

Biomaterialbanken in der medizinischen Forschung

PD Dr. Michael Hummel
Kompetenznetz Maligne Lymphome
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Institut für Pathologie

Warum die zunehmende Diskussion um Biobanken?

Gesellschaftliche Rahmenbedingungen

- Informationelle Selbstbestimmung (1983)
- Gesetzliche Vorgaben (z.B. Datenschutz)

Das Recht auf informationelle Selbstbestimmung besagt, dass jeder Mensch grundsätzlich selbst darüber entscheiden darf, ob und wem er seine personenbezogenen Daten zu welchem Zweck preisgibt.

Warum die zunehmende Diskussion um Biobanken?

Gesellschaftliche Rahmenbedingungen

- Informationelle Selbstbestimmung (1983)
- Gesetzliche Vorgaben (z.B. Datenschutz)
- **Verstärkte Wahrnehmung von Gentechnik/Molekularbiologie in der Öffentlichkeit**

Nationaler Ethikrat (2003)

In der Gegenwart nehmen allerdings infolge der **modernen Methoden der molekularbiologischen/-genetischen Analytik** und der elektronischen Datenverarbeitung der Informationsgehalt von Biobanken und die Möglichkeiten der Verbreitung der in ihnen enthaltenen Informationen erheblich zu.

Biobanken sind nicht nur Hoffnungsträger für die medizinische und pharmazeutische Forschung, sie lösen auch Ängste und Misstrauen aus.

Warum die zunehmende Diskussion um Biobanken?

Gesellschaftliche Rahmenbedingungen

- Verstärkte Wahrnehmung von Gentechnik/Molekularbiologie in der Öffentlichkeit
- Informationelle Selbstbestimmung (1983)
- Gesetzliche Vorgaben (z.B. Datenschutz)

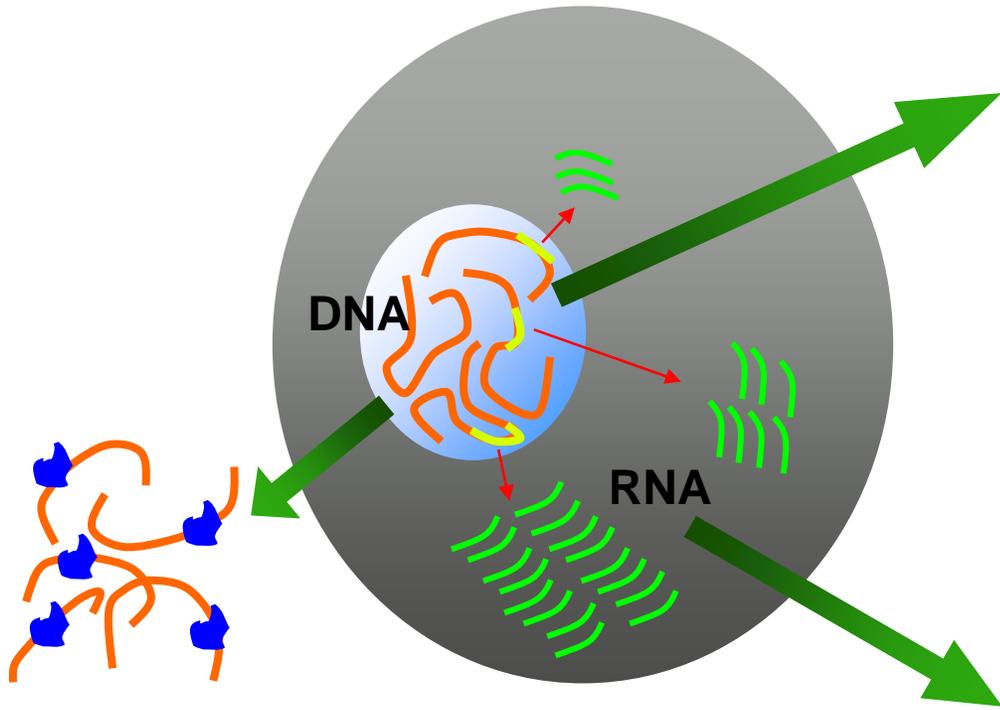
Wissenschaftliche Rahmenbedingungen

- Entschlüsselung der menschlichen Erbinformation
- Neue molekulare Techniken
- Enorme Informationsdichte und Informationsgehalt
- Riesiger Bedarf an Bioproben in der akademischen und nicht-akademischen Forschung

