

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**

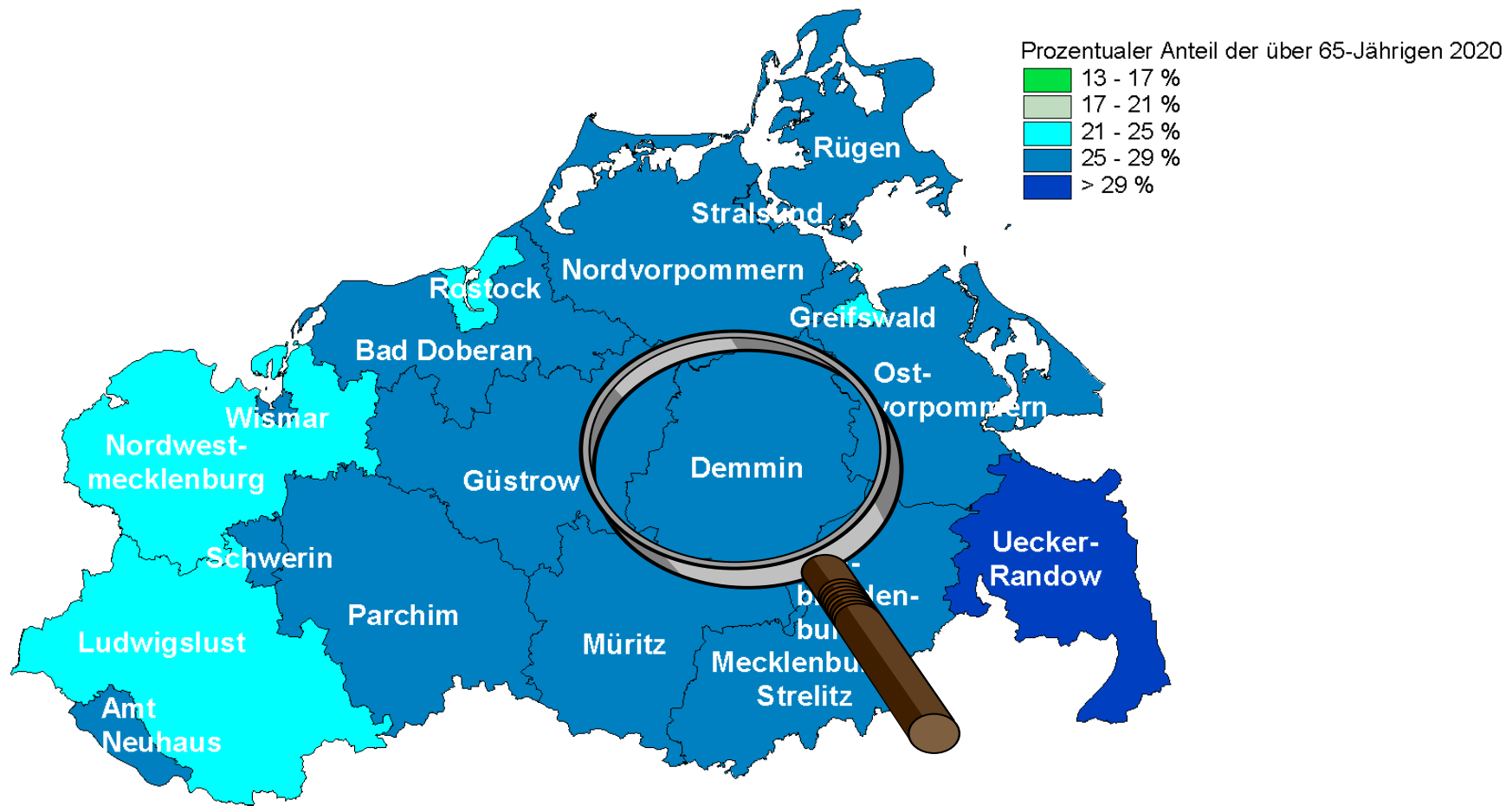




GANI_MED:

**Individualisierte Medizin als Zukunft der
Krankenversorgung**

Demographische Entwicklung in Mecklenburg-Vorpommern

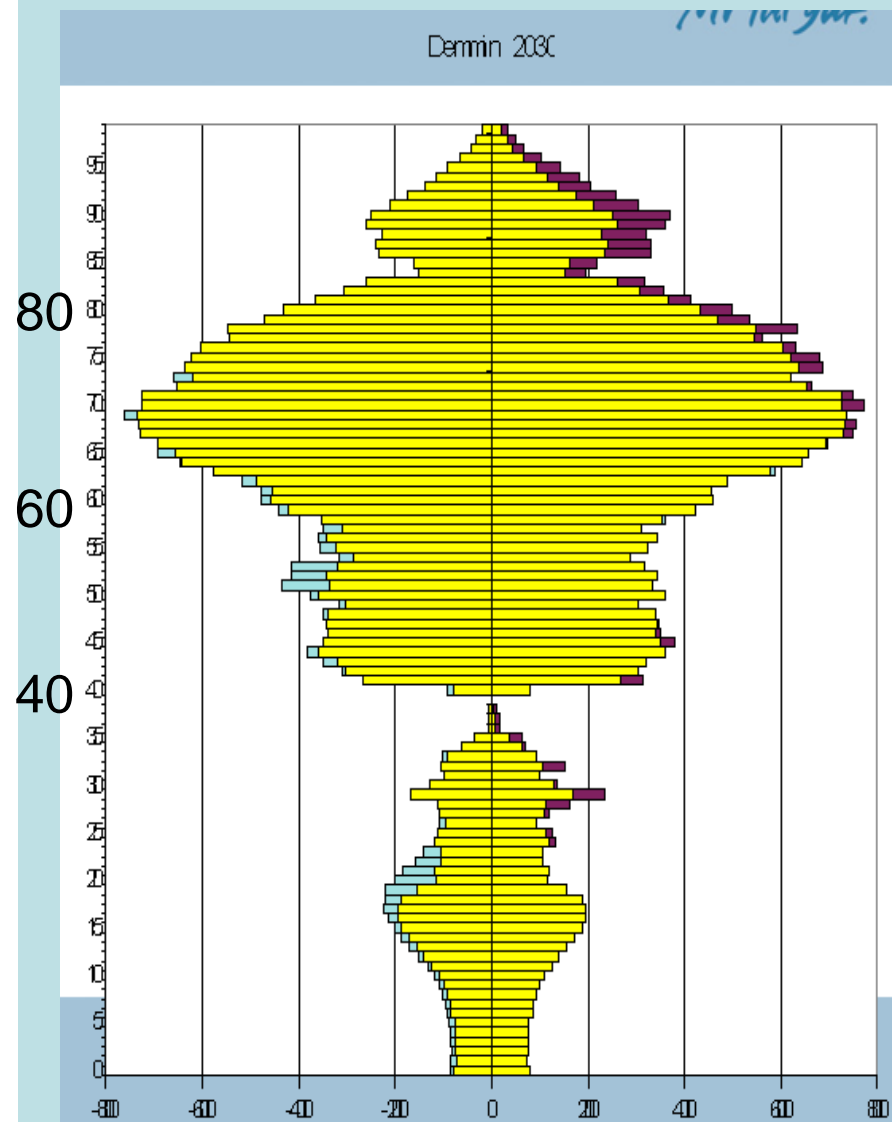


Demographische Entwicklung in Ostvorpommern

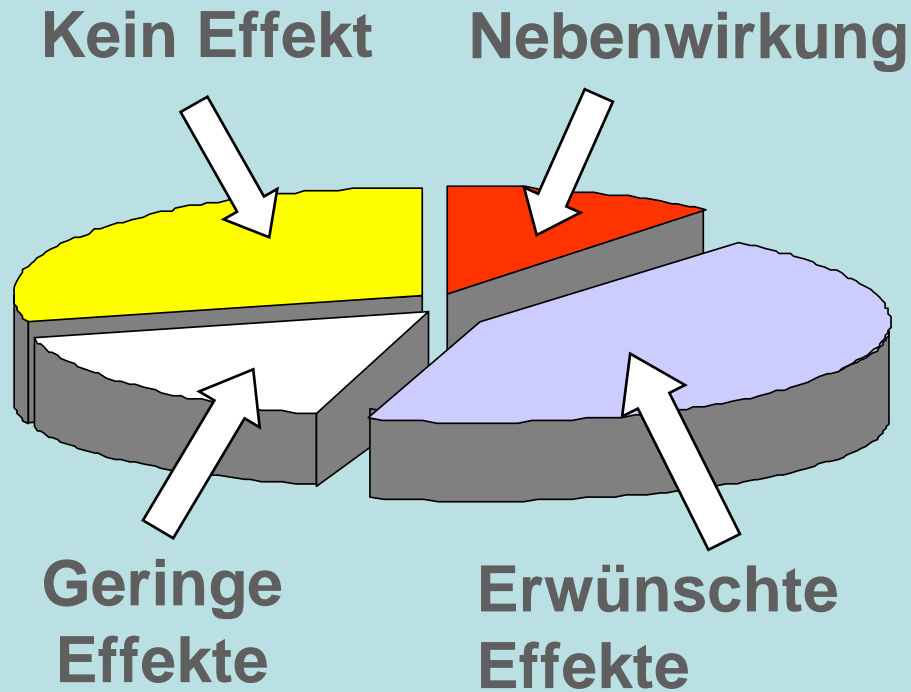


Hansestadt Demmin
12.387 Einwohner

Demmin 2030



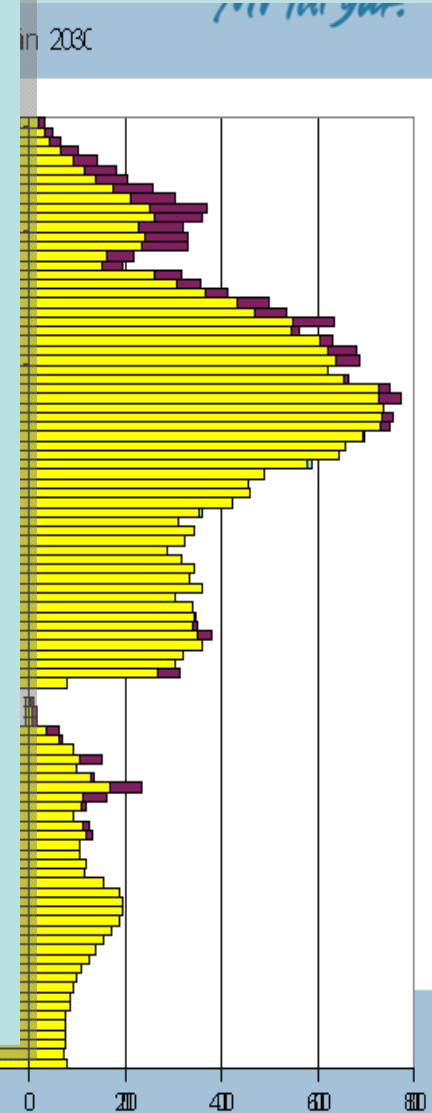
Variable Arzneimittelwirkungen



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)

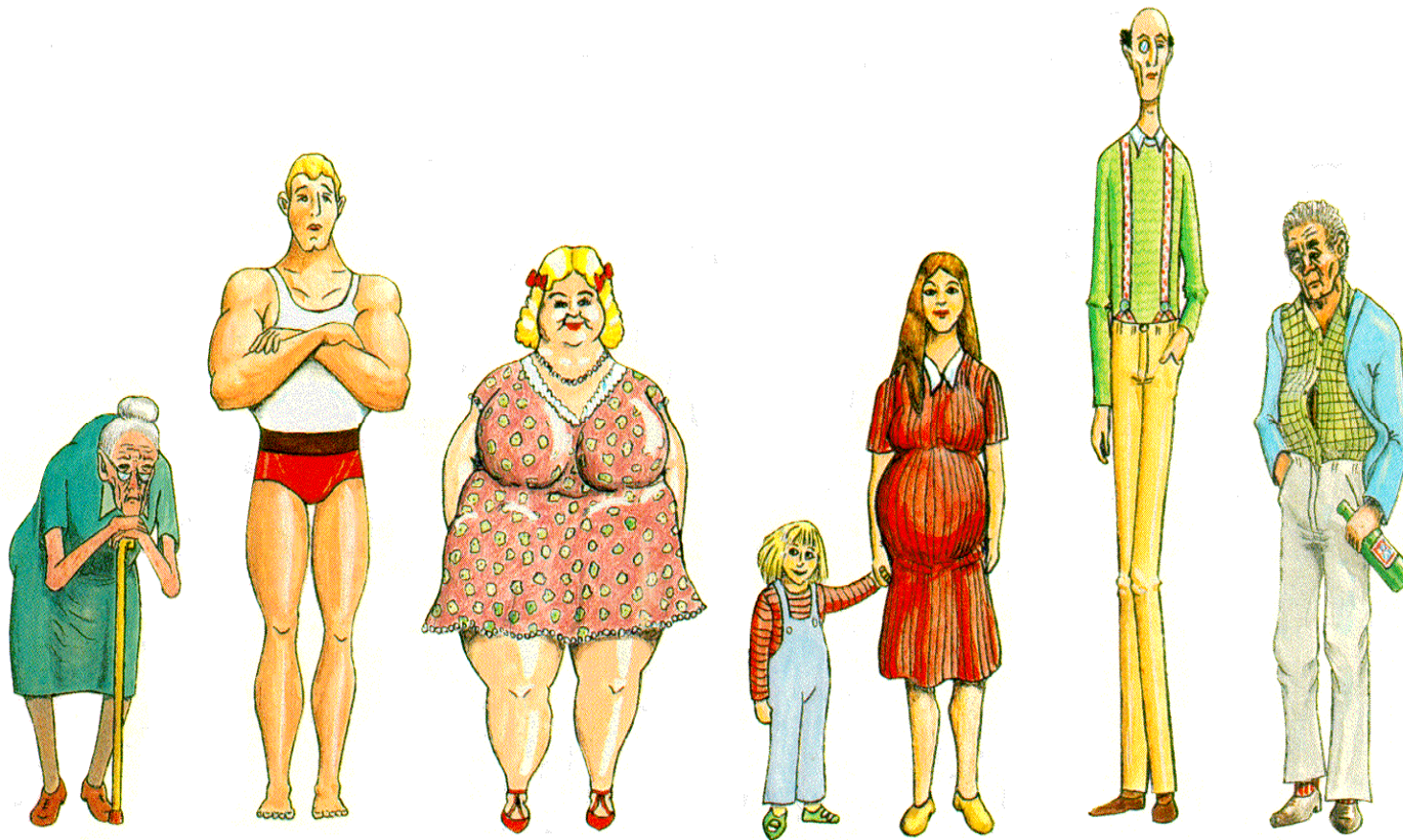
Prävention

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**.

