

Quellen für die Biomarkerforschung

Gesunde Plasmareferenzpanels und sequenzielle prädiagnostische Proben dienen als neue Quellen für die Biomarkerforschung.



Dr. Silke Martin, Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, München

Eine verlockende Vision: die Krankheit bereits vor dem Ausbruch der Symptome erkennen und somit früh intervenieren, um den Krankheitsverlauf zu verzögern oder sogar zu verhindern.

Bereits von jeher suchen Menschen Antworten auf die Fragen: Wieso entstehen Krankheiten? Wie ist ihr Verlauf? Wie können sie behandelt werden? Vieles ist erforscht, und die Therapie ist durch Erkenntnisse darüber, wie DNA, Proteine, Metabolite, Lipide, Hormone und andere Zell- und Stoffwechselprodukte zusammenwirken und wie diese die Biologie der Krankheit beeinflussen, heute so zielgerichtet wie nie zuvor.

Jede zielgerichtete Therapie erfordert jedoch eine spezifische und sensitive Diagnostik. Deshalb geht die Entwicklung neuer Medikamente und Therapieformen einher mit der Erforschung von krankheitsspezifischen Markern, die sich für den Einsatz in der Diagnostik eignen. Weltweit beschäftigt Biomarkerforscher die Frage, ob eine Krankheit genetisch determiniert oder auf eine Fehlregulation der biologischen Prozesse zurückzuführen ist – hervorgerufen

durch interne oder externe Faktoren. Die Entdeckung von Biomarkern, die mit Entstehen und Verlauf einer Krankheit korrelieren, würde zusätzliche Möglichkeiten für Diagnose, Prävention, Intervention und Therapie eröffnen.

Nur wenige Krankheiten sind auf einen einzelnen Gendefekt zurückzuführen. Die Komplexität der Pathogenesen deutet darauf hin, dass viele Faktoren ineinander wirken und somit es auch viele Biomarker zu entdecken gilt, die eventuell auch noch individuell ausgeprägt sind. Deshalb erfordert die Erforschung von Biomarkern Probenmaterial von vielen verschiedenen Individuen. Diese Erkenntnis legte den Grundstein für die Etablierung von Biobanken.

Krankheits- und bevölkerungsbezogene Biobanken

Als Biobanken werden Sammlungen von Probenmaterial und die damit verbundenen Daten bezeichnet. Sie können alternativ krankheits- und bevölkerungsbezogen sowie mit unterschiedlichen Zielsetzungen aufgebaut sein. Krankheitsbezogene Biobanken lagern biologisches Probenmaterial von Patienten, die während oder auch nach der Behandlung eines Patienten entnommen werden, zum Beispiel Tumorgewebeschnitte, Blutproben oder Urinproben. Die Betreiber bevölkerungsbezogener Biobanken sammeln prospektiv Proben und Daten von gesunden Menschen, um zu einem späteren Zeitpunkt zu prüfen, wer von den damals gesunden Individuen im Laufe der Zeit erkrankt. Der Wert der Biobanken steigt dabei mit der Anzahl der Teilnehmer (Patienten und Gesunde), der Anzahl der Proben und Datensätze und nicht zuletzt mit den Standards, die der Proben- und Datensammlung zugrunde liegen. Denn die Untersuchung der Proben aus dem einen wie auch dem anderen



Biobankenmodell soll Erkenntnisse über krankheitsbezogene Biomarker liefern, möglichst unbeeinflusst von äußeren Einflussfaktoren.

Mit seiner 2006 gegründeten „BIOBANK der Blutspender“ leistet der Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes einen innovativen und entscheidenden Beitrag zur biomedizinischen Forschung. Mit über drei Millionen regulär eingelagerten Plasmaproben von bayerischen Blutspendern verfügt der Blutspendedienst des BRK über eine der größten sequenziellen Probensammlungen weltweit. Da der BRK Blutspendedienst jährlich rund 500.000 Spenden von ca. 250.000 Spendern entnimmt, kommen täglich mehr als 2.000 Proben hinzu.

Aus Gründen der Rückverfolgbarkeit einer Spende sind Blutspendedienste verpflichtet, eine Nachuntersuchungsprobe für mehrere Jahre vorzuhalten. Mit Gründung der BIOBANK wurden die ethischen und datenschutzrechtlichen Voraussetzungen geschaffen, die vorhandenen Proben mit dem Einverständnis der teilnehmenden Spender über den vorgeschriebenen Zeitraum

hinaus zu lagern und für wissenschaftliche Forschung zur verwenden. Heute sind bereits mehr als 70.000 Blutspender beim BRK Blutspendedienst auch als Biobankteilnehmer registriert und unterstützen das Projekt. Auf diese Weise verfügt die BIOBANK der Blutspender über derzeit weit mehr als vier Millionen Plasmaproben und somit über eine aussagekräftige Ressource für die Biomarkerforschung.

