

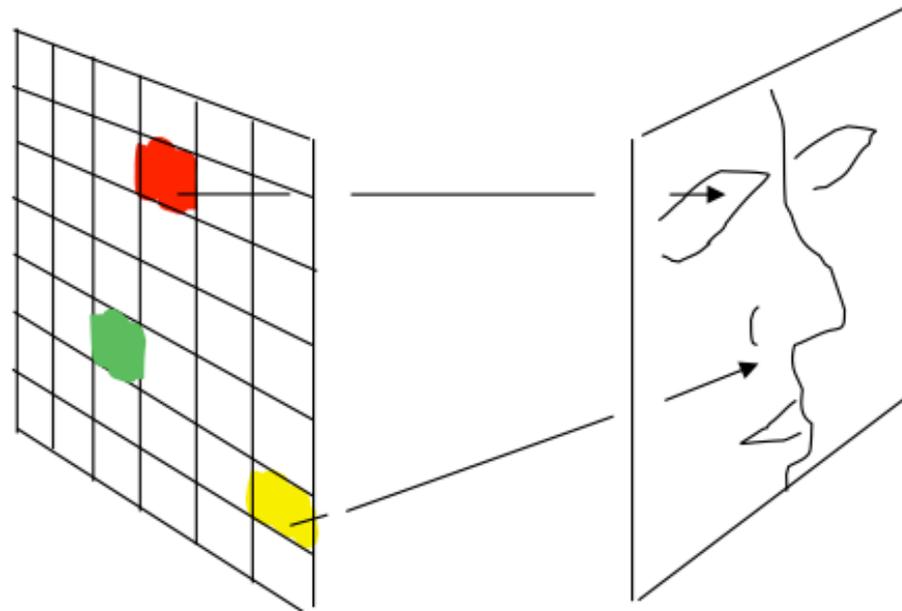
6. TMF Jahreskongress
Jena, 3. April 2014

Aktivitäten der TMF Arbeitsgruppe molekulare Medizin zum Aufbau einer Genotyp Phänotyp Datenbank (GPDB)

Arne Pfeufer

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V., Berlin

Geschichte der Genotyp Phänotyp Datenbanken (GPDB)



Genotype

- $2 \times 3 \times 10^9$ bases
- + methylation patterns
- + chromatin structure

Phenotype

- up to 1000 measures in studies
- + organ phenotypes
- + cellular phenotypes
- + metabolomic traits

Zytogenetik

1952: Erstes Karyogramm des Menschen [Tao C Hsu]

1956: Homo sapiens hat 46 Chromosomen [Joe Hin Tjio]

1959: Erste zytogenetische Erkrankung (Down-Syndrom) [Jerome Lejeune]

1984: Katalog der unbalancierten Chromosomenaberrationen im Menschen [Albert Schinzel]

Molekulargenetik (First Generation Sequencing)

1977: DNA-Sequenzierung [Frederick Sanger, Allan Maxam und Walter Gilbert]

1983: Erster DNA-Mutationsnachweis (im Insulin-Gen bei Diabetes) [Simon CM Kwok]

1993: Human Gene Mutation Database HGMD [David N Cooper und Michael Krawczak]

- Jede **humangenetische Technologie** schafft sich ihre **GPDB**
- allerdings entstanden diese GPDBs traditionell mit **gewisser Verspätung**
- der **zeitliche Abstand** (25 Jahre bzw. 10 Jahre) wird jedoch **immer geringer**

Aktuelle Entwicklung der Genotyp Phänotyp Datenbanken (GPDB)