Geschichte des Humanen Genomprojektes

- Mitte der 80er Jahre: Idee der Sequenzierung des humanen Genoms entsteht in den USA
- 1990: offizieller Start des staatlich geförderten Humangenom Projektes (HGP) unter Beteiligung der USA, Großbritanniens, Frankreichs und Japans, weitere Staaten folgen
- Erstellung von genetischen und physikalischen Karten sowie der Sequenz des menschlichen Genoms innerhalb von 15 Jahren
- 1998: Konkurrenz für das HGP durch die Firma Celera Genomics
- 06.2000: beide Gruppen geben gleichzeitig die Fertigstellung der Sequenz bekannt
- 02.2001: das HGP veröffentlicht seine Sequenz in *Nature*, Celera Genomics in *Science*

**Genotyping: Variation within genes
and copy number change**

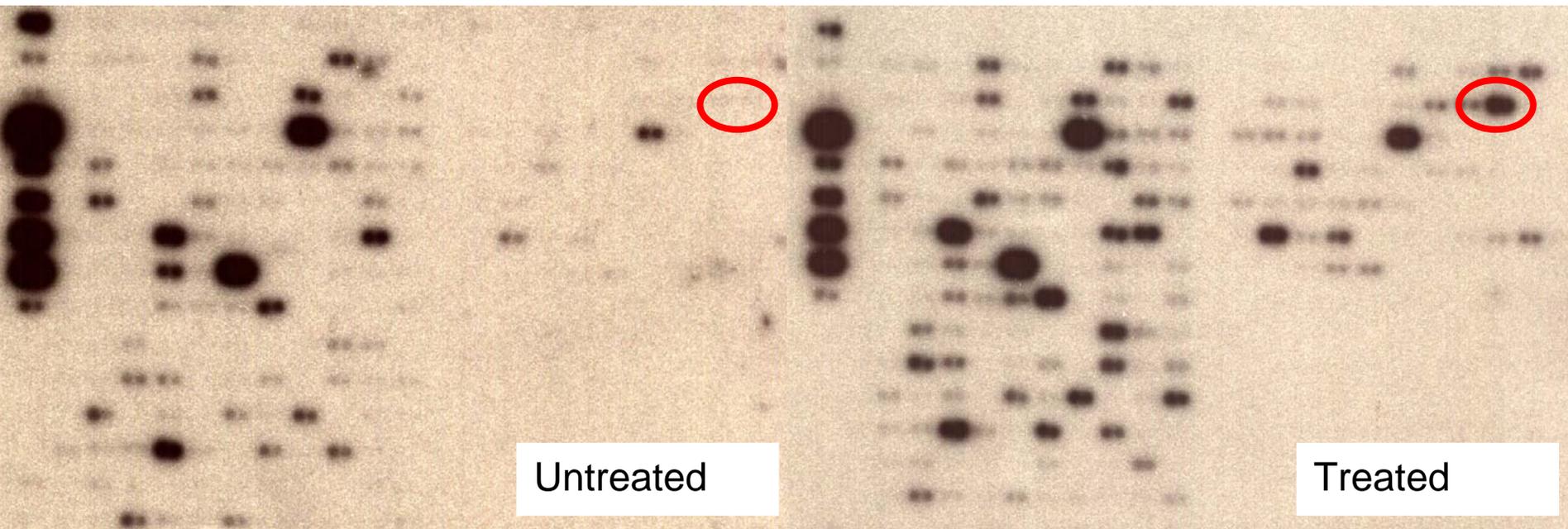


**Functional assays:
e.g. CHIP on Chip
and more**

Eukaryotic Cell

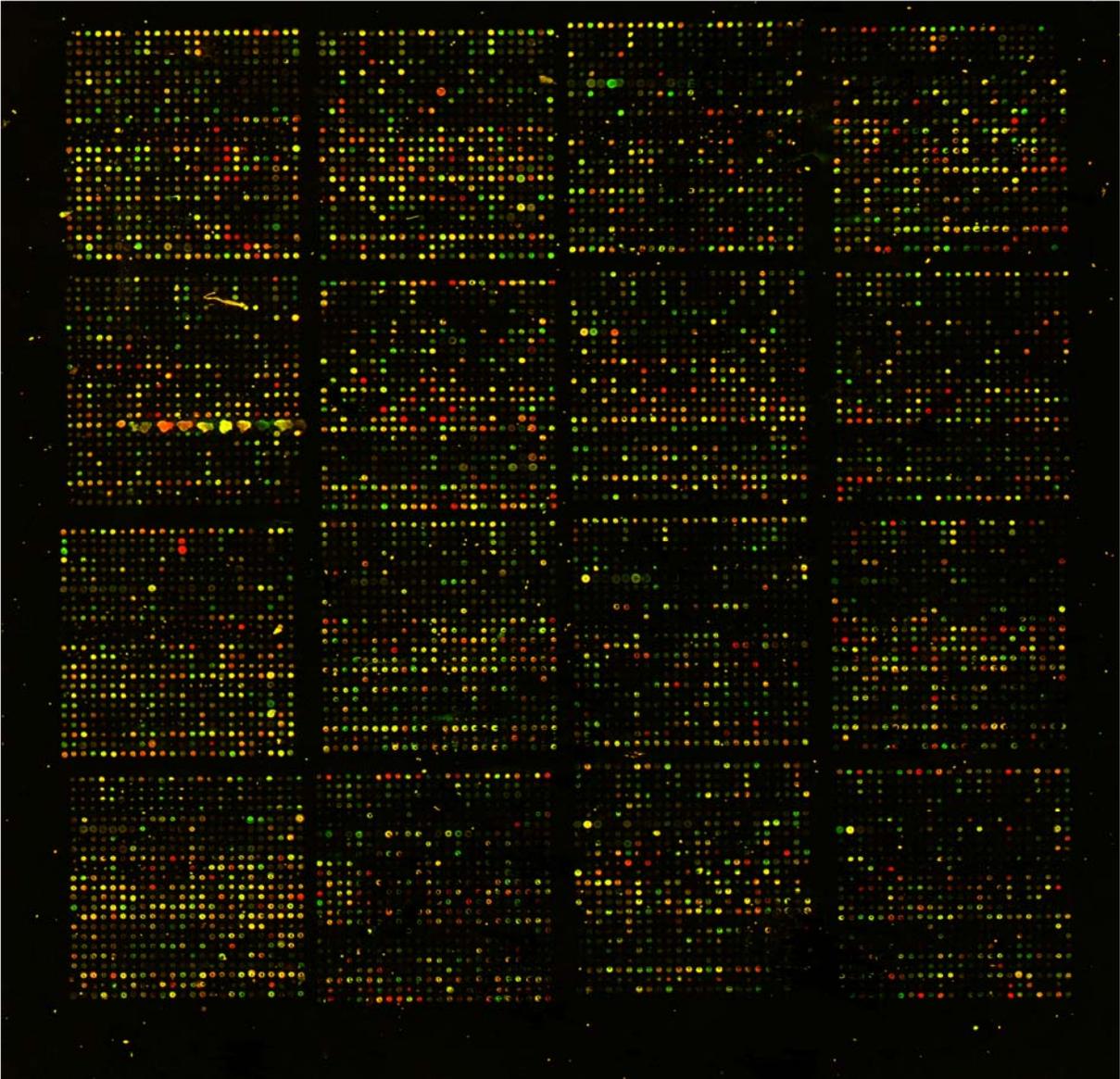
**Gene Expression: Which genes?
How much? **Alternative Splicing?****

Die Anfänge ...