Frühzeitige Hinweise auf Krankheit?

Die Proben aus der Biobank können für zwei substanzielle Fragestellungen genutzt werden: Gibt es bereits viele Jahre vor dem Ausbruch einer Erkrankung Hinweise im Blut des späteren Patienten? Und: Kommen krankheitsbezogene Biomarker auch in der gesunden Bevölkerung vor; wenn ja, in welcher Ausprägung und Konzentration?

Für die Erforschung prädiagnostischer Biomarker eignen sich die Proben von Spendern, die über viele Jahre hinweg regelmäßig beim BRK Blutspendedienst gespendet haben und

zu einem späteren Zeitpunkt erkranken. Da bei jeder Blutspende, also zu einem Zeitpunkt, wo der Blutspender offensichtlich gesund war, auch eine Blutprobe eingefroren wurde und die Blutspender in der Regel mehrmals pro Jahr über viele Jahre hinweg Blut spenden, können die sequenziellen Proben retrospektiv analysiert werden. Die BIOBANK verfügt über viele solcher historischen Proben von Spendern, die an einer schwerwiegenden Krankheit leiden. Entwickler von Tests in den Bereichen Onkologie, KHK oder Diabetes können sich mit ihren Fragestellungen an die BIOBANK wenden. Für die Studien geeignete Blutproben mit den dazugehörigen medizinischen Daten werden dann über die BIOBANK mit dem Einverständnis der Spender pseudonymisiert (mit Nummerncode ohne Nennung persönlicher Daten) zur Verfügung gestellt.

Referenzdaten von gesunden Spendern

Für die Entwicklung diagnostischer Tests werden aber nicht nur biologische Proben von Patienten benötigt, sondern auch von gesunden Menschen, um die beiden Probenkollektive miteinander zu vergleichen. Entwickler in Hochschulen und Industrie haben meist Zugang zu Patientenproben aus dem klinischen Alltag, häufig fehlen jedoch passende Kontrollen aus der gesunden Bevölkerung. Um diese Lücke zu schließen, entwickelte der BRK Blutspendedienst nun ein neues Biobankprodukt, die Plasma Reference Panels.

Die Blutproben für die Biobank der BRK Blutspendedienst stammen von Gesunden. Denn die Proben werden im Zuge einer Blutspende entnommen, und Blut spenden darf nur, wer gesund ist. Anders als bei den oben beschriebenen Nachuntersuchungsproben,

prozessiert nach den regulatorischen Vorgaben, werden die Proben für die Plasma Reference Panels unmittelbar nach der Blutabnahme zentrifugiert, bei 4°C zwischengelagert, aliquotiert und anschließend bei -80°C kältegelagert. So bleibt der physiologische Zustand der Proben weitgehend erhalten.

Die Proben werden für verschiedene Anwendungen vorkonfektioniert (PlasmaRef Panel): Neben einem Bevölkerungsquerschnitt stehen auch alters- und geschlechtsspezifische Referenzpanels zur Verfügung. Neben den demografischen Daten der Spender (Altersgruppe, Geschlecht) können auch für spezielle Fragestellungen relevante Daten (z.B. BMI, Raucherstatus) erhoben werden. Forscher können beispielsweise mit definierten Anfragen die Datenbank zu Rate ziehen, beispielsweise mit Proben von Spendern, bei denen später eine bestimmte Erkrankung zutage kam.

Die Selektion der Spender und die Prozessierung der Proben finden streng kontrolliert unter GMP (Good Manufacturing Practice)-Bedingungen statt. Die BIOBANK selbst ist ISO 9001 zertifiziert. So wird eine gleichbleibend hohe Qualität gewährleistet – eine wesentliche Voraussetzung für klinische Entwicklungen. Institute und medizinische Einrichtungen haben die Möglichkeit, gezielt vorzugehen und Proben eines Menschen aus seiner gesunden mit denen seiner erkrankten Phase zu matchen. Schließlich lassen sich die Spender identifizieren, bei denen im Verlauf ihres Blutspendens eine bestimmte Krankheit auftrat.

Die Plasma Reference Panels wurden im Rahmen der Analytica 2014 in München erstmals vorgestellt und können ab sofort über die BIOBANK beim BRK Blutspendedienst bezogen werden.