

# Abschlussbericht

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| Zuwendungsempfänger:<br><br>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel<br>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein<br>Institut für Epidemiologie<br>Institut für Medizinische Informatik und Statistik | Förderkennzeichen:<br><br>01EY1103 |
| Vorhabenbezeichnung:<br><br>Zentrale Biomaterialbank der Universität Kiel: Das PopGen-2.0-Netzwerk (P2N)   |                                    |
| Laufzeit des Vorhabens:<br><br>01.07.2011 – 31.12.2016   |                                    |

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| I. Kurzdarstellungen .....   | 2  |
| 1. Aufgabenstellung .....  | 2  |
| 2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde .....      | 2  |
| 3. Planung und Ablauf des Vorhabens .....                                  | 3  |
| 4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde ..... | 4  |
| 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....                                | 5  |
| II. Eingehende Darstellung .....   | 5  |
| 1. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse .....                  | 5  |
| Arbeitspaket 1: IT/Datenbank .....   | 6  |
| Arbeitspaket 2: Ethische, rechtliche und soziale Aspekte (ELSI) .....      | 8  |
| Arbeitspaket 3: Qualitätsmanagement.....                                   | 10 |
| Arbeitspaket 4: DNA-Lager und Bioproben.....                               | 11 |
| Perspektive .....  | 12 |
| 2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....                 | 13 |
| 3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit .....           | 13 |
| 4. Voraussichtlicher Nutzen .....  | 14 |
| 5. Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....       | 15 |
| 6. Veröffentlichungen .....  | 16 |

## I. Kurzdarstellungen

### 1. Aufgabenstellung

Mit Gründung des PopGen 2.0 Netzwerkes (P2N) im Jahre 2011 sollten sieben an der Medizinischen Fakultät (MF) der Christian-Albrechts-Universität (CAU) und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) in Kiel sowie am Forschungszentrum Borstel bereits existierende Biomaterialbanken in einem Netzwerk zusammengeführt werden. In diesem Biobanken-Netzwerk sollten qualitätskontrollierte medizinische Proben und Daten, die unter Einhaltung der einschlägigen Anforderungen an ethische Regularien und Datenschutz gesammelt bzw. erhoben und gespeichert werden, effizient für nationale und internationale Forschungsprojekte zugänglich gemacht werden.

Zu diesem Zweck wurde im P2N ein **einheitliches Datenmanagement** auf der Basis des in der Biobanken-Community etablierten Datenbanksystems CentraXX aufgebaut. Darüber hinaus sollten im Netzwerk Maßnahmen des **Qualitätsmanagements** - soweit sinnvoll - vereinheitlicht werden und eine übergreifende **administrative Lenkungsstruktur (Governance)** sowie ein **einheitliches Beantragungsverfahren für Proben und Daten** (Use & Access) entwickelt werden. Zentrale **ethische Aspekte des Biobankings** sowie Belange der Aufklärung und Einwilligung sowie des Datenschutzes bei den Partnerbiobanken sollten ebenfalls durch P2N zentral unterstützt werden. Für eine zentrale Lagerung von Bioproben durch das Netzwerk sollten automatische Lager für die -20°C- und -80°C-Langzeitlagerung sowie für die Aufbewahrung von FFPE-Geweben (Paraffinblöcken) aus der Routine-Diagnostik in Betrieb genommen werden.

### 2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

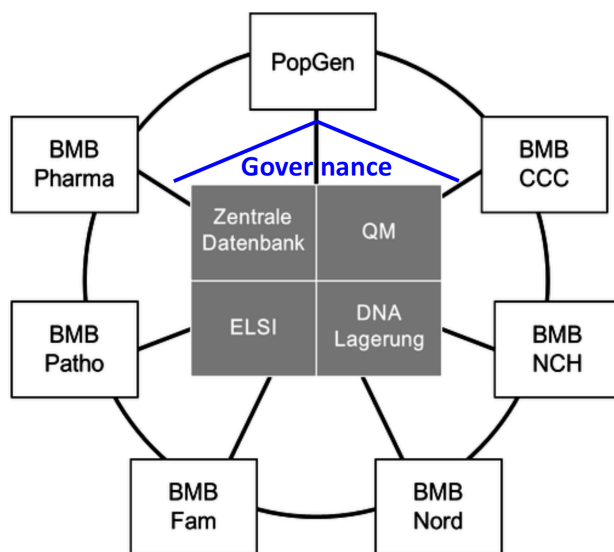
Zu Beginn des Vorhabens bestand an der MF der CAU die sehr erfolgreiche Biomaterialbank (BMB) PopGen, die im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzwerkes aufgebaut und anschließend vom Land Schleswig-Holstein mit langfristiger Perspektive finanziert wurde. PopGen verfügte 2011 bereits über umfangreiche Kohorten und Fallsammlungen mit über 160.000 Bioproben und hatte eine gut dokumentierte und etablierte Lenkungsstruktur/Governance. PopGen war und ist erfolgreich aktiv in eine Vielzahl von Kooperationen eingebunden und stellt Forschungsdaten und Bioproben in großem Umfang (>100 Transfers pro Jahr) an interne und externe Partner zur Verfügung. Neben PopGen existierten zu Beginn des Vorhabens eine Reihe weiterer Biomaterialbanken mit meist klinischem Hintergrund, die entweder aus den Eigenmitteln der jeweiligen Kliniken oder Instituten oder aus Drittmitteln finanziert wurden. Diese Biobanken deckten ein breites Spektrum Bioproben-bezogener Forschung ab (siehe Abb. 1). In ihnen wurden meist krankheitsspezifische, z.B. onkologische Proben oder (Rest-)Materialien aus dem Routinekontext mit zugehörigen medizinischen Daten asserviert, gelagert und für Forschungsprojekte genutzt.

Entsprechend der ursprünglichen Ausschreibung des BMBF-Vorhabens zur Nationalen Biobanken-Initiative, das die Vernetzung bereits existierender Biomaterialbanken an einem Standort zum Ziel hatte, haben sich die sieben Gründungsbiobanken im P2N-Netzwerk zusammengeschlossen, um eine gemeinsame Governance und Geschäftsordnung sowie eine zentrale IT-Infrastruktur zum Recherchieren von Daten und Proben, gemeinsame Standards für

das Daten- und Qualitätsmanagement und eine gemeinsame Herangehensweise an ethische Fragestellungen zu entwickeln.

### 3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Vernetzung in P2N erfolgte auf der Basis einer gemeinsamen Geschäftsordnung, in der sich die Partnerbiobanken u.a. verpflichten, ihre Proben und Daten unter eine gemeinsame Lenkungsstruktur und ein einheitliches Daten- und Probenbeantragungsverfahren zu stellen. Darüber hinaus wurden im Netzwerk vier Arbeitspakete konzipiert und anschließend operativ umgesetzt (vgl. Abb. 1).



**Abb. 1.**

Die sieben Gründungs-Partnerbiomaterialbanken im Popgen 2.0-Netzwerk mit der Core-Unit von P2N und den Arbeitsbereichen **Zentrale Datenbank/IT, Qualitätsmanagement, ELSI** sowie technisch aufwändigem **Probenlager** für DNA und Biomaterialien. Die Bereitstellung von Proben und Daten erfolgt unter einer zentralen Governance gemäß Geschäftsordnung über die P2N-Geschäftsstelle.

**Arbeitspaket 1 - IT/Datenbank** hatte das Ziel, ein einheitliches Datenmanagement aufzubauen. Dafür wurde das BIMS / Datenbanksystem CentraXX im Netzwerk beschafft, an die Belange von P2N angepasst und den Partnerbiobanken als Produktiv-System auf einer leistungsfähigen Hardware-Plattform zentral zur Verfügung gestellt. Die Implementierung des Produktivsystems sowie die Migration der Altdaten bei den Partnerbiobanken konnte im Förderzeitraum weitgehend umgesetzt werden. Insbesondere ermöglicht die einheitliche Daten- und Probenverwaltungssoftware eine Biobank-übergreifende Recherche von Daten und Proben.

Im **Arbeitspaket 2 - Ethische, rechtliche und soziale Aspekte (ELSI)** wurden zum einen die in den Biobanken bereits vorhandenen, teilweise sehr heterogenen Einwilligungen systematisch erfasst und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Vergleichbarkeit bewertet. Zum anderen wurden in enger Kooperation mit der Ethikkommission der MF der CAU eine neue Forschungseinwilligung für das UKSH zur wissenschaftlichen Nutzung von Daten und biologischem Restmaterial aus der Patientenversorgung („broad consent“) sowie eine modulare Aufklärung und Einwilligung für das Sammeln von Biomaterial im Rahmen definierter wissenschaftlicher Projekte (studien-spezifische Aufklärung und Einwilligung) entwickelt.

