

Zweiter Workshop des Biomarker Discovery Center in Heidelberg

Auch der zweite Workshop des Biomarker Discovery Center in Heidelberg bestach durch hochkarätige Redner und eindrucksvolle Ergebnisse der vorgestellten Biomarker-Studien

Für den zweiten Workshop des bdc, der am 20. April 2010 in Heidelberg stattfand, versammelten sich wieder etwa 40 Wissenschaftler, Kliniker und Vertreter der Pharmaindustrie aus ganz Deutschland, um aktuellste Studienergebnisse aus dem Bereich der molekularen Biomarker zu diskutieren. Rund ein halbes Jahr nach dem ersten Workshop hat sich die Liste der Studien im klinischen Umfeld sowie der veröffentlichten und eingereichten Publikationen hierzu beachtlich verlängert. Im Mittelpunkt der Diskussionen standen vor allem die microRNA Biomarker, die in zahlreichen Studien ihr großes Potential als diagnostische Marker unter Beweis gestellt haben. Neben den klinischen und technologischen Anforderungen die Bioinformatik ausführlich diskutiert, die für einheitliche Analyseverfahren und die verlässliche Identifizierung molekularer Biomarker unerlässlich ist.

Vorgestellte bdc Studien	
Molecular Profiling genomischer Biomarker	
Brustkrebs	Dr. D. Niederacher
Kardiomyopathien	Dr. B. Meder
Taubheit	Dr. V. Boisguerin
Brustkrebs	Dr. V. Boisguerin
microRNA-Biomarker Profiling	
Akuter Myokardinfarkt (AMI)	Dr. B. Meder
Melanoma	Prof. E. Meese
Lungenkrebs vs. COPD	Dr. P. Leidinger
Ovarialkarzinom	Dr. J. Wischhusen

Im Biomarker Discovery Center, das von der febit ins Leben gerufen wurde, werden Kandidaten für molekulare Biomarker mit Hilfe neuester Technologien identifiziert. Ihre Rolle bei verschiedensten Krankheiten wie Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber auch hinsichtlich veterinärmedizinischer Fragestellungen soll in den laufenden Studien erfasst werden. Das bdc befasst sich dabei sowohl mit Biomarkern auf genomischer Ebene als auch mit microRNA-

Biomarkern. Entsprechend stimmte Peer Stähler, CSO der febit, die Teilnehmer auf den thematisch gegliederten Workshop ein und konnte in seinem Überblick bereits die vielen Erfolgsgeschichten der partnerschaftlichen Forschungsaktivitäten innerhalb des bdc vorstellen. Weitere entscheidende Meilensteine wie Patente und hochrangig veröffentlichte Publikationen der Biomarker-Studienergebnisse wurden seit dem letzten Zusammentreffen der bdc-Partner erreicht.

Als besonderes Highlight konnte für den zweiten bdc-Workshop Professor Dr. Katus vom Universitätsklinikum Heidelberg als Keynote Speaker gewonnen werden. Seine wegweisenden Arbeiten zum Thema Troponin in der Infarkt Diagnostik zeigen die erfolgreiche klinische Translation eines Biomarkers in den klinischen Alltag auf. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie das akute Koronarsyndrom zählen weltweit zu den häufigsten Todesursachen, und der inzwischen standardmäßig eingesetzte hochsensitive Troponin T Test trägt entscheidend dazu bei, dass Risiken besser erfasst, Patienten früher diagnostiziert und mit entsprechenden Therapien behandelt werden können. Die Erforschung neuer Biomarker-Moleküle, die Entwicklung spezifischer Tests sowie deren Etablierung im Klinikalltag sind ein herausforderndes wie spannendes Vorhaben, das sich auch die Partner des bdc auf die Fahne geschrieben haben.

Maßgebliche Unterstützung erfährt das bdc als Teil der BioRN Spitzenclusterinitiative vom BMBF. Dr. Armin Pscherer, Leiter des Projekt- und Wissenschaftsmanagements der BioRN Cluster Management GmbH, hob hervor, wie unter dem Motto „Stärken stärken“ das Biotech-Cluster Rhein Neckar im Bereich molekulare und personalisierte Medizin die internationale Spitze im Visier hat.

