

Welche Rahmenbedingungen  
braucht die Forschung aus Sicht der  
Wissenschaft – Was kann ein  
Nationalplan verbessern?

Christoph Klein

Zentrum Kinderheilkunde

Medizinische Hochschule Hannover

# Ospedale degli Innocenti - Florenz



Filippo Brunelleschelli (1419)

Waisenhaus

Kunstgeschichtlicher Beginn der Renaissance



# Forschung



# Bedingungen für kreative Forschung

- Orientierung stiftende Forschungsvision
- Kleine Gruppen und flache Hierarchien
- Individueller Freiraum der Forschenden („protected time“)
- Zugang zu technologischen Plattformen
- „criticalmass“ – Stimulation durch Umfeld
- Flexibel einsetzbare Finanzmittel



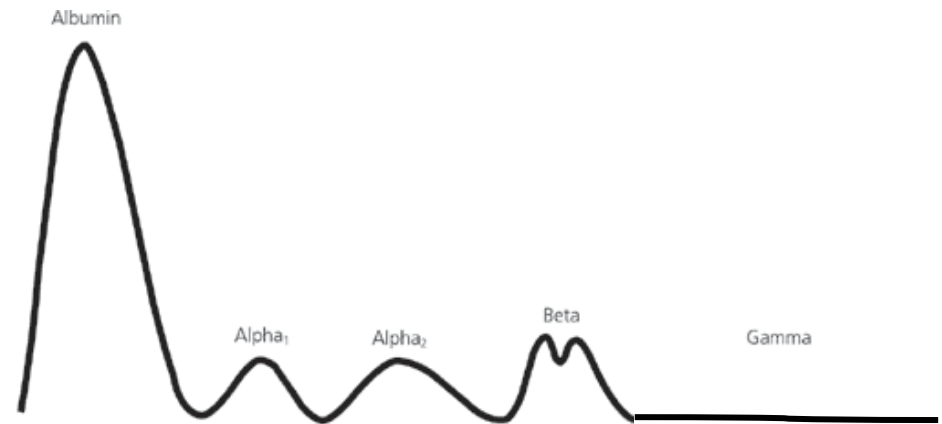
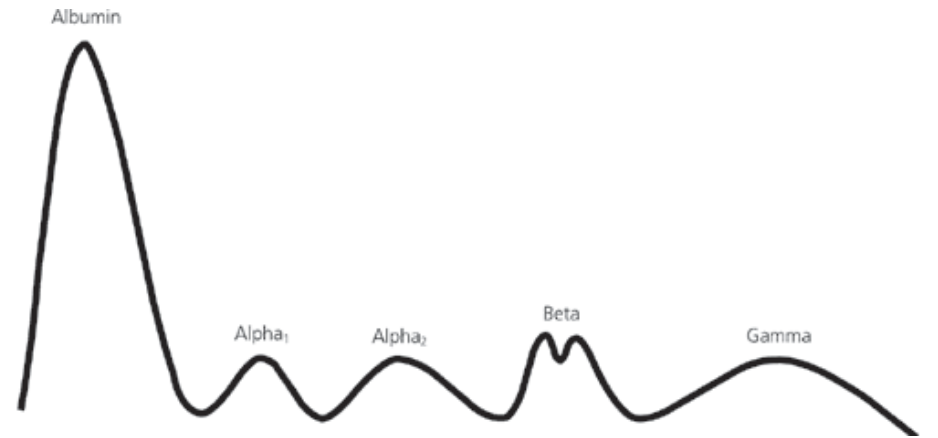
“Rien ne se fait  
sans un peu d’enthousiasme”

François-Marie Arouet (Voltaire) 1694-1778

# Forschungsfelder Seltene Erkrankungen

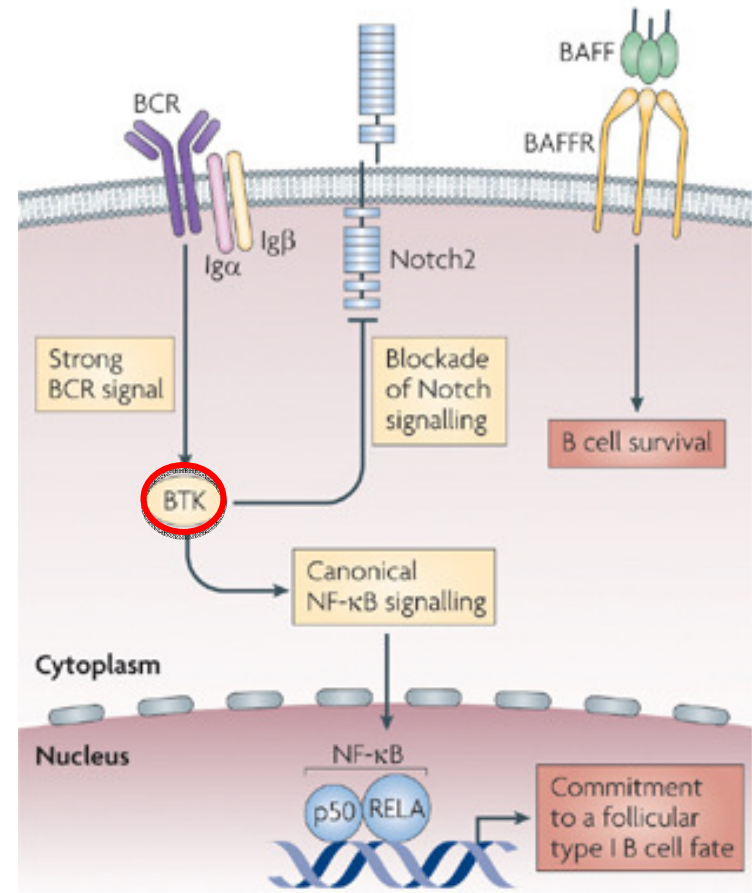
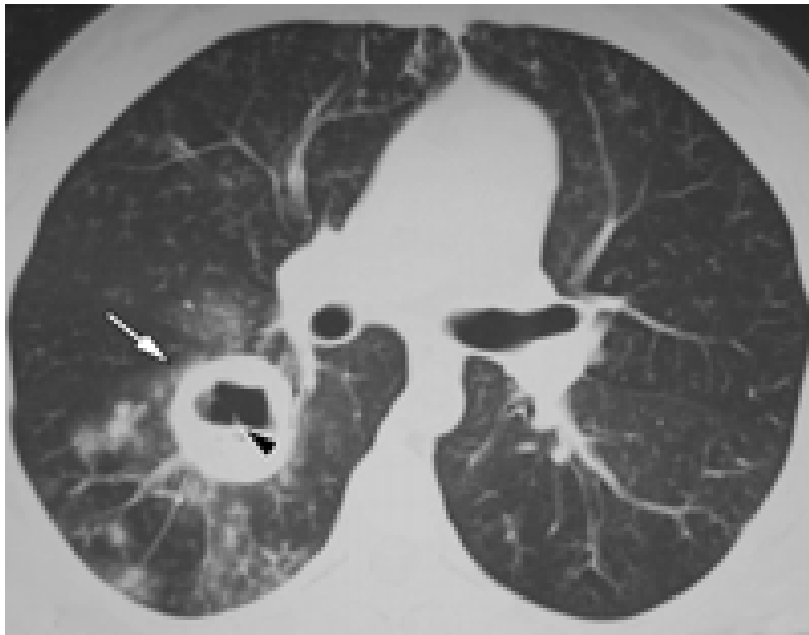
- Inzidenz und Prävalenz
- Früherkennung (Screening)
- „Natürlicher Verlauf“ seltener Erkrankungen
- Psychosoziale Aspekte
- Genetische Ursachen
- Funktionelle Pathophysiologie
- Therapie
- Paradigmatischer Charakter –  
„personalizedmedicine“

