

# biovariance

DATA-DRIVEN DIAGNOSTICS



# Personalisierte Medizin Was ist heute schon möglich?

Dr. Josef Scheiber

28.09.2023

# The Bio Revolution

Four arenas of bio innovations



**Biomolecules**  
Mapping and engineering intracellular molecules



**Biosystems**  
Mapping and engineering cells, tissues, and organs



**Biomachine interfaces**  
Connecting nervous systems of living organisms to machines



**Biocomputing**  
Using cells and cellular components for computation

The scope and scale of the potential impact on economies and societies appear substantial

**60%** of the world's physical inputs could be made using biological means

**45%** of the world's disease burden could be addressed

**30%** of private-sector R&D spent in biology-related industries

Transformative new capabilities...

...with applications across domains

...but risks and issues to manage

- + Bio-based materials production
- + Personalized and precision products and services
- + Engineered organisms
- + Higher bio-based R&D productivity
- + Bio-machine interfaces and computing

Examples of applications

**Agriculture**  
Meats produced without animals



**Energy and materials**  
Synthetic silks produced by microbe factories

**Health**  
Monogenic diseases prevented at birth



**Consumers**  
Personalized diets based on your genome

- Self-replicating, bio crossing borders
- Unintended consequences
- Low barriers to potential misuse
- Hard to forge consensus
- Privacy and consent concerns
- Inequitable access or effects

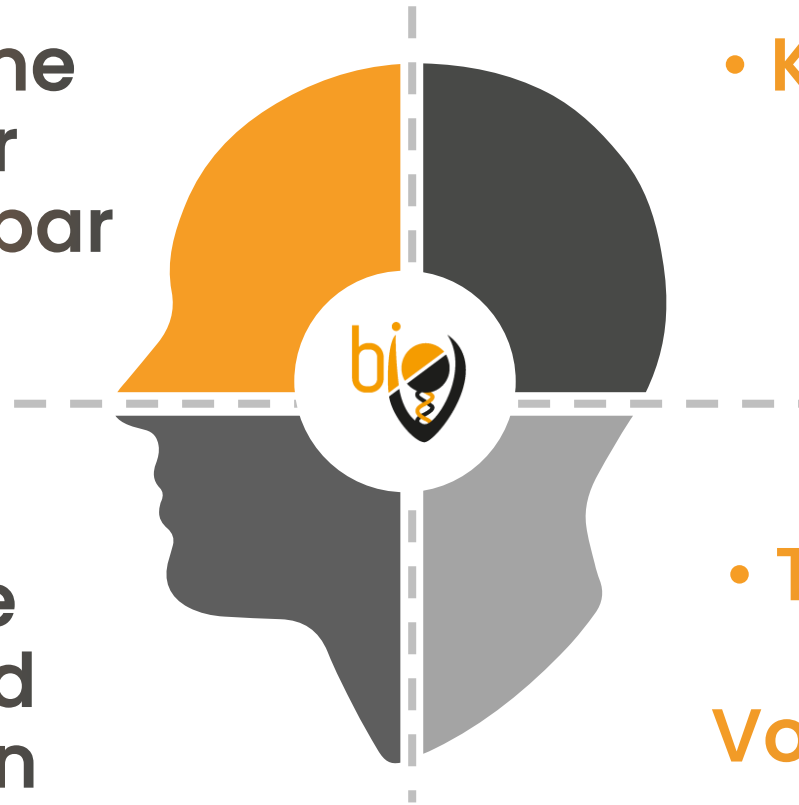
## Applying the Bio Revolution ...

Domain and examples	Arenas of innovation	Transformational capabilities
<p><b>Human health and performance</b></p> <p>Health optimization in future generations</p> <p>Gene drives to reduce vector-borne diseases</p> <p>Cell-, gene-, and RNA-based approaches to prevent, diagnose, and treat diseases</p> <p>Improvements in drug development and delivery</p>		<p>Increased control and precision</p> <p>Enhanced ability to engineer and reprogram human and non-human organisms</p> <p>Increased throughput and productivity of R&amp;D</p> <p>Growing potential for interfaces between biological systems and computers</p>
<p><b>Agriculture, aquaculture, and food</b></p> <p>Selective breeding of animals and plants</p> <p>CRISPR genetic engineering of plants</p> <p>Growth of plant-based protein and lab-grown meat</p> <p>Microbiome data to optimize agricultural inputs</p>		<p>Biological means for physical inputs</p> <p>Increased control and precision</p> <p>Enhanced ability to engineer and reprogram human and non-human organisms</p> <p>Increasing throughput and productivity of R&amp;D</p>
<p><b>Consumer products and services</b></p> <p>DTC genetic testing</p> <p>Microbiome-based beauty products</p> <p>Genetically engineered pets</p> <p>Personalized offering of health, nutrition, and fitness based on omics data</p>		<p>Increased control and precision</p> <p>Growing potential for interfaces between biological systems and computers</p>
<p><b>Materials, chemicals, and energy</b></p> <p>Development of new bioroutes for fabrics and dyes</p> <p>Improvement of existing fermentation processes for industrial enzymes</p> <p>Development of novel materials such as biopolymers</p> <p>Extraction of raw materials using microbes</p>		<p>Biological means for physical inputs</p> <p>Enhanced ability to engineer and reprogram human and non-human organisms</p> <p>Increasing throughput and productivity of R&amp;D</p>

