



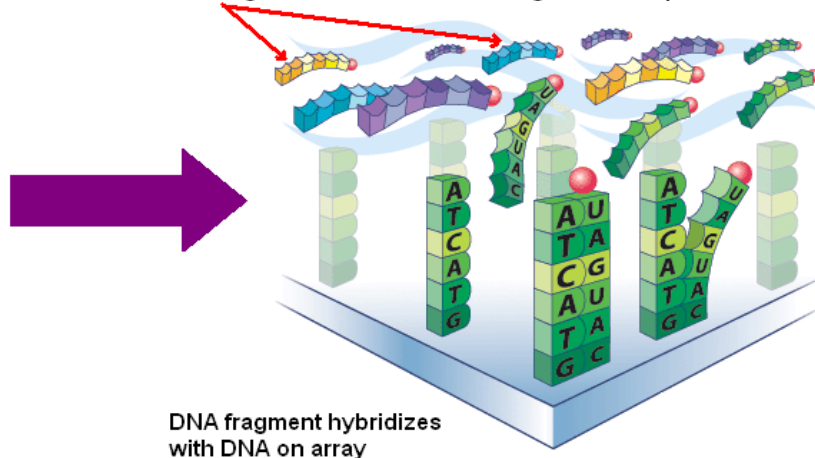
# Was treibt die Entwicklung der Personalisierten Medizin?



6.5 milli  
on each

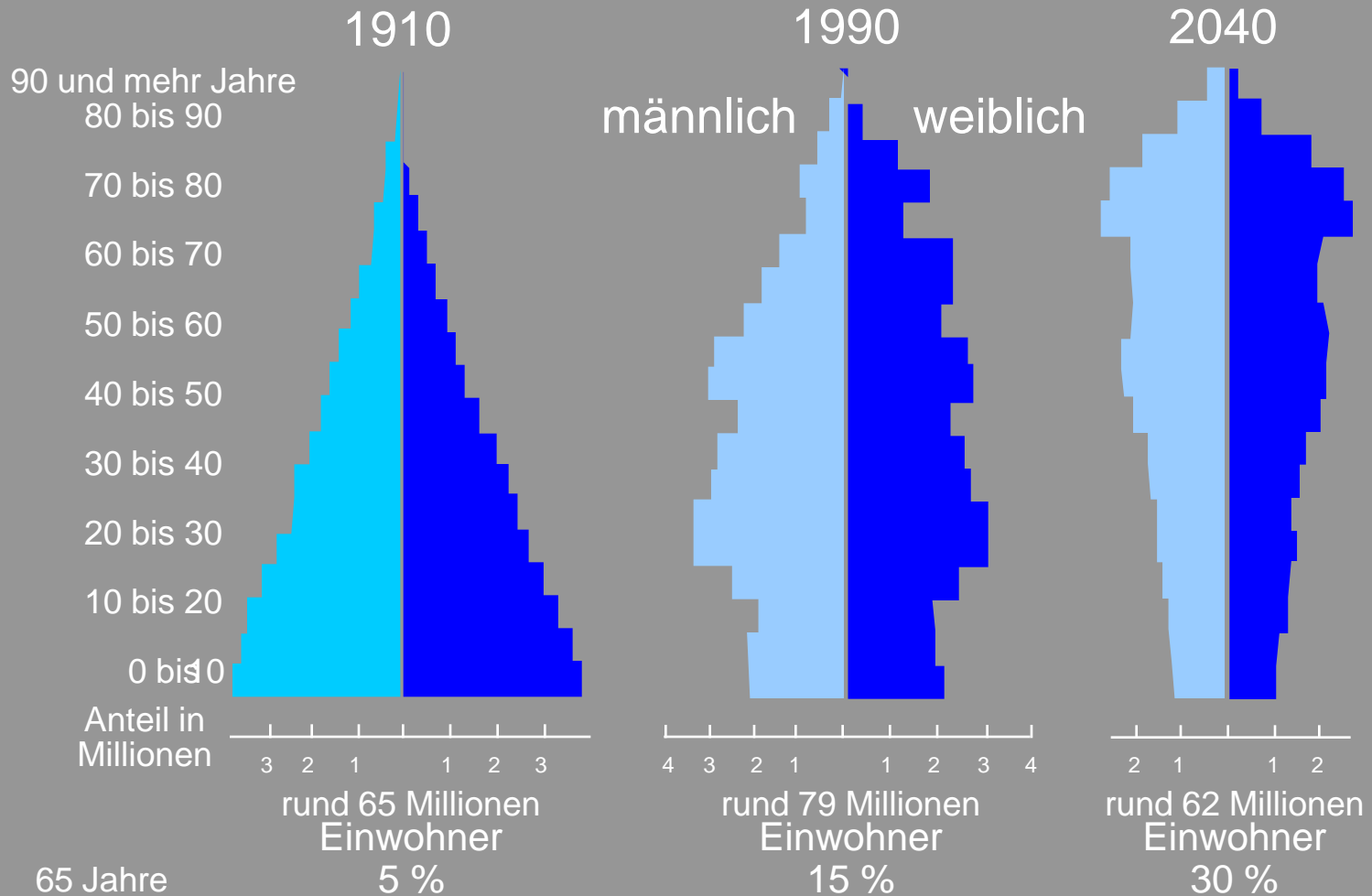
## Hybridization (pairing)