# Dr. Bruton's Entdeckung





# BrutonTyrosinKinase (BTK)



# PCI-32765 - efficacy in murinemyc-BCR-transgenictumormodel

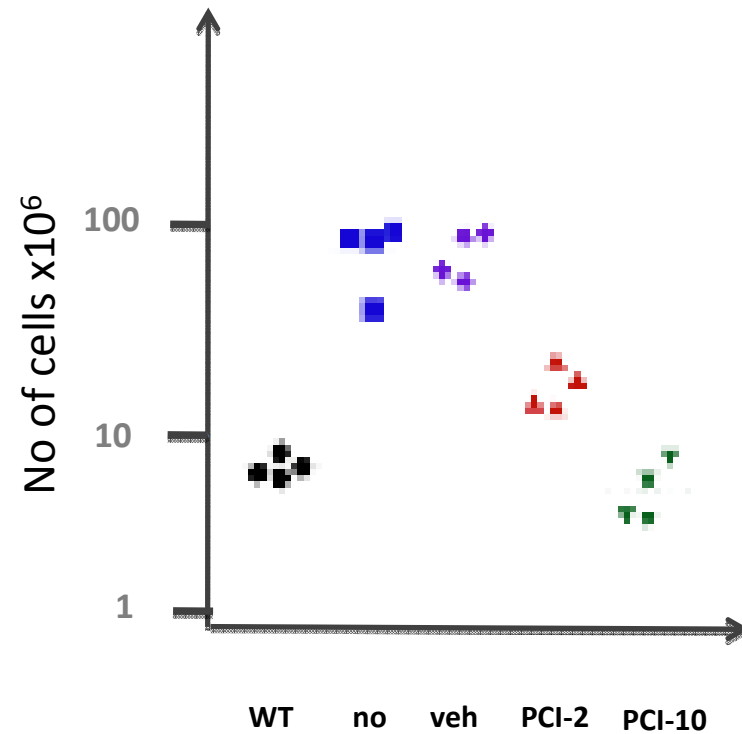
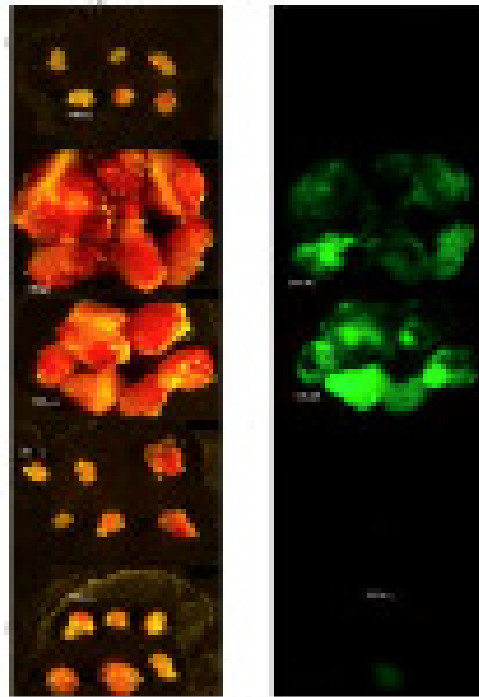
Wildtype

No treatment

Vehicle

PCI-32765  
10 mg/kg

PCI-32765  
2 mg/kg



# Europäer Empfehlung

- *R 3.1 Spezielle nationale Forschungsprogramme für seltene Krankheiten (Grundlagenforschung, translationale Forschung, klinische Forschung sowie öffentliche Gesundheits- und Sozialforschung) werden eingerichtet und mit Drittmitteln unterstützt, vorzugsweise über einen längeren Zeitraum.*

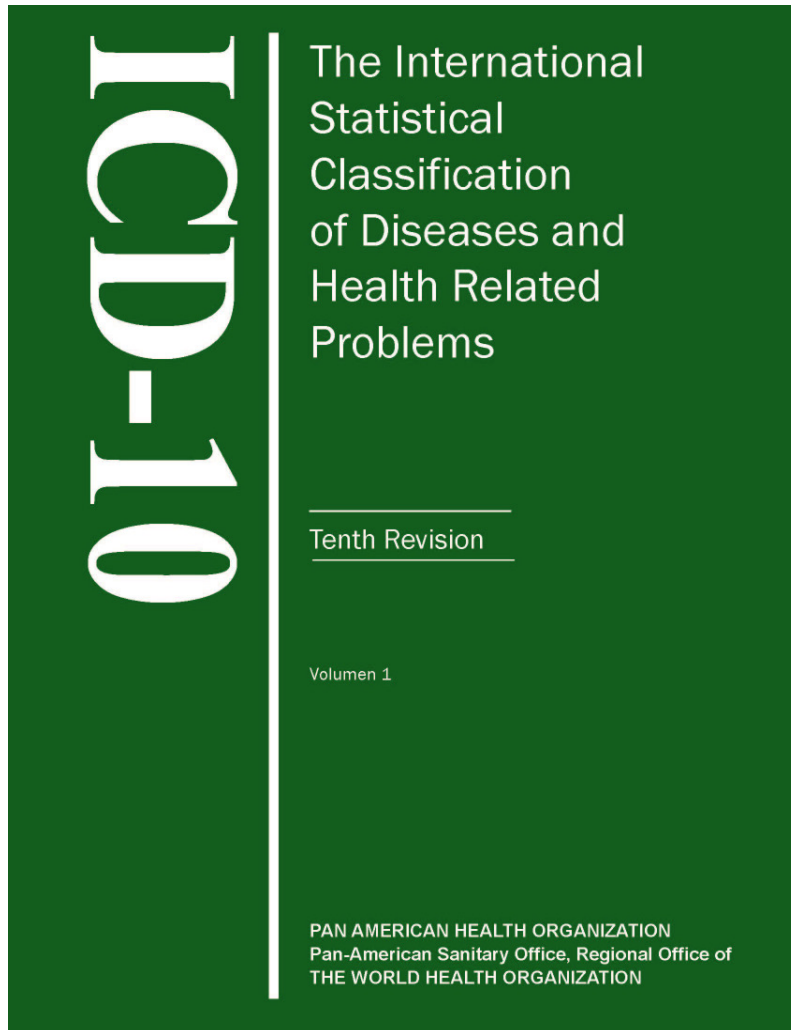
*Forschungsprojekte zu seltenen Krankheiten sollten innerhalb der breiter angelegten nationalen Forschungsprogramme identifizierbar und auffindbar gemacht werden.*




“Therefore in medicine we ought to know the causes of sickness and health. “

Abu Ali al-Husayn ibn Abd  
Allah ibn Sina (980-1037)

# International Classification of Diseases



# International Classification of Diseases



World Health Organization  
ICD  
Version 2007

- List of Chapters
- ICD-10 Homepage

## Chapter XI:

### Diseases of the digestive system (K00-K93)

- [K00-K14](#) Diseases of oral cavity, salivary glands and jaws
- [K20-K31](#) Diseases of oesophagus, stomach and duodenum
- [K35-K38](#) Diseases of appendix
- [K40-K46](#) Hernia
- [K50-K52](#) Noninfective enteritis and colitis
- [K55-K63](#) Other diseases of intestines
- [K65-K67](#) Diseases of peritoneum
- [K70-K77](#) Diseases of liver
- [K80-K87](#) Disorders of gallbladder, biliary tract and pancreas
- [K90-K93](#) Other diseases of the digestive system



