

Populationsgenetik in Schleswig-Holstein

BMBF 01 GS 0121



Dr. Susanna Nikolaus, Prof. Dr. Stefan Schreiber
Institut für Klinische Molekularbiologie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Prof. Dr. Michael Krawczak

Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Komplexe Erkrankungen

Genetische Epidemiologie



“Die **Charakterisierung der Gene**, die in der Ätiologie komplexer Erkrankungen eine Rolle spielen, wird Wege zum besseren Verständnis der Pathophysiologie eröffnen und gleichzeitig nicht nur die **Diagnostik verbessern**, sondern auch zu **neuen therapeutischen und präventiven Strategien** führen.”

http://www.ngfn.de/GEM_Homepage/gems_germany.htm

Komplexe Erkrankungen

Das Problem der Repräsentativität

Probleme der genetischen Epidemiologie komplexer Erkrankungen

- genetische Heterogenität
- schwache Einzelgeneffekte
- "Phänokopien"

Mögliche **Lösungen**

- genetische Isolate (z.B. Finnland, Island, Amish)
- extreme Stichproben (z.B. konkordante Geschwister)
- Subphänotypen (z.B. familiäre Formen)

Stichproben, die für das Auffinden genetischer Risikofaktoren sinnvoll und nützlich sind, repräsentieren aller Wahrscheinlichkeit nach nicht den "Durchschnittspatienten"

Komplexe Erkrankungen

Das Problem der Repräsentativität

BRCA1 (17q21): ~ 400 Mutationen, Brust- und Ovarialkrebs
 BRCA2 (13q): ~ 250 Mutationen, Brustkrebs (auch männlich)

1. The Prevalence of Deleterious Mutations in BRCA1 and BRCA2 (Excludes Individuals of Ashkenazi Ancestry)						
Patient's History	Family History (Includes at least one first or second degree relative)					
	No breast cancer <50, or ovarian cancer, in any relative. [†]	Breast cancer <50 in one relative; no ovarian cancer in any relative.	Breast cancer <50 in more than one relative; no ovarian cancer in any relative.	Ovarian cancer at any age in one relative; no breast cancer <50 in any relative.	Ovarian cancer in more than one relative; no breast cancer <50 in any relative.	Breast cancer <50 and ovarian cancer at any age. ^{††}
No breast cancer or ovarian cancer at any age	2.9%	4.2%	9.8%	5.8%	8.7%	16.7%
Breast cancer ≥ 50	3.2%	8.3%	11.4%	7.4%	9.8%	19.8%
Breast cancer <50	7.8%	17.8%	31.6%	16.7%	31.2%	44.5%
Male breast cancer	20.4%	23.8%	50.0%*	0%*	None Tested	100%*
Ovarian cancer at any age, no breast cancer	11.9%	29.3%	38.8%	24.7%	32.2%	51.4%
Breast cancer ≥50 and ovarian cancer at any age	17.6%	21.1% *	43.8% *	18.2% *	44.4% *	50.0% *
Breast cancer <50 and ovarian cancer at any age	32.0%	56.7%	72.2% *	58.8% *	62.5% *	81.3%

[†] May include families with breast cancer ≥50 (in women or men).
^{††} Includes family members with either or both diagnoses.

Number of observations in Table 1 is 10231
 *N<20

Das Einzugsgebiet



ca. 1.100.000 Einwohner
41 Krankenhäuser
1.700 niedergelassene Ärzte

popgen

Die Ziele

- Aufbau einer geographisch begrenzten, repräsentativen Stichprobe von ~15.000 **Patienten** mit einer von mehreren komplexen Erkrankungen
- Aufbau einer Stichprobe von ~10.000 zufällig ausgewählten **Kontrollpersonen** mit gleicher geographischer und ethnischer Herkunft
- Aufbau einer **Phänotypdatenbank** (einschließlich Daten aus dem klinischen Follow-up) aller Patienten
- Aufbau einer **DNA-Bank** (600 - 1000 µg DNA) aller beteiligten Personen
- Verfügbarmachung aller phänotypischer und genotypischer Information für **NGFN Mitglieder** mit entsprechenden wissenschaftlichen Projekten