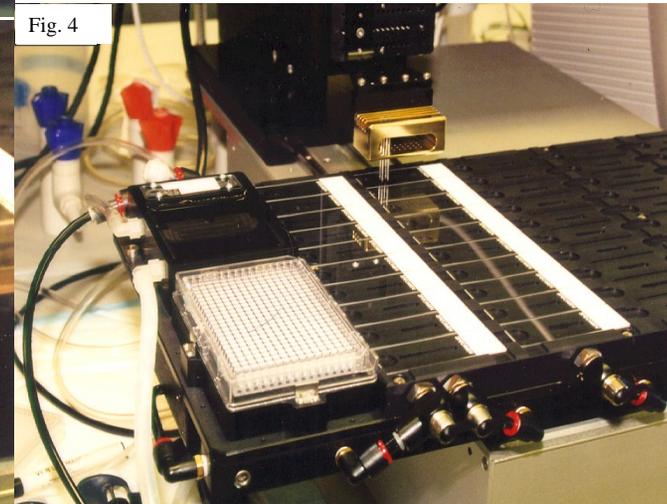
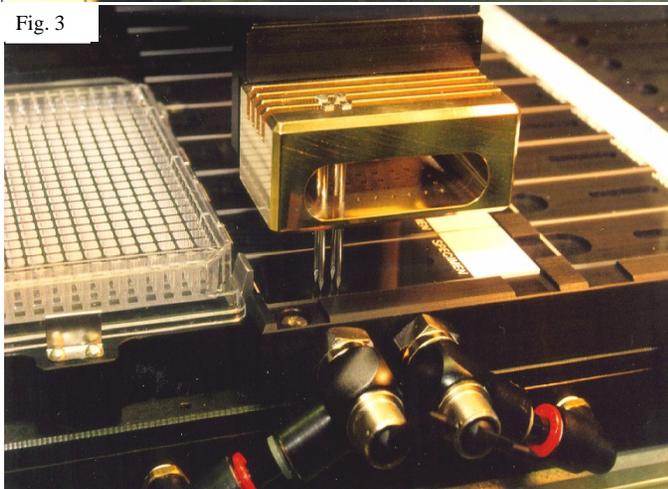
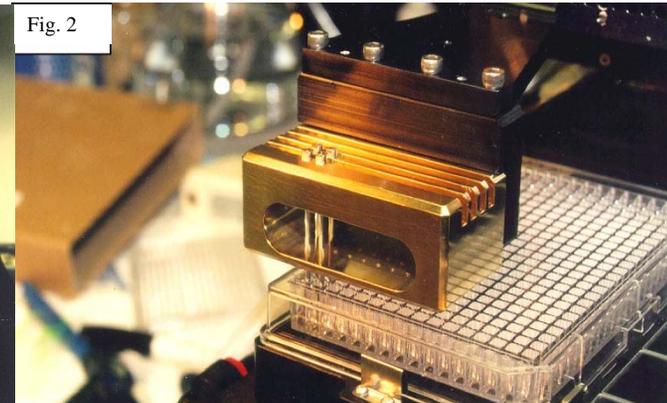
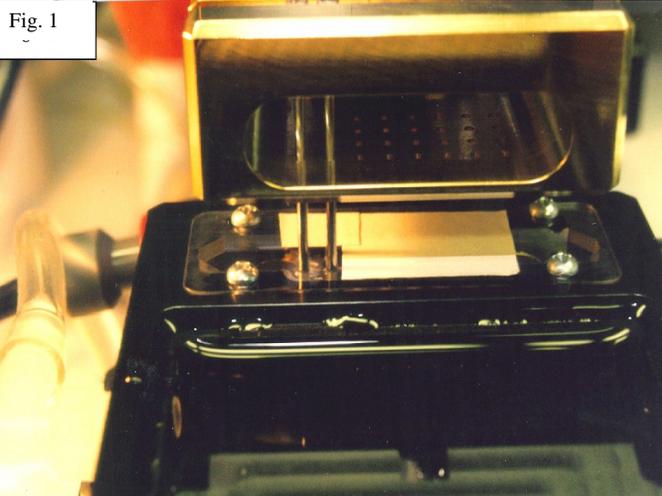


~ 200 Gene

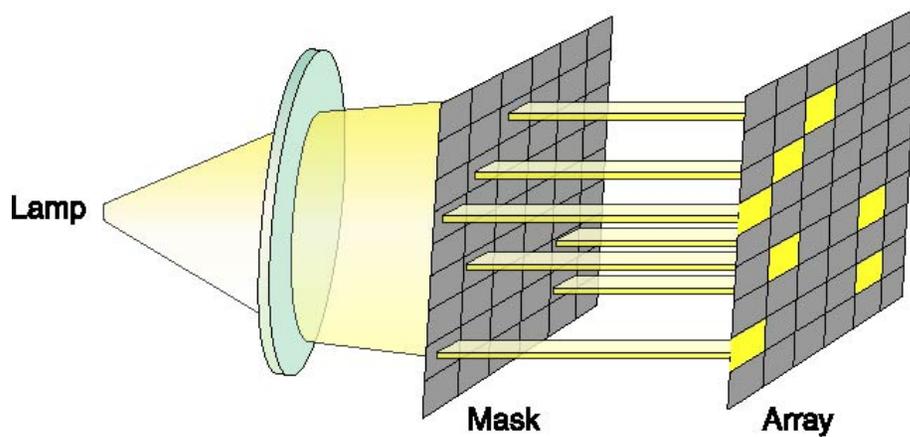
Expressionsprofil eines Diffusen Großzelligen B-Zell Lymphoms