DNA fragments with fluorescent tags from sample to be tested

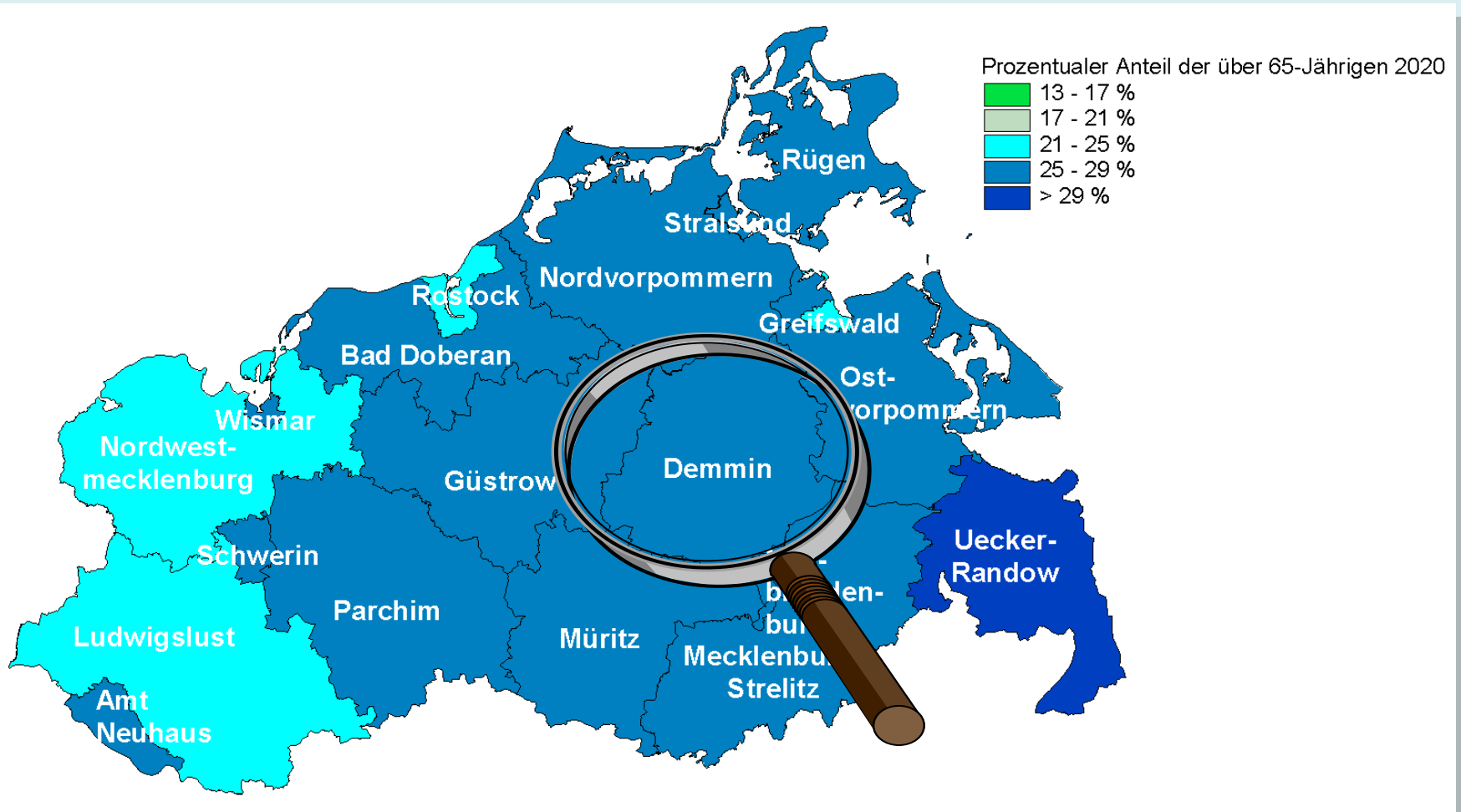


Technologie ist ein Teil

# Demographische Entwicklung in Deutschland



# Demographische Entwicklung in Mecklenburg-Vorpommern

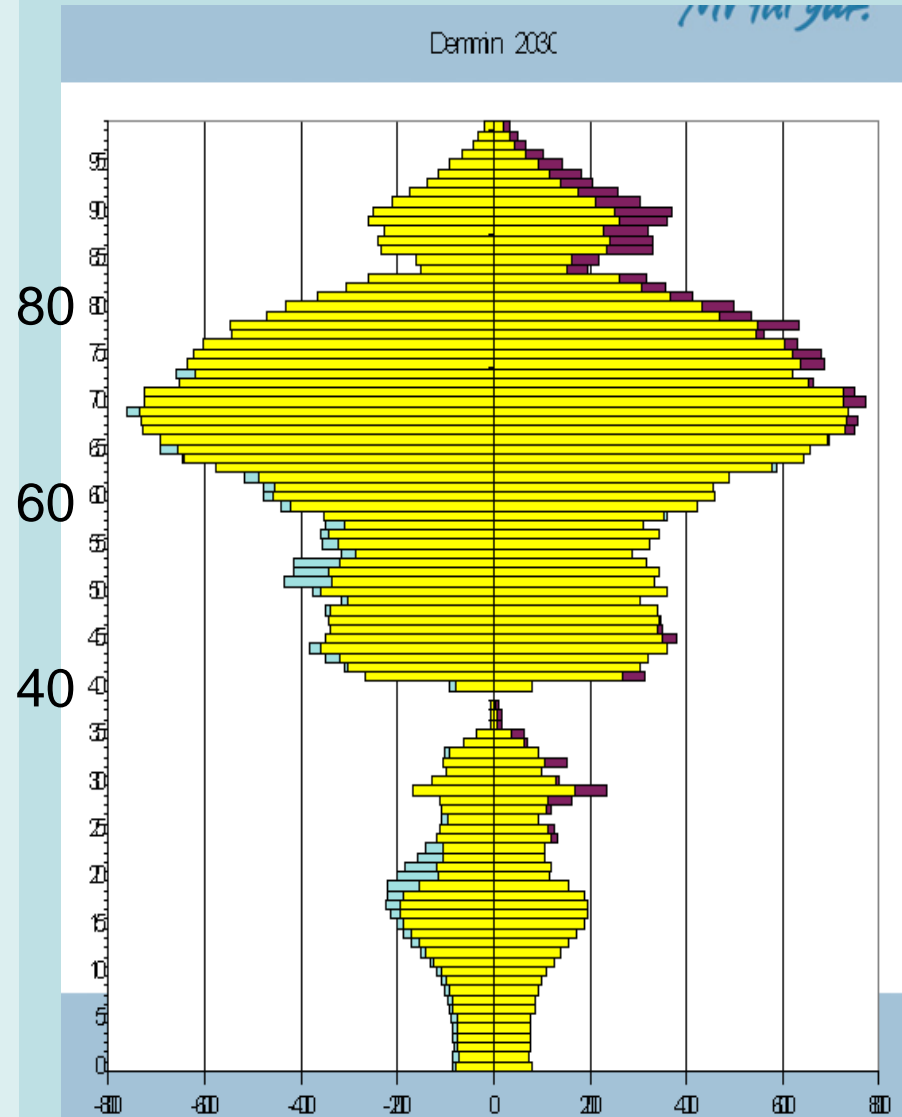


# Demographische Entwicklung in Ostvorpommern



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

## Demmin 2030



- Der demographische Wandel führt erkennbar zu erhöhten Anforderungen an das Gesundheitssystem.
- Die Kombination zunehmender Alterung mit kostenintensivem medizinischen Fortschritt erfordert eine sorgfältige Allokation der Ressourcen.

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 (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.



# Genomics and Personalized Medicine Act (S.976)

## Senator Obama's Introductory Remarks



March 23, 2007

Mr. President, I rise today joined by my colleague Senator Richard Burr, to reintroduce the Genomics and Personalized Medicine Act of 2007. This bill will expand and accelerate scientific advancement in the field of genomics, which is already beginning to change the paradigm of medical practice as we know it, and has profound implications for health and health care in this nation.

3/23/2007--Introduced.

Genomics and Personalized Medicine Act of 2007 –  
Directs the Secretary of Health and Human Services to:

- (1) establish Interagency Working Group
- (2) establish a national biobanking database
- (3) establish a grant program
- (4) improve genetics and genomics training
- (5) contract with the National Academy of Sciences
- (6) conduct an analysis of the public health impact
- (7) expand efforts to educate the public about genomics and its health applications.





Neue Technologien

▣ **Lebenswissenschaften**

▼ **Gesundheitsforschung**

▸ Gebündelte Erforschung  
von Volkskrankheiten

■ **Individualisierte  
Medizin**

▸ Alzheimer

▸ Seltene Erkrankungen

▸ Klinische Studien

▸ Präventions- und  
Ernährungsforschung

▸ Versorgungsforschung

▸ Gesundheitswirtschaft

▸ Lebenswissenschaftliche  
Grundlagenforschung

▸ Internationale

FORSCHUNG



24.05.2011

## → Individualisierte Medizin

Das Verständnis grundlegender Krankheitsmechanismen wächst. Eine auf die individuellen Bedürfnisse und Voraussetzungen zugeschnittene Medizin wird greifbar. Damit rückt auch das Ziel näher, ein selbstbestimmtes Leben im Alter bei gutem Gesundheitszustand zu ermöglichen. Die Bundesregierung unterstützt deshalb die Entwicklung von Diagnostik und Therapie. Dabei spannt sie in der Forschungsförderung den Bogen entlang des Innovationsprozesses von lebenswissenschaftlicher Grundlagenforschung über die klinisch-patientenorientierte Forschung bis zur Marktreife. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Erforschung seltener Krankheiten.

# Individualisierte Medizin (Personalized Medicine)

Geschäftsbericht 2008 Hofmann La Roche



## Der Weg zum medizinischen Fortschritt *Heute und in der Zukunft*

**Personalisierte Medizin** bedeutet die bedarfsgerechte Therapieauswahl aufgrund individueller molekularer Profile. Dabei werden genetische Profile der Patienten berücksichtigt und molekulare Zielstrukturen gezielt angegriffen.



**Status quo**, die Mehrzahl der Patienten wird auf ähnliche Weise behandelt

- Nur 20-60 % der Patienten erhalten eine erfolgreiche Behandlung\*
- Ca. 200.000 Patienten sterben aufgrund von Nebenwirkungen\*

**Zunehmend**, wird die Behandlung durch den Einsatz von Biomarkern ergänzt und auf Patientengruppen ausgedehnt.

\*Medscape Pharmacotherapy 2001

Süddeutsche Zeitung vom 19.07.2011

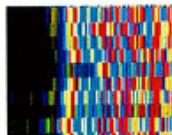


**DKFZ-Chef Wiestler:** „*Neue Ära der*  
deutlich teurer. Kritiker halten das für Geldv



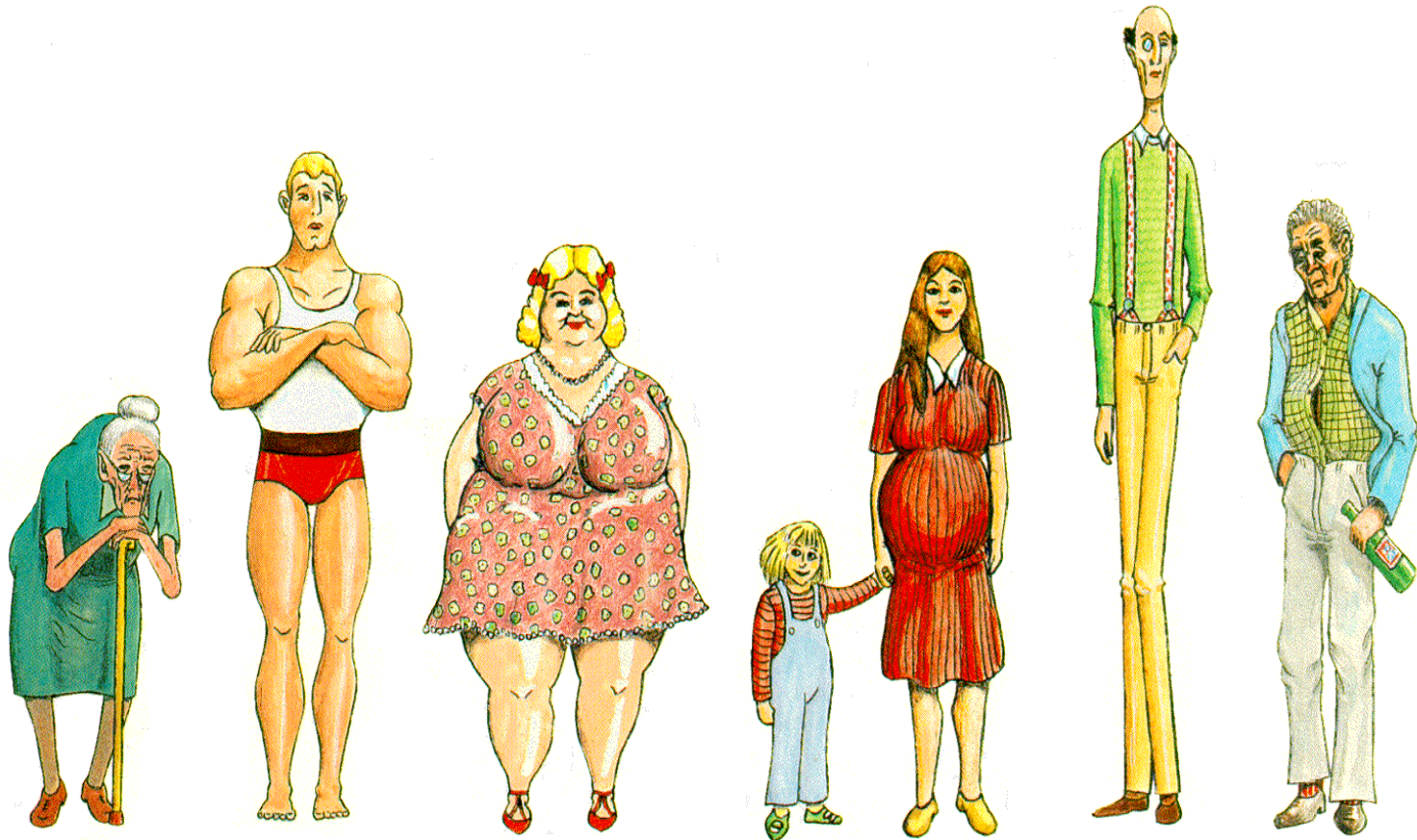
**Mediziner Ludwig:** „*Unseriös und ethisch nicht vertretbar*“

**F**ast scheint es, als hätte Leo Tolstoi mit seinem berühmten Zitat die Entwicklung der Medizin vorausgeahnt: „Jede unglückliche Familie ist auf ihre eigene Art unglücklich“ so hatte es der



