BEDEUTUNG VON BIOMARKERN: WAS SAGT UNS DAS BLUT ÜBER DEN MUSKEL?

PD Dr. rer. nat. Andreas Roos

Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

Heimer Institut
Muskelforschung am Bergmannsheil

isas Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V.

Leibniz Association

Federal Ministry of Education and Research

BIOMARKER: DEFINITION UND ANFORDERUNGEN

Was erwarten wir und was können wir realistisch erwarten?

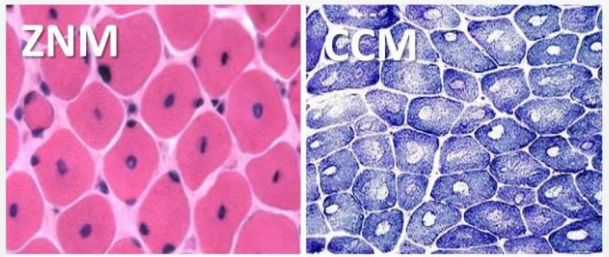
Biomarker: Definition

What is a Biomarker?

'A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes or pharmacological responses to a therapeutic intervention.'

Biomarkers definition working group, Clin. Pharm. Ther. 2001;69:89-95

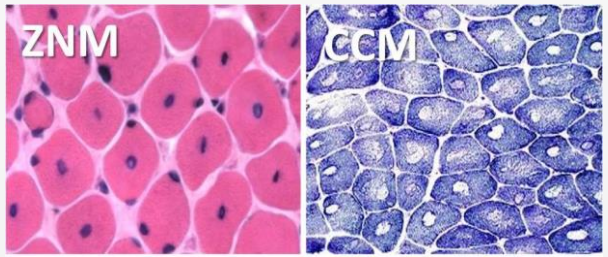
GENETIK: das verursachende Gen einer Erkrankung ist bsp. ein DIAGNOSTISCHER BIOMARKER
BILDGEBUNG: Identifikation und Monitoring einer Erkrankung bsp. durch MRT
KLINIK: bsp. Verbesserung im 6-Minuten Gehtest oder Auffälligkeiten in der Muskelbiopsie



Biomarker: Charakteristika und Bedeutung

“Analytische Validität”

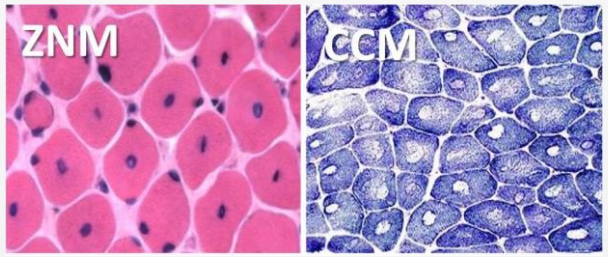
- Akkurate Messung eines (spezifischen) Parameters
- Klare Unterscheidung zwischen “gesund” und “krank”
- Sog. analytische Performance: Methode, die zur Messung des Biomarkers genutzt wird (samt Anforderung an das Gerät)



Biomarker: Charakteristika und Bedeutung

“Klinische Validität”

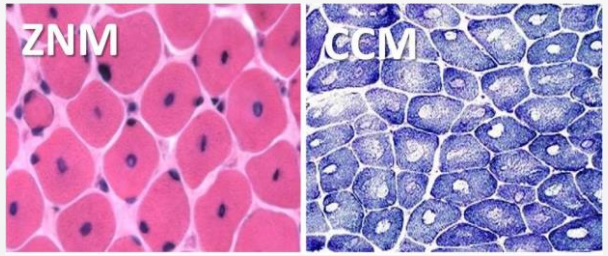
- Messbare Veränderung in Krankheitscharkteristika
- Sog. bilaterlae Korrelation: Biomarker Veränderung → klinische Veränderung (und umgekehrt)
- Wichtig ist hierbei die Stabilität einers Markers unter “anderen Bedingungen” (Diät, Sport, Geschlecht, Alter, etc).



Biomarker: Charakteristika und Bedeutung

“Klinische Verwendung”

- … die “Wertigkeit” die ein Biomarker hat bei:
- Darstellung des Ansprechens auf Therapien
- Vorhersage des Verlaufs der Erkrankung (Prognostik)

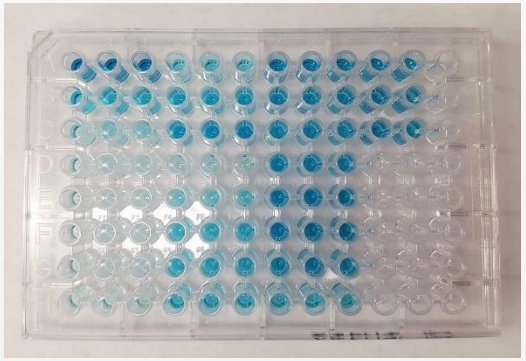


?

Biomarker: Charakteristika und Bedeutung

“Analytische Verwendbarkeit”

- Ein Biomarker sollte nach Möglichkeit einfach zu identifizieren und zu untersuchen sein
- Idealerweise auch minimal-invasiv



Biomarker: Charakteristika und Bedeutung

Faktoren: Zeit und Kosten

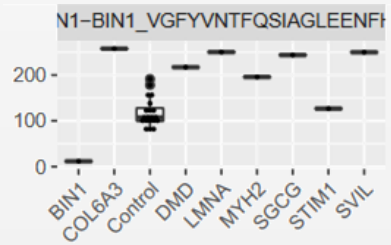
- Zeit: möglichst kurze Protokolle, v.a. wenn große Patientenzahlen untersucht werden
- Kosten: möglichst günstige Technik, v.a. wenn große Patientenzahlen untersucht werden

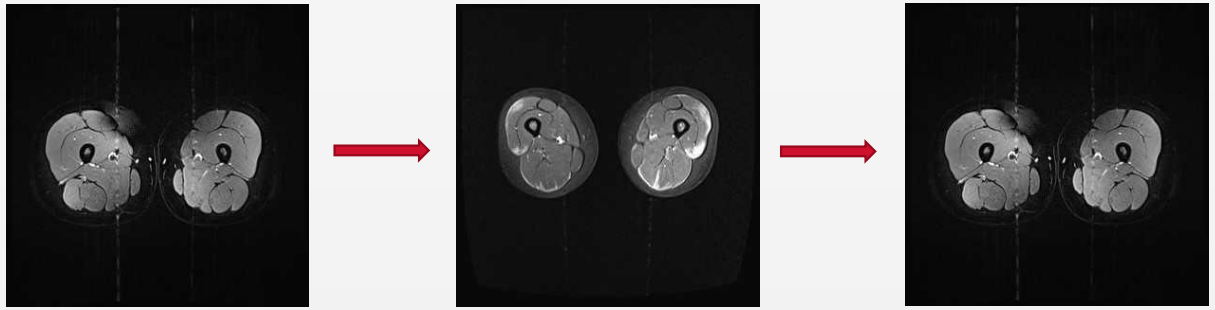
→ Unter Berücksichtigung der Aussagekraft und Spezifizität

