

ERNST MORITZ ARNDT  
UNIVERSITÄT GREIFSWALD



Wissen  
lockt.  
Seit 1456



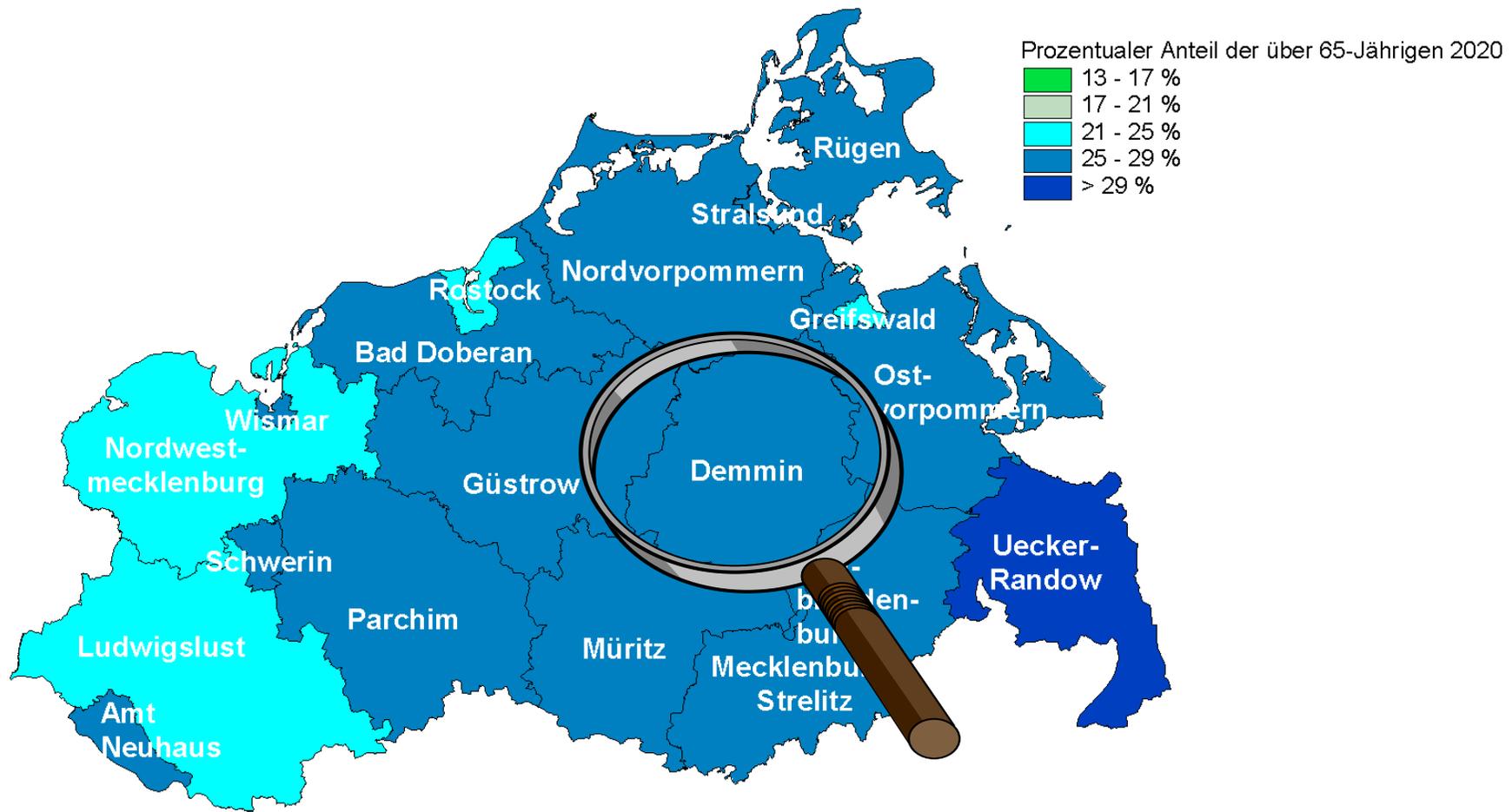
# **GANI\_MED** **(Greifswald Approach to Individualized Medicine)**