Im **Arbeitspaket 3 - Qualitätsmanagement** konnte unter Nutzung des im UKSH lizenzierten Dokumentenlenkungssystems roXtra ein Qualitätsmanagementsystem (QM-Handbuch) im P2N etabliert werden. Als Teil des Handbuchs wurden auch die bei den Partnerbiobanken verwendeten SOPs (Standard Operating Procedures) erfasst und über das Netzwerk bereitgestellt. Durch die Verwendung von roXtra wird eine optimale Lenkung von Dokumenten im Sinne der DIN/ISO 9001 gewährleistet. Die P2N-Partnerbiobanken können im UKSH-Intranet jederzeit auf die aktuellen Dokumentenversionen zugreifen, was für eine optimale zentral administrierte Verteilung und Aktualisierung relevanter Dokumente sorgt. Das P2N hat aktiv gemeinsam mit anderen zentralisierten Biomaterialbanken (cBMBs) an der Qualitätsmanagement-Initiative des German Biobank Node (GBN) und der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) mitgewirkt, bei der generische SOPs für unterschiedliche Biomaterialien erarbeitet wurden. Diese Initiative verfolgte auch das Ziel, eine Biobanken-spezifische DIN/ISO-Norm als Grundlage für die Zertifizierung von Biomaterialbanken zu entwickeln. Dieses Vorhaben ist noch nicht abgeschlossen, und das P2N plant eine entsprechende Zertifizierung – mindestens der P2N-Governance – nach Einführung einer entsprechenden Norm.

Im **Arbeitspaket 4 - Zentrales Probenlager** wurden automatische Lagersysteme für -20°C und -80°C in Betrieb genommen. Zukünftig sollen diese auch an die IT-Infrastruktur (Datenbanksystem) des P2N angebunden werden. Wegen des Pilotcharakters der Anlagen zu Beginn des Vorhabens bedurfte es vielfältiger „maßgeschneiderter“ Lösungen im operativen Betrieb der Lager und bei der IT-Anbindung. Zum Abschluss des Vorhabens sind die Einlagerung alter und neuer Proben sowie die technische Anpassung an unterschiedliche, auch aktuelle Probenformate weit fortgeschritten, so dass künftig neben sehr spezifischen Biobank-Röhrchenformaten auch klinische Restproben in Standardröhrchen aus dem Versorgungskontext für ein Healthcare-embedded Biobanking eingelagert werden können.

#### **4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde**

An der MF der CAU und am Campus Kiel des UKSH besteht eine lange und erfolgreiche Tradition biobankbasierter medizinischer Forschung. Beispielhaft hierfür sind die Amyloid-, Lymphknoten- und Kinder-Tumor-Register am Institut für Pathologie (>250.000 Gewebeprobe und zugehörige klinische Daten) sowie die im Krebszentrum Nord (CCC) gemeinsam von Institut für Experimentelle Tumorforschung, Pathologie und Chirurgie betriebene Biobank solider Tumoren und Flüssigproben von Tumorkranken. Aus diesen Registern und Sammlungen ist eine große Zahl Drittmittel-finanzierter Forschungsprojekte und wissenschaftlicher Publikationen hervorgegangen. Ein wichtiger Kristallisationspunkt der patientenbezogenen Forschung im UKSH ist seit 2003 die Biobank PopGen, die mittlerweile über 160.000 Bioproben (vornehmlich DNA) von mehr als 75.000 Studienteilnehmern umfasst. Letztere gehören entweder zu einer von ca. 30 krankheitsbezogenen Patientenkohorten oder entstammen einem Kontroll-Kollektiv, das von PopGen als Referenzstichprobe prospektiv wissenschaftlich begleitet wird. Im Laufe seines Bestehens hat PopGen zu mehreren hundert wissenschaftlichen Publikationen beigetragen.

Ungeachtet der großen Erfolge einzelner Kliniken und Institute des UKSH Campus Kiel in der patientenbezogenen Forschung bestand unter den Betreibern der lokalen Biobanken der

Wunsch nach einer engeren Vernetzung ihrer Ressourcen mit dem Ziel der Professionalisierung von Daten- und Probenverwaltungssystemen, einheitlichen Laborprotokollen durch Standard Operating Procedures (SOPs) sowie einer Vereinheitlichung der Aufklärungs- und Einwilligungsdokumente. Ziel war eine effizientere wissenschaftliche Nutzung von Bioprobenbezogenen und klinischen Daten eines Patienten, auch wenn sie an unterschiedlichen Stellen und unter unterschiedlichen Bedingungen erhoben und gespeichert wurden.

## **5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Mitglieder des Netzwerkes P2N sind sehr prominent in der deutschen und internationalen Biobank-Community aktiv, unter anderem im Netzwerk der deutschen cBMBs, im Vorstand der TMF und in deren Arbeitsgruppen sowie bei den Biobank-Aktivitäten der „NAKO-Gesundheitsstudie“ und des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). Zur Vereinheitlichung der von nationalen Biobanken genutzten methodischen Standards und SOPs und mit Fokussierung auf die Entwicklung einer neuen DIN/ISO-Norm für Biobanken, wurden mehrere Workshops für Qualitätsmanagement und Methodenstandards vom GBN ausgerichtet, bei denen das P2N aktiv mitgewirkt hat. Um die Zusammenarbeit der Biobanken in der norddeutschen Region weiter zu intensivieren, wurden im Förderzeitraum regelmäßige Treffen der im Jahre 2014 auf Mit-Initiative des P2N gegründeten Norddeutschen Biobank Allianz (NBA) durchgeführt. Diese Treffen finden auch nach Auslaufen der BMBF-Förderung regelmäßig statt. Mehrere Mitarbeiter der P2N-Geschäftsstelle, von P2N-Partner-BMBs sowie die Leiter des P2N sind auch ständige Mitglieder der Arbeitsgruppe „Forschungsdatenmanagement“ (AG-FDM) der MF der CAU, deren Ziel u.a. die Zusammenführung medizinischer Forschungsdaten und klinischer Versorgungsdaten von UKSH-Patienten am Campus Kiel ist.

## **II. Eingehende Darstellung**

### **1. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse**

Durch die Projektförderung aus der Nationalen Biobankinitiative des BMBF ab Mitte 2011 konnte an der MF der CAU zu Kiel und am UKSH Campus Kiel zusammen mit dem Forschungszentrum Borstel die Vernetzung existierender Biomaterialbanken an diesen Standorten umgesetzt werden. An der Gründung des P2N waren sieben große Biomaterialsammlungen beteiligt. Diese Sammlungen werden betrieben durch

- Institut für Pathologie
- Institut für Epidemiologie
- Institut für Experimentelle Tumorforschung
- Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
- Klinik für Neuropädiatrie
- Institut für Humangenetik
- Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Klinik für Kinderkardiologie
- Klinik für Allgemeine Pädiatrie
- Klinik für Neurochirurgie
- Forschungszentrum Borstel

Während der Projektlaufzeit sind dem P2N auch die Biomaterialbanken des Instituts für Klinische Chemie und des Instituts für Klinische Molekularbiologie beigetreten.

Unter dem Dach des P2N wurden im Wesentlichen fünf Biobank-übergreifende Strukturkomponenten geschaffen:

1. eine gemeinsame Lenkungsstruktur („Governance“) und ein gemeinsames Proben- und Datenbeantragungsverfahren
2. eine biobankübergreifende IT-Infrastruktur zur einrichtungsübergreifenden Recherche von Daten und Bioproben
3. eine eigenständige ELSI („ethical, legal and social issues“) Arbeitsgruppe zur Adressierung ethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Fragen der Biobankbasierten Forschung
4. ein gemeinsames Qualitätsmanagementsystem für Bioproben
5. ein automatisiertes Probenlager für -20°C und -80°C-Lagerung sowie Lagersysteme für Paraffin-Gewebeblöcke aus der pathologischen Routine (ohne Kühlung).

Außerdem werden die Prozesse der Probensammlung und Probenaufarbeitung in Zusammenarbeit mit den beteiligten Laboren in harmonisierter und teilweise sogar standardisierter Form dokumentiert.

#### *P2N-weite Lenkungsstruktur und Geschäftsordnung*

Im Förderzeitraum wurde das P2N als Einrichtung der MF etabliert und mittlerweile von der Fakultät als zentrale Einrichtung verstetigt. Die P2N-Geschäftsordnung, in der alle Gremien und organisatorischen Verantwortlichkeiten des Netzwerkes sowie die Abläufe des Proben- und Daten-Beantragungsverfahrens festgeschrieben sind, wurde im März 2014 verabschiedet und in Kraft gesetzt. Der Workflow der Proben- und Datenbeantragung ist zusammen mit einer Vielzahl weiterer Dokumente Bestandteil des P2N-Qualitätsmanagement-Handbuchs.