ARTEN VON BIOMARKERN

Diagnostik, Therapie und Forschung

- Krankheitsdiagnose: **Krankheitsmarker** (Bsp. genet. Defekt oder Fehlen eines Proteins)
- Krankheitsverlauf: **Progressionsmarker** (Bsp. CK im Blut bei Muskeldegeneration)
- Patienten-Gruppierung: **Stratifikationsmarker** (Bsp. Proteine im Blut bei bestimmten Subtypen von Muskelerkrankungen)
- Ansprechen auf Therapie: **Therapiemarker** (Bsp. Wiederherstellung der Proteinexpression oder “Korrektur” der Pathologie im MRT)
- Krankheitsmechanismen: **Pathophysiologiemarker** (Bsp. Betroffenheit bestimmter Stoffwechselwege)





Therapiemarker

Pharmakodynamisch

- “Was macht das Medikament im Körper?”
- Erreicht das Medikament seinen Zielort?

Pharmakokinetisch

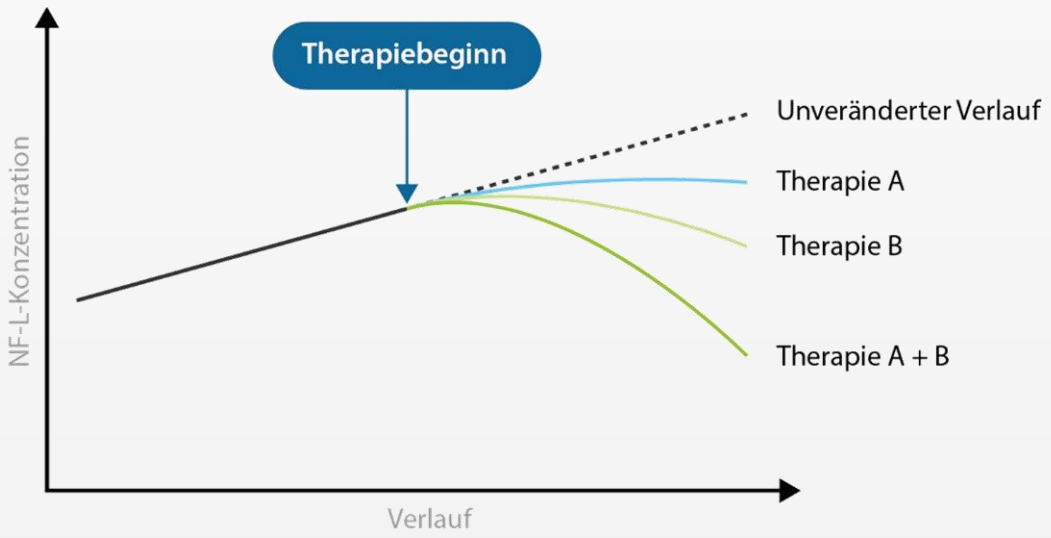
- “Was macht der Körper mit dem Medikament?”
- Verteilung im Körper
- Halbwertszeit
- Abbau

Prognostisch

- “Wird der Patient auf die Therapie ansprechen?”

Verlaufskontrolle der Therapie

- Toxizität & Sicherheit (nachteilige Effekte)
- Effektivität: “Responders vs. non-Responders”



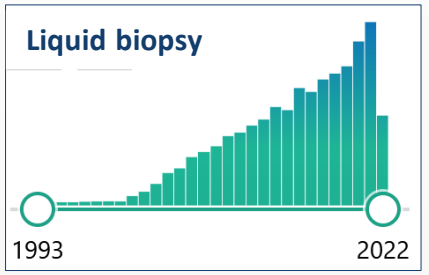
WARUM SIND BIOMARKER BEI DER UNTERSUCHUNG NEUROMUSKULÄRER ERKRANKUNGEN WICHTIG?

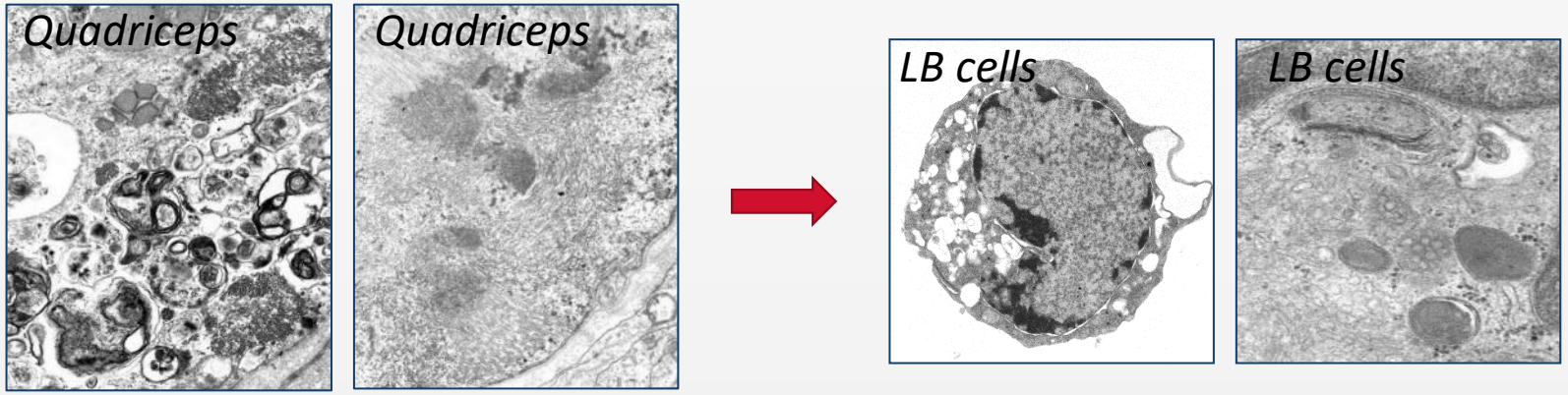
Biomarker bei neuromuskulären Erkrankungen