Rekrutierung und Kontaktaufnahme

- **Identifikation der Patienten** durch Strukturen des öffentlichen Gesundheitswesens (Krankenversicherer, Behandlungszentren, Selbsthilfegruppen)
- **Kontaktaufnahme** per Post an den Hausarzt
- **Identifikation der Kontrollpersonen** durch das Einwohnermeldeamt (1.000 Personen je Geschlecht und Altersgruppe)
- **Rückantwort** an die Rekrutierungsstelle im UK-SH
- Aussendung von **Fragebogen** und **Blutproben-Kit** an Teilnehmer mit der Bitte um Erlaubnis zur Einsicht in Krankenunterlagen (nur Patienten)
- **standardisierte Dokumentation**
- Telefon **Hotline**

MEDIZIN

Sammler der Volksleiden

An der Universität Kiel entsteht Deutschlands größte Biobank. Mit den Blutproben wollen Forscher nach den genetischen Grundlagen häufiger Krankheiten fahnden.

Über dem Türrahmen steht noch „Gymnastikraum“, doch schon das Sicherheitsschloss lässt ahnen, dass der Keller des Kieler Universitätsklinikums nicht mehr für therapeutisches Turnen genutzt wird.

Auf dem Parkettboden des ehemaligen Bewegungszimmers stehen neun manns hohe Gefrierschränke. Bei minus 80 Grad Celsius lagern dort die gelben Kästchen mit den Blutproben; für die bunten Schachteln mit der isolierten Erbsubstanz DNA genügen 20 Grad unter null.

Die Kürzel auf den Behältern zeugen vom Schicksal der Spender: Wo „GAL“ draufsteht, ist das Blut von Gallenkranken drin, „KHK“ bezeichnet die koronare Herzerkrankung. Nur „CON“ weist auf Blut und DNA gesunder Menschen hin – so wird die Kontrollgruppe etikettiert.

Rund 30 000 Blutproben haben die Forscher um den Magen-Darm-Spezialisten Stefan Schreiber und den Medizinstatistiker Michael Krawczak bereits eingefroren, und die Sammlung soll weiterwachsen. „Popgen“ – für Populationsgenetik – wird die umfassendste Biobank Deutschlands.

Das Erbgut der Patienten, so hoffen die Wissenschaftler, könnte nach und nach offenbaren, wie die genetische Ausstattung Ausbruch und Verlauf einer Krankheit beeinflusst. Nach den Herz- und Gallenkranken werden künftig Darmkrebspatienten

eine Rolle spielen“, erklärt Mediziner Schreiber. Doch diese Gene sind meist bei Patienten entdeckt worden, deren Leiden besonders schwer verläuft. Schreiber und seine Kollegen wollen wissen, welche Genvarianten beim Durchschnittspatienten eine Rolle spielen, ob sie über den Ausbruch einer Krankheit entscheiden und wie der Lebenswandel bestimmt, ob jemand gesund bleibt.

„Damit wir zum Beispiel wirklich alle Herzkranken erreichen, müssen wir einen Landstrich lückenlos abgrasen“, erläutert der Forscher. Der Norden Schleswig-Holsteins, aus dem die Popgen-Testpersonen stammen, hat einen entscheidenden Vorteil: Zwei Meere und die dänische Grenze erschweren die Patientenflucht. Wer im Dreieck zwischen Westerland, Brunsbüttel und Kiel zum Arzt muss, landet mit ziemlicher Sicherheit in einem der 41 Kran-

sein Prüfsiegel erteilt hat. „Wir rechnen damit, dass wir die Analyseroboter in den nächsten Wochen anwerfen können“, so Mediziner Schreiber. Die sensiblen Informationen, die sie aus den Proben gewinnen, können die Forscher später nicht zu den Namen der einzelnen Patienten zurückverfolgen.

Ärzte und Wissenschaftler in ganz Deutschland warten auf die Daten der Kieler Genetiker: Verschiedene Projekte aus dem Nationalen Genomforschungsnetz werden den Erbgutpool für ihr Fachgebiet anzapfen. So wollen Tübinger Kliniker das Genom der Parkinson-Patienten durchforsten, Lübecker Mediziner interessieren sich für die Herzkranken.