#### **Arbeitspaket 1: IT/Datenbank**

Tab. 1 Meilensteinplan 2011-2016

|    |   | 2011  |       | 2012  |       | 2013  |       | 2014  |       | 2015  |       | 2016  |  |
|----|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
|    |   | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 |  |
| 1  | <b>Zentrale Datenbank</b>                       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| a) | Design zentrale Datenbank/LIMS/Konzept          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| b) | Implementierung zentrale Datenbank/LIMS         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| c) | Installation bei Partnerbiobanken               |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| d) | Übertragung von Daten in die zentrale Datenbank |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| e) | Troubleshooting und Anpassung                   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |

Das Arbeitspaket IT/Datenbank konnte die zeitliche Planung im Meilensteinplan weitgehend erfüllen. Das zentrale P2N-Biobank-Informations- und Management-System (BIMS) CentraXX der Firma Kairos wurde nach einer Testphase virtualisiert als Produktiv-System auf P2N-eigenen physikalischen Servern eingerichtet, von denen einer als Ausfall-Server ausgelegt

wurde. Zur Professionalisierung der weiteren Biobank-IT wurden die im P2N betriebenen Test- und Produktiv-System um ein Entwicklungssystem ergänzt. Die Partner-BMBs können auf die Produktionsumgebung über das Intranet des UKSH direkt zugreifen. Die BMB Nord des Forschungszentrums Borstel ist über einen dafür eingerichteten VPN-Zugang in diese Installation eingebunden. Regelmäßige Backups werden auf ein separates NAS-System geschrieben. Für eine campusweite Vernetzung des P2N mit den Einrichtungen der Fakultät, in denen aus Biomaterialien z.T. umfangreiche Forschungsdaten generiert werden, wurde die Zusammenarbeit mit der AG-FDM der MF weiter intensiviert (siehe unten).

Nach Identifikation und Anlage der notwendigen Probenattribute im CentraXX-System wurden probenspezifische Daten für die Datenmigration entweder über strukturierte SQL-Skripte oder im CSV-Format aus den peripheren Datenverarbeitungssystemen der Partner-BMBs exportiert. Mit Hilfe von XSL-Transformationen wurden diese Datenauszüge teilweise in das CentraXX XML Import-Format überführt und in CentraXX importiert. Alternativ erfolgte eine manuelle Anlage der Probenattribute nach notwendigen qualitätssichernden Maßnahmen. Produktiv wird das CentraXX-System derzeit (Stand Juni 2017) von der PopGen Biobank (mit ca. 50.000 Proben) und der BMB des Instituts für Pharmakologie (mit ca. 2.200 Proben) genutzt. Die noch nicht im Produktiv-System dokumentierten Probenattribute liegen strukturiert aufbereitet vor und werden nach Konsolidierung der Attribute (Kataloge, Messwerte und Messparameter) und Lagerstrukturen im Testsystem in die Produktivumgebung importiert.

Aufgrund einer elfmonatigen Erkrankung des für die Anpassung der P2N-CentraXX-Nutzerschnittstellen und für die Überführung der Biobanken-Bestandsdaten in CentraXX-spezifische XML-Formate zuständigen Mitarbeiters konnte die Migration der Probenattribute in die zentrale P2N-CentraXX-Datenbank bis zum Ende des Förderzeitraumes (Ende 2016) nicht abgeschlossen werden und wird weiter fortgesetzt. Ebenfalls notwendige Programmierarbeiten (XSL-Transformationen) wurden dabei nach Genehmigung durch den Projektträger als Auftragsarbeit von der Firma Kairos durchgeführt. Die Anwendung dieser Transformationen auf Bestandsdaten und der anschließende Import der resultierenden XML-Dateien werden ebenfalls gegenwärtig fortgeführt.

Die aus P2N-Mitteln finanzierten Dokumentarinnen in den Partnerbiobanken haben neben den im Vorhabenzeitraum angefallenen Probenattributen auch die teilweise sehr umfangreichen Altdaten aus der Zeit vor der P2N-Förderung für die Übertragung in das CentraXX-System vorbereitet und an den IT-Arbeitsbereich des P2N übergeben. Dabei waren verschiedene Probenattribute digital zu erfassen und im SPREC-Code zu dokumentieren, die nur analog, beispielsweise handschriftlich auf Probeneingangsformularen, erfasst worden waren.

Im Förderzeitraum hat das P2N maßgeblich zur Etablierung der AG-FDM der MF der CAU beigetragen. Diese wird zukünftig das zentrale Probanden-, Identitäts- und Einwilligungsmanagement für das P2N bereitstellen, um die Identifizierung und Probenattribute-bezogene Zusammenführung der Identitäten von Spendern und Patienten des UKSH aus verschiedenen Biobanken zu ermöglichen. Letzteres ist insbesondere im Zusammenhang mit der neuen Aufklärung und Einwilligung zur Forschungsnutzung klinischer Restproben (s.u. unter Arbeitspaket 2) relevant. Aufgabe der AG-FDM ist auch die Zusammenführung medizinischer Forschungsdaten von Probanden und Patienten mit klinischen Daten aus dem Versorgungskontext am Campus Kiel in einem Datawarehouse. Die P2N-Datenbestände (Probenattribute und

zugehörige klinische Daten) werden hierzu zukünftig einen substantiellen Beitrag leisten. Das P2N und die AG-FDM bedienen sich der unter substanzieller P2N-Beteiligung im Förderzeitraum etablierten Kooperation der CAU mit der Unabhängigen Treuhandstelle der Universitätsmedizin Greifswald zum Zweck einer zentralisierten externen Pseudonymisierung. Die im Meilensteinplan ursprünglich vorgesehene Integration der P2N-Probanddaten mit Patientendaten aus dem Klinikinformationssystem des UKSH wird erst zu einem späteren Zeitpunkt realisiert werden, wenn dieser externe Pseudonymisierungsdienst uneingeschränkt aktiv ist.

Mitarbeiter des P2N und von P2N Partner-BMBs sind ständige Mitglieder der AG-FDM und engagieren sich darüber hinaus im "Nutzerrat" der AG, der als beratende Instanz agiert und Entscheidungen zur strukturierten Erfassung forschungsrelevanter klinischer Daten trifft. Diese, im Vorhabenzeitraum deutlich ausgebauten Aktivitäten der P2N und der AG-FDM bilden den Kern des „Datenintegrationszentrums“, um dessen Förderung sich das UKSH im BMBF-Förderprogramm „Medizininformatik“ beworben hat.

## Arbeitspaket 2: Ethische, rechtliche und soziale Aspekte (ELSI)

Tab. 2 Meilensteinplan 2011-2016

|    |                                       | 2011  | 2012  |       | 2013  |       | 2014  |       | 2015  |       | 2016  |       |
|----|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|    |                                       | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 |
| 2  | <b>ELSI</b>                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| a) | Bestandsaufnahme ICs                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| b) | Prüfung von ICs                       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| c) | Harmonisierung und Entwicklung von IC |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| d) | Übersichtskatalog der ICs verfügbar   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| e) | 6-Tage Audit durch ULD                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| f) | Status-Symposium                      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

Das Arbeitspaket „ELSI“ konnte im Vorhabenzeitraum trotz mehrfachen Personalwechsels im Zeitrahmen des Meilensteinplans bearbeitet werden. In einer Bestandsaufnahme und Prüfung der in den Partner-BMBs vorhandenen und genutzten Aufklärungs- und Einwilligungsdokumente wurde eine Klassifizierung der Dokumente nach den folgenden Dokumenten-Merkmalen vorgenommen: (1) Art der Einwilligung (krankheitsspezifisch bzw. „broad“), (2) Art der Datenverarbeitung (personenidentifizierend bzw. anonym), (3) Weitergabeerlaubnis (erteilt bzw. nicht erteilt), (4) Eigentumsübertrag (erteilt bzw. nicht erteilt) sowie (5) Notwendigkeit zum Re-Consent (ja bzw. nein).

Außerdem wurden alle Einwilligungserklärungen hinsichtlich der Probennutzbarkeit für die Forschung bewertet und kategorisiert. Maßgebliche Kriterien hierbei waren Art und Umfang von zeitliche und inhaltliche Beschränkungen der Nutzung. Als Folge der in den verschiedenen Studien und Probensammlungen sehr unterschiedlich ausgestalteten Einwilligungen erwiesen sich die ELSI-Aspekte im P2N als höchst komplex und der Struktur des P2N als Netzwerk von zuvor unabhängigen Biomaterialbanken geschuldet. Die überwiegende Zahl der Proben ist voll nutzbar. Aufgrund der jeweiligen Einwilligungserklärung weist lediglich ein Drittel der Proben eine eingeschränkte oder keine Nutzbarkeit auf.



Ziel der weiteren ELSI-Aktivitäten von P2N im Förderzeitraum war die Erarbeitung einer modularen Einwilligungserklärung für die gezielte Probensammlung im Rahmen von Forschungsprojekten, die als sog. Broad Consent formuliert sein sollte. Seit April 2015 wurde diese modulare Einwilligungserklärung konzipiert und steht seit Beginn 2016 zur Verfügung. Der Wortlaut der aktuellen Version wurde weitgehend mit dem entsprechenden neuen Mustertext des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland (AKEK) aus dem Jahr 2016 harmonisiert. Der Text enthält eine Vielzahl zentraler Bausteine (z.B. Datenschutz, Speicherung und Verschlüsselung der Daten, Widerruf, Mitteilung von Ergebnissen, persönlicher Nutzen, Eigentumsübertrag), die mit der Ethikkommission der MF der CAU abgestimmt und von dieser positiv bewertet wurden. Bei der Planung einer neuen Studie können Wissenschaftler und Kliniker auf diese etablierten Bausteine zurückgreifen und müssen lediglich die variablen Bestandteile (z.B. Ziel der jeweiligen Studie, Einschlusskriterien, Spezifikation von Material und Daten, spezifische Risiken der Teilnahme) in den Ethikunterlagen studienspezifisch anpassen. So reduziert sich der Aufwand sowohl bei der Beantragung als auch bei der Begutachtung der Ethikanträge erheblich.