Herstellung von DNA-Chips (Arrays) auf silanisierten Glasobjektträgern

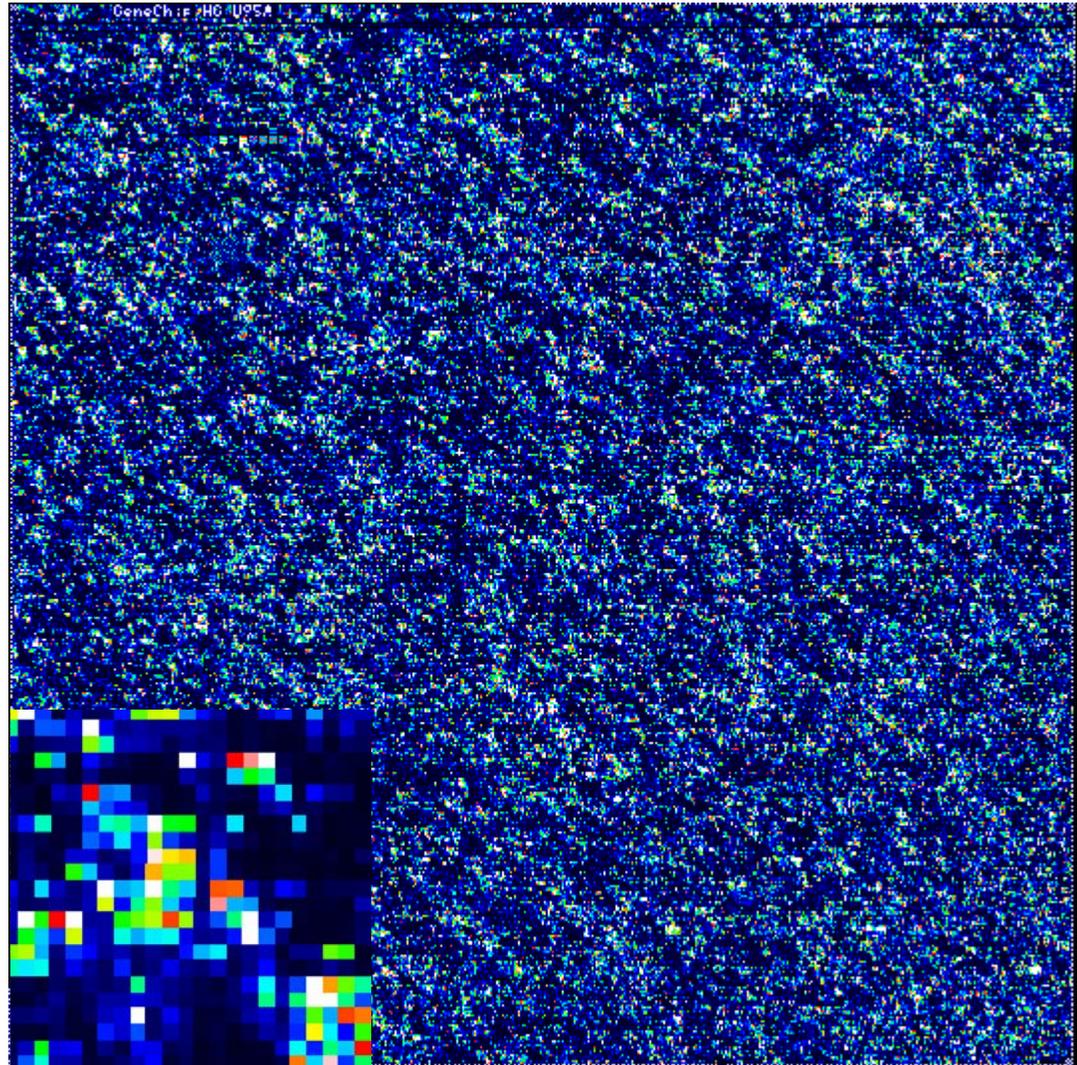


Herstellung von „high density“ Oligonukleotid-Chips (Affymetrix)