Targeted NGS-Session (tNGS)

Im Fokus dieser Session standen bdc-Projekte, die Biomarker mittels High-Throughput Next Generation Sequencing auf

DNA-Ebene identifizieren. Erst die gezielte Anreicherung Biomarker-relevanter Genomabschnitte mit Hilfe der HybSelect-Technologie von febit für das darauffolgende Targeted Next Generation Sequencing erlaubt den hohen Patientenproben-Durchsatz, der für klinische Studien erforderlich ist. Durch sogenanntes Barcoding wird zudem die parallele Sequenzanalyse mehrerer DNA-Proben ermöglicht.

Mit einem Überblick der laufenden Studien im bdc zu diesem Thema leitete Peer Stähler gemeinsam mit Dr. Valesca Boisguerin aus dem febit Team die tNGS-Session des Workshops ein. Dabei wurden die so wichtigen Proof-of-principle Studien und die erfolgreiche Etablierung der vorgestellten Technologie für Hochdurchsatzanalysen genomischer Marker im klinischen Umfeld dargestellt. Diese haben im großen Umfang am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel unter der Leitung von Prof. Dr. Andre Franke stattgefunden. Leider wurde er ein Opfer des durch die isländische Vulkanasche eingestellten Flugreisebetriebs, sodass Dr. Nadine Schracke stellvertretend sein Projekt präsentierte.

Besonderen Anklang fand der Vortrag von Dr. Dieter Niederacher, Leiter des Molekulargenetischen Labors der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Unter seiner Leitung wird der Einsatz von tNGS in der klinischen Praxis getestet, nämlich in der genetischen Brustkrebsdiagnostik des sporadischen und familiären Mammakarzinoms. Für die prädiktive genetische Diagnostik werden die Gene *BRCA1* und *BRCA2* bereits standardmäßig herangezogen, um in auffälligen Familien die genetische Prädisposition für Brust- und Eierstockkrebs zu bestimmen. Weiterhin wird nach zusätzlichen risikoassoziierten Genen beim hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom gesucht, gerade bei *BRCA1/2*-negativen Familien. *BRCA1* und *BRCA2* sowie diese sogenannten *BRCAx*-Gene werden in den laufenden Studien mit der tNGS-Technologie gezielt resequenziert und können somit pathogene Mutationen identifizieren. Dies ist unerlässlich, um die Früherkennung in betroffenen Familien sowie die zukünftige Behandlung der Patientinnen zu optimieren.

Der Einsatz von tNGS in der genetischen Diagnostik von Kardiomyopathien wurde von Dr. Benjamin Meder des Universitätsklinikums Heidelberg vorgestellt. Sehr eindrucksvoll wurde gezeigt, dass die Kombination der HybSelect-Technologie mit der SOLiD-NGS-Plattform ideal für einen verlässlichen Mutationsnachweis dieser multigenen Erkrankungen ist. Eine Auswahl von Genen, die mit der hypertrophen und dilatativen Kardiomyopathie assoziiert sind, konnte so hochparallel in einer Vielzahl von Patientenproben analysiert und Mutationen verlässlich nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf dieser bdc-Studie werden so Biomarker auf genomischer Ebene definiert, die das Potential haben, eine bessere Risikoeinschätzung und –prediktion zu ermöglichen. Werden Risikopatienten rechtzeitig identifiziert, können präventative Maßnahmen und ein gesichertes Monitoring kardiovaskulär-belasteter Patienten durchgeführt werden.



microRNA-Session

Im zweiten Teil des bdc-Workshops standen die microRNA (miRNA)-Biomarker im Mittelpunkt. Dr. Andreas Keller, Leiter des Genomic Services Labors der febit, lieferte zunächst einen Überblick über die erfolgreichen Projekte und Publikationen, bevor Dr. Benjamin Meder in seiner Präsentation das große Potential von microRNA-Biomarkern im klinischen Umgang am Beispiel der akuten Myokardinfarkte herausstellte. Gerade das microRNA-Profilung aus leicht zugänglichem Patientenmaterial wie Blut, das in febit's Genomics Services Laboren etabliert ist und in den vorgestellten Studien angewandt wird, beseitigt eine Hürde auf dem Weg dieser Analysemethode in die Klinik: Minimal-invasive Probengewinnung heißt leichtere, zeit- und kosteneffektive Umsetzung im klinischen Alltag. In der Vorstellung seiner aktuellen Studie hob Dr. Meder hervor, wie die aus Patientenblut gewonnenen micro RNA-Signaturen eine Patientenzuordnung

bezüglich des Risikos eines akuten Herzinfarktes zulassen können. Durch eine Korrelation der microRNA Biomarker-Profile mit der Höhe des Troponin T-Levels, dem zuvor vorgestellten Proteinmarker für das Ausmaß der Herz-Schädigung, besteht die Aussicht, Risikopatienten noch besser klassifizieren zu können.