# Viele Punkte fallen aktuell zusammen

- **Biomedizinische Daten immer Leichter verfügbar**

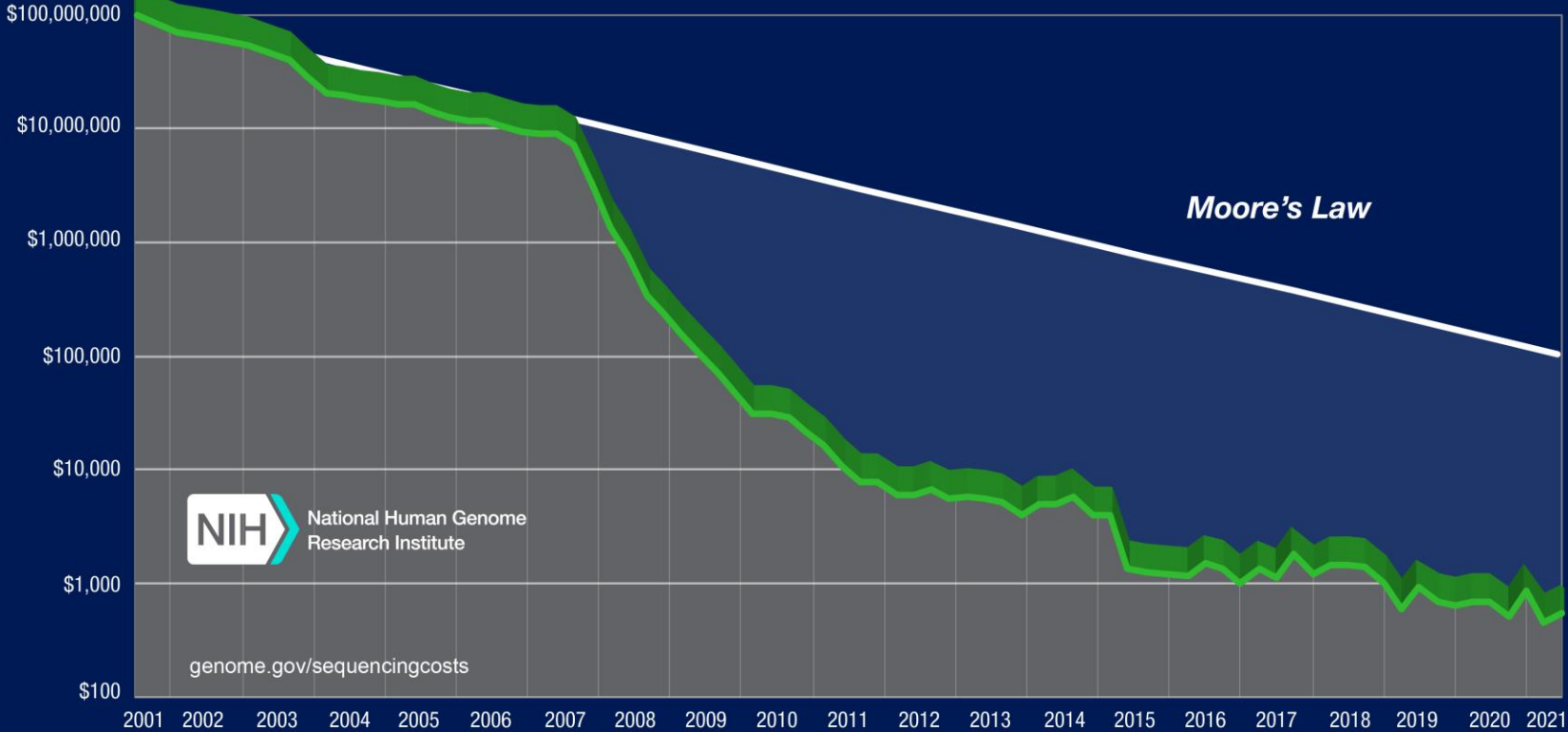
- **Fortschritte zielgerichtete Therapien und Anwendungen**