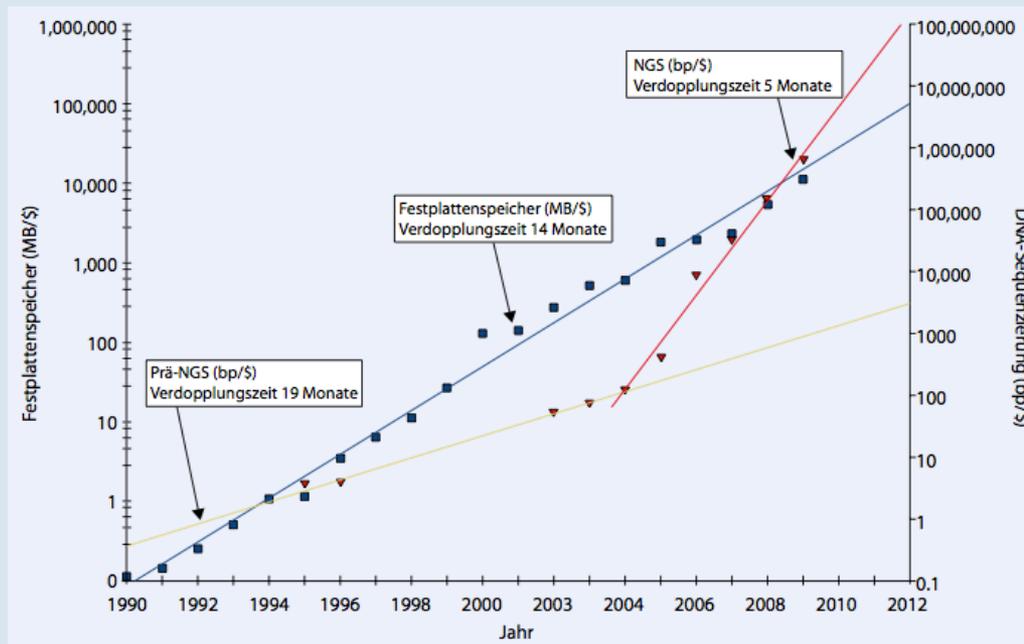
Molekulargenetik (Next Generation Sequencing)

2006: Erste kommerzielle Next Generation Sequencer [454, Solexa, ABI]

2007: Erste Krankheitsaufklärung durch whole exome sequencing []

2010: Erste Datenbanken speziell für NGS Varianten [ESP/EVS, ClinVar, MutDB]

Die Entwicklung dieses **dynamischen** Gebietes ist **derzeit** noch **offen**



Ausgangssituation:

1. Es **existieren** bereits eine Reihe unterschiedlicher Genotyp-Phänotyp-Datenbanken.
2. Diese Datenbanken sind weitgehend **unvernetzt** (kein „One-Stop-Shopping“).
3. Sehr viele Varianten befinden sich noch im **Stadium der medizinischen Bewertung**, sie sind erkannt, aber noch nicht abschließend interpretiert und nicht in Datenbanken verzeichnet. (sog. „**in limbo**“-Zustand)
4. Die Zahl der Varianten „in limbo“ wächst mit zunehmender Anwendung der NGS aktuell stark an und schafft eine medizinisch **wissenschaftlich** und **diagnostisch unbefriedigende Situation**.
5. Die bestehenden Datenbanken lösen dieses Problem nur **unzureichend**



Projekt der AG MoIMed der TMF zu Genotyp Phänotyp Datenbanken

Aufgabenstellung der AG MoIMed (Motto: „molekulare Daten prüfen“)

1. Bestandsaufnahme bestehender Datenbanken und Konzepte

	Zahl der SNVs*	Zahl der CNVs*	Source	accessi-bility	clinical resource	Curator	Causation Prediction
HGMD ^{†,††}	76.011 [†]	2.876 [†]	literature review	public [†] & fee ^{††}	names associated disease	subscriber feedback	yes
Swissprot [±]	56.396	11.343	individual submission	public	none	ENSEMBL	no
LSDBs (LOVD) [±]	34.213	1.386	individual submission	public	depending on LSDB	various	yes (submitter & expert curators)
OMIM (alleles)	17.694	3.667	literature review	public	Clinical synopsis, lit. review	JHU	yes (with literature)
ClinVar	43.175		contributing centers	public		NCBI personnel	yes (submitter & expert curators)
dbGAP [±]	25.121		uploading researchers	public (application)	none	-	none
ESP			ESP project (healthy&dis.)	public	through collab.	through collab.	none
1000 Genomes			population individuals	public		1000 Genomes	none