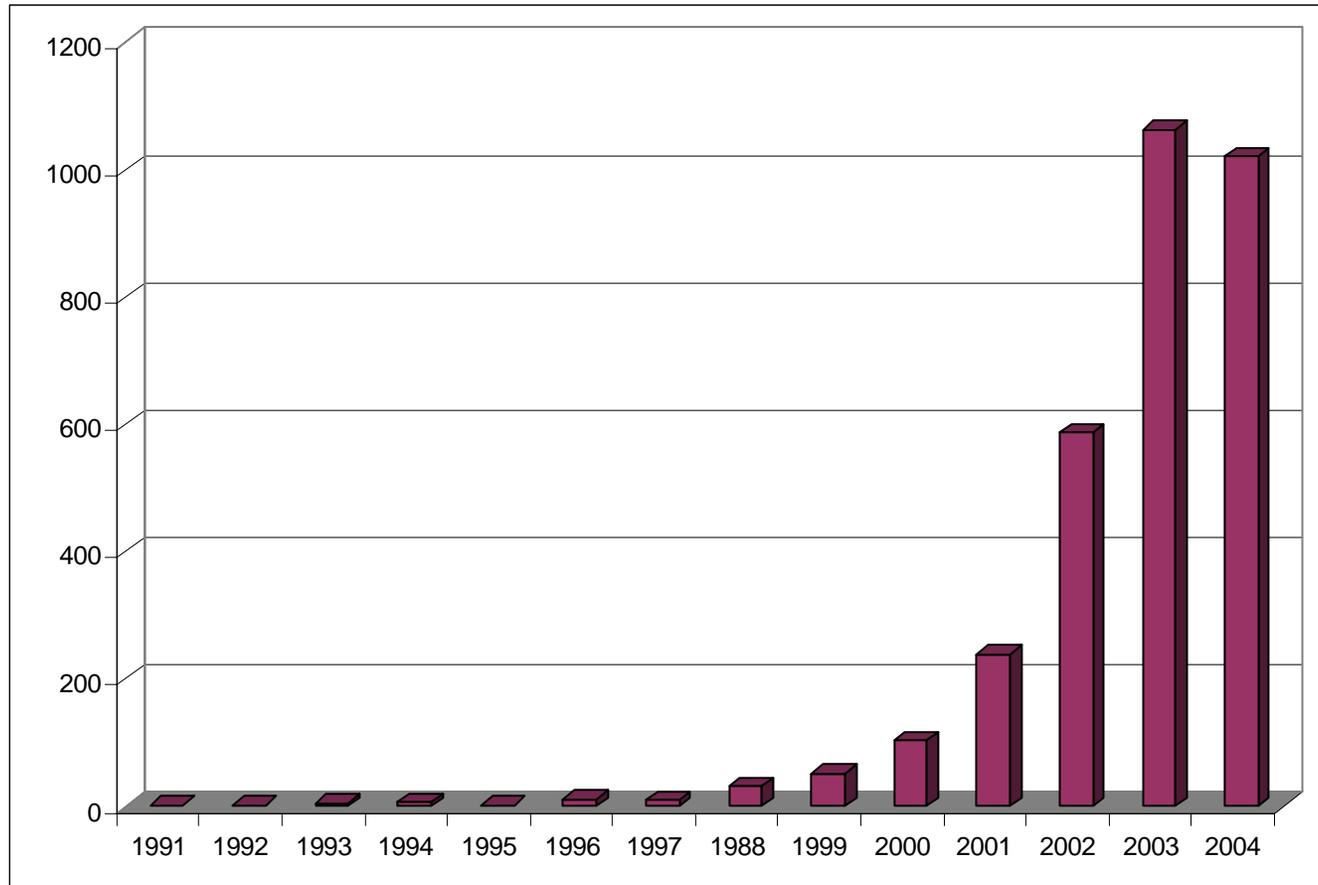


Expressionsprofile nach Hybridisierung mit RNA aus kultivierten B-Zellen

- Über 50.000 unterschiedliche unterschiedliche Transkripte
- ~ 1.300.000 verschiedene „Messpunkte“ (Oligonukleotide)



Anzahl der in PubMed erfassten Publikationen mit der *Affymetrix* Technik (1991-2004)

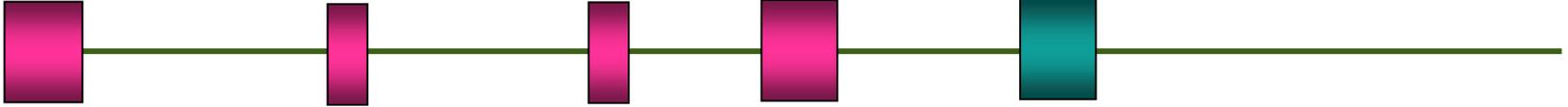


Entwicklung der Informationsdichte auf den Chips

| Year | Feature Size (μ) | Information/Chip |
|--------|------------------------|------------------|
| 2001 | 25 | 262,144 |
| 2003 | 18 | 505,679 |
| | 11 | 1,354,000 |
| 2004/5 | 8 | 2,560,000 |
| 2006 | 5 | 6,553,600 |

Die neuen Chip-Generationen

Known Exons



Unknown transcript



U133A/U133plus2.0



Exon arrays
Splice variants



35 bp

Tiling strategy

DANGER!

DAM AND POWER STATION:
RISK OF SUDDEN FLOODING
EVEN IN GOOD WEATHER



PERICOLO !