Seit der Einführung der modularen Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung wurde vom P2N auch ein Beratungsservice für Forschungsethik implementiert, von dem Forscher P2N- und fakultätsweit generelle Beratung und Unterstützung bei der Abfassung von Anträgen an die Ethikkommission erhalten können.

Während des gesamten Förderzeitraumes wurde in enger Abstimmung mit der Ethikkommission der MF eine „Allgemeine Forschungsaufklärung und Einwilligungserklärung“ des UKSH, Campus Kiel, für die Nutzung medizinischen Restmaterials aus der Routine-Diagnostik für die medizinische Forschung im Sinne eines Broad Consent entwickelt. Aufgrund der entsprechenden Einwilligung können klinische Restproben und klinische Daten, die im Rahmen der Krankenversorgung gewonnen werden, zukünftig für wissenschaftliche Zwecke gelagert bzw. gespeichert und genutzt werden. Aufklärung und Einwilligung wurden in einer Pilotstudie im Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin des UKSH, Campus Kiel, mit einer hohen Akzeptanzrate der Patienten (87%) erfolgreich erprobt und von der Arbeitsgruppe für Medizinethik der MF hinsichtlich Akzeptanz und Verständlichkeit wissenschaftlich evaluiert. Anschließend wurde die Aufklärung unter Berücksichtigung der Ergebnisse der wissenschaftlichen Evaluation sprachlich modifiziert, erneut evaluiert und mit Beginn des Jahres 2017 eingeführt. Die Einführung wurde begleitet durch klinikweite Informationsveranstaltungen.

Parallel wurde auch in der P2N-Partnerbiobank BMB Nord im Forschungszentrum Borstel nach Zustimmung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck ein Broad Consent implementiert, der die Asservierung von Restmaterial an der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel, der LungenClinic Großhansdorf und der Medizinischen Klinik III des UKSH, Campus Lübeck, abdeckt.

Das Datenschutzkonzept der BMB PopGen, das als generische Vorlage auch von anderen Partnerbiobanken in P2N adaptiert wurde, ist im Jahr 2015 vom Unabhängigen Landeszentrum für Datenschutz in Schleswig-Holstein geprüft und freigegeben worden. Es wird zukünftig Grundlage für ein neu zu erstellendes, P2N-weites Datenschutzkonzept sein.

Der Pseudonymisierungsdienst der BMB PopGen befindet sich zum Vorhabenende in der Übertragung an eine externe Treuhandstelle (Universitätsmedizin Greifswald), womit eine

wichtige Forderung der TMF (Etablierung einer rechtlich unabhängigen Treuhandstelle) umgesetzt wird. Bereits im Jahr 2015 wurde hierzu ein Vertrag zwischen der CAU und der Universitätsmedizin Greifswald geschlossen. Nach Abschluss der Implementierung für die BMB PopGen kann dieses neue Pseudonymisierungsverfahren P2N-weit eingesetzt werden.

### Arbeitspaket 3: Qualitätsmanagement

Tab. 3 Meilensteinplan 2011-2016

|    |   | 2011  | 2012  |       | 2013  |       | 2014  |       | 2015  |       | 2016  |       |
|----|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|    |   | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 |
| 3  | <b>Qualitätsmanagement</b>                      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| a) | Bestandsaufnahme SOPs                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| b) | Prüfung SOPs                                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| c) | Harmonisierung und Entwicklung von SOPs         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| d) | Übersichtskatalog der SOPs verfügbar            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| e) | Entwicklung / Umsetzung von Schulungsprogrammen |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| f) | Supervision durch Biobank SepNet                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| g) | Formale Zertifizierung/ Akkreditierung          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| h) | Anbindung an elektronische Patientenakte        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

Trotz später Besetzung und anschließenden mehrfachen Wechseln auf der QMB-Stelle konnte das P2N den Meilensteinplan für das Qualitätsmanagement weitgehend erfüllen. Es wurde über den gesamten Förderzeitraum ein umfangreiches Qualitätsmanagement-Handbuch entwickelt und mit Hilfe der im UKSH zentral verfügbaren Software *roXtra* realisiert. Durch die Verwendung von *roXtra* wird eine optimale Lenkung von Dokumenten im Sinne der DIN EN ISO 9001 gewährleistet. Es wird sichergestellt, dass die QM-Dokumentenhistorie in allen Teilschritten dokumentiert und jederzeit nachvollziehbar ist. Dies betrifft die Erstellung, Prüfung, Freigabe und Verteilung der QM-Dokumente sowie den Einzug veralteter Versionen. Die P2N-Partnerbiobanken können im UKSH-Intranet jederzeit auf die aktuellen Dokumentenversionen zugreifen, was für eine optimale zentral administrierte Verteilung und Aktualisierung relevanter Dokumente an verschiedenen institutionellen Standorten sorgt. Das QM-Handbuch wurde in seiner Struktur mit Blick auf eine zukünftige ISO-Zertifizierung des P2N-QM-Systems bzw. der P2N-Governance konzipiert. Für alle QM-Dokumente wurden in *roXtra* einheitliche Formatvorlagen angelegt und in einer Zuständigkeitsmatrix den einzelnen Dokumenten Ersteller, Prüfer und Freigeber zugeordnet. Das Aufgabenmanagement von *roXtra* wird über das UKSH-Intranet verwaltet. Die Dokumente werden halbautomatisch von *roXtra* per E-Mail und elektronischer Verlinkung zwischen den zuständigen Bearbeitern verschickt und nach erfolgter Bearbeitung, Prüfung oder Freigabe mit automatischen Stempeln versehen. Nach Freigabe haben alle Mitarbeiter im P2N über das Intranet Einsicht in die Dokumente. Die P2N-IT ist zusammen mit der IT-Servicegesellschaft des UKSH für die Administration und Benutzerverwaltung des P2N QM-Handbuchs verantwortlich.

Der Aufbau des P2N QM-Handbuchs orientierte sich an den für eine Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001 geforderten Inhalten: (1) Allgemeiner Teil (8 Dokumente); (2) Managementprozesse (37 Dokumente); (3) Kernprozesse (15 Dokumente, u.a. SOPs der P2N Partner-BMBs); (4)

Unterstützungsprozesse (4 Dokumente) sowie (5) Nachweisunterlagen und (6) relevante Gesetzes- und Regelwerke (23 Dokumente).

Im November 2015 wurde eine neue Version der DIN EN ISO 9001 veröffentlicht (9001:2015), die im Vergleich zur Vorversion deutlich prozessorientierter ist und u.a. die Etablierung eines Risikomanagements fordert. Das P2N QM-System musste daher im letzten Förderjahr generell vervollständigt und entsprechend der neu gefassten Norm 9001:2015 überarbeitet werden. Dieses Ziel konnte während der ausgabenneutralen Verlängerung des Vorhabens bis Ende 2016 erfolgreich erreicht werden.

Einige Partnerbiobanken im P2N verfügten über eigene institutionelle Qualitätsmanagement-Systeme aufgrund der Zertifizierung oder Akkreditierung ihrer jeweiligen Dachinstitutionen oder Kliniken. Diese Partner waren daher unabhängig von einigen der P2N QM-Prozesse oder Dokumente.

Die im Meilensteinplan für das Arbeitspaket 3 bis zum Ende der Projektlaufzeit vorgesehene Zertifizierung wurde wegen verzögerter Entwicklung des P2N QM-Handbuches nicht im Projektzeitraum realisiert. In der Biobanken-Community in Deutschland wurde zudem unter organisatorischer Federführung des German Biobank Node (GBN) und der TMF in den letzten Jahren die Entwicklung einer Biobanken-spezifischen Norm neben der ISO9001 vorangetrieben. Sobald eine solche Norm zur Verfügung steht, wird das P2N als verstetigte Einrichtung der MF der CAU die Sinnhaftigkeit einer Zertifizierung des Netzwerkes bzw. von Teilen der P2N-Strukturen und Abläufe, z.B. der Governance oder des QM-Systems, erneut bewerten.