**Matthias Nauck**  
**Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,**  
**Universitätsmedizin Greifswald**





# Demographische Entwicklung in Mecklenburg-Vorpommern

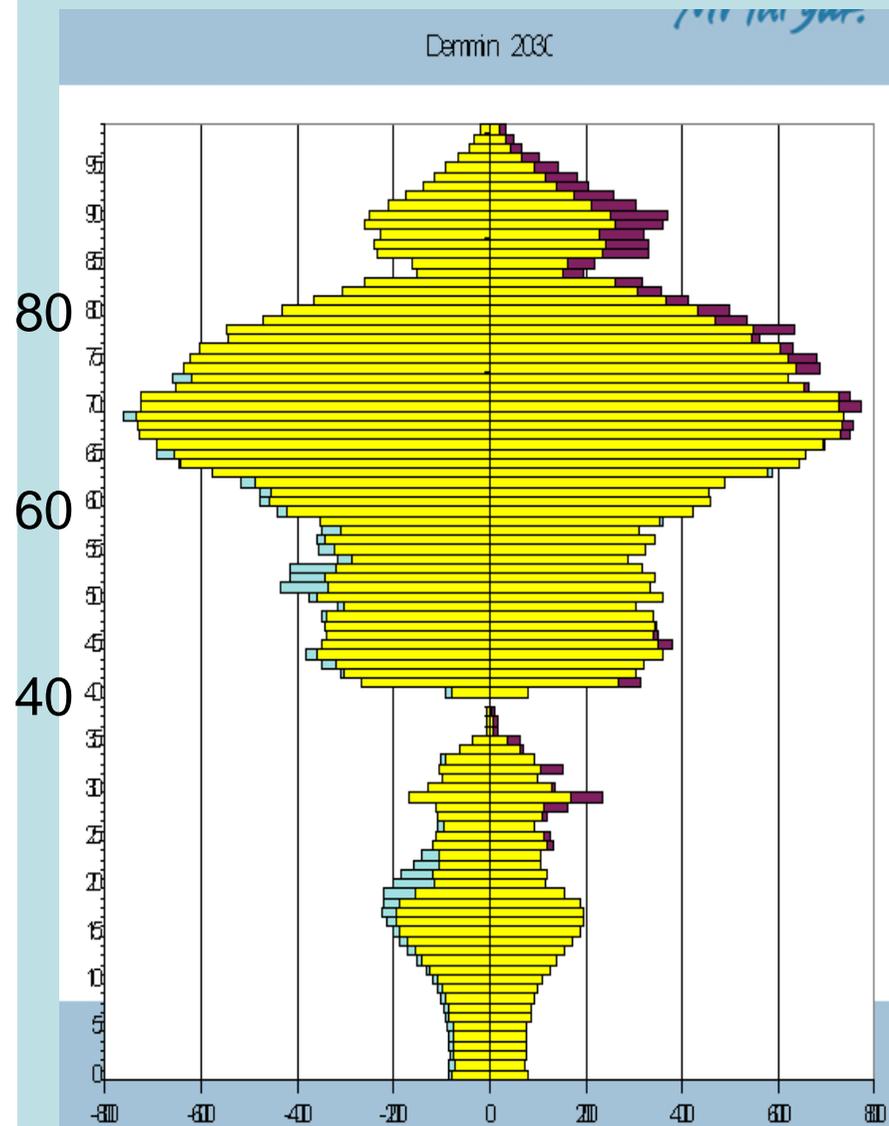


# Demographische Entwicklung in Ostvorpommern

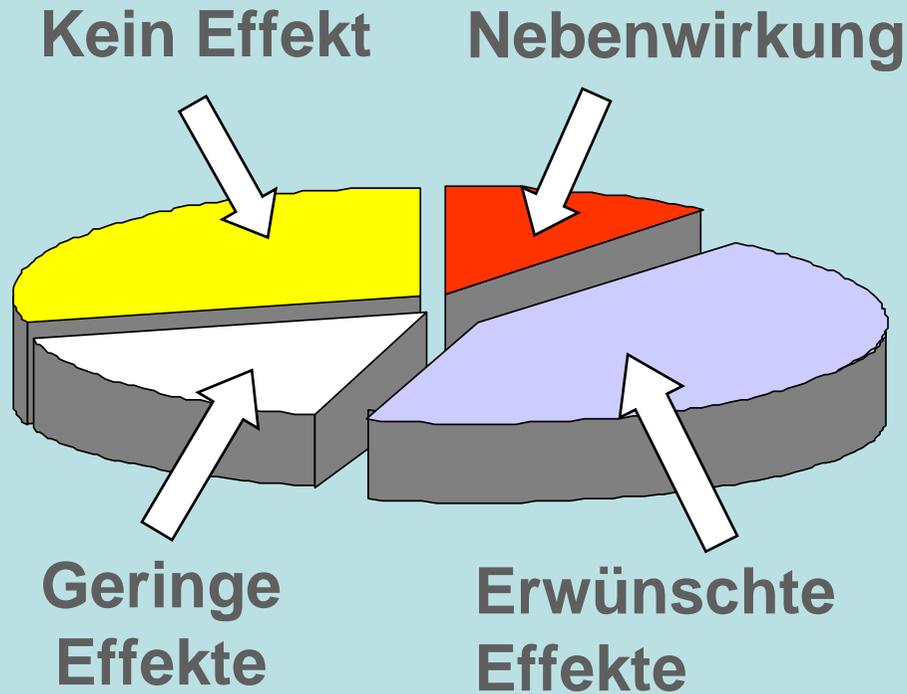


**Hansestadt Demmin**  
**12.387 Einwohner**

## Demmin 2030



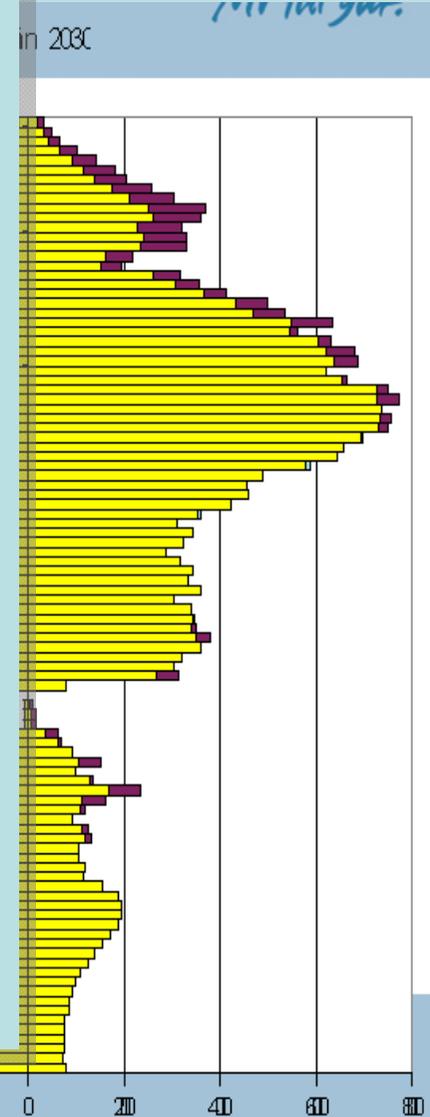
# Variable Arzneimittelwirkungen



Lindpainter, 2000, Spear *et al.*, Trends Mol Med 2001

**Hansestadt Demmin**  
**12.387 Einwohner**

in 2030



- Der demographische Wandel führt erkennbar zu erhöhten Anforderungen an das Gesundheitssystem.
- Wir werden es uns nicht mehr leisten können, Diagnostik und Therapien einzusetzen, die nicht indiziert bzw. nicht wirksam sind.

Resultierende Überlegungen  
für das zukünftige  
Gesundheitssystem  
(Megatrends)

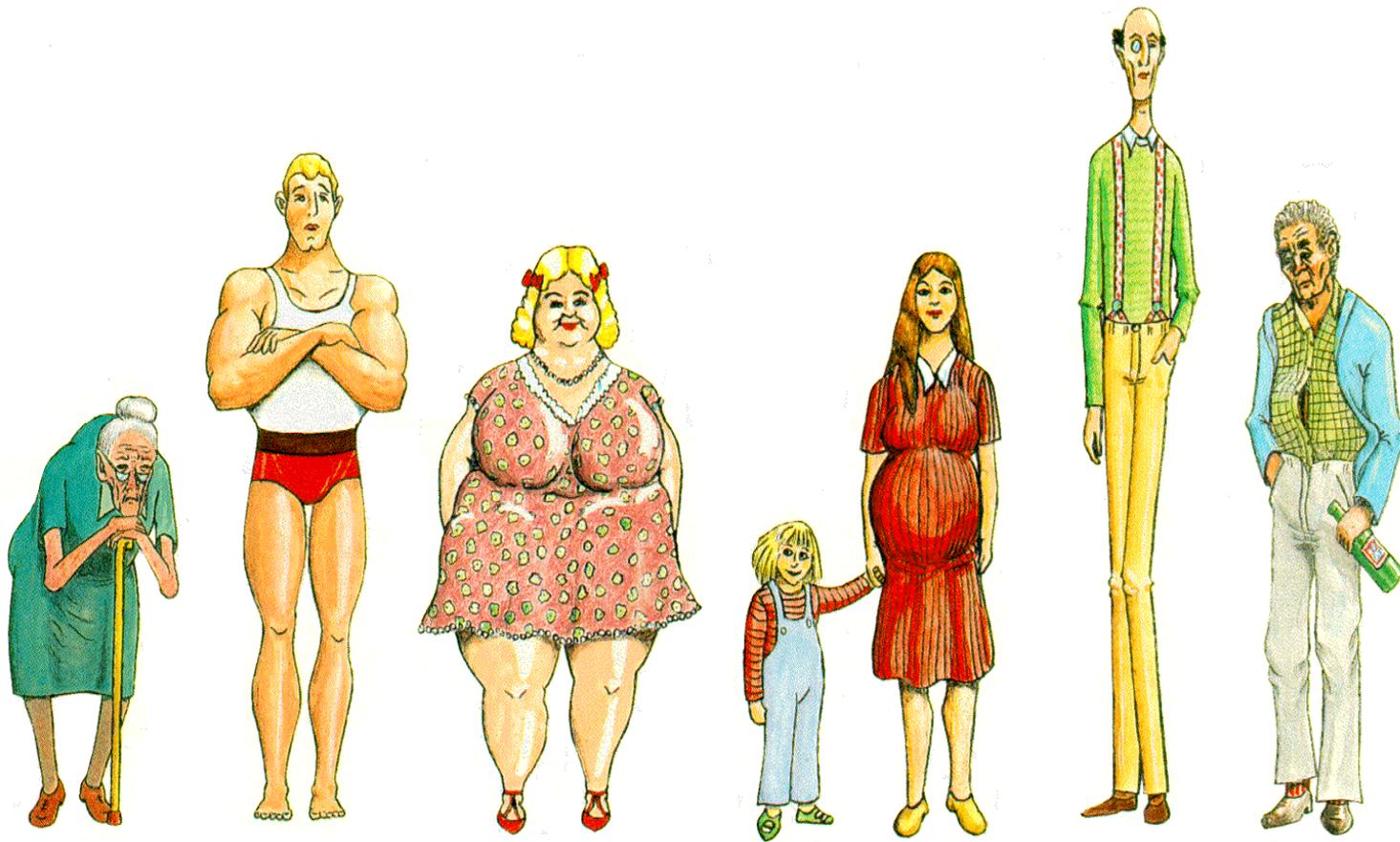
## **Prävention**

Vorbeugende Maßnahmen,  
um eine Krankheitsentstehung  
und -entwicklung zu verhindern

## **Individualisierung**

Auf den einzelnen Patienten  
zugeschnittene Therapieverfahren  
(hohe Effektivität bei reduzierten  
Kosten)

# Individualisierte Medizin?



# Individualisierte Medizin (Personalized Medicine)

Ziel der Individualisierten Medizin ist es, durch **modernste Diagnostik** und den nachfolgenden Einsatz **neuer, auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgerichteter Therapieverfahren** die **Effektivität** der Behandlung zu **steigern**, **unerwünschte Effekte** zu **vermeiden** und die **Kosten** zu **reduzieren**.



**Voraussetzungen:**

Wer ist eigentlich normal?