DIGHE E CENTRALE:
RISCHIO DE CRESCITA
IMPROVISA DELLE ACQUE
ANCHE PER TEMPO BELLO

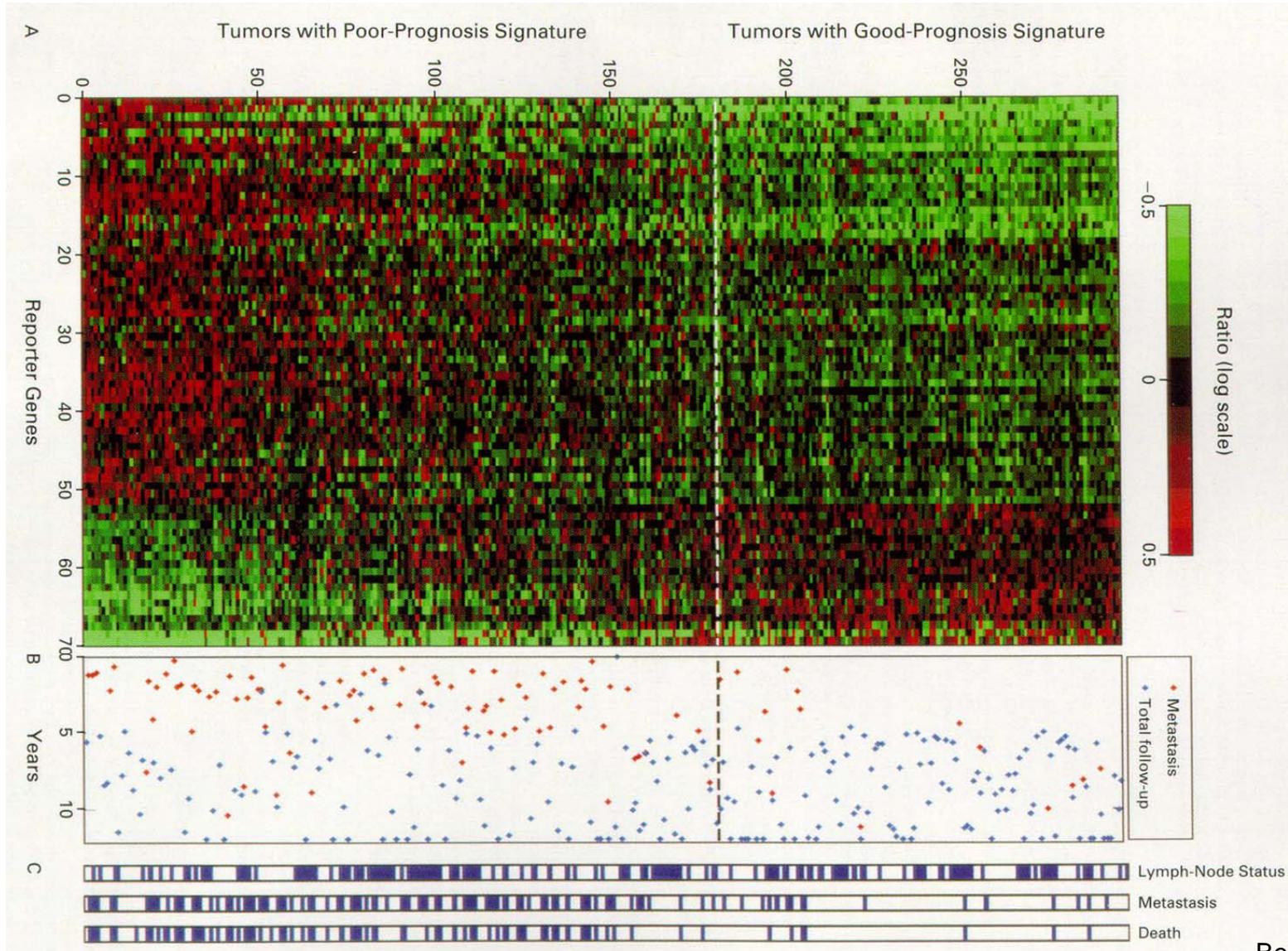
DANGER !

BARRAGES ET CENTRALES :
RISQUE DE MONTÉE SOUDAINE DES EAUX, MÊME PAR BEAU TEMPS

..... Bioinformatik!!!

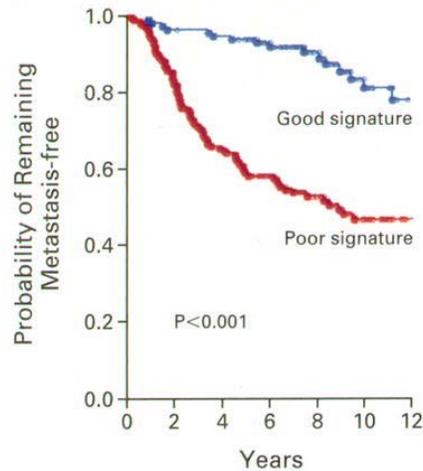
- **Identifikation unterschiedlich exprimierter Gene**
- **Erstellung von Cluster**
- **Class-Prediction**
- **Identifikation von Diagnose- und Prognose-relevanten Genen**
- **Erkennung von Therapie-relevanten Genen**
- **u.a.m**