World Health Organization  
ICD  
Version 2007

- List of Chapters
- Chapter Introduction
- List of Blocks
- Previous Block
- Next Block

## K50

### Crohn's disease [regional enteritis]

**Includes:** granulomatous enteritis  
**Excludes:** ulcerative colitis ( [K51.-](#) )

## K50.0

### Crohn's disease of small intestine

Crohn's disease [regional enteritis] of:

- duodenum
- ileum
- jejunum

Ileitis:

- regional
- terminal

## K50.1

**Excludes:** with Crohn's disease of large intestine ( [K50.8](#) )

### Crohn's disease of large intestine

Colitis:

- granulomatous
- regional

Crohn's disease [regional enteritis] of:

- colon
- large bowel
- rectum

## K50.8

**Excludes:** with Crohn's disease of small intestine ( [K50.8](#) )

### Other Crohn's disease

Crohn's disease of both small and large intestine

## K50.9

### Crohn's disease, unspecified

Regional enteritis NOS

Search ICD-10

Full search

### Move to ICD code:

## K51

### Ulcerative colitis

## K51.0

Ulcerative (chronic) enterocolitis

## K51.1

Ulcerative (chronic) ileocolitis

## K51.2

Ulcerative (chronic) proctitis

## K51.3

Ulcerative (chronic) rectosigmoiditis

## K51.4

Pseudopolyposis of colon

## K51.5

Mucosal proctocolitis

## K51.8

Other ulcerative colitis

## K51.9

Ulcerative colitis, unspecified

# Seltene Erkrankungen

Ca. 5.000 Monogene Erkrankungen

Ca. 25.000 Gene

Unbekannte Anzahl nicht-kodierender RNA

---

?

# Seltene Erkrankungen

Ca. 5.000 Monogene Erkrankungen

Ca. 25.000 Gene

Unbekannte Anzahl nicht-kodierender RNA

---

?





institut für epidemiologie  
(epi)



Schriftgröße » A A<sup>+</sup> A<sup>++</sup>

[EPI](#) » [Aktuelles](#) » [Newsletter EPI](#) »

## Newsletter

Pressemitteilung 22. Oktober 2008

### **Warum erkrankt der gesunde Mensch? - Bundesweite "Helmholtz-Kohorte" im Dienste der Gesundheitsforschung heute bewilligt**

Gemeinsame Presseinformation des Helmholtz Zentrums München und des Deutschen Krebsforschungszentrums

200.000 gesunde Bürger sollen über die nächsten zehn bis zwanzig Jahre in eine neue, groß angelegte Bevölkerungsstudie zur Erforschung häufiger chronischer Krankheiten wie Diabetes, Krebs, Herz-Kreislauf- oder Demenzerkrankungen eingebunden werden. Das Helmholtz Zentrum München und das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg werden die Studie koordinieren. Dieses einzigartige Vorhaben soll gemeinsam mit den Universitäten und anderen nationalen Forschungseinrichtungen geplant und durchgeführt werden. Der Senat der Helmholtz-Gemeinschaft hat für die "Helmholtz-Kohorte" heute Mittel in Höhe von rund 20 Millionen Euro bewilligt.

# Europäer Empfehlung

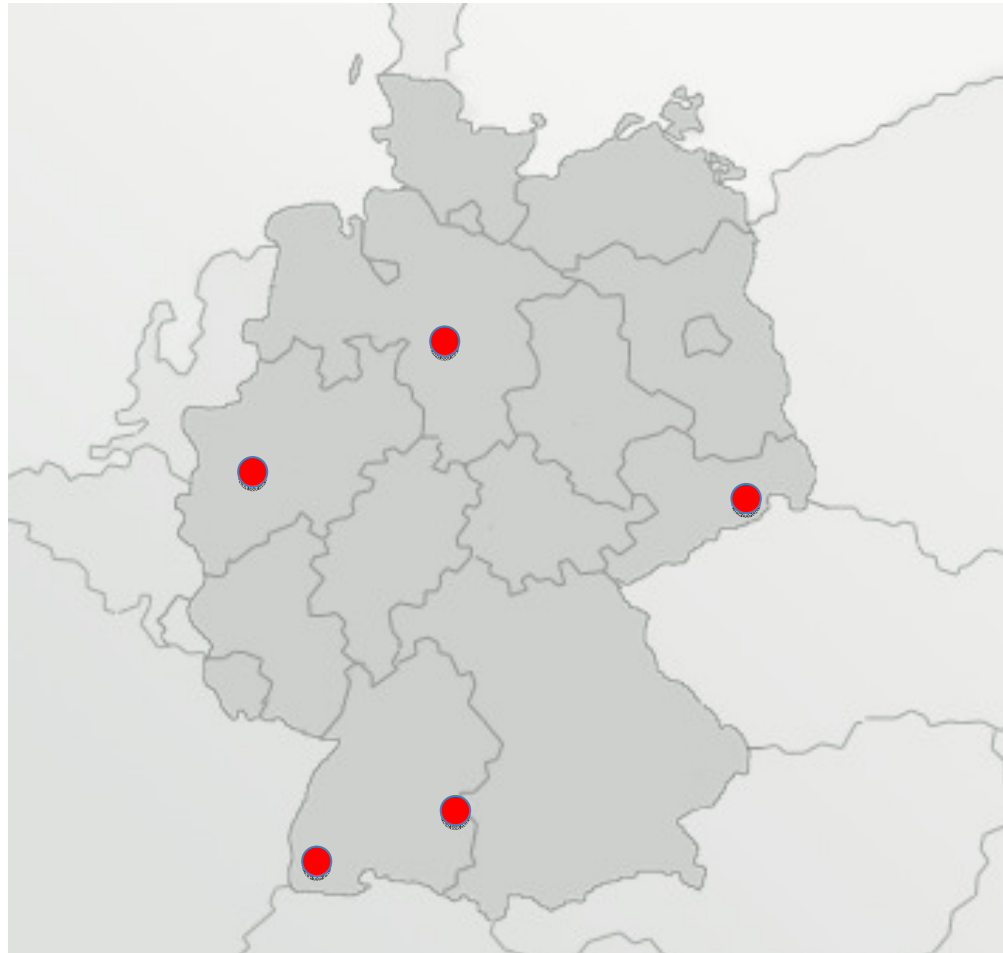
- *R 3.2 In die nationalen Pläne und Strategien werden spezifische Bestimmungen aufgenommen, um eine angemessene Zusammenarbeit zwischen Fachzentren und/oder anderen Strukturen des Gesundheitssystems und Gesundheits- und Forschungsbehörden mit dem Ziel zu fördern, den Kenntnisstand zu verschiedenen Aspekten seltener Krankheiten zu verbessern.*

Gefördert von:



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## Deutsches Netzwerk für Angeborene Immundefekte (PID-NET)



Nationales Register

Biobank

Patientenschulung

Genetik Immundefekte

Gentherapie

# Erweitertes Neugeborenenenscreening

Bekanntmachung des  
Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung  
BAnz. Nr. 60 (S. 4833) vom 31.03.2005

Hypothyreose

Adrenogenitales Syndrom

Biotinidasemangel

Galaktosämie

Phenylketonurie

Hyperphenylalaninämie

Ahornsirupkrankheit

Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)

Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCAD)

Very-Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)

Carnitinzyklusdefekte (Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel,

Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel, Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel

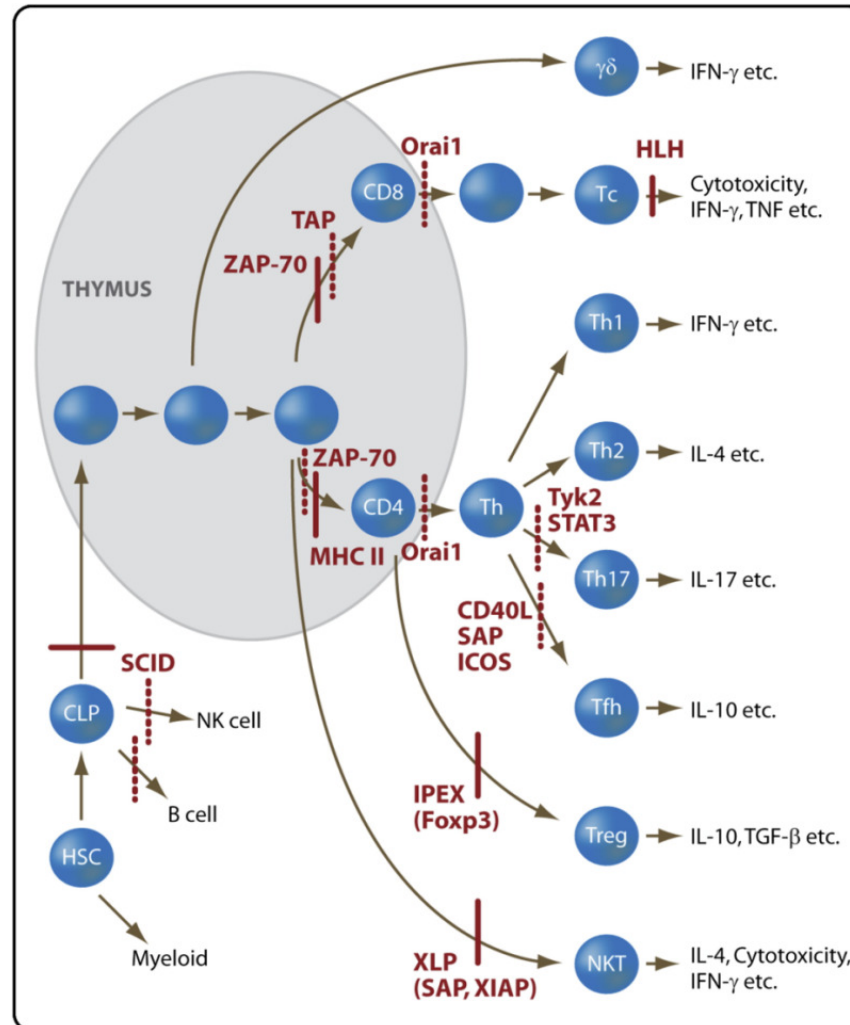
Glutaracidurie Typ I

Isovalerianacidämie



Seit Jan 2009 : Hörscreening

## Schwere kombinierte Immundefekte (1:20.000 – 1:100.000)



# Europäischer Plan Empfehlung

- *R 3.3 Nationale Netze werden gefördert, um die Erforschung seltener Krankheiten zu unterstützen. Besondere Aufmerksamkeit erhält dabei die klinische und translationale Forschung, um die **Anwendung des neuen Wissens bei der Behandlung seltener Krankheiten** zu erleichtern. Die Zusammenstellung und Aktualisierung eines Verzeichnisses von Teams, die sich mit der Erforschung seltener Krankheiten beschäftigen, sollte nach Möglichkeit unterstützt werden.*

# Probleme therapieorientierter Forschung

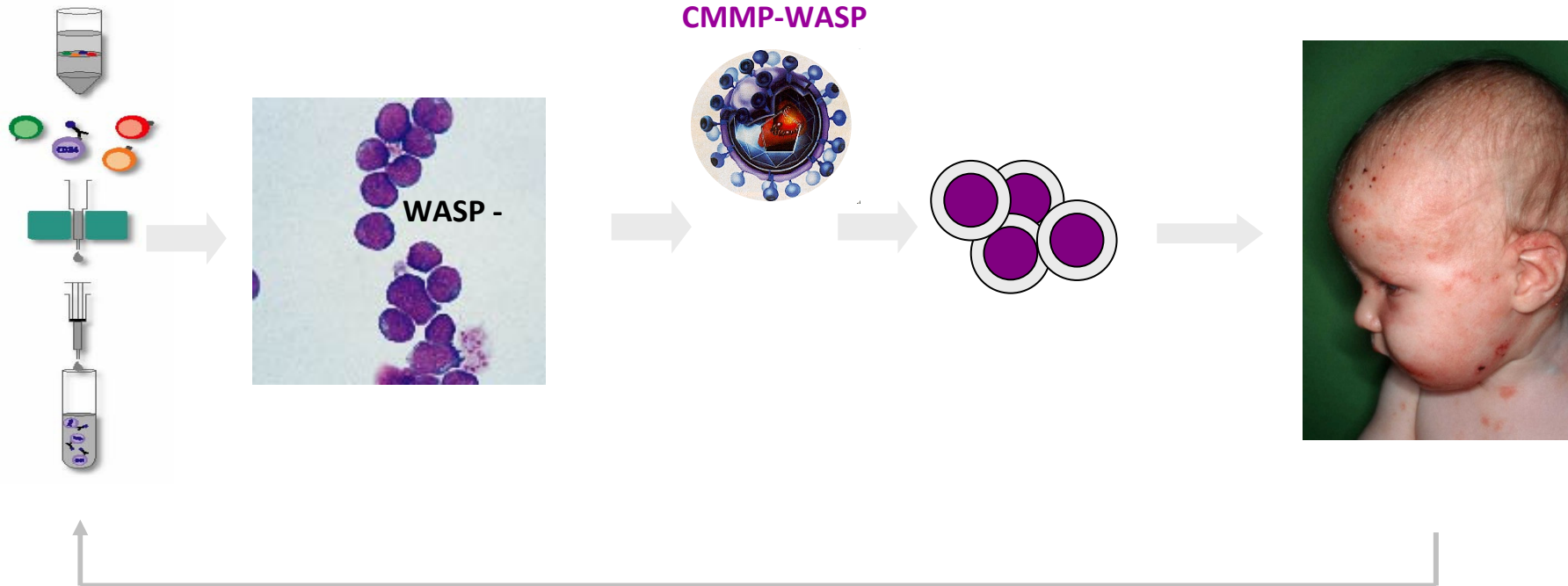
- Off-labeluse
- Interaktion mit pharmazeutischer Industrie
- Investigatorinitiatedtrials in der Ära der EU Richtlinie 2001/20/EG
- Rare Species von „clinician-scientists“
- Forschungsethik

