

IHO: globales Consulting für Molekulardiagnostik bei Leukämien

Die Mannheimer IHO GmbH bietet eine professionelle Lösung für den internationalen Informationsaustausch und Service zur molekulargenetischen Diagnostik von Leukämien an. Damit wird eine Harmonisierung der Methoden forciert und das Therapie-Monitoring global auf ein neues Level gehoben.



Der Onkologe und Hämatologe Prof. Dr. Martin Müller befasst sich bereits seit vielen Jahren mit der Molekulardiagnostik bei CML (Chronische Myeloische Leukämie).
© IHO GmbH

16 Jahre lang war Prof. Dr. Martin Müller am Universitätsklinikum Mannheim tätig, zuletzt als Oberarzt, bevor er 2014 zusammen mit dem Biologen Dr. Christian Dietz und dem IT-Spezialisten Ralf Bieber die IHO GmbH als Spin-off ausgründete. Neben seiner ärztlichen Tätigkeit als Onkologe und Hämatologe hat Müller die Molekulargenetik auf diesen Gebieten vorangetrieben und mit dazu beigetragen, dass das Mannheimer Labor eines der führenden molekulargenetischen Diagnostikzentren für leukämische Erkrankungen ist. „Seit rund zehn Jahren ist Mannheim Referenzlabor für ganz Europa bei der BCR-ABL-Diagnostik, insbesondere für Verlaufskontrollen“, sagt Müller. Die BCR-ABL-Diagnostik wird bei Chronischer Myeloischer Leukämie, kurz CML, angewendet und detektiert eine für diese Krebsart typische genetische Veränderung (siehe Kasten).

Wie bei allen Krebserkrankungen gilt auch bei CML, dass sie umso besser behandelt werden kann, je früher sie erkannt wird. „Durch die guten Behandlungsmöglichkeiten muss heutzutage kaum noch ein Patient an CML sterben, dadurch bekommt die diagnostische Verlaufskontrolle eine noch größere Bedeutung“, erklärt Müller. Nun ist die molekulargenetische Analyse der Genveränderung eigentlich kein Hexenwerk. Die dafür nötige PCR zur massenhaften Vermehrung und damit erleichterten Detektion der fraglichen Genregion ist Standard in jedem Labor. „Wenn es um reine Ja/Nein-Aussagen geht, kann jeder eine PCR machen. Allerdings kann man sie falsch interpretieren und dann den Verlauf der Erkrankung beim Patienten falsch einschätzen“, so Müller.

Worauf es ihm jedoch viel mehr ankommt, sind quantitative Aussagen. „Nicht alle Zellen des Patienten tragen die pathologische Veränderung, sie ist nichts Vererbtes. Deshalb ist es wichtig, das Verhältnis zwischen kranken und gesunden Zellen zu quantifizieren. Davon hängen der Verlauf der Erkrankung

und der Therapieerfolg ab“, sagt Müller. Hinzu kommt: Nur, wenn das Verhältnis unter Einwirkung eines Krebsmittels korrekt verfolgt wird, kann rechtzeitig eingegriffen werden, wenn die Therapie nicht zufriedenstellend verläuft. „Die gemessenen Schwellenwerte haben einen hohen prädiktiven Wert für das ‚Outcome‘, also das zu erwartende Überleben des Patienten. Je nach gemessenem Ansprechen ist die weitere Entwicklung nach gewissen Zeitpunkten vorhersagbar“, so Müller.

Korrekte Quantitäten sorgen für Qualität

Genau um diese korrekte Quantifizierung geht es der IHO GmbH. Die dabei eingesetzte quantitative Echtzeit-PCR ist methodisch komplex genug, um zu fehlerhaften und von Labor zu Labor unterschiedlichen Ergebnissen führen zu können. Vergleichbar sind die Werte nur dann, wenn sie an einer internationalen Skala ausgerichtet und mit entsprechendem Referenzmaterial abgeglichen werden. Dieses Referenzmaterial liefert die IHO GmbH. Dabei ist das Material so aufbereitet, dass es auch in entlegene Regionen der Welt versandt werden kann. „Wir arbeiten mit gefriergetrockneten Zellen, genau gesagt mit einer Mischung, die in einem genau definierten Verhältnis kranke und gesunde Zellen enthält. Das Material lagert bei Raumtemperatur und kann ohne Kühlung oder Trockeneis verschickt werden“, sagt Müller. Für die Messungen werden die Zellen dann vor Ort in Pufferlösungen gelöst und aufgearbeitet. In den jeweiligen Labors werden die Absolut-Werte aus den PCR-Läufen mit Patientenmaterial dann mit den Werten aus dem Referenzmaterial abgeglichen.