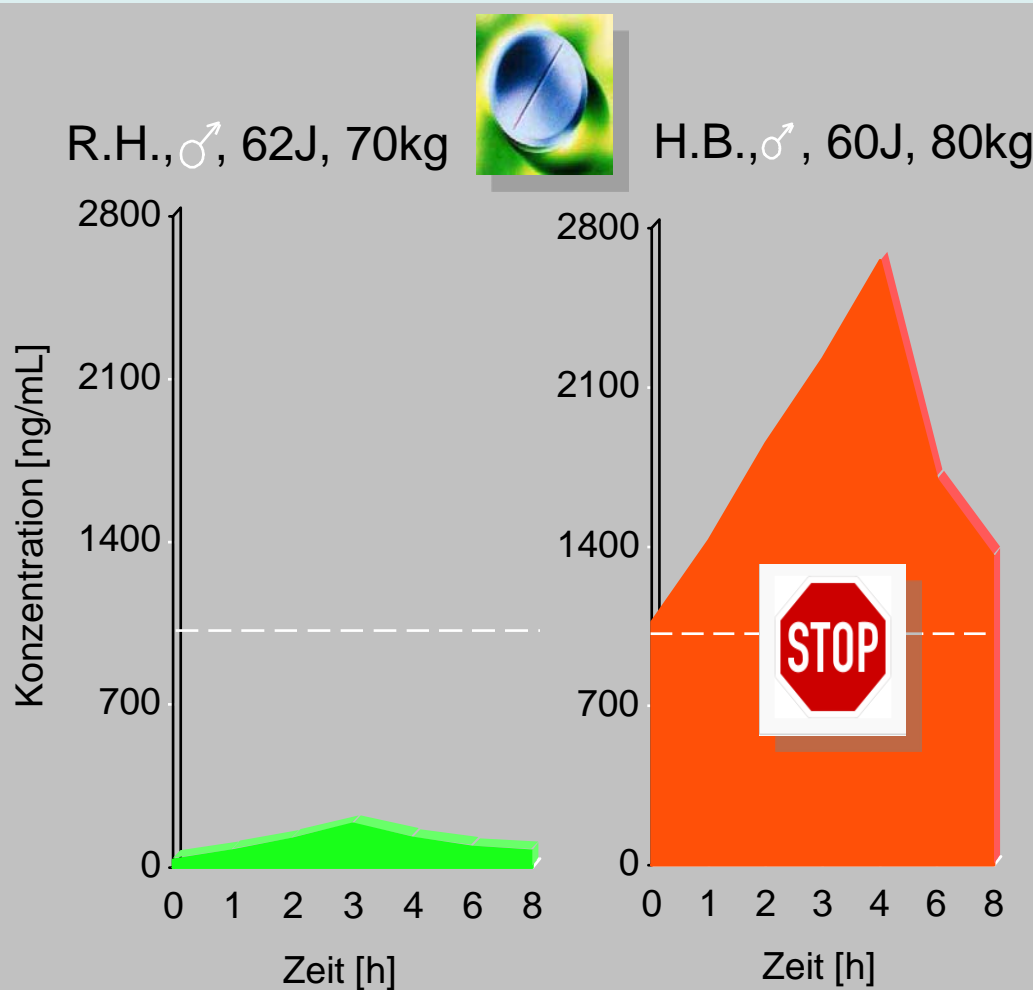


# Individualisierung ist eigentlich ein altes Thema: Beispiel Pharmakogenetik



# Kardiovaskuläre Pharmakogenomik

$\beta$ -Rezeptor Antagonisten werden durch CYP2D6 metabolisiert



JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

June 21, 1990

## GENETIC DRUG METABOLISM IN THE PROPAFENONE

DAVID J. SILBERSTEIN, PH.D.,  
M.D., ALASTAIR J.J. WOOD, M.D.,  
MOOSLEY, M.D., PH.D.

### Concentrations of Propafenone in Metabolizer Phenotype.\*

	225 mg	300 mg
Concentration (micromoles per liter)	1.20 ± 1.14	2.53 ± 2.46
Concentration (ng/mL)	4.75 ± 0.79†	5.46 ± 0.66‡

# Nature Reviews in Genetics, January 2011

## PERSPECTIVES

---

### VIEWPOINT

## Pharmacogenomics: will the promise be fulfilled?

---

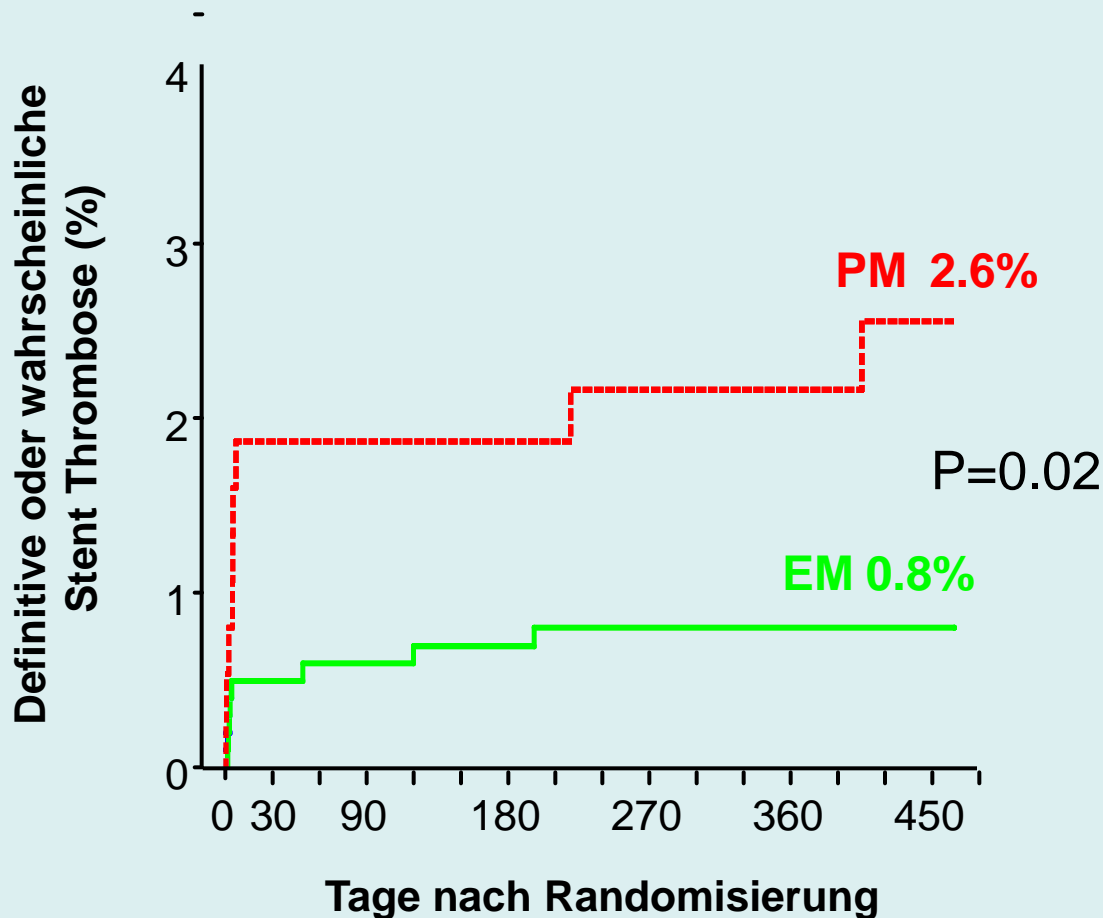
*Russ B. Altman, Heyo K. Kroemer, Catherine A. McCarty, Mark J. Ratain  
and Dan Roden*

Abstract | Tools such as genome resequencing and genome-wide association studies have recently been used to uncover a number of variants that affect drug toxicity and efficacy, as well as potential drug targets. But how much closer are we to incorporating pharmacogenomics into routine clinical practice? Five experts discuss how far we have come, and highlight the technological, informatics, educational and practical obstacles that stand in the way of realizing genome-driven medicine.

# CYP2C19 Effekt auf die Klinischen Ergebnisse bei ACS-Patienten: TRITON-TIMI 38

## Stent Thrombose

**N=1,389**; PM n=375 (27%) EM=1,014 (73%)





# Mangelnde Umsetzung in die Behandlung

nature publishing group



PERSPECTIVES

## COMMENTARIES

### CPT 2010

## A Piece in the Puzzle of Personalized Medicine

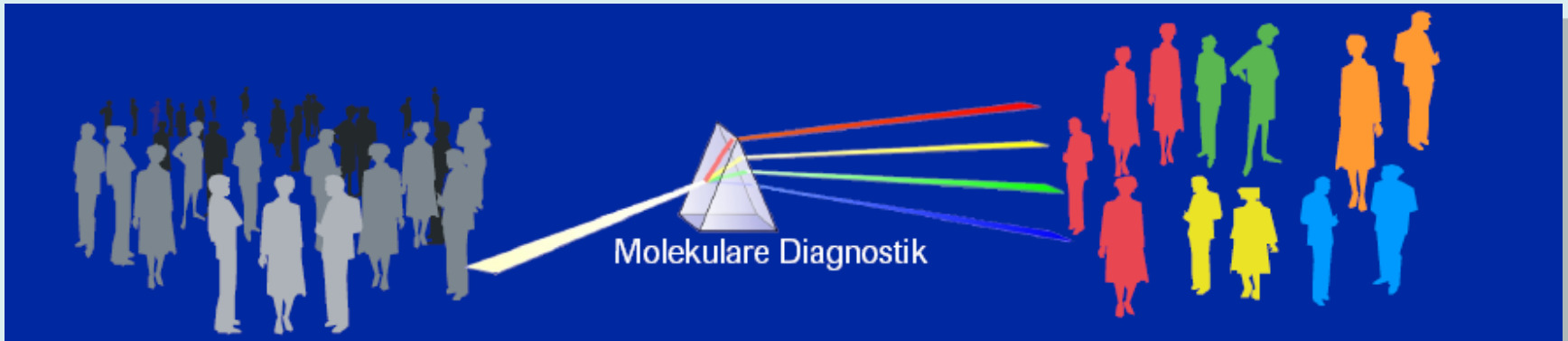
HK Kroemer<sup>1</sup> and HE Meyer zu Schwabedissen<sup>1</sup>

Predicting individual drug response based on inherited factors remains a major challenge. Some examples of significant contributions of single genetic variants to overall therapeutic success of drugs in complex diseases are currently emerging. For most compounds, however, multiple genetic and nongenetic factors will modify drug action. Comprehensive integration of these factors will determine the role of pharmacogenomics for personalized medicine.

tion of cardiovascular disease. Specifically, by inhibiting the hepatic HMG-CoA reductase, statins diminish production of mevalonate and therefore the endogenous cholesterol synthesis. Inhibition of this pathway in turn triggers the synthesis of cell-surface receptors for low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, which then binds and internalizes circulating lipoproteins. Through this mechanism, LDL cholesterol in plasma is significantly reduced, which is the major goal in treatment of hypercholesterolemia.

Statins are associated with rare but major adverse reactions. Adverse events target muscle tissue (myotoxicity), the liver (elevation of transaminase concen-