# Klinisches Gentherapieprotokoll

**Aufreinigung von CD34+  
Hämatopoetischen Stammzellen**

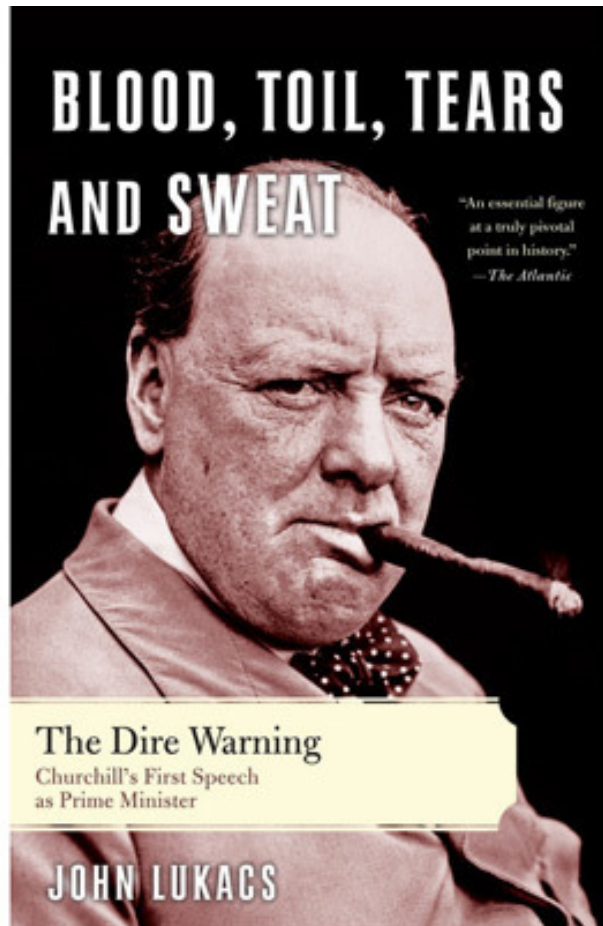
**Transduktion mit  
Retroviralen Vektoren**

**Konditionierung des Patienten  
und autologe Transplantation**





# Investigator-Initiated Therapeutic Studies



Protokollerstellung und Genehmigungsverfahren

Patientenversicherung

Stammzellen als Therapeutikum

Monitoring

Reise- und Behandlungskosten ausländischer Patienten

Long-termfollow-up

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

**Stem-Cell Gene Therapy for  
the Wiskott–Aldrich  
Syndrome**

Kaan Boztug, M.D., Manfred Schmidt, Ph.D.,  
Adrian Schwarzer, M.D., Pinaki P. Banerjee, Ph.D.,  
Inés Avedillo Díez, M.Sc., Ricardo A. Dewey, Ph.D.,  
Marie Böhm, M.Sc., Ali Nowrouzi, Ph.D., Claudia  
R. Ball, Ph.D., Hanno Glimm, M.D., Sonja  
Naundorf, M.Sc., Klaus Köhlcke, Ph.D., Rainer  
Blaszyk, M.D., Irina Kondratenko, M.D., László  
Maródi, M.D., Jordan S. Orange, M.D., Ph.D.,  
Christof von Kalle, M.D., and Christoph Klein,  
M.D., Ph.D.



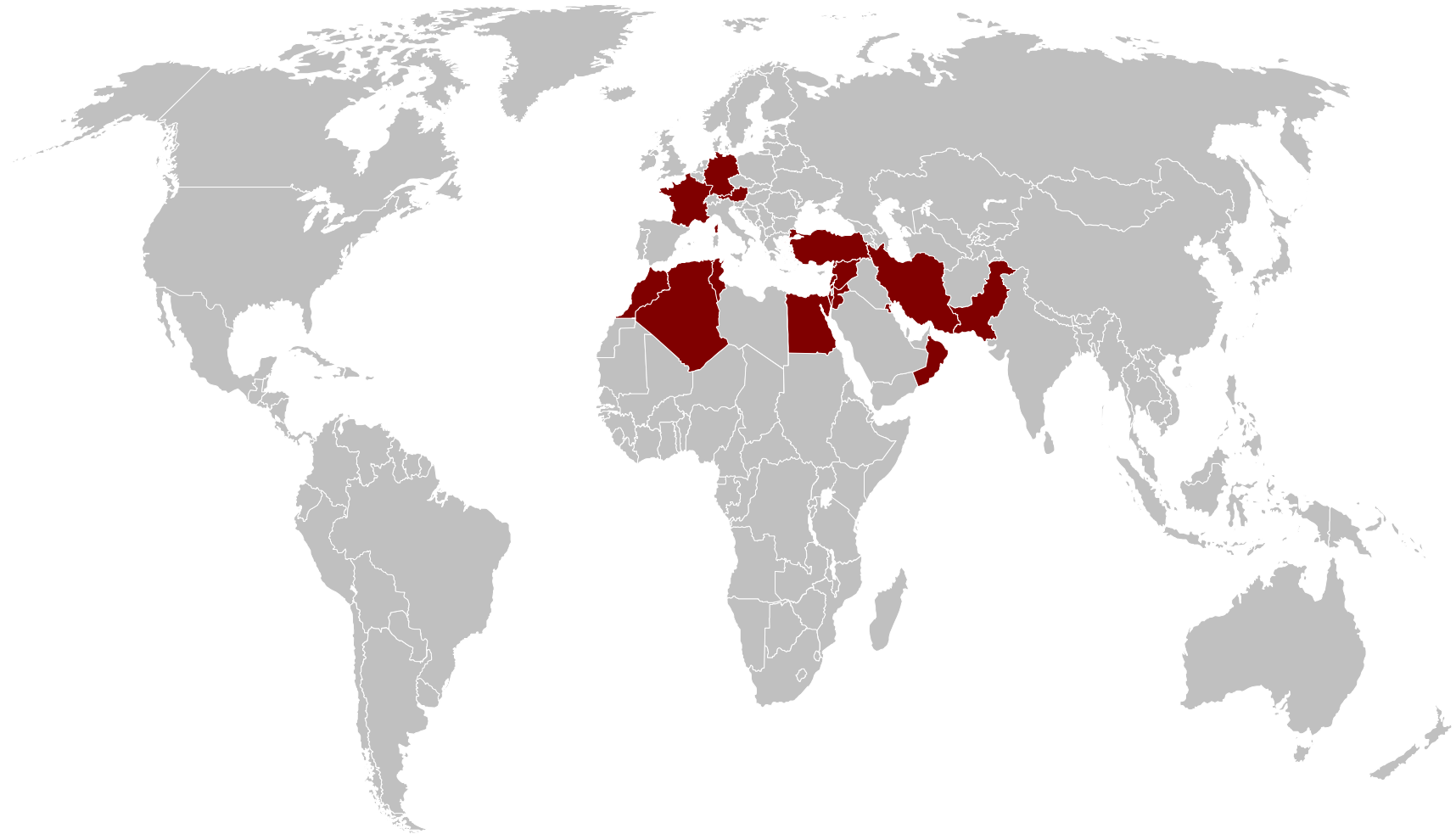
Kosten > 2 Mio Euro

# Europplan Empfehlung

- *R 3.4 Geeignete Initiativen werden entwickelt, um die Beteiligung an kooperativen internationalen Forschungsinitiativen zu seltenen Krankheiten, einschließlich des EU-Rahmenprogramms und E-RARE, zu fördern. Die nationale Finanzierung dieser Initiativen sollte beträchtlich erhöht werden.*

Chance für .....