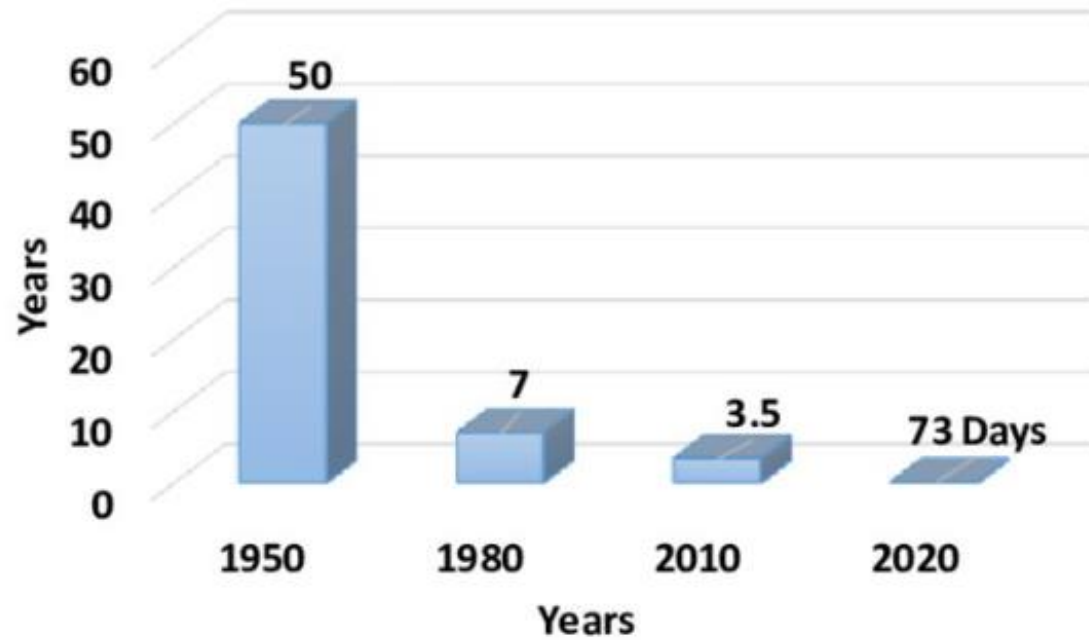


- **KI, "big data" und Rechenleistung**

- **Tiefes Verständnis biologischer Vorgänge/Krankheiten**

# Cost per Human Genome





## Figure

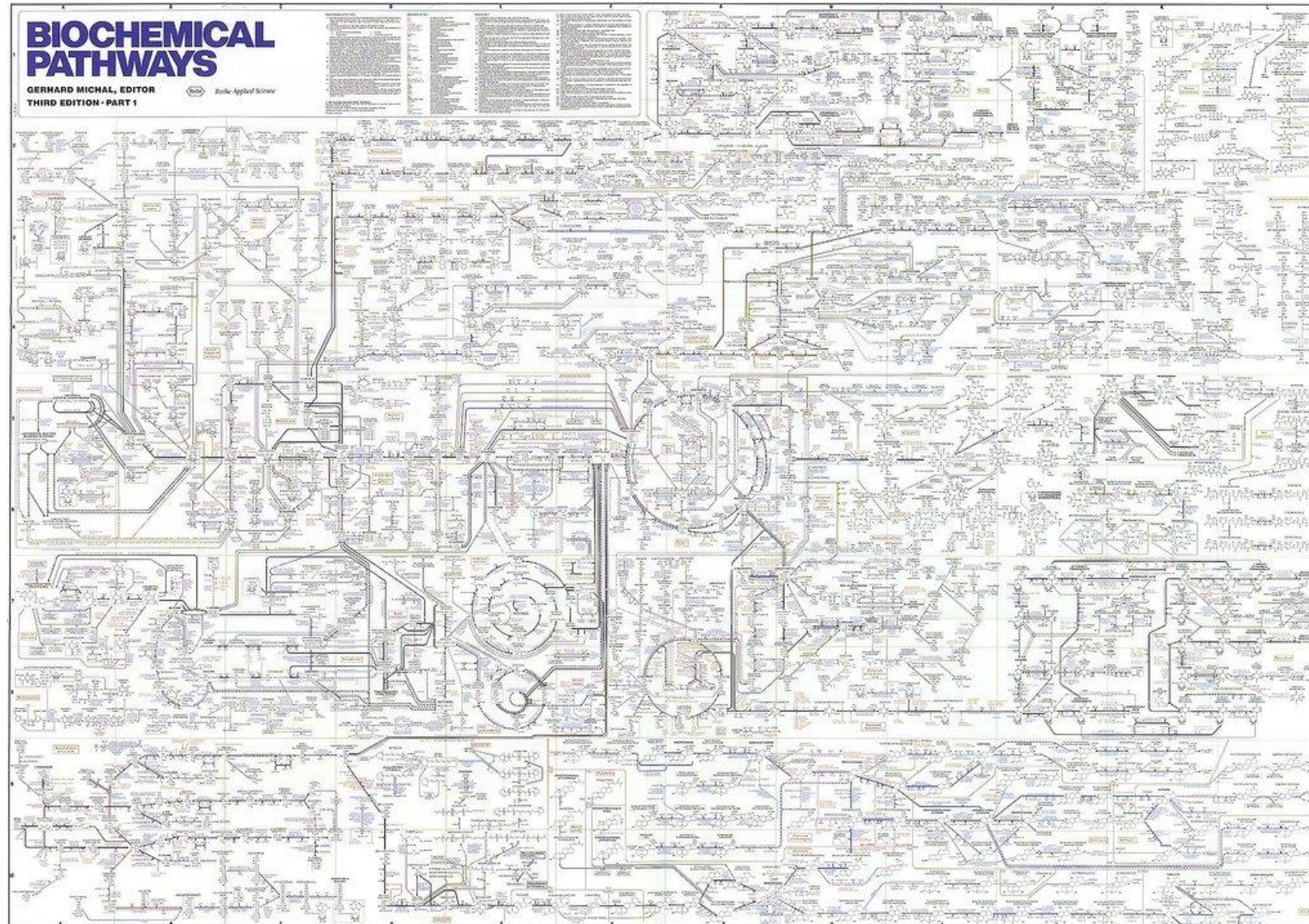
### Caption

Figure 2. Estimated Doubling Time of Medical Knowledge by Year. Students starting medical school in 2010 will master 6% of the knowledge available in 2020. Adapted from Denson, 2010. 17

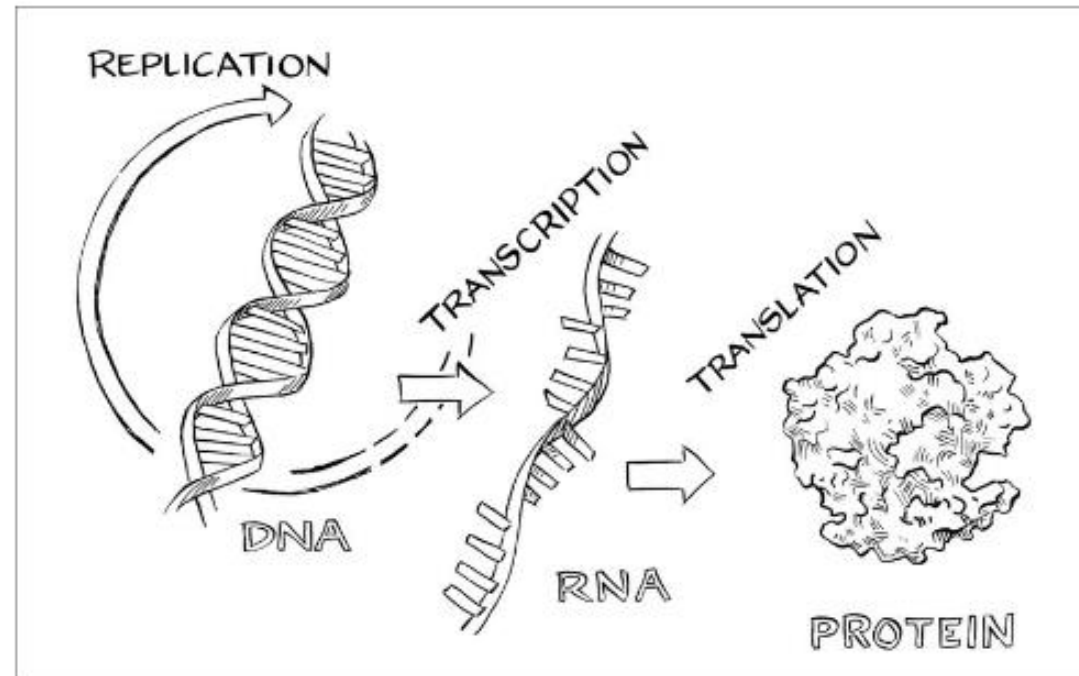
**48 Tage  
2022**

Available via license: [CC BY 3.0](#)  
Content may be subject to copyright.