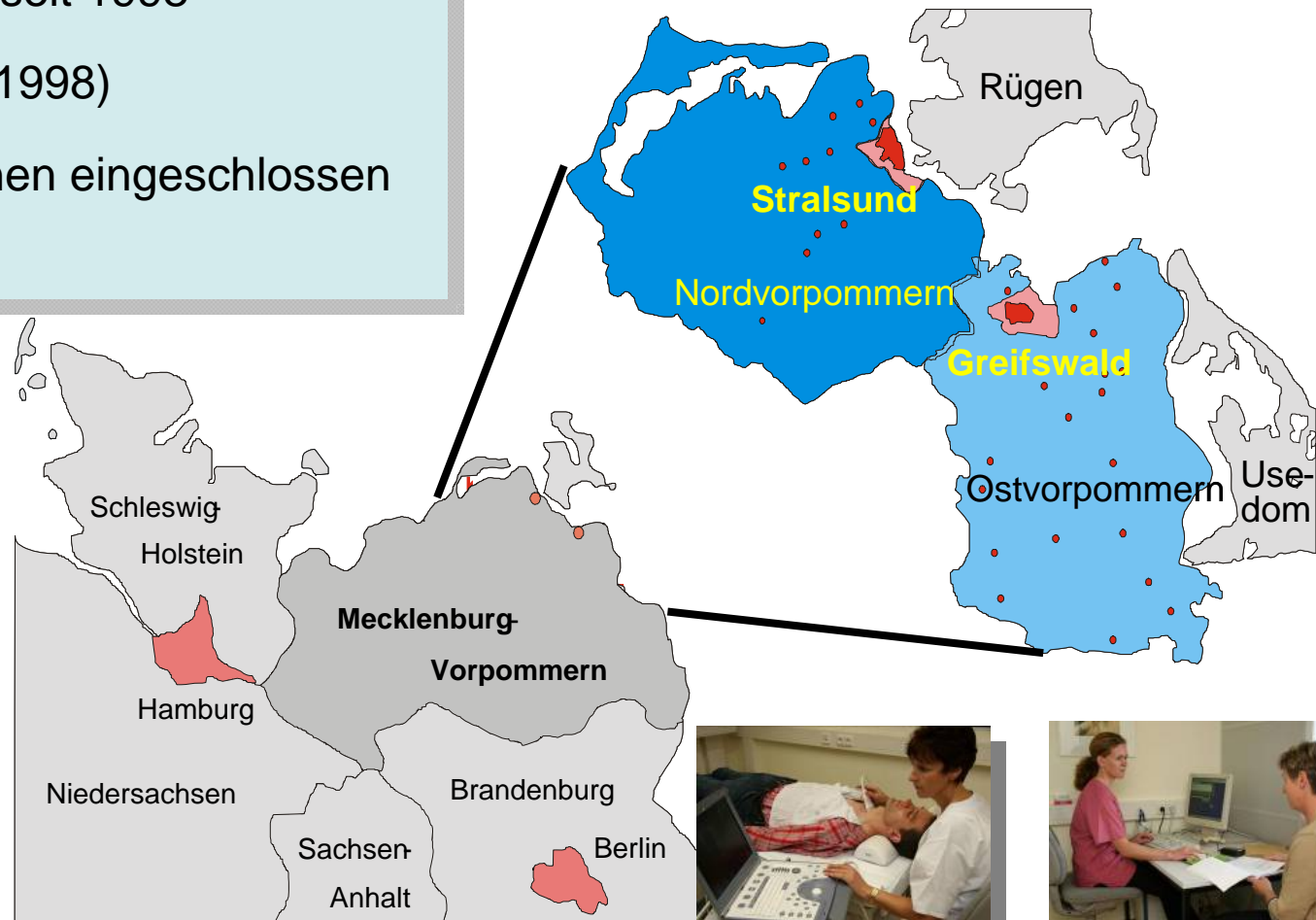


Voraussetzungen:

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)



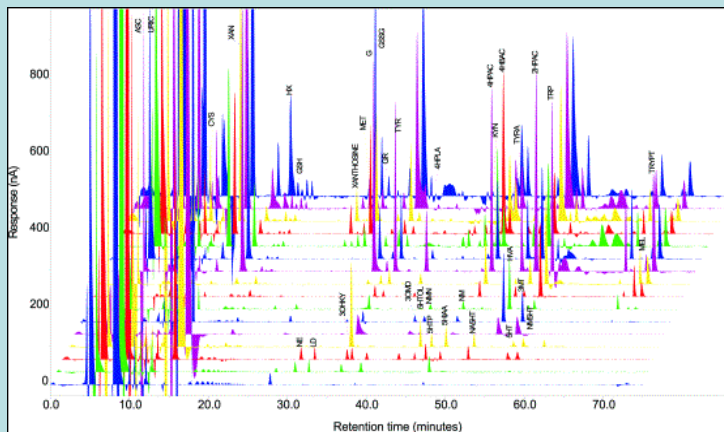


Ernst Moritz Arndt
Universität Greifswald

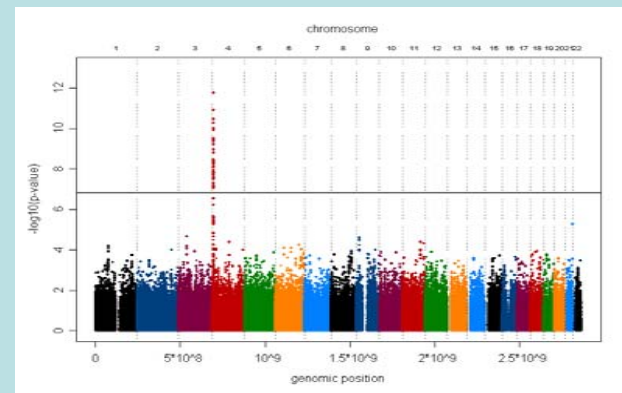
Exzellente beschriebene Bevölkerung



Stoffwechsel-Analyse



Erbfaktoren

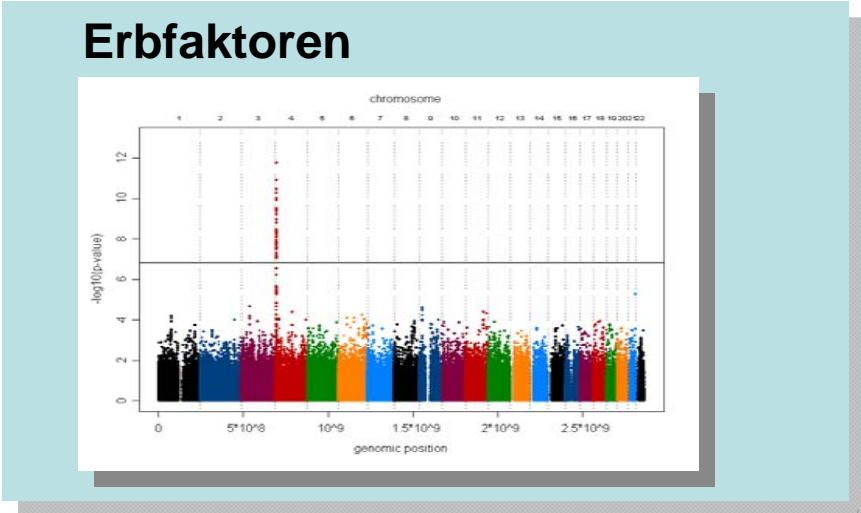


Ganzkörper MRT



Auswertung von Genom-weiten Assoziationsdaten – Manhattan plots





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

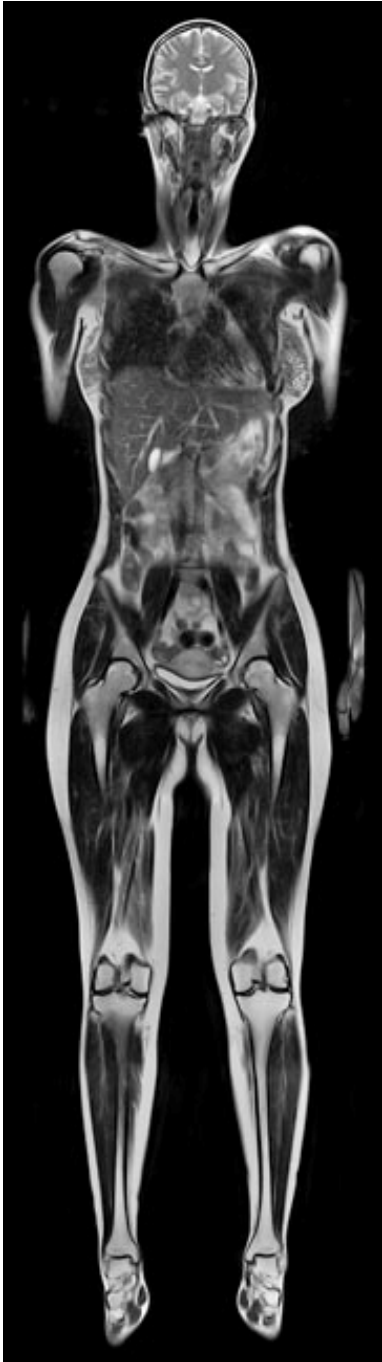
Hundreds of variants at
loci and biological pathways
height