## SHIP – Study of Health in Pommerania

- Bevölkerungsstudie seit 1998
- Alter 20 - 79 Jahre (1998)
- Derzeit 7000 Personen eingeschlossen (Ausbau auf 9000)





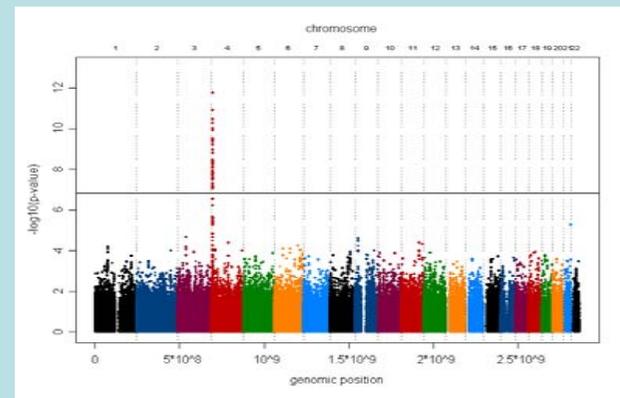
Ernst Moritz Arndt  
Universität Greifswald

## Exzellent beschriebene Bevölkerung

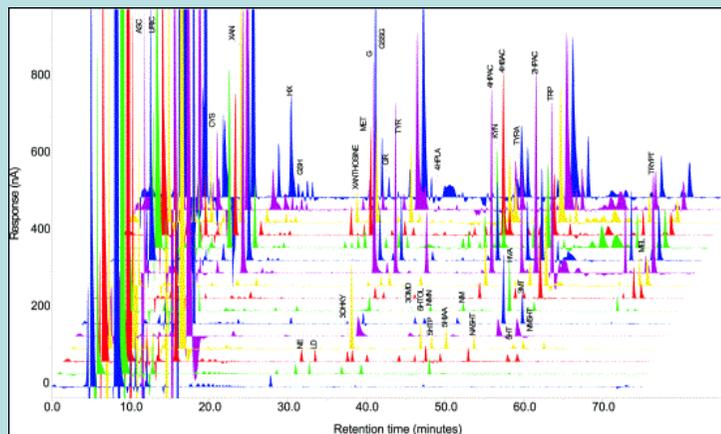


Study of Health in Pomerania

## Erbfaktoren



## Stoffwechsel-Analyse



## Ganzkörper MRT

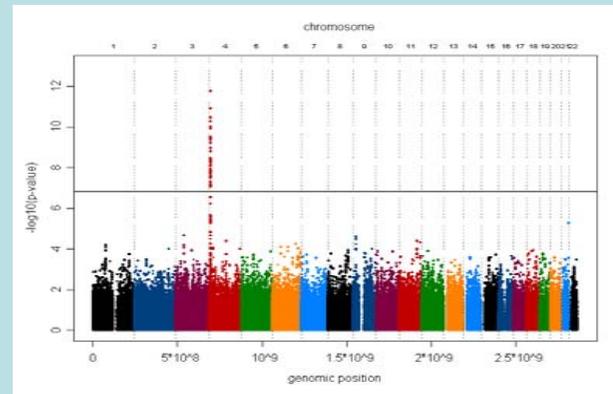


# Auswertung von Genom-weiten Assoziationsdaten – Manhattan plots





## Erbfaktoren



nature  
genetics

**April 2010**

New loci for  
kidney disease

Letter

**September 2010**

*Nature* **467**, 832-838 (14 October 2010) | doi:10.1038/nature09410; Received 23 April 2010; Accepted 28 July 2010; Published online 29

Hundreds of variants at  
loci and biological pathways  
height

Article

**November 2010**

*Nature Genetics*  
Published online: 14 November 2010 | doi:10.1038/ng.716

Common variants in 22 loci are associated  
with QRS duration and cardiac ventricular  
conduction



2600 Probanden bis  
Februar 2011

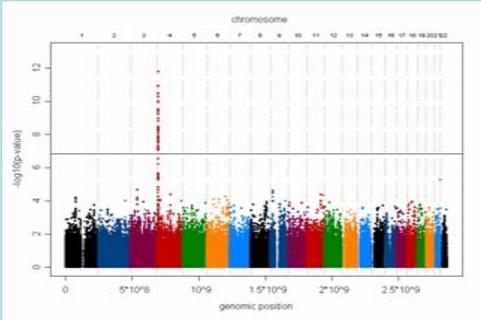


Norbert Hosten



ist die Basis für Individualisierte Medizin und kombiniert

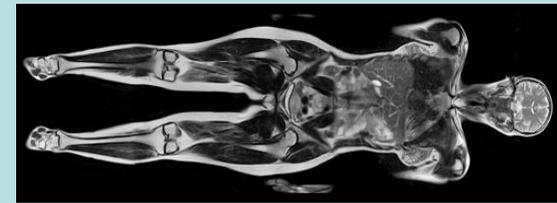
### Erbfaktoren



### Merkmale



### Bildgebung



Wie kommt



in die  
Universitätsmedizin?



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# GANI MED

## Greifswald Approach to Individualized Medicine

14 Mio € BMBF

1,4 Mio € Mecklenburg-Vorpommern

- Greifswald, München, Heidelberg, Stuttgart, Nashville
- Alle Fakultäten der Greifswalder Universität beteiligt

# GANI MED

Patientengruppen



**Herzinsuffizienz**



**Diabetes**



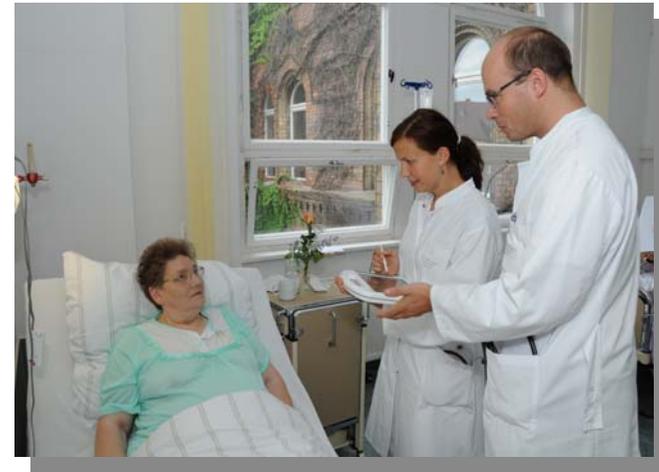
**Nierenversagen**



**Schlaganfall**



**Fettleber**



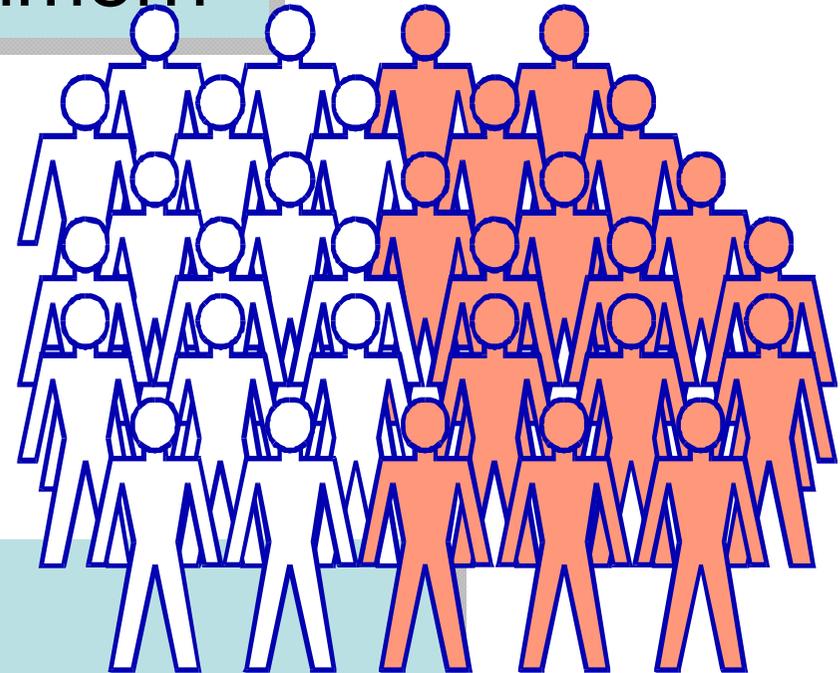
GANI  MED

Grundstruktur:  
Bsp: Biobank





# Hoher Blutdruck ist eine Volkskrankheit in Vorpommern



## SHIP- Analyse:

60 Prozent der Männer

40 Prozent der Frauen

Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle

Wer ist in Zukunft davon betroffen?