# Detailliertes Verständnis



# Biologie ist eine Informationswissenschaft



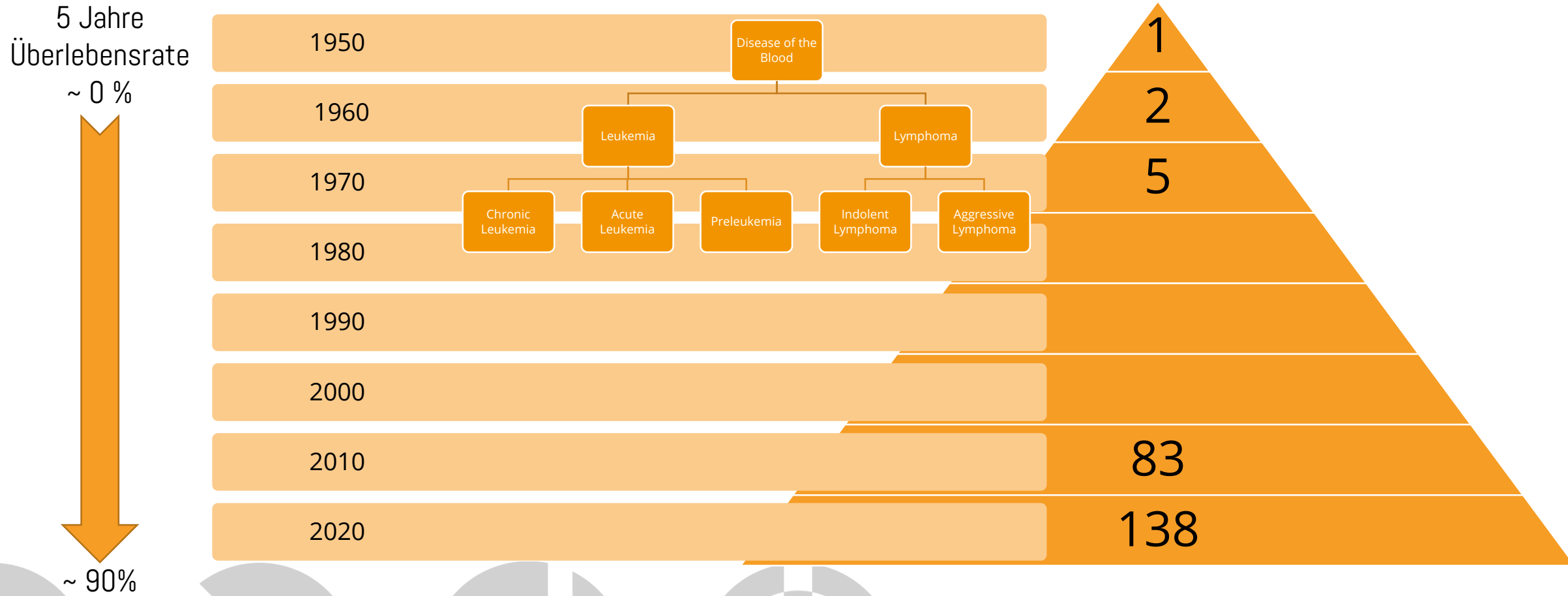
*The central dogma of molecular biology*



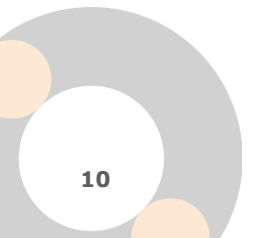
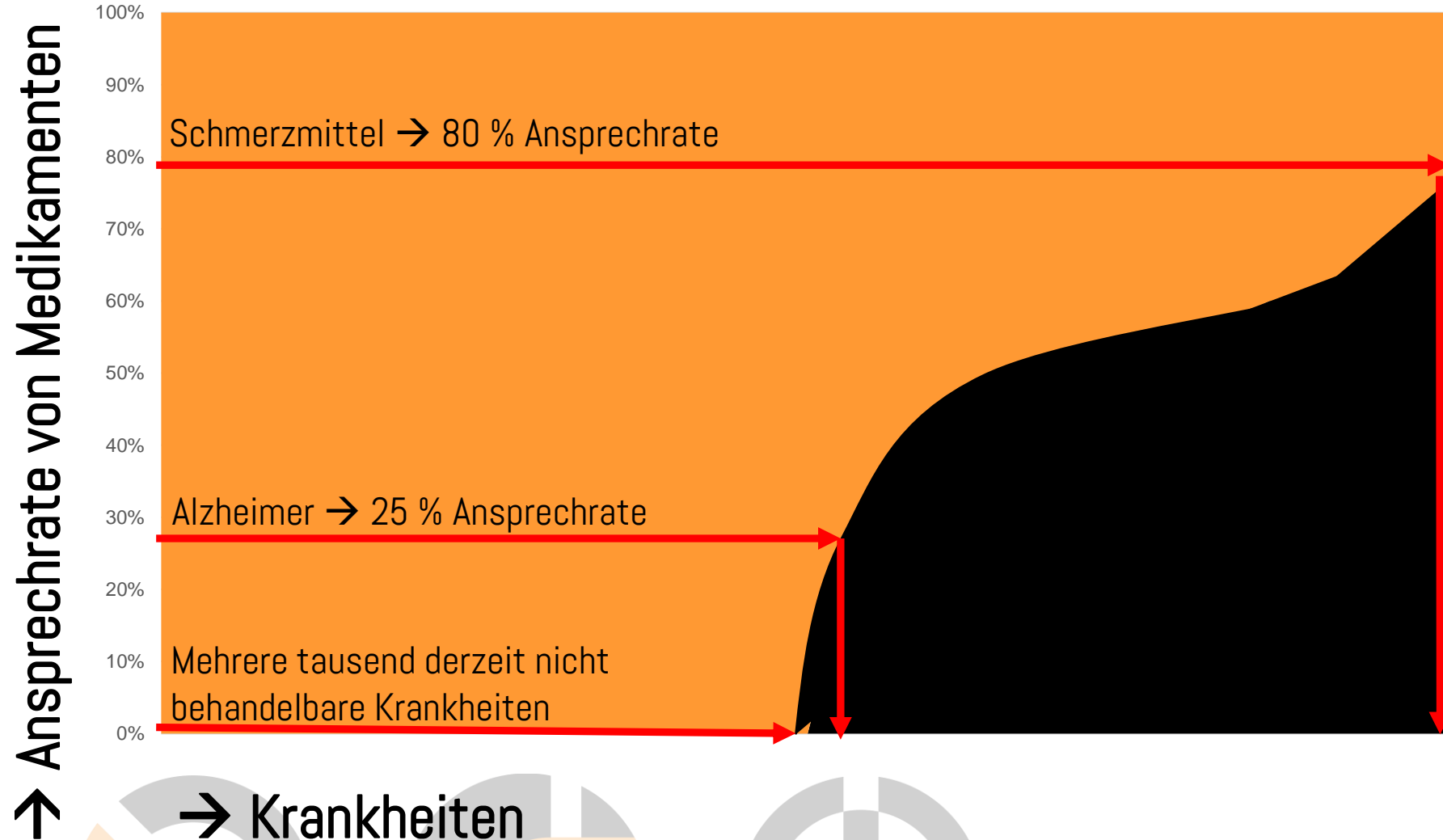
# Verständnis von Krankheiten wird immer besser

