



KONTEXT

Die Funktionsdauer von transplantierten Nieren hat sich in den vergangenen Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert. Zum Erkennen von Schäden im Transplantat, die zu einem vorzeitigen Verlust der transplantierten Niere führen, wird üblicherweise eine Nierenbiopsie, also Probenentnahme aus der Niere, benötigt. Nachteile der Biopsie sind das Auftreten von Komplikationen durch diesen Eingriff sowie eine mögliche eingeschränkte Beurteilung des Transplantatzustandes aus der Nierenbiopsie. Deshalb besteht der Bedarf nach zuverlässigen, nicht invasiven Methoden, die akute und chronische Veränderungen der transplantierten Niere anzeigen können. Dies würde eine frühzeitige, angepasste Behandlung ermöglichen, mit dem Ziel, die Langzeitfunktion der transplantierten Niere und damit auch die Lebensqualität zu verbessern.

Diese neuen, nicht invasiven Methoden zum Erkennen von Nierenschäden sind Untersuchungen im Blut und Urin mit speziellen Labortests. Eine weitere Perspektive dieser Labortests ist die Aufdeckung der Mechanismen, die zu den Nierenschäden führen. BioMargin wird all diese Tests kombinieren, um größtmöglichen Nutzen für Diagnostik und Aufklärung der Schädigungsmechanismen bei Nierentransplantierten daraus zu ziehen.

Die speziellen Labortests umfassen eine breite Analyse von verschiedenen Faktoren in Blut und Urin, z.B. Eiweißstoffe, Fette, Stoffwechselprodukte und Botenstoffen.

Das gesamte BIOMARGIN Projekt gliedert sich in mehrere Phasen. Zunächst geht es um die Entdeckung und Bewertung der Faktoren, die eine besondere Bedeutung für Schäden im Nierentransplantat haben. Die Verlässlichkeit der Faktoren Schäden anzuzeigen wird dann nachfolgend untersucht.

In allen Schritten des Projektes ist ein Höchstmaß an Qualitätskontrollen und Qualitätssicherung gewährleistet. Auch werden alle in Europa gültigen behördliche Anforderungen einschließlich ethischer Belange voll erfüllt.

BIOMARGIN ist damit eines der ersten Projekte, dass verschiedene Forschungsansätze integriert und systematisch ausgewertet. Maximale Nutzung der erhaltenen Ergebnisse zum Vorteil für nierentransplantierte Patienten steht dabei im Vordergrund.

ZIEL

BioMargin will Transplantationsärzte mit überprüften und einfach nutzbaren Methoden ausstatten, um Schäden in der transplantierten Niere und Verschlechterung der Nierenfunktion so früh wie möglich zu erkennen. Dies ermöglicht eine angepasste („personalisierte“) Behandlung jedes Patienten. Inzwischen stehen eine Vielzahl von Medikamenten für Nierentransplantierte zur Verfügung. Die optimale Nutzung der verschiedenen Medikamente gegen Abstoßung erfordert jedoch möglichst genaue Informationen zum aktuellen Zustand der transplantierten Niere. Diese Informationen sollen mit den von BioMargin entwickelten Testsystemen zur Verfügung gestellt werden.

Konkrete Einzelziele von BioMargin:

> Entdeckung, Auswahl und Überprüfung von:

- (1) Biomarkern im Blut und/oder Urin mittels spezieller Labortests, die ein umfangreiches Spektrum möglicher relevanter Faktoren erfassen. Die Überprüfung geschieht in dieser Phase durch Vergleich mit dem Ergebnis aus der Nierenbiopsie
- (2) Mechanismus-basierten Klassifikatoren von Transplantat-veränderungen, einschließlich Intra-Transplantat-mRNA oder miRNA, ebenso wie Lipid-, Peptid- und Protein-Lokalisation innerhalb des Transplantats, um eine histologische Interpretation der Biopsie zu ermöglichen; und
- (3) frühen Biomarkern chronischer Transplantatstörungen und ultimativer Transplantatverluste, weniger invasiv als eine Transplantatbiopsie und mit verbesserten prädiktiven Werten für Langzeiterfolg.

> Ausrüsten der Ärzte mit neuartigen Möglichkeiten (Analytiktechniken, Interpretationsalgorithmen, spezielle Website), um solche Informationen rechtzeitig zu beschaffen und diese Innovationen den wissenschaftlichen Gesellschaften und Patientenvereinigungen bekannt zu machen.

> Aufbau einer europäischen Forschungsumgebung für weitere Biomarker-Forschungen in der Transplantation mittels Entwicklung einer Datenbank mit allen Biomarkerkandidaten bei der Nierentransplantation, wobei diese entweder von BioMargin erstellt oder zuvor von BioMargin-Partnern und anderen Gruppen entdeckt wurden. Ebenso Aufbau einer BioMargin Netzwerk-Biobank mit Urin- und Plasma-Proben von Nierentransplantatempfängern.