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

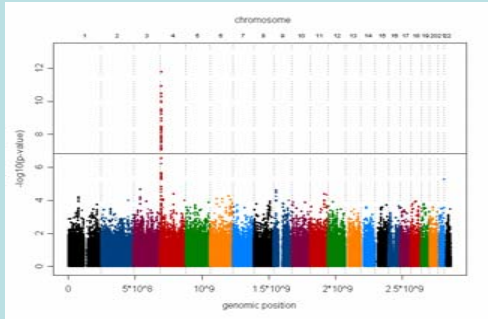


Norbert Hosten



ist die Basis für Individualisierte Medizin und kombiniert

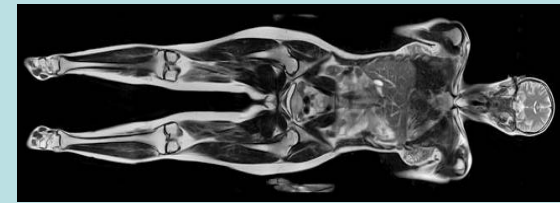
Erbfaktoren



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



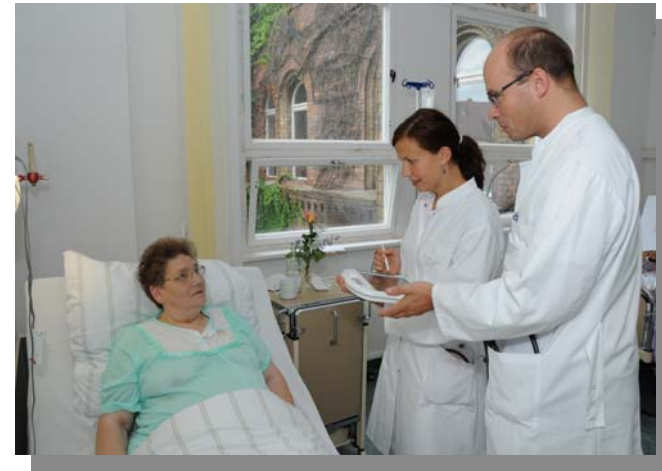
Nierenversagen



Schlaganfall



Fettleber



GANI  MED

Grundstruktur:
Bsp: Biobank



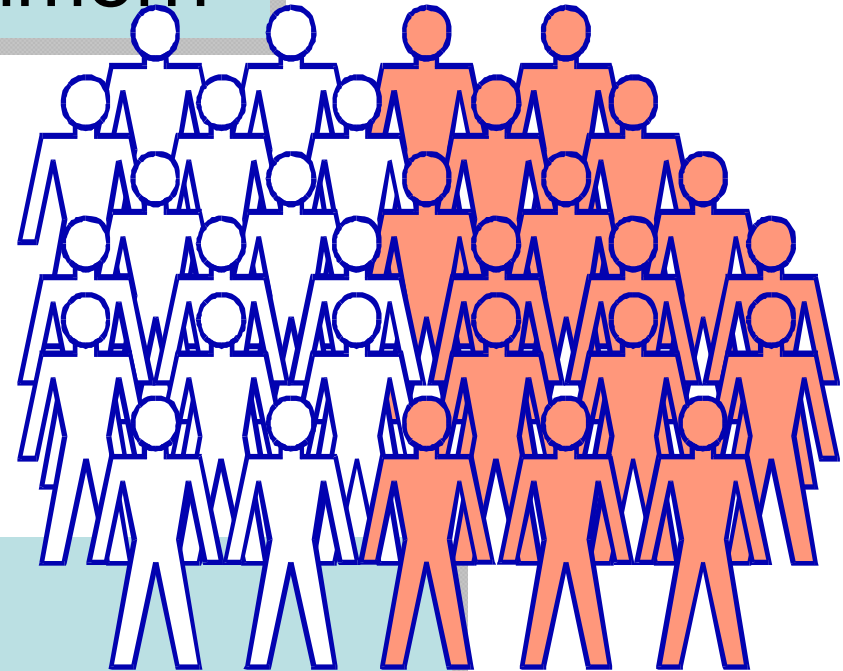
Was bringt der Ansatz dem einzelnen Patienten?



Zwei Beispiele:

Bluthochdruck
Herzmuskelschwäche

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

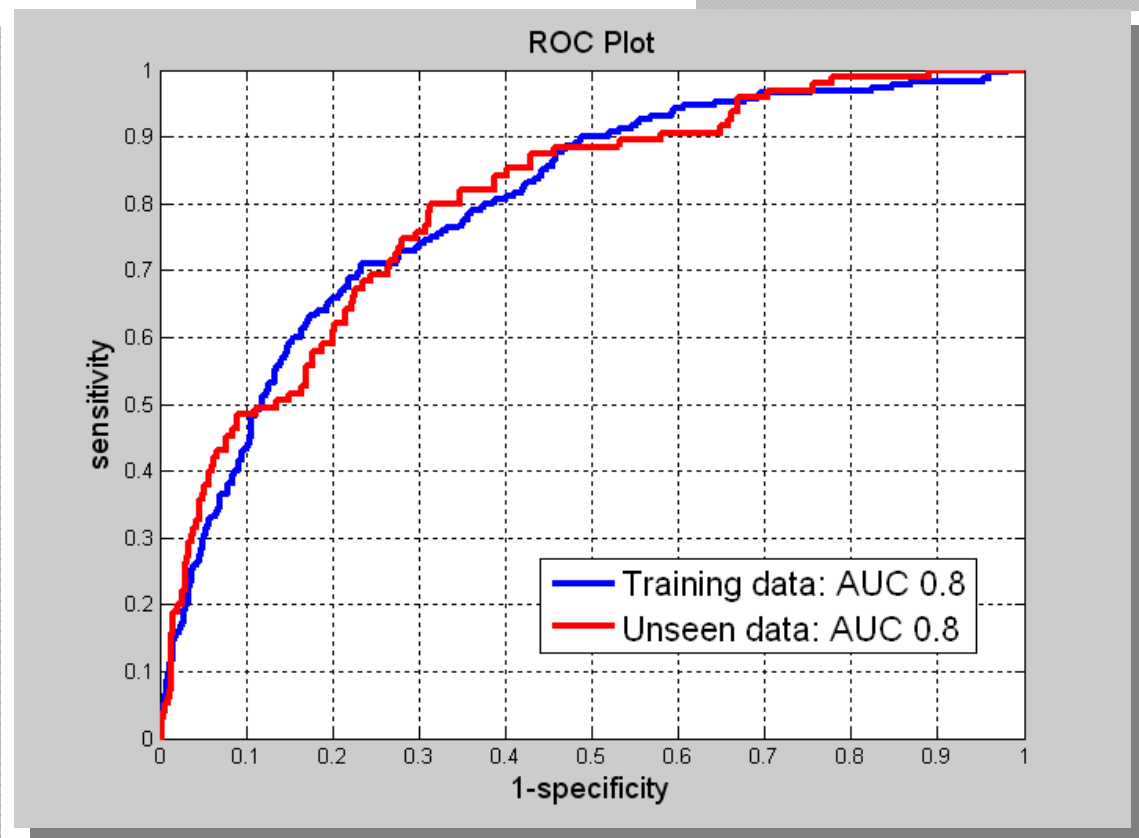
Vier Parameter:

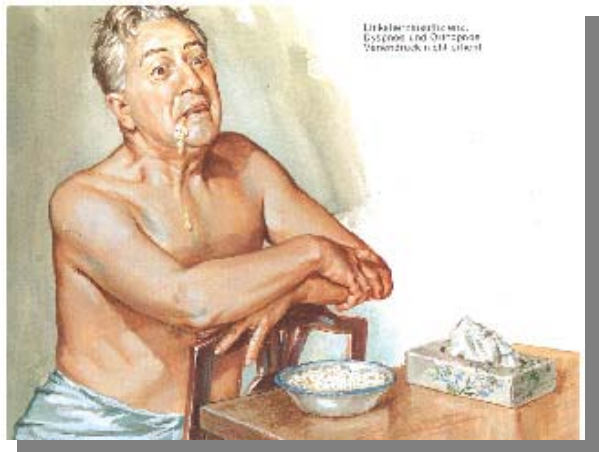
P1 Erbfaktor

P2 Laborwert

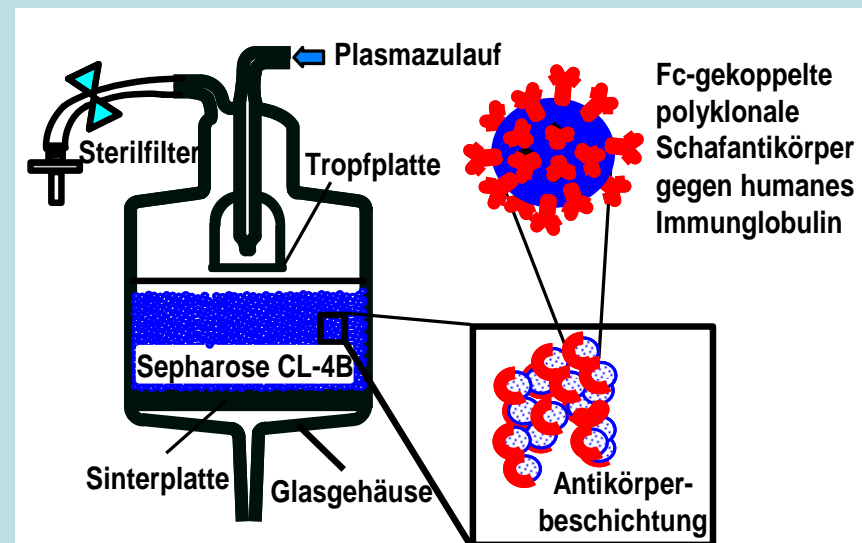
P3 Medikament 1

P4 Medikament 2





Massen-Spektrometrie



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

Ansprechen auf Therapie wird vorhersagbar

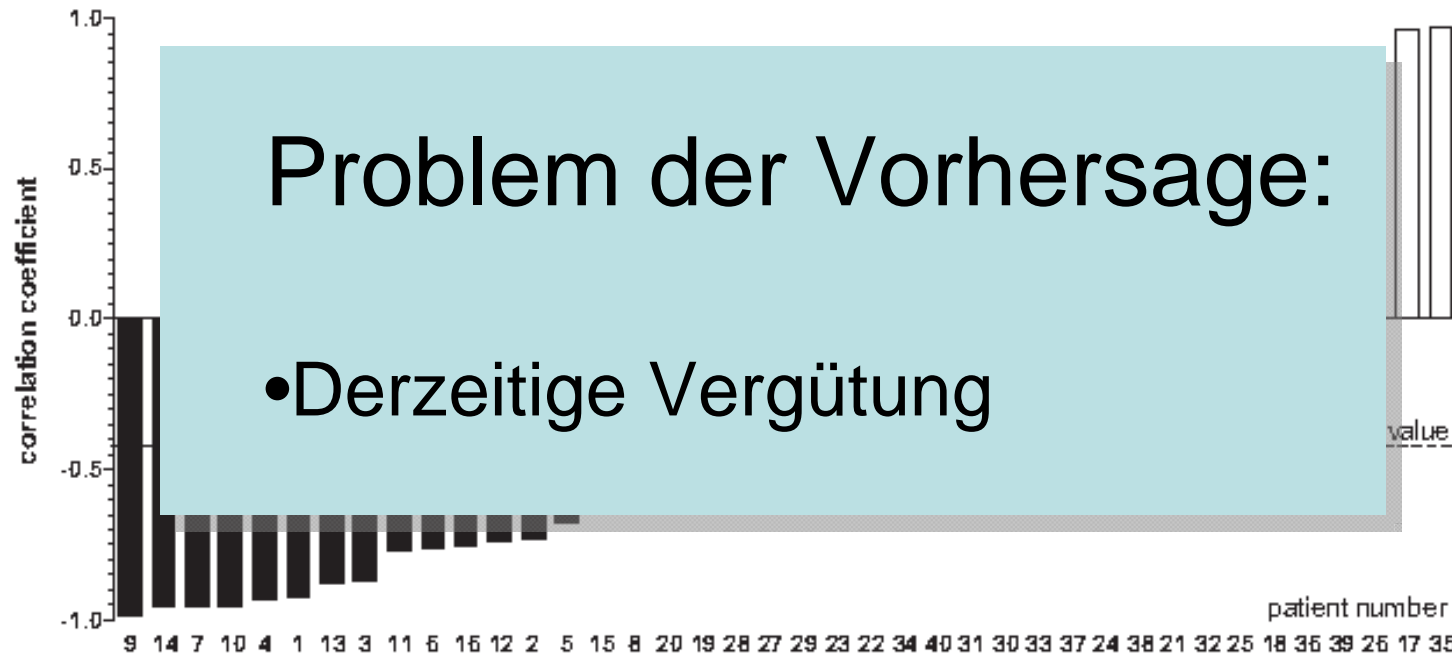


Uwe Völker



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

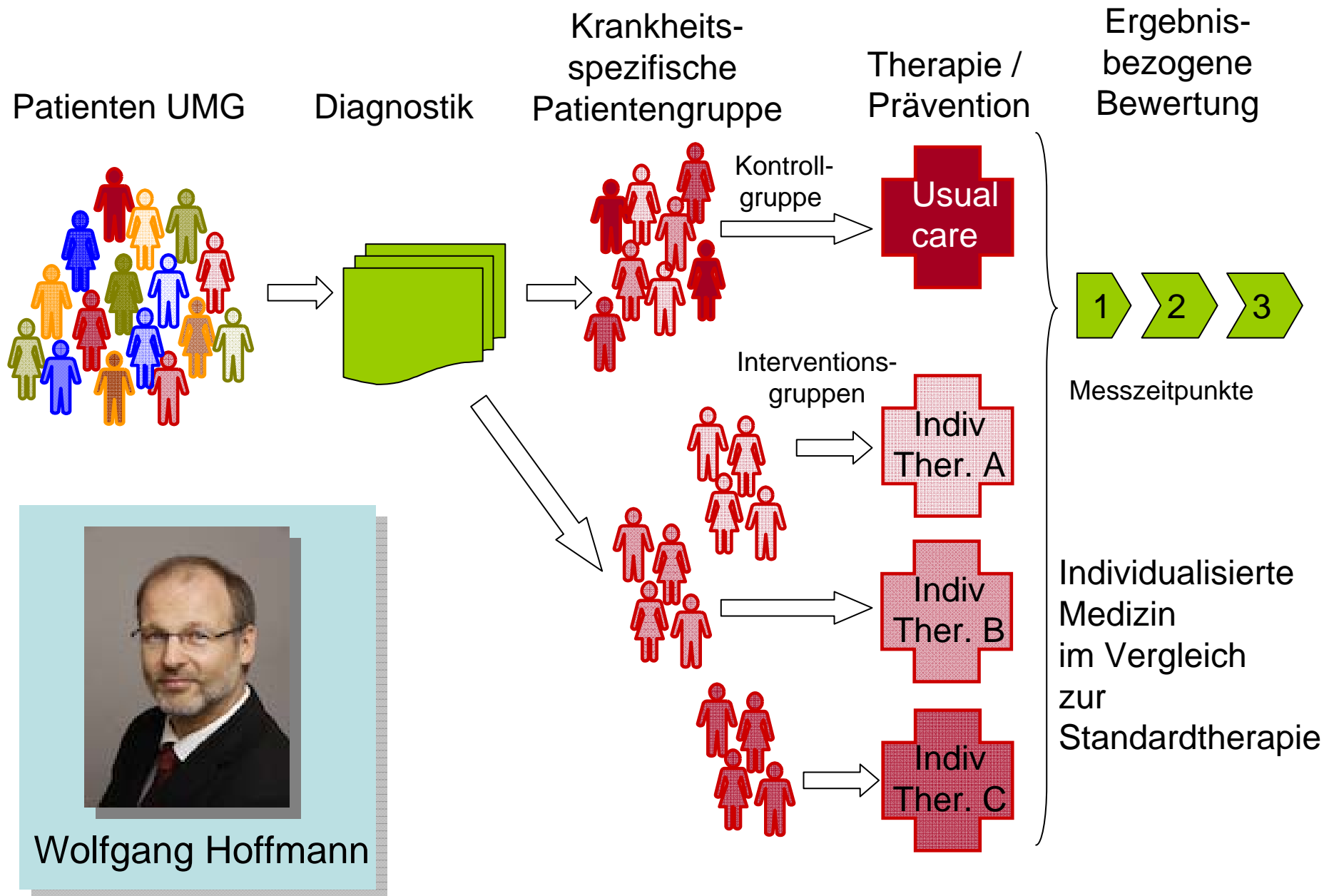


Heinrich Assel



Wolfgang Ott

Individualisierte Medizin in Greifswald: wo geht es hin?