Beispiel:

Leukämie und Lymphom – Aus 1 Krankheit werden immer mehr die immer besser verstanden werden



# Wirkrate von Medikamenten

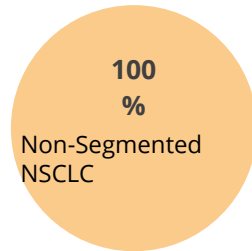


# Personalisierte Medizin

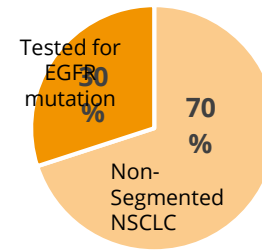
Therapien werden immer zielgerichteter

## Nichtkleinzelliger Lungenkrebs

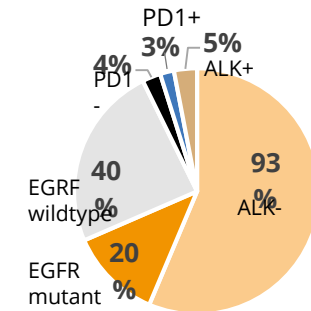
1996



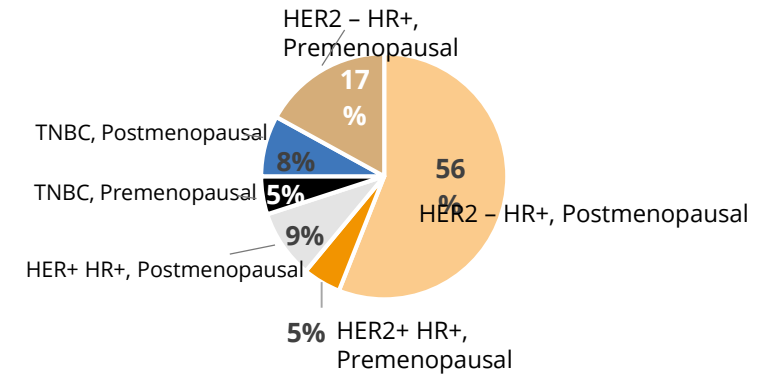
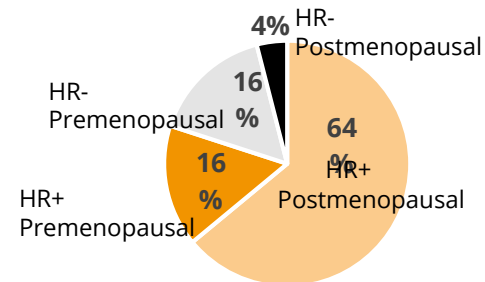
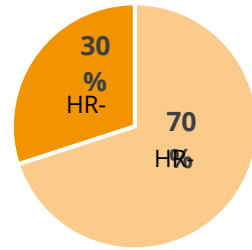
2006



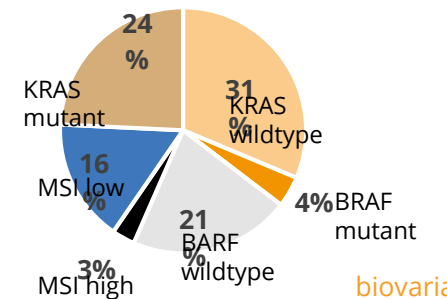
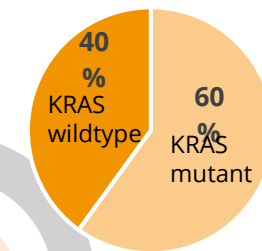
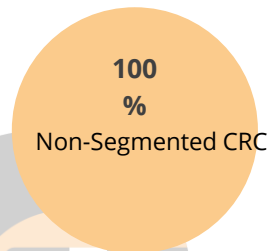
2016



## Brustkrebs



## Darmkrebs (CRC)



# Beispiel-Report

## In Silico Analysis and Interpretation of Tumor DNA Sequence Data

Name: XXX      Physician's Diagnosis: Ovarian cancer  
 Gender: Female      Sample: BRCA.bed, Sample\_2.bam  
 Age: 42      Date:

Aim of Analysis: Waiting for therapeutic decision → Olaparib?

## Therapeutic Recommendation

Because of the detection of the pathogenic variants p.R618Sfs\*8 and p.V1283Kfs\*2 detected within the protein coding region of BRCA1 and BRCA2 genes, respectively, a clear recommendation based on FDA guidelines regarding Olaparib can be given.

## Patient History (as provided by the patient)

## Therapeutic Indications

Drug Therapy	General FDA Approval	Likely Clinical Interpretations	Biomarker	References
Olaparib	Approved	Pathogenic	BRCA1 p.R618Sfs*8	FDA Guidelines
Olaparib	Approved	Pathogenic	BRCA2 p.V1283Kfs*2	FDA Guidelines

## Globally Recommended Therapies for Patient's Primary Tumor Type

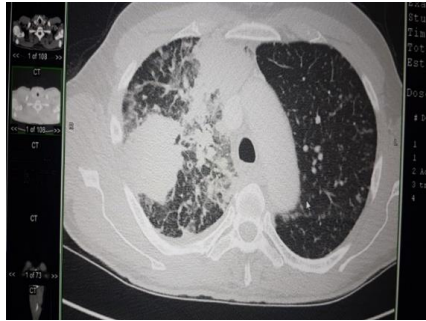
## Genomic Findings Having Likely Clinical Relevance