# Individualisierte Medizin – was ist notwendig?



## Voraussetzungen

- Daten aus der Normalbevölkerung

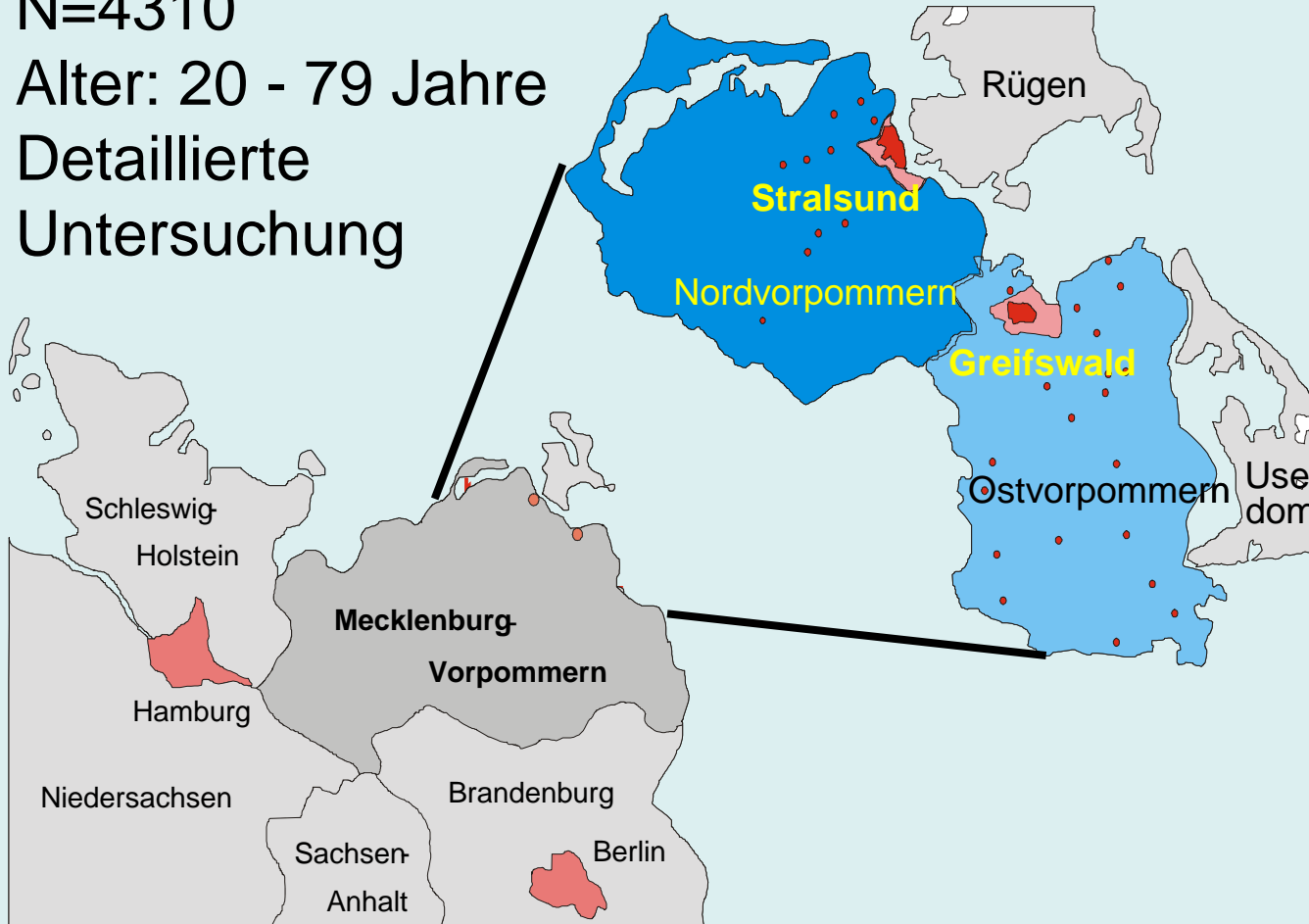


## SHIP – Community Medicine

N=4310

Alter: 20 - 79 Jahre

Detaillierte  
Untersuchung



1997-2001  
SHIP Basis  
Med. Fak.  
BMBF

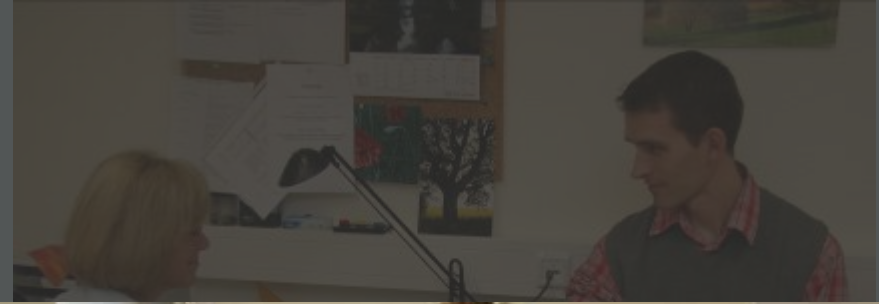
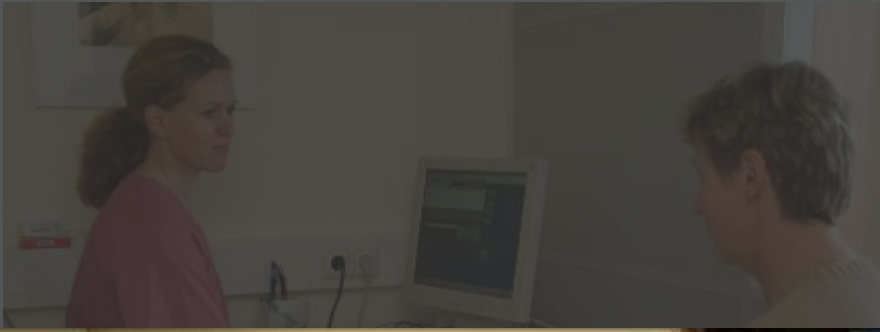
2002-2006  
SHIP-1  
Med. Fak.  
BMBF

2008-2011  
SHIP-2  
Med. Fak.  
Land M-V  
Siemens

# Ziele



1. Prävalenz und Inzidenz häufiger Risikofaktoren und Erkrankungen
2. Assoziationen und Interaktionen häufiger Risikofaktoren und Erkrankungen



# SHIP-2/ SHIP-Trend

- Interview (Lebensstil, Medikation)
- EKG, Blutdruck
- Echo
- US Schilddrüse, Karotiden, Leber
- Zahnstatus
- Kardiopulmonale Belastung
- Endotheliale Dysfunktion
- Dermatologie
- Schlaflabor
- Knochendichte
- Atem-Gas Analyse
- OGTT
- Retina Untersuchung

Plus Biobank



Ernst Moritz Arndt  
Universität Greifswald

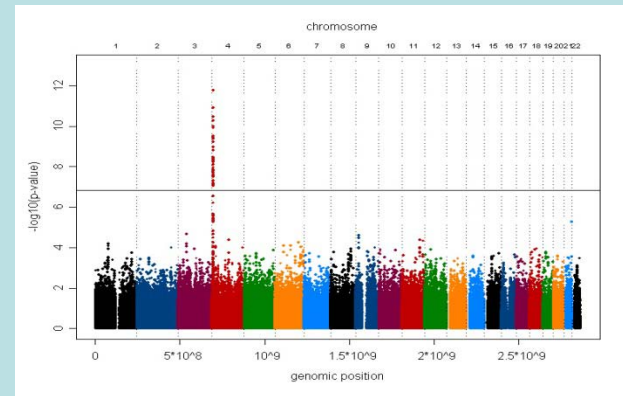
SIEMENS

Gut charakterisierte Bevölkerung



Study of Health in Pomerania

Genomweite SNP Analysen







# Genom-weite Associationen – Das Konzept

SHIP-Studie



Phänotyp

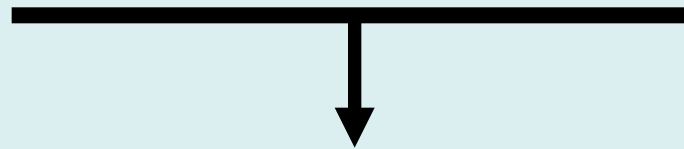
genomische DNA



ChipAnalyse



Genotypen

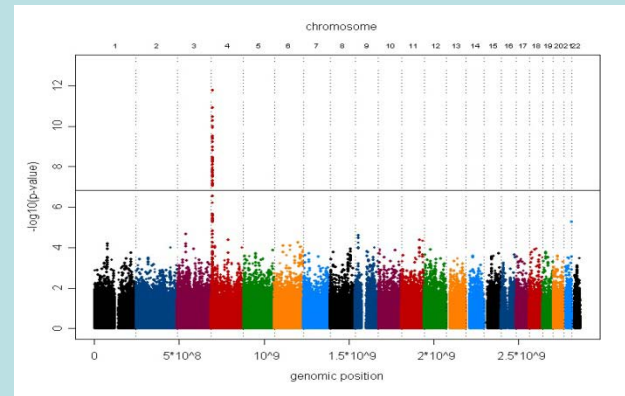


Zusammenhang

Häufig in Kombination mit anderen großen Studien



## Genomweite SNP Analyse



# LETTER

September 11, 2011

doi:10.1038/nature10405

## Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk

The International Consortium for Blood Pressure genome-wide association studies

Blood pressure is a heritable trait<sup>1</sup> influenced by several biological pathways and responsive to environmental stimuli. Over one billion people worldwide have hypertension ( $\geq 140$  mm Hg systolic blood pressure or  $\geq 90$  mm Hg diastolic blood pressure)<sup>2</sup>. Even small increments in blood pressure are associated with an increased risk of cardiovascular events<sup>3</sup>. This genome-wide asso-

was not supported by the current results (Supplementary Table 4). Some of the associations are in or near genes involved in pathways known to influence blood pressure (*NPR3*, *GUCY1A3–GUCY1B3*, *ADM*, *GNAS–EDN3*, *NPPA–NPPB* and *CYP17A1*; Supplementary Fig. 4). Twenty-two of the 28 loci did not contain genes that were a priori strong biological candidates.



3500 Probanden bis April  
2012

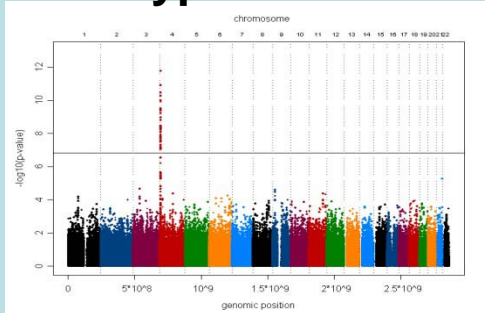


Gloger et al.; Magn Reson Imaging 2010



## kombiniert

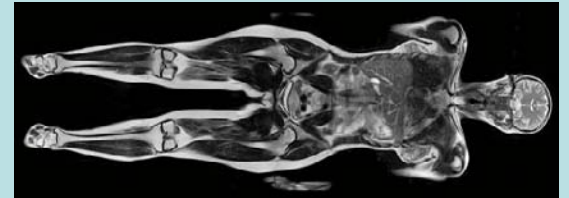
### Genotyp



### Phänotyp



### Bildgebung



Nächster Schritt: Übertragung in die Klinik



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# GANI MED

## Greifswald Approach to Individualized Medicine

- Einführung in die Universitätsklinik
- Interdisziplinärer Ansatz

14 Mio € BMBF

1,4 Mio € Mecklenburg-Vorpommern

## **Strukturbereich**

- Biobanking – Bioinformatik – Medizininformatik – Projektgruppe Individualisierte Medizin
- Nachwuchsförderung und Executive-Programm „Individualisierte Medizin“
- Nachhaltigkeitskonzepte für GANI\_MED

### **Projektbereich 1: Innovative Analytik**

- Personalized Proteomics
- Personalized Metabolomics
- Pharmacogenomics bei unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen

### **Projektbereich 2: Individualisierte Diagnostik und Therapie**

Kohorten für

- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Renale und renovaskuläre Erkrankungen
- Komorbiditäten beim Metabolischen Syndrom
- Nichtetablierte Krankheitsbilder: Beispiel Fettleber