Biomarker

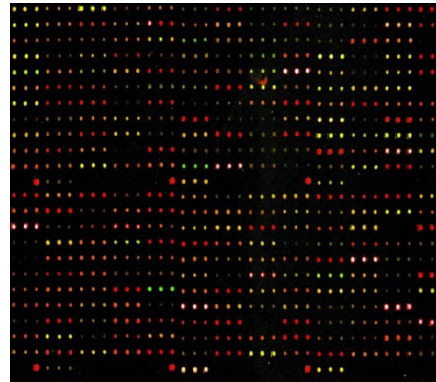
Biomarker – from Genomics to Metabolomics

DNA



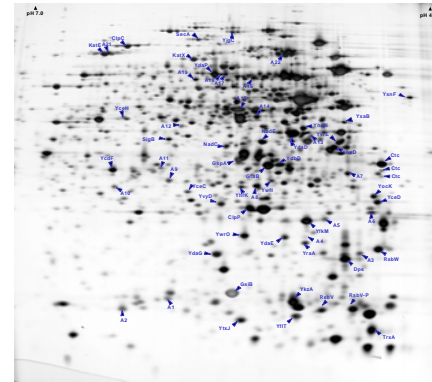
genomics

RNA



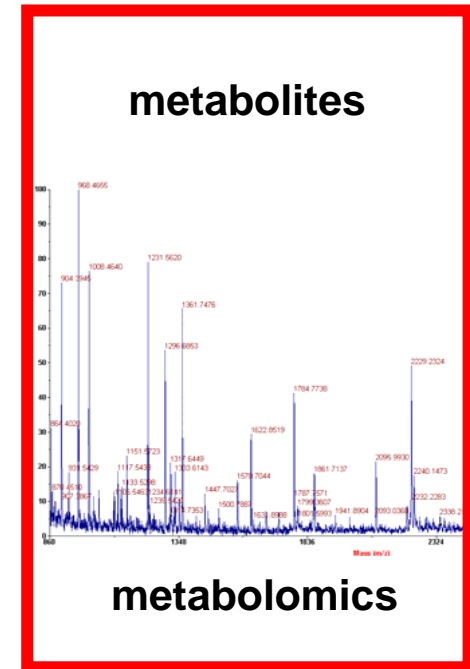
transcriptomics

protein



proteomics

metabolites



metabolomics

bioinformatics

Metabolomics

Definition:

Identifizierung und Quantifizierung von niedrigmolekularen Metaboliten in biologischen Flüssigkeiten

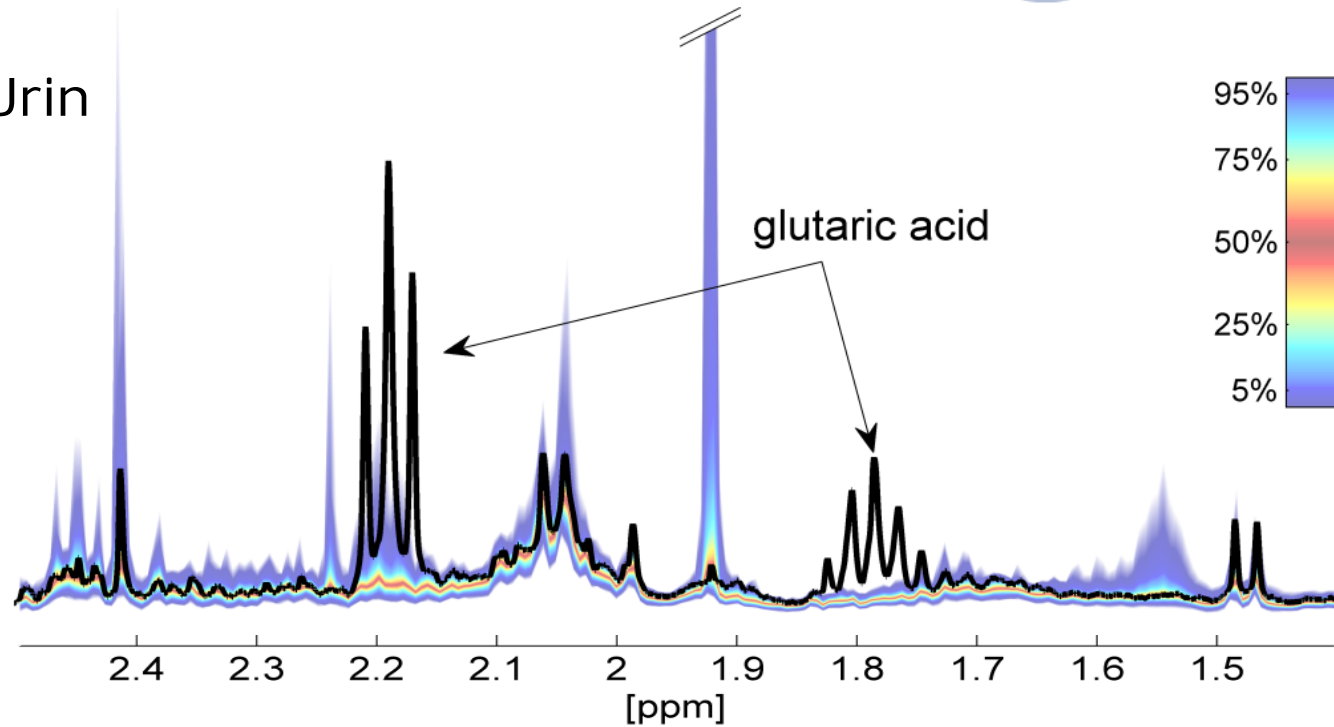
Anwendungsmöglichkeiten:

- Individualisierte Medizin
- Molekulare Epidemiologie
- Therapieziele



Neugeborene

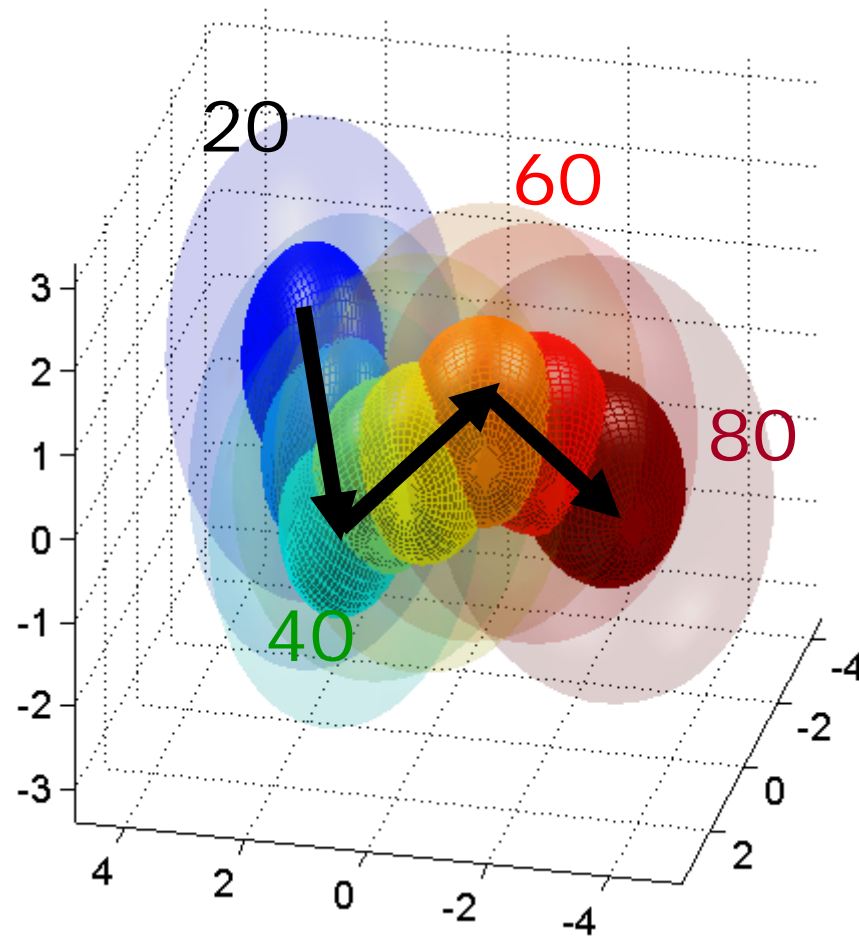
^1H -NMR in Urin



695 gesunde Neugeborene untersucht

- Ermittlung von Referenzbereichen

NMR-Spektren und Alter



Verteilung: 50% intensiv
95 % transparent

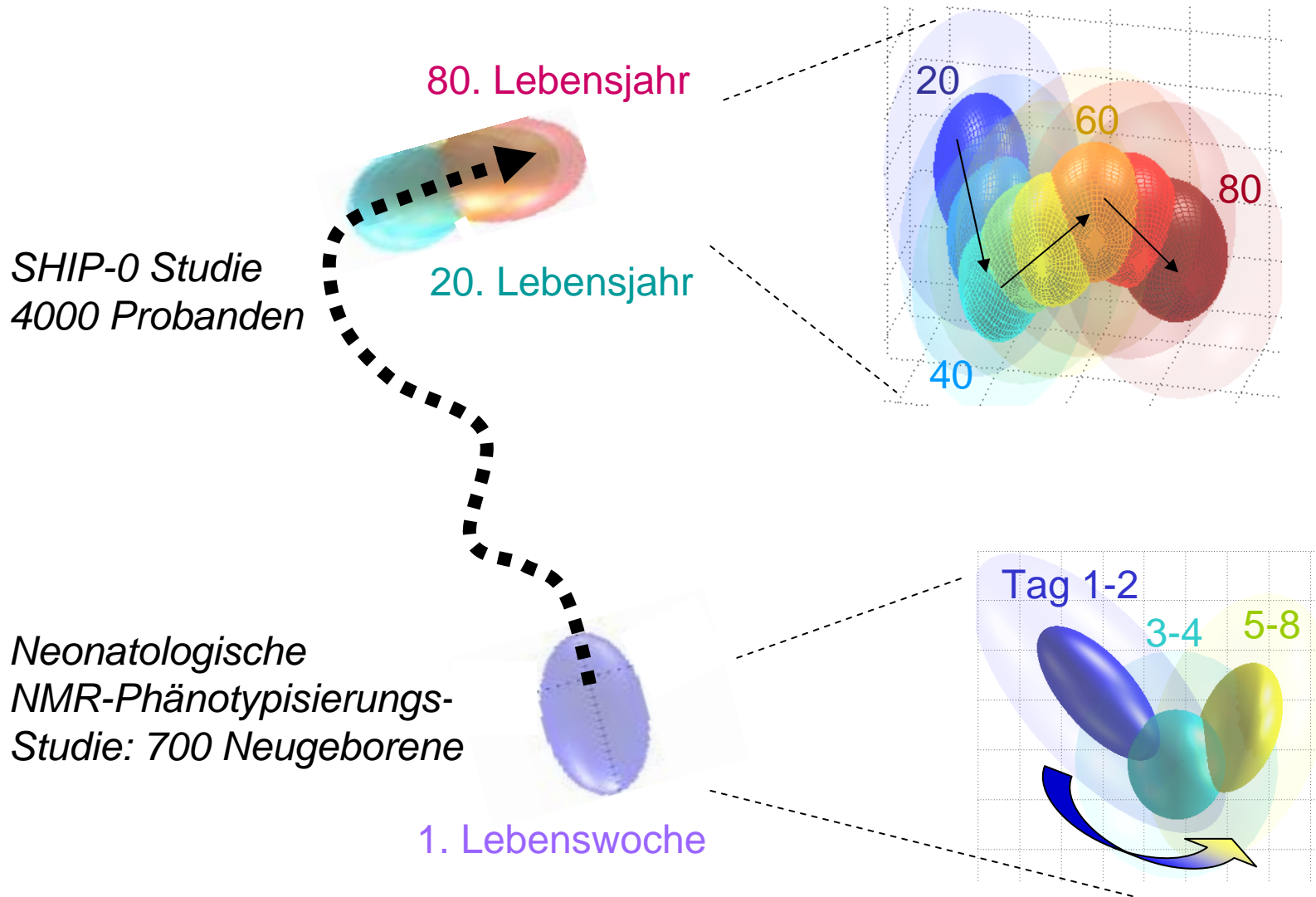
SHIP-Studie

- 4223 Urinspektren

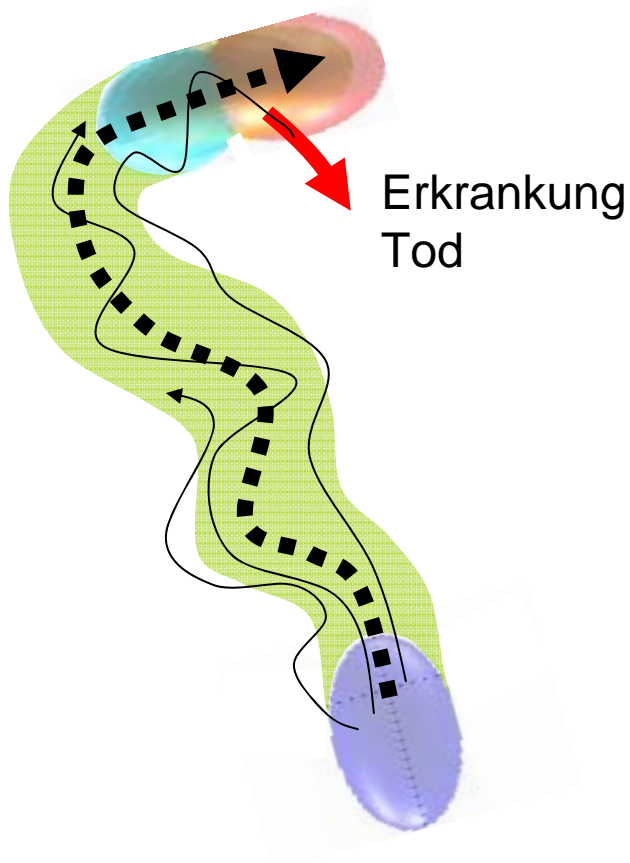
Fragestellungen:

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

Metabolische Lebens-Trajektorie aus NMR-Perspektive

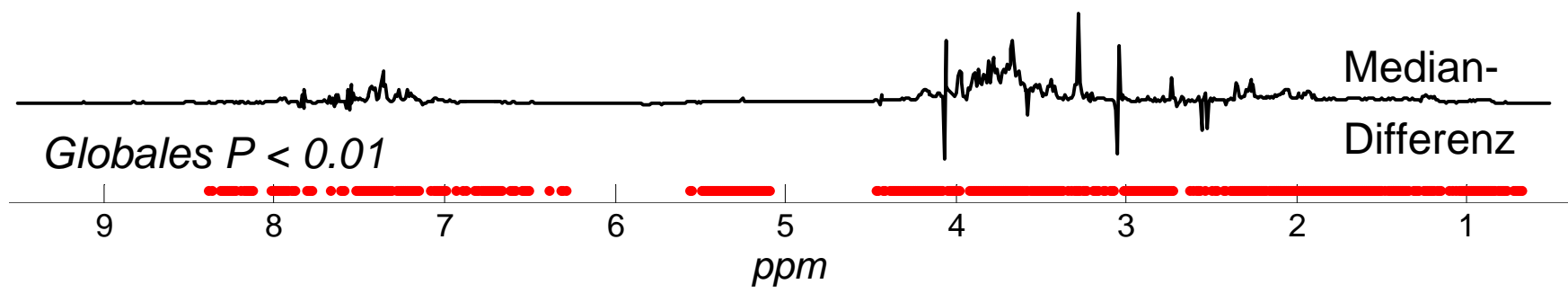
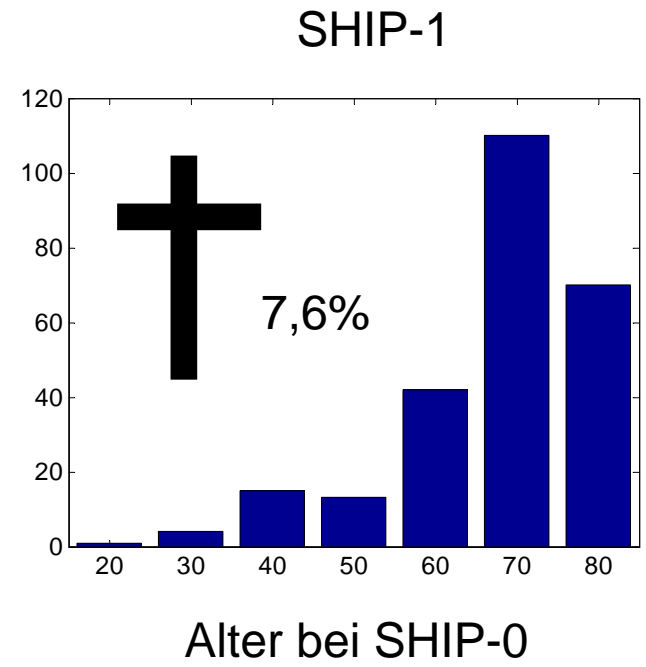
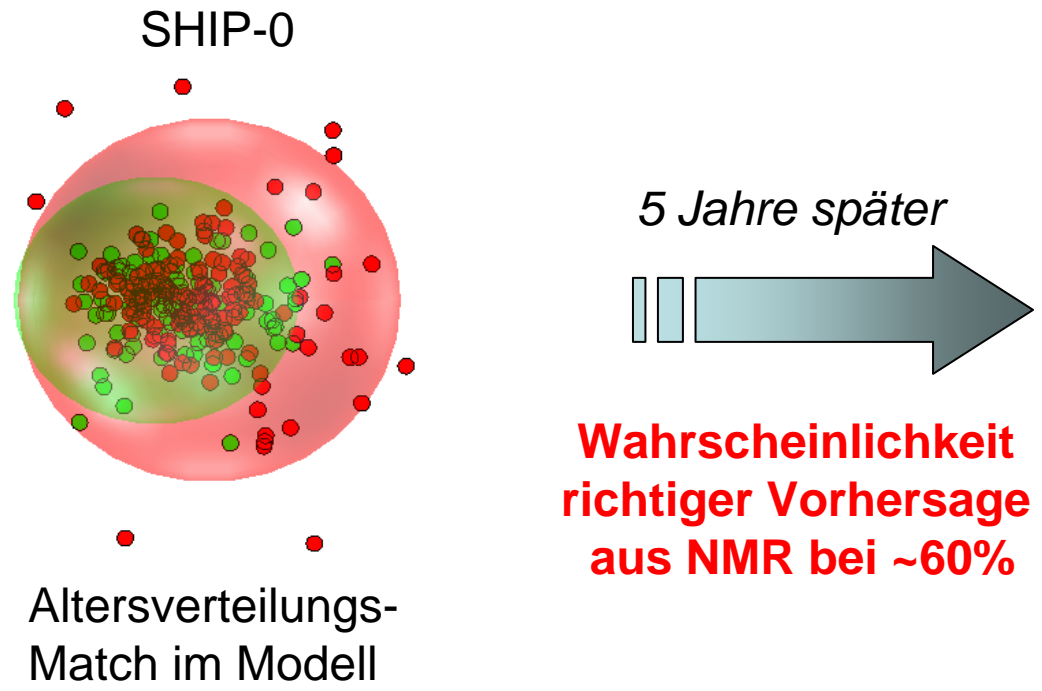