STRATEGIE

Die BioMargin-Arbeitsgemeinschaft wird ihre Ziele durch systematische Abarbeitung eines Arbeitsplans erzielen, der alle diese verschiedenen Ansätze voranbringen und möglichst viele davon in Krankenhäuser einführen soll. Dabei soll ein gewisser Schwerpunkt auf mRNAs im Urin und Peptide/Proteine gelegt werden, die gegenwärtig am vielversprechendsten erscheinen. Diese Strategie erklärt den Multistadium-Arbeitsplan, der durch die Existenz von großen Biobanken ermöglicht wird, die vier der BioMargin-Partner (CHU Limoges, MHH, KU Leuven, AP-HP) unter ähnlichen Bedingungen erarbeitet haben, um retrospektive Untersuchungen beginnen zu können. Die folgenden Schritte haben das Ziel, die diagnostische und prognostische Leistung der Biomarker-Kandidaten zu beurteilen und sie sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten klinisch zu validieren. Dafür müssen in den BioMargin Biobanken kontinuierlich Proben von de-novo-Nierentransplantatpatienten über das

erste Jahr nach der Transplantation gesammelt und eine europäische Kohorte aus erwachsenen und pädiatrischen Patienten gebildet werden, um Urin- und Blutproben zu bestimmten Zeitpunkten sowie Transplantatproben für den Fall lokal verordneter Biopsien zu sammeln. Unter all diesen Schritten wird die verblindete histologische Evaluation von Allotransplantat-Biopsien durch Pathologie-Experten als ‚Goldstandard‘ erachtet.

ERWARTETE ERGEBNISSE

BioMargin wird durch neuartige frühe und zuverlässige Diagnosemöglichkeiten zum Erfolg von Nierentransplantationen durch Verlängerung des Allotransplantat-überlebens beitragen. Eine frühe Diagnose bedeutet, dass therapeutische und präventive Maßnahmen zu einem früheren Zeitpunkt in Kraft gesetzt werden können, um pathologische Prozesse, die zum Transplantatverlust führen, zu verhindern, zu stoppen oder rückgängig zu machen. Die validierten BioMargin Biomarker lassen eine engere Überwachung des Transplantats zu, um akute oder chronische Schäden früher zu entdecken. Das bedeutet wiederum eine frühere Intervention und hoffentlich bessere Langzeitergebnisse. Aufgrund einer engeren Überwachung des Transplantats und einer kürzeren Reaktionszeit hinsichtlich der Anpassung einer individuellen Patientenbehandlung sollte die Häufigkeit der Verschlechterung der Nierentransplantatfunktion und des Transplantatverlusts abnehmen. Der Allgemeinzustand der Patienten wird sich ebenso verbessern wie deren Lebensqualität.

Drei europäische KMUs sind Mitglieder der BioMargin Arbeitsgemeinschaft. Zwei von diesen sind Forschungsunternehmen im Bereich von Biomarkern und eines ist ein Auftragsforschungsunternehmen. Dies wird zu einer Steigerung des Wettbewerbs und zur Ankurbelung der innovativen Kapazitäten der europäischen Gesundheitsindustrie beitragen.

PARTNER

Die BioMargin Arbeitsgemeinschaft wird vom French National Institute of Medical Research (INSERM – Prof. Pierre Marquet) koordiniert und setzt sich aus 13 komplementären europäischen Partnern, u. a. drei kleinen und mittleren Unternehmen, fünf akademischen Laboratorien und vier Universitätskrankenhäusern und einem Unternehmen für Technologietransfer und -Management aus vier europäischen Mitgliedsstaaten (Frankreich, Belgien, Deutschland und Schweden) zusammen. Die Partner sind hochgradig komplementär, und die Arbeitsgemeinschaft kombiniert alle Kenntnisse aus der klinischen Nephrologie, klinischen Studien, -omiks-Technologien, statistischer und mathematischer Modellierung sowie behördliche und ethische Expertise in klinischen Umgebungen.

BioMargin kombiniert alle -omiks-Stufen (Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik, Lipidomik), um die Bandbreite der Daten zu erweitern, die in mathematischen Modellen kompiliert und integriert werden, um die bestmöglichen Biomarker auszuwählen und zu validieren. Diese Analysen werden an einer sehr großen Anzahl von Urin- und Blutproben sowie Nierenbiopsien von Patienten mit Nierentransplantaten durchgeführt, wobei ein vierstufiger Plan von der Entdeckung bis zu longitudinalen klinischen Validierung befolgt wird.



Biomargin has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological, development and demonstration under grant agreement N° 305499