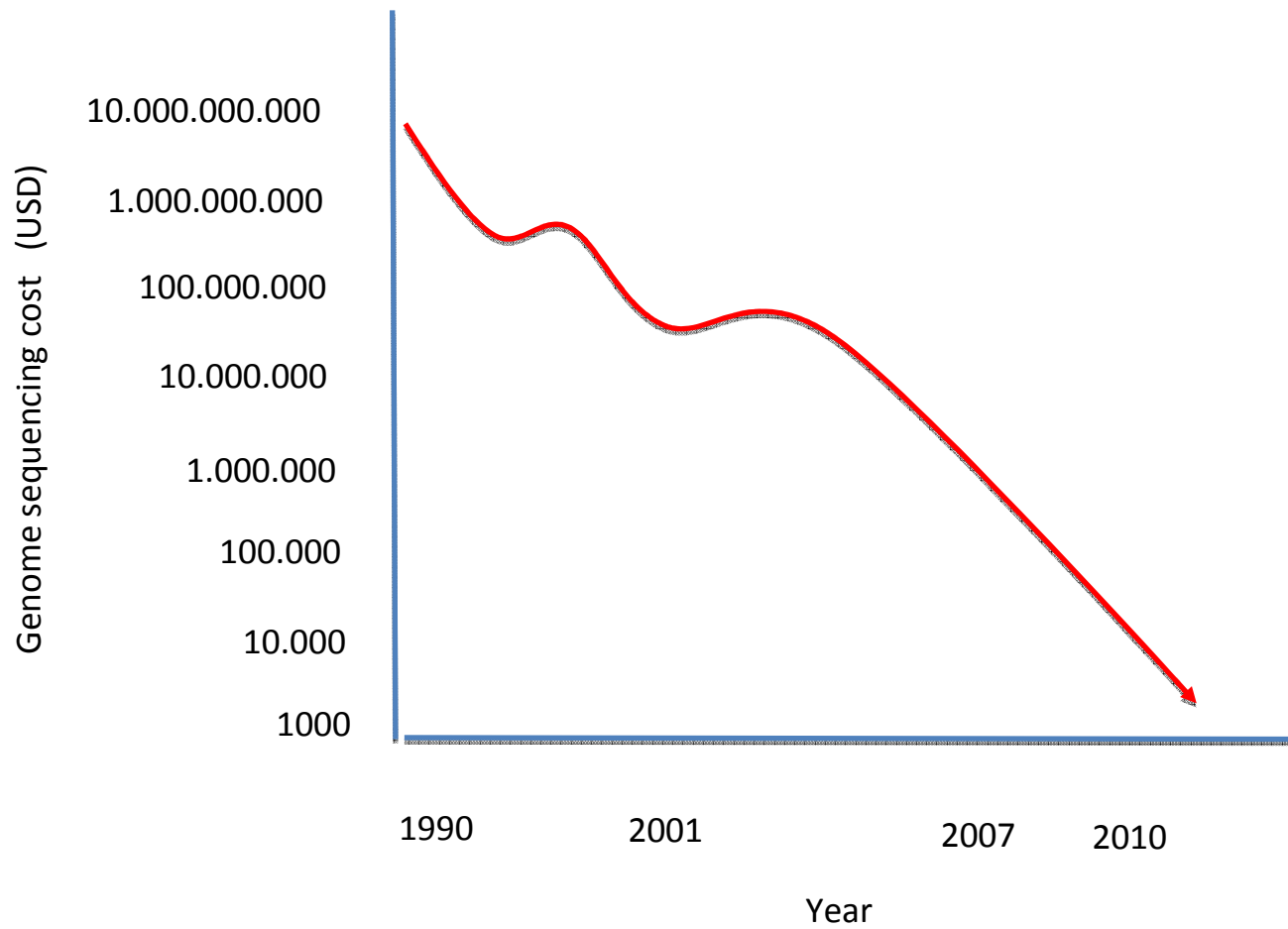
- ..... Patienten mit seltenen Erkrankungen
- ..... die Grundlagenwissenschaft
- ..... Schwellen- und Entwicklungsländer
- ..... Internationale Brücken, Respekt und Toleranz



# Europäer Empfehlung

- *R 3.5 Spezielle Technologie-Plattformen und Infrastrukturen für die Erforschung seltener Krankheiten, einschließlich der klinischen Forschung, werden eingerichtet und unterstützt, und die Schaffung von öffentlich-privaten Partnerschaften („Public Private Partnership“) wird untersucht.*

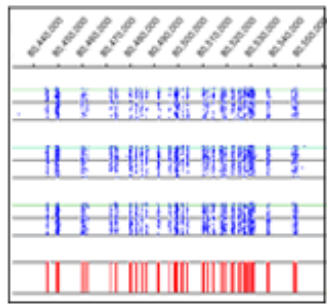
# Revolution in Sequencing Technology



# Personalized Genome Sequencing



Whole genome/  
Exome analysis



Lupski JR et al. Whole genome sequencing  
in a patient with Charcot-Marie-Tooth Neuropathy

New Engl J Med 362:1181 2010

Roach JC et al. Analysis of genetic inheritance in a  
family quartet by whole genome sequencing

Science 328:636 2010

- Plattformen für diagnostische Forschung
- Plattformen für therapeutische Forschung



# Europäer Empfehlung

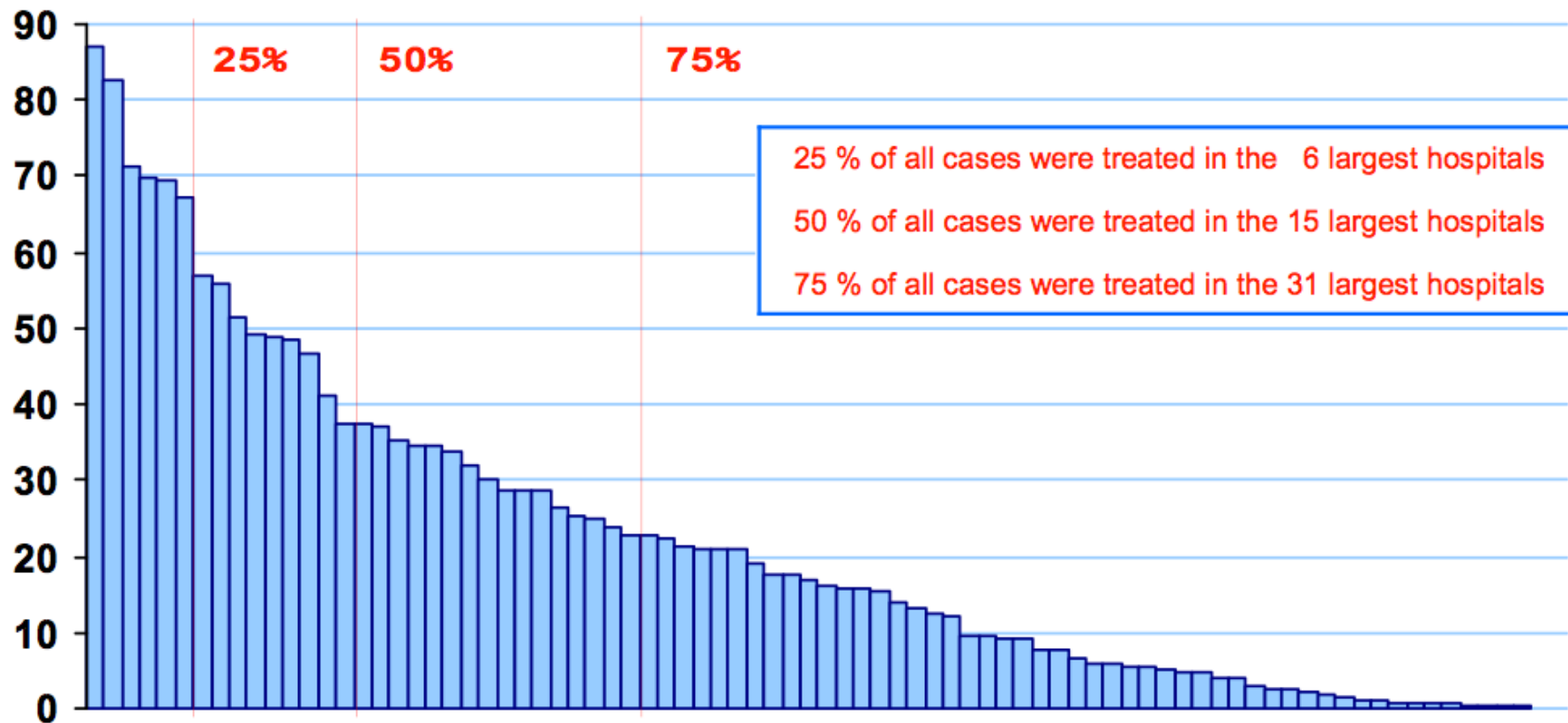
- *R 3.6 Multizentrische nationale und transnationale Studien werden unterstützt und gefördert, um eine kritische Masse von Patienten für klinische Studien zu erreichen und das internationale Fachwissen zu nutzen.*