Blut- und DNA-Proben bleiben zwar in Kiel, die Forscher können sich aber mit ihren Fragen an die Popgen-Macher wenden: Sind etwa diejenigen Genvarianten,



Popgen-Mitarbeiterin mit Blutproben: Neue Medizin für Schleswig-Holstein

Krankheitsphänotypen

	Einschluss- kriterien	Identifiziert	Kontaktiert
koronare Herzkrankheit	Herzkatheter <65 Jahre	25.000	6.000
Gallensteine	Cholezystektomie <65 Jahre	25.000	10.000
Darmkrebs	<65 Jahre	20.000	8.000
Anfallsleiden	spastischer Anfall >2 Jahre	9.200	2.300

Krankheitsphänotypen

	Einschluss- kriterien	Identifiziert	Kontaktiert
Kontrollen	geboren 1923-88	Einwohner- meldeamt	28.000
nichtvaskuläre ("idiopathische") Kardiomyopathie	Herzkatheter <65 Jahre	40.000	läuft
bipolare Erkrankung Morbus Parkinson	Spezial- diagnose	5 Zentren 70 Neurologen	läuft

Einschlußkriterien

- durch **Koronarangiographie** bestätigte Diagnose (>50% Stenosen)
- diagnostiziert zwischen **Januar 1997 und April 2003**
- **< 65 Jahre** zum Zeitpunkt der Koronarangiographie
- Wohnort **nördlich des Nord-Ostsee-Kanals**

25.000 Patientenunterlagen gesichtet

6.000 Patienten entsprechen popgen-Kriterien

4.000 Patienten zur Teilnahme bereit

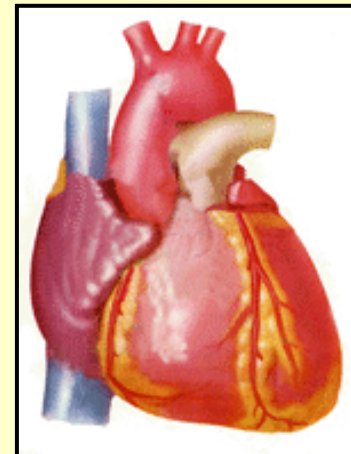
3.100 Fragebögen und Blutproben erhalten

Teilnehmer

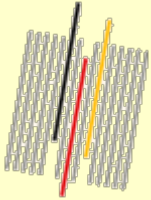
- Klinik für Kardiologie, UK S-H Campus Kiel
- Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UK S-H Campus Kiel
- Klinik für Innere Medizin, Diakonissen Krankenhaus Flensburg
- Klinik für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Rendsburg
- Klinik für Innere Medizin, Martin-Luther-Krankenhaus Schleswig
- Klinik für Innere Medizin, Westküstenklinikum Heide

Klinische Information

- arterieller Blutdruck
- Blutfett-Werte
- Blutzucker-Werte
- Familiengeschichte
- Rauchgewohnheiten
- Herzfunktion
- EKG
- Krankheitsverlauf (z.B. koronare Angioplastie)
- Schwere der Krankheit (z.B. Infarkte, Bypass)