Wie erkennt man atypische Abweichungen?



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

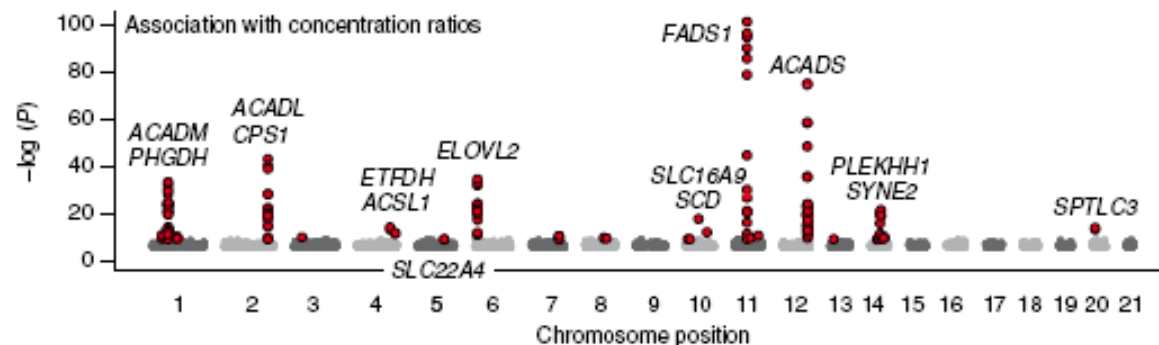
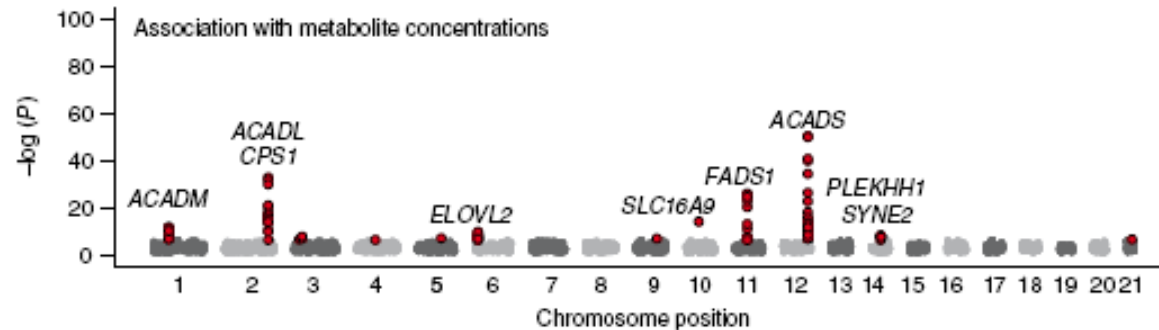
Risiko-Assessment via NMR: Gesamt-Mortalität



GWA und Metabolomics?

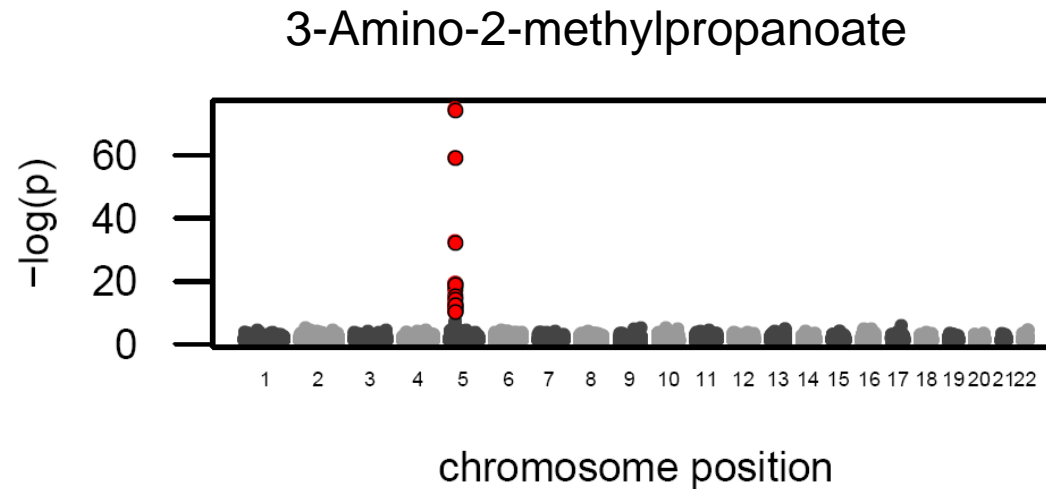
A genome-wide perspective of genetic variation in human metabolism

Thomas Illig^{1,13}, Christian Gieger^{1,13}, Guangju Zhai², Werner Römisch-Margl³, Rui Wang-Sattler¹, Cornelia Prehn⁴, Elisabeth Altmaier^{3,5}, Gabi Kastenmüller³, Bernet S Kato², Hans-Werner Mewes^{3,6}, Thomas Meitinger^{7,8}, Martin Hrabé de Angelis^{4,9}, Florian Kronenberg¹⁰, Nicole Soranzo^{2,11}, H-Erich Wichmann^{1,12}, Tim D Spector², Jerzy Adamski^{4,9} & Karsten Suhre^{3,5}



GWA und NMR-Spektroskopie?

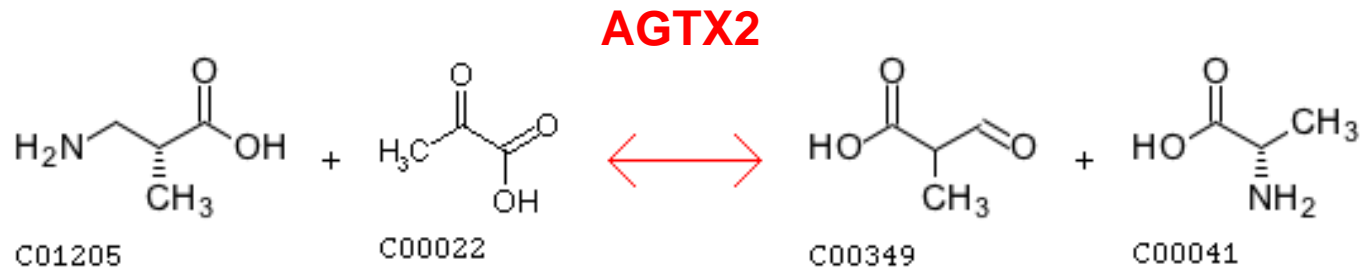
SHIP



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

7

(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!