# Hoher Blutdruck wird vorhersagbar

G. Fung und H. Völzke



Henry Völzke

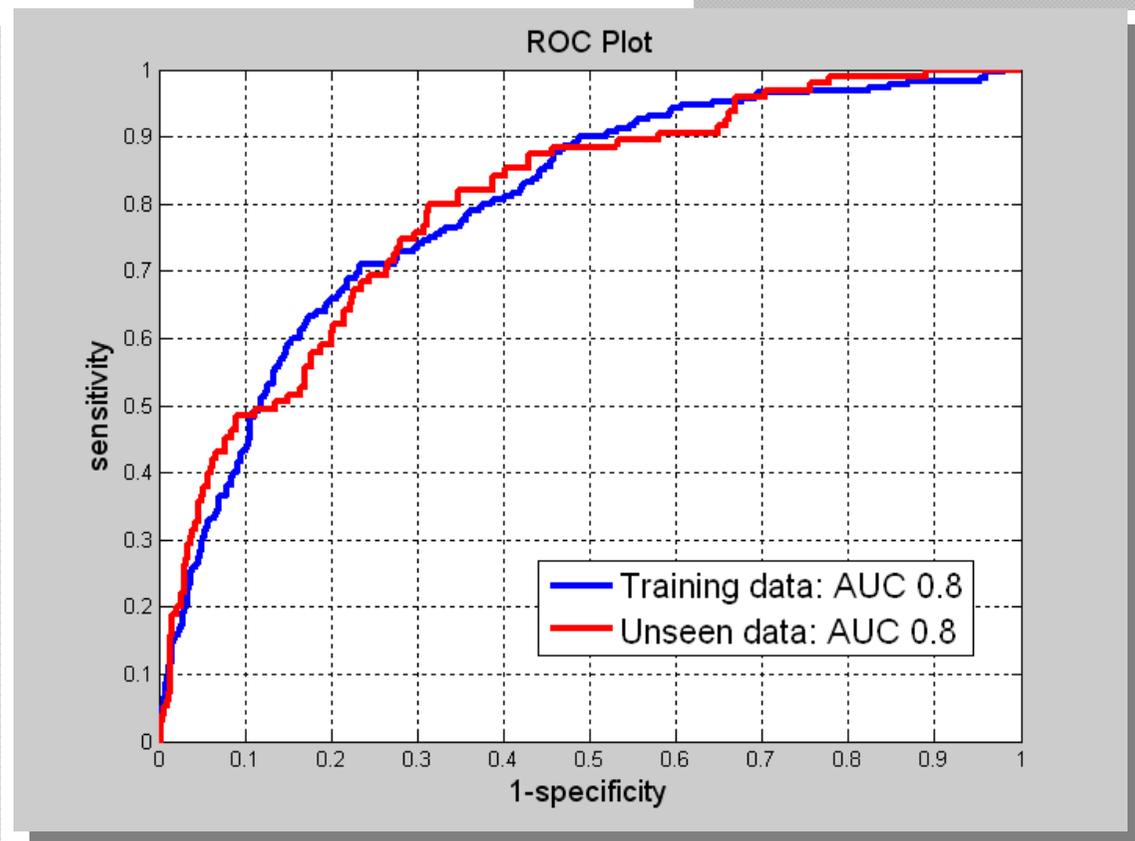
Vier Parameter:

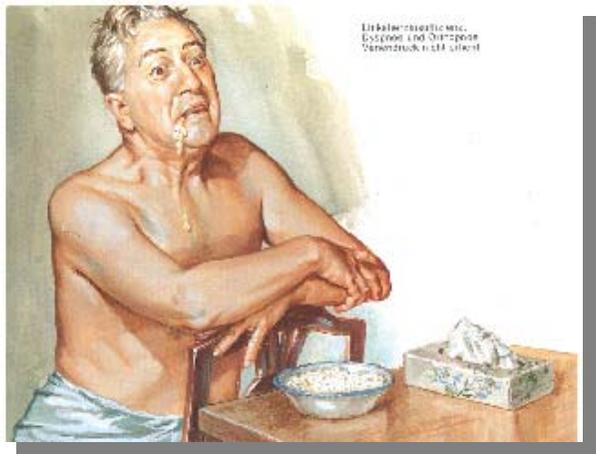
P1 Erbfaktor

P2 Laborwert

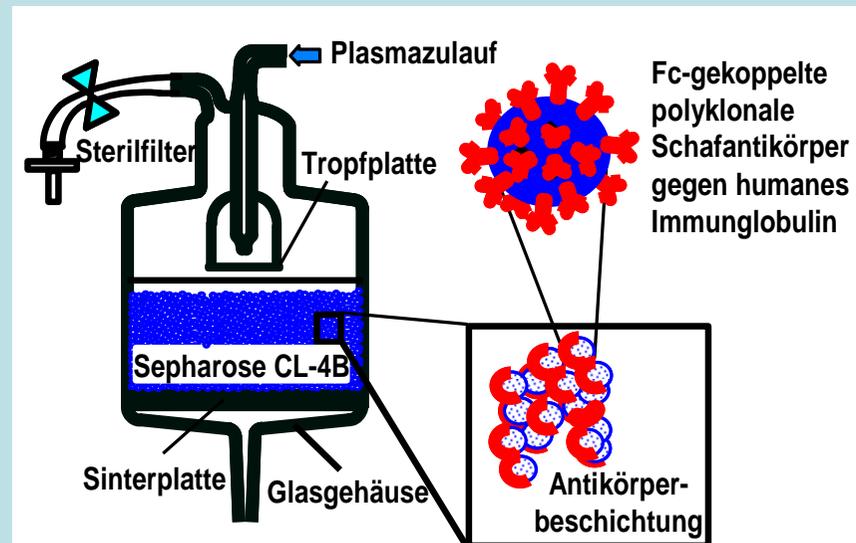
P3 Medikament 1

P4 Medikament 2





### Massen-Spektrometrie



**Aber: Eine Subgruppe von DCM-Patienten (ca. 35%) profitiert nicht von der Behandlung!**

# Ansprechen auf Therapie wird vorhersagbar

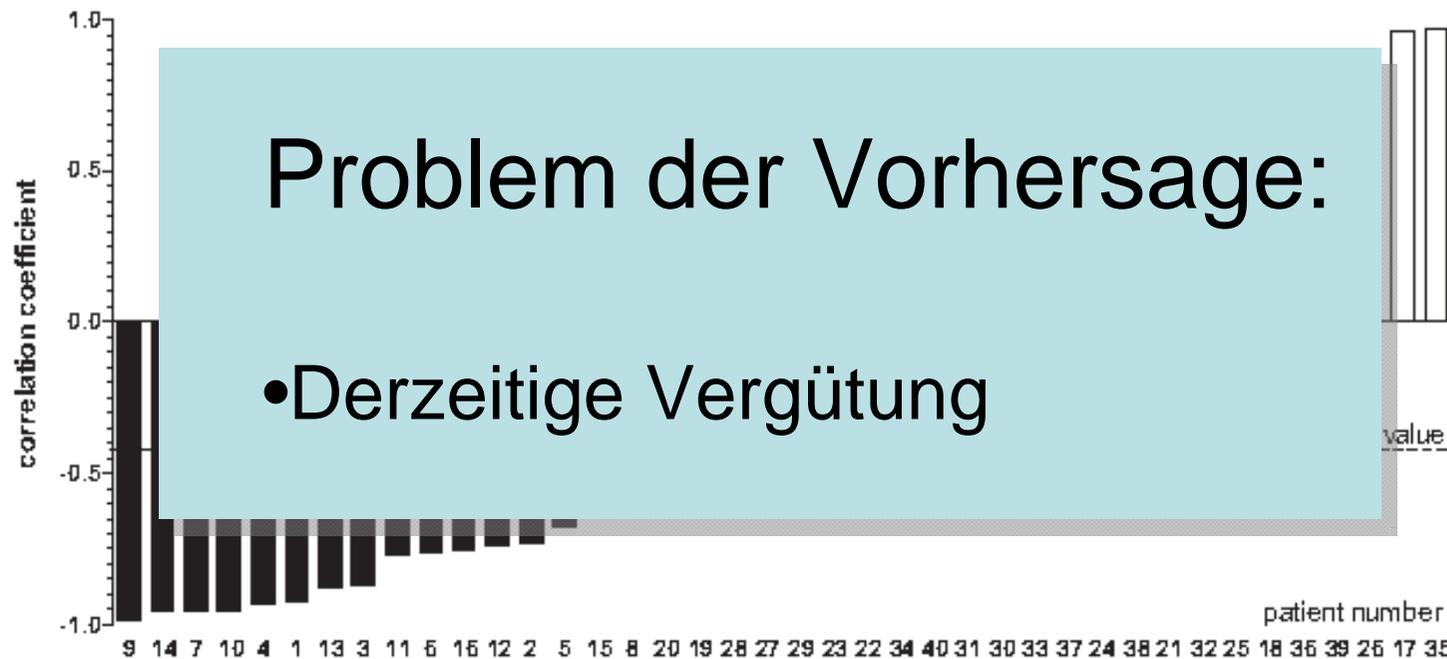


Uwe Völker



Stephan Felix

## Prediction based on gene signature and antibody status



**Non-Responder**

**Responder**

# Bereich Ethik und Ökonomie



## Ökonomische Aspekte

- Was kostet der Ansatz wirklich?