Projekt der AG MolMed der TMF zu Genotyp Phänotyp Datenbanken

Aufgabenstellung der AG MolMed (Motto: „molekulare Daten prüfen“)

1. Bestandsaufnahme bestehender Datenbanken und Konzepte

2. Organisation eines Dialoges mit allen **Stakeholdern**

- Durchführung von zwei **Workshops** zum Thema:
 - 1.WS: Berlin [12/2012] mit 35 Teilnehmern (in den Räumen der TMF)
 - 2.WS: Essen [03/2014] mit 120 Teilnehmern (Satellitenworkshop zur GfH Jahrestagung 2014)

Evidenzbasierte Diagnose für bisher unbekannte Krankheiten ermöglichen

Konzept einer Genotyp-Phänotyp-Datenbank für seltene Erkrankungen in TMF-Workshop am Rande der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik vorgestellt

21.03.2014. Eine Datenbank, die Genotypen und Phänotypen bisher unbekannter, teilweise extrem seltener Erkrankungen systematisch erfasst, wäre ein nützliches diagnostisches Tool und eine wertvolle wissenschaftliche Ressource. Sie würde die einzigartige Chance bieten, einen oder mehrere gleich gelagerte Fälle zu finden. In einem TMF-Workshop diskutierten am 19. März 2014 am Rande der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik in Essen mehr als 100 Forscher, Ärzte und Vertreter von Gendiagnostiklaboren über das dort erstmals vorgestellte Konzept einer nationalen Genotyp-Phänotyp-Datenbank, die sich auch in analoge internationale Vorhaben einbinden ließe.



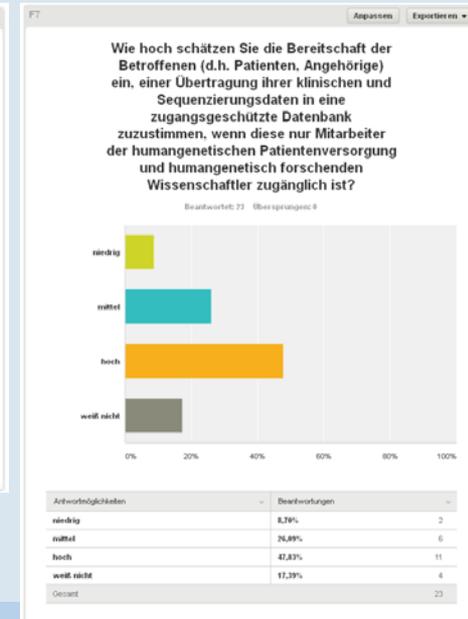
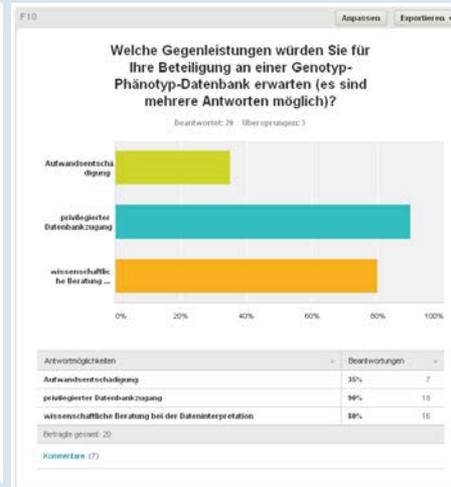
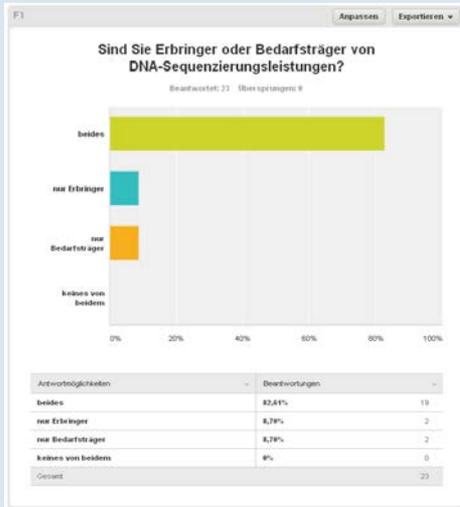
Projekt der AG MoIMed der TMF zu Genotyp Phänotyp Datenbanken