### **Projektbereich 3: Ethik und Gesundheitsökonomie**

- Gesundheitsökonomie
- Konzeptbezogene ethische Fragen
- Probandenethik

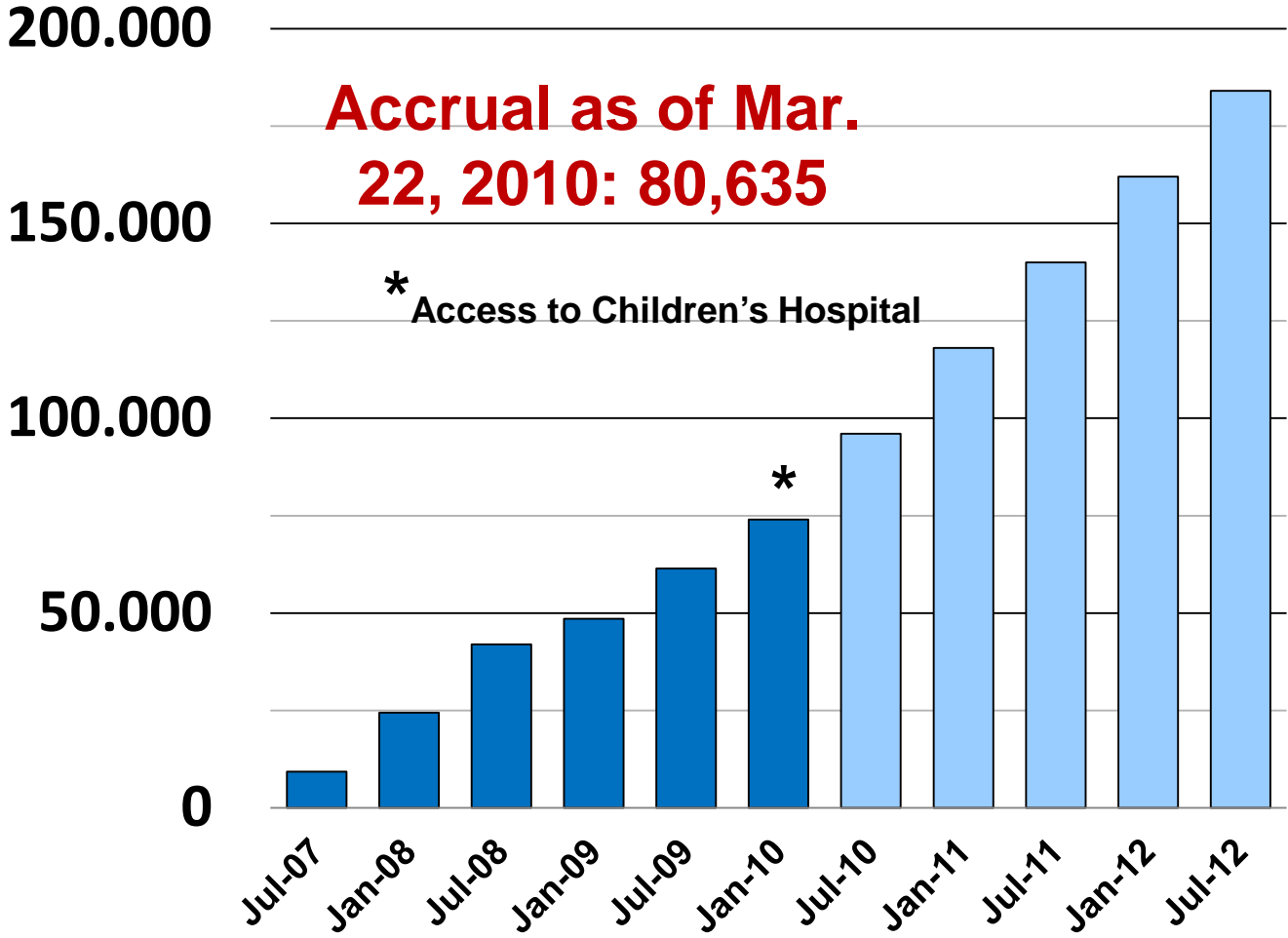
GANI  MED

Grundstrukturen





# Probensammlung in klinischer Routineversorgung Vanderbilt University, Nashville, USA



D.M. Roden  
et al, 2011



Projekt Bereich 1

## **Innovative analytische Methoden**

- Personalized Transcriptomics / Proteomics
- Personalized Metabolomics (NMR-Fingerprints)
- Pharmakogenomik



PubMed  
Central

Search

Journal List



NIH Public Access  
Author Manuscript

Accepted for publication in a peer reviewed journal

About Author manuscripts

Submit a manuscript

## Abstract

[Other Sections](#) ▼

Emerging technologies allow the high-throughput profiling of metabolic status from a blood specimen (metabolomics). We investigated whether metabolite profiles could predict the development of diabetes. Among 2,422 normoglycemic individuals followed for 12 years, 201 developed diabetes. Amino acids, amines, and other polar metabolites were profiled in baseline specimens using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Cases and controls were matched for age, body mass index and fasting glucose. Five branched-chain and aromatic amino acids had highly-significant associations with future diabetes: isoleucine, leucine, valine, tyrosine, and phenylalanine. A combination of three amino acids predicted future diabetes (>5-fold higher risk for individuals in top quartile). The results were replicated in an independent, prospective cohort. These findings underscore the potential importance of amino acid metabolism early in the pathogenesis of diabetes, and suggest that amino acid profiles could aid in diabetes risk assessment.

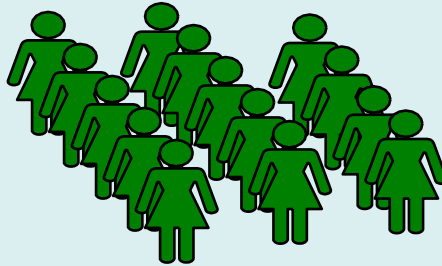
## Individualisierte Diagnostik und Therapie

- Kardiovaskuläre Erkrankungen (Diastolische Dysfunktion)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall)
  - Renale und renovaskuläre Erkrankungen (Progression)
  - Metabolisches Syndrom (Komorbiditäten)
  - Nichtetablierte Krankheitsbilder: Beispiel Fettleber
- .....und viele mehr: Pulmonologie, Transfusionsmedizin, Anästhesie

# Vergleich von **Patienten** und **gesunden Kontrollpersonen**

---

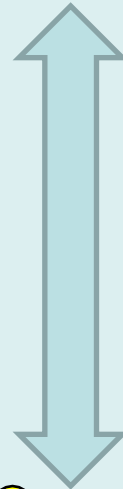
Patienten mit Fettleber



**Klinik**

**Bildgebung**

**Molekularbiologie**

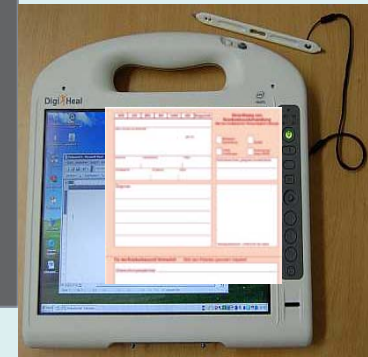
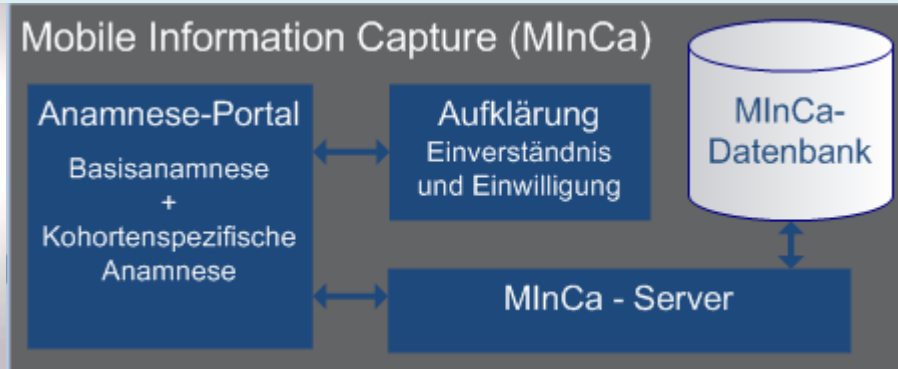


**Risikofaktoren  
der Erkrankung**



Gesunde  
Kontrollen(SHIP)