#### Arbeitspaket 4: DNA-Lager und Bioproben

Tab. 4 Meilensteinplan 2011-2016

|    |   | 2011  |       | 2012  |       | 2013  |       | 2014  |       | 2015  |       | 2016  |  |
|----|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
|    |   | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 | Q1/Q2 | Q3/Q4 |  |
| 4  | <b>DNA-Lagerung</b>   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| a) | Inbetriebnahme der automatisierten Lager bei -20°C und -80°C          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| b) | Qualitätskontrolle des popgen-Probenbestandes                         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| c) | Übertragung des popgen-Probenbestandes                                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| d) | Umlagerung der Gewebeproben der Pathologie                            |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| e) | Entgegennahme von Proben aus den Partnerbanken                        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |
| f) | Bereitstellung von Proben und Daten für die wissenschaftliche Nutzung |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |

Die BMB PopGen, bei der die automatisierten -20°C- und -80°C-Probenlager für DNA und andere Biomaterialien im Zentrum für Molekulare Biowissenschaften der CAU betrieben werden, hat im Vorhabenzeitraum die systematische Erfassung und Qualitätskontrolle ihrer Bioproben weitgehend umsetzen können. Am Ende des Förderzeitraums waren ca. drei Viertel der über 100.000 DNA-Proben überführt und eingelagert. Die Umlagerung wird von der BMB

PopGen nach Ende des Förderzeitraumes fortgesetzt. Die Lagerkapazitäten der automatisierten Probenlager stehen nach Absprache mit der BMB PopGen auch den anderen P2N-Mitgliedern zur Verfügung. Dadurch ergab sich eine Heterogenität bei den einzulagernden Röhren- und Plattengrößen. Die Beschaffung eines universelleren Pickermoduls ermöglichte die Lagerung weiterer Röhren- und Plattentypen im automatischen -80°C-Lager. Dieses ist zukünftig auch Voraussetzung für die Einlagerung von Röhrenformaten im Rahmen eines Healthcare-embedded Biobankings.

Die BMB Patho des Instituts für Pathologie, die für eine langfristige Lagerung von FFPE-Gewebeblöcken ein Archivierungssystem für ungekühlte Proben aus P2N-Projektmitteln beschafft hatte, konnte die umfangreichen Arbeiten zur Probenlagerung und Dokumentation der sehr großen Zahl von Altproben im Vorhabenzeitraum abschließen. Neu eingehende Gewebeblöcke werden weiterhin kontinuierlich in die Lagerschränke eingelagert und dokumentiert.

### **Perspektive**

Während des Vorhabenzeitraumes wurde die schon im April 2013 vom Konvent der MF der CAU beschlossene Verstetigung des P2N als zentrale Einrichtung der Fakultät weiter vorangetrieben und das PopGen 2.0 Netzwerk ist mit seiner eigenen Webseite (<http://www.p2n-sh.de>) und auch als „Core Facility“ der MF in deren Webauftritt (<https://www.medizin.uni-kiel.de/de/einrichtungen/core-facilities>) präsent.

Nach fortgesetzten Diskussionen während der gesamten Förderperiode über die zukünftige Struktur und institutionelle Anbindung des P2N nach einer Verstetigung durch die MF wurde vom Wissenschaftlichen Beirat im Februar 2015 empfohlen, primär die operative Ebene nachhaltig zu sichern und die institutionelle Anbindung an bestehende Strukturen wie die Institute für Epidemiologie (Governance, ELSI, QM, IT), Pathologie (Gewebe) und Klinische Chemie (Flüssigproben) anzustreben.

Im September 2016 wurde der Fakultät ein Strukturpapier „Biobanking“ vorgelegt und anschließend vom Konvent der MF verabschiedet. Mit diesem Konzept wird das P2N als zentrale Dachstruktur für Biobanking in einem gegenüber der BMBF-Projektförderung leicht reduzierten Umfang verstetigt und von der MF zunächst für 3 Jahre weiterfinanziert. Dabei bleibt die BMB Nord im FZ Borstel auch zukünftig auf der Basis eines Kooperationsvertrages mit dem UKSH als Partnerbiobank mit dem P2N verbunden.

Über den gesamten Förderzeitraum hat sich die Notwendigkeit einer professionellen Auseinandersetzung mit ELSI-Themen im Biobanken- (und weiteren Forschungs-) Bereich als so offenkundig herausgestellt, dass eine Verstetigung in diesem Arbeitsbereich ebenfalls in das Strukturkonzept aufgenommen wurde. Entsprechend wurde durch die MF eine finanzielle Sicherung der ELSI-Stelle für mindestens drei weitere Jahre garantiert. Dies unterstreicht den Erfolg des Arbeitspaketes 2 des P2N und lässt den Gewinn, den eine solche Stelle für einen forschungsstarken Standort wie Kiel bedeuten kann, klar zutage treten.

Das gesamte Biobanking-Konzept der MF der CAU umfasst nun auch ein institutionelles und operatives Konzept für ein „Healthcare-embedded Biobanking“, das vom Institut für Klinische Chemie (Flüssigproben), dem Institut für Pathologie (Gewebe) zusammen mit dem Institut für

Klinische Molekularbiologie am UKSH bzw. der CAU getragen wird. Durch dieses Konzept wird zukünftig die Erfassung und Lagerung medizinischer Restproben aus dem Versorgungskontext umgesetzt werden. Dadurch wird die Kieler Expertise im Bereich Biobanking gefestigt und weiter ausgebaut, was insbesondere mit Blick auf zukünftige Bemühungen um Verbundfördermittel unerlässlich erscheint.

## **2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises**

Während des regulären Projektzeitraums und der vom Projektträger gewährten, sechsmonatigen ausgabenneutralen Verlängerung konnten fast alle Ziele des Projektantrages erreicht werden. Die sach- und projektdienliche Verlängerung der meisten Personalstellen wurde erforderlich, weil es bei einigen Positionen der Meilensteinplanung zu Verzögerungen durch vorübergehende personelle und technische Engpässe gekommen war. Andererseits wurden vor allem wegen verspäteter Stellenbesetzungen und der vorübergehenden Vakanz bereits besetzter Stellen erhebliche Personalmittel eingespart. Auch im Bereich Qualitätsmanagement kam es zu einem Mittelüberhang, da wegen der Veröffentlichung einer neuen Version der Norm ISO9001 im November 2015 die zum Abschluss des Vorhabens geplante Zertifizierung des P2N nicht erreicht werden konnte. Durch die Umwidmung eines Teils dieser nicht verausgabten Mittel konnte eine kostenneutrale Verlängerung des Projekts um 6 Monate finanziert werden, womit sich die während der Projektlaufzeit aufgetretenen Verzögerungen in den Meilensteinplänen annähernd ausgleichen ließen.

Neben den bewilligten Finanzmitteln für Personal (AZA Pos. 812 und 817), die Vergabe von Aufträgen (AZA Pos. 835) an die Partnerbiobank BMB-Nord im FZ Borstel und die Mitgliedschaft in der TMF (AZA Pos. 842) stellten Investitionen in professionelle, innovative Lager- und Probenhandling-Systeme für Biobanken (für -80 °C, -20 °C und ungekühlte FFPE Proben) sowie in die Datenbank- und IT-Ausstattung (AZA Pos. 850 und 838) die herausragenden Aufwendungen aus Fördermitteln des P2N dar. Diese Investitionen haben das Biobanking am UKSH Campus Kiel einen außerordentlich großen Schritt vorangebracht und zu einer nachhaltigen Professionalisierung der universitären Forschungsinfrastruktur für klinische Proben geführt. Die mit P2N entstandene personelle, operative, technische und administrative Infrastruktur, die die vier geförderten Arbeitspakete sowie die Geschäftsstelle und Governance umfasste, stellte die wesentliche Triebfeder für die Verstetigung des P2N im Anschluss an die BMBF-Förderung dar.

## **3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Die geleisteten Aufwendungen in Form von Personalkosten, Investitionen, Verbrauchsmitteln und Aufträgen an Dritte sowie die Aufwendungen für die Netzwerkarbeit in der Biobanken-Community und für den wissenschaftlichen Austausch (Reisemittel, TMF-Beiträge) wurden entsprechend der gebotenen Verhältnismäßigkeit und eng an der Vorhabenplanung und der Vorhabenbewilligung eingesetzt. Die während der Projektlaufzeit erzielten, weiter oben dargestellten Ergebnisse sind Ausdruck der Angemessenheit des Aufwands und der geleisteten Arbeit.

Für den Einsatz der Investitionsmittel wurden zur Erstellung und nach Bewilligung des Projektantrags Lastenhefte für Technik, Ausstattung, Kosten, Nachhaltigkeit, Service und Support der zu beschaffenden Probenlagersysteme und IT-Komponenten erstellt. Die Lastenhefte bildeten die Grundlage einer sorgfältigen Marktanalyse vor Beschaffung. Auch die Diskussionen und der Austausch mit anderen nationalen und internationalen Biobanken, insbesondere den anderen BMBF-geförderten cBMBs, sowie die Mitarbeit in den Arbeitsgemeinschaften in der TMF, spielten eine maßgebliche Rolle für die Entscheidungen hinsichtlich der Beschaffungen und operativen Maßnahmen des P2N.

