



Qualitätsmanagement von Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten

Workshop II „Leitfäden, Checklisten und SOPs“

TMF-Jahreskongress 2009, Bochum

01.04.2009

Prof. Dr. Michael Krawczak, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

SPONSORED BY THE



Federal Ministry
of Education
and Research

AKTUELLES

PROGRAMM

→ FÖRDERUNG

Projekträger im DLR
 Gesundheitsforschung

Ihr Kontakt

Aktuelle Bekanntmachungen
 des BMBF

▣ **Vorhabenübersicht 2009**

▶ Effektive Bekämpfung von
 Krankheiten

▶ Forschung zum
 Gesundheitswesen

▼ **Gesundheitsforschung in
 Zusammenarbeit von
 Wirtschaft und
 Wissenschaft**

▼ **Medizintechnik**

■ **Instrumenten- und
 Methodenentwicklung**

▶ Innovationswettbewerb
 zur Förderung der
 Medizintechnik

▶ Schonendes Operieren
 mit innovativer Technik

▶ Molekulare Bildgebung

▶ Kompetenzzentren für
 Medizintechnik
 (abgeschlossene
 Vorhaben)

▶ Molekulare Diagnostik

▶ Innovative Hilfen

▶ Innovative
 Medikamentenentwicklung

▶ Innovative Therapien

▶ Spitzencluster

▶ Strukturoptimierungen/
 Strukturinnovationen

▶ Medizinische
 Genomforschung

▶ Netzwerk Computational
 Neuroscience

Förderung von Instrumenten- und Methodenentwicklung für die patientenorientierte medizinische Forschung

Öffentliche Bekanntmachung:	2007
Förderzeitraum:	2008 bis 2012
Gesamtvolumen:	4,0 Mio. EUR
Zahl der Vorhaben:	3

1. Ziele des Förderschwerpunktes

Die patientenorientierte medizinische Forschung erfordert in zunehmendem Maße multizentrisch vernetzte Forschungsprojekte, da die komplexen Fragestellungen in der Regel nicht monozentrisch oder von einem Fachgebiet bzw. einer Institution zu bearbeiten sind. Beispiele hierfür sind multizentrische klinische interventionelle Therapiestudien, große prospektive Kohortenstudien sowie der Aufbau von klinischen Patientenregistern, Biomaterialbanken und die klinische bzw. genetische Epidemiologie. Das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung trägt diesen Bedürfnissen Rechnung durch die Förderung von z. B. nationalen Kompetenznetzen klinischen Studienzentren, multizentrischen klinischen Studien und Langzeituntersuchungen in der Gesundheitsforschung. Diese Art der vernetzten patientenorientierten klinischen Forschung stellt hohe methodische, informationstechnologische und organisatorische Anforderungen, die durch entsprechende qualitätssichernde Maßnahmen unterstützt werden müssen. Gleichzeitig sind in diesen Bereichen gesetzliche Regularien zur Patientensicherheit und zum Patientenschutz (z. B. Arzneimittelgesetz, Datenschutzgesetz) zu beachten und in einer praktikablen Weise umzusetzen. Eine gemeinsame projektübergreifende Bearbeitung methodischer Fragestellungen ist in diesem Bereich dringend geboten, um Doppelarbeit zu vermeiden, Ressourcen zu sparen und einheitliche Qualitätsstandards zu schaffen. Die Erfahrung in der Umsetzung vieler Maßnahmen hat gezeigt, dass es notwendig ist den Bedürfnissen in diesem Bereich durch entsprechende Förderaktivitäten gerecht zu werden.

2. Stand der Fördermaßnahme

Anträge zu dieser Fördermaßnahme können zu insgesamt fünf Terminen eingereicht werden. Zu den beiden ersten Terminen wurden insgesamt 39 Anträge eingereicht. Hiervon wurden drei zur Förderung ausgewählt.

3. Geförderte Vorhaben

a) Kurzbeschreibungen der laufenden Vorhaben

Qualitätsmanagement von Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Leiter:
 Tel.:

Prof. Dr. Michael Krawczak
 0431 597-3999



Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)