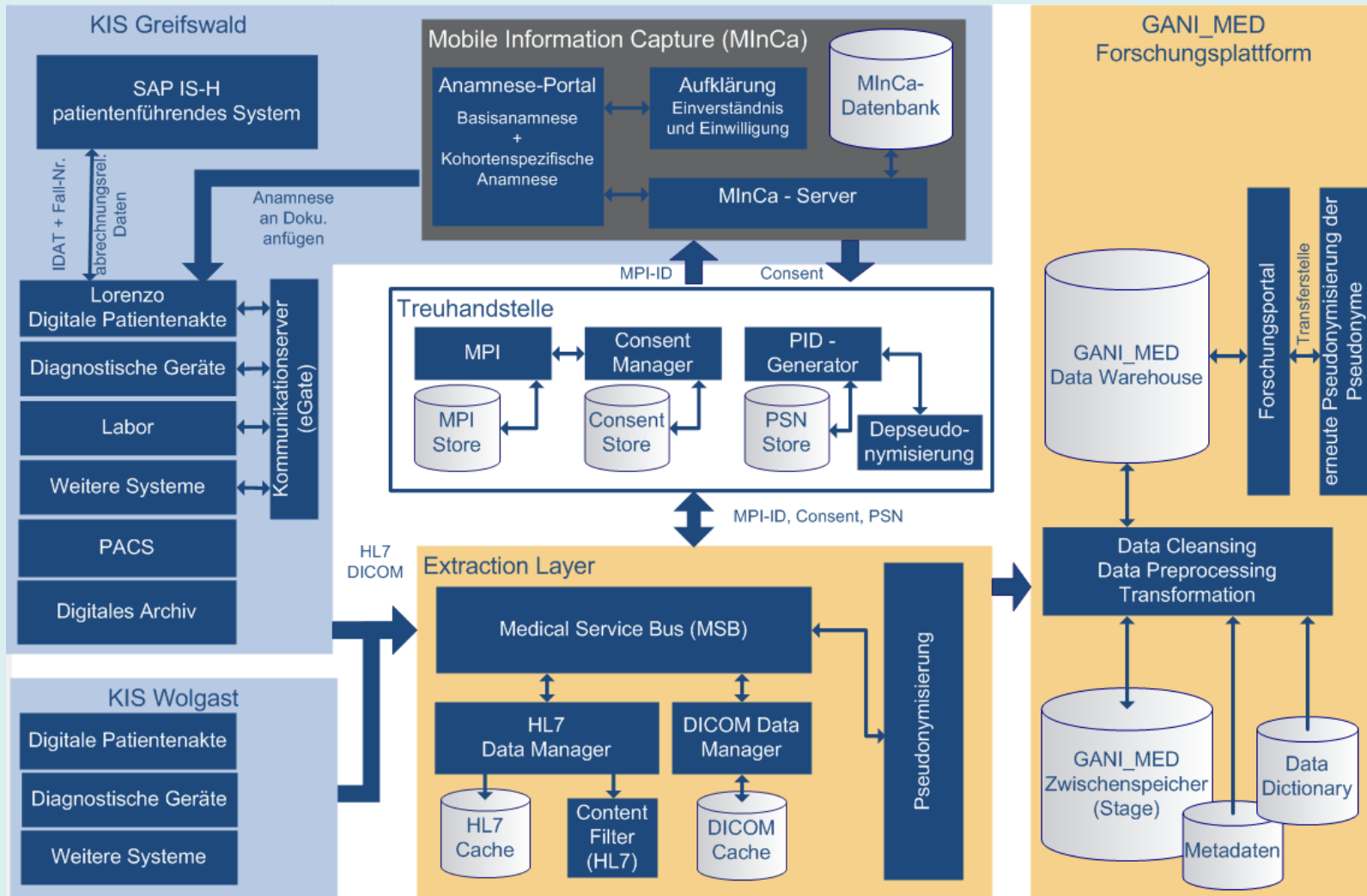
# Neue Krankenhausinformatik



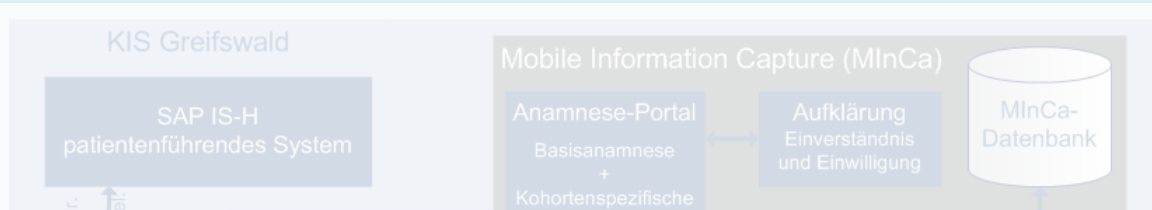
Kombiniert mit Biobank

# Design and Architektur der elektronischen GANI\_MED Forschungsplattform

Wolfgang Hoffmann 2011

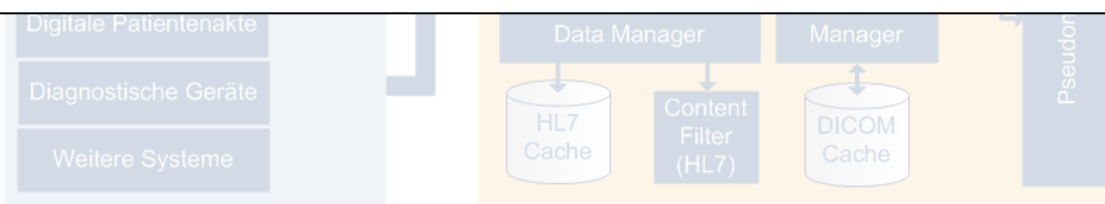
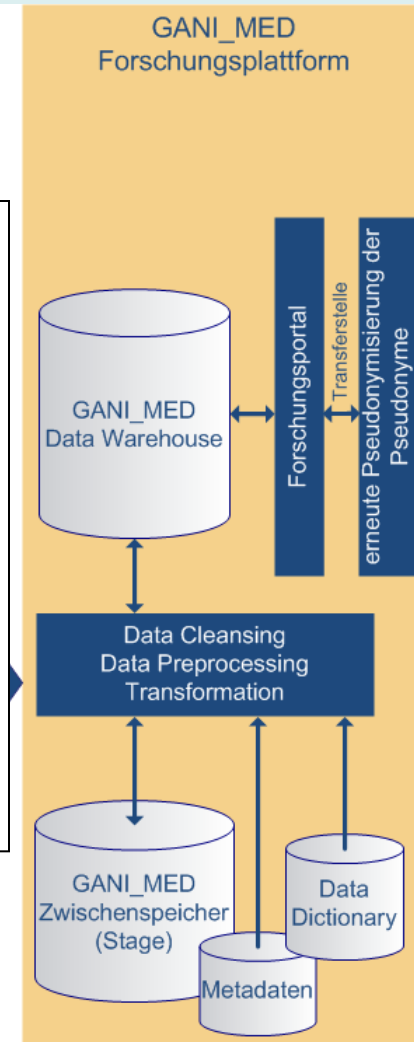


# Design and Architektur der elektronischen GANI\_MED Forschungsplattform



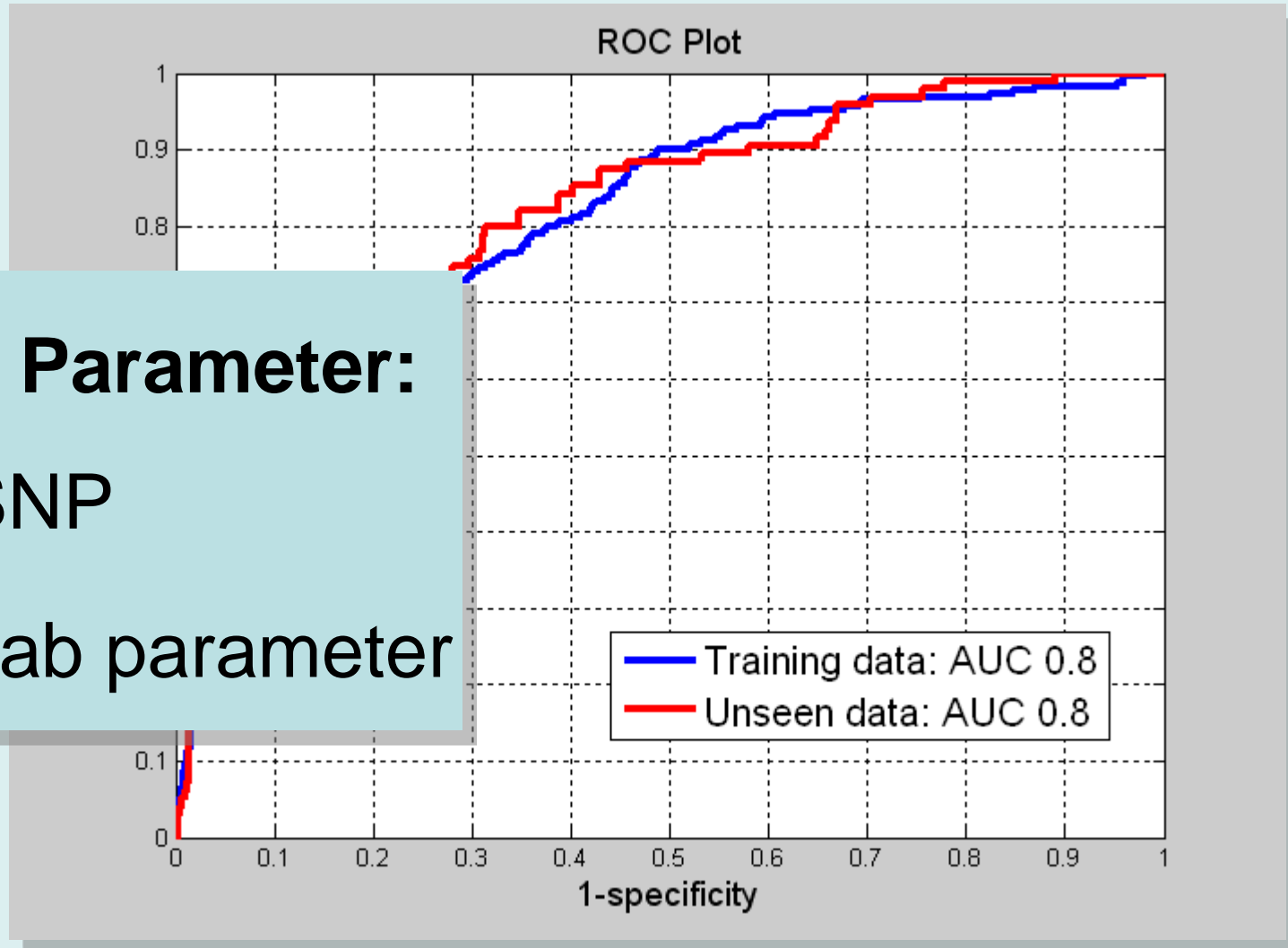
## GANI\_MED Forschungsplattform:

- integriertes Data Warehouse für:
  - Integration der Klinischen Daten von allen Kohortenpatienten (individuelles Einverständnis)
  - Integration von Klinischen Daten der Klinikpatienten (Einverständnis zu Forschung)
- Generierung eines epidemiologischen Forschungs-Werkzeugs in GANI\_MED





# Ein personalisiertes prädiktives Modell für das Risiko von Bluthochdruck in einer gesunden Population: 2011



**Zwei Parameter:**

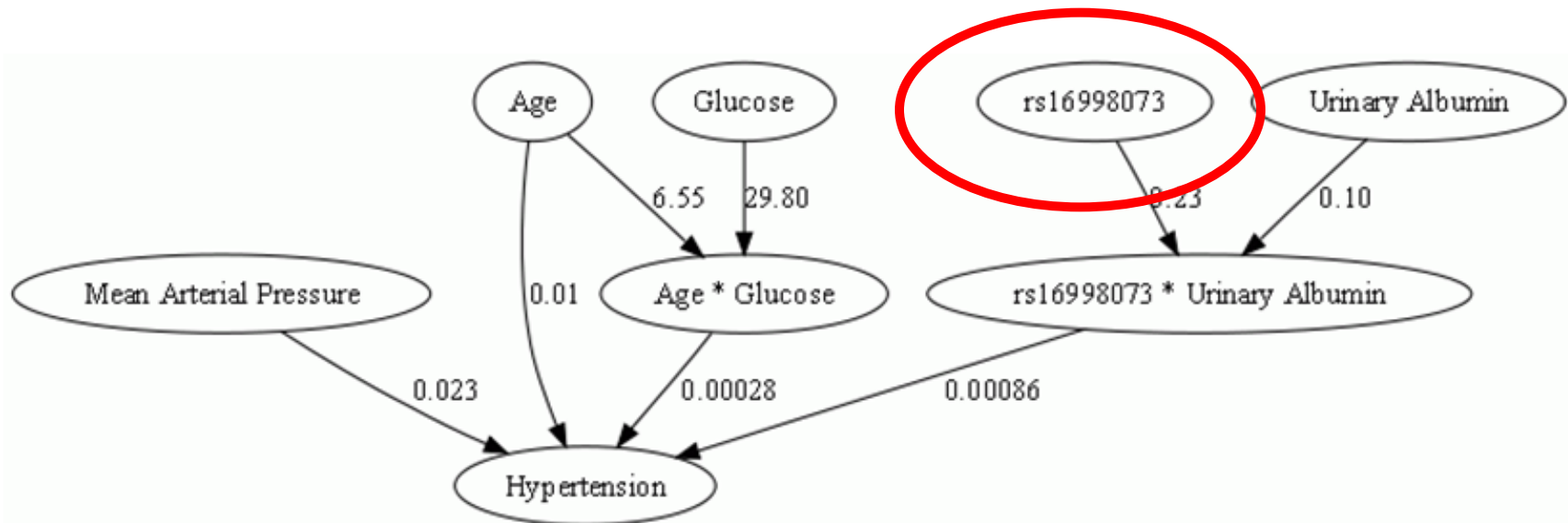
P1 SNP

P2 Lab parameter

## A combined diagnostics model for the prediction of hypertension

Henry Völzke<sup>1\*</sup>, Glenn Fung<sup>2\*</sup>, Till Itterman<sup>1</sup>, Shipeng Yu<sup>2</sup>, Sebastian E. Baumeister<sup>1</sup>,  
Marcus Dörr<sup>1</sup>, Wolfgang Lieb<sup>1</sup>, Uwe Völker<sup>1</sup>, Allan Linneberg<sup>3</sup>, Torben Jørgensen<sup>3,4</sup>,  
Stephan B. Felix<sup>1</sup>, Rainer Rettig<sup>1</sup>, Bharat Rao<sup>2</sup>, and Heyo K. Kroemer<sup>1</sup>