Biomarker	Position	CNS	Variant Class	Nucleotide Exchange	Amino Acid Exchange	Consequence	Significance (ClinVAR)	Variation Identifier	Impact	Genotype
BRCA1	17:41245694	NM_007300.3:c.1854delG_p.Arg618SerfsX8	deletion	agG/ag	R/X	frameshift	pathogenic	rs397507193	HIGH	0/1
BRCA2	13:32912338-32912339	NM_000059.3:c.3847_3848delGT_p.Val1283LysfsX2	deletion	acTGta/acta	TV/TX	frameshift	pathogenic	rs746229647 rs80359405	HIGH	0/1

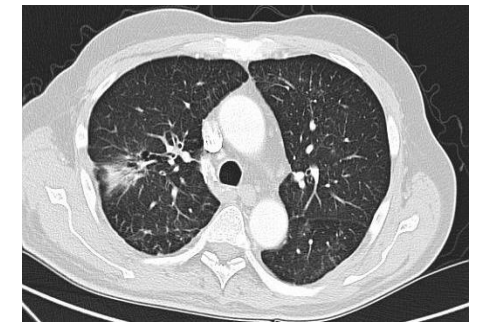
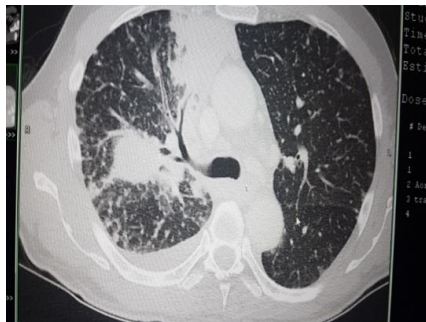
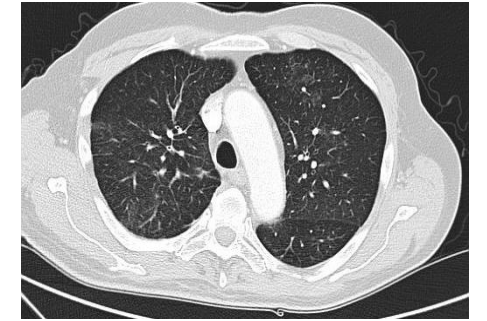
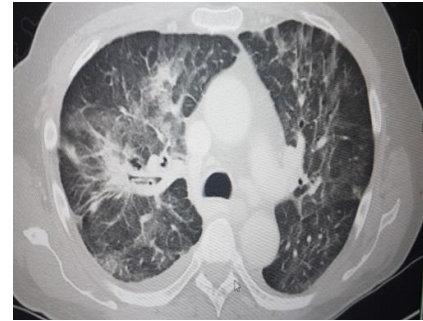


# Example

## ■ Molecular high-performance medicine in general health care



- Detection of ALK translocation
- Therapy: Alectinib



August

September

November

Dezember



1



2



3



4

[Check for updates](#)THERAPEUTIC ADVANCES in  
*Medical Oncology*

Case Report

## A new promising oncogenic target (p.C382R) for treatment with pemigatinib in patients with cholangiocarcinoma

Louisa Hempel<sup>1</sup>, Constantin Lapa, Alexander Dierks, Andreas Gaumann, Josef Scheiber, Julia Veloso de Oliveira, Patrick Philipp<sup>2</sup>, Cristina Oyarzun Laura, Stefan Wesarg, Sebastian Robert and Dirk Hempel

**Abstract:** Point mutations of the fibroblast growth factor receptor [FGFR]2 receptor in intrahepatic cholangiocarcinoma (iCC) are mainly of unknown functional significance compared to FGFR2 fusions. Pemigatinib, a tyrosine kinase inhibitor, is approved for the treatment of cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion/rearrangement. Although it is hypothesized that FGFR2 mutations may cause uncontrolled activation of the signaling pathway, the data for targeted therapies for FGFR2 mutations remain unclear. *In vitro* analyses demonstrated the importance of the p.C382R mutation for ligand-independent constitutive activation of FGFR2 with transforming potential. The following report describes the clinical case of a patient diagnosed with an iCC carrying a FGFR2 p.C382R point mutation which was detected in liquid, as well as in tissue-based biopsies. The patient was treated with pemigatinib, resulting in a sustained complete functional remission in fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography over 10 months to date. The reported case is the first description of a complete functional remission under the treatment with pemigatinib in a patient with p.C383R mutation.

**Keywords:** cholangiocarcinoma, FGFR2, mixed-all-nominated-in-one method, next-generation sequencing, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitor

Received: 8 May 2022; revised manuscript accepted: 22 August 2022.

### Introduction

Cholangiocarcinoma (CCA) accounts for 3% of upper gastrointestinal carcinomas.<sup>1</sup> The prognosis of the disease is poor, as most patients are diagnosed in an unresectable late stage. Clinically, extrahepatic CCA, which includes perihilar CCA and distal CCA is distinguished from intrahepatic CCA (iCC), which can be characterized by a different molecular profile and clinical presentation. With the increasing efforts of molecular diagnostics in the context of personalized medicine, CCAs could be further classified. It was shown

Based on findings of the FIGHT 202 trial, pemigatinib was recently approved in the United States and Europe for the treatment of patients with FGFR2 fusions and rearrangements.<sup>3,4</sup>

The FGFR belongs to the tyrosine kinase family and is a single-pass membrane protein consisting of three N-terminal immunoglobulin-like extracellular domains (D1–3), a transmembrane alpha helix domain and an intracellular tyrosine kinase domain (Figure 1).<sup>5</sup> Ligand binding of the fibroblast growth factor and a cofactor (heparin) is

*Ther Adv Med Oncol*  
2022, Vol. 14: 1–11  
DOI: 10.1177/  
17588359221125096  
© The Author(s), 2022.  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