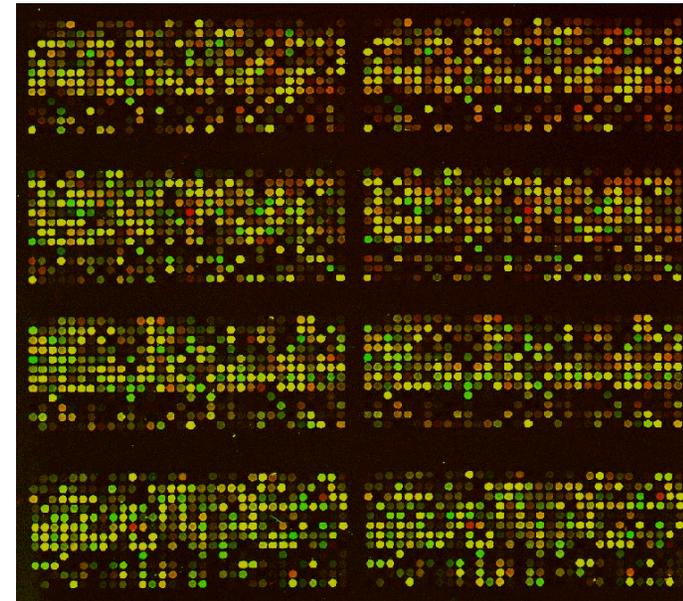
... ATGGCTGCAGTCC**G**/**T**ATGCTGAGAACCTGGAGCAGGAAT
TTCAAACATGTGGTAATGTTTCATGTTTTGAAGCCAAATTATGTG
TTCAAGCTCTCAGACATTGGAGAAGGGATTAGAGAAGTAACTGT
GGAGATACAGTGTCTCAGTTTGATAGCATCTGTGAAGTTCAAAG
ACTAGTCGTTATGATGGAGTCATTAAAAACTCA**A**/**G**ATTATAAT
AAGCCATTAGTAGACATAGAAACGGAAGCTTTAAAAGATTCAGA
GTTTCGCCGTCTGGCAATGGAAAACAATATTAAGCTGAGTGAAGT
AAACCTCCGGTATTCACAGGCAAAGACAAAACAGAACCCATAAA
AAGACTATGTCTGCAGCCCTGAAGATACCTCATTTTGGTTATTG
CTGGTTAAGCTCC**C**/**G**AGAAGAATTAAAACCCATTGCATTTGCTC
CCTTTCTTCTTAAAGGCTGCTTCCTTGGGATTACTACAGT ...

Individuelle Genotypen

GG	GT	TT
AA	AG	GG
CC	CG	GG

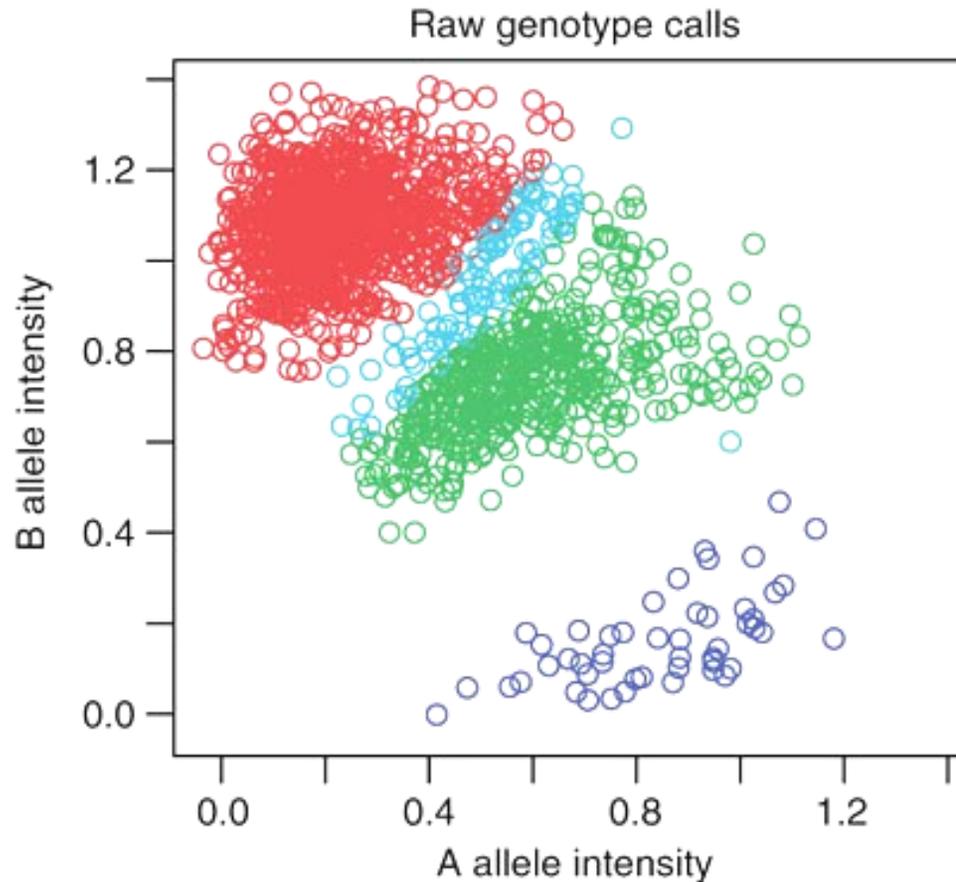


Hochdurchsatz-Genotypisierung (z.B. GeneChip)