## Ethische Fragen

- Patienten- / Probandenrechte
- Aufklärungsproblematik
- Ethischer Rahmen



Steffen Flessa

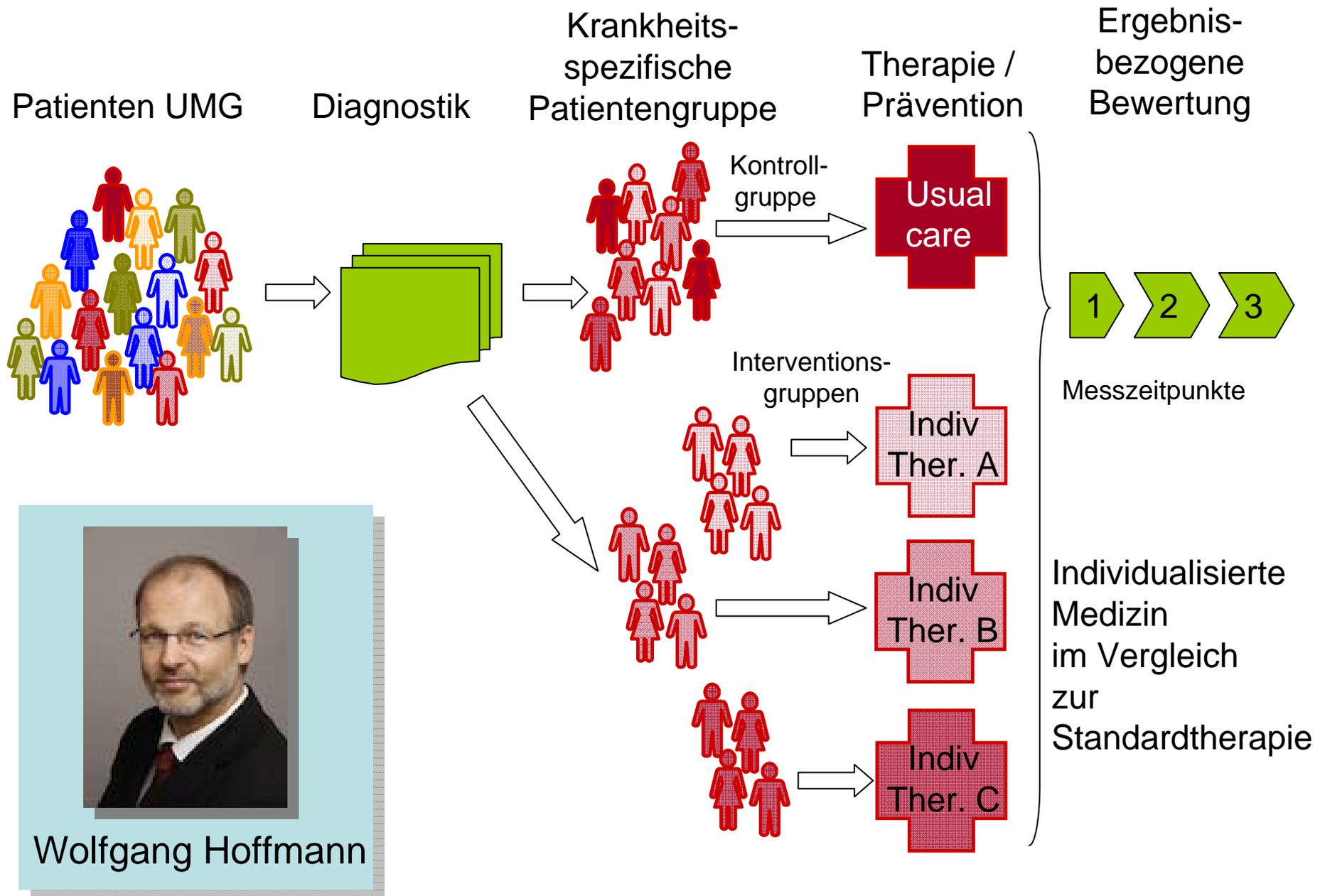


Heinrich Assel



Wolfgang Ott

# Individualisierte Medizin in Greifswald: wo geht es hin?



# Biomarker

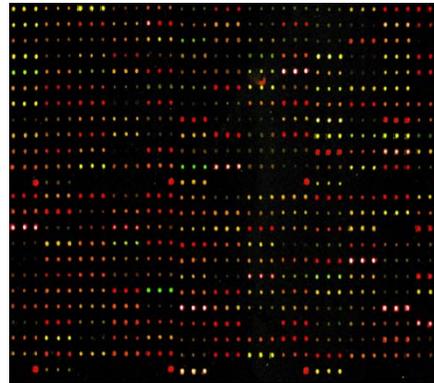
## Biomarker – from Genomics to Metabolomics

DNA



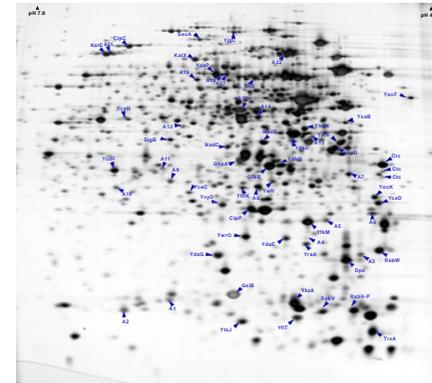
genomics

RNA



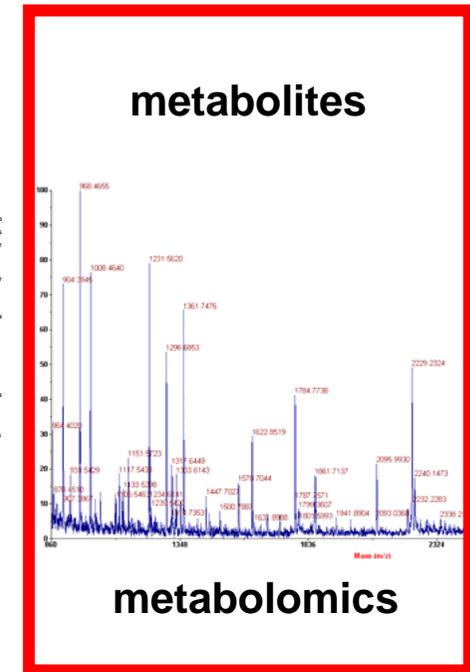
transcriptomics

protein



proteomics

metabolites



metabolomics

bioinformatics

# Metabolomics

## Definition:

Identifizierung und Quantifizierung von niedrigmolekularen Metaboliten in biologischen Flüssigkeiten