Datenschutz

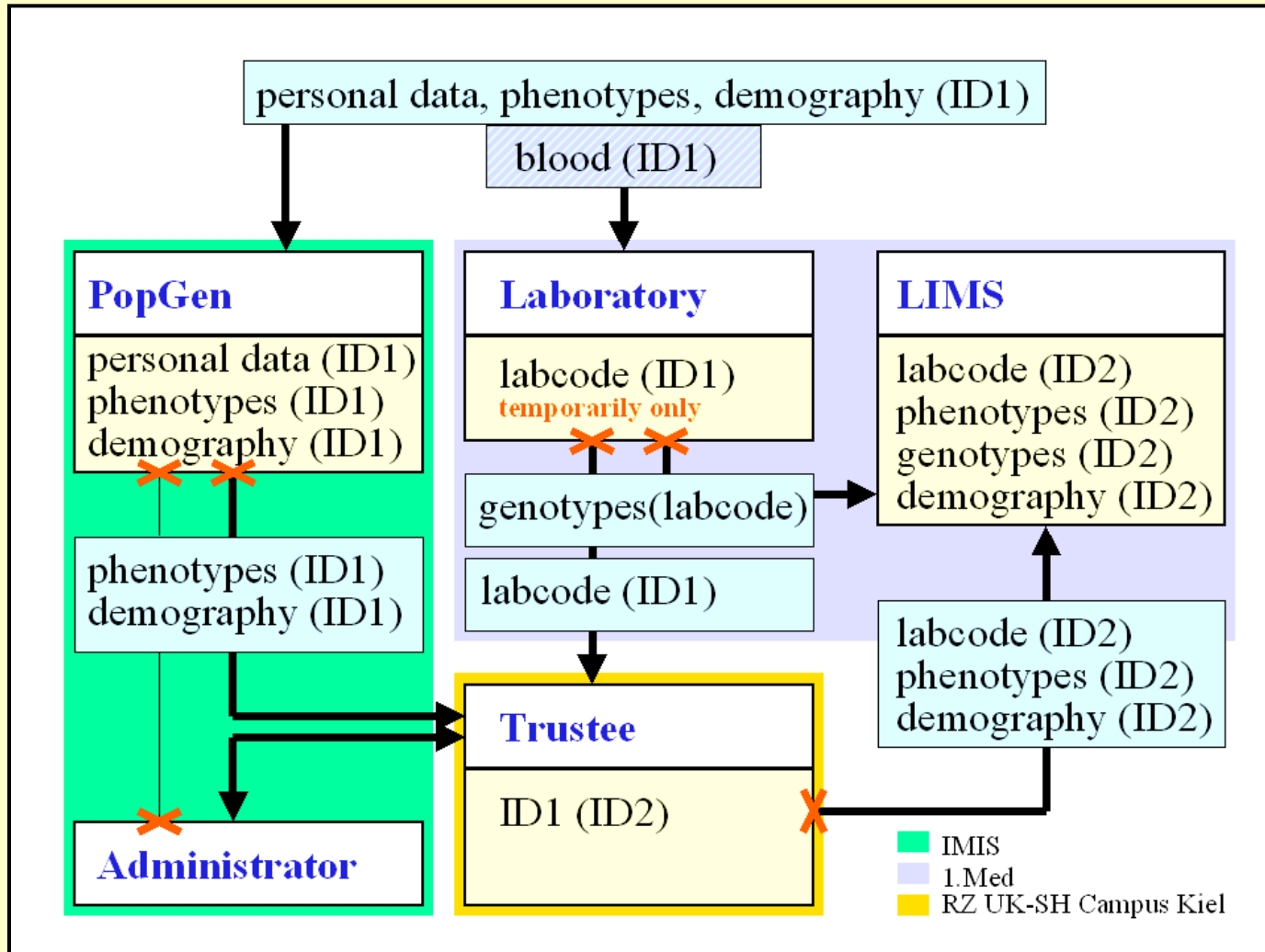


Nationaler Ethikrat

“Die Einwilligung der Spender in die Nutzung ihrer Proben und Daten zum Zweck der medizinischen Forschung soll [...] auch **allgemein und für unbestimmte Dauer** erteilt werden können. Allerdings müssen die mit dieser Erleichterung zugunsten der Forschung einhergehenden Risiken für die Betroffenen im Gegenzug durch ein gesetzlich zu verankerndes **Forschungsgeheimnis** aufgefangen werden.”

Stellungnahme: Biobanken für die Forschung (März 2004)

Datenmanagement und Work-Flow



Patientenaufklärung und -einwilligung

“Der **Eigentumsübertrag** einer Probe an eine BMB bedarf einer ausdrücklichen Vereinbarung zwischen BMB und Proband. Die bloße Einwilligung in die Entnahme, z.B. zum Zwecke einer Diagnose, ist nicht ausreichend.”

TMF-Biobanken Projekt Gutachten TP1

“Ich willige in die Entnahme von 30 ml Blut und die Speicherung der in diesem Zusammenhang gewonnenen Daten ein. Das **Eigentum** an diesem Material geht damit an das **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein** über.”

Patientenaufklärung und -einwilligung

“Eine **anonymisierte Probe** kann ohne Einschränkung an Dritte übereignet werden. Sie unterliegt jedoch in Analogie zu § 40 BDSG weiterhin der Zweckbindung.”

TMF-Biobanken Projekt Gutachten TP1

“Eine **Weitergabe** Ihrer Daten an unberechtigte Dritte (insbesondere Arbeitgeber, Versicherungen) ist ausgeschlossen. Die Weitergabe von Proben und Informationen an wissenschaftliche Kooperationspartner erfolgt ohne Angaben zu Ihrer Person.”

Patientenaufklärung und -einwilligung

“Die Herausgabe einzelner persönlicher Untersuchungsergebnisse ist aus forschungsmethodischen Gründen nicht möglich [...] Es ist der Zweck der Untersuchung, eine Risikoabschätzung für *<Krankheit>* in der Durchschnittsbevölkerung zu erstellen. Es ist daher nicht zu erwarten, dass sich durch die Untersuchungen relevante Erkenntnisse für den Einzelnen ergeben. Auf Ihren Wunsch informieren wir Sie gerne über den allgemeinen Fortgang des Forschungsprojektes.”

Think Big!