- NMEs sind meist chronisch und häufig fortschreitend (progredient)
- Die drastische Verbesserung des klinischen Bildes kann oft im Zeitfenster einer Medikamentenstudie nicht erzielt werden … dennoch möchte man wissen, ob der Patient "anspricht"
- Hilfreich beim Einschluss von Patienten in Behandlungskonzepte

Vorteil vieler Biomarker ist die minimale Invasivität

- Blut-Testung könnte die Entnahme von Biopsiematerial (Muskel und Nerv) ersetzen
- Longitudinale Verläufe können untersucht werden
  → verbesserte Patientenversorgung
- Exisitierende Behandlungsskonzepte können präzise angepasst werden





Literatur-basierte Evidenz für „Blut statt Muskel“

Neurogenetics. 2008 Jul;9(3):173-82. doi: 10.1007/s10048-008-0129-1. Epub 2008 Jun 19.

Characterization of novel CAPN3 isoforms in white blood cells: an alternative approach for limb-girdle muscular dystrophy 2A diagnosis

L Blázquez [1], M Azpitarte, A Sáenz, M Goicoechea, D Otaegui, X Ferrer, I Illa, E Gutierrez-Rivas, J J Vilchez, A López de Munain

Neuromuscul Disord. 2019 Nov;29(11):874-880. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.008. Epub 2019 Sep 13.

A simple and rapid immunoassay predicts dysferlinopathies in peripheral blood film

Daniel Cox [1], Matthew Henderson [2], Volker Straub [1], Rita Barresi [3]

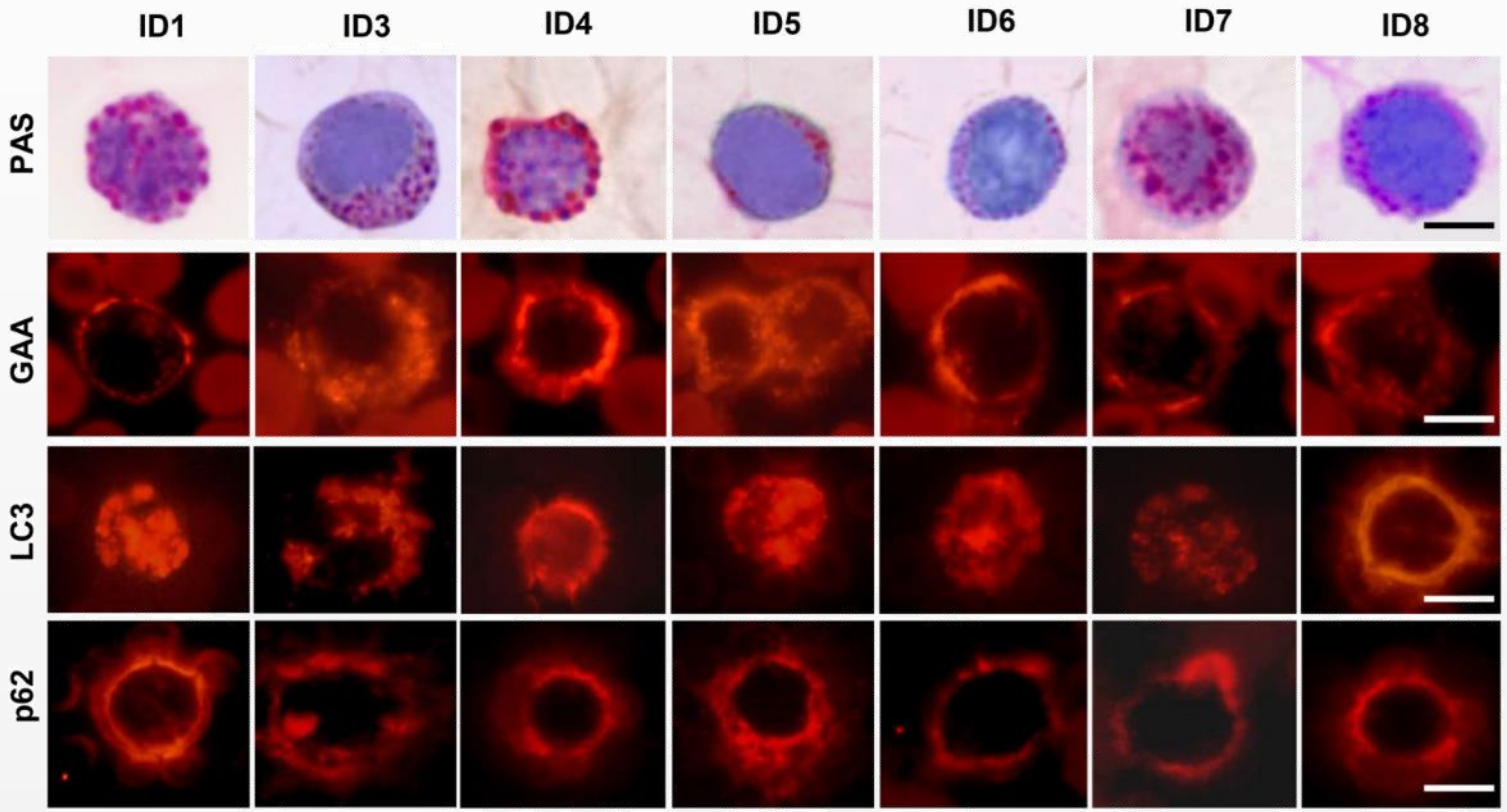
Oncotarget. 2017 Jul 28;8(40):68493-68516. doi: 10.18632/oncotarget.19663. eCollection 2017 Sep 15.