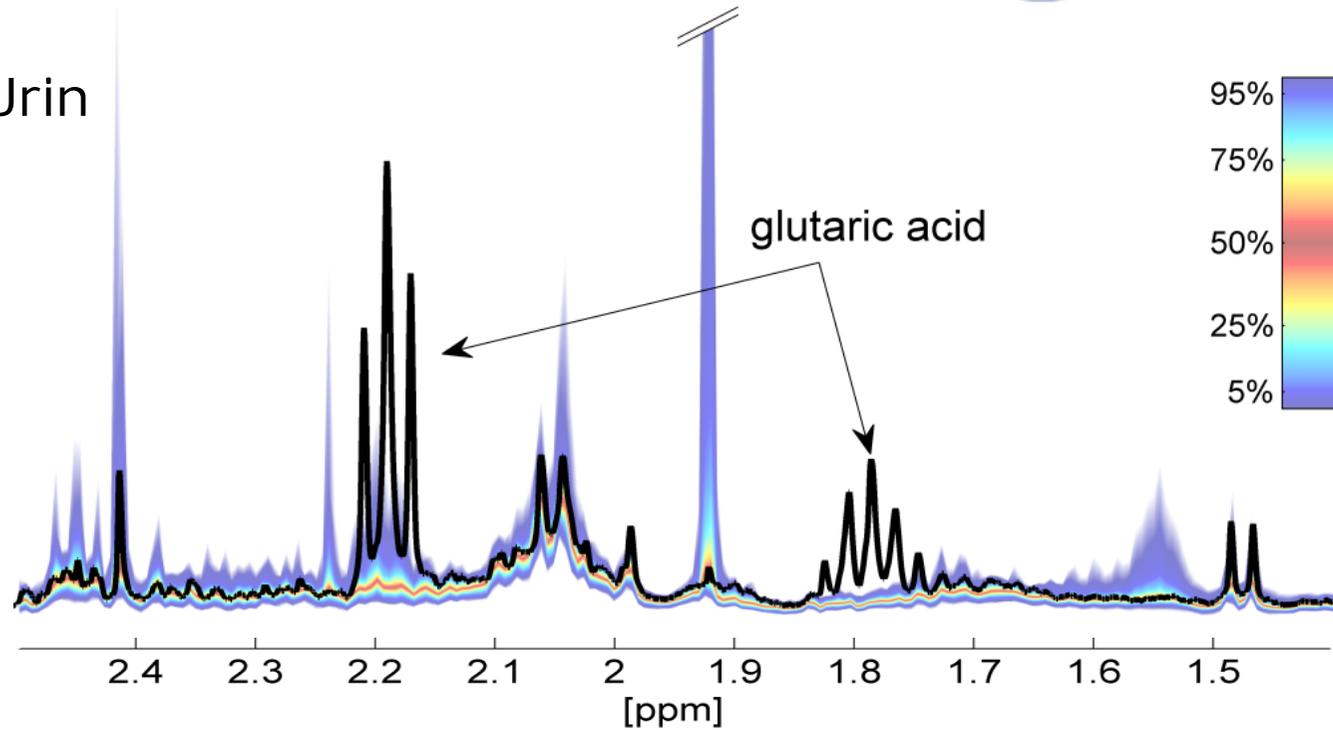
## Anwendungsmöglichkeiten:

- Individualisierte Medizin
- Molekulare Epidemiologie
- Therapieziele



# Neugeborene

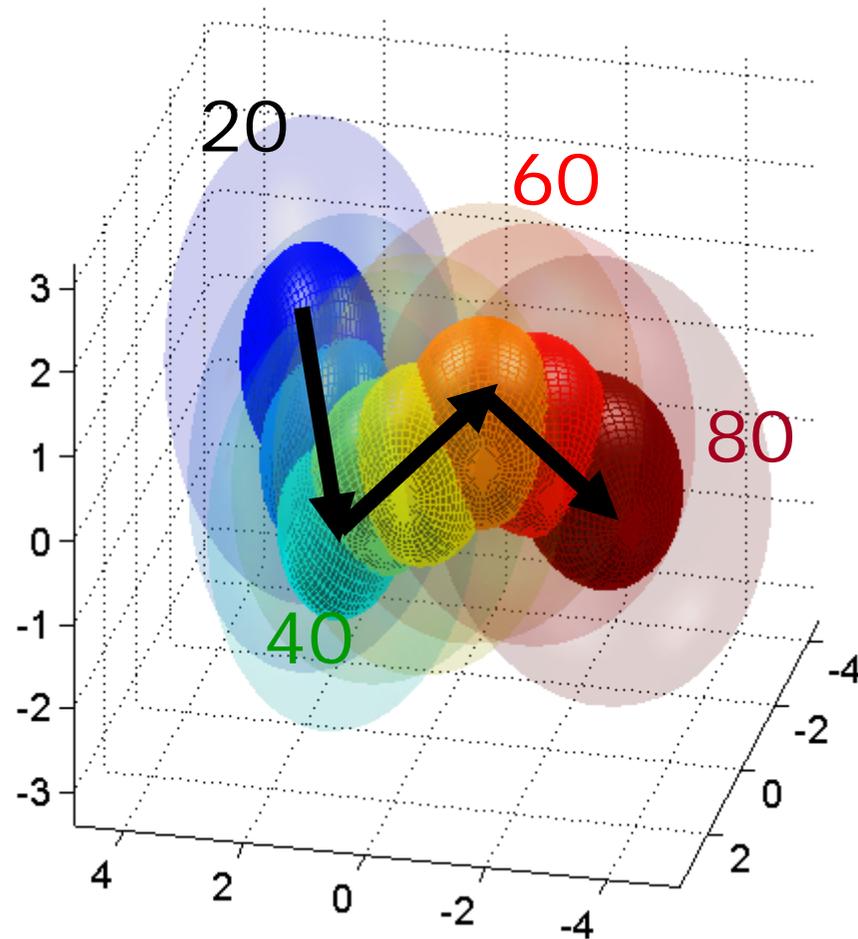
$^1\text{H}$ -NMR in Urin



695 gesunde Neugeborene untersucht

- Ermittlung von Referenzbereichen

# NMR-Spektren und Alter



Verteilung: 50% intensiv  
95 % transparent

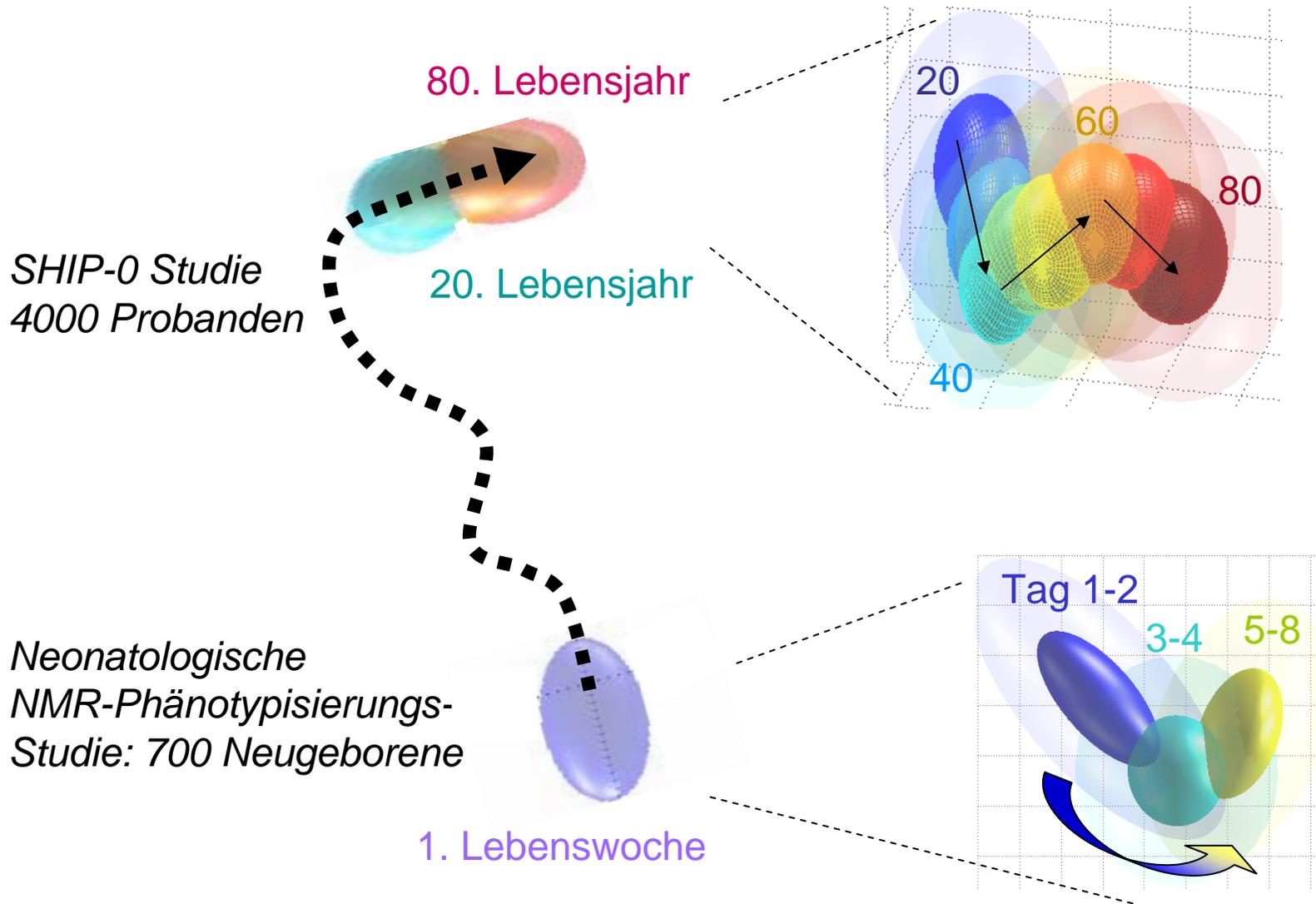
## SHIP-Studie

- 4223 Urinspektren

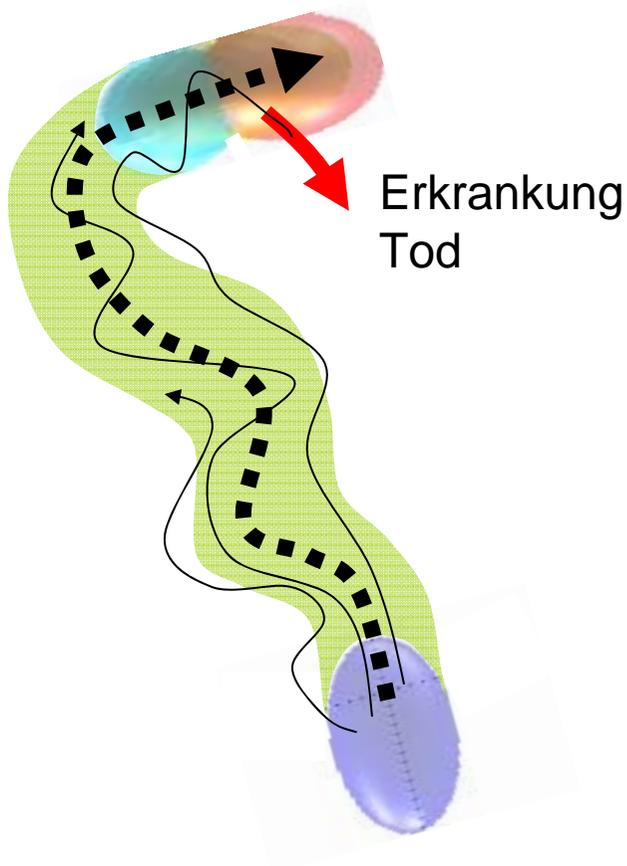
## Fragestellungen:

- biologisches Alter?
- Abweichung von der Norm?
- individuelle Verläufe?

# Metabolische Lebens-Trajektorie aus NMR-Perspektive

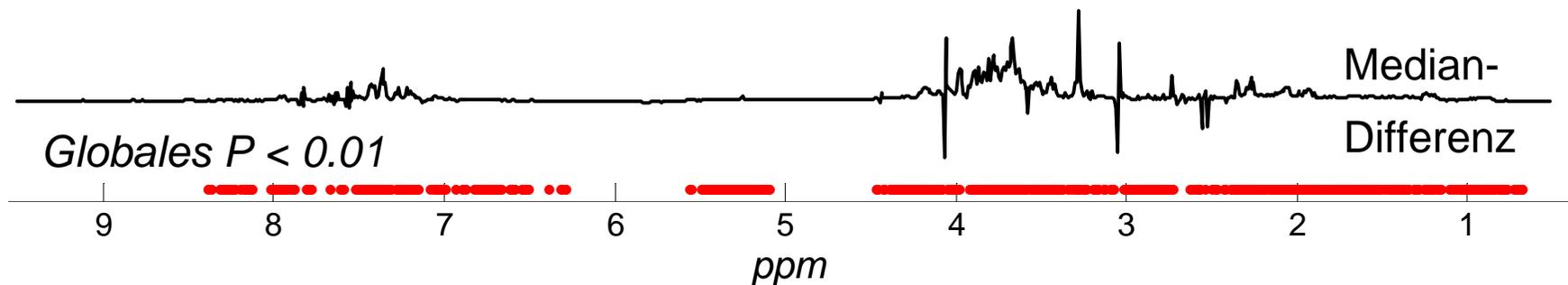
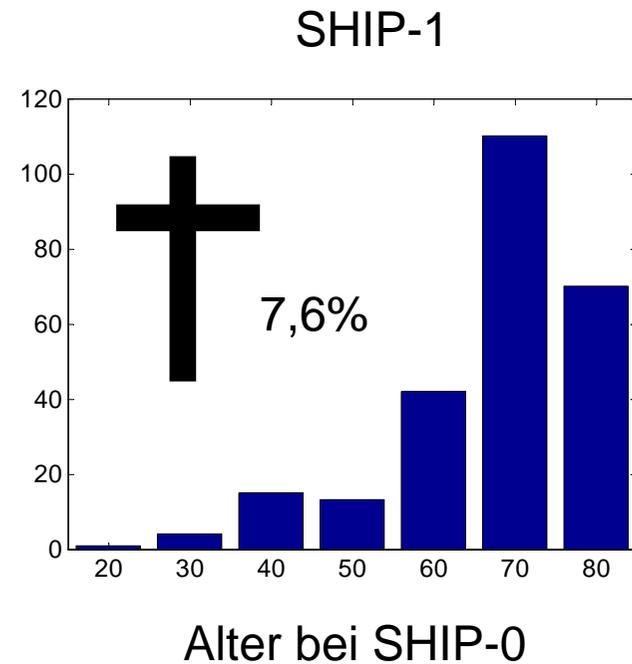
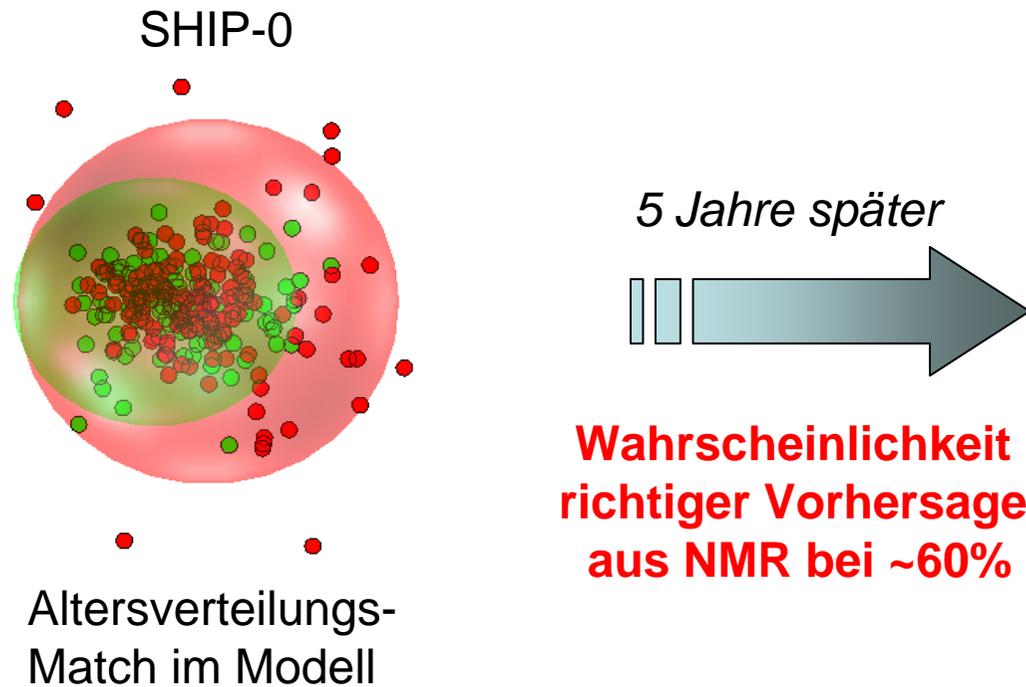


# Wie erkennt man atypische Abweichungen?



- Referenzwerte für das Metabolom
- Konfidenzbereiche für physiologische Variabilität
- Etablierung von Auswertestrategien
  - für spezifische Diagnostik
  - für Prognostik
  - für Prädiktion