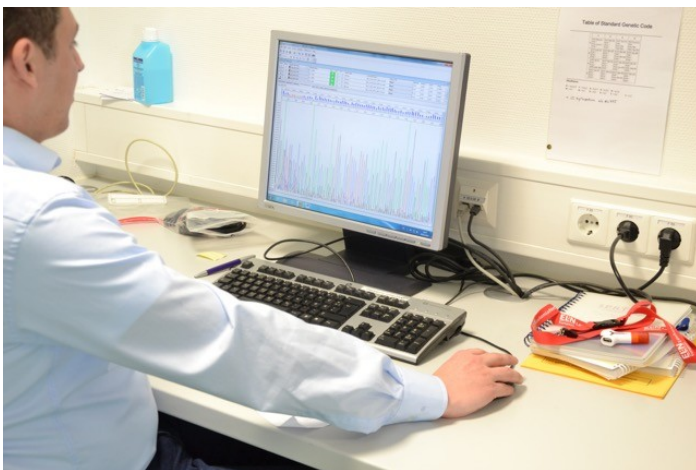
„Referenzmaterial in dieser Form wird bisher von niemand anderem angeboten“, betont Müller das Alleinstellungsmerkmal der IHO GmbH. Zwar sind kommerzielle Mess-Systeme mit Kalibrator erhältlich. Dieser muss jedoch bei jeder einzelnen Messung eingesetzt werden. „Das ist aus Kostengründen gerade in ärmeren Länder oft nicht praktikabel“, sagt Müller. Er weist zudem darauf hin, dass Ringversuche aus Referenzlaboren zeigen, dass ein und dasselbe System durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könne. „Das liegt weniger am Kit und Methoden-Protokoll. Die extrahierte RNA, die in DNA umgeschrieben wird, hat Einfluss auf den Konversionsfaktor, und diese RNA-Extraktion verläuft erfahrungsgemäß nicht immer gut.“

Hier zeigt die IHO GmbH ihre Stärke, denn „unser Service bildet den gesamten Prozess ab. Wir benutzen vier verschiedene Kalibratoren und das Material wurde ausgiebig validiert. Außerdem können wir überprüfen, ob die vor Ort praktizierte RNA-Extraktion gut genug ist“, so Müller. Dafür nimmt das IHO-Team mitunter auch selbst die Auswertung der PCR-Läufe vor. Der Kunde erhält so Gewissheit über die Qualität seiner Durchführung und kann Fehler, zum Beispiel im Pipettierschema, identifizieren und beseitigen. In manchen Regionen ist auch die technische Ausrüstung nicht geeignet, um eine BCR-ABL-Bestimmung mit der geforderten Empfindlichkeit durchzuführen. Deshalb bietet die IHO GmbH als Service auch die komplette Probenanalyse an – mitsamt Referenz-Abgleich und Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse und Fehlersuche.

GISMO soll die molekulargenetische Krebsdiagnostik global voranbringen



Blutproben des Patienten dienen zur Molekulardiagnostik bei Leukämien. Bei CML wird mithilfe der quantitativen PCR das Verhältnis von Zellen mit und ohne BCR-ABL-Genveränderung bestimmt.
© IHO GmbH



Das Informationssystem GISMO der IHO GmbH soll den globalen Informationsaustausch zwischen den Laboratorien erleichtern und schlussendlich zur Harmonisierung der Molekulardiagnostik beitragen.
© IHO GmbH

Die Dienstleistungen der IHO GmbH sind in ein Informationssystem namens GISMO (Global in-depth supervised monitoring system for laboratory diagnostics) eingebettet. Es bildet den Kern des jungen Unternehmens und soll computerbasiert die gesamte medizinische Molekulardiagnostik zu CML managen. GISMO funktioniert global und dank der Programmierexpertise des IHO-Mitgründers Bieber zukünftig auch mithilfe eines einfach zu bedienenden Online-Tools. „Im Moment läuft es noch nicht komplett online. Häufig müssen wir noch rückfragen, und gerade kleine Labore, die zum Beispiel in Indien oder China zum ersten Mal BCR-ABL-Analysen machen, benötigen noch viel Hilfestellung mitsamt dem dafür nötigen Kommunikationsaufwand“, so Müller.

Gerade aus diesen Kontakten lernt das Team, wo es bei der Umsetzung besonders hapert, und kann GISMO weiter optimieren. Der Informationsaustausch damit soll weiter ausgebaut und das System zunehmend automatisiert werden. Müller und seine Mitgründer denken auch schon weiter. Langfristig wollen sie ihre Expertise nutzen, um auch die Diagnostik bei anderen Leukämien und selbst bei soliden Tumoren in ihr System einzubinden. Das übergeordnete Ziel ist es, international vergleichbare Ergebnisse zu generieren und so die Diagnostik global zu harmonisieren. Das kommt letztendlich allen Patienten zugute. Im Moment führt das Firmenteam intensive Gespräche mit Interessenten in China, Indien und auch in Südamerika, also Ländern mit labortechnisch unterversorgten Regionen, die besonders von den IHO-Dienstleistungen profitieren dürften. „Grundsätzlich sehen wir einen großen klinischen Bedarf und einen

entsprechend großen Markt, auch in europäischen Ländern wie Rumänien sowie im asiatischen Raum“, sagt Müller.

Hintergrund CML

Eine Gen-Translokation ist Ursache der Chronischen Myeloischen Leukämie CML. Dabei tauschen die Chromosomen 22 und 9 einen Teil ihres Genmaterials, was dazu führt, dass die Gene BCR (aus Chromosom 22) und ABL (aus Chromosom 9) nebeneinander angeordnet werden. Dadurch kommt es in der Zelle zur Produktion eines Fusionsproteins BCR-ABL. Der angehängte ABL-Proteinteil verhindert, dass das BCR-Protein seine normale hemmende Funktion bei der Zellteilung ausübt. In der Folge setzt ein unkontrolliertes Zellwachstum ein und es entwickelt sich eine Leukämie. Da die genetische Veränderung nur die Körperzellen und nicht die Zellen der Keimbahn betrifft, ist sie nicht vererbbar.