Aufgabenstellung der AG MoIMed (Motto: „molekulare Daten prüfen“)

1. **Bestandsaufnahme** bestehender Datenbanken und Konzepte

2. Organisation eines **Dialoges** mit allen **Stakeholdern**

- Durchführung von zwei **Workshops** zum Thema:
 - 1.WS: Berlin [12/2012] mit 35 Teilnehmern (in den Räumen der TMF)
 - 2.WS: Essen [03/2014] mit 120 Teilnehmern (Satellitenworkshop zur GfH Jahrestagung 2014)
- Durchführung eines **Online-Surveys** zum Stakeholder-Erwartungen und –Feedback



Projekt der AG MolMed der TMF zu Genotyp Phänotyp Datenbanken

Aufgabenstellung der AG MolMed (Motto: „molekulare Daten prüfen“)

1. Bestandsaufnahme bestehender Datenbanken und Konzepte

2. Organisation eines Dialoges mit allen **Stakeholdern**

- Durchführung von zwei **Workshops** zum Thema:
 - 1.WS: Berlin [12/2012] mit 35 Teilnehmern (in den Räumen der TMF)
 - 2.WS: Essen [03/2014] mit 120 Teilnehmern (Satellitenworkshop zur GfH Jahrestagung 2014)
- Durchführung eines **Online-Surveys** zum Stakeholder-Erwartungen und -Feedback

3. Definition eines Lösungskonzeptes

- Erarbeiten eines möglichst effizienten aber zielführenden Ansatzes
- Diskussion dieses Ansatzes mit den Stakeholdern
- Erarbeitung von Nachhaltigkeitskonzepten für die angestrebte Lösung

4. Vorbereitung einer wissenschaftlichen Antragstellung

- BMBF Ausschreibung „Methoden und Werkzeuge für die individualisierte Medizin“
(Antragstellung bis 30. Juni 2014)
- alternativ: DFG-Ausschreibung „Informationsinfrastrukturen für Forschungsdaten“
(laufende Ausschreibung)



Aktivität der AG MoIMed der TMF zu Genotyp Phänotyp Datenbanken

Für den **Erfolg** eines jeden Projektes

gibt es **drei** wesentliche **Determinanten**:

- **Desirability** - Interesse der Endnutzer
- **Feasibility** - Machbarkeit
- **Viability** - Überlebensfähigkeit und Verstetigung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Diese Präsentation ist demnächst verfügbar:

www.tmf-ev.de

arne.pfeufer@helmholtz-muenchen.de



AG Molekulare Medizin 2013

10. Dezember 2013 in Berlin



V.l.n.r.: Sebastian C. Semler (TMF), Dr. Annette Pollex-Krüger (TMF), Prof. Dr. Michael Krawczak (PopGen 2.0 Netzwerk), Dr. Thomas Bettecken (Max-Planck-Institut für Psychiatrie), PD Dr. Arne Pfeufer (Kompetenznetz Vorhofflimmern), Dr. Tanja M. Weis (NGFN plus), Dr. Ralf Sudbrak (Max-Planck-Institut für molekulare Genetik), Dr. Johannes Drepper (TMF), Dr. Roman Siddiqui (TMF), Dr. Nadine Umbach (Universitätsmedizin Göttingen), Prof. Dr. Thomas Wienker (hinten, MPI für Molekulare Genetik, Berlin), Dr. Clemens Ruppert (vorne, Deutsches Zentrum für Lungenforschung), Dr. Martina Oberländer (Interdisziplinäres Centrum für Biobanking – Lübeck), Prof. Dr. Dr. Jens K. Habermann (Interdisziplinäres Centrum für Biobanking – Lübeck), Dr. Elke Witt (TMF), Dr. Tom Kamphans (hinten, Gene Talk), Dr. Peter Krawitz (vorne) (Charité-Universitätsmedizin), Björn Stade (Universität Kiel)