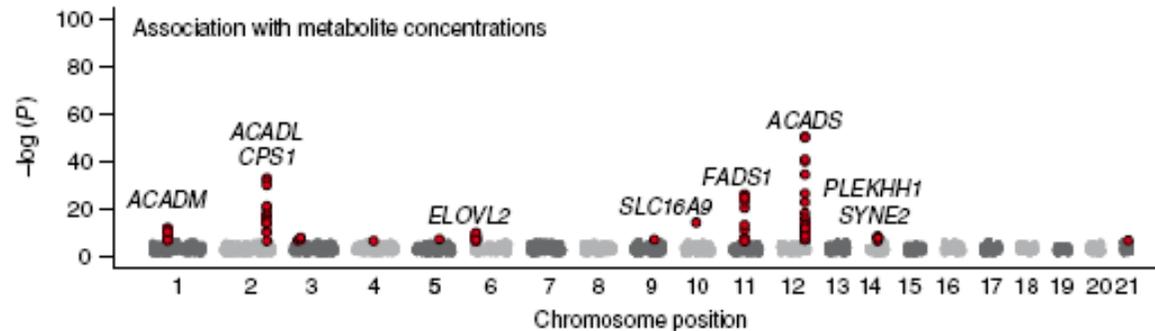
# Risiko-Assessment via NMR: Gesamt-Mortalität



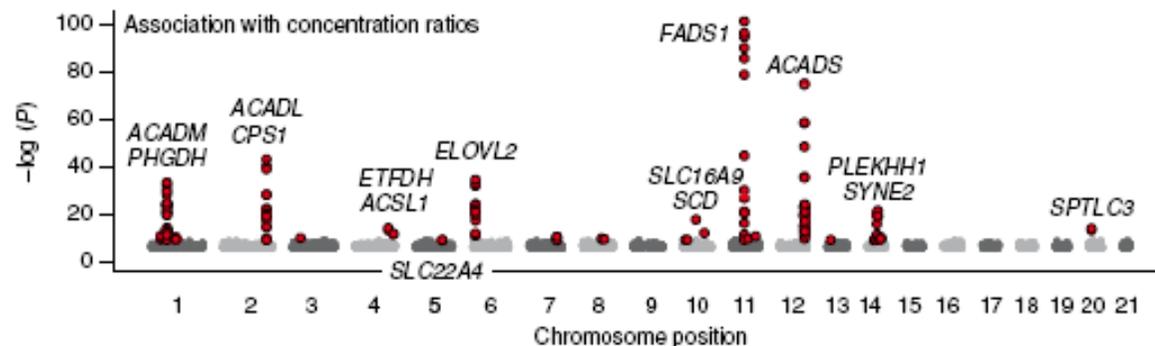
# GWA und Metabolomics?

## A genome-wide perspective of genetic variation in human metabolism

Thomas Illig<sup>1,13</sup>, Christian Gieger<sup>1,13</sup>, Guangju Zhai<sup>2</sup>, Werner Römisch-Margl<sup>3</sup>, Rui Wang-Sattler<sup>1</sup>, Cornelia Prehn<sup>4</sup>, Elisabeth Altmaier<sup>3,5</sup>, Gabi Kastenmüller<sup>3</sup>, Bernet S Kato<sup>2</sup>, Hans-Werner Mewes<sup>3,6</sup>, Thomas Meitinger<sup>7,8</sup>, Martin Hrabé de Angelis<sup>4,9</sup>, Florian Kronenberg<sup>10</sup>, Nicole Soranzo<sup>2,11</sup>, H-Erich Wichmann<sup>1,12</sup>, Tim D Spector<sup>2</sup>, Jerzy Adamski<sup>4,9</sup> & Karsten Suhre<sup>3,5</sup>



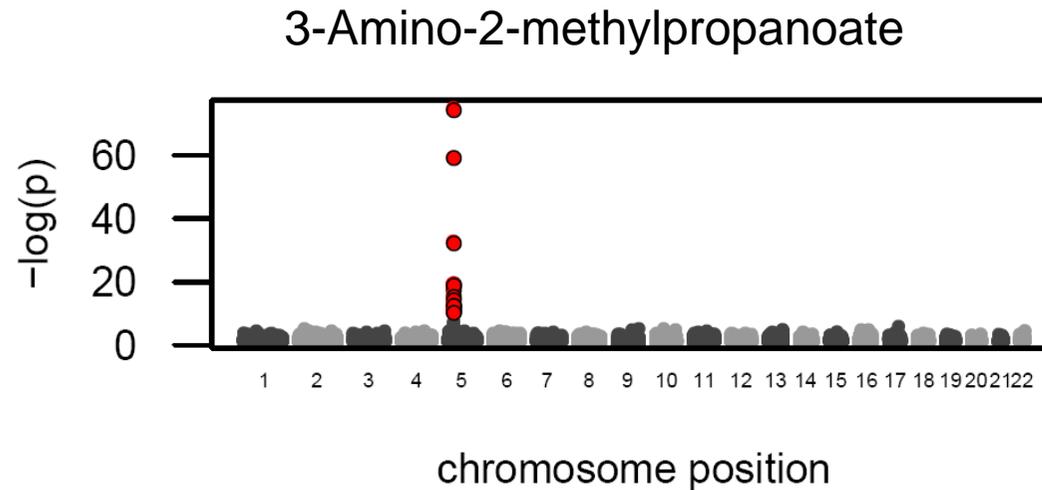
Manhattan Plot  
Stärke der Assoziation mit  
Metabolit-Konzentrationen



Manhattan Plot  
Stärke der Assoziation mit  
Konzentrations-Verhältnissen

# GWA und NMR-Spektroskopie?

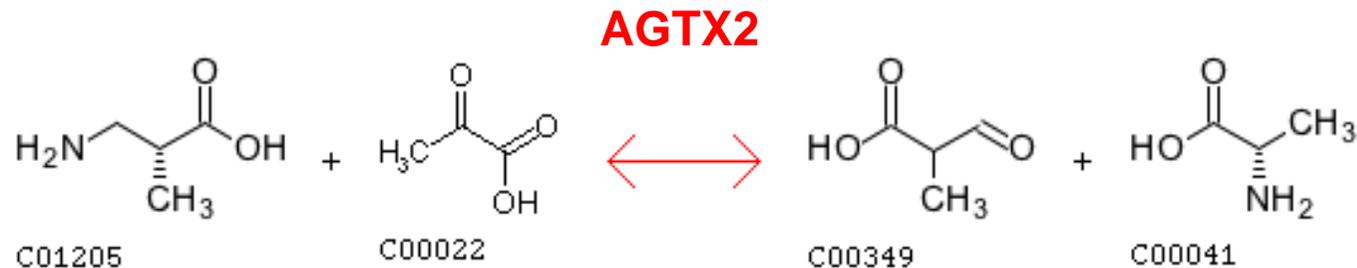
## SHIP



**SNP rs37369 liegt in der kodierenden Region von AGTX2 (alanine-glyoxylate aminotransferase 2) und korrespondiert mit der Mutation von Isoleucin zu Valin (I->V).**

# GWA und NMR-Spektroskopie?

## SHIP



3-Amino-2-methylpropanoate + Pyruvate  $\rightleftharpoons$  2-Methyl-3-oxopropanoate + L-Alanine

**AGTX2: alanine-glyoxylate aminotransferase 2**

**Die Assoziation des SNP rs37369 mit der Konzentration von 3-Amino-2-methylpropanoat passt zur Funktion der AGTX2.**

## **Prävention**

Vorbeugende Maßnahmen,  
um eine Krankheitsentstehung  
und -entwicklung zu verhindern



1 **Frankfurt am Main**  
(gemeinsamer Antrag der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität Frankfurt am

2

3

4

5

6  
(gemeinsamer Antrag des Max-Delbrück-Zentrums für Molekulare Medizin in Berlin-  
Buch, der Charité-Universitätsmedizin Berlin, des Deutschen Herzzentrums Berlin  
(Klinik), des Robert-Koch-Instituts in Berlin und des Deutschen Instituts für  
Ernährungsforschung in Potsdam)

7 **Greifswald**  
(gemeinsamer Antrag der Ernst-Moritz-Arndt Universität und des  
Universitätsklinikums Greifswald)

# CARDIO- PREVENT

## CARDIOVASCULAR EVENT PREVENTION RESEARCH CENTRE GREIFSWALD



**Stephan B. Felix**



**Ulrich John**

el erreicht“

# GANI MED



Die Übertragung der Personalisierten Medizin in die Routineversorgung ist eine große Herausforderung.

Die Konsequenzen für das Gesundheitssystem sind weitreichend.

# Exzellente Voraussetzungen am Standort Greifswald



# Acknowledgements:



Henry Völzke  
Wolfgang Hoffmann  
Rainer Biffar  
Ulrich John  
Norbert Hosten



Michael Hecker  
Uwe Völker  
Henry Völzke  
Wolfgang Hoffmann  
Henri Wallaschofski  
Stefan Felix  
Marek Zygmunt  
Wolfgang Ott  
Heinrich Assel



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