Figure 1



# Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure

Christopher Newton-Cheh<sup>1-3,94\*</sup>, Toby Johnson<sup>4-6,94</sup>, Vesela Gateva<sup>7,94</sup>, Martin D Tobin<sup>8,94</sup>, Murielle Bochud<sup>5</sup>, Lachlan Coin<sup>9</sup>, Samer S Najjar<sup>10</sup>, Jing Hua Zhao<sup>11,12</sup>, Simon C Heath<sup>13</sup>, Susana Eyheramendy<sup>14,15</sup>, Konstantinos Papadakis<sup>16</sup>, Benjamin F Voight<sup>1,3</sup>, Laura J Scott<sup>7</sup>, Feng Zhang<sup>17</sup>, Martin Farrall<sup>18,19</sup>, Toshiko Tanaka<sup>20,21</sup>, Chris Wallace<sup>22-24</sup>, John C Chambers<sup>9</sup>, Kay-Tee Khaw<sup>12,25</sup>, Peter Nilsson<sup>26</sup>, Pim van der Harst<sup>27</sup>, Silvia Polidoro<sup>28</sup>, Diederick E Grobbee<sup>29</sup>, N Charlotte Onland-Moret<sup>29,30</sup>, Michiel L Bots<sup>29</sup>, Louise V Wain<sup>8</sup>, Katherine S Elliott<sup>19</sup>,

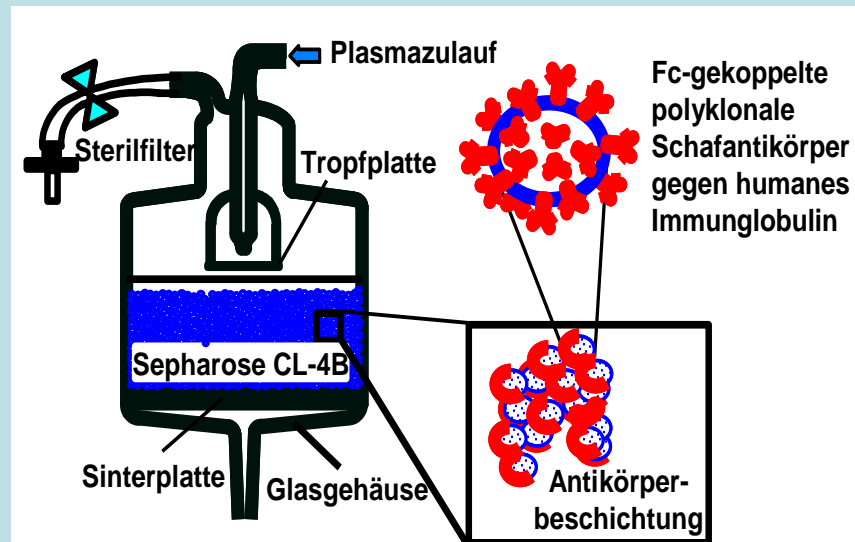
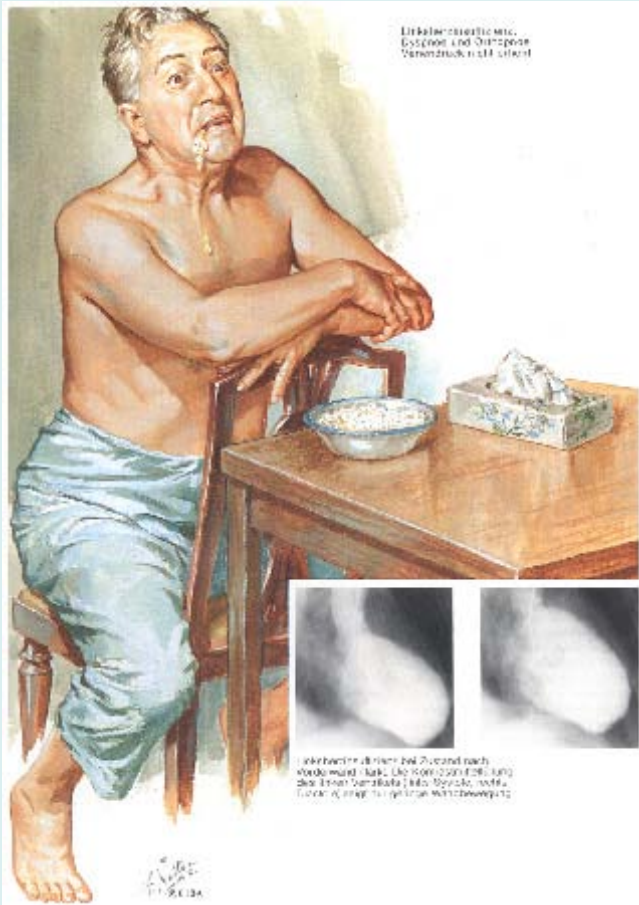
<i>PRDM8</i>	DBP	rs16998073	T	1	0.21	26,106	0.65 (0.11)	$7 \times 10^{-9}$		
<i>FGF5</i>		(81,541,520)		2a	0.29	53,508	0.50 (0.07)	$6 \times 10^{-13}$	$r^2 = 0.09\%$	
<i>c4orf22</i>		Upstream <i>FGF5</i>		2b	0.24	22,009	0.36 (0.12)	0.003	0.50 (0.05)	$1 \times 10^{-21}$ 101,623

SNP lokalisiert 3.4 kb upstream vom *fibroblast growth factor (FGF) 5* gene auf 4q21

Kombination von SNP und Phänotyp ermöglicht Assoziation

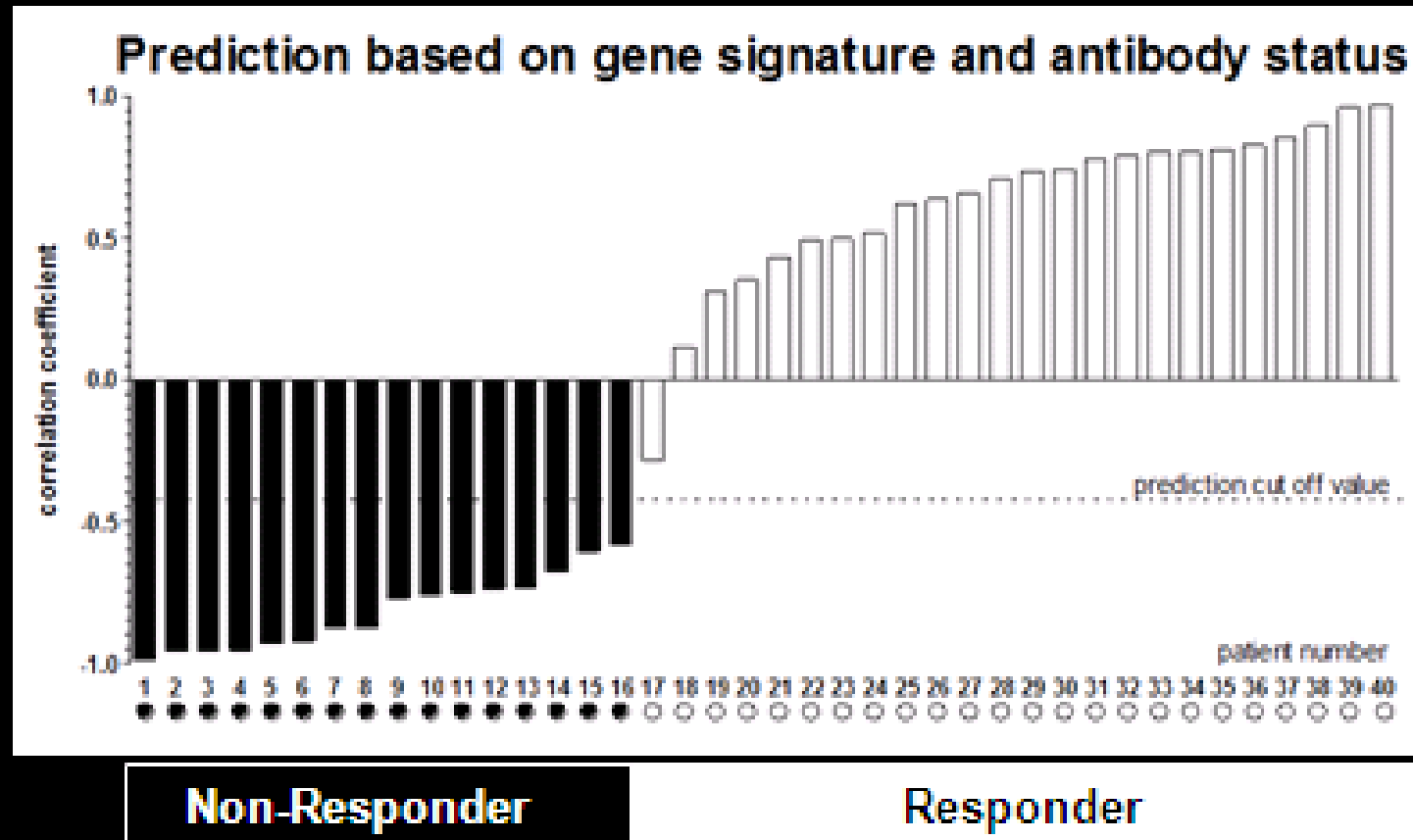
# GANI MED

# Therapiebereich



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

# Classification of patients at baseline





# Comparing different scientific approaches to personalized medicine: research ethics and privacy protection

In this article, two different scientific approaches to personalized medicine are compared. BioVU is a genomic biorepository at Vanderbilt University Medical Center in Nashville, TN, USA. Genetic biosamples are collected from leftover clinical blood samples; medical information is derived from an electronic medical records. Greifswald Approach to Individualized Medicine is a research resource at the University of Greifswald, Germany comprised of clinical records combined with biosamples collected for research. We demonstrate that although both approaches are based on the collection of clinical data and biosamples, different legal milieus present in the USA and Germany as well as slight differences in scientific goals have led to different 'ethical designs'. While BioVU can successfully operate with an 'opt-out' mechanism, an informed consent-based 'opt-in' model is indispensable to allow GANI\_MED to reach its scientific goals.