Aus Sicht der Projektverantwortlichen gab es, auch im Einvernehmen mit den Gremien und Partnerbiobanken des P2N, keine Alternative zu den erfolgten Investitionen. Gleiches gilt für die Lenkungsstrukturen des P2N, die während der Projektlaufzeit entwickelt und in einer Geschäftsordnung niedergelegt wurden. Im Laufe des Vorhabens wurden auch einige Anpassungen und Erweiterungen der technischen Ausstattung im Bereich IT und beim Probenhandling evident., die sich aus dem technischen Fortschritt und gewachsenen IT-Anforderungen im Zusammenhang mit einer Erweiterung des Biobanking-Portfolios in Richtung eines Healthcare-embedded Biobanking klinischer Restproben ergaben. Die hierfür erforderlichen Maßnahmen wurden sämtlich vom Projektträger ausgabenneutral bewilligt.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass mit dem in Arbeit und Ausstattung beim P2N getätigten Aufwand eine solide Grundlage für die Zukunft der bioprobenbasierten medizinischen Forschung an der MF der CAU gelegt wurde.

#### **4. Voraussichtlicher Nutzen**

P2N wurde im Anschluss an den BMBF-Förderzeitraum mit Beginn des Jahres 2017 als zentrale Einrichtung für Biobanking der MF der CAU verstetigt. Über den Kreis der sieben Gründungsbiobanken hinaus wurden während der Projektlaufzeit zwei weitere Partnerbiobanken des UKSH, Campus Kiel, und der CAU in das Netzwerk aufgenommen. Weitere potenzielle Partnerbiobanken haben ihr Interesse an einer Aufnahme erklärt und arbeiten bereits jetzt eng mit P2N zusammen. Dieser Erfolg und die Akzeptanz des P2N in der MF der CAU und der lokalen und nationalen Biobanken-Community unterstreichen Nachhaltigkeit, Nutzen und Wertschöpfung des Fördervorhabens P2N.

P2N bietet fakultätsweit unterstützende Beratungsangebote zu verschiedenen Themen des Biobankings an, z.B. zu den Themen ELSI, Datenschutz, IT und QM. Durch die langjährige Expertise der verschiedenen Partnerbiobanken in diesen Bereichen können interessierte klinisch und forschend tätige Kolleginnen und Kollegen zu Arbeitspaketen des P2N und darüber hinaus auch zu Fragen des operativen Biobankings beraten werden. Als gemeinsames offenes Forum für Biobankinteressierte veranstaltet P2N ein monatliches Team-Treffen, in dem aktuelle Fragen der Biobanken innerhalb und außerhalb des P2N behandelt werden.

P2N hat in der MF der CAU und im UKSH maßgeblich zur Etablierung von Strukturen für ein zukunftsorientiertes akademisches Forschungsdatenmanagement beigetragen. Die Ziele dieser Anstrengungen liegen sowohl im verbesserten Handling grundlagenwissenschaftlicher (Omics-)Daten als auch in der Integration dieser Forschungsdaten mit klinischen Patientendaten aus dem Klinikinformationssystem (KIS) und mit Probanden aus den Biobanken in

Data-Warehouses. Die Vorarbeiten des P2N bildeten eine wesentliche Grundlage für die Beteiligung der MF der CAU und des UKSH an der Förderinitiative „Medizininformatik“ des BMBF.

Mit der Verstetigung des P2N wurden in der MF der CAU die Weichen für ein Healthcare-embedded Biobanking klinischer Restproben aus der Routineversorgung gestellt. Diese Aktivitäten sind an eine Patientenaufklärung und -einwilligung im Sinne eines „Broad Consent“ für die Forschung mit Restproben sowie Medizinischen Daten gekoppelt. Die Erreichung dieser Meilensteine, an der P2N mittelbar oder unmittelbar mitgewirkt hat, wird sich für den Standort Kiel langfristig als ein Türöffner für die translationale, klinische und Grundlagenforschung mit dem Ziel einer personalisierten Medizin erweisen.

## **5. Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Von 2011 bis 2016 hat das BMBF im Rahmen seiner Nationalen Biomaterialbanken Initiative den Aufbau von zentralisierten Biomaterialbanken (cBMBs) an fünf Standorten in Deutschland gefördert. Hierzu gehörten neben dem P2N in Kiel die ZeBanC der Charité in Berlin, die zentralisierte Biomaterialbank Heidelberg (BMBH), die Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (IBDW) und die zentralisierte Biomaterialbank der RWTH Aachen (RWTH cBMB). Während des Förderzeitraumes bestand ein enger Informationsaustausch zwischen den cBMBs, um die technologische Realisierung zentralisierten Biobankings (Probenlager, IT, Datenbank/BIMS) mit größtmöglichen Synergien an allen Standorten voranzutreiben. Mit der cBMB-Initiative wurden technische Standards im Biobanking definiert, die in der Folge auch von anderen Standorten bei der Einrichtung lokaler Biomaterialbanken übernommen wurden. Die Zahl der an Universitätskliniken und/ oder Medizinischen Fakultäten in Deutschland ins Leben gerufenen, zentralen oder klinik- bzw. institutseigenen Biobanken ist in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen. Einrichtungen wie die TMF haben zusammen mit den cBMBs in herausragender Weise daran mitgewirkt, hierbei bei allen Fragen der Probensammlung und Lagerung sowie bei Aspekten von ELSI und Datenschutz hohe Standards zu erreichen. Dies hat auch dazu geführt, dass in den cBMBs sehr ähnliche Lenkungsstrukturen etabliert wurden, die auf vergleichbaren Geschäftsordnungen basieren und u.a. den Zugang zu Proben und Daten in sehr ähnlicher Weise transparent regeln.

Die am Standort Kiel während der Projektlaufzeit in das P2N neu integrierten Partnerbiobanken konnten sehr von den zentralisierten Strukturen des Netzwerkes profitieren. Angesichts des möglichen Zugangs zur Expertise und zu den IT- und Probenlagerkapazitäten des P2N erwarten wir auch zukünftig ein weiteres Wachstum des Netzwerkes.

## 6. Veröffentlichungen

alle hier angegebenen Publikationen tragen den Hinweis auf die BMBF-Förderung (Nennung des P2N-Förderkennzeichens)

### 2013

1. Hattermann K, Li G, Hugo HH, Mentlein R, Mehdorn HM, Held-Feindt J (2013) Expression of the chemokines CXCL12 and CX3CL1 and their receptors in human nerve sheath tumors. *Histol Histopathol* 28 (10), 1337-1349.

### 2014

2. Barbaresko J, Siegert S, Koch M, Aits I, Lieb W, Nikolaus S et al. (2014) Comparison of two exploratory dietary patterns in association with the metabolic syndrome in a Northern German population. *Br J Nutr* 112 (8), 1364–1372.
3. Bertsch U, Röder C, Kalthoff H, Trauzold A (2014) Compartmentalization of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) death receptor functions: emerging role of nuclear TRAIL-R2. *Cell Death Dis* 5, e1390.
4. Cascorbi I, Tyndale R (2014) Progress in pharmacogenomics: bridging the gap from research to practice. *Clin Pharmacol Ther* 95 (3), 231-235.
5. Deelen J, Beekman M, Uh H, Broer L, Ayers KL, Tan Q, Kamatani Y, Bennet AM, Tamm R et al. (2014) Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. *Hum Mol Genet* 23 (16), 4420-4432.
6. Freitag-Wolf S, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufenbiel I et al. (2014) Genome-wide exploration identifies sex-specific genetic effects of alleles upstream NPY to increase the risk of severe periodontitis in men. *J Clin Periodontol* 41 (12), 1115–1121.
7. Hattermann K, Sebens S, Helm O, Schmitt AD, Mentlein R, Mehdorn HM, Held-Feindt J (2014) Chemokine expression profile of freshly isolated human glioblastoma-associated macrophages/microglia. *Oncol Rep* 32, 270-276.
8. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies (2014) Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 13 (9), 893-903.
9. de Jong, Thijs M H, Jochens A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Dommisch H, Graetz C et al. (2014) SLC23A1 polymorphism rs6596473 in the vitamin C transporter SVCT1 is associated with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 41 (6), 531-540.
10. Knoll N, Jarick I, Volckmar A-L, Klingenspor M, Illig T, Grallert H et al. (2014) Mitochondrial DNA Variants in Obesity. *PLoS One* 9 (5), e94882.
11. Koch M, Borggrefe J, Barbaresko J, Groth G, Jacobs G, Siegert S, Lieb W, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Heller M, Nöthlings U (2014) Dietary patterns associated with magnetic resonance imaging-determined liver fat content in a general population study. *Am J Clin Nutr* 99 (2), 369-377.
12. Onur S, Niklowitz P, Jacobs G, Nöthlings U, Lieb W, Menke T, Döring F (2014) Ubiquinol reduces gamma glutamyltransferase as a marker of oxidative stress in humans. *BMC Res Notes* 7 (1), 427.