# Deutsches Kinderkrebsregister - 2009

GESELLSCHAFT FÜR  
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE  
UND HÄMATOLOGIE

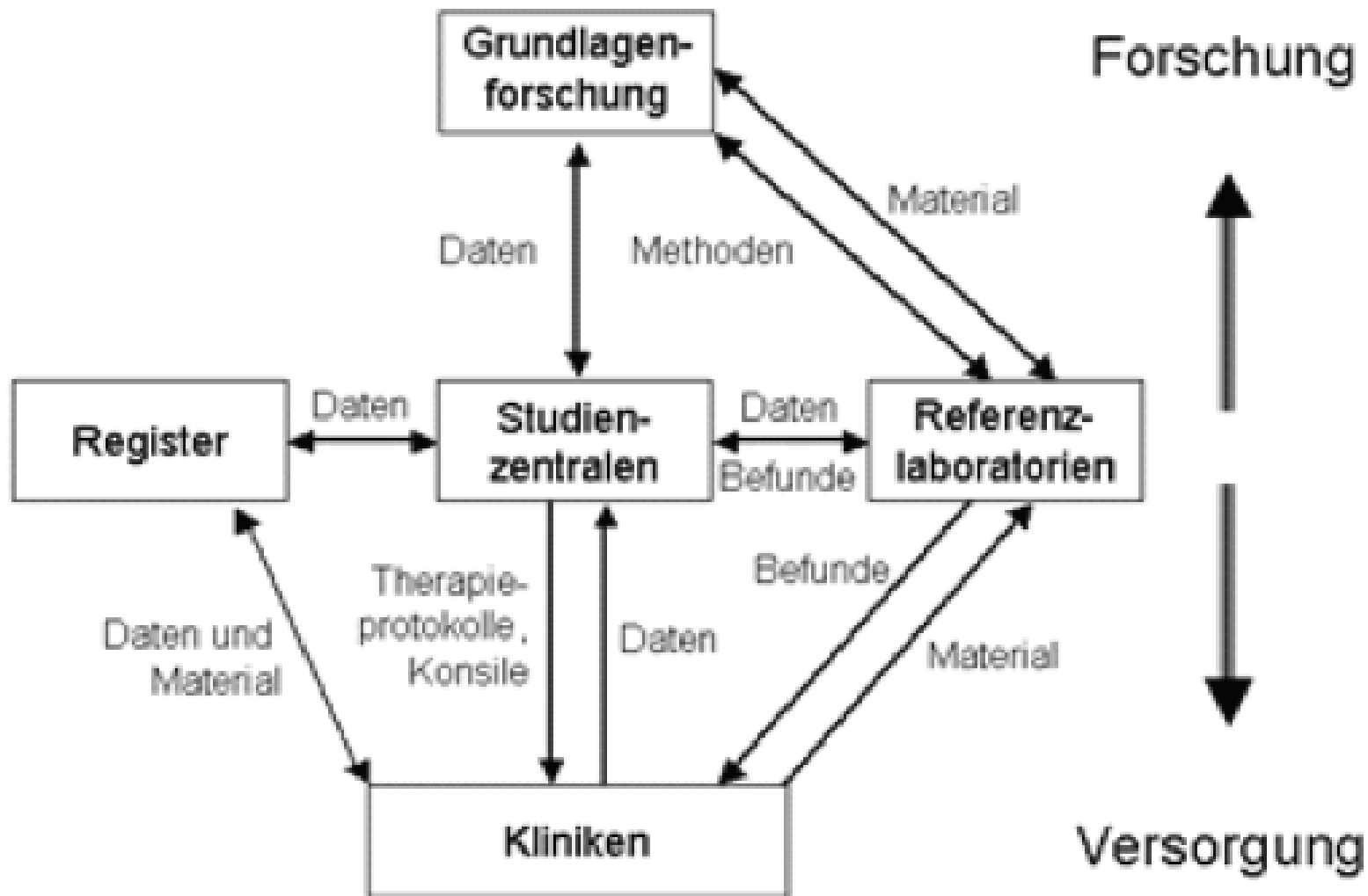


Average reported cases per year



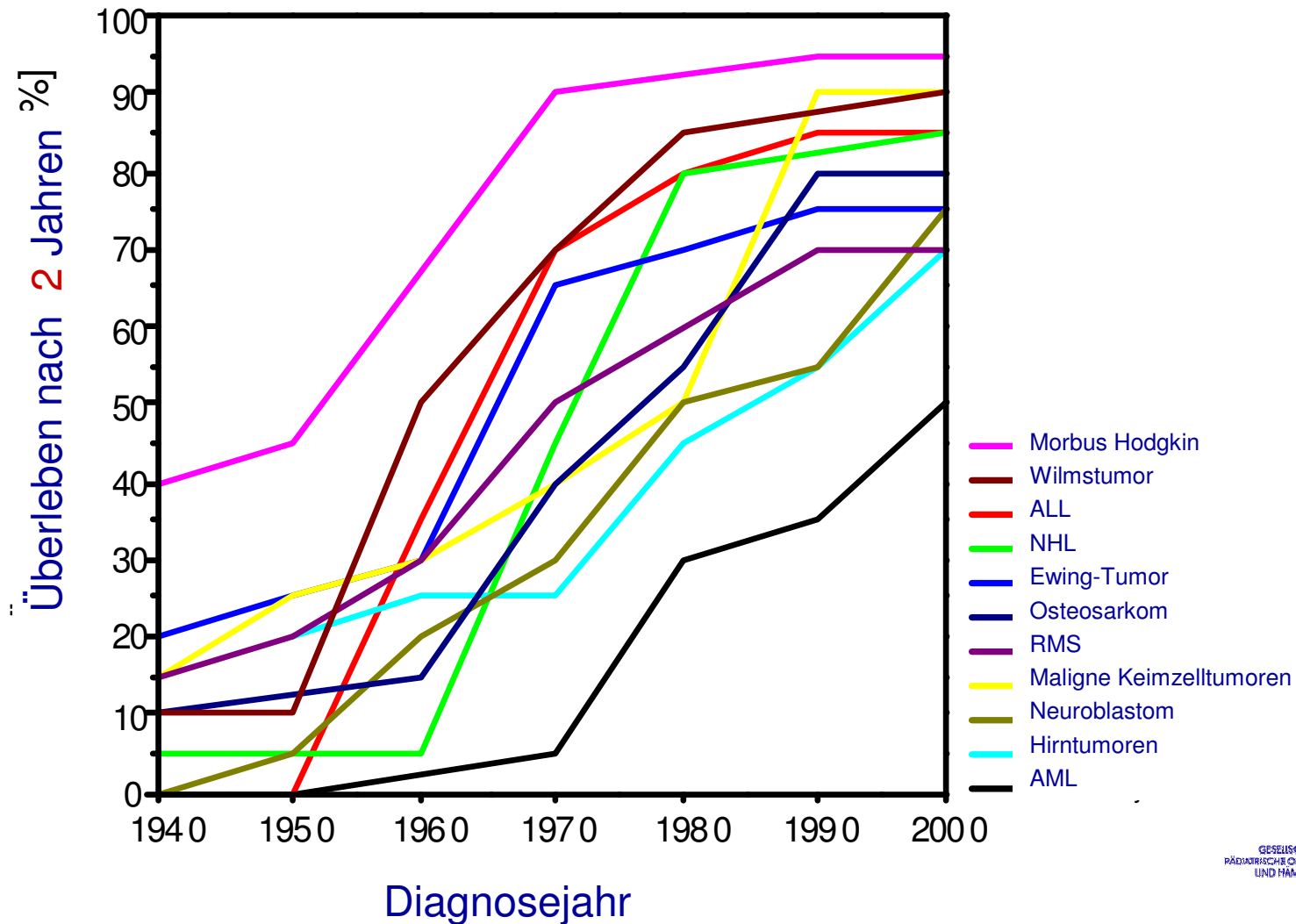
Quelle: Prof. H. Jürgens

# Kooperationsstrukturen der GPOH



Quelle: Prof. H. Jürgens

# Prognoseentwicklung in den GPOH-Studien



alt

neu

Ethik	federführende EK	federführende EK UND mitwirkende EK	★ 🍋
Behörden	∅	BOB (BfArM / PEI) UND	★ 🍋
Landesbehörden			
EU-Registrierung	∅	EudraCT	★ 🍋
Prüfzentren	niedrigschwellig	Votum der federführenden EK UND Votum der mitwirkenden EK UND Genehmigung der BOB (BfArM / PEI)	🍋🍋🍋
Datenbank	∅GCP-konform		★
Monitoring	∅GCP-konform		★
SafetyDesk	∅	GCP-konform	★
Konsiliartätigkeit	aus Studienbordinstrumenten	Zentrumszuschlag	★

Quelle: Prof. H. Jürgens

# Europplan Empfehlung

- *R 3.7 Spezifische Programme zur Finanzierung und/oder Rekrutierung junger Wissenschaftler für Forschungsprojekte zu seltenen Krankheiten werden ins Leben gerufen.*

