl. DGZs)

Erfolgsfaktoren für die translationale Medizin aus Sicht der Universitätsmedizin

- Ein kleiner Ausschnitt von Erfolgsfaktoren wurde besprochen (Erfolgsfaktor Ausbildung)
- Die Kombination von intensiver Forschung und großen Patientenzahlen gibt es nur an der Universitätsmedizin
- Es fehlt vielfach an Infrastruktur
- Infrastrukturinitiative (Länderübergreifend, BMBF)
- Startpunkt Informationstechnologie
- Generelle Rahmenbedingungen für universitäre Medizin

Acknowledgements

GANI_MED Greifswald (Wolfgang Hoffmann)
Real Time MRI @ Goettingen (Joachim Lotz)
UMG Göttingen (Otto Rienhoff)
BioVU Vanderbilt (Dan. M. Roden)