microRNA Biomarker-Profile haben das große Potential, frühzeitige Diagnosen sowie Risiko einschätzung und Monitoring von Krankheitsverläufen zu verbessern. Dies ist vor allem im Bereich von Krebserkrankungen essentiell, wo rechtzeitige Tumordetektion und/oder Beurteilung der Metastasierung unerlässlich sind, um klinische Prognose und angepasste Behandlungsstrategien zu optimieren und damit entscheidend zu einer verbesserten Lebensqualität von Tumorpatienten beizutragen. Häufig geht es auch darum, eine Tumorerkrankung eindeutig als solche zu identifizieren bzw. auszuschließen, wenn Patienten eine mehrdeutige Symptomatik aufweisen. Darauf ging Dr. Petra Leidinger vom Universitätsklinikum des Saarlandes ein, die eine Studie zur Patientenklassifikation „Tumor vs. Nicht-Tumor-Erkrankung der Lunge“ am Beispiel von Lungenkarzinom im Vergleich zu COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) vorstellte. Die etablierte microRNA Biomarker Profilierung aus Blutproben der untersuchten Patienten lieferte hier spezifische Signaturen, die eine eindeutige Zuordnung der Patienten in Tumor- und Nicht-Tumor-Erkrankte ermöglichte.

Auch Prof. Eckart Meese vom Universitätsklinikum des Saarlandes stellte eine beeindruckende onkologische Studie vor, in der die mittels microRNA Profiling erstellten Biomarker-Signaturen eine Zuordnung von Melanompatienten und Patienten mit nicht-bösartigen Hautveränderungen zuließen: Auch eine Unterscheidung von Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Tumoren der Haut kann mit Biomarkern erfolgen. Die Analyse der Biomarker kann in Blutuntersuchungen der Patienten integriert werden und schon zu einem frühen Zeitpunkt eine Diagnose bzw. Risikoeinschätzung der Erkrankung möglich machen. Da es sich bei dem malignen Melanom um eine besonders schnell und vielfältig metastasierende Tumorentität handelt, ist

die rechtzeitige Identifikation betroffener Patienten essentiell, um das Therapievorgehen zu optimieren und eine verbesserte Lebensqualität zu ermöglichen. Nicht nur die schnelle Detektion von Tumoren, auch der schnelle Ausschluss einer Krebserkrankung kann das Leid sowie unnötige Behandlungen und ihre Nebenwirkungen wesentlich vermindern.

Um die frühzeitige Detektion von Tumoren, die sonst mangels spezifischer Symptomatik lange unentdeckt bleiben und oft nicht mehr heilbar sind, ging es auch in dem Vortrag von Dr. Jörg Wischhusen von der Universitätsfrauenklinik in Würzburg. In seiner Studie befasste er sich mit Ovarialkarzinom-Patientinnen. Die bösartige Erkrankung des Eierstocks zeichnet sich dadurch aus, dass sie eher selten vorkommt und keine auffälligen Symptome hervorruft, was die sehr schlechte Prognose bewirkt. Eine rechtzeitige Diagnose kann die Überlebensrate deutlich steigern. In seiner Studie konnte Dr. Jörg Wischhusen zeigen, dass im Blut von Ovarialkarzinom-Patientinnen hochspezifische microRNA-Biomarker-Signaturen vorliegen, die sie von gesunden Probandinnen unterscheiden, und unterstrich ein weiteres Mal das große Potential von microRNAs als diagnostische und prognostische Biomarker.

Im Rahmen des zweiten Workshops des bdc wurde erneut deutlich, wie wichtig die Biomarkerforschung für die Molekulare Diagnostik und den Einsatz in der Klinik ist: Vor allem im Bereich der kardiovaskulären sowie der Krebserkrankungen mit meist sehr aggressiven Krankheitsverläufen und schlechten Prognosen ist eine Früherkennung und rechtzeitige therapeutische Intervention entscheidend für die Lebensqualität der Patienten. Das Zusammenspiel von technischem Know-how der febit mit den diagnostisch-medizinischen Erfahrungen der Klinischen Partner sowie der geplanten zunehmenden Integration von Partnern aus der Pharmaindustrie bietet im bdc ideale Voraussetzungen für die Identifizierung, Etablierung und Translation neuer Biomarker.

Der 3. bdc Workshop Heidelberg findet Ende 2010/ Anfang 2011 statt.

Dr. Julia Lange