Hochdurchsatz-Genotypisierung (z.B. GeneChip)





Projektbeschreibung

- **Hintergrund**

- Das QM von Hochdurchsatz-Genotypisierungsdaten erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Ebenen, in unterschiedlichen Projektphasen und durch unterschiedliche Institutionen, im Wesentlichen durch
 - Labore
 - Bioinformatik- und Statistikabteilungen.
- Es gibt momentan keinen allgemein akzeptierten QM-Standard, und die Wahl von Methodik und Stringenz liegt beim einzelnen Wissenschaftler.
- Der Wert existierender Datenbestände und die Validität der daraus gezogenen wissenschaftlichen Schlussfolgerungen ist nur schwer zu beurteilen.
- Ein besonderer Bedarf an einem gemeinsamen QM-Standard ergab sich am Ende des NGFN-2 auf Grund erheblicher Investitionen (~10 Millionen €) in deutsche Genotypisierungsprojekte.



Projektbeschreibung

- **Geschichte**

05/2007: Projektvorschlag durch die TMF-AG „Molekulare Medizin“

07/2007: Genehmigung der Projektskizze durch den TMF-Vorstand

10/2007: vorbereitender Workshop in Mannheim

12/2007: Einreichung des Projektantrags beim BMBF

04/2008: Projektbewilligung

07/2008: Projektbeginn mit Kick-Off Meeting in Hamburg

10/2008: Finalisierung der F&E-Verträge

11/2008: erste Web-Konferenz

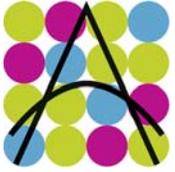
01/2009: Projekttreffen in Köln



Projektbeschreibung

- **Ziele**

- Entwicklung standardisierter Kriterien für die Validität qualitativer Genotypisierungsdaten
 - Bewertung der Methoden zur Allelkennung
 - Anforderungen an die Chip-Qualität
 - Interpretation nicht-kanonischer Cluster
- Etablierung wissenschaftlich begründeter Kriterien für die Plausibilität qualitativer Genotypisierungsdaten
 - Call-Rate basierte Definition von Ausreißern
 - IBS basierte Definition von Ausreißern
 - Hardy-Weinberg Gleichgewicht
 - kryptische Assoziation von SNPs



Projektbeschreibung

- **Ziele (Fortsetzung)**

- Datenmanagement in Replikationsstudien und Metaanalysen
 - Integration von Daten aus unterschiedlichen Quellen und Plattformen
 - Harmonisierung der Genotyp- und Allelkodierung
 - Adjustierung für unterschiedliche Fehlererkennung und -korrektur
- Primärstruktur, Lagerung und Transfer von Genotypisierungsdaten
 - Bestandsaufnahme existierender Lösungen
 - Definition aktueller und zukünftiger Anforderungen
 - Datenschutz
 - Schnittstellendefinition
- administrative Projektkoordination (durch die TMF)



Projektbeschreibung

- **Teilprojekte**

- TP 1: Entwicklung standardisierter Kriterien für die Validität qualitativer Genotypisierungsdaten (Ziegler, Korn)
- TP 2: Etablierung wissenschaftlich fundierter Plausibilitätskriterien für Genotypisierungsdaten (Bettecken, Müller-Myhsok)
- TP 3: Fehlererkennung und Fehlerkorrektur bei Genotypisierungsdaten (Wienker)
- TP 4: Daten- und Qualitätsmanagement der Replikation von Genotypisierungsstudien (Pfeufer)
- TP 5: Primärdatenstrukturen, Haltung und Transfer von Genotypisierungsdaten (Krawczak)
- TP 6: Administrative Projektkoordination (Freudigmann)



Projektbeschreibung

- **Rolle des “External Advisory Boards”**
 - Bewertung der Konkurrenzfähigkeit
 - Evaluation der methodischen Qualität
 - Bewertung der Validität von Methode und Ergebnissen
 - Information über konkurrierende, meist internationale Entwicklungen
 - praktische Empfehlungen für die Projektabwicklung

Francoise Clerget-Darpoux, Villejuif, Frankreich

Cornelia van Duijn, Rotterdam, Niederlande

David Clayton, Cambridge, UK