Brustkrebs: Genexpression-Analyse zur Identifikation von Prognose-Markern

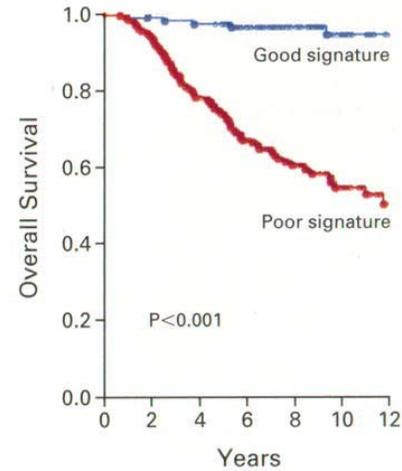


Korrelation der Genexpressionsprofilen mit dem klinischen Verlauf

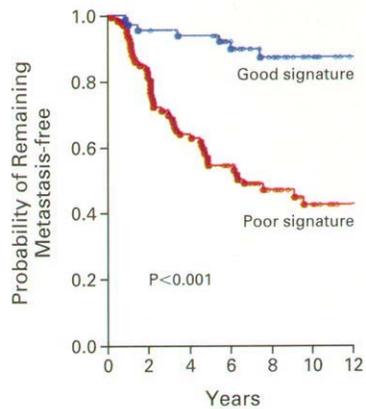
A All Patients



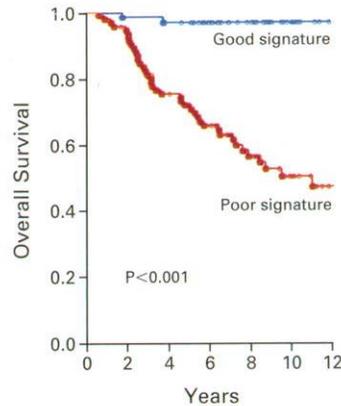
B All Patients



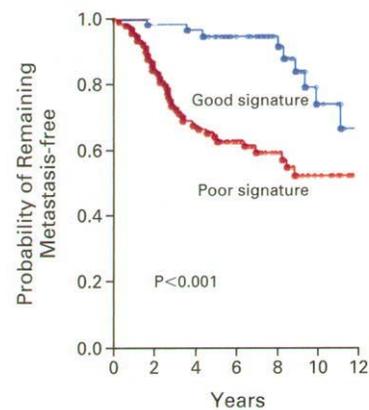
C Lymph-Node-Negative Patients



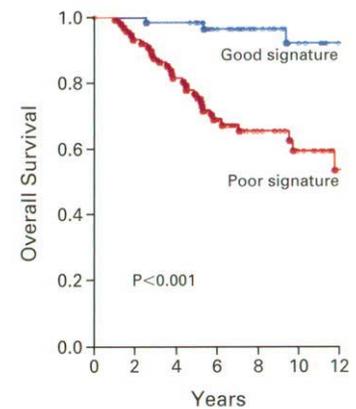
D Lymph-Node-Negative Patients



E Lymph-Node-Positive Patients



F Lymph-Node-Positive Patients



Konklusionen aus den publizierten Arbeiten (R. Bernards)

Die Prognose des Brust-Krebs kann durch
Genexpressionsanalyse **primärer** Tumorbiopsate
vorhergesagt werden

Dies ermöglicht die Selektion von Patienten mit einem hohen
Risiko für eine Metastasierung und die Identifikation von
Patienten, die von einer adjuvanten Therapie profitieren.

Chancen der hochdichten molekularbiologischen Techniken

- Identifikation von Personen mit einem erhöhten Risiko
- Identifikation von Genen zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs
- Anpassung des therapeutischen Vorgehens
- Identifikation von Krebs-relevanten Genen
- Maßgeschneiderte individuelle Therapie

Nationaler Ethikrat (2003)

In der Gegenwart nehmen allerdings infolge der **modernen Methoden der molekularbiologischen/-genetischen Analytik** und der elektronischen Datenverarbeitung der Informationsgehalt von Biobanken und die Möglichkeiten der Verbreitung der in ihnen enthaltenen Informationen erheblich zu.

Biobanken sind nicht nur Hoffnungsträger für die medizinische und pharmazeutische Forschung, sie lösen auch Ängste und Misstrauen aus.

Mit dieser Entwicklung stellt sich auch die Frage des Regulierungsbedarfs neu.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!