13. Schaefer AS.; Jochens A, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I et al. (2014) A large candidate-gene association study suggests genetic variants at IRF5 and PRDM1 to be associated with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 41 (12), 1122–1131.
14. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, Jacobs G, Hampe J, Schafmayer C, Nöthlings U (2014) Post-diagnosis Body Mass Index and Risk of Mortality in Colorectal Cancer Survivors – a Prospective Study and Meta-Analysis. *Cancer Causes Control* 25 (10), 1407-1418.
15. Schlesinger S, Walter J, Hampe J, von Schönfels W, Hinz S, Kuchler T, Jacobs G, Schafmayer C, Nöthlings U (2014) Lifestyle factors and health-related quality of life in colorectal cancer survivors. *Cancer Causes Control* 25 (1), 99-110.
16. Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F, Muhle H, Suls A et al. (2014) Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet* 46 (12), 1327-1332.
17. Stark AM, Doukas A, Hugo H-H, Hedderich J, Hattermann K, Mehdorn HM, Held-Feindt J (2014) Expression of DNA Mismatch Repair Proteins MLH1, MSH2 and MSH6 in Recurrent Glioblastoma. *Neurol Res* 37, 95-105.

## 2015

18. Buch S, Stickel F, Trepo E, Way M, Herrmann A, Nischalke HD et al. (2015) A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet* 47 (12), 1443–1448.
19. Carvill GL, McMahon JM, Schneider A, Zemel M, Myers CT, Saykally J, Nguyen J et al. (2015) Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures. *Am J Hum Genet* 96 (5), 808-815.
20. Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M, Hofmann S, Montgomery CG, Iannuzzi MC et al. (2015) Identification of Immune-relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 192 (6), 727-736.
21. Fischer K, Moewes D, Koch M, Müller H-P, Jacobs G, Kassubek J et al. (2015) MRI-determined total volumes of visceral and subcutaneous abdominal and trunk adipose tissue are differentially and sex-dependently associated with patterns of estimated usual nutrient intake in a northern German population. *Am J Clin Nutr* 101 (4), 794–807.
22. Fischer K, Rüttgers D, Müller H-P, Jacobs G, Kassubek J, Lieb W, Nöthlings U. (2015) Association of Habitual Patterns and Types of Physical Activity and Inactivity with MRI-Determined Total Volumes of Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue in a General White Population. *PLoS ONE* 10 (11), e0143925.
23. Hartmann C, von Spiczak S, Suls A, Weckhuysen S, Buyse G, Vilain C, Van Bogaert P, De Jonghe P, Cook J, Muhle H, Stephani U, Helbig I, Mefford HC. (2015) Investigating the genetic basis of fever-associated syndromic epilepsies using copy number variation analysis. *Epilepsia* 56 (3), e26-32.
24. Hirose M, Schilf P, Benoit S, Eming R, Gläser R, Homey B et al. (2015) Polymorphisms in the mitochondrially encoded ATP synthase 8 gene are associated with susceptibility to bullous pemphigoid in the German population. *Exp Dermatol* 24 (9), 715-717.
25. Hopfner F, Stevanin G, Müller SH, Mundwiler E, Bungeroth M, Dürr A, Pendziwiat M, Anheim M, Schneider SA, Tittmann L, Klebe S, Lorenz D, Deuschl G, Brice A, Kuhlenbäumer G (2015) The impact of rare variants in FUS in essential tremor. *Mov Disord* 30 (5), 721-724.

26. Kato N, Loh M, Takeuchi F, Verweij N, Wang X, Zhang W et al. (2015) Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet* 47 (11), 1282-1293.
27. Koch M, Baurecht H, Ried JS, Rodriguez E, Schlesinger S, Volks N et al. (2015) Psoriasis and Cardiometabolic Traits: Modest Association but Distinct Genetic Architectures. *J Invest Dermatol* 135 (5), 1283-1293.
28. Koch M, Borggrefe J, Schlesinger S, Barbaresko J, Groth G, Jacobs G et al. (2015) Association of a lifestyle index with MRI-determined liver fat content in a general population study. *J Epidemiol Community Health* 69 (8), 732-737.
29. Koch M, Nöthlings U, Lieb W (2015): Dietary patterns and fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 26 (1), 35-41.
30. Koch M, Nöthlings U, Lieb W (2015): A priori-defined dietary patterns and mortality: recent insights. *Curr Opin Lipidol* 26 (4), 346-347.
31. Krossa S, Schmitt AD, Hattermann K, Fritsch J, Scheidig AJ, Mehdorn HM, Held-Feindt J. (2015) Down regulation of Akirin-2 increases chemosensitivity in human glioblastomas more efficiently than Twist-1. *Oncotarget* 6 (25), 21029-21045.
32. Kubelt C, Hattermann K, Sebens S, Mehdorn HM, Held-Feindt J. (2015) Epithelial-to-mesenchymal transition in paired human primary and recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 46 (6), 2515-2525.
33. Kunz M, König IR, Schillert A, Kruppa J, Ziegler A, Grallert H et al. (2015) Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 24 (7), 510-515.
34. Lal D, Ruppert A-K, Trucks H, Schulz H, de Kovel CG, Kasteleijn-Nolst T, Sonsma AC et al. (2015) Burden analysis of rare microdeletions suggests a strong impact of neurodevelopmental genes in genetic generalised epilepsies. *PLoS Genet* 11 (5), e1005226.
35. Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, Marini C, Blichfeldt S, Kibaek M, von Spiczak S et al. (2015) The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 56 (12), e203-208.
36. Lascano V, Hahne M, Papon L, Cameron K, Roeder C, Schafmayer C, Driessen L, van Eenennaam H, Kalthoff H, Medema JP. (2015) Circulating APRIL levels are correlated with advanced disease and prognosis in rectal cancer patients. *Oncogenesis* 4, e136.
37. Li J, Jørgensen SF, Maggadottir SM, Bakay M, Warnatz K, Glessner J, Pandey R et al. (2015) Association of CLEC16A with human common variable immunodeficiency disorder and role in murine B cells. *Nat Commun* 6, 6804.
38. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschemdorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD et al. (2015) Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun* 6, 8804.
39. Onur S, Niklowitz P, Jacobs G, Lieb W, Menke T, Döring F (2015) Association between serum level of ubiquinol and NT-proBNP, a marker for chronic heart failure, in healthy elderly subjects. *Biofactors* 41 (1), 35-43.
40. Onur S, Niklowitz P, Fischer A, Jacobs G, Lieb W, Laudes M et al. (2015) Determination of the coenzyme Q10 status in a large Caucasian study population. *Biofactors* 41 (4), 211-221.

41. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, Curtin JA et al. (2015) Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 47(12), 1449-1456.
42. Rüttgers D, Fischer K, Koch M, Lieb W, Müller H-P, Jacobs G et al. (2015) Association of food consumption with total volumes of visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue in a Northern German population. *Br J Nutr* 114 (11), 1929–1940.
43. Schaarschmidt H, Ellinghaus D, Rodríguez E, Kretschmer A, Baurecht H, Lipinski S et al. (2015) A genome-wide association study reveals 2 new susceptibility loci for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 136 (3), 802-806.
44. Schaefer AS, Bochenek G, Jochens A, Ellinghaus D, Dommisch H, Güzeldemir-Akçakanat E, Graetz C, Harks I et al. (2015) Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circ Cardiovasc Genet* 8 (1):159-167.
45. Timofeeva MN, Kinnersley B, Farrington SM, Whiffin N, Palles C, Svinti V et al. (2015) Recurrent Coding Sequence Variation Explains Only a Small Fraction of the Genetic Architecture of Colorectal Cancer. *Sci Rep* 5, 16286.
46. Watermann I, Schmitt B, Stellmacher F, Müller J, Gaber R, Kugler Ch, Reinmuth N, Huber RM, Thomas M, Zabel P, Rabe KF, Jonigk D, Warth A, Vollmer E, Reck M, Goldmann T (2015) Improved diagnostics targeting c-MET in non-small cell lung cancer: expression, amplification and activation? *Diagn Pathol* 10:130.
47. Westerlind H, Mellander MR, Bresso F, Munch A, Bonfiglio F, Assadi G et al. (2015) Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut* 66 (3), 421-428.
48. Yadav P, Freitag-Wolf S, Lieb W, Krawczak M (2015) The role of linkage disequilibrium in case-only studies of gene-environment interactions. *Hum Genet* 134 (1), 89-96.
49. Yin X, Low HQ, Wang L, Li Y, Ellinghaus E, Han J et al. (2015) Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility. *Nat Commun* 6, 6916.
50. Zehethofer N, Bermbach S, Hagner S, Garn H, Müller J, Goldmann T, Lindner B, Schwudke D, König P. (2015) Lipid Analysis of Airway Epithelial Cells for Studying Respiratory Diseases. *Chromatographia* 78 (5-6), 403-413.