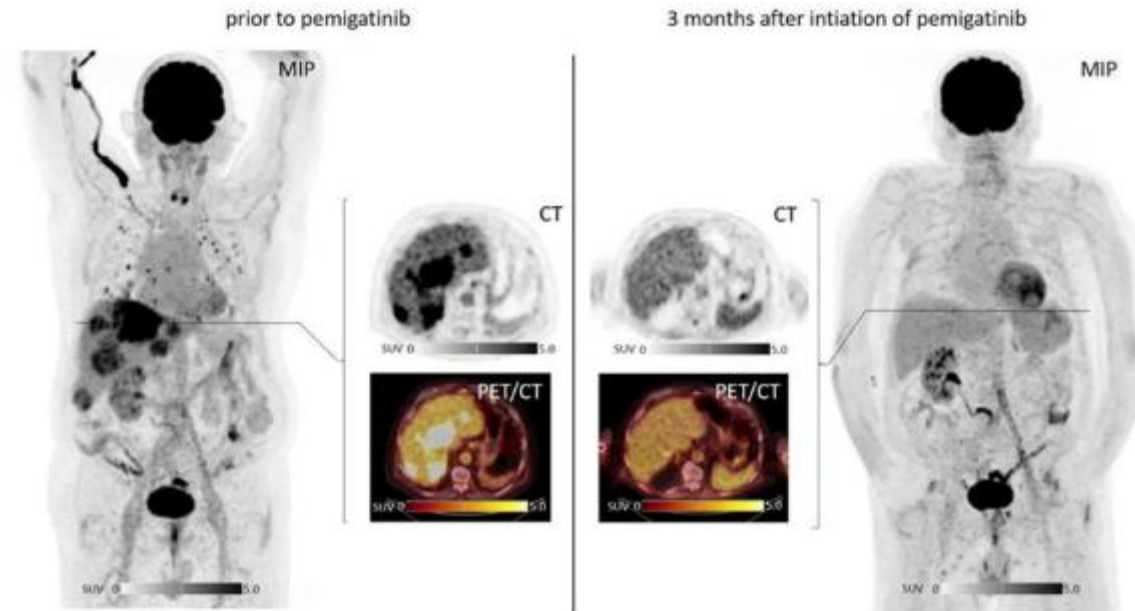
Correspondence to:  
Louisa Hempel  
Medical School, Sigmund  
Freud University,  
Freudplatz 3, Vienna 1020,  
Austria  
louisa.hempel@med.sfu.  
ac.at

Constantin Lapa  
Alexander Dierks  
University Hospital  
Augsburg, Department  
of Nuclear Medicine,  
Augsburg, Germany  
Andreas Gaumann  
Molekularpathologie  
Suedbayern, Kaufbeuren,  
Germany

Josef Scheiber  
Biovariance GmbH,  
Waldsassen, Germany  
Julia Veloso de Oliveira  
Patrick Philipp  
Fraunhofer Institute  
of Optoelectronics, System  
Technologies and Image  
Exploitation IOSB,  
Karlsruhe, Germany

Cristina Oyarzun Laura  
Stefan Wesarg  
Fraunhofer Institute  
for Computer Graphics  
Research IGD, Darmstadt,  
Germany

Sebastian Robert  
Rosenheim Technical  
University of Applied



**Figure 6.** Display of complete metabolic remission 3 months after initiation of pemigatinib. Shown are MIPs (outer columns), transaxial slices of CT (inner upper column) as well as fused PET/CT (inner lower column). The patient initially presented with multiple pulmonary as well as hepatic metastases. The follow-up imaging revealed complete metabolic resolution of all lesions. CT, computed tomography; MIPs, maximum intensity projections; PET, positron emission tomography.

## Aus der MHH

### Mit personalisierter Medizin gegen Depressionen

MHH-Psychiatrie koordiniert größte deutsche Studie zur Verbesserung der Depressionsbehandlung

Stand: 26. November 2022

Mit Biomarkern individuelle Diagnose- und Therapiewege finden – was in der Onkologie bereits funktioniert, soll auch in der Psychiatrie möglich werden. Unter der Leitung von Professor Dr. Heige Frieeling, dem stellvertretenden Leiter der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), startet jetzt ein nationaler Forschungsverbund, der die Behandlung von Depressionen stärker als bisher auf den einzelnen Patienten oder die einzelne Patientin zuschneiden will. Das Projekt mit dem Titel „Personalisierte, prädiagnostische, präzise und präventive Medizin zur Verbesserung der Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Prävention depressiver Erkrankungen“ (P4D) hat das Ziel, individualisierte Behandlungsansätze mit Hilfe von Biomarkern, aber auch Kernspintomografen, Herztromelmessungen und Schlafdiagnostik zu entwickeln.



Die Depression ist eine ernste Erkrankung, die das Denken, Fühlen und Handeln der Betroffenen tiefgehend beeinflusst. Copyright: Karin Kaiser / MHH

Während Patientinnen und Patienten mit Depressionen bislang alle nach dem gleichen Schema behandelt werden, soll im Rahmen von P4D passgenau bestimmt werden, welche Therapie für wen die richtige ist. An der Studie, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit zehn Millionen Euro über fünf Jahre gefördert wird, sind neben sieben Universitäten (MHH, Leibniz Universität Hannover, TU Braunschweig, Universität Greifswald, Universität Würzburg, Universität Kiel, Universität Frankfurt) auch das Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, die Stiftung Deutsche Depressionshilfe und das bayerische Unternehmen BioVariance beteiligt. Es ist das in Deutschland bislang größte Forschungsvorhaben zur qualitativen Verbesserung der Depressionsbehandlung.

#### Aktuell kann vielen Depressiven mit Standardtherapien nicht geholfen werden

Menschen mit Depressionen werden üblicherweise mit Medikamenten und/oder Psychotherapie behandelt. Doch nur etwa der Hälfte der Betroffenen kann auf diese Weise geholfen werden. „Das erste Antidepressivum, das im Rahmen einer Depressionstherapie verabreicht wird, wirkt beispielsweise nur bei jedem vierten bis fünften Patienten. Und außerdem haben Antidepressiva häufig starke Nebenwirkungen“, sagt Professor Frieeling, der das Forschungsprojekt P4D koordiniert. Statt wie bisher verschiedene Behandlungsverfahren auszuprobieren, soll es künftig möglich werden, schon zu Beginn der Depressionsbehandlung die für den Patienten optimale Therapie festzulegen. Professor Frieeling und seine Kooperationspartner wollen dadurch nicht nur erreichen, dass mehr Menschen mit Depressionen effektiver behandelt werden. Von personalisierten Therapieansätzen versprechen sie sich auch einen schnelleren Gewinn an Lebensqualität für die Erkrankten und hoffen, eine Chronifizierung der Depression vermeiden zu können.