In-depth phenotyping of lymphoblastoid cells suggests selective cellular vulnerability in Marinesco-Sjögren syndrome

Laxmikanth Kollipara [1], Stephan Buchkremer [2], José Andrés González Coraspe [2], Denisa Hathazi [1], Jan Senderek [3], Joachim Weis [2], René P Zahedi [1], Andreas Roos [1 2 4]

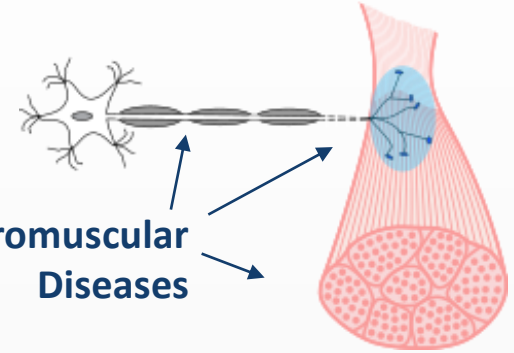
Literatur-basierte Evidenz für „Blut statt Muskel“

Untersuchung von vakuolären Myopathien in Blutausstrichen



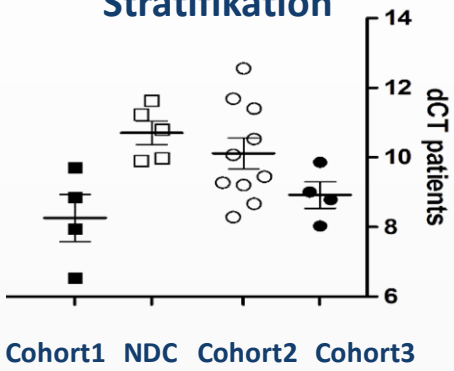
[Napolitano et al., 2020; *Neuropathology and Applied Neurobiology*]

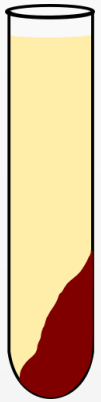
LiBi-NME: Unsere Strategie



Neuromuscular Diseases

Stratifikation

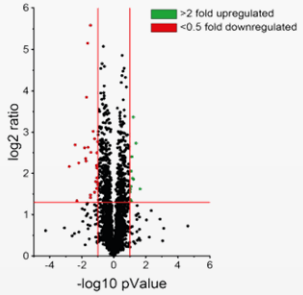


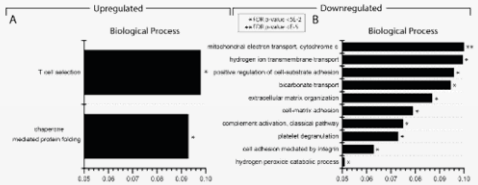


Serum

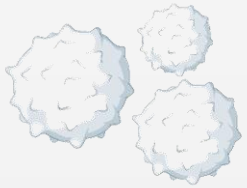
Blood clot

Pathophysiologie

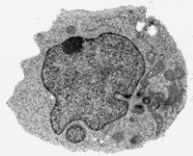




White blood cells[1)]



Pathomorphologie



Universitätsmedizin Essen
Universitätsklinikum

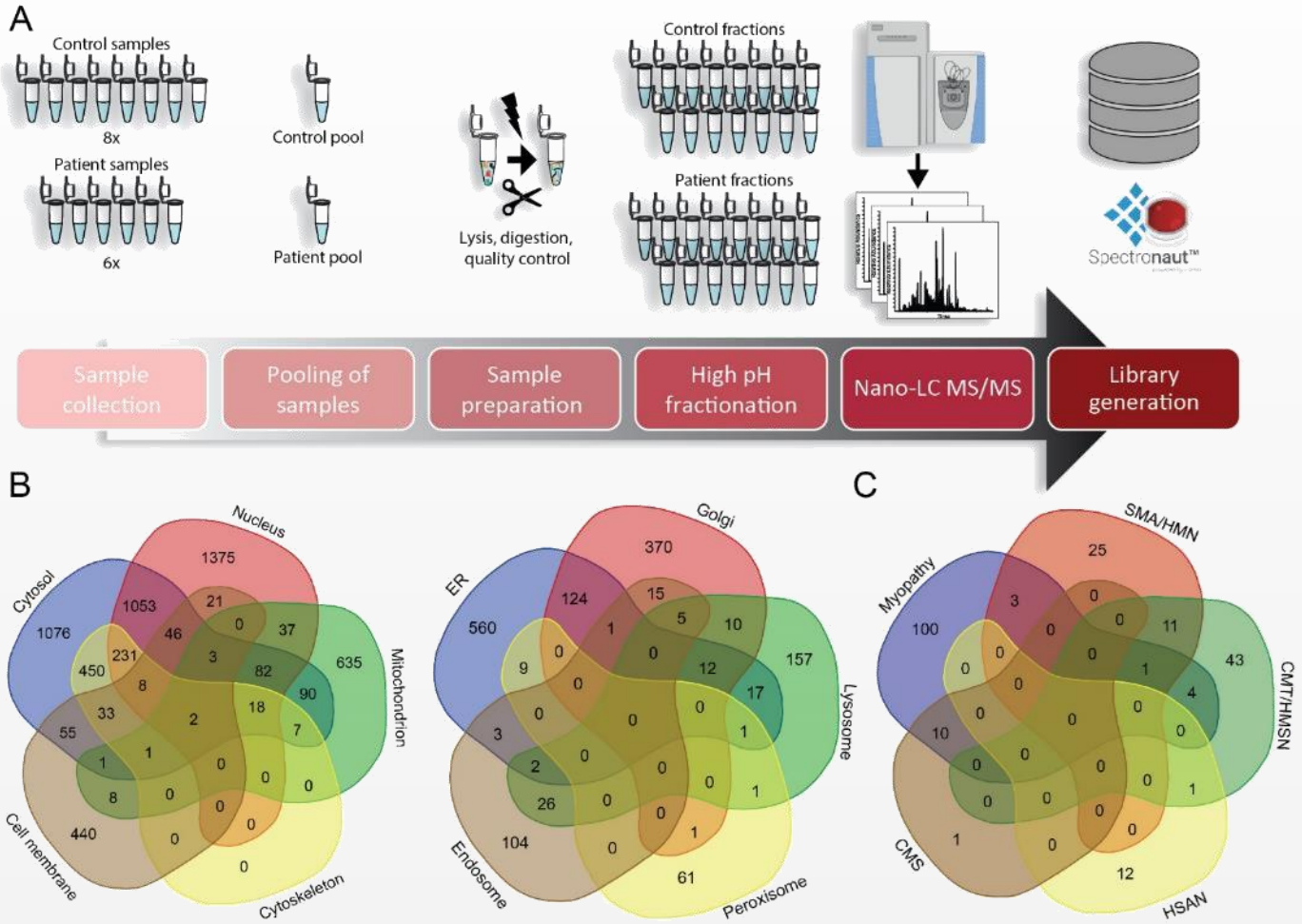
Heimer Institut
Muskelforschung am Bergmannsheil

isas Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V.