## 2016

51. Andlauer TFM, Buck D, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A et al. (2016): Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation. *Sci Adv* 2 (6), e1501678.
52. Degenhardt F, Niklowitz P, Szymczak S, Jacobs G, Lieb W, Menke T, Laudes M, Esko T, Weidinger S, Franke A, Döring F, Onur S (2016) (2016): Genome-wide association study of serum coenzyme Q10 levels identifies susceptibility loci linked to neuronal diseases. *Hum Mol Genet* 25 (13), 2881-2891.
53. ElSharawy A, Röder C, Becker T, Habermann JK, Schreiber S, Rosenstiel P, Kalthoff H (2016) Concentration of circulating miRNA-containing particles in serum enhances miRNA detection and reflects CRC tissue-related deregulations. *Oncotarget* 7 (46), 75353-75365.
54. Flachsbarth F, Ellinghaus D, Gentschew L, Heinsen FA, Caliebe A et al. (2016) ImmunoChip analysis identifies association of the RAD50/IL13 region with human longevity. *Aging Cell* 15 (3), 585–588.

55. Flüh C, Hattermann K, Mehdorn HM, Synowitz M, Held-Feindt J (2016) Differential expression of CXCR4 and CXCR7 with various stem cell markers in paired human primary and recurrent glioblastomas. *Int J Oncol* 48, 1408-1416.
56. Ganbat D, Seehase S, Richter E, Vollmer E, Reiling N, Fellenberg K, Gaede KI, Kugler C, Goldmann T (2016) Mycobacteria infect different cell types in the human lung and cause species dependent cellular changes in infected cells. *BMC Pulm Med* 16, 19.
57. Goldmann T, Kugler C, Reinmuth N, Vollmer E, Reck M (2016) PD-L1 copy number gain in nonsmall-cell lung cancer defines a new subset of patients for anti PD-L1 therapy. *Ann Oncol* 27 (1), 206-207.
58. Hattermann K, Gebhardt H, Krossa S, Ludwig A, Held-Feindt J, Mentlein R (2016) Transmembrane chemokines act as receptors in a novel mechanism termed inverse signaling. *eLife* 5, e10820.
59. Hattermann K, Flüh C, Engel D, Mehdorn HM, Synowitz M, Mentlein R, Held-Feindt J (2016) Stem cell markers in glioma progression and recurrence. *Int J Oncol* 49 (5), 1899-1910.
60. Hattermann K, Bartsch K, Gebhardt H, Mehdorn HM, Synowitz M, Schmitt AD, Mentlein R, Held-Feindt J (2016) "Inverse signaling" of the transmembrane chemokine CXCL16 contributes to proliferative and anti-apoptotic effects in cultured human meningioma cells". *Cell Commun Signal* 14 (1), 26.
61. Joshi AD, Andersson C, Buch S, Stender S, Noordam R, Weng LC, Weeke PE, Auer PL, Boehm B, Chen C, Choi H, Curhan G, Denny JC et al. (2016): Four Susceptibility Loci for Gallstone Disease Identified in a Meta-analysis of Genome-wide Association Studies. *Gastroenterology* 151 (2), 351-363.
62. Krause T, Röckendorf N, Gaede KI, Ramaker K, Sinnecker H, Frey A. Validation of antibody reagents for mucin analysis in chronic inflammatory airway diseases. *MAbs* 9 (2), 333-341.
63. Lemke JR, Geider K, Helbig KL, Heyne HO, Schütz H, Hentschel J, Courage C, Depienne C et al. (2016) Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: A distinct genetic NMDA receptor encephalopathy. *Neurology* 86 (23), 2171-2178.
64. Marwitz S, Depner S, Dvornikov D, Merkle R, Szczygieł M, Müller-Decker K, Lucarelli P, Wäsch M, Mairbäurl H, Rabe KF, Kugler C, Vollmer E, Reck M, Scheufele S, Kröger M, Ammerpohl O, Siebert R, Goldmann T, Klingmüller U (2016) Downregulation of the TGFβ Pseudoreceptor BAMBI in Non-Small Cell Lung Cancer Enhances TGFβ Signaling and Invasion. *Cancer Res* 76 (13), 3785-3801.
65. Rivera NV, Ronninger M, Shchetynsky K, Franke A, Nothen MM, Müller-Quernheim J et al (2016) High-Density Genetic Mapping Identifies New Susceptibility Variants in Sarcoidosis Phenotypes and Shows Genomic-driven Phenotypic Differences. *Am J Resp Crit Care Med* 193 (9), 1008–1022.
66. Saadati HR, Wittig M, Helbig I, Häsler R, Anderson CA, Mathew CG, Kupcinkas L, Parkes M, Karlsen TH, Rosenstiel P, Schreiber S, Franke A (2016) Genome-wide rare copy number variation screening in ulcerative colitis identifies potential susceptibility loci. *BMC Med Genet* 17, 26.
67. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, Lee YA, Franke A, Degenhardt F, Lieb W, Gieger C, Kabesch M, Nöthen MM, Irvine AD, McLean WH, Deckert S, Stephan V, Schwarz P, Aringer M, Novak N, Weidinger S (2016) Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 137 (1), 130-136.

68. Taudien S, Lausser L, Giamarellos-Bourboulis EJ, Sponholz C, Schoneweck F, Felder M et al. (2016) Genetic Factors of the Disease Course After Sepsis: Rare Deleterious Variants Are Predictive. *EBioMedicine* 12, 227-238.
69. van Rheenen W, Shatunov A, Dekker AM, McLaughlin RL, Diekstra FP, Pulit SL. et al. (2016): Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 48 (9), 1043–1048.

## 2017

70. Adamski V, Schmitt AD, Flüh C, Synowitz M, Hattermann K, Held-Feindt J (2017) Isolation and characterization of fast migrating human glioma cells in progression of malignant gliomas. *Oncol Res* 25 (3), 341-353.
71. Böger C, Krüger S, Behrens HM, Bock S, Haag J, Kalthoff H, Röcken C (2017) Epstein-Barr virus-associated gastric cancer reveals intratumoral heterogeneity of PIK3CA mutations. *Ann Oncol* 28 (5), 1005-1014.
72. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Krusche P, Greiner A, Schreiber C, Nikolaus S, Gieger C, Strauch K, Lieb W, Rosenstiel P, Frings N, Fiebig A, Schreiber S, Franke A (2017) Genome-wide association analysis for chronic venous disease identifies EFEMP1 and KCNH8 as susceptibility loci. *Sci Rep* 7, 45652.
73. Epi4K Consortium; EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome Genome Project (2017) Application of rare variant transmission disequilibrium tests to epileptic encephalopathy trio sequence data. *Eur J Hum Genet* 25 (7), 894-899.
74. di Giuseppe R, Koch M, Schlesinger S, Borggrefe J, Both M, Müller HP, Kassubek J, Jacobs G, Nöthlings U, Lieb W (2017) Circulating selenoprotein P levels in relation to MRI-derived body fat volumes, liver fat content, and metabolic disorders. *Obesity (Silver Spring)* 25 (6), 1128-1135.
75. Häsler R, Venkatesh G, Tan Q, Flachsbarth F, Sinha A, Rosenstiel P, Lieb W, Schreiber S, Christensen K, Christiansen L, Nebel A (2017): Genetic interplay between human longevity and metabolic pathways - a large-scale eQTL study. *Aging Cell* 16 (4), 716-725.
76. Hinz S, Hendricks A, Wittig A, Schafmayer C, Tepel J, Kalthoff H, Becker T, Röder C (2017) Detection of circulating tumor cells with CK20 RT-PCR is an independent negative prognostic marker in colon cancer patients - a prospective study. *BMC Cancer* 17 (1), 53.
77. Ji SG, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, Kumasaka N, Atkinson EJ et al. (2017) Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 49 (2), 269-273.
78. Koch, M.; Freitag-Wolf, S.; Schlesinger, S.; Borggrefe, J.; Hov, J. R.; Jensen, M. K. et al. (2017): Serum metabolomic profiling highlights pathways associated with liver fat content in a general population sample. *Eur J Clin Nutr* 71 (8), 995-1001.
79. Marwitz S, Scheufele S, Perner S, Reck M, Ammerpohl O, Goldmann T (2017) Epigenetic modifications of the immune-checkpoint genes *CTLA4* and *PDCD1* in non-small cell lung cancer results in increased expression. *Clin Epigenetics* 9, 51.
80. Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, Kamlage B, Peter E, Schniewind B, González Maldonado S, Pilarsky C, Heidecke CD, Schatz P, Distler M, Scheiber JA, Mahajan UM, Weiss FU, Grützmann R, Lerch MM (2017) Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut* 67 (1), 128-137.

81. Munz M, Willenborg C, Richter GM, Jockel-Schneider Y, Graetz C, Staufenbiel I, Wellmann J et al. (2017) A genome-wide association study identifies nucleotide variants at SIGLEC5 and DEFA1A3 as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet* 26 (13), 2577-2588.
82. Richter G, Krawczak M, Lieb W, Wolff L, Schreiber S, Buyx A (2017) Broad consent for health care-embedded biobanking: understanding and reasons to donate in a large patient sample. *Genet Med* 20 (1), 76-82.
83. Rühlemann MC, Heinsen FA, Zenouzi R, Lieb W, Franke A, Schramm C. (2017): Faecal microbiota profiles as diagnostic biomarkers in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 66 (4), 753-754.
84. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, Stitzel NO, Masca NG, Jansen H, Kanoni S, Nelson CP et al. (2017) Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated with Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 69 (7), 823-836.