#### Biomarker helfen bei der Depressionstherapie

P4D macht sich den Umstand zunutze, dass Depressive ganz unterschiedlich auf verschiedene Therapieformen ansprechen. Das liegt daran, dass sich hinter dem Krankheitsbild „Depression“ auf neurobiologischer Ebene unterschiedliche Erkrankungen verbergen. Die Absicht der Studie ist es, in einem ersten Schritt diese der Depression zugrunde liegenden Erkrankungen zu identifizieren. In einem zweiten Schritt werden spezifische Biomarker eingesetzt, um diese Erkrankungen bei jedem einzelnen Patienten zu bestimmen und anschließend zielgerichtet zu behandeln.

Großes Potenzial für eine personalisierte Depressionstherapie sieht Professor Frieeling im Zusammenhang mit dem bereits identifizierten Biomarker BDNF. Dabei handelt es sich um einen Marker, der vorhersagen kann, dass Patienten generell nicht auf Antidepressiva ansprechen werden. „Diese Patienten können wir dann sofort mit alternativen Methoden wie einer intensivierte Psychotherapie oder Stimulationsverfahren behandeln. So ersparen sie sich langwierige Behandlungsversuche mit auferst nebenwirkungsreichen Medikamenten, die ihnen nicht helfen“, erläutert Professor Frieeling. Ein Teilprojekt des Forschungsverbunds untersucht deshalb im Rahmen einer klinischen Studie, wie der BDNF-Marker als Bluttest die Versorgung depressiver Menschen verbessern kann.

Darüber hinaus sollen in den kommenden fünf Jahren weitere, neue Biomarker identifiziert werden.

#### 1.000 Betroffene werden in die Studie eingeschlossen

Für P4D werden rund 1.000 Patientinnen und Patienten an den fünf beteiligten Universitätskliniken in Hannover, Kiel, Greifswald, Würzburg und Frankfurt rekrutiert. Die Studie zeichnet sich dadurch aus, dass die Probanden umfassend untersucht und ganz unterschiedliche Parameter erfasst werden. „Wir erheben von allen Teilnehmenden Befunde mithilfe von Kernspintomografie, Elektroenzephalografie und Schlafanalysen. Doch auch körperliche Untersuchungen, verschiedene Fragebögen und Blutproben werden ausgewertet“, erklärt Professor Frieeling. Dazu gehört unter anderem eine Genomsequenzierung im sogenannten Long-Read-Verfahren, mit dem nahezu alle genetischen und epigenetischen Veränderungen erkannt werden können. Ein Patientenschatz, den die Stiftung Deutsche Depressionshilfe für das Forschungsvorhaben zusammenstellt, begleitet P4D kritisch und bringt die Sicht der Betroffenen ein.

#### Riesige Datenmengen müssen ausgewertet werden

Bei P4D werden nicht nur riesige Datenmengen erhoben, gespeichert und ausgewertet. Am Ende müssen die Ergebnisse auch für die Behandelnden und Behandler nutzbar gemacht werden. Dafür ist der Aufbau einer neuartigen technischen Infrastruktur notwendig, die es möglich macht, alle gesammelten Daten miteinander zu verknüpfen. Ein Teilprojekt des Forschungsverbunds widmet sich deshalb der Entwicklung von Algorithmen, mit deren Hilfe die verschiedenen der Depression zugrundeliegenden Erkrankungen bestimmt werden. Professor Frieeling ist davon überzeugt, dass Patientinnen und Patienten schon mittelfristig von den Forschungsergebnissen profitieren werden.

#### SERVICE:

Weitere Informationen erhalten Sie bei Professor Dr. Heige Frieeling, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, frieling.heige@mhh-hannover.de, Telefon (0511) 532-6840.

... und nach dem gleichen Schema behandelt werden, sondern im Rahmen von P4D passgenau bestimmt werden, welche Therapie für wen die richtige ist. An der Studie, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit zehn Millionen Euro über fünf Jahre gefördert wird, sind neben sieben Universitäten (MHH, Leibniz Universität Hannover, TU Braunschweig, Universität Greifswald, Universität Würzburg, Universität Kiel, Universität Frankfurt) auch das Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, die Stiftung Deutsche Depressionshilfe und das bayerische Unternehmen BioVariance beteiligt. Es ist das in Deutschland bislang größte Forschungsvorhaben zur qualitativen Verbesserung der Depressionsbehandlung.

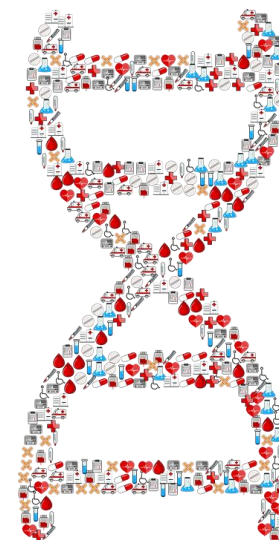




**2029**



**2029**

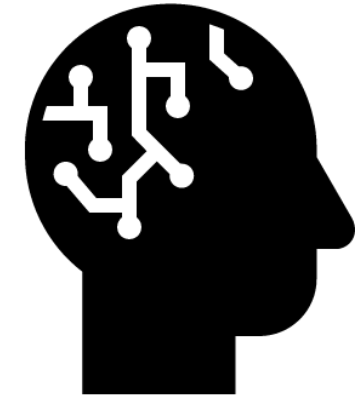


Krebs bald heilbar

# Kontext 5G?



POC-Diagnostik



Schnelle Interpretation

# biovariance

DATA - DRIVEN DIAGNOSTICS



Kornbühlstraße 28  
95643 Tirschenreuth

09631 30 89 200  
info@biovariance.com

[www.biovariance.com](http://www.biovariance.com)



# Unsere Mission

Unsere **Mission** ist die **Verbesserung** der **Gesundheit** und **Lebensqualität** von **Patienten** mit Hilfe der **Analyse** und **Interpretation** von **medizinischen Daten**.



# Unsere Vision

Unsere **Vision** ist die **Verlängerung** der menschlichen **Lebensdauer** durch eine **Vereinfachung** der **Behandlung** von **komplexen Erkrankungen**, damit Krebs-, Infektions-, neurodegenerative und psychische Erkrankungen zukünftig so **einfach therapierbar** sein werden wie eine normale Erkältung.