Leibniz Association

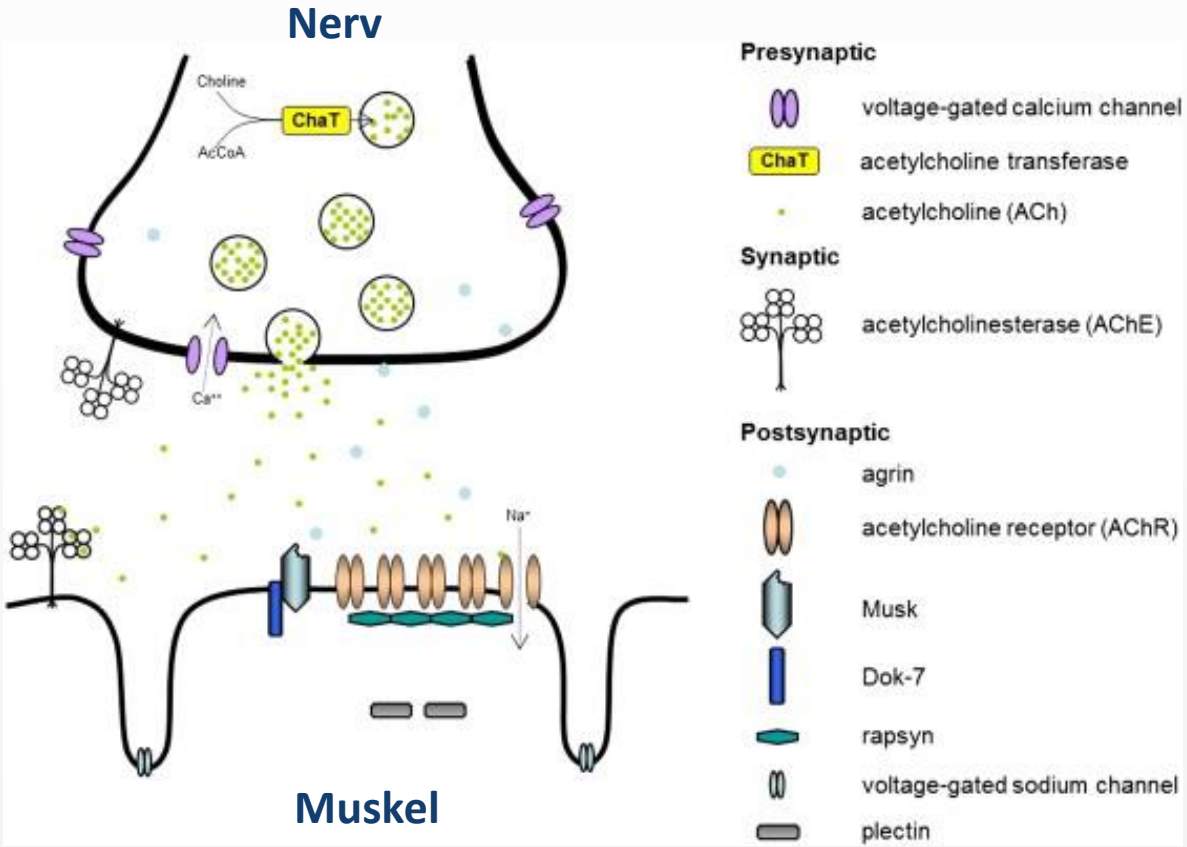
Federal Ministry of Education and Research

Neuromuskuläre Proteine kommen in Blutzellen vor

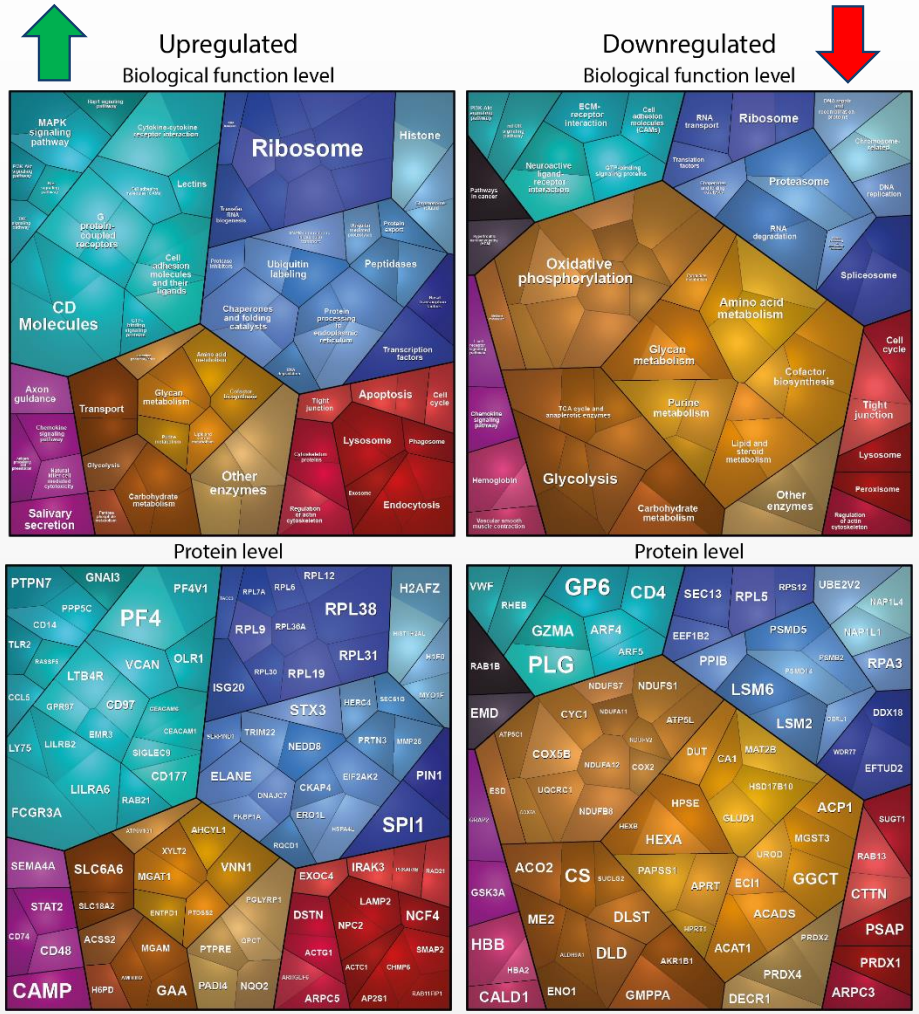


[Hentschel et al., under review]