# Wissenschaftliche Nachwuchsförderung



Mentorale Betreuung

„Protected Time“

Freiheit

Attraktivität des Forschungsfeldes

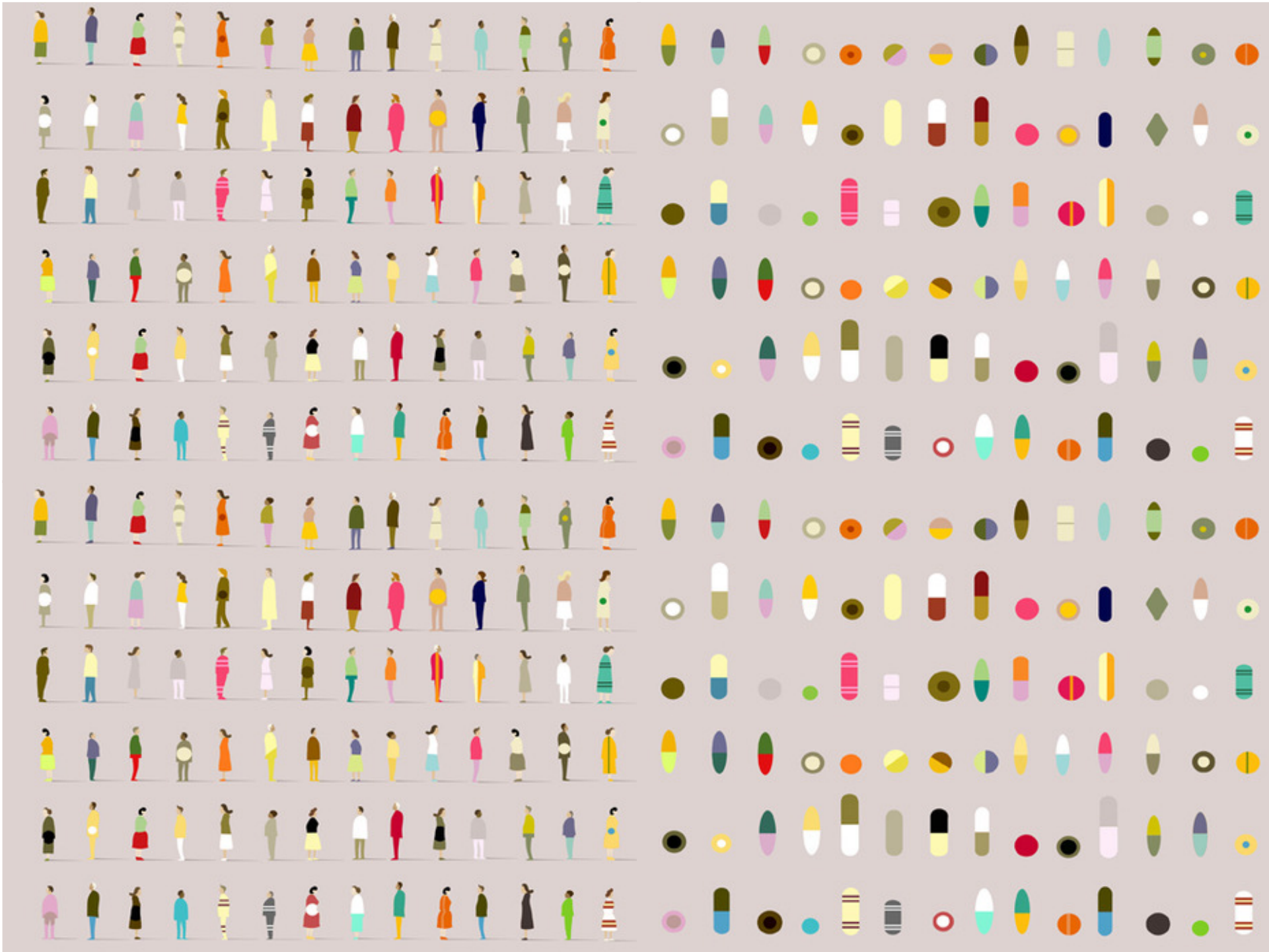
Internationalität



# Europäer Empfehlung

- *R 3.8 Die Untersuchung bereits bekannter Arzneimittel in neuen Kombinationen und in neuen Indikationen wird unterstützt, da dies eine kostengünstige Möglichkeit zur Verbesserung der Therapie für Patienten mit seltenen Krankheiten sein kann.*







Bürokratie: Hemmnis versus Sicherheit



Finanzierung



Wissenschaftliche Talente & Nachwuchs



Innovativität und Kreativität



**Patientenverbände**

**Gesundheitssysteme**

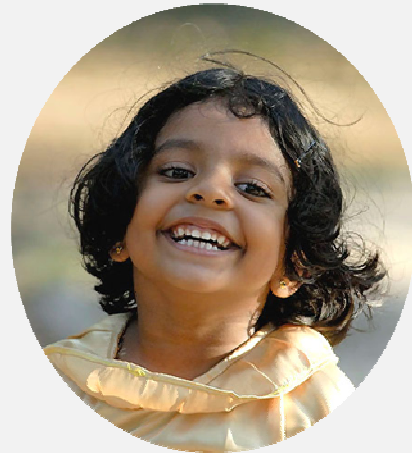
**Klinische Forschung**

Psychosoziale  
Aspekte

Immunologie

Genetik

Zellbiologie



**Klinisches Team**

Biochemie

Versorgungsforschung

**Qualitätssicherung**

**Politik**

**Industrie**