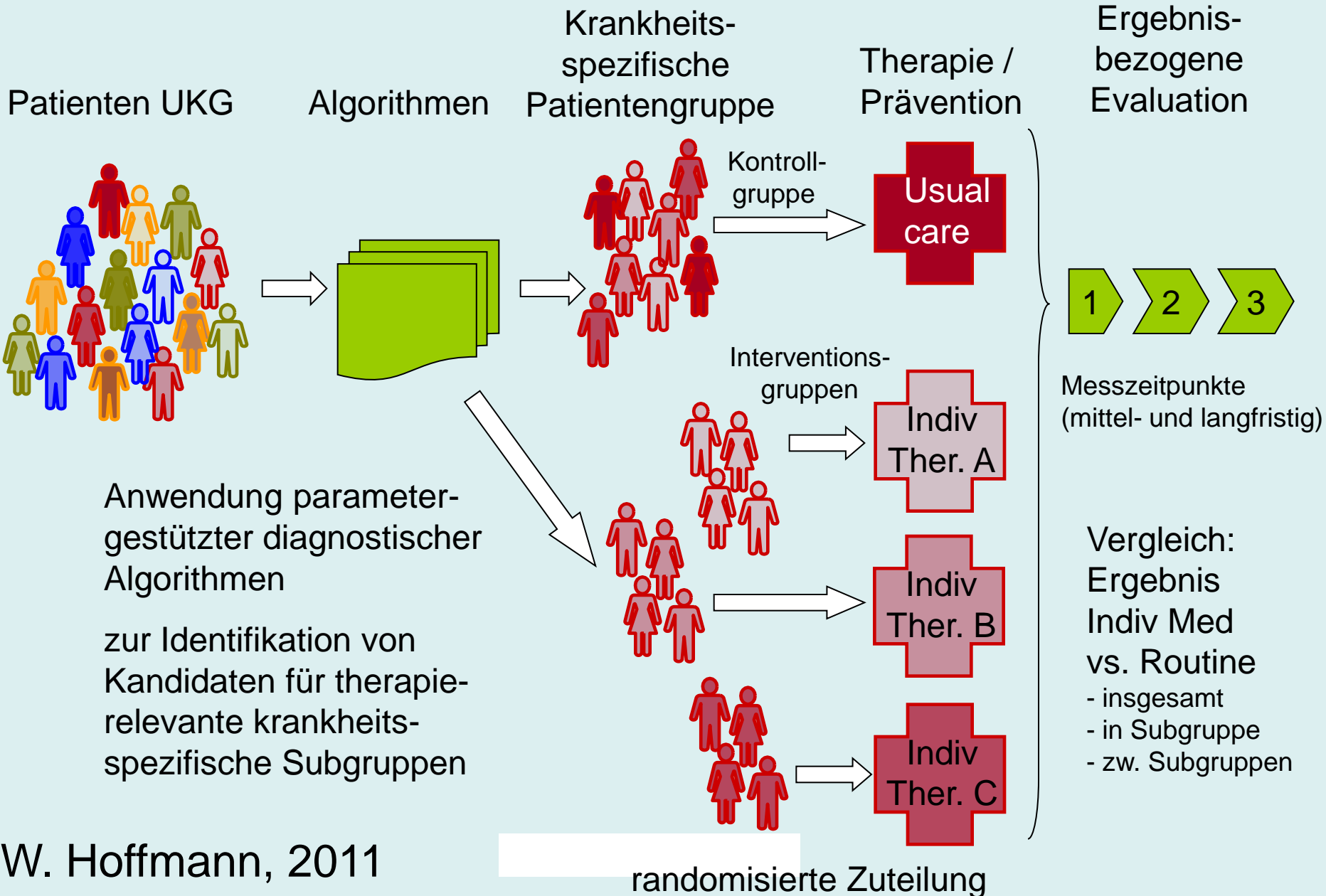
**KEYWORDS:** biorepositories ■ personalized medicine ■ research ethics  
■ research regulation

Applied genetic research has answered numerous questions concerning the factors that contribute to the inheritance, causation and severity of human diseases. While earlier phases of research have tended to concentrate on straightforward genetic inheritance and causation, advances in

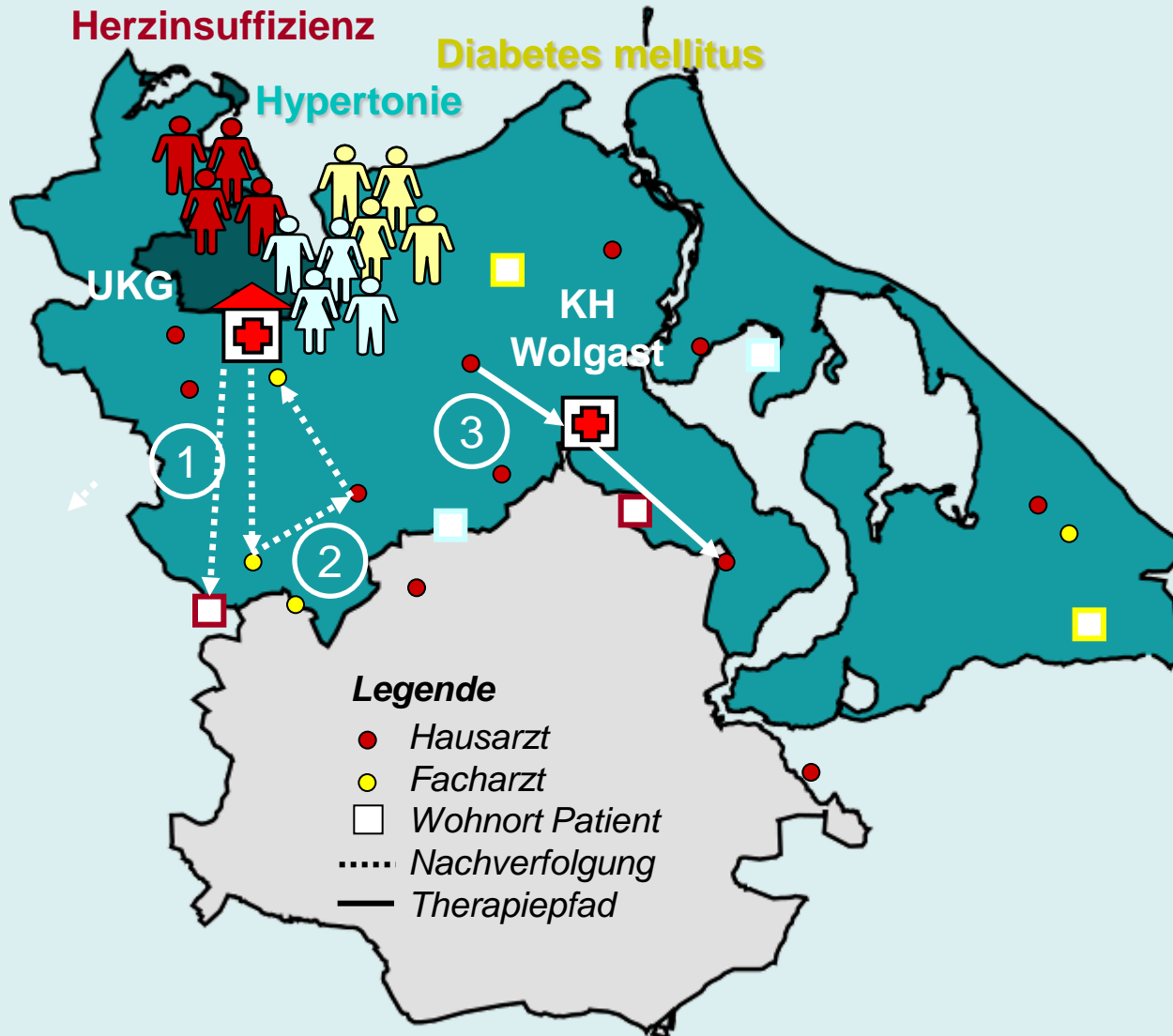
treatment will be improved by using the knowledge about physiological risks and genetic predispositions to customize therapeutic strategies and diagnostic evaluation. Since the detection and measurement of biomarkers will be the key to this approach, much of the current research in

Martin Langanke<sup>1</sup>,  
Kyle B Brothers<sup>1,2</sup>,  
Pia Erdmann<sup>1</sup>,  
Jakob Weinert<sup>1</sup>,  
Janina Krafczyk-Korth<sup>3</sup>,  
Marcus Dörr<sup>4</sup>,  
Wolfgang Hoffmann<sup>3</sup>,  
Heyo K. Kroemer<sup>5</sup>

# Die Entwicklung personalisierter Medizin



# Personalisierte Medizin und regionale Versorgung



**Stufe 1:**  
Nachverfolgung der  
Patientenkohorten (z.B.  
Mortalität, Morbidität)

**Stufe 2:**  
Sektorübergreifende  
Nachverfolgung mittels  
regionaler integrierter  
Patientenakte

**Stufe 3:**

- Implementation  
individueller regionaler  
Therapiepfade,
- Übernahme globaler  
krankheitsspezifischer  
Budgetverantwortung,  
-ergebnisbasierte und  
gesundheitsökonom.  
Evaluation

W. Hoffmann, 2010

0 5 10 15 20 25 Kilometer

27.10.2009

N  
© ICM EMAU 2009





# Acknowledgements:



Henry Völzke  
Wolfgang Hoffmann  
Rainer Biffar  
Ulrich John  
Norbert Hosten



Michael Hecker  
Uwe Völker  
Henry Völzke  
Wolfgang Hoffmann  
Wolfgang Lieb

Matthias Nauck  
Stefan Felix  
Marek Zygmunt  
Konrad Ott  
Heinrich Assel

The logo for GANI\_MED features the text "GANI" in a large, black, sans-serif font, followed by a blue fingerprint graphic, and then "MED" in the same large, black, sans-serif font. A horizontal line is positioned below the fingerprint graphic.

[http://www.medizin.uni-greifswald.de/gani\\_med/](http://www.medizin.uni-greifswald.de/gani_med/)

The logo for SIEMENS is the word "SIEMENS" in a large, bold, blue, sans-serif font.

Hermann Requardt  
Jürgen Simon  
Herbert Frischmann  
Erich R. Reinhardt

Eng und erfolgreich sei die Zusammenarbeit, sagt Siemens-Manager Dr. Jürgen Simon, aber nicht repräsentativ. Denn sein Konzern konzentriert sich in der Regel auf Kooperationen, die sich auch „wirtschaftlich sinnvoll in das bestehende Portfolio integrieren lassen“.

**Gesundheits Wirtschaft, Juni 2011**

# Bauliche Voraussetzungen für Personalisierte Medizin an der Universitätsmedizin in Greifswald



# Eine 555 Jahre alte Medizin...

NORWEGEN



POLEN

• BERLIN