Protein-Veränderungen in Blutzellen von CMS-Patienten (*CHRNE*)

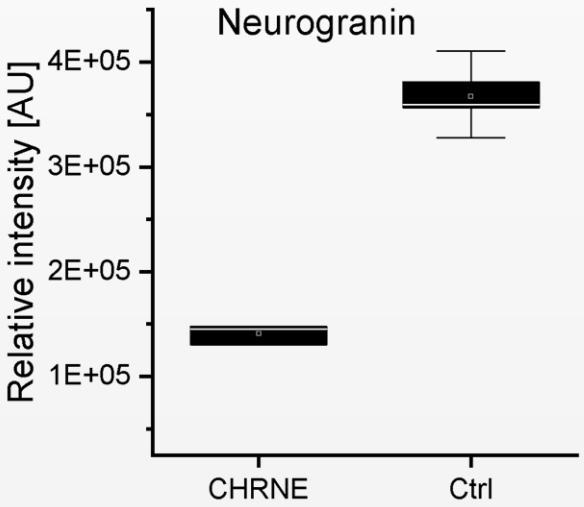


Protein-Veränderungen in Blutzellen von CMS-Patienten (*CHRNE*)



Protein-Messung in weißen Blutzellen:

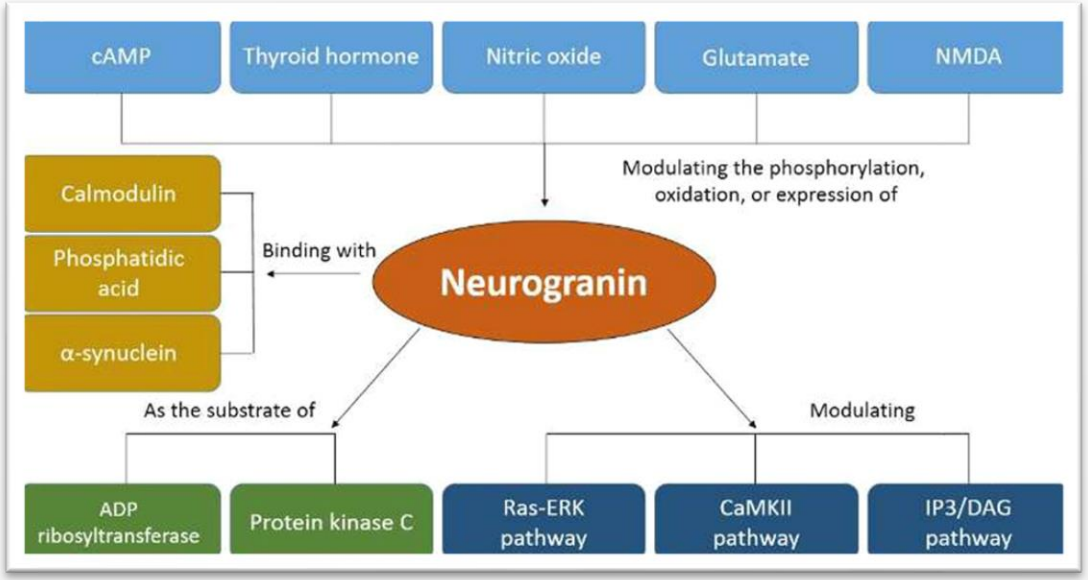
- 2632 untersucht
- 121 erhöht
- 84 verringert

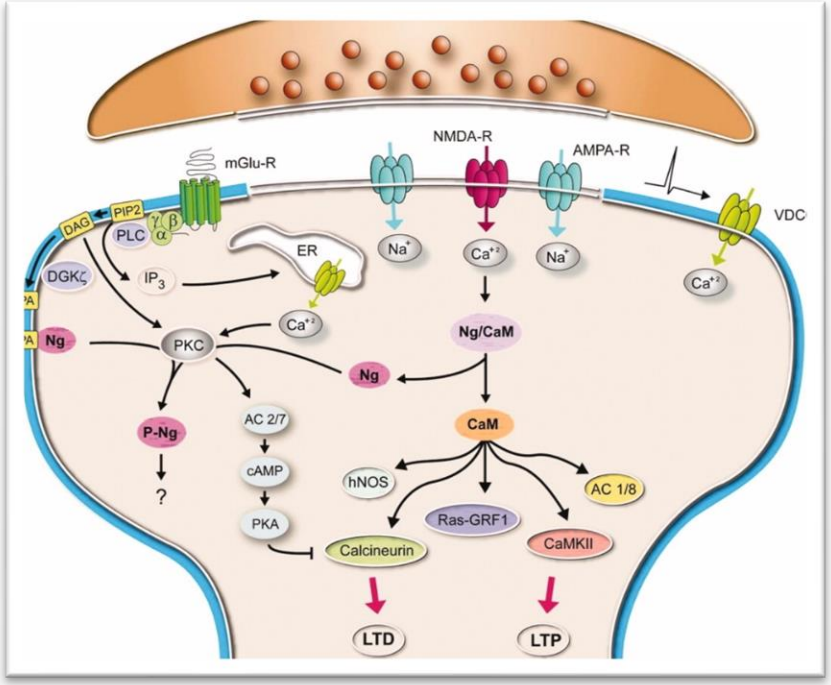


Unpublished data / confidential

Neurgranin – ein Biomarker der gestörten neuromuskulären Übertragung?

Neurogranin: fungiert als ein Informationsprotein in der sog. Protein Kinase C Kaskade während der Entwicklung neuronaler Schaltstellen (Synapsen)





Neurgranin – ein Biomarker der gestörten neuromuskulären Übertragung?

Journal of Clinical Medicine

MDPI

Article

Neurogranin and Neuronal Pentraxin Receptor as Synaptic Dysfunction Biomarkers in Alzheimer's Disease

Maciej Dulewicz [1,*], Agnieszka Kulczyńs
and Barbara Mroczko [1,3]

frontiers in Aging Neuroscience

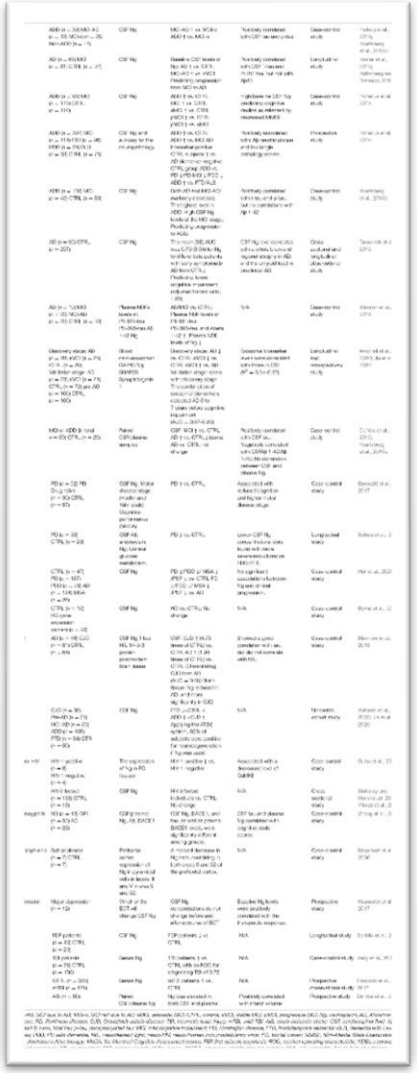
REVIEW
published: 06 October 2020
doi: 10.3389/fnagi.2020.584743

Check for updates

Neurogranin: A Potential Biomarker of Neurological and Mental Diseases

Yang Xiang[1,2†], Jiayan Xin[3,2†], Weidong Le[1] and Yongjian Yang[4]*

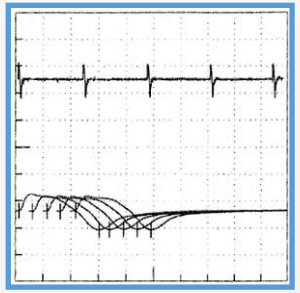
[1] Institute of Neuroscience, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, School of Clinical Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China, [2] Department of Neurology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, China, [3] North Sichuan Medical College, Nanchong, China, [4] Department of Cardiovasology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, China



Noonan mit gestörter neuromuskulärer Übertragung

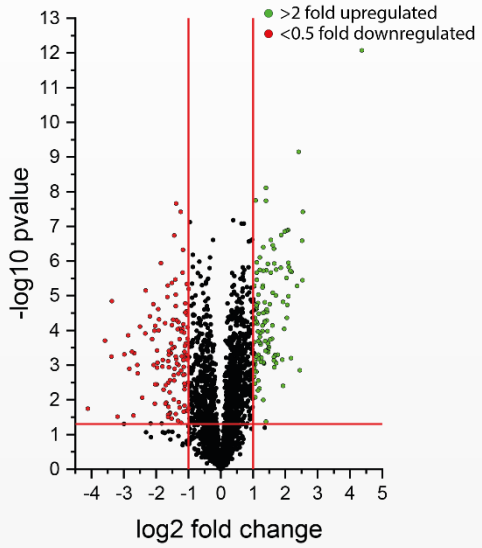
c.1472C>A; p.[Pro491His] of *PTPN11*

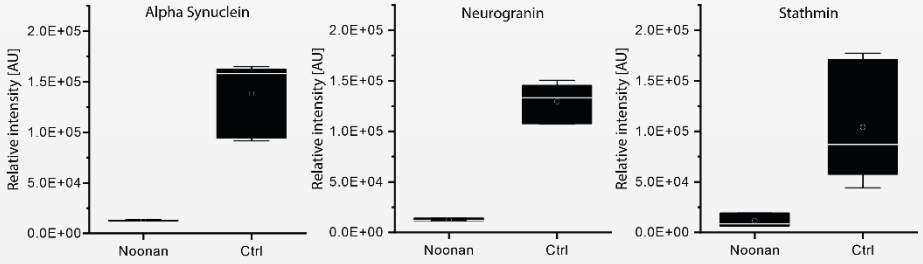
Nr.	Amplitude	Amplitude Dec.
1	3,1 mV	0,0
2	2,8 mV	9,4
3	2,8 mV	11,3
4	2,7 mV	12,6
5	2,7 mV	12,9



Protein-Messung in weißen Blutzellen:

- 2452 untersucht
- 123 erhöht
- 126 verringert





Thank you very much :-)

Thank you very much

Neuropathologie Berlin

Werner Stenzel
Corinna Preuße

ISAS Dortmund

Albert Sickmann
Andreas Hentschel
Chi Nguyen

Neuropädiatrie Essen

Ulrike Schara-Schmidt
Heike Kölbel
Adela Della Marina
Andrea Gangfuß

Heimer Institut für Muskelforschung

Matthias Vorgerd
Anne Güttsches

DGM Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

AFM TÉLÉTHON CURE THROUGH INNOVATION

EFRE.NRW Investitionen in Wachstum und Beschäftigung

Universitätsmedizin Essen Universitätsklinikum

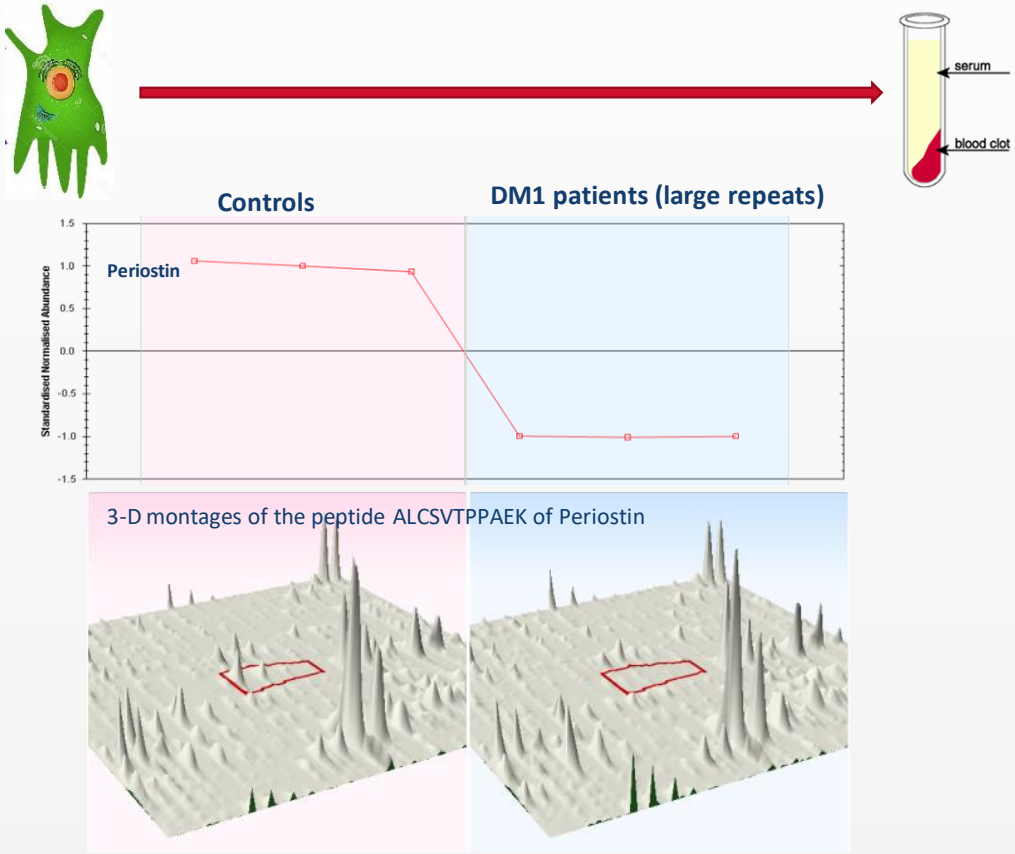
Heimer Institut Muskelforschung am Bergmannsheil

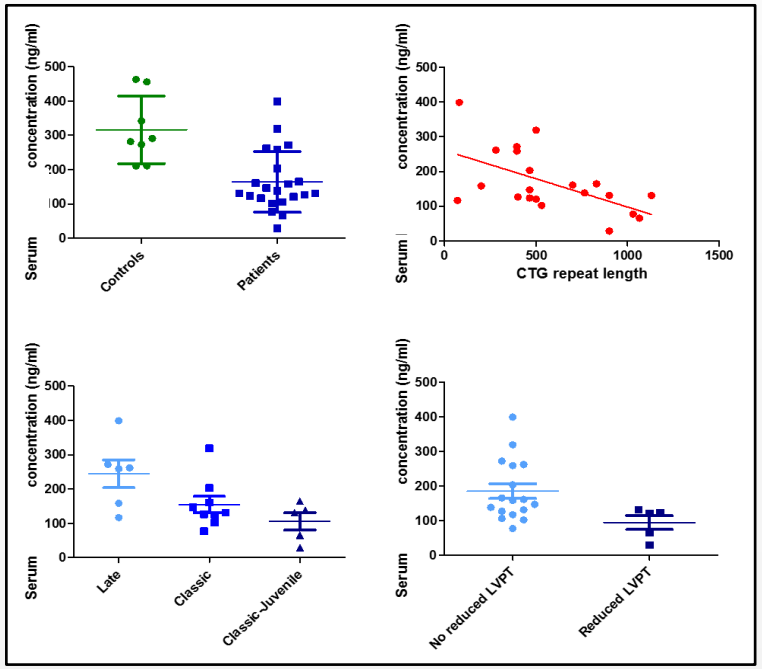
isas Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V.

Leibniz Leibniz Association

Federal Ministry of Education and Research

Periostin, a blood biomarker of pathophysiological relevance in DM1

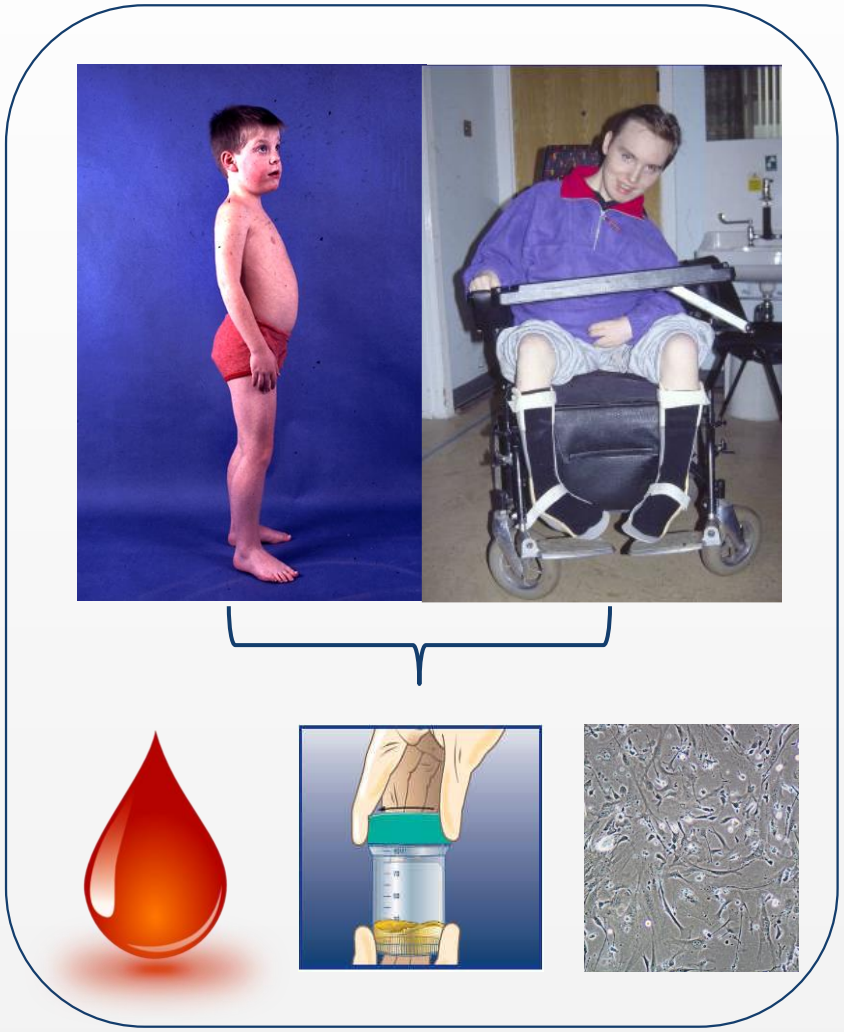




[Nguyen et al., under review]

BLUTBIOMARKER BEISPIELE

Notwendigkeit von klinischen Daten und Bioproben



Patientendaten:

- Alter bei Krankheitsmanifestation
- Krankheitsverlauf
- Verlust der Gehfähigkeit
- Herzbeteiligung
- Lungenbeteiligung
- Medikation